

Carbapenemi

Scheda di valutazione

Individuazione della sovrapponibilità clinica negli usi prevalenti e delle eventuali indicazioni esclusive

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno	
Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni e dosaggi registrati	3-4
2. Equivalenze microbiologiche	5
3. Sintesi indicazioni registrate e/o studiate	6-7
4. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	8
5. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e cinetica	9-10
Considerazioni finali	10
Bibliografia	11-12
ALLEGATO A. Tabella delle evidenze dei principali studi valutati	13-16

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Francesco Alberici (Malattie Infettive - Az. USL di PC)
Dr. Giuseppe Civardi (Medicina Interna - Az. USL di PC)
Dr. Carlo Calzetti (Malattie Infettive - Az. Osp. di PR)
Prof.ssa Adriana Calderaro (Microbiologia - Az. Osp. di PR)
Dr. Giovanni Pedretti (Medicina Interna - Az. USL di PR)
Dr. Giacomo Magnani (Malattie Infettive - Az. Osp. di RE)
Dr. Mirco Lusuardi (Pneumologia - Az. USL di RE)
Prof. Roberto Esposito (Malattie Infettive - Az. Osp. di MO)
Dr. Giuseppe Longo (OBOE - Az. Osp. di MO)
Dr. Paolo Bertolani (Pediatria - Az. Osp. di MO)
Dr. Mario Sarti (Microbiologia - Az. USL di MO)
Dr. Giorgio Cioni (Medicina Interna - Az. USL di MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Patrizia Marchegiano (Az. Osp. di MO)

Farmacisti

Dr. Fabio Caliumi (Az. Osp. di PR)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Susanna Maltoni
Dr.ssa Lisa Daya

NOTE

Nell'interno vengono utilizzati indifferentemente i termini imipenem/cilastatina sodica e imipenem/cilastatina.

ABBREVIAZIONI

Im: intramuscolo
Ev: endovena
Fl: flaconcino
Pz: pazienti

ACRONIMI

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva
SNC: sistema nervoso centrale
PID: pelvic inflammatory disease
SE: side effect
CAP: community acquired pneumonia
LRTI: lower respiratory tract infection
UTI: Unità di Terapia Intensiva

1. Indicazioni e dosaggi registrati

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

	Principi attivi	Imipenem/Cilastatina sodica J01DH51		Meropenem J01DH02
	Nomi commerciali	Imipem®, Imipem Monovial®, Tenacid®, Tenacid Monovial®, Tienam®, Tienam Monovial®		Merrem®
	Via di somministrazione	im	ev	ev
1	Tattamento delle seguenti infezioni quando dovute a microrganismi sensibili: <ul style="list-style-type: none"> • inf. intra-addominali • inf. del tratto respiratorio inferiore • inf. ginecologiche • setticemia • inf. del tratto genito-urinario • inf. osteoarticolari • inf. cutanee e dei tessuti molli • endocarditi • inf. miste causate da ceppi sensibili di batteri aerobi e anaerobi 	1-1,5 g/die im suddivisi in 2-3 somministrazioni La somministrazione im non è indicata per setticemia ed endocarditi	1-2 g/die suddivisi in 3-4 somministrazioni Non superare i 50 mg/kg/die dell'associazione e, indipendentemente dal peso, la dose massima di 4 g/die	
2	Profilassi di alcune infezioni post-operatorie in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche contaminate o potenzialmente contaminate o quando il verificarsi di un'infezione post-operatoria potrebbe rappresentare un evento particolarmente grave		1 g ev all'induzione + 1 g ev dopo 3 ore (interventi a rischio elevato come la chir. colon-retto: + 500 mg dopo 8 e 16 ore dall'induzione)	
3	Tattamento, negli adulti e nei bambini, delle seguenti infezioni causate da uno o più batteri sensibili al meropenem: <ul style="list-style-type: none"> • polmonite e polmonite nosocomiale • inf. delle vie urinarie • inf. intra-addominali • inf. ginecologiche, quali endometrite e PID • inf. cutanee e dei tessuti molli • setticemia 			da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
4	Tattamento della meningite (causata da batteri sensibili)		non indicato per il trattamento della meningite	2 g ogni 8 ore
5	Terapia empirica, in monoterapia o in associazione con agenti antivirali o antifungini, di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile			1 g ogni 8 ore

(segue)

(segue) **1. Indicazioni e dosaggi registrati**

(come riportati testualmente in scheda tecnica)

