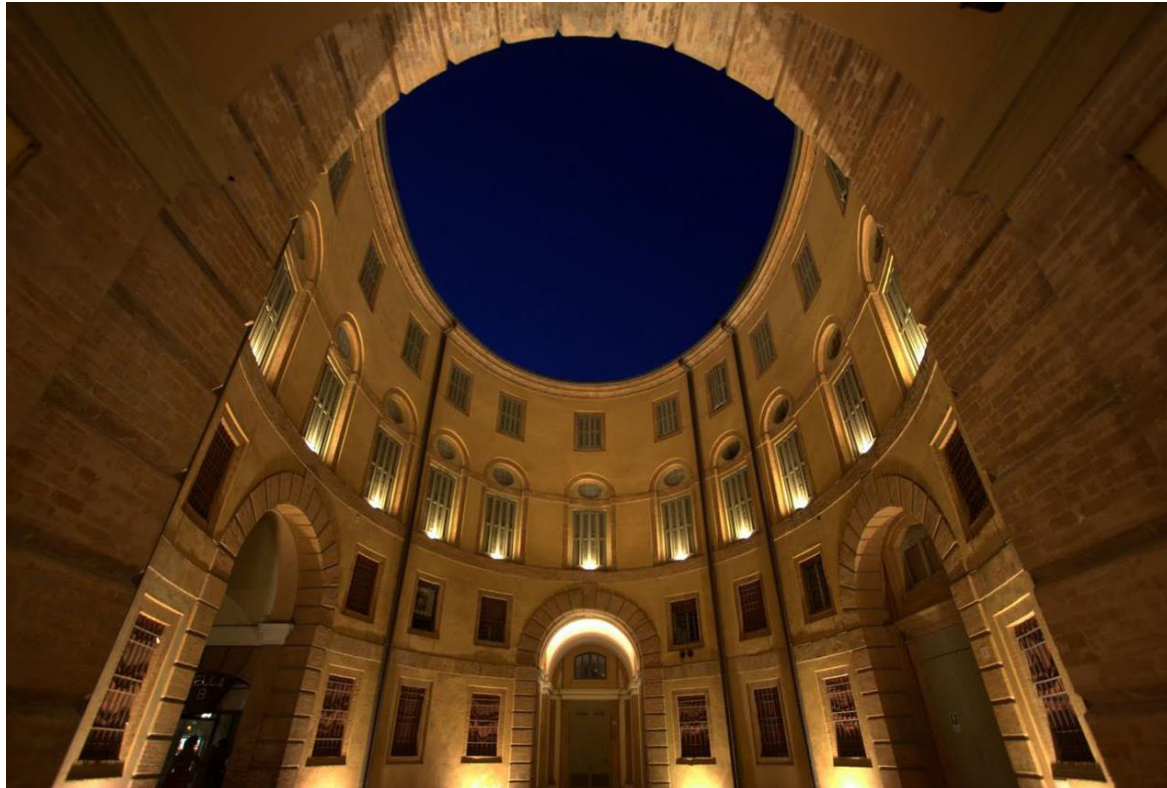


Convegno Nazionale Terapia Antibiotica dei patogeni multiresistenti (MDRO): una sfida aperta

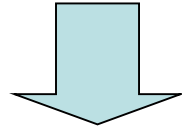


La Terapia Antibiotica Off – Label: un problema aperto

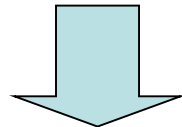
Francesco Cristini - Malattie Infettive Bologna

PERCHE' ANTIBIOTICI IN OFF-LABEL ?

- attuale epidemiologia microbica “critica” in termini di chemiosensibilità
- complessità clinica crescente
- incremento costante delle popolazioni di pazienti fragili
- studi registrativi troppo «conservativi»



Inesorabile aumento di infezioni “*difficult to treat*”



Le risorse terapeutiche in-label diventano sempre più labili e limitate

Es: CRE e CRAB: armamentario terapeutico in-label scarsamente o totalmente inefficace, se non inesistente

FORMALMENTE COSA SI INTENDE PER OFF-LABEL ?

