

DOCUMENTO

Indicazioni per l'armonizzazione degli intervalli terapeutici per i farmaci antifungini

Jessica CUSATO ¹ *, Alessia CAFARO ², Sara CAIROLI ³, Giuliana CANGEMI ²,
Dario CATTANEO ⁴, Antonello DI PAOLO ⁵, Pierantonio MENNA ⁶,
Raffaele SIMEOLI ³, Massimo TEMPESTILLI ⁷, Bianca M. GOFFREDO ³ per il Gruppo di Studio
SIBioC “Therapeutic Drug Monitoring e Personalizzazione della Terapia”

¹Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Ospedale Amedeo di Savoia, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia; ²U.O.C. Laboratorio Centrale di Analisi, Unità di Biochimica, Farmacologia e Screening Neonatale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; ³Laboratorio di Malattie Metaboliche I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia; ⁴Servizio Funzionale TDM, SC Patologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia; ⁵Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Pisa, Pisa, Italia; ⁶Facoltà Dipartimentale di Scienze e Tecnologie per l'Uomo e l'Ambiente, Università Campus Bio-Medico, Roma, Italia; ⁷UOSD Immunologia Cellulare e Farmacologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L. Spallanzani” IRCCS, Roma, Italia

*Autore di contatto: Jessica Cusato, Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Ospedale Amedeo di Savoia, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia. E-mail: jessica.cusato@unito.it

ABSTRACT

Indications for the harmonization of the therapeutic ranges for antifungal agents

Invasive fungal infections (IFIs) represent an increasingly significant clinical challenge, particularly in frail or immunocompromised patients and in those undergoing invasive treatments, where they remain associated with high mortality rates. The main species involved, *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., are responsible for complex infectious conditions that are often difficult to diagnose and treat promptly. In this context, antifungal prophylaxis in high-risk patients and targeted treatment of confirmed IFIs require optimal use of the available antifungal agents. Therapeutic drug monitoring of antifungal medications through the measurement of blood concentrations and the evaluation of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets offers a concrete opportunity to improve clinical outcomes, reduce adverse events, and limit the development of resistance. This document, prepared by the SIBioC Working Group “Therapeutic Drug Monitoring and Personalized Treatment”, aims to provide a guidance for harmonizing therapeutic ranges of the most commonly used antifungal agents, in light of current scientific evidence and clinical practice, with the goal of supporting healthcare professionals in the personalized management of antifungal therapy.

(Per citare questo articolo: Cusato J, Cafaro A, Cairolì S, Cangemi G, Cattaneo D, Di Paolo A, *et al.*; Gruppo di Studio SIBioC “Therapeutic Drug Monitoring e Personalizzazione della Terapia”. Indicazioni per l'armonizzazione degli intervalli terapeutici per i farmaci antifungini. *Biochim Clin* 2026 Jan 28. DOI: 10.23736/S0393-0564.25.00088-3)

Parole chiave: Infezioni fungine; Farmaci antifungini; Pazienti fragili.

Introduzione

Negli ultimi anni le infezioni fungine sistemiche (IFI) hanno assunto crescente rilevanza clinica per l'aumento dei pazienti "fragili" (trapiantati, oncologici, ricoverati in unità di terapia intensiva, portatori di cateteri venosi centrali, valvole cardiache, protesi, e simili) e per l'emergere di ceppi fungini resistenti ai farmaci antimicotici disponibili. L'impatto è testimoniato da tassi di mortalità ancora elevati, talvolta superiori al 40–50%.¹ Tra i soggetti a rischio più elevato figurano i pazienti con neutropenia prolungata (≤ 500 cellule/ μ L per ≥ 7 giorni), inclusi coloro con sindrome mielodisplastica, leucemia linfoblastica acuta, anemia aplastica o leucemia mieloide acuta durante chemioterapia di induzione.^{2, 3} I patogeni fungini più frequentemente identificati in questi pazienti sono *Aspergillus* spp. e *Candida* spp., entrambi possibile causa di IFI e di aumentato rischio di mortalità.^{4, 5} Le IFI, come l'aspergillosi e la candidiasi invasive, la mucormicosi, la meningite criptococcica, sono difficili da trattare a causa della necessità di un intervento terapeutico precoce e della possibile insorgenza di resistenze ai farmaci utilizzati. Pertanto, la profilassi antifungina primaria è *standard of care* nei pazienti ad alto rischio, mentre gli stessi agenti terapeutici vengono impiegati per il trattamento dell'infezione conclamata.⁶

Alla luce di tali evidenze, diventa fondamentale cercare di massimizzare le potenzialità delle molecole che abbiamo a disposizione nei nostri armamentari terapeutici. In tal senso, anche per gli antifungini, così come dimostrato per gli antibiotici,⁷ una buona conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD) può favorire un utilizzo ottimale delle terapie a disposizione. Massimizzare l'efficacia degli antifungini e contenere tossicità e resistenze richiede l'integrazione dei principi PK/PD con strategie di personalizzazione della dose. La variabilità di esposizione, le interazioni farmacologiche e gli indici terapeutici talora ristretti rendono cruciale l'uso appropriato del monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) per raggiungere gli obiettivi di esposizione associati a esito clinico favorevole. Le principali caratteristiche PK delle diverse molecole sono sintetizzate in Tabella I, a supporto delle decisioni terapeutiche.

Il presente documento a cura del Gruppo di Studio Societario "TDM e Personalizzazione della Terapia" ha lo scopo di fornire una panoramica aggiornata, tramite una revisione della letteratura relativa, delle conoscenze attualmente disponibili sul TDM dei farmaci antifungini, cercando di armonizzare gli intervalli terapeutici basati sulla misura delle concentrazioni ematiche o su target PK/PD,

TABELLA I.—Principali caratteristiche farmacocinetiche degli antifungini utilizzati per le micosi sistemiche.

Farmaco	Emivita, ore	Volume di distribuzione, L	Legame proteico
Amfotericina B	100-150	300	>95%
Fluconazolo	27-37	50	12-20%
Isavuconazolo	80-130	450	>95%
Itraconazolo	21-64	>700	>95%
Voriconazolo	6-9	350	55-60%
Posaconazolo	25-31	>700	>95%
Anidulafungina	20-25	40	>95%
Caspofungina	9-11	10	>95%
Micafungina	18-20	15	>95%

al fine di favorire un efficace trattamento antifungino nella pratica clinica quotidiana.

Metodi

La presente revisione ha avuto l'obiettivo di identificare e sintetizzare le evidenze riguardanti l'impiego clinico del TDM dei farmaci antifungini, con particolare attenzione agli obiettivi terapeutici e alle condizioni che ne giustificano l'utilizzo in pratica clinica.

