

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ERTAPENEM ATC J01DH03

(INVANZ®)

Presentata da

Commissione Terapeutica Provinciale della ASL di Cagliari

Commissione Terapeutica Provinciale della ASL di Sassari

In data Ottobre 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“In seguito alle evidenze scientifiche fino ad oggi acquisite, all'esperienza maturata e per le innovative caratteristiche dell'antibiotico su efficacia, tollerabilità, razionale farmaco-economico e semplicità d'uso”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

La **POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA'** (CAP) è un'infezione acuta del parenchima polmonare, associata a sintomi di infezione acuta e alla presenza di un infiltrato alla radiografia del torace o a reperti auscultatori indicativi di polmonite (modificazioni del suono polmonare e/o rantoli), che si verifica in un paziente non ospedalizzato o non residente in un centro per lungodegenti da più di 14 giorni prima dell'inizio dei sintomi.

All'esame radiologico il prevalente interessamento alveolare orienta verso una polmonite “tipica”, cioè di origine batterica, mentre il coinvolgimento interstiziale del parenchima polmonare in genere suggerisce l'eziologia “atipica” quindi virale, o da batteri intracellulari.

Le **INFEZIONI ADDOMINALI** si diversificano fra loro in base alla sede dell'infezione, alla provenienza (comunitaria o nosocomiale), alla presenza di eventuali resistenze; assumono una particolare rilevanza nella pratica clinica quando sono complicate, cioè quando si estendono oltre la sede di origine, all'interno dello spazio peritoneale, anche associate a formazioni ascessuali o peritonite.

A seconda della sede, possono essere causate da gram-positivi e gram-negativi aerobi e facoltativi, da anaerobi, da streptococchi ed enterococchi.

Le **INFEZIONI GINECOLOGICHE ACUTE** interessano in varia combinazione il tratto genitale superiore e includono endometriti, salpingiti, ascessi tubo-ovarici, peritonite pelvica. Nella maggior parte dei casi sono il risultato di una infezione ascendente dalla cervice uterina: il danno epiteliale iniziale favorisce l'infezione

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriapr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

opportunistica di altri microrganismi, tra cui *Mycoplasma*, anaerobi, gram-negativi di origine intestinale, *Streptococcus agalactiae*.

Le **INFEZIONI DELLA CUTE E DEI TESSUTI MOLLI DEL PIEDE DIABETICO** sono potenzialmente pericolose per l'arto e richiedono diagnosi e terapia urgente: la gravità dell'infezione è determinata in base ai tessuti colpiti, all'adeguatezza dell'apporto di sangue, alle manifestazioni sistemiche. I cocci gram-positivi sono i patogeni dominanti, ma nelle lesioni profonde la flora è spesso polimicrobica.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Sono disponibili, per tutte le indicazioni oggetto della valutazione numerosi antibiotici di provata efficacia e di uso clinico routinario. Numerose sono le linee guida internazionali di riferimento.



INDICAZIONI REGistrate E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Ertapenem è un composto β -lattamico appartenente alla famiglia dei carbapenemi. Come per gli altri β -lattamici, il meccanismo d'azione consiste nella inibizione della sintesi della parete cellulare batterica mediante legame alle penicillin-binding proteins (PBPs, 1b, 2 e 3). Come per gli altri carbapenemici, l'affinità di legame per le principali PBPs dell'ertapenem è superiore a quella di altri β -lattamici e la resistenza alle beta-lattamasi relativamente più alta, comprese le β -lattamasi ad ampio spettro.

Lo spettro di attività antibatterica è molto ampio, ma più ristretto rispetto agli altri due carbapenemici disponibili (imipenem e meropenem).

L'ertapenem è attivo *in vitro* sui Gram +, compreso lo *Streptococcus pneumoniae* penicillino-sensibile, *S. pyogenes* e gli streptococchi viridanti, *Stafilococcus aureus* meticillino-sensibile, e sugli stafilococchi coagulasi negativi. E' attivo inoltre sui Gram – come *Enterobacteriaceae* (in misura globalmente maggiore rispetto ad imipenem), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, e su alcuni anaerobi (*Bacteroides Fragilis* e *Clostridium perfringens*).