	Principi attivi	Imipenem/Cilastatina sodica J01DH51		Meropenem J01DH02
	Nomi commerciali	Imipem®, Imipem Monovial®, Tenacid®, Tena- cid Monovial®, Tienam®, Tienam Monovial®		Merrem®
	Via di somministrazione	im	ev	ev
6	Trattamento di infezioni poli- microbiche da solo o in asso- ciazione ad altri antimicrobici			da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
7	Trattamento di infezioni croni- che delle basse vie respirato- rie in pazienti affetti da fibrosi cistica, sia in monoterapia che in associazione con altri agenti antibatterici			2 g ogni 8 ore

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

Le indicazioni riportate in scheda tecnica e per brevità indicate dai numeri **1, 3, e 6** per i due anti-
biotici si possono sintetizzare in "trattamento empirico e mirato delle infezioni dei principali organi
ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi".

Solo il meropenem presenta l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento delle infezioni me-
ningee (indicazione **n. 4** della presente scheda), per il trattamento delle infezioni croniche delle
basse vie respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica (indicazione **n. 7** della presente scheda) e
per la terapia empirica, in monoterapia o in associazione con agenti antivirali o antifungini, di infe-
zioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile (indicazione **n. 5** della presente scheda).

Solo l'imipenem/cilastatina sodica presenta l'indicazione in profilassi chirurgica (indicazione **n. 2**
della presente scheda); occorre tuttavia sottolineare che l'impiego in profilassi chirurgica dei car-
bapenemi è considerato inappropriato da tutte le principali Linee Guida nazionali e internazionali
ed è pertanto da sconsigliare.

In scheda tecnica inoltre è precisato che l'imipenem/cilastatina non è indicato per il trattamento
delle infezioni meningee.

2. Equivalenze microbiologiche

Saggi proposti come equivalenti dal CLSI (ex NCCLS - USA)^a e dal CASFM (Francia)^b

Singolo/Classe di batteri	Saggio Proposto	Note
<i>Enterobacteriaceae</i>	CLSI : imipenem, meropenem CASFM: imipenem o meropenem (saggio supplementare)	CLSI: attività simile
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (diversi da <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	CLSI: imipenem, meropenem CASFM: imipenem o meropenem per <i>P. aeruginosa</i> imipenem per altri Gram negativi non fermentanti, meropenem come saggio supplementare	CLSI: attività simile
<i>Burkholderia cepacia</i>	CLSI: meropenem	
<i>Staphylococcus ssp.</i>	n.p	
<i>Enterococcus spp</i>	n.p	
<i>Haemophilus spp.</i>	CLSI: meropenem imipenem come saggio supplementare	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	n.p	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CLSI : meropenem imipenem come saggio supplementare CASFM: imipenem	
<i>Streptococcus spp</i> (tranne pneumococco)	n.p	
Anaerobi	CLSI: meropenem o imipenem CASFM: imipenem	

a) NCCLSMIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comitée de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

n.p.= saggio non previsto

Considerazioni conclusive:

Per CLSI imipenem e meropenem vengono considerati molecole ad "attività simile" sia relativamente ai test di antibioticosensibilità sia relativamente alla efficacia clinica per i microrganismi di più frequente riscontro.

Per CASFM nei confronti delle stesse specie vengono considerati perfettamente equivalenti.

Per altri microrganismi le scelte proposte (indicazione di testare una delle due molecole come saggio supplementare) mirano in realtà a proteggere i due farmaci da un uso ingiustificato piuttosto che ad evidenziare differenze fra loro.

