



DIREZIONE SANITÀ -REGIONE ABRUZZO
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 663/2007)

Allegato 1 al Prontuario Terapeutico Regionale

NOTE PRELIMINARI PER LA DEFINIZIONE DI INDICAZIONI REGIONALI ALL'IMPIEGO DI FARMACI ANTI-INFETTIVI

- 1a** - Interferoni e farmaci correlati per il trattamento dell'infezione cronica da HCV ed HBV
- 1b** - Farmaci antiretrovirali per HIV
- 1c** - Farmaci nucleosidici per il trattamento dell'epatite cronica b
- 1d** - Terapia con farmaci antibiotici di nuova generazione

Ottobre 2009

Note di indirizzo per l'impiego di speciali classi di farmaci anti infettivi

Allegato 1a - Interferoni e farmaci correlati per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e HBV.

Il contesto regionale abruzzese appare caratterizzato da una significativa prevalenza di infezione cronica a scarso epatotropismo e transaminasi persistentemente normali. In merito a tale classe farmacologica, pertanto, la principale raccomandazione di carattere locale è che gli interferoni, peghilati e non, con autorizzazione alla rimborsabilità in soggetti con transaminasi normali, non siano impiegati se non a fronte di una adeguata documentazione di sussistente danno epatico, acquisita mediante esecuzione di esame Fibroscan e/o di biopsia epatica (1-10). In altri termini, data l'alta prevalenza di infezione cronica da virus epatite C a transaminasi persistentemente normali nella nostra area, e dato il costo elevato degli interferoni, sembra opportuno limitarne l'impiego ai casi in cui il danno epatico, anche moderato, sia effettivamente documentato (11-13). Per quanto riguarda il virus epatite B, alla luce delle recenti evidenze di letteratura a riguardo di una maggiore incidenza di carcinoma epatico nei soggetti con elevata e persistente replica virale, potrebbe essere considerato l'uso dell'interferone peghilato anche in assenza di una chiara documentazione di danno epatico a fronte di modesto movimento delle transaminasi, se la replica virale fosse persistentemente $>10^6$ UI/mL (14-16). Resta l'evidenza consolidata di letteratura, comunque, a supporto di una migliore risposta virologica nei soggetti con ipetransaminasemia sostenuta.

Referenze

1. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:33S-6S.
2. Tassopoulos NC. Treatment in patients with normal ALT levels. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30:956-61.
3. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*. 2002; 36:S179-84.
4. Almasio PL, Cottone C, D'Angelo F. Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment. *Dig Liver Dis*. 2007; 39:S88-95.
5. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, Myrvang B, Sundelöf B, Ritland S, Hellum K, Frydén A, Florholmen J, Verbaan H; North-C Group. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology*. 2008; 47:35-42.
6. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahiem A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007; 46:1732-40.
7. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22:832-6.

8. Simin M, Brok J, Stimac D, Gluud C, Gluud LL. Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:1153-62.
9. Poynard T. Treatment of cirrhotic patients in the pegylated interferon era. *Dig Liver Dis.* 2004; 36:S344-8.
10. Heathcote J, Zeuzem S. Pegylated interferon monotherapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2004; 24:39-45.
11. Gerkens S, Nechelpuut M, Annemans L, Peraux B, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007; 70:177-87.
12. Shepherd J, Brodin HF, Cave CB, Waugh NR, Price A, Gabbay J. Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005; 21:47-54.
13. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007; 11:1-205.
14. Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol Res.* 2007; 37:S55-61.
15. Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2009; 55:5-22.
16. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G, Ozenirler S, Kalayci C, Poturoglu S, Cakaloglu Y, Okten A. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:3020-2.

Allegato 1b - Farmaci antiretrovirali per HIV.