Criteri di eleggibilità

Sono stati inclusi:

- lavori primari, revisioni, linee guida, *consensus papers* e *position statements* pubblicati su riviste *peer-reviewed*;

- lavori che riportavano obiettivi terapeutici (concentrazioni plasmatiche o indici PK/PD) per almeno un antifungino utilizzato nel trattamento o nella profilassi delle IFI;

Sono stati esclusi:

- articoli non pertinenti al TDM degli antifungini in ambito clinico;

- pubblicazioni in lingue diverse dall'inglese;

- studi preclinici, *in vitro* o su modelli animali privi di correlazione clinica;

- lavori senza informazioni sufficienti sui parametri di interesse.

Strategia di ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta consultando le seguenti banche dati:

- PubMed/MEDLINE: per lavori primari, revisioni, linee guida e casi clinici;

- Scopus e Web of Science: per l'identificazione di citazioni incrociate e lavori pertinenti;

- Embase: per includere studi farmacologici e clinici rilevanti non indicizzati in PubMed;

- linee guida internazionali delle Società scientifiche coinvolte (Infectious Diseases Society of America [IDSA], European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID], European Conference on Information Literacy [ECIL], International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology [IATDMCT]) accessibili tramite i rispettivi siti ufficiali;⁸⁻¹³

- agenzie regolatorie: European Medicines Agency (EMA) e Food and Drug Administration (FDA) per informazioni autorizzative e documentazione tecnica dei farmaci antifungini.

Sono stati utilizzati termini MeSH (Medical Subject Headings) e parole chiave libere combinati con operatori booleani AND/OR. I principali termini utilizzati includevano:

- “antifungal agents” OR “triazoles” OR “echinocandins” OR “amphotericin B”;
- AND “therapeutic drug monitoring” OR “TDM”;
- AND “pharmacokinetics”;
- AND “target concentration” OR “therapeutic range” OR “Cmin” OR “AUC/MIC”;
- AND “clinical efficacy” OR “toxicity”.

La ricerca è stata aggiornata a novembre 2024.

Applicazione dei principi PRISMA

Per garantire trasparenza e riproducibilità, sono stati applicati i seguenti elementi PRISMA, compatibili con l'approccio narrativo della revisione:

- definizione preventiva della domanda di ricerca e degli obiettivi;
- criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti;
- screening sistematico di titoli e abstract seguito da valutazione del testo completo;
- estrazione strutturata dei dati relativi agli obiettivi terapeutici e popolazioni speciali.

La valutazione del rischio di bias e una sintesi quantitativa dei risultati non sono state eseguite, poiché non compatibili con la finalità operativa di armonizzazione delle raccomandazioni sul TDM.

Risultati

Triazoli

I triazoli sono cardine nella prevenzione e nel trattamento delle IFI nei pazienti immunocompromessi. Agiscono inibendo la sintesi di ergosterolo mediante blocco della 14 α -demetilasi (CYP51) fungina, essenziale per l'integrità della membrana cellulare. Presentano tuttavia elevata variabilità farmacocinetica interindividuale, indici terapeutici

talora ristretti e frequenti interazioni, in particolare ad esempio voriconazolo e posaconazolo. In questo contesto, il TDM consente di ridurre il rischio di sottoesposizione (fallimento) e di sovraesposizione (tossicità), con particolare utilità in pediatria, condizioni critiche, obesità e disfunzioni d'organo.¹⁴ Evidenze recenti supportano un uso selettivo del TDM anche per isavuconazolo.^{15, 16} Utilizzando il monitoraggio dei livelli di farmaco con risultati tempestivi, il curante è in grado di individualizzare il dosaggio del farmaco per migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità. Il monitoraggio farmacologico dei triazoli è incluso nelle linee guida della IDSA per aspergillosi e candidosi.⁸ Si raccomanda il prelievo a 1-2 settimane dopo l'avvio della terapia immediatamente prima della somministrazione della dose successiva, per misurare la concentrazione minima (trough), con ripetizioni della determinazione previste in caso di modifiche del dosaggio o della formulazione, introduzione o sospensione di farmaci interagenti, sospetto fallimento terapeutico o scarsa aderenza. Anche pazienti con alterazioni della clearance epatica e/o renale possono beneficiare del monitoraggio.^{17, 18} Per fluconazolo, l'evidenza corrente non supporta il TDM routinario.

Isavuconazolo

È un triazolico di seconda generazione ad ampio spettro, attivo contro aspergillosi invasive e mucormicosi. È autorizzato negli adulti dal 2015; la FDA ha esteso l'uso ai pazienti pediatrici nel 2023 e l'EMA nel 2024 per soggetti ≥ 1 anno. È disponibile in formulazione endovenosa e orale, con somministrazione una volta al giorno.

Gli studi SECURE e VITAL hanno evidenziato una farmacocinetica lineare e dose-proporzionale, una variabilità interindividuale relativamente modesta, un profilo di sicurezza favorevole e una minor incidenza di interazioni mediate dal CYP3A rispetto ad altri azoli.¹⁹⁻²⁶ Oltre il 90% dei pazienti trattati negli studi clinici ha raggiunto la concentrazione minima (Cmin) $>1,0$ mg/L, senza associazioni concentrazione-efficacia o concentrazione-tossicità.^{19-23, 25, 26} L'assorbimento non è influenzato da cibo né da inibitori della pompa protonica.²⁷ Tali evidenze hanno inizialmente portato a non raccomandare il TDM routinario.

I dati derivati da studi di fase III, tuttavia, riflettono condizioni cliniche controllate che non sempre rappresentano la real-life.²⁴ Nella pratica clinica, infatti, la variabilità aumenta in specifiche popolazioni e possono verificarsi fallimenti terapeutici associati a concentrazioni subottimali.²⁴ Tra i contesti maggiormente a rischio si annoverano: obesità, insufficienza epatica, età <18 anni (in particolare pazienti ≤ 35 kg, con frequenti picchi fuori intervallo),^{26, 28-30}

procedure come ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o terapia renale sostitutiva (RRT) con riduzione delle concentrazioni: 0,9 vs. 3 mg/L),³¹⁻³⁴ somministrazione tramite sondino (capsule aperte), comorbidità critiche e infezioni da patogeni con concentrazione minima inibente (MIC) elevata (≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ come *Fusarium* spp.).³⁵ Correlazioni lineari significative sono state osservate tra minimum blood plasma concentration (C_{min}) e area under the plasma concentration-time (AUC₀₋₂₄); sesso femminile e Body Mass Index (BMI) influenzano significativamente l'esposizione.^{28, 36}

Essendo il farmaco un inibitore moderato del CYP3A4/5, il TDM è consigliabile durante co-somministrazione con immunosoppressori quali tacrolimus, sirolimus, ciclosporina e micofenolato.²⁴ Nei pazienti trapiantati sono state riportate interazioni anche con gli inibitori della calcineurina, seppur in misura minore rispetto ad altri azoli. Rispetto ad altre terapie antifungine, l'impiego concomitante di farmaci come ruxolitinib e venetoclax mostra una variabilità ridotta, e non sembra esserci un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca (QTc) come osservato con altri triazoli, bensì una riduzione.^{37, 38}