DEFINIZIONE: La somministrazione di un farmaco con modalità differenti rispetto a quelle indicate nella scheda tecnica ufficiale.

- somministrazione di una dose superiore a quella raccomandata → Paziente critico
Patogeni XDR
Dosaggio su TDM
- somministrazione di una dose inferiore a quella raccomandata → Dosaggio su TDM
- indicazione terapeutica differente da quella raccomandata → > Parte dell'OFF LABEL
- via di somministrazione differente da quella raccomandata → Condizioni rare
- impiego di un farmaco apparentemente non attivo in vitro → Patogeni XDR
- impiego di un farmaco ad un'età inferiore a quella raccomandata → Patogeni MDR
Intolleranze a farmaci

PRINCIPALI TIPOLOGIE DI OFF-LABEL

Nei pazienti critici per infezione:

- Infusione continua/prolungata dei farmaci betalattamici
- posologie elevate
- dosi da carico iniziali di farmaci tempo-dipendenti (es beta-lattamici)

OBIETTIVO: PK/PD ottimale nelle infezioni gravi, sepsi e shock settico nelle fasi iniziali, in cui è descritta una aumentata clearance del farmaco

Nelle infezioni da patogeni XDR/PDR

- combinazioni di farmaci apparentemente inefficaci in base ad antibiogramma, spesso associate a posologie sovramassimali
- Vie di somministrazione alternative (intra-tecale o inalatoria)

OBIETTIVO: efficacia terapeutica, laddove una monoterapia sia nota per essere inefficace

Nei pazienti con infezioni sub-acute/croniche e “difficult to treat”. OPAT

- Schedula di somministrazione a giorni a alterni di farmaci a lunga emivita
- Utilizzo settimanale o bisettimanale di farmaci a lunghissima emivita
- Infusioni continue mediante pompe elastomeriche
- Posologie *TDM-driven*

OBIETTIVO: ridurre gli accessi in ambito sanitario per migliorare la qualità della vita dei pazienti e contenimento della spesa sanitaria

SU QUALI EVIDENZE SI BASA L'UTILIZZO OFF-LABEL?

- Casistiche di pazienti, retrospettive e prospettiche
- Studi comparativi prospettici e metanalisi post commercializzazione
- Modelli animali e studi in vitro
- Linee guida internazionali
- Documenti di consenso, position papers
- Esperienza clinica del centro prescrittore

... una riflessione da un estratto da:



“La normativa vigente consente una prescrizione “off-label” a condizione che il prescrittore:

-abbia informato il paziente riguardo a questa deroga e ne abbia acquisito il consenso scritto

Come si fa in pazienti critici, acuti, clinicamente instabili, spesso non coscienti, spesso non in grado “culturalmente” di comprendere un rationale di un trattamento off-label?

- si assuma la responsabilità della cura e ne attui il monitoraggio degli effetti

E’ davvero giusto lasciare la totale e completa responsabilità al singolo prescrittore? Sia per la prescrizione che per il monitoraggio di tutti i casi (spesso il prescrittore è un consulente infettivologo, che non ha il tempo materiale di seguire tutti i pazienti in tutto l’ospedale, in cui vi sia stata una prescrizione off-label).

- lasci traccia nella documentazione sanitaria (FUT o altro) dello specifico uso con eventuali indicazioni per il seguito di preparazione e somministrazione.”

?

QUALI FARMACI ?