La sempre più ampia disponibilità di presidi farmacologici per il trattamento dell'infezione da HIV rappresenta un notevole successo per la ricerca di settore (1-15). Parallelamente, sempre più complesso diviene l'onere della scelta per coloro che sono responsabili della definizione dei regimi terapeutici di associazione. A questo riguardo si ritiene indicare che, per quanto possibile, la definizione di un regime di associazione di prima o seconda linea dovrebbe tener conto anche del costo dei farmaci, evitando di includere nella prima/seconda linea farmaci ad alto costo appartenenti alle nuove classi farmacologiche (inibitori delle proteasi di terza generazione; inibitori della integrasi; inibitori della fusione; inibitori della interazione recettoriale), laddove le esigenze di potenza farmacologica, tossicità sostenibile e tollerabilità comunque elevata possano essere adeguatamente soddisfatte facendo uso di presidi di consolidata esperienza d'impiego e di minore costo (16-18). Tutto ciò, ovviamente, stante la disparità di costo fra diversi presidi farmacologici.

Le coformulazioni tra farmaci antiretrovirali meritano, a parità di costo con il cumulo delle singole formulazioni, una speciale attenzione da parte delle singole commissioni farmacologiche aziendali, dal momento che il loro impatto è essenzialmente rappresentato da un recupero di aderenza durevole alla terapia, essenziale per l'efficacia di lungo termine della terapia antiretrovirale (19-21)

L'utilizzo del test genotipico di resistenza antiretrovirale è fortemente raccomandato al fallimento virologico, già a partire dalla prima linea di trattamento, dal momento che il suo impiego sistematico può determinare una maggiore durata dei regimi farmacologici di sostituzione, specie nelle prime linee di terapia (22).

Referenze

1. Dau B, Holodniy M. Novel targets for antiretroviral therapy: clinical progress to date. *Drugs*. 2009; 69:31-50.
2. McCoy C. Darunavir: a nonpeptidic antiretroviral protease inhibitor. *Clin Ther*. 2007; 29: 1559-76.
3. Busse KH, Penzak SR. Darunavir: a second-generation protease inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 1593-602.
4. Bongiovanni M, Tordato F. Tenofovir plus didanosine as Nrti backbone in HIV-infected subjects. *Curr Med Chem*. 2006; 13:2789-93.
5. Temesgen Z, Feinberg J. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:761-9.
6. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45:665-82.
7. Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clin Trials*. 2007; 8:221-6.
8. Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, Lange JM. Efavirenz: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:851-71.
9. Palacios R, Aguilar I, Hidalgo A, Santos J. Didanosine, lamivudine-emtricitabine and efavirenz as initial therapy in naive patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4:965-71.

10. Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6:1573-85.
11. Kaplan SS, Hicks CB. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir-based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:273-6.
12. Pérez-Elías MJ. Atazanavir: simplicity and convenience in different scenarios. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8:689-700.
13. Hester EK, Chandler HV, Sims KM. Fosamprenavir: drug development for adherence.
14. *Ann Pharmacother.* 2006; 40:1301-10.
15. Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, Churchill D, Edwards S, Fisher N, Geretti AM, Johnson M, Leen C, Peters B, Pozniak A, Ross J, Walsh J, Wilkins E, Youle M; Writing Committee, British HIV Association. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). *HIV Med.* 2006; 7:487-503.
16. Manfredi R, Calza L. Recent availability of two novel, fixed formulations of antiretroviral nucleoside analogues: a 12-month prospective, open-label survey of their practical use and therapeutic perspectives in antiretroviral-naïve and -experienced patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2008; 22:279-90.
17. Simpson KN, Luo MP, Chumney EC, King MS, Brun S. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir in antiretroviral-naïve patients: modelling the combined effects of HIV and heart disease. *Clin Drug Investig.* 2007; 27:67-74.
18. Hubben GA, Bos JM, Veltman-Starkenburger CA, Stegmeijer S, Finnern HW, Kappelhoff BS, Simpson KN, Tramarin A, Postma MJ. Cost-effectiveness of tipranavir versus comparator protease inhibitor regimens in HIV infected patients previously exposed to antiretroviral therapy in the Netherlands. *Cost Eff Resour Alloc.* 2007; 22:5:15.
19. Krentz HB, Gill MJ. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. *HIV Med.* 2008; 9:721-30.
20. Molina JM. Efficacy and safety of once-daily regimens in the treatment of HIV infection. *Drugs.* 2008; 68:567-78.
21. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:484-8.
22. Boyd MA. Improvements in antiretroviral therapy outcomes over calendar time. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4:194-9.
23. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed as of October 22nd, 2009.