In considerazione di tali elementi, il trattamento guidato dal TDM dovrebbe essere proposto in presenza di MIC elevate, somministrazione attraverso sondini, comorbidità rilevanti, infezioni refrattarie o procedure in grado di alterare la farmacocinetica (ECMO e RRT), oltre che in caso di sospetto fallimento terapeutico, epatotossicità inspiegabile, scarsa aderenza, politerapia, obesità ed età pediatrica <18 anni.^{31, 32, 35} In aggiunta, numerosi autori suggeriscono il TDM in condizioni cliniche selezionate quali mucormicosi disseminata, insufficienza epatica, grave patologia gastrointestinale o coinvolgimento del sistema nervoso centrale, dove è richiesta un'esposizione sistemica più elevata.^{13, 31-33} Il TDM può inoltre risultare utile nel verificare il raggiungimento dell'intervallo terapeutico dopo intensificazione del dosaggio in infezioni potenzialmente letali, quali mucormicosi rinocerebrale, caratterizzate da elevati valori di MIC e scarsa penetrazione cerebrale.²⁵

A tale proposito, alcuni autori hanno suggerito che il TDM può essere indicato per garantire l'efficacia in casi clinici selezionati (come mucormicosi disseminata, insufficienza epatica, pazienti con gravi malattie gastroenterali e malattie del sistema nervoso centrale).^{24, 39-41} Il TDM è spesso giustificato anche dalla necessità di verificare il raggiungimento dell'intervallo terapeutico dopo l'intensificazione della dose per infezioni potenzialmente letali. Ad esempio, le mucormicosi rinocerebrali sono improbabili da controllare con una bassa esposizione plasmatica

(1 mg/L), a causa dei valori elevati di MIC e della bassa penetrazione cerebrale.

Le linee guida ESCMID e IATDMCT non raccomandano il TDM routinario, ma ne riconoscono il possibile beneficio in situazioni selezionate.^{11, 42, 43} Concentrazioni plasmatiche superiori alla MIC abituale (0,5-1,0 mg/L) risultano generalmente adeguate per aspergillosi, mucormicosi,⁴⁴ criptococchi e funghi filamentosi dimorfici, con minori evidenze nella candidiasi invasiva.⁴⁵ Valori di C_{min} >1,0 mg/L sono ritenuti ragionevoli per l'efficacia, nonostante un target PD definitivo non sia stato identificato.⁴⁶ A supporto del razionale PK/PD, il rapporto AUC/MIC >25-50 è stato proposto come indice di efficacia in modelli preclinici.^{47, 48}

Il TDM di isavuconazolo può essere indicato anche in caso di concentrazioni al di fuori dell'intervallo 2-5 mg/L. Ad oggi non è stata identificata una chiara associazione tra esposizione sistemica e tossicità, sebbene una soglia pari a 4,6-5,1 mg/L possa rappresentare un potenziale limite di sicurezza, in particolare per il rischio di tossicità gastrointestinale.^{23, 29, 44, 49-51} Gli eventi avversi più comuni, non specifici, sono generalmente lievi (1-2%), mentre il tasso di interruzione per epatotossicità è riportato intorno al 5%, confermando una migliore maneggevolezza rispetto ad altri azoli.^{52, 53} Non è necessario un aggiustamento della dose per insufficienza renale, mentre il farmaco non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione epatica.^{40, 51} Uno studio di coorte ha evidenziato una significativa riduzione dei livelli plasmatici durante ECMO/RRT, suggerendo la necessità di adeguamenti posologici guidati dal TDM.³⁴

In conclusione, il TDM di isavuconazolo è consigliato in pazienti obesi, pediatrici, con insufficienza epatica moderata, in terapia extracorporea o in caso di sospetta sottoesposizione o tossicità. Considerata la lunga emivita di isavuconazolo (circa 130 ore), il campionamento ai fini del TDM dovrebbe avvenire una volta raggiunto lo steady-state: dopo 5-7 giorni in presenza di dose di carico e dopo 10-14 giorni in assenza di dose di carico, con prelievo immediatamente prima della dose successiva (Tabella II).^{48, 54}

Posaconazolo

È un antifungino triazolico di seconda generazione che, grazie alla sua elevata efficacia, rappresenta il farmaco di prima scelta per la profilassi dell'aspergillosi polmonare (PAP).⁵⁵ Nei pazienti ematologici sottoposti a profilassi prolungata è raccomandato il TDM.¹⁴

La farmacocinetica del posaconazolo è caratterizzata da una significativa variabilità inter- e intra-individuale, soprattutto con le formulazioni orali.⁵⁶ Numerosi studi hanno riportato concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche

TABELLA II.—*Raccomandazioni TDM isavuconazolo*.^{48, 54}

Farmaco	Concentrazioni minime target (C_{min})	PK/PD obiettivo di efficacia	Tossicità	Tempo di prelievo	Forza delle raccomandazioni (SoR)	Qualità delle evidenze (QoE)
Isavuconazolo capsule rigide ^{48, 54}	1-4 mg/L	fAUC ₀₋₂₄ / MIC >25-50	>4,8 mg/L	5-7 giorni dopo la somministrazione della dose da carico; 10-14 giorni senza una dose di carico;	Non applicabile	Non applicabile
Isavuconazolo EV ^{48, 54}	1-4 mg/L	fAUC ₀₋₂₄ / MIC >25-50	>4,8 mg/L	5-7 giorni dopo la somministrazione della dose da carico; 10-14 giorni senza una dose di carico;	Non applicabile	Non applicabile

TDM: monitoraggio terapeutico dei farmaci; EV: endovenoso; MIC: minima concentrazione inibente; AUC: area under the curve; PK: pharmacokinetic; PD: pharmacodynamic.

(<0,7 mg/L) in una quota elevata di pazienti trattati con la sospensione orale, la cui biodisponibilità risulta limitata e non lineare. Tale variabilità è accentuata in presenza di mucosite, diarrea, malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) o in caso di alterato assorbimento gastrointestinale.^{57, 58} Le nuove formulazioni, compresse a rilascio ritardato ed endovenosa, presentano un profilo farmacocinetico più prevedibile, consentendo di raggiungere concentrazioni terapeutiche più stabili nella maggior parte dei pazienti.^{59, 60} È tuttavia opportuno ricordare che la formulazione endovenosa contiene sulfobutiletere- β -ciclodestrina sodi-

ca (SBECD), che richiede cautela nei pazienti con insufficienza renale severa, per il rischio di accumulo.