FARMACI AD AMPIO SPETTRO (gram negativi)

MOLECOLA	TIPOLOGIA DI OFF-LABEL				
	PATOGENO (specifico patogeno in off-label)	PATOLOGIA (specifica patologia in off-label)	POSOLOGIA	MODALITA' INFUSIONE (infusione continua o estesa o altro)	OFF-LABEL ma PREVISTO IN LINEE GUIDA/CONSENSUS/EXPERT OPINION
MEROPENEM	KPC		Somministrati ogni 6 ore anzichè ogni 8 ore	x	Modalità infusione estesa in HAP/VAP
TIGECICLINA	KPC	Piede diabetico	Talvolta doppia, per polmoniti o batteriemie da KPC		
CEFTOBIPROLE		Tutte le polmoniti batteriemiche da MRSA??			
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM		Infezioni osteoarticolari da gram negativi resistenti ai FQ		x	Infezioni di protesi articolari da Enterobacteriaceae in base ad antibiogramma Modalità infusione estesa in HAP/VAP
CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM		Batteriemia primitiva Polmonite * SNC			

MEROPENEM

Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Dec;56(12):6343-8.

TIGECICLINA

Prescription Patterns for Tigecycline in Severely Ill Patients for Non-FDA Approved Indications in a Developing Country: A Compromised Outcome. Moghnieh RA, Abdallah DI, Fawaz IA, Hamandi T, Kassem M, El-Rajab N, Jisr T, Mugharbil A, Droubi N, Al Tabah S, Sinno L, Ziade F, Daoud Z, Ibrahim A. *Front Microbiol.* 2017 Mar 27;8:497

Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1756-62

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, Spanu T, Tumbarello M, Antonelli M. *Crit Care.* 2014 May 5;18(3):R90

Tigecycline Therapy for Nosocomial Pneumonia due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients Who Received Inappropriate Initial Antibiotic Treatment: A Retrospective Case Study. Wu X, Zhu Y, Chen Q, Gong L, Lin J, Lv D, Feng J. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8395268

The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM et al. *World J Emerg Surg.* 2017 Jul 10;12:29

PIPERACILLINA/AZOBACTAM

Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(1):e1-e25

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM

Ceftolozane-Tazobactam Activity against Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates from U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jun 27;61(7)

Use of ceftolozane/tazobactam as salvage therapy for infections due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Dinh A, Wyplosz B, Kernéis S, Lebeaux D, Bouchand F, Duran C, Béraud G, Lazaro P, Davido B, Hénard S, Canouï E, Ferry T, Wolff M. Int J Antimicrob Agents. 2017 Jun;49(6):782-783

Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Munita JM, Aitken SL, Miller WR, Perez F, Rosa R, Shimose LA, Lichtenberger PN, Abbo LM, Jain R, Nigo M, Wanger A, Araos R, Tran TT, Adachi J, Rakita R, Shelburne S, Bonomo RA, Arias CA. Clin Infect Dis. 2017 Mar 14

Ceftolozane-tazobactam for the treatment of ventilator-associated infections by colistin-resistant Pseudomonas aeruginosa. Álvarez Lerma F, Muñoz Bermudez R, Grau S, Gracia Arnillas MP, Sorli L, Recasens L, Mico García M. Rev Esp Quimioter. 2017 Jun;30(3):224-228

Successful treatment of MDR Pseudomonas aeruginosa skin and soft-tissue infection with ceftolozane/tazobactam. Sousa Dominguez A, Perez-Rodríguez MT, Nodar A, Martinez-Lamas L, Perez-Landeiro A, Crespo Casal M. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1262-1263.

Salvage Therapy with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections. Castón JJ, De la Torre Á, Ruiz-Camps I, Sorlí ML, Torres V, Torre-Cisneros J. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb 23;61(3)

CEFTOBIPROLE

Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of Staphylococcus aureus with various resistance phenotypes. Barber KE, Werth BJ, Ireland CE, Stone NE, Nonejuie P, Sakoulas G, Pogliano J, Rybak MJ. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov;69(11):3006-10.

Ceftobiprole and ampicillin increase daptomycin susceptibility of daptomycin-susceptible and -resistant VRE. Werth BJ, Barber KE, Tran KN, Nonejuie P, Sakoulas G, Pogliano J, Rybak MJ. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb;70(2):489-93

Activity of ceftobiprole against methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains with reduced susceptibility to daptomycin, linezolid or vancomycin, and strains with defined SCCmec types. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Int J Antimicrob Agents. 2014 Apr;43(4):323-7

Pharmacotherapeutic options for treating Staphylococcus aureus bacteremia. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratalà J. Expert Opin Pharmacother. 2017 Nov 8.

Meticillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis: first report of daptomycin plus ceftobiprole combination as salvage therapy. Otolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Castiglioni A, Ossi C, La Canna G, Pajoro U, Scarpellini P. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jun;47(6):502-4

CEFTAROLINA

The combination of ceftaroline plus daptomycin allows for therapeutic de-escalation and daptomycin sparing against MRSA. Barber KE, Werth BJ, Rybak MJ. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb;70(2):505-9.

Salvage therapy for complex bone and joint infections with ceftaroline: a multicentre, observational study. Malandain D, Dinh A, Ferry T, Touchais S, Lustig S, Laurent F, Corvec S, Bémer P, Asseray N, Boutoille D. Int J Antimicrob Agents. 2017 Aug;50(2):277-280

Recently approved antibacterials for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and other Gram-positive pathogens: the shock of the new. David MZ, Dryden M, Gottlieb T, Tattevin P, Gould IM. Int J Antimicrob Agents. 2017 Sep;50(3):303-307

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS, II. J Antimicrob Chemother. 2012 67:1267–1270

Ceftaroline-Resistant, Daptomycin-Tolerant, and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Causing Infective Endocarditis. Nigo M, Diaz L, Carvajal LP, Tran TT, Rios R, Panesso D, Garavito JD, Miller WR, Wanger A, Weinstock G, Munita JM, Arias CA, Chambers HF. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb 23;61(3)

Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a comparative clinical outcomes study. Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Int J Infect Dis. 2017 Apr;57:27-31

Bacteremia due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: New Therapeutic Approaches. Holubar M, Meng L, Deresinski S. Infect Dis Clin North Am. 2016 Jun;30(2):491-507.

Combination Therapy With Vancomycin and Ceftaroline for Refractory Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Case Series. Gritsenko D, Fedorenko M, Ruhe JJ, Altshuler J. Clin Ther. 2017 Jan;39(1):212-218.

FARMACI ANTI GRAM POSITIVI

MOLECOLA	TIPOLOGIA DI OFF-LABEL				
	PATOGENO (specifico patogeno in off- label)	PATOLOGIA (specifica patologia in off- label)	POSOLOGIA	MODALITA' INFUSIONE (infusione continua o estesa o altro)	OFF-LABEL ma PREVISTO IN LINEE GUIDA/CONSENSUS/EXP ERT OPINION
OXACILLINA		SNC		x	
TEICoplanina				x (somministrazione trisettimanale) Posologie basate su TDM	
VANCOMICINA		SNC Vie urinarie		x Posologie basate su TDM	SNC
DAPTOMICINA	Gram positivi diversi da S.aureus (Enterococcus spp ampi-R e VRE e CONS- MR)	Tutti i siti d'organo diversi da cute e tessuti molli e cuore dx. Ambiti di maggiore interesse: Apparato osteoarticolare Endocarditi cuore sx Batteriemie	(posologie superiori a 4 o 6 mg/kg/die)		Endocardite sx con posologie > rispetto a scheda tecnica
LINEZOLID	Nocardia Listeria BK MDR	Tutti i siti d'organo diversi da cute e tessuti molli e polmone. Ambiti di maggiore interesse: Apparato osteoarticolare SNC, IVU, cIAI			
DALBAVANCINA		Ambito di maggiore interesse: Apparato osteoarticolare	Somministrazione oltre le due settimane previste da scheda tecnica		

VANCOMICINA

2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR. Clin Infect Dis. 2017 Feb 14. doi: 10.1093/cid/ciw861. [Epub ahead of print]

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jan;47(1):28-35

Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Antimicrob Agents Chemother. 2009 May;53(5):1863-7

TEICOPLANINA

Three-times weekly teicoplanin as outpatient treatment of chronic osteoarticular infections. Tascini C, Tagliaferri E, Di Paolo A, Ciofi L, Del Tacca M, Lambelet P, Menichetti F. J Chemother. 2009 Aug;21(4):421-5.