Allegato 1c - Farmaci analoghi nucleosidici/nucleotidici per il trattamento dell'epatite cronica B.

La disponibilità dell'Entecavir, analogo ad alta potenza antivirale, alta barriera genetica e bassa tossicità per il trattamento antivirale cronico del virus epatite B va considerata una preziosa risorsa per i pazienti con indicazione al trattamento, non pretrattati con analoghi, con alta carica virale ed alto rischio di progressione clinica. Analogamente dicasi per il Tenofovir, in tutti i pazienti non a rischio di tossicità renale, glomerulare e tubulare in particolare. Il trattamento antivirale andrà infatti protratto, salvo eccezioni, per l'intera vita, così come quello con qualsiasi altro analogo o combinazioni di analoghi (1-7). Nella profilassi della riattivazione del virus epatite B in corso di immunodeplezione di qualsiasi natura, l'impiego dell'Entecavir e del Tenofovir invece della Lamivudina dovrebbe essere valutato in tutti i casi HbsAg positivi, in accordo con le più recenti evidenze di letteratura e le linee guida di settore (2-4,8-11).

La recente introduzione del Tenofovir, analogo nucleotidico ad alta potenza antivirale, alta barriera genetica e modesta potenziale tossicità renale, tra gli antivirali prescrivibili e rimborsabili per l'infezione cronica da HBV apre alla possibilità che tale molecola possa essere impiegata: nelle linee avanzate di terapia, anche in associazione ad altri analoghi, ove opportuno, secondo le evidenze e le raccomandazioni di letteratura; nella prima linea di trattamento, sulla scorta dei dati di letteratura disponibili. I dati relativi alla bassa o assente selezione di farmaco resistenza da parte della monoterapia con Tenofovir, in combinazione con il costo di registrazione contenuto, suggeriscono che il Tenofovir possa di fatto trovare impiego in qualsiasi linea di terapia, in pazienti con infezione cronica a rischio di progressione clinica e valido profilo renale (2,3,12-14).

Per quanto riguarda la Telbivudina, nella nostra area sono numerosi i pazienti con carica virale relativamente bassa ($<10^6$ UI/mL), e per tale ragione il farmaco può essere considerato una valida alternativa all'Entecavir ed al Tenofovir in prima linea per tali pazienti. Una speciale indicazione può trovare tale molecola nelle pazienti in gravidanza o in generale in età fertile, nelle quali il trattamento dell'infezione da HBV trovi appropriata indicazione, vista la documentata sicurezza per il feto di tale presidio (15).

Alla luce di tali elementi, i protocolli di terapia associativa tra differenti presidi per il trattamento del virus epatite B andrebbero valutati sempre in seconda battuta, ed a fronte della evidenza, magari anche precoce, del fallimento del trattamento monoterapico. I dati più solidi di letteratura – sia per sicurezza che efficacia - riguardano al momento l'add-on di Adefovir a pazienti in precoce fallimento a Lamivudina (16-19). Si raccomanda pertanto di impiegare sempre uno solo dei nucleosidici/nucleotidici disponibili in prima linea, in ottemperanza alle raccomandazioni ministeriali sulla rimborsabilità ed alle linee guida internazionali. Si raccomanda inoltre di monitorare frequentemente l'andamento della carica virale di HBV (massimo ogni 4 mesi) e di fare ricorso alla terapia associativa tra due analoghi per le linee successive alla prima solo quando vi sia reale evidenza di controllo scarso o inefficiente da parte di un singolo analogo, possibilmente ricorrendo allo studio delle resistenze di HBV selezionate dalla(e) precedente(i) linee di terapia (2-4).

Referenze

1. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonna R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133:1437-44.
2. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:167-783.
3. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49:S166-73.