Risulta invece scarsamente attivo o inattivo sullo pneumococco resistente alla penicillina, sugli stafilococchi meticillino-resistenti, sugli enterococchi, sui batteri Gram - aerobi non fermentanti (*Pseudomonas aeruginosa* e altri *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotriphomonas maltophilia*), su *Clostridium difficile*, sui lattobacilli e sui patogeni respiratori atipici *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*

Indicazioni approvate:

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459
Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

a) Nel trattamento delle seguenti infezioni quando sono causate da batteri con sensibilità accertata o molto probabile ad ertapenem e quando è richiesta la terapia parenterale:

- Infezioni intraddominali
- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni ginecologiche acute
- Infezioni della cute e dei tessuti molli del piede diabetico

b) Negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva.

Modalità di somministrazione

Ertapenem viene somministrato in monodose giornaliera, per via ev in 30 minuti.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI

Polmonite acquisita in comunità (CAP)

Ertapenem 1g/die ev è stato paragonato con ceftriaxone 1 g/die ev in due studi clinici di disegno simile, randomizzati controllati in doppio cieco di fase III, che hanno arruolato un totale di 866 pazienti adulti, ospedalizzati, di età superiore ai 18 anni, stratificati per gravità dello stato clinico (25% con infezione grave) ed età (inferiore o superiore ai 65 anni), con evidenze radiologiche di CAP; dopo un minimo di tre giorni di terapia parenterale, a discrezione dello sperimentatore i pazienti potevano venire trasferiti ad una terapia per via orale a base di amoxicillina/acido clavulanico, o ad un antimicrobico alternativo in caso di resistenza o intolleranza all' amoxicillina/acido clavulanico.

Si tratta di due studi di equivalenza che accettano, con un intervallo di confidenza al 95%, differenze nelle risposte per l'end point primario uguali o inferiori a più o meno il 10%.

L'end point primario è di tipo clinico (percentuali di pazienti con risposta favorevole alla visita TOC (test of cure) mentre gli end point secondari sono sia di tipo clinico (percentuali di pazienti con risposta favorevole al termine della terapia parenterale) sia di tipo microbiologico (percentuale di pazienti con risposta microbiologica favorevole, con eradicazione documentata o presunta, alla visita TOC), e il profilo di sicurezza.

Il patogeno più comunemente isolato è risultato lo *Streptococcus pneumoniae*, seguito da *Haemophilus influenzae* e da *Moraxella catarrhalis*.

L'analisi complessiva dei dati derivanti dagli studi è stata eseguita su 658 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica, (75,4% nel gruppo dell'ertapenem e 76,8% nel gruppo del ceftriaxone).

Dai risultati emerge che le percentuali di pazienti con risposta clinica positiva dopo 7-14 giorni di terapia sono simili nei due gruppi (92,3% ertapenem vs. 91,0% ceftriaxone nel primo studio, 91,0% e 91,8% nel secondo studio), indipendentemente dall'età e dalla gravità dell'infezione.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

Analizzando i risultati si può osservare che sono sovrapponibili fra i due farmaci (anche nell'analisi ITT) e che non esistono differenze nei pazienti più gravi o differenze legate all'età. Nell'analisi ITT risposte cliniche nell'85,7% per ertapenem vs 89,5% per ceftriaxone.

La durata della terapia media parenterale, prima di passare a quella orale prevista nel protocollo, è stata di 4 giorni in entrambi i gruppi.

Trattamento delle infezioni intraddominali

Per questo impiego ertapenem è stato valutato in due RCT di fase III, entrambi studi di non-inferiorità, che prevedono che l'IC 95% della differenza nelle percentuali di risposta tra i due gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere un valore inferiore a -15%.

Abbiamo un primo RCT, multicentrico, in doppio cieco, di fase III, che ha confrontato ertapenem 1g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die; il dosaggio del farmaco di confronto è diverso da quello autorizzato ed attualmente impiegato in Europa (4,5 x 3 volte/die).

Lo studio ha incluso 633 pazienti adulti, di età uguale o superiore ai 18 anni, stratificati per localizzazione primaria dell'infezione (appendicite complicata senza peritonite generalizzata vs. altre diagnosi) e per punteggio APACHE II (>15 o ≤15); circa il 43% era affetto da appendicite acuta complicata.

Gli end point valutati riguardano la risposta clinica (guarigione) e microbiologia e il profilo di sicurezza.

I pazienti valutabili dal punto di vista clinico sono 615, e soltanto 396 dal punto di vista microbiologico; la motivazione più comune della mancata valutazione microbiologica è stata la non identificazione del patogeno in causa.