Indipendentemente dalla formulazione, il TDM di posaconazolo è raccomandato nei pazienti sottoposti a profilassi o trattamento di IFI che presentino condizioni cliniche in grado di alterare l'assorbimento o il metabolismo del farmaco. Ciò include soggetti con obesità, patologie gastrointestinali, o in trattamento con terapia sostitutiva renale. Il monitoraggio è inoltre indicato nei pazienti in poli-farmacoterapia, per la gestione delle interazioni dovute all'inibizione del CYP3A4. Il TDM assume partico-

TABELLA III.—*Raccomandazioni per il TDM degli antifungini triazolici e echinocandine*.^{6, 19-21, 26, 48, 54, 62-64}

Farmaco	Target - efficacia	Soglia di tossicità	Target PK/PD	Tempo di prelievo	SoR	QoE
Isavuconazolo ^{48, 54} • compresse • fiale EV	C_{min} >1-4 mg/L	C_{min} >4,8 mg/L	fAUC ₀₋₂₄ / MIC >25-50	5-7 giorni dopo la dose da carico; 10-14 giorni senza la dose da carico	NA	NA
Itraconazolo ⁴⁸ • compresse • fiale EV	C_{min} $\geq$ 0,5 mg/L (profilassi); C_{min} $\geq$ 1 mg/L (trattamento)	C_{min} >3-4 mg/L (cromatografia)	Non stabiliti	5-7 giorni dopo la dose da carico; 10-14 giorni senza la dose da carico	B	II
Posaconazolo ^{6, 19-21, 26} • sosp. orale • compresse • fiale EV	C_{min} $\geq$ 0,7 mg/L (profilassi); C_{min} $\geq$ 1-1,5 mg/L (trattamento)	C_{min} >3-3,75 mg/L	fAUC ₀₋₂₄ / MIC >25-50	5 giorni dopo la dose da carico; 7 giorni senza la dose da carico, dopo eventuale modifica della dose	B	II
Voriconazolo ^{4, 14-17} • compresse • fiale EV	C_{min} $\geq$ 0,5 mg/L (profilassi); C_{min} $\geq$ 1-2 mg/L (trattamento)	C_{min} >4-5,5 mg/L	Aspergillosis: fAUC ₀₋₂₄ / MIC >25 C_{min} /MIC: 2-5 mg/L	2 giorni dopo la dose da carico; 5 giorni senza la dose da carico	A	I-II
Caspofungina ^{62, 63} • fiale EV	C_{max} >5-10 mg/L	Non stabilita	C_{max} /MIC >10 fAUC ₀₋₂₄ /MIC >250	2-3 giorni dopo la dose da carico, 4 giorni dopo eventuale modifica della dose	C	III
Anidulafungina ⁶² • fiale EV	C_{max} >5-10 mg/L	Non stabilita	C_{max} /MIC >10	4 giorni dopo la dose da carico, 5 giorni dopo eventuale modifica della dose	C	IV
Micafungina ^{62, 64} • fiale EV	C_{max} >5-10 mg/L	Non stabilita	C_{max} /MIC >10 fAUC ₀₋₂₄ / MIC >140	4 giorni dopo la dose da carico, 4 giorni dopo eventuale modifica della dose	C	IV

TDM: monitoraggio terapeutico dei farmaci; EV: endovenoso; MIC: minima concentrazione inibente; AUC: area under the curve; PK: pharmacokinetic; PD: pharmacodynamic.

lare rilievo anche in presenza di epatotossicità o pseudoperaldosteronismo, condizioni potenzialmente correlate a una sovraesposizione sistemica al farmaco.⁶¹ In caso di sospetta tossicità da sovradosaggio, la determinazione plasmatica può guidare l'aggiustamento posologico più appropriato (Tabella III).^{6, 19-21, 26, 48, 54, 62-65}

Affinché le determinazioni plasmatiche siano clinicamente significative, devono essere definite soglie di riferimento specifiche per ciascuna popolazione e rispettate alcune condizioni operative. Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo devono essere misurate allo stato stazionario, che può variare in funzione della modalità di somministrazione.⁴⁸

Si raccomanda il prelievo:

- 5 giorni dopo la somministrazione della dose di carico;
- 7 giorni dopo in assenza di dose di carico, dopo aggiustamento posologico, o in seguito all'introduzione o sospensione di farmaci interagenti.

Le concentrazioni target sono generalmente $\geq 0,7$ mg/L in profilassi e $\geq 1,0-1,25$ mg/L nel trattamento delle IFI.

Voriconazolo

Voriconazolo è un antifungino ad ampio spettro impiegato nel trattamento di diverse infezioni fungine invasive, tra cui aspergillosi, candidosi e altre infezioni fungine emergenti. Il farmaco presenta un'elevata variabilità farmacocinetica intra- e inter-paziente,⁶⁶ particolarmente evidente nei soggetti in condizioni critiche, nei pazienti sottoposti a terapie dialitiche o a ossigenazione extracorporea.^{12, 67} Tale variabilità, dovuta in gran parte al metabolismo non lineare mediato da CYP2C19 e alle interazioni farmacologiche, rende necessaria una stretta personalizzazione della terapia. Per queste ragioni, il monitoraggio terapeutico del voriconazolo è raccomandato di routine, con l'obiettivo di ottimizzare l'efficacia clinica e ridurre il rischio di tossicità.⁶⁸ Nei modelli preclinici, l'efficacia è associata al rapporto PK/PD $fAUC_{0-24}/MIC \geq 25-50$, mentre nella pratica clinica si utilizza comunemente la Cmin come parametro surrogato;⁶⁹ quando disponibile, può essere impiegato anche il rapporto Cmin/MIC.⁷⁰

I campioni per il TDM devono essere prelevati immediatamente prima della somministrazione della dose successiva, preferibilmente:

- al 5° giorno di trattamento, o al 2° giorno se è stata somministrata una dose di carico;
- dopo un aggiustamento posologico;
- in caso di inizio o sospensione di farmaci con potenziale di interazione.