DAPTOMICINA

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; Document Reviewers, Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-128

A retrospective study of outcomes of device-associated osteomyelitis treated with daptomycin. Hermsen ED, Mendez-Vigo L, Berbari EF, Chung T, Yoon M, Lamp KC. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 24;16:310.

Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. Malizos K, Sarma J, Seaton RA, Militz M, Menichetti F, Riccio G, Gaudias J, Trostmann U, Pathan R, Hamed K. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;35(1):111-8.

Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016 Mar 15;15:18.

Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin(®) Outcomes Registry and Experience. Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, Hamed K. *Adv Ther.* 2015 Dec;32(12):1192-205.

Real-World Treatment of Enterococcal Infections with Daptomycin: Insights from a Large European Registry (EU-CORE). Lübbert C, Rodloff AC, Hamed K. *Infect Dis Ther.* 2015 Sep;4(3):259-71.

Clinical Outcomes of Daptomycin for Vancomycin-resistant Enterococcus Bacteremia. Moise PA, Sakoulas G, McKinnell JA, Lamp KC, DePestel DD, Yoon MJ, Reyes K, Zervos MJ. *Clin Ther.* 2015 Jul 1;37(7):1443-1453.e2.

Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with Staphylococcus aureus bacteremia and mild to moderate renal impairment. Moise PA, Amodio-Groton M, Rashid M, Lamp KC, Hoffman-Roberts HL, Sakoulas G, Yoon MJ, Schweitzer S, Rastogi A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Mar;57(3):1192-200.

LINEZOLID

Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1508–1518.

Linezolid to treat extensively drug-resistant TB: retrospective data are confirmed by experimental evidence. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. *Eur Respir J* 2013; 42: 288–290.

Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430–1442.

A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. *Eur Respir J* 2009; 34: 387–393.

Susceptibility profiles of *Nocardia* isolates based on current taxonomy. Schlaberg R, Fisher MA, Hanson KE. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):795-800. doi: 10.1128/AAC.01531-13.

2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 14.

DALBAVANCINA

Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, Hidalgo-Tenorio MC, Plata A, Muñoz P, Vena A; DALBUSE Study Group (Dalbavancina: Estudio de su uso clinico en España). *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Apr;51(4):571-577.

VIA DI SOMMINISTRAZIONE PECULIARE

INTRATECALE:

Farmaco	Dosaggio intra-tecale giornaliero *
Amikacina	5–50 mg
Amphotericin B desossicolato	0.01–0.5 mg
Colistina (come colistimetato sodico)	10 mg
Daptomicina	2–5 mg
Gentamicina	1–8 mg
Tobramicina	5–20 mg
Vancomicina	5–20 mg

* modalità di preparazione e infusione: **2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis**. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJ, Zunt JR. Clin Infect Dis. 2017 Feb 14

VIA DI SOMMINISTRAZIONE PECULIARE

INALATORIA:

Nota: Non si prende in considerazione la somministrazione di antibiotici per via inalatoria nel trattamento di pazienti con fibrosi cistica, in cui le indicazioni sono acclerate, e diverse le opzioni terapeutiche disponibili.

Il topic riguarda la polmonite da gram-negativi XDR, specialmente se sostenuta da CPE, CRAB e CRPA. Pazienti affetti da tali polmoniti possono essere trattati con colistina (come colistimetato sodico) per via inalatoria, posologia 2 MU ogni 8 ore. Nel paziente intubato e ventilato l'esperienza clinica è robusta.

Ambisome per via inalatoria nella profilassi antifungina del paziente sottoposto a trapianto di polmone.

Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. Athanassa ZE1, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Baltopoulos GJ. Intensive Care Med. 2012 Nov;38(11):1779-86.