3. Sintesi indicazioni registrate e/o studiate

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	fl 500 mg/2 ml + 500 mg/2 ml polv. per soluzione iniett. im + 1 fl solvente 2 ml	1 fl monovial 500 mg + 500 mg polv. per soluzione per infusione + 1 sacca solvente 100 ml	500 mg polvere per soluzione iniettabile 1000 mg polvere per soluzione iniettabile Nella confezione non è presente il solvente
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate:			
Trattamento empirico della neutropenia febbrile in pz adulti.		0,5 g ogni 6 ore (14) (16) (50 mg/kg/die) (13) (15) 1 g ogni 8 ore (12)	1 g ogni 8 ore in monoterapia (12) (17) (18) (19)
Trattamento della meningite batterica in pz adulti e pediatrici		NON indicato	40 mg/kg ogni 8 ore (pz adulti)
Trattamento di infezioni gravi in pz adulti in terapia intensiva (6) ospedalizzati gravi in parte in terapia intensiva (7) (e anche in pz anziani con età > 65 anni) ospedalizzati		1 g ogni 8 ore (6) (7)	1 g ogni 8 ore (6) (7)
Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) (2) trattamento di riacutizzazioni in BPCO severa (4)		0,5 g ogni 8 ore (2) 1 g ogni 8 ore (4)	0,5 g ogni 8 ore (2) 1 g ogni 8 ore (4)
Trattamento delle inf. ginecologiche e pelviche (11)		0,5 g ogni 8 ore (11)	0,5 g ogni 8 ore (11)
Setticemia		2 g/die	2 g/die
Trattamento di infezioni intraddominali (3) (4) (5) (8) (9)		500 mg ogni 8 ore (3) (5) 500 mg ogni 6 ore (4) 1 g ogni 8 ore (8) (9)	1 g ogni 8 ore (3) (8) (9) 500 mg ogni 8 ore (4) (5)
Trattamento delle osteomieliti		0,5 g ogni 6 ore	
Trattamento delle infezioni in pazienti affetti da fibrosi cistica			2 g ogni 8 ore

(segue)

(segue) **3. Sintesi indicazioni registrate e/o studiate**

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	fl 500 mg/2 ml + 500 mg/2 ml polv. per soluzione iniett. im + 1 fl solvente 2 ml	1 fl monovial 500 mg + 500 mg polv. per soluzione per infusione + 1 sacca solvente 100 ml	500 mg polvere per soluzione iniettabile 1000 mg polvere per soluzione iniettabile Nella confezione non è presente il solvente
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate:			
Trattamento di pielonefriti acute non-complicate e inf. complicate del tratto urinario		0,5 g ogni 6-8 ore	0,5 g ogni 8 ore
Trattamento delle infezioni della pelle e dei tessuti (10)		0,5 g ogni 6 ore (10)	0,5 g ogni 8 ore (10)
Profilassi delle complicanze settiche della pancreatite acuta necrotica		0,5 g ogni 6 ore	0,5 g ogni 8 ore

Commenti alle indicazioni sopra riportate:

In letteratura entrambi i farmaci sono stati studiati per l'impiego nel "trattamento empirico e mirato delle infezioni gravi dei principali organi ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi, compreso il trattamento della neutropenia febbrile".

L'unica differenza fra i due farmaci è rappresentata dal trattamento della meningite batterica (per la quale l'imipenem/cilastatina non è indicato, come evidenziato nella stessa scheda tecnica) e delle infezioni respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica, per cui solo il meropenem presenta sia gli studi che l'indicazione registrata.

L'imipenem/cilastatina è stato valutato nella profilassi delle complicanze settiche della pancreatite acuta in due studi di piccole dimensioni; il meropenem non presenta l'indicazione in scheda tecnica per la profilassi in tale patologia, anche se un recente studio che ha confrontato il meropenem con l'imipenem ha mostrato risultati sovrapponibili fra i due farmaci.

In merito ai dosaggi utilizzati negli studi clinici, si può osservare una discreta variabilità anche nel trattamento della stessa patologia. Tuttavia per le infezioni gravi in ambito ospedaliero (sepsi, trattamento empirico della neutropenia febbrile, infezioni gravi intraaddominali, del tratto respiratorio, del tratto genito-urinario da batteri resistenti ai comuni antibiotici) in cui l'uso di tali farmaci è codificato e largamente condiviso, il dosaggio giornaliero più frequentemente impiegato è di 1 g ogni 8 ore per entrambi i farmaci.

4. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Imipenem/Cilastatina sodica	Meropenem
Pazienti con IR	In base al grado di insufficienza renale (clearance della creatinina) vanno ridotti sia il dosaggio unitario che la frequenza di somministrazione (es. clearance creatinina < 20 ml/min/1.73 m ² : 250-500 mg ogni 12 ore, con una dose massima di 500-1000 mg/die). Pazienti con clearance della creatinina < 5 ml/min non devono ricevere imipenem/cilastatina a meno che non vengano dializzati entro 48 ore. La formulazione im non è stata studiata in pz con clearance della creatinina < 20 ml/min/1.73 m ²	Per i pazienti con clearance della creatinina < 51 ml/min vanno ridotti sia il dosaggio che la frequenza di somministrazione (es. clearance della creatinina < 10 ml/min: metà dose ogni 24 ore).
Emodialisi	Il paziente deve ricevere imipenem+cilastatina ev dopo l'emodialisi e ad intervalli di 12 ore a partire dalla fine di quella seduta dialitica. I pazienti dializzati, specie quelli con esperienza di una malattia a carico del SNC, debbono essere attentamente monitorizzati; per i pazienti in emodialisi, l'associazione per uso endovenoso viene raccomandata solo quando il beneficio supera il rischio potenziale di attacchi epilettici.	Il meropenem viene rimosso dal circolo durante l'emodialisi; se è necessario continuare il trattamento con meropenem si raccomanda di somministrare la dose unitaria di meropenem (sulla base della gravità e del tipo di infezione) al completamento della procedura emodialitica allo scopo di riportare la concentrazione plasmatica a livelli terapeuticamente efficaci.
Dialisi peritoneale	Non sono disponibili dati.	Non sono disponibili dati.
Pazienti con insufficienza epatica		Non occorre ridurre il dosaggio, ma è necessario monitorare i livelli di transaminasi e bilirubina.
Pazienti anziani	Determinare la funzione renale sulla base della clearance della creatinina.	Con funzionalità renale normale e clearance della creatinina > 50ml/min non occorre ridurre il dosaggio.
Bambini	Per bambini (B) con peso ≥ 40 kg stessa posologia degli adulti. Per B con peso < 40 kg il dosaggio è 60 mg/kg/die da suddividere in 4 somministrazioni senza superare i 2 g/die. Non ci sono dati per bambini con meno di 3 mesi ed in quelli con funzione renale compromessa. La formulazione im non è stata studiata in pediatria.	Per bambini con età dai 3 mesi ai 12 anni: 10-20 mg/kg ogni 8 ore (fino ad un massimo di 2 g ogni 8 ore). Nella meningite e nella fibrosi cistica il dosaggio raccomandato è di 40 mg/kg ogni 8 ore. Bambini con peso superiore a 50 kg: dosaggio come per gli adulti. Non sono disponibili dati relativi a pazienti in età pediatrica con compromissione della funzionalità renale.
Gravidanza e allattamento	Non ci sono dati in gravidanza. Allattamento: imipenem è stato rinvenuto nel latte umano, sospendere l'allattamento.	Non ci sono dati in gravidanza. Allattamento: concentrazioni molto basse del farmaco sono state rilevate in studi sugli animali.

5. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e cinetica

	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
Via di somministrazione	im	ev	ev
Sicurezza / effetti indesiderati	<p>Per entrambi i farmaci gli effetti collaterali gravi sono rari. Gli effetti indesiderati segnalati sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reazioni locali nel sito d'iniezione • reazioni allergiche (cutanee e sistemiche) • reazioni gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, colite pseudomembranosa) • reazioni sul sistema emopoietico (trombocitosi, trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosi ...; positività al Test di Coombs diretto) • alterazioni della funzionalità epatica (aumento enzimi epatici) • alterazioni della funzione renale (aumento creatinemia e azotemia, disuria, colorazione rossastra delle urine, da non confondere con ematuria, molto raramente insuff. renale ...). <p>Da questi effetti derivano identiche avvertenze e precauzioni per l'uso dei due farmaci.</p> <p>Gli effetti avversi su SNC (tremori, confusione, parestesie, disturbi psichici, convulsioni ...) sono segnalati in scheda tecnica per entrambi i farmaci, anche se dagli studi clinici la loro incidenza risulta essere maggiore per l'imipenem/cilastatina, con valori che variano dall'1,5-2% fino al 10%).</p> <p>Per l'imipenem-cilastatina la scheda tecnica suggerisce una particolare attenzione nella scelta della dose da utilizzare in rapporto alla funzione renale e al peso corporeo. Una concentrazione plasmatica del farmaco superiore a quella raccomandata può infatti favorire l'insorgere di effetti indesiderati a carico del SNC (attività mioclonica, stato confusionale, epilessia). Inoltre il rischio che si manifestino tali reazioni avverse aumenta nei pazienti che presentano disordini a carico del SNC (es. lesioni cerebrali o storia di attacchi epilettici).</p> <p>In conclusione il profilo di tossicità fra i due farmaci non presenta differenze clinicamente rilevanti ad eccezione degli effetti sul SNC dell'imipenem/cilastatina.</p> <p>In presenza di effetti indesiderati a carico del SNC o di forte rischio di tali effetti è giustificato il ricorso al meropenem.</p>		
Interazioni e incompatibilità	<p>Incompatibile con lattato, non deve essere ricostituito con solventi contenenti lattato; non deve essere mescolato o aggiunto ad altri antibiotici.</p>		<p>Studi specifici sulle interazioni, ad eccezione del probenecid che ne inibisce l'escrezione renale, non sono stati condotti. Non sono prevedibili particolari interazioni, in considerazione del basso legame proteico (circa il 2%); si è inoltre constatato che riduce i livelli sierici di acido valproico.</p>
Cinetica	<p>Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 20% per imipenem e 40% per cilastatina. Circa il 70% del farmaco viene escreto immutato nelle urine. Biodisponibilità im è circa il 75% di quella ev.</p>	<p>L'emivita è di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 20% per imipenem e 40% per cilastatina: Circa il 70% del farmaco si ritrova immutato nelle urine.</p>	<p>L'emivita è di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 2% Il meropenem è escreto per via renale e circa il 70% del farmaco si trova immutato nelle urine nell'arco delle 12 ore. Non si è registrato accumulo di farmaco sia dopo somministrazione di 500 mg ogni 8 ore che dopo somministrazione di 1 g ogni 6 ore.</p>