Per massimizzare l'efficacia, la Cmin dovrebbe essere compresa tra 1 e 5,5 mg/L per la maggior parte delle IFI.^{48, 68} Valori superiori a 4-6 mg/L sono invece associati a un incremento del rischio di neurotossicità ed epatotossicità.^{46, 71} In termini di farmacodinamica, un Cmin/MIC compreso tra 2 e 5 risulta correlato alla massima probabilità di risposta,⁷⁰ e alcuni esperti raccomandano Cmin > 2 mg/L per il trattamento dell'aspergillosi invasiva.⁷² Anche nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati, concentrazioni minime ≥ 1 mg/L sono associate a un maggiore tasso di successo terapeutico, mentre il rischio di eventi avversi cresce per valori di Cmin > 3 mg/L (Tabella III).^{73, 74}

Echinocandine

Questi farmaci hanno rappresentato un importante progresso nella terapia delle infezioni fungine invasive, con la prima caspofungina introdotta nel 2001. Agiscono inibendo l'enzima 1,3-beta-glucano-sintasi, essenziale per la sintesi della parete cellulare dei funghi. Rispetto ai triazoli, mostrano un'attività significativa anche in presenza di biofilm, un prolungato effetto post-antifungino e un buon profilo di tollerabilità.⁶² Negli ultimi anni, le echinocandine hanno visto un aumento delle prescrizioni, in particolare per candidemia e altre infezioni profonde da *Candida* spp. La maggior parte delle linee guida internazionali raccomanda una echinocandina come terapia iniziale. Tuttavia, si segnala un aumento progressivo della resistenza acquisita, soprattutto in *Candida glabrata*, che può sviluppare rapidamente mutazioni associate a un incremento della MIC.⁷⁵

Per tutte le echinocandine, i principali predittori PK/PD di risposta alla terapia *in vitro* sono i rapporti AUC/MIC e Cmax/MIC (Tabella III). Vengono somministrate a dose fissa, generalmente per via endovenosa, con un legame proteico superiore al 95%. Non subiscono un metabolismo significativo a livello dei CYP epatici e non modulano enzimi epatici, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche. Nessuna dose deve essere aggiustata in caso di insufficienza renale.⁶²

Le caratteristiche delle singole molecole sono elencate qui di seguito:

- caspofungina: dose di carico 70 mg/die al giorno, mantenimento 50 mg/die (da aumentare a 70 mg/die se peso corporeo > 80 kg). In pazienti con insufficienza epatica, la dose di mantenimento consigliata è 35 mg/die. Tuttavia, in caso di ipoalbuminemia grave (< 20 g/L), la riduzione della dose può portare a sottodosaggio; il TDM può guidare l'aumento fino a 70 mg/die;⁷⁶⁻⁷⁹
- micafungina: dose standard 100 mg/die (2 mg/kg/die nel paziente con peso < 40 kg), senza dose di carico. Studi

recenti suggeriscono l'utilizzo di una dose di carico di 150 mg/die in contesti critici per raggiungere più rapidamente lo steady-state massimizzando l'attività antifungina;^{80, 81}

- anidulafungina: dose di carico 200 mg/die, dose di mantenimento 100 mg/die, indipendentemente dal peso corporeo. Studi recenti indicano che in pazienti con peso corporeo >150 kg, l'AUC tende a diminuire all'aumentare del peso, suggerendo un aumento della dose di mantenimento a 125 mg/die;^{82, 83}

- rezafungina: nuova echinocandina con caratteristiche PK simili alle altre, ma lunga emivita (≈130 ore) che consente la somministrazione settimanale. Schema approvato: carico 400 mg il giorno 1, 200 mg il giorno 8 e successivamente ogni 7 giorni.^{75, 84} Nessun aggiustamento per età, peso, funzione epatica o renale; non sono ancora disponibili target PK/PD o esperienze TDM.

Tutte le echinocandine vengono somministrate esclusivamente per via endovenosa, bypassando di fatto eventuali problematiche riguardanti la fase di assorbimento nel tratto gastrointestinale. Le tre echinocandine, che hanno un legame alle proteine plasmatiche superiore al 95%, presentano però alcune differenze nei volumi di distribuzione. Caspofungina ha il volume di distribuzione più basso (maggiore presenza nel torrente circolatorio e nei distretti riccamente vascolarizzati), mentre anidulafungina ha il volume di distribuzione più elevato (maggiore capacità di raggiungere i distretti periferici). Nessuna delle echinocandine presenta un metabolismo significativo a livello citocromiale o effetti modulanti sugli enzimi epatici; ciò rende questi farmaci scevri da rischi di interazioni farmacologiche nel paziente in politerapia. Non sono previsti aggiustamenti posologici per tutte e tre le echinocandine nel paziente con insufficienza renale.⁶²

Attualmente, le evidenze sull'utilizzo routinario del TDM per le echinocandine sono molto limitate. Linee guida, consensus e position papers sconsigliano il TDM per la mancanza di intervalli terapeutici definiti e studi clinici a supporto.¹ Tuttavia, alcune esperienze preliminari hanno mostrato che in pazienti "atipici" (ipoalbuminemia, ossigenazione extracorporea, emodialisi continua, obesità, polifarmacoterapia) dosi convenzionali possono risultare insufficienti. Il TDM in questi casi ha permesso di identificare pazienti sotto-esposti e di ottimizzare la terapia.^{76, 85-91}

Due approcci principali possono essere adottati per il TDM delle echinocandine:

- C_{max}: prelievo 30-60 minuti dopo la fine dell'infusione;
- AUC₀₋₂₄: raccolta di almeno due campioni ematici per stima dell'esposizione.

Il TDM consente di identificare sottodosaggi, ma non fornisce informazioni sulla tollerabilità, in quanto le echinocandine hanno un profilo di sicurezza ottimale. Gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali, febbre, ipotensione, disturbi muscoloscheletrici e, raramente, aritmie o tromboflebiti, senza correlazione con le concentrazioni plasmatiche.

Amfotericina B

Amfotericina B (AmB) è un poliene macrolidico ampiamente impiegato come agente antifungino di prima scelta, particolarmente efficace nel trattamento delle cheratiti severe da *Candida spp*, grazie alla sua ridotta incidenza di resistenza. Il suo meccanismo d'azione prevede il legame con l'ergosterolo presente nella membrana cellulare dei funghi, inducendo la formazione di pori che causano la fuoriuscita di ioni e la morte cellulare. L'alta affinità per l'ergosterolo giustifica l'attività antifungina selettiva, mentre il legame con altri steroli, come il colesterolo, è alla base della tossicità dell'AmB.

AmB ha una biodisponibilità orale trascurabile, richiedendo quindi somministrazione endovenosa. Nel plasma, oltre il 90% del farmaco è legato alle proteine. L'emivita e il volume di distribuzione variano in base alla formulazione, con accumulo preferenziale in fegato, polmoni, milza e bile.^{92, 93} Il metabolismo epatico è limitato, l'eliminazione renale è minima (inferiore al 5%), con una maggiore eliminazione biliare. La PK dell'AmB non subisce variazioni significative in caso di insufficienza epatica o renale, e non sono generalmente richiesti aggiustamenti di dose in tali condizioni, sebbene le raccomandazioni si basino su dati limitati.

