

CARBAPENEMI

Schede di valutazione delle equivalenze a cura del gruppo di lavoro sugli antibiotici

CARBAPENEMI - Indicazioni e dosaggi registrati			
Via di somministrazione Indicazioni riportate in scheda tecnica	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
1. Trattamento delle seguenti infezioni quando dovute a microrganismi sensibili: • Infezioni intra-addominali • Infezioni del tratto respiratorio inferiore • Infezioni ginecologiche • Setticemia, Endocardite • Infezioni del tratto genito-urinario • Infezioni osteoarticolari • Infezioni cutanee e dei tessuti molli • Infezioni miste causate da ceppi sensibili di batteri aerobi e anaerobi	1-1,5 g/die im suddivisi in 2-3 sommi.	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 4g/die	
2. Prevenzione 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		1g ev all'induzione + 1g ev dopo 3 ore (chirurgia colon-retto + 500 mg dopo 8 e 16 ore dall'induzione)	
3. Trattamento, negli adulti e nei bambini, delle seguenti infezioni causate da uno o più batteri sensibili al meropenem: • Polmonite e polmonite nosocomiale • Infezioni delle vie urinarie • Infezioni intra-addominali • Infezioni ginecologiche, quali endometrite e PID • Infezioni cutanee e dei tessuti molli • Setticemia			Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
4. Trattamento 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			Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
6. Trattamento di infezioni polimicrobiche da solo o in associazione ad altri antimicrobici			Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
7. Trattamento di infezioni croniche delle basse vie respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica, sia in monoterapia che in associazione con altri agenti antibatterici Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti			2 g ogni 8 ore
Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti	<p>Pazienti con insufficienza renale: imipenem e cilastatina vengono rimossi dall'emodialisi; il farmaco va quindi somministrato alla fine della seduta dialitica e a intervalli di 12 ore. In base al grado di insufficienza renale vanno ridotti sia il dosaggio unitario che la frequenza delle somministrazioni (es. clearance creatinina <20 ml/min/1,73m²: 250-500 mg ogni 12 ore, con una dose massima di 500-1000 mg/die). Non sono disponibili dati nei pazienti in dialisi peritoneale. La formulazione im non è stata studiata in pazienti con clearance della creatinina <20ml/min/1,73m².</p> <p>Anziani: determinare la funzione renale sulla base della clearance della creatinina. Bambini (B): Per B con peso ≥40 kg stessa posologia degli adulti. Per B con peso <40 kg il dosaggio è 60mg/kg/die da suddividere in 4 sommi. senza superare i 2 g/die. Non ci sono dati per B con meno di 3 mesi La formulazione im non è stata studiata in pediatria Gravidanza e allattamento: mancano dati</p>		<p>Pazienti con insufficienza renale: il meropenem è rimosso dalla emodialisi e va quindi somministrato alla fine della seduta dialitica. Non ci sono dati nei pazienti in dialisi peritoneale. Se clearance della creatinina <51ml/min vanno ridotti sia il dosaggio che la frequenza di somministrazione (es. clearance della creatinina <10 ml/min: metà dose ogni 24 ore). Bambini (dai 3 mesi ai 12 anni): 10-20 mg/kg ogni 8 ore (fino ad un max di 2 g ogni 8 ore). Nella meningite e nella fibrosi cistica, il dosaggio raccomandato è di 40mg/kg ogni 8 ore. Bambini con peso >50 kg: dosaggio come per gli adulti. Anziani: in presenza di funzionalità renale normale e clearance della creatinina >50ml/min non occorre ridurre il dosaggio. Pazienti con insufficienza epatica: non occorre ridurre il dosaggio, ma è necessario monitorare i livelli di transaminasi e bilirubina. Gravidanza: mancano dati. Allattamento: concentrazioni molto basse del farmaco sono state rilevate in studi sugli animali</p>
<p>COMMENTI GENERALI ALLE INDICAZIONI SOPRA RIPORTATE Le indicazioni riportate in scheda tecnica, per brevità indicate dai numeri 1, 3, e 6, per entrambi gli antibiotici si possono sintetizzare in "trattamento empirico e mirato delle infezioni dei principali organi ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi". Solo il meropenem è registrato per il trattamento delle infezioni meningee (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) e per la terapia empirica, in monoterapia o in associazione con agenti antivirali o antifungini, di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile (indicazione n. 5). Solo l'imipenem/cilastatina presenta l'indicazione in profilassi chirurgica (indicazione n. 2); l'impiego in profilassi chirurgica dei carbapenemi è considerato inappropriato da tutte le principali Linee Guida nazionali e internazionali ed è pertanto da sconsigliare. L'imipenem/cilastatina non è indicato per il trattamento delle infezioni meningee.</p>			