(segue)

(segue) **5. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e cinetica**

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Avvertenze per ricostituzione e modalità d'infusione	<p>Conf. im da 500 mg di imipenem: contiene 35 mg di sodio (1,5 mEq).</p> <p>Va diluita col solvente (2ml) della confezione che contiene lidocaina 1% e utilizzata entro 1 ora dalla ricostituzione.</p>	<p>Conf. da 500 mg ev contiene 37,5 mg di sodio (1,6 mEq) sotto forma di bicarbonato che serve da tampone.</p> <p>La dose da 500 mg ev deve essere somministrata in infusione ev della durata 20-30 min.</p> <p>La dose da 1 g richiede un tempo di infusione di 40-60 min, da aumentare ulteriormente se il pz presenta nausea.</p>	<p>La polvere liofilizzata contiene sodio bicarbonato come eccipiente.</p> <p>Da somministrare per via ev sia in bolo (circa 5 min.) che per infusione (15-30 min.).</p> <p>Da ricostituire con acqua per prep. iniett.(10 ml per 500 mg, 20 ml per 1g) e diluire ulteriormente in 50-200 ml di solventi compatibili (fisiol., glucosata 5%, mannitolo 2,5% e 10%). Evitare il congelamento.</p>

Considerazioni finali:

Meropenem e imipenem/cilastatina si ritengono clinicamente sovrapponibili per l'indicazione **"trattamento empirico e mirato delle infezioni gravi dei principali organi ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi"** nel dosaggio di 3 g/die (1 g ogni 8 ore) per entrambi i farmaci.

Si propone pertanto la formulazione di un lotto di gara che confronti i due principi attivi nel seguente rapporto:

1 fiala di meropenem da 1 g ev verso 2 fiale di imipenem/cilastatina da 500 mg ev

VS

1 fiala di meropenem da 500 mg ev verso 1 fiala di imipenem/cilastatina da 500 mg ev

La quantità di farmaco da mettere in gara dovrà corrispondere al **70%** del fabbisogno complessivo; il restante **30%** dovrà essere riservato (eventualmente) all'acquisto in privativa del principio attivo da utilizzare per le indicazioni non valutate come sovrapponibili (terapia empirica di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile, trattamento della meningite batterica, delle infezioni respiratorie in pazienti con fibrosi cistica, di casi selezionati in pazienti per i quali non è raccomandato l'impiego di imipenem/cilastatina sia a causa della comparsa di effetti indesiderati a carico del SNC in corso di trattamento, sia in presenza di un alto rischio per tali effetti, trattamento mirato di infezioni da *Pseudomonas* o da altri Gram negativi non fermentanti che risultino resistenti a uno dei due farmaci, trattamento di infezioni delle vie urinarie da microrganismi ESBL produttori).