Inhaled colistimethate sodium in ventilator-associated tracheobronchitis due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Maskin LP, Setten M, Rodríguez PO, Bonelli I, Attie S, Stryjewski ME, Valentini R. Int J Antimicrob Agents. 2015 Feb;45(2):199-200.

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE PECULIARE

OPAT mediante utilizzo di POMPE ELASTOMERICHE

- Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units).** Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug;46(8):2327-32
- Chronic osteomyelitis due to Pseudomonas aeruginosa: treatment with elastomeric infusor in an outpatient setting.** Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Casalino Finocchio G, Izzo M, Ronca A, Santoriello L, Tigano S, Riccio G. *Infez Med.* 2011 Dec;19(4):257-61
- Optimising patient safety when using elastomeric pumps to administer outpatient parenteral antibiotic therapy.** Oliver G. *Br J Nurs.* 2016 Oct 27;25(19):S22-S27
- Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in bone and joint infections].** Galpérine T, Ader F, Piriou P, Judet T, Perronne C, Bernard L. *Med Mal Infect.* 2006 Mar;36(3):132-7
- Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers.** Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1255-9

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

CARBAPENEMICI

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Polmonite Infezioni bronco-polmonari di pazienti affetti da fibrosi cistica Infezioni urinarie complicate Infezioni addominali complicate Infezioni intra e post-parto Infezioni complicate di cute e tessuti molli Meningite batterica neutropenia febbrile	Qualsiasi infezione sostenuta da ceppi gram negativi MDR
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
Da 1 a 6 g/die	Dosi >6 g/die, per il trattamento delle infezioni da CRE, TDM driven

TIGECICLINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
<u>In assenza di altre opzioni terapeutiche efficaci</u> Infezioni complicate di cute e tessuti molli, con esclusione del piede diabetico Infezioni addominali complicate (di rescue)	In regimi di combinazione nel trattamento delle infezioni gravi da CRE /CRAB, indipendentemente dal sito di infezione Infezioni gravi delle vie biliari <u>in prima linea</u> Infezioni addominali complicate nosocomiali in prima linea in regimi di combinazione
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
100 mg LD poi 50 mg bid	200 mg LD poi 100 mg bid

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

CEFTOBIPROLO

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Polmonite nosocomiale esclusa la polmonite associata a ventilazione invasiva Polmonite di comunità	Terapia di rescue di infezioni di ossa ed articolazioni ad eziologia stafilococcica, in regimi di combinazione con farmaci di prima linea. Terapia di rescue della batteriemia da MRSA complicata (endocardite, infezione ossa e articolazioni), in regimi di combinazione con farmaci di prima linea.
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
0.5 g tid	

CEFTAROLINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli Polmonite di comunità	Terapia di rescue di infezioni di ossa ed articolazioni ad eziologia stafilococcica (in regimi di combinazione con farmaci di prima linea). Terapia di rescue della batteriemia da MRSA complicata (endocardite, infezione ossa e articolazioni), in regimi di combinazione con farmaci di prima linea.
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
mg 600 bid	

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

PIPERACILLINA/TAZOBACTAM

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Polmonite grave, compresa la polmonite nosocomiale e la polmonite da ventilatore Infezioni urinarie complicate compresa la pielonefrite Infezioni addominali complicate Infezioni complicate di cute e tessuti molli comprese le infezioni del piede diabetico batteriemia associata o sospetta tale alle infezioni menzionate neutropenia febbrile	Infezioni osteoarticolari anche associate a protesi articolari da patogeni gram negativi resistenti ai FQ
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
Fino a 18 g/die	

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni intra-addominali complicate Infezioni vie urinarie complicate	Terapia mirata di Infezioni sostenute da ceppi di P. aeruginosa MDR /XDR (indipendentemente dal sito) Terapia mirata / empirica di polmonite associata a ventilazione invasiva
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
1.5 g tid	3 g tid

TEICOPLANINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni complicate di cute e tessuti molli Infezioni osteoarticolari Polmonite nosocomiale e di comunità Infezioni urinarie complicate endocarditi peritonite in pazienti in corso di dialisi peritoneale batteriemie	
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
	Somministrazione trisettimanale nelle infezioni subacute/croniche Posologie basate su TDM

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

VANCOMICINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni gravi, causate da batteri gram-positivi sensibili alla vancomicina che non possono essere trattati, o non hanno risposto, o sono resistenti ad altri antibiotici quali penicilline e cefalosporine Endocardite infezioni ossee (osteite, osteomielite) polmonite / polmonite ospedaliera infezioni dei tessuti molli batteriemia che si verifica in associazione, reale o sospetta, a una qualsiasi delle infezioni elencate sopra profilassi perioperatoria contro endocardite batterica in pazienti ad alto rischio allergici a betalattamici	SNC (raro utilizzo)
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
Fino a 2 g/die	Posologie basate su TDM

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

DAPTOMICINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni complicate di cute e tessuti molli Endocardite del cuore destro da S.aureus Batteriemia da S.aureus quando causata dalle due patologie menzionate	Gram positivi MDR diversi da S.aureus, i più trattati sono Enterococcus spp ampi-R e VRE e CONS-MR Tutti i siti d'organo diversi da cute e tessuti molli e cuore dx, ad eccezione del polmone. Ambiti di maggiore interesse: Apparato osteoarticolare, Endocarditi cuore sx, Batteriemie
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
Fino a 6 mg/kg/die	Da 6 a 10 mg/kg/die

LINEZOLID

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Polmonite nosocomiale Polmonite acquisita in comunità Infezioni complicate di cute e tessuti molli da gram positivi accertati	Infezioni del SNC Nocardiosi Tubercolosi MDR
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
600 mg bid	Posologia TDM driven

DALBAVANCINA

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Infezioni acute batteriche della cute e delle strutture cutanee	Infezioni subacute complicate di cute e tessuti molli Infezioni osteoarticolari **
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
1000 mg LD poi 500 mg giorno 8 oppure 1500 MG singola dose	1000 mg LD poi 500 mg giorni 8 – 15 - 22

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
candidiasi disseminate aspergillosi mucormicosi micetoma cronico meningite criptococcica blastomicosi del Nord America coccidiomicosi istoplasmosi sporotricosi	Leishmaniosi viscerale Profilassi sistemica delle infezioni fungine nel trapianto di organo solido Profilassi antifungina per via inalatoria nel trapianto di polmone
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
3-5 mg/kg/die	10 mg/kg single dose settimanale 5 mg/kg due volte la settimana

Progetto OFF LABEL “RAGIONATO”

VORICONAZOLO

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Aspergillosoi invasiva Candidemia nel paziente non neutropenico Infezioni gravi da Candida resistenti a fluconazolo Scedosporidiosi Fusariosi Profilassi antifungina nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche	
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
4 mg/kg ogni 12 ore, dopo dose da carico iniziale di 6 mg/kg ogni 12 ore per due dosi	Posologie basate su TDM

POSACONAZOLO

Indicazioni IN LABEL (da scheda tecnica)	Indicazioni OFF LABEL
Aspergillosoi invasiva Fusariosi Cromoblastomicosi e micetoma Coccidioidomicosi Nella formulazione in soluzione orale: candidiasi severa della mucosa orale in pazienti immunodepressi in cui la terapia topica è presumibilmente inefficace. Profilassi antifungina nel paziente immunodepresso da trattamento di patologia oncoematologica e nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche	
Posologie IN LABEL	Posologie OFF LABEL
Variabile per tipologia di formulazione (sospensione o compresse)	Posologie basate su TDM

Perché un «prontuario dell'off label»

... un documento costantemente aggiornato e rinnovato che possa aiutare il prescrittore ad essere meno “solo” e più tutelato a fronte di una prescrizione off-label, il cui unico obiettivo è la miglior terapia possibile in situazioni di curabilità al limite.

Off-label “consolidato” è la dizione proposta.