EQUIVALENZE MICROBIOLOGICHE
Saggi proposti come equivalenti dal NCCLS (USA)^a e dal CASFM (Francia)^b

Singolo/Classe di batteri	Saggio Proposto
Enterobacteriaceae	NCCLS : Imipenem o Meropenem CASFM : Imipenem (saggio supplementare)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	NCCLS: Imipenem o Meropenem CASFM: Imipenem per <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Meropenem per altri Gram negativi non fermentanti
<i>Staphylococcus spp.</i>	n.p
<i>Enterococcus spp.</i>	n.p
<i>Haemophilus spp.</i>	NCCLS : Imipenem o Meropenem
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	n.p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCCLS : Imipenem o Meropenem CASFM: Imipenem
<i>Streptococcus spp.</i> (tranne pneumococco)	n.p
Anaerobi	NCCLS : Meropenem o Imipenem CASFM: Imipenem

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Per NCCLS, imipenem e meropenem vengono considerati equivalenti da saggiare, in alternativa, nei confronti delle *Enterobacteriaceae*. Nei confronti dei saggi previsti per *Pseudomonas*, per altri Gram negativi non fermentanti, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp.* i due documenti hanno scelto di applicare strategie differenti. Le scelte proposte mirano in realtà a proteggere i due farmaci da un uso ingiustificato piuttosto che ad evidenziare differenze fra loro.

- a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003
b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003
c) NCCLS M11-A5 vol. 21 n°2 2001
n.p.= SAGGIO NON PREVISTO

2/5

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 hospitalized 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

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 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 cinafloxacin 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 hospitalized 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.

Studi di farmacocinetica

27. Jauratanasirikul et al. S 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 Pharmacokin* 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.

3/5

SINTESI INDICAZIONI REGistrate E/O STUDIATE

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	Flaconi contenenti imipenem 500 mg + cilastatina 500 mg + fiala 2 ml solvente.	Flaconi contenenti imipenem 500 mg + cilastatina 500 mg + sacca 100 ml solvente (monovial)	Flaconi contenenti 500 mg di meropenem. Flaconi contenenti 1000 mg di meropenem. Nella confezione non è presente il solvente
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate			
Trattamento empirico della neutropenia febbrile in pazienti adulti		0,5 g ogni 6 ore ^{14,16} (50mg/kg/die) ^{13,15} 1g ogni 8 ore ¹²	1g ogni 8 ore in monoterapia ^{12,17-19}
Trattamento della meningite batterica in pazienti adulti e pediatrici		NON indicato	40mg/kg/ogni 8 ore (adulti) (da scheda tecnica)
Trattamento di infezioni gravi in pazienti adulti gestiti in terapia intensiva (TI) ⁶ , in pazienti gravi ospedalizzati in terapia intensiva o reparti comuni ⁷		1g ogni 8 ore ^{6,7}	1g ogni 8 ore ^{6,7}
Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) ² , trattamento di riacutizzazioni in BPCO grave 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 di infezioni ginecologiche e/o pelviche ¹¹		0,5 g ogni 8 ore ¹¹	0,5 g ogni 8 ore ¹¹
Setticemia		2g/die	2g/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)	1g 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			2g ogni 8 ore
Trattamento delle pielonefriti acute non-complicate e di infezioni 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 mg ogni 6 ore	0,5 mg ogni 8 ore

COMMENTI ALLE INDICAZIONI SOPRA RIPORTATE

Entrambi i farmaci sono stati studiati 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*) 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 1g ogni 8 ore per entrambi i farmaci.