Bibliografia

1. Romanelli G et al. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumonia in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J Chemother* 2002; 14:609-17.
2. Hamacher J et al. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalised patients - a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin. COPD Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A:121-33.
3. Basoli A et al. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:503-8.
4. Zanetti G et al. Meropenem (1.5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:107-13.
5. Brismar B et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:139-48.
6. Verwaest C et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:294-302.
7. Colardyn F et al. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. Meropenem Serious Infection Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:523-37.
8. Tonelli F et al. Meropenem vs imipenem/cilastatin in hospital treatment of intra-abdominal infections. A multicenter study. *Minerva Chir* 1997;52:317-26.
9. Geroulanos SJ et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 Suppl A:191-205.
10. Nichols RL et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995;88:397-404.
11. Maggioni P et al. Treatment of obstetric and gynecologic infections with meropenem: comparison with imipenem/cilastatin. *J Chemother* 1998;10:114-21.
12. Shah PM et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996; 24:480-4.
13. Jourdan E et al. Evaluation of imipenem 1,5 g daily in febrile patients with short duration neutropenia after chemotherapy for non-leukemic hematologic malignancies and solid tumors: Personal experience and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:619-26.
14. Winston DJ et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381-90.
15. Biron P et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:511-18
16. Winston DJ et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:576-83.
17. De La Camara R et al. Meropenem versus ceftazidime plus amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: a randomized study. *Haematologica* 1997; 82:668-75.
18. Feld R et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690-8.
19. Vandercam B et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000; 79:152-7.

Studi in specifici sottogruppi di pazienti

20. Fleischhack G et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *Antimicrob Chemother* 2001; 47:841-53.
21. Odio CM et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:581-90.
22. Jaspers CAJJ et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1233-8.
23. Principi N et al. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. *J Chemother* 1998; 10:108-13.
24. Byrne S et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas spp.* infections in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl. A):135-43.
25. Schuler D et al. Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: Randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl. A):99-108.
26. Blumer JL et al. Carbapenems in paediatrics. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995; 96:38-44.

Altri studi valutati per il confronto relativo ai dosaggi e all'efficacia clinica

13. Jourdan E et al. Evaluation of imipenem 1,5 g daily in febrile patients with short duration

Studi di farmacocinetica

27. Jaruratanasirikul et al. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:518-21.
28. Thalhammer F et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *Antimicrob Chemother* 1999; 43:523-7.
29. Jones HK et al. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after intravenous administration by injection over 2, 3 and 5 minutes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997; 22: 193-9.
30. Dreetz M et al. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:105-9.
31. Bedikian A et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:151-4.
32. McKindley DS et al. Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia. *Pharmacotherapy* 1996; 16:924-31.

ALLEGATO A

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
1	Romanelli G. <i>J Chemoth</i> 2002	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica (cure + improvement) End-point secondario: risposta batteriologica Costo del trattamento	Meropenem 500 mg ev ogni 8 ore vs Imipenem/ Cilastatin 500 mg ev ogni 8 ore vs Claritromicina 500 mg + amikacina 250mg ev ogni 12 ore vs Claritromicina 500mg + Ceftriaxone 1 g ev ogni 12 ore	204 (pz arruolati) pz >70 anni ospedalizzati con CAP	Viene tabulato il confronto fra i primi due gruppi: Simile durata media del trattamento nei primi 2 gruppi (8,7 g; 9,1) Simile risposta clinica nei primi 2 gruppi (86,5%; 86,3%) Sono stati isolati i patogeni responsabili dell'infezione nel 48% dei casi (99). L'eradicazione è risultata in ordine rispettivamente del 77%, del 71% Tossicità simile La qualità metodologica dello studio è modesta.
2	Hamacher J <i>J Antimicrob Chemoth</i> 1995	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica End-point secondario: risposta batteriologica	Meropenem 1g ogni 8 ore in infusione ev di 20-30 min vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev di 30 min	173 (pz arruolati) 164 (pz clinic valutati) 99 (microbiol valutati) pz >18 anni con riacutizzazione di BPCO severa gestiti in ospedale esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni o patologie neurologiche, neutropenia, severa insufficienza epatica	Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la risposta clinica: 97,6% per meropenem e 96,3 per imipenem (P=0,65, 95% CI -40,4% 6,48%). Risposta batteriologica rilevata in 99 dei 164 pazienti valutabili: 88,2 per meropenem e 89,4% per imipenem. Profilo di sicurezza: nausea e vomito più frequenti con imipenem/cilast., aumento di amino transferasi con meropenem. Non differenze signif. nel numero di sosp. per SE.
3	Basoli A. <i>Scand J Infec</i> 1997	Prospettico, randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica al trattamento intesa come cura (no segni no sintomi, no tratt antib) fallimento o progress di malattia o morte) risposta microbiologica (eradic, ricaduta, persist) a 7-10 gg da sosp	Meropenem 1 g ogni 8 ore ev vs Imipenem/ Cilastatin 500 mg ogni 8 ore ev	287 arruolati 201 valutati >18 aa infezioni addominali serie (necessario ricovero) o complicate (intervento entro 24 ore) o moderate (non a rischio di vita)	Differenza tra i gruppi (meropenem vs imipenem) non statisticamente significativa per risposta clinica (95% e 98%) con tempi di defervescenza e durata del trattamento favorevoli all'imipenem (stat sign) Non significative per risposta microbiol (98% vs 96%)