La durata del trattamento è stata di 6-7 giorni per entrambi i gruppi, e i microrganismi più frequentemente isolati sono stati *E. coli*, *B. fragilis* e altri *Bacteroides spp.*, e *Clostridium spp.*

Al termine dello studio, i risultati dell'analisi in termini di risposta clinica sono sovrapponibili, sia per quanto riguarda l'analisi per protocollo (86,7% per ertapenem vs 81,2% per piperacillina/tazobactam) che per ITT (79,3 vs 76,2%).

Non sono state riscontrate differenze nel trattamento delle appendiciti complicate.

L'altro studio, sempre di non-inferiorità, è un RCT multicentrico in aperto di fase III, è condotto su 370 pazienti adulti (≥ 18 anni) ospedalizzati, con infezioni intraddominali acquisite in comunità che necessitano di chirurgia in aperto o laparoscopica; il confronto è tra ertapenem 1g/die ev per 2 giorni seguiti da 1 g/die im verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev.

La durata mediana della terapia è stata di 6 giorni in entrambi i gruppi.

I batteri isolati più frequentemente sono stati *E.coli*, (più del 50% in ciascun gruppo), e *B. fragilis*.

Solo 233 (63% dei pazienti trattati) sono stati ritenuti valutabili per le analisi finali.

L'endpoint primario valutato è la percentuale di risposte cliniche tra i pazienti valutabili clinicamente e microbiologicamente alla visita TOC, effettuata due settimane dopo il completamento della terapia, con esclusione dei pazienti con risposta clinica indeterminata. Gli endpoint secondari sono sia clinici che microbiologici, e si è valutato il profilo di sicurezza.

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

I risultati clinici e microbiologici dimostrano che il trattamento con ertapenem 1g/die ev è non-inferiore rispetto al trattamento con piperacillina-tazobactam.

Un altro studio, di fase IV, multicentrico randomizzato in aperto con 450 pazienti con infezione intra-addominale e necessità di intervento chirurgico, valuta l'efficacia di ertapenem 1g/die vs ceftriaxone 2 g/die in una o due dosi + metronidazolo 30 mg/Kg/die in due o quattro dosi.

Anche in questi pazienti il batterio isolato più di frequente (52%) è stato *E. coli*.

Si è ottenuta una risposta clinica sovrapponibile: TOC nel 96,6% dei pazienti trattati con ertapenem e nel 96,7% nel gruppo trattato con ceftriaxone/metronidazolo.

Trattamento delle infezioni ginecologiche/ostetriche acute

È stato eseguito un RCT multicentrico di fase III, in doppio cieco, che ha incluso 412 pazienti con età superiore ai 16 anni, affette da infezioni pelviche acute con necessità di almeno 3 giorni di terapia antibiotica ev. Le pazienti sono state stratificate a seconda che l'infezione fosse di tipo ostetrico/*post-partum* o ginecologica/postoperatoria: il 75% delle pazienti risultavano affette da infezioni *post partum* diagnosticate nella maggior parte dei casi come endometriti, e solo il 25% erano affette da un'infezione definita grave.

Anche in questo caso si tratta di uno studio di non inferiorità con un margine di non inferiorità del -15%.

Anche in questo studio ertapenem veniva confrontato alla dose di 1g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev con infusione di 30 minuti.

Gli end point considerati sono sia di tipo clinico (guarigione) e microbiologico, sia di sicurezza, e la durata mediana della terapia è di 4 giorni in entrambi i gruppi.

Il germe singolo isolato più frequentemente è risultato essere *E. coli* (circa il 40% in entrambi i gruppi di trattamento).

Nella popolazione clinicamente valutabile (316 pazienti) sono state considerate guarite il 93,9% delle pazienti trattate con ertapenem ed il 91,5% di quelle trattate con piperacillina/tazobactam, percentuali che scendono rispettivamente all'85,9% e all'88% nell'analisi per ITT (402 pazienti).

Non si è rilevata alcuna differenza di risposta legata alla diagnosi e alle infezioni polimicrobiche .

Trattamento delle infezioni del piede diabetico

È stato valutato un solo studio, un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato 586 pazienti adulti diabetici (tipo 1 o 2), con infezione del piede, da moderata (67% dei pazienti) a grave (33%), tale comunque da richiedere terapia antibiotica e.v.

Si tratta ancora una volta di uno studio di non inferiorità con un margine di non inferiorità di -15%.