VALUTAZIONE COMPARATA DELL'EFFICACIA CLINICA E DELLA SICUREZZA

Differenze relative a	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Efficacia clinica	Vedere gli studi di confronto		
Sicurezza/effetti indesiderati gravi/rari	<p>Per entrambi i farmaci gli effetti indesiderati gravi sono rari. Gli effetti indesiderati segnalati in scheda tecnica 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) • alterazioni della funzionalità epatica (aumento enzimi epatici) • alterazioni della funzione renale (aumento creatininemia e azotemia, disuria, colorazione rossastra delle urine, molto raramente insufficienza renale) <p>Da questi effetti derivano identiche avvertenze e precauzioni per l'uso dei due farmaci. Gli effetti avversi sul 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>		
Effetti indesiderati frequenti			
Interazioni e incompatibilità	Incompatibile con lattato, non deve essere ricostituito con solventi contenenti lattato; non deve essere mescolato o aggiunto ad altri antibiotici.		Il probenecid ne inibisce l'escrezione renale. Studi specifici sulle interazioni non sono stati condotti. Non sono prevedibili particolari interazioni, in considerazione del basso legame proteico (circa il 2%); riduce i livelli sierici di acido valproico.
Cinetica	Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 20% per imipenem e 40% per cilastatina. Circa il 70% del farmaco viene escreto immodificato con le urine. Biodisponibilità im è circa il 75% di quella ev.	Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 20% per imipenem e 40% per cilastatina. Circa il 70% del farmaco si ritrova immodificato nelle urine.	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 immodificato nelle urine nell'arco delle 12 ore. Non si è registrato accumulo di farmaco sia dopo somministrazione di 500mg ogni 8 ore che dopo somministrazione di 1g ogni 6 ore.
Avvertenze per la ricostituzione e modalità d'infusione	La confezione im da 500 mg di imipenem contiene 35 mg di sodio (1,5 mEq). Va diluita col solvente (2 ml) che contiene lidocaina 1% e utilizzata entro 1 ora dalla ricostituzione.	La confezione ev da 500mg contiene 37,5 mg di sodio (1,6 mEq) sotto forma di bicarbonato. La somministrazione ev deve avvenire tramite infusione della durata di 20-30 min. La dose da 1g richiede un tempo di infusione di 40-60 min., da aumentare ulteriormente se il paziente presenta nausea.	La polvere liofilizzata contiene sodio bicarbonato come eccipiente. Da somministrare ev sia in bolo (circa 5 min.) sia per infusione (15-30 min.). Da ricostituire con acqua per preparazioni iniettabili. (10 ml per 500 mg, 20ml per 1g), e diluire ulteriormente in 50-200 ml di solventi compatibili (fisiologica, glucosata 5%, mannitolo 2,5% e 10%). Evitare il congelamento.
<p>CONSIDERAZIONI FINALI</p> <p>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, compresa la neutropenia febbrile" al dosaggio di 3g/die (1g ogni 8 ore) per entrambi i farmaci.</p>			

5/5

Gruppo di lavoro Antibiotici

Presidenti/Referenti delle Commissioni Terapeutiche Locali: Prof. Italo Portioli (CTP di RE), Dr. Giovanni Bologna (CTL di PC); Direzione Sanitaria: Dr.ssa Alessandra Morselli (Az. Osp. di MO); CEVEAS: Dr.ssa AnnaMaria Marata, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; Direzione Sanitaria: Dr.ssa Enrica Politi (Dir. San. Az. USL di PC); Farmacia: Dr. Fabio Caliumi – Farmacia Az. Osp di PR; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE); Clinici: Dr. Francesco Alberici (Infettivologo - Az. USL di PC), Dr. Giacomo Magnani (Infettivo-

logo - Az. Osp. di RE), Prof. Roberto Esposito (Infettivologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Calzetti (Infettivologo - Az. Osp. di PR), Dr. Piergiorgio Ferretti (Geriatra - Az. USL di RE), Dr. Giuseppe Civardi (Internista - Az. USL di PC), Giuseppe Longo (Ematologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Carapezzi (Internista - Az. USL di MO), Prof.ssa Maria G. Menozzi (Microbiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pedretti (Internista - Az. USL di PR), Dr. Mario Sarti (Microbiologo Az. USL di MO).