(segue)

(segue) **ALLEGATO A.**

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
4	Zanetti G. <i>Intern J Antimic Agents</i> 1999	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica al trattamento intesa come cura (no segni no sintomi, no tratt antib) miglioramento (miglioramento di sintomi e segni clinici senza completa risoluzione) invariato/ peggiorato o ricaduto	Meropenem 1,5 g/die 500 mg ogni 8 ore in bolo o in infusione ev vs Imipenem/ Cilastatin 2 g/die 500 mg ogni 6 ore in infusione ev	161 (arruolati) 135 (valutati) età media 60, pz ospedalizzati, score APACHE II > 18, con infezioni intraaddominali moderatamente severe (IAIs) esclusi pz con fibrosi cistica e storia di convulsioni o patologie del SNC	Differenza tra i gruppi non statisticamente significativa sull'end-point risoluzione e miglioramento dei sintomi dell'infezione (82,1% per meropenem e 86,1% per imipenem). Buona tollerabilità per entrambi i farmaci (12 eventi avversi di grado lieve o moderato nel gruppo meropenem e 13 nel gruppo imipenem/cilastatin): flebiti in entrambi i gruppi, diarrea più frequente nel gruppo imipenem/cilastatin.
5	Brismar B <i>J Antimicrob Chemoth</i> 1995	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point risposta clinica al trattamento intesa come remissione dei sintomi locali e sistemici di infezione senza ricorso a interventi chirurgici e ad altri antibiotici. Risposta microbiologica ai germi isolati prima del trattamento	Meropenem 500 mg ogni 8 ore in bolo o in infusione ev vs Imipenem/ Cilastatin 500 mg ogni 8 ore in infusione ev	249 (pz arruolati) 189 (valutati) pz con infezioni intraaddominali con score APACHE II < 20	Non vi è differenza statisticamente significativa tra i gruppi per l'end-point clinico (analisi sui pz valutabili): 98% di risposta per meropenem e 96% per imipenem. Gli eventi avversi sono stati più numerosi nel gruppo imipenem, ma non gravi (rash, orticaria, convulsioni, trombocitopenia e alter. enzimi epatici) Tutti i ceppi isolati (eccetto tre) sono risultati sensibili all'imipenem e al meropenem
6	Verwaest C. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2000	Multicentrico, randomizzato, in aperto Studio di equivalenza	End-point primario: risposta clinica (cure + improvement) End-point secondario: risposta batteriologica	Meropenem 1 g ogni 8 ore in bolo o in infusione ev di 20-30 min. vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev di 40-60 min.	212 (pz arruolati) 192 (valutati) pz > 18 anni in unità di terapia intensiva per gravi infezioni batteriche (LRTI, intraaddominali, sepsi) esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni o patologie neurologiche, neutropenia ...	Nessuna differenza tra i due farmaci per la risposta clinica totale (77% per meropenem e 68,1% per imipenem P= 0,185; CI: -4,2%-21,9%); ma meropenem risulta più efficace di imipenem nelle inf. intraaddominali e nelle sepsi. Simile attività microbiologica Incidenza e tipologia di eventi avversi simile; un caso di convulsioni nel gruppo imipenem/cilastatin Studio metodologicamente corretto

(segue)