Il confronto è tra ertapenem 1g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev somministrati per almeno cinque giorni, (successivamente si poteva passare ad una terapia orale con amoxicillina/acido clavulanico fino a 23 giorni).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

Anche in questo studio, gli sperimentatori hanno avuto la possibilità di somministrare la vancomicina nel sospetto che l'infezione da trattare coinvolgesse enterococchi multiresistenti o stafilococchi meticillino-resistenti.

L'end-point primario è la percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole (guarigione o miglioramento), gli end-point secondari sono sia clinici sia microbiologici sia di sicurezza. La durata mediana della terapia endovena è stata di 11,1 e 11,3 gg rispettivamente con ertapenem e piperacillina –tazobactam.

Nei 445 pz valutabili clinicamente al termine della terapia antibiotica e.v., i risultati dei due trattamenti sono sovrapponibili, con il 94% di guarigioni per il gruppo dell'ertapenem vs il 92% per piperacillina/tazobactam, risultati confermati anche dall'analisi ITT (71% vs 66%).

Profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia colonrettale elettiva

In genere le Linee Guida di riferimento non prevedono l'uso di carbapenemi nella profilassi antibiotica in chirurgia.

È stato valutato un solo studio, un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, con 1002 pazienti adulti di età superiore ai 18 anni, candidati alla chirurgia colonrettale elettiva, in cui Ertapenem 1 g ev viene confrontato a cefotetan 2 g ev.

I risultati non sono chiari, visto l'alto tasso di insuccessi ottenuti in entrambi i gruppi rispetto all'atteso: infatti, nell'analisi per ITT condotta su 901 pazienti, si è avuto il 40,2% di insuccessi nel gruppo dell'ertapenem vs il 50,9% nel gruppo del cefotetan; nell'analisi per protocol, condotta su 672 pazienti, gli insuccessi sono stati rispettivamente il 28% vs il 42,8%.

Sicurezza

Nel corso degli studi clinici Ertapenem è stato somministrato a circa 2000 pazienti. Eventi avversi comunemente rilevati sono stati nausea, diarrea, reazioni nel sito di infusione e alterazioni dei valori di laboratorio (incremento di ALT e AST, anemia).

In pazienti trattati per periodi prolungati (fino a 14 giorni) sono stati rilevati 7 casi di episodi convulsivi, di cui 2 giudicati correlati al trattamento.

La percentuale dei pazienti che hanno dovuto interrompere la terapia è simile a quella dei pazienti trattati con piperacillina/tazobactam o ceftriaxone (circa 4%).



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Negli studi registrativi di ertapenem lo standard terapeutico per il trattamento di:

- **polmonite acquisita in comunità** è stato individuato nel:

→ Ceftriaxone

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

I due studi registrativi hanno dimostrato la equivalenza del trattamento con ertapenem rispetto al comparatore nel trattamento della polmonite acquisita in comunità.

- **infezioni intraddominali** è stato individuato nella:

→ piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev.

I due studi registrativi hanno dimostrato la non inferiorità dell'ertapenem rispetto al comparatore nel trattamento delle infezioni intraddominali che per circa il 70% erano non gravi.

- **infezioni ginecologiche/ostetriche acute** è stato individuato nella:

→ piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev

L'unico studio registrativo ha dimostrato la non inferiorità dell'ertapenem rispetto al comparatore nel trattamento delle infezioni ginecologiche/ostetriche acute ma per la maggior parte dei casi non gravi.

- **infezioni del piede diabetico** è stato individuato nella:

→ piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev.

L'unico studio registrativo ha dimostrato la non inferiorità dell'ertapenem rispetto al comparatore nel trattamento delle infezioni del piede diabetico che nei 2/3 dei casi erano di entità non grave.

- **profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia colonrettale elettiva** è stato individuato in:

→ cefotetan 2 g ev.

Dall'analisi dell'unico studio registrativo emergono dubbi interpretativi vista l'elevata incidenza di infezioni del sito chirurgico per entrambi i farmaci a confronto. In genere comunque le Linee Guida di riferimento non prevedono l'uso di carbapenemi nella profilassi antibiotica in chirurgia.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il farmaco è sostanzialmente equivalente o non inferiore alle opzioni terapeutiche già disponibili.

Elementi a favore sarebbero la somministrazione in dose unica, che riduce il "tempo assistenziale" e rende possibile il trattamento anche in regime di day-hospital (possibilità presente anche con ceftriaxone), e la possibilità teorica che un antibiotico con uno spettro di attività più limitato rispetto a imipenem/cilastatina,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

meropenem e piperacillina/tazobactam possa ridurre il rischio di sviluppo e diffusione di ceppi batterici resistenti.