La formulazione originaria, l'Amfotericina B desossicolata (DAmB), sviluppata negli anni '50, è stata per lungo tempo l'unica opzione disponibile per il trattamento delle IFI. La sua elevata tossicità dose-dipendente, soprattutto in termini di nefrotossicità e reazioni all'infusione, e quindi la limitata possibilità di aumento della dose⁹⁴⁻⁹⁶ (>0,8-1,0 mg/kg/die difficile da tollerare; max 1,2-1,3 mg/kg/die), ha portato allo sviluppo di formulazioni meno tossiche, come l'Amfotericina B liposomiale (LamB), il complesso lipidico di amfotericina B (ABLC) e la dispersione colloidale di amfotericina B (ABCD). Le formulazioni lipidiche (ABLC, ABCD e L-AmB) vantano una maggiore selettività tossica verso le cellule fungine, che si manifesta con vari meccanismi, il più importante dei quali è la penetrazione nei macrofagi e nei monociti del sangue periferico, che trasportano il farmaco nella sede dell'infezione o lo rilasciano più lentamente nel circolo sanguigno. Un

altro aspetto rilevante è la loro captazione preferenziale nel sistema reticoloendoteliale (fegato, milza, linfonodi), con una minore distribuzione nei reni e nel midollo osseo. Il dosaggio delle nuove formulazioni è più alto rispetto a quello del DAmB e si aggira sui 3 mg/kg per il L-AmB e tra 3 e 5 mg/kg per ABLC.⁹⁵ La formulazione liposomiale AmBisome® (LamB), disponibile da circa due decenni, mantiene l'efficacia antifungina dell'AmB riducendo significativamente la tossicità. Viene ampiamente utilizzata a livello mondiale, inclusa la profilassi delle IFD nei pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia o a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), dove le infezioni fungine invasive sono comuni e associate ad alta mortalità.

L'AmB mostra un'attività dipendente dalla concentrazione con un effetto post-antifungino prolungato (PAFE), e il miglior parametro PK/PD è rappresentato dal rapporto C_{max}/MIC, con valori che variano da 4 (per un effetto parziale) a 10 (per l'efficacia massima).^{94, 97-102} In particolare, L-AmB mostra concentrazioni plasmatiche più elevate (C_{max} e AUC), ma con un volume di distribuzione ed emivita inferiori. Tuttavia, il volume di distribuzione del derivato liposomiale è pari al volume dell'acqua corporea totale, con un'emivita tale da consentire la mono-somministrazione giornaliera. Al contrario, ABLC e ABCD presentano concentrazioni plasmatiche inferiori, ma con un volume di distribuzione ancora più ampio.^{95, 100-102} In generale, la tollerabilità della formulazione liposomiale è superiore rispetto al desossicolato e ad altre formulazioni lipidiche, con una ridotta incidenza di ipokaliemia.¹⁰³

Studi preclinici hanno indicato che, per L-AmB, il miglior indice PK/PD è il rapporto C_{max}/MIC, che va da 25 a 50, molto superiore rispetto a quello del DAmB, che si attesta tra 5 e 10 nei modelli preclinici di candidosi murina. Nonostante l'ampio impiego clinico, non è stata ancora dimostrata una correlazione chiara tra le concentrazioni plasmatiche di L-AmB e la sua efficacia o tossicità negli esseri umani. Una delle principali sfide resta l'intercambiabilità degli indici PK/PD tra le formulazioni convenzionali e quelle liposomiali di AmB. L'AmB continua a rappresentare un pilastro nel trattamento delle IFI. Tuttavia, la notevole variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche e la limitata disponibilità di dati clinici solidi costituiscono un ostacolo all'ottimizzazione della terapia. Le recenti esperienze con il TDM nei pazienti atipici indicano un potenziale per la personalizzazione del trattamento, ma sono necessari ulteriori studi per definire meglio i parametri terapeutici e migliorare l'efficacia della terapia antifungina.

Conclusioni

I dati farmacologici sull'utilizzo di antifungini nelle micosi sistemiche evidenziano una importante variabilità interindividuale nell'esposizione ai diversi farmaci, soprattutto in pazienti complessi (oncoematologici, in terapia intensiva, e simili). Tale variabilità non preoccupa tanto in termini di tollerabilità (la maggior parte degli antifungini ha un ampio indice terapeutico con l'esclusione di voriconazolo) ma per il potenziale rischio di insuccesso terapeutico (in un paziente con concentrazioni di farmaco inferiori alla MIC la terapia può fallire anche a fronte un antimicogramma che evidenzia sensibilità *in vitro*). La presenza di fattori legati alla patologia di base (alterazioni fisiopatologiche che si riscontrano in corso di infezione e di sepsi), le caratteristiche del paziente (spesso anziano, con comorbidità, in politerapia, con insufficienza d'organo e/o in terapia sostitutiva) giocano un ruolo rilevante nella variabilità PK interindividuale osservata con i diversi antifungini.

Inoltre, per quanto riguarda le tecniche, per il monitoraggio terapeutico degli antifungini sono disponibili diversi metodi analitici, ciascuno con caratteristiche e limiti specifici. I più utilizzati includono HPLC (High-Performance Liquid Chromatography), LC-MS/MS (Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry) e saggi immunologici, applicabili alle principali classi di antifungini come triazoli, echinocandine e flucitosina. È fondamentale considerare i tempi di risposta del laboratorio, che possono influenzare la tempestività delle decisioni terapeutiche, e i requisiti pre-analitici, tra cui la stabilità del campione, il tipo di matrice biologica (plasma o siero), la tempistica del prelievo rispetto all'ultima somministrazione e la corretta conservazione del campione. L'approfondimento di questi aspetti permette di ottenere dati affidabili e di supportare una gestione personalizzata della terapia antifungina.

In conclusione quindi la conoscenza approfondita di tutti questi fattori può guidare lo specialista verso una scelta razionale dell'antifungino da utilizzare in ogni singolo paziente sfruttando la possibilità di eseguire il TDM. Il presente documento, volto ad armonizzare gli intervalli terapeutici per i farmaci antifungini, può essere quindi uno strumento utile per mettere in atto la personalizzazione delle terapie nella buona pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

1. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:1-11.
2. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, *et al.*; SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) Group.; Other Authors. Risk stratification for invasive fungal

- infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 2017;31:17–29.
3. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, *et al.* Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:218–23.
 4. Posteraro B, De Carolis E, Criscuolo M, Ballanti S, De Angelis G, Del Principe MI, *et al.*; SEIFEM group. Candidaemia in haematological malignancy patients from a SEIFEM study: epidemiological patterns according to antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2020;63:900–10.
 5. Bergamasco MD, Pereira CA, Arrais-Rodrigues C, Ferreira DB, Baiocchi O, Kerbauy F, *et al.* Epidemiology of Invasive Fungal Diseases in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients Managed with an Antifungal Diagnostic Driven Approach. *J Fungi (Basel)* 2021;7.
 6. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, *et al.* Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018;97:197–207.
 7. Cangemi G, Barbagallo L, Cafaro A, Pigliasco F, Maria Goffredo, Di Paolo A. Indications for the harmonization of the therapeutic intervals of antibacterial drugs. *Biochim Clin* 2022;46:347–53.
 8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1–50.
 9. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38.
 10. De Rosa FG, Motta I, Corcione S, Cattel F, Di Perri G, D'Avolio A. Anidulafungin versus fluconazole: clinical focus on IDSA and ESCMID guidelines. *Infez Med* 2014;22:107–11.
 11. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433–44.
 12. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, *et al.*; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127–53.
 13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, *et al.*; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19–37.
 14. Benedict K, Gold JA, Beekmann SE, Polgreen PM, Toda M, Smith DJ. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Practices: Results of an Emerging Infections Network Survey. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad468.
 15. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24–34.
 16. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:17–25.
 17. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, *et al.*; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
 18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, *et al.*; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503–35.
 19. Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist* 2016;9:291–300.
 20. Wilby KJ. A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018;43:281–90.
 21. McCarthy MW, Moriyama B, Petraitiene R, Walsh TJ, Petraitis V. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1483–91.
 22. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Levy I, Grisaru G, Sadot E, Ben-Ami R, *et al.* Isavuconazole As Successful Salvage Therapy for Mucormycosis in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:718–24.
 23. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel)* 2020;6:1–10.
 24. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl_1):i12–8.
 25. Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole Concentration in Real-World Practice: Consistency with Results from Clinical Trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.
 26. Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:761–7.
 27. Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:572–80.
 28. Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, *et al.* Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
 29. Marchesi F, Girmenia C, Goffredo BM, Salvatorelli E, Romano A, Mengarelli A, *et al.* Isavuconazole: Case Report and Pharmacokinetic Considerations. *Chemotherapy* 2018;63:253–6.
 30. De Leonardis F, Novielli C, Giannico B, Mariggiò MA, Castagnola E, Santoro N. Isavuconazole Treatment of Cerebral and Pulmonary Aspergillosis in a Pediatric Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:e469–71.
 31. Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, Reisinger AC, Schilcher G, Eller P, *et al.* Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:2500–5.
 32. Höhl R, Bertram R, Kinzig M, Haarmeyer GS, Baumgärtel M, Geise A, *et al.* Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: A monocentric retrospective analysis. *Mycoses* 2022;65:747–52.
 33. Fernández Ledesma B, Mendoza-Palomar N, Melendo Pérez S, Fernández-Polo A, Renedo Miró B, Pau Parra A, *et al.* Isavuconazole use and TDM in real-world pediatric practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e0082923.
 34. Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, *et al.* Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. *J Fungi (Basel)* 2020;6:1–10.
 35. McCreary EK, Nguyen MH, Davis MR, Borlagdan J, Shields RK, Anderson AD, *et al.* Achievement of clinical isavuconazole blood concentrations in transplant recipients with isavuconazonium sulphate capsules administered via enteral feeding tube. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3023–8.
 36. Wu X, Clancy CJ, Rivosecchi RM, Zhao W, Shields RK, Marini RV, *et al.* Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Solid-Organ Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:62.

37. Mellinghoff SC, Bassetti M, Dörfel D, Hagel S, Lehnert N, Plis A, *et al.* Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018;61:256–60.
38. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, *et al.* QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:782–90.
39. Brivio E, Verna M, Migliorino GM, Foresti S, Zucchini N, Rovelli A. Isavuconazole-induced Acute Liver Failure in a Pediatric Patient With Invasive Aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:1035–7.
40. Darnaud L, Lamoureux F, Godet C, Pontier S, Debard A, Venisse N, *et al.* Isavuconazole Kinetic Exploration for Clinical Practice. *Drugs R D* 2018;18:317–21.
41. Pomorska A, Malecka A, Jaworski R, Radon-Proskura J, Hare RK, Nielsen HV, *et al.* Isavuconazole in a Successful Combination Treatment of Disseminated Mucormycosis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Generalized Haemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Mycopathologia* 2019;184:81–8.
42. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1033–44.
43. Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. *J Mycol Med* 2018;28:15–22.
44. Barg AA, Malkiel S, Bartov M, Greenberg G, Toren A, Keller N. Successful treatment of invasive mucormycosis with isavuconazole in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27281.
45. Slavin MA, Thursky KA. Isavuconazole: a role for the newest broad-spectrum triazole. *Lancet* 2016;387:726–8.
46. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1481–7.
47. Lewis RE, Andes DR. Managing uncertainty in antifungal dosing: antibiograms, therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Curr Opin Infect Dis* 2021;34:288–96.
48. McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, Andes DR, Cattaneo D, Christian R, *et al.* Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: Endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Pharmacotherapy* 2023;43:1043–50.
49. Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, Dominiotto A, Raiola AM, Aquino S, *et al.* Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2341–6.
50. Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate PL. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole from Phase 1 and Phase 3 (SECURE) Trials in Adults and Target Attainment in Patients with Invasive Infections Due to Aspergillus and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5483–91.
51. Kovanda LL, Maher R, Hope WW. Isavuconazonium sulfate: a new agent for the treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:887–97.
52. Stern A, Su Y, Lee YJ, Seo S, Shaffer B, Tamari R, *et al.* A single center, open-label trial of isavuconazole prophylaxis against invasive fungal infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1195–202.
53. Bose P, McCue D, Wurster S, Wiederhold NP, Konopleva M, Kadia TM, *et al.* Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis* 2021;72:1755–63.
54. Kably B, Launay M, Derobertmasure A, Lefeuvre S, Dannaoui E, Billaud EM. Antifungal Drugs TDM: trends and Update. *Ther Drug Monit* 2022;44:166–97.
55. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348–59.
56. Karthaus M, Lehnbecher T, Lipp HP, Kluge S, Buchheidt D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients—an evidence-based approach. *Ann Hematol* 2015;94:547–56.
57. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5503–10.
58. Wiederhold NP, Pennick GJ, Dorsey SA, Furmaga W, Lewis JS 2nd, Patterson TF, *et al.* A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:424–31.
59. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Jiménez JL, *et al.* Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:718–26.
60. Cornely OA, Robertson MN, Haider S, Grigg A, Geddes M, Aoun M, *et al.* Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3406–13.
61. Nguyen MH, Davis MR, Wittenberg R, Mchardy I, Baddley JW, Young BY, *et al.* Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudothymoparadoxaemia. *Clin Infect Dis* 2020;70:2593–8.
62. Kim HY, Baldelli S, Märton AG, Stocker S, Alfenaar JW, Cattaneo D, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of the Echinocandin Antifungal Agents: Is There a Role in Clinical Practice? A Position Statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit* 2022;44:198–214.
63. Bailly S, Gautier-Veyret E, Lê MP, Bouadma L, Andremont O, Neuville M, *et al.* Impact of Loading Dose of Caspofungin in Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment for Severe Candidiasis Infections in Patients in Intensive Care Units: the CASPOLOAD Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
64. Zaki A, Gonzales-Luna AJ, Beyda ND, Lasco T, Garey KW. Micafungin pharmacodynamics predict clinical outcomes in hospitalized patients with candidemia caused by certain Candida species. *Pharmacotherapy* 2023;43:466–72.
65. Tang LA, Marini BL, Benitez L, Nagel JL, Miceli M, Berglund C, *et al.* Risk factors for subtherapeutic levels of posaconazole tablet. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2902–5.
66. Li X, Hu Q, Xu T. Associated factors with voriconazole plasma concentration: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1368274.
67. Li X, Lai F, Jiang Z, Li M, Chen Z, Cheng J, *et al.* Effects of inflammation on voriconazole levels: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:5166–82.
68. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55:1080–7.
69. Lindsay J, Krantz EM, Morris J, Sweet A, Tverdek F, Joshi A, *et al.* Voriconazole in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: Real-World Usage and Therapeutic Level Attainment at a Major Transplantation Center. *Transplant Cell Ther* 2022;28:511.e1–10.
70. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4782–8.
71. Shen K, Gu Y, Wang Y, Lu Y, Ni Y, Zhong H, *et al.* Therapeutic drug monitoring and safety evaluation of voriconazole in the treatment of pulmonary fungal diseases. *Ther Adv Drug Saf* 2022;13:20420986221127503.
72. Takesue Y, Hanai Y, Oda K, Hamada Y, Ueda T, Mayumi T, *et al.* Japanese Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring Guideline Committee. Clinical Practice Guideline for the Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Non-Asian and Asian Adult Patients: Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther* 2022;44:1604–23.