(segue) **ALLEGATO A.**

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N.	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
7	Colardyn F. <i>J Antimicrob Chemoth</i> 1996	Multicentrico, randomizzato, in aperto	Risposta clinica al trattamento (risoluzione e miglioramento dei sintomi di infezione) e risposta batteriologica (esami colturali prima, nel corso e alla fine del trattamento)	Meropenem 1 g ogni 8 ore in bolo o in infusione ev di 20-30 min vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev di 40-60 min	204 pz (arruolati) 177 (valutati) pazienti ospedalizzati (più di metà in UTI) con infezioni batteriche gravi, metà dei pz non ha risposto a precedente trattamento antibiotico e ha ricevuto ventilazione assistita. Gruppi bilanciati anche per tipi di infezioni, più alta però la % di pz in condizioni peggiori nel gruppo meropenem	Non differenze statistiche significative tra i due gruppi per l'end-point clinico (76% di risposta nel gruppo meropenem e 77% in quello imipenem). Il tasso di eradicazione sui germi isolati è simile, in particolare per <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. Coli</i> e <i>Haemophilus influenzae</i> . Simile anche la durata della terapia e dell'ospedalizzazione nei 2 gruppi.
8	Tonelli F <i>Minerva Chir</i> 1997	Multicentrico, randomizzato, in aperto	Risposta clinica (criteri dichiarati) Risposta microbiologica (criteri dichiarati)	Meropenem 1 g ogni 8 ore ev vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev	86 pz età media 50 aa con infezioni addominali con necessità di ricovero e dimostrazione microbica dell'infezione	Non vi è differenza statisticamente significativa tra i gruppi per l'end-point clinico (analisi sui pz valutabili): 98% di risposta per meropenem e 95% per imipenem. Simile attività microbiologica (96%) Uguale (bassa) incidenza di effetti indesiderati
9	Geroulanos SJ <i>J Antimicrob Chemoth</i> 1995	Multicentrico, randomizzato, in aperto	Risposta clinica (criteri dichiarati) Risposta microbiologica (criteri dichiarati)	Meropenem 1 g ogni 8 ore bolo ev o infusione vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev	232 (pz arruolati) 170 (pz valutati) pz con infezioni addominali moderate/severe esclusi pz con storia di convulsioni o patologie del SNC	Durata media della terapia: 7,8 gg per meropenem 8,3 gg per imipenem. Non differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per la risposta clinica: 96% (79/82) per meropenem e 94% (83/88) per imipenem (P =0,534, 95% CI -4.3%,8.3%). Risposta batteriologica simile: 84% per meropenem e 81%
10	Nichols RL <i>South Med J</i> 1995	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point risposta clinica (cure + improvement) e batteriologica	Meropenem 500 mg ogni 8 ore in bolo o in infusione ev di 20-30 min. vs Imipenem/ Cilastatin 500 mg ogni 6 ore in infusione ev	381 (pz arruolati) 249 (valutati) pz > 18 anni ospedalizzati con infezione della pelle e tessuti molli esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni o patologie neurologiche, neutropenia	La risposta clinica (98% per meropenem e 95% per imipenem) e batteriologica (94% per meropenem e 91% per imipenem) è simile (senza differenze statistiche) nei due gruppi. Il tasso totale di eradicazione dei patogeni è un po' più alto per meropenem senza raggiungere la significatività statistica. Tossicità simile, l'aumento degli enzimi epatici è l'evento più frequente in entrambi i gruppi.

(segue)

(segue) **ALLEGATO A.**

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N°	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
11	Maggioni P. <i>J Chemoth</i> 1998	Multicentrico, randomizzato, in aperto	End-point primario: risposta clinica (cure + improvement) End-point secondario: risposta batteriologica	Meropenem 500 mg ogni 8 ore in bolo o in infusione ev vs Imipenem/ Cilastatin 500 mg ogni 8 ore in infusione ev	105 (pz arruolati) pz > 18 anni ospedalizzati con infezioni ostetriche e ginecologiche, esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni o patologie neurologiche, neutropenia	Differenza statisticamente significativa a favore del meropenem (100% vs 89,8% P =0,026; 95% CI: 2,8-23,9%) Tale differenza non si mantiene al follow-up. Tropo pochi i dati per valutare la risposta microbiologica. Tossicità simile, più frequente nausea e vomito con imipenem/cilastatina
12	Shah PM. <i>Infection</i> 1996	Studio randomizzato in aperto	End-point risposta clinica (cure + improvement senza aggiunta di altri farmaci) a 72 ore e dopo 2-4 settimane e batteriologica	Meropenem 1 g ogni 8 ore infusione ev di 20-30 min. vs Imipenem/ Cilastatin 1 g ogni 8 ore in infusione ev in 40-60 min	66 (pz) pz > 18 anni ospedalizzati neutropenici (< 500 N/mm ³) con segni e sintomi di inf. e febbre > di 38°C esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni	La risposta clinica a 72 ore (80,6% per meropenem e 80,0% per imipenem/cil) e a 2-4 settimane dalla terapia è simile (senza differenze statistic sign.) nei due gruppi. Il tasso totale di eradicazione dei patogeni è sovrapponibile nei due gruppi. La valutazione statistica dei dati risente della scarsa numerosità del campione. Tossicità simile