D'altra parte, vista la mancata copertura sugli enterococchi, su *Pseudomonas aeruginosa*, su altri *Pseudomonas spp.*, su *Acinetobacter spp.*, *Stenotriphomonas maltophilia*, su *Clostridium difficile*, non è indicato l'uso nelle infezioni nosocomiali e nei pazienti ad "alto rischio".

Rimane anche da chiarire se questo farmaco, che si inserisce in un contesto non certo carente di alternative, possa indurre fenomeni di resistenza crociata verso gli altri carbapenemi, che rappresentano un presidio importante nel trattamento delle infezioni nosocomiali da patogeni multiresistenti.



VALUTAZIONE DEI COSTI

Considerata la modalità di somministrazione (1 g/die) ed il costo, ertapenem (€ 67,03) non sembra mostrare alcun vantaggio economico nei confronti di ceftriaxone (1g/die € 5,78), rispetto a cui è molto più costoso, mentre potrebbe avere un ruolo in alternativa a piperacillina/tazobactam quando utilizzata ad alte dosi (es. 4,5 g x 3 die € 85,56).

Sono riportati i prezzi al pubblico aggiornati a Dicembre 2008.

Espressione circa l'inserimento in PTR : ☒ ☐ ☐ ☐ ☐

☒ = proposta di inserimento **non accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Non è stata dimostrata la superiorità rispetto a farmaci già presenti in PTR per quanto riguarda il trattamento delle infezioni intraddominali o ginecologiche e del piede diabetico.

Nel trattamento delle polmoniti acquisite in comunità gli studi dimostrano l'equivalenza rispetto al Ceftriaxone; a parità di efficacia la scelta del farmaco deve cadere verso quello con miglior rapporto costo beneficio.

Per quanto riguarda l'uso dell'ertapenem nella profilassi antibiotica perioperatoria tutte le linee guida concordamente non raccomandano l'uso dei carbapenemi per questa indicazione.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

BIBLIOGRAFIA

1. Ortiz-Ruiz G et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community community acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double blind studies. J Antimicrob Chemother 2004; 53 (suppl.S2): ii59-ii66.
2. Dela Pena AS, et al. Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. J Gastrointest Surg. 2006 Apr;10(4):567-74.
3. Tellado J, et al. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. Surg Infect (Larchmt). 2002 Winter;3(4):303-14
4. Itani KM et al: Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery: N Engl J Med 2006; 355 (25): 2640-51
5. Solomkin JS et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Results of a double blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg 2003; 237: 235-45.
6. Solomkin J, et al. Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. J Antimicrob Chemother. 2004 Jun;53 Suppl 2:ii51-7.
7. Narcisco S. et al. Ertapenem versus ceftriaxone and metronidazole as treatment of complicated intra abdominal infections. Int J of Surgery 2005; 3: 25-34.
8. Roy S et al. Ertapenem once a day versus piperacillin tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double blind study. Infect Dis Obstet Gynecol 2003; 11: 27-37.
9. Lipsky BA et al: Ertapenem versus Piperacillin-tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP). Lancet 2005; 366 (9498): 1695-1703
10. Nalini Rao et al: Optimising Antimicrobial Therapy in Diabetic Foot Infections. Drugs 2007; 67(2); 195-214
11. Nuove entità terapeutiche in ospedale: Ertapenem. Dialogo sui Farmaci n. 6/2004
12. Ertapenem, un nuovo carbapenemico parenterale. Medical Letter 2002: 8:35-7
13. Nuovi farmaci antibatterici. Informazione sui farmaci, n.5/2002
14. Relazione di valutazione pubblica europea (EPAR) Invanz[®]. Scheda EMEA di Marzo 2006 Invanz[®], riassunto delle caratteristiche del prodotto
15. "Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention." Am J Respir Crit Care Med Vol 163.pp1730-1754,2001.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ERTAPENEM

16. Joseph S.Solomkin, John E.Mazuski, Ellen J.Baron, Robert G.Sawyer, Avery B.Nathens, Joseph T.DiPiro, Timothy Buchman, E.Patchen Dellinger, John Jernigan, Sherwood Gorbach, Anthony W.Chow, e John Bartlett: "Treatment Guidelines for Intra-abdominal Infections" • CID 2003;37 (15 October) pg: 997-1005
17. International Working Group on the Diabetic Food, IDF 2007