73. Scott BL, Hornik CD, Zimmerman K. Pharmacokinetic, efficacy, and safety considerations for the use of antifungal drugs in the neonatal population. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16:605–16.
74. Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, *et al.* Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021;27:151–60.
75. Garcia-Effron G. Rezafungin-Mechanisms of Action, Susceptibility and Resistance: Similarities and Differences with the Other Echinocandins. *J Fungi (Basel)* 2020;6:1–23.
76. Yang Q, Zhang T, Zhang Y, Sun D, Zheng X, Du Q, *et al.* The recommended dosage regimen for caspofungin in patients with higher body weight or hypoalbuminaemia will result in low exposure: five years of data based on a population pharmacokinetic model and Monte-Carlo simulations. *Front Pharmacol* 2022;13:993330.
77. Kurland S, Furebring M, Löwdin E, Eliasson E, Nielsen EI, Sjölin J. Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients in Relation to Liver Dysfunction: Differential Impact of Plasma Albumin and Bilirubin Levels. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
78. Gustot T, Ter Heine R, Brauns E, Cotton F, Jacobs F, Brüggemann RJ. Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child-Pugh B or C cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2493–6.
79. Martial LC, Brüggemann RJ, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, *et al.* Dose Reduction of Caspofungin in Intensive Care Unit Patients with Child Pugh B Will Result in Suboptimal Exposure. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:723–33.
80. Garbez N, Mbatchi LC, Maseda E, Luque S, Grau S, Wallis SC, *et al.* A Loading Micafungin Dose in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemofiltration or Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Ther Drug Monit* 2021;43:747–55.
81. Kapralos I, Mainas E, Neroutsos E, Apostolidi S, Siopi M, Apostolopoulou O, *et al.* Population pharmacokinetics of micafungin over repeated doses in critically ill patients: a need for a loading dose? *J Pharm Pharmacol* 2020;72:1750–60.
82. Lempers VJ, van Rongen A, van Dongen EP, van Ramshorst B, Burger DM, Aarnoutse RE, *et al.* Does Weight Impact Anidulafungin Pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1289–94.
83. Wasmann RE, Ter Heine R, van Dongen EP, Burger DM, Lempers VJ, Knibbe CA, *et al.* Pharmacokinetics of Anidulafungin in Obese and Normal-Weight Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.
84. Sharma D, Vazquez JA. An evaluation of Rezafungin: the latest treatment option for adults with candidemia and invasive candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2024;25:339–47.
85. Jendoubi A, Pressiat C, De Roux Q, Hulin A, Ghaleh B, Tissier R, *et al.* The impact of extracorporeal membrane oxygenation on antifungal pharmacokinetics: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2024;63:107078.
86. Koch BC, Wildschut ED, Goede AL, Hoog M, Brüggemann RJ. Insufficient serum caspofungin levels in a paediatric patient on ECMO. *Med Mycol Case Rep* 2012;2:23–4.
87. Garbez N, Mbatchi LC, Wallis SC, Muller L, Lipman J, Roberts JA, *et al.* Caspofungin Population Pharmacokinetic Analysis in Plasma and Peritoneal Fluid in Septic Patients with Intra-Abdominal Infections: A Prospective Cohort Study. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:673–86.
88. Maseda E, Grau S, Luque S, Castillo-Mafla MP, Suárez-de-la-Rica A, Montero-Feijoo A, *et al.* Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin against *Candida* species in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. *Crit Care* 2018;22:94.
89. Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Brüggemann RJ, *et al.* Caspofungin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Veno-Venous Hemofiltration or Hemodiafiltration. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1057–68.
90. Adembri C, Villa G, Rosi E, Tofani L, Fallani S, De Gaudio AR, *et al.* Caspofungin PK in critically ill patients after the first and fourth doses: suggestions for therapeutic drug monitoring? *J Chemother* 2020;32:124–31.
91. van der Elst KC, Veringa A, Zijlstra JG, Beishuizen A, Klont R, Brummelhuis-Visser P, *et al.* Low Caspofungin Exposure in Patients in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
92. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 2011;86:805–17.
93. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:51–83.
94. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73:919–34.
95. Adler-Moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: what are the differences? *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):25–36.
96. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009;69:361–92.
97. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:491–7.
98. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:679–97.
99. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1108–11.
100. Venisse N, Grégoire N, Marliat M, Couet W. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic models of in vitro fungistatic and fungicidal effects against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:937–43.
101. Andes D, Safdar N, Marchillo K, Conklin R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:674–84.
102. Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, Prince RA, Kontoyiannis DP, Lewis RE. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:469–73.
103. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:174–83.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Contributi degli autori

Jessica Cusato, Alessia Cafaro, e Bianca M. Goffredo hanno coordinato il progetto, supervisionato la preparazione generale e la revisione del manoscritto e garantito la coerenza scientifica dei dati. Sara Cairoli e Raffaele Simeoli hanno contribuito alla stesura del manoscritto. Giuliana Cangemi, Dario Cataneo, Antonello Di Paolo, Pierantonio Menna, e Massimo Tempestilli hanno partecipato alla stesura del manoscritto, allo sviluppo dei contenuti clinici e alla revisione critica del testo. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto.

Cronologia

Publicato online: 28 gennaio 2026. - Accettato: 22 dicembre 2025. - Revisionato: 28 novembre 2025. - Ricevuto: 26 giugno 2025.