4. Brunetto MR, Bonino F. Treatment of chronic hepatitis B: from research to clinical practice via the consensus conferences. *Curr Pharm Des.* 2004; 10:2063-75.
5. Ren FY, Piao DM, Piao XX. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:4264-7.
6. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25:963-77.
7. Entecavir: a potent antiviral with minimal long-term resistance in nucleoside-naive chronic hepatitis B patients. Cheng PN, Chang TT. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6:569-79.
8. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs.* 2008; 31:386-94.
9. Marzano A, Alessandria C, Rizzetto M. Definition of hepatitis B infection for the best practice in chronic disease and in immunosuppressed patients. *J Hepatol.* 2008; 48:515-6.
10. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50:227-42.
11. Del Poggio P, Zaccanelli M, Oggionni M, Colombo S, Jamoletti C, Puhalo V. Low-dose tenofovir is more potent than adefovir and is effective in controlling HBV viremia in chronic HBeAg-negative hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:4096-9.
12. Leemans WF, Janssen HL, Niesters HG, de Man RA. Switching patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B virus from tenofovir to adefovir results in less potent HBV-DNA suppression. *J Viral Hepat.* 2008; 15:108-14.
13. Lok AS. Evolution of nucleoside/tide analogues for hepatitis B: Is the ideal drug here yet? *J Hepatol.* 2009; 51:416-8.
14. Nash K. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B. *Adv Ther.* 2009; 26:155-69.
15. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 2007; 133:1445-51.
16. Van der Poorten D, Prakoso E, Khoo TL, Ngu MC, McCaughan GW, Strasser SI, Lee AU. Combination adefovir-lamivudine prevents emergence of adefovir resistance in lamivudine-resistant hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22:1500-5.
17. Sirma H, Funk A, Gerlich W, Schildgen O. Does pre-treatment with lamivudine prime for adefovir resistance of hepatitis B virus infection? *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:448-9.
18. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, Saveriadis A, Pavlidis C, Triantos C, Christidou A, Papatheodoridis G, Karamanolis D,

Tzourmakliotis D. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:266-73.

Allegato 1d - Terapia con farmaci antibiotici di nuova generazione

La resistenza antibiotica che ha compromesso l'utilità clinica di alcuni chemioterapici è un problema di scala globale. La selezione di MDR è dovuta all'uso esteso di antibiotici e la loro diffusione è dovuta in parte anche agli spostamenti delle popolazioni. Molte specie di Enterobatteriacee ora sono produttori di beta lattamasi o CTX-M mentre la resistenza dei Gram positivi è stata studiata soprattutto per la distribuzione dei ceppi MRSA nelle infezioni sia comunitarie che ospedaliere. Dati recenti sulla circolazione dei ceppi multiresistenti nella regione Abruzzo ed in particolare nel nosocomio di Pescara mostrano come l'epidemiologia locale sia in linea, purtroppo, con i dati relativi alla macroarea centro-sud Italia, con tassi di resistenza particolarmente elevati per le Pseudomonacee e gli Stafilococchi. I reparti più coinvolti sono quelli di terapia intensiva ematologica e rianimatoria. Le strategie messe in atto per ridurre la prevalenza delle infezioni sostenute da microrganismi resistenti includono studi di sorveglianza, nonché l'introduzione e il corretto uso dei chemioterapici di più recente approvazione (1-2).

La principale raccomandazione a questo riguardo è quella di far ricorso ai presidi avanzati di antibioticoterapia (**vancomicina, teicoplanina, piperacillina/tazobactam, meropenem, imipenem, ertapenem, linezolid, daptomicina, tigeciclina** ed eventuali altri) solo quando sia ragionevole ritenere che il controllo dell'infezione non possa essere raggiunto mediante il razionale impiego di presidi di generazione precedente, meglio se scelti e modulati sulla scorta di una adeguata caratterizzazione microbiologica dell'infezione e pertanto sulla base del profilo di resistenze dei germi isolati (3-18).

L'impiego razionale di questi nuovi presidi, oltre che ridurre e contenere la spesa farmacologica entro limiti ragionevoli, potrà permettere di mantenere a lungo integra la funzionalità e la efficacia di tali molecole nel trattamento delle infezioni gravi, sia in ambito ospedaliero che sul territorio (16-19). Le note restrittive all'impiego vanno nel tempo integrate da un modulo di monitoraggio sistematico dell'impiego e dei risultati di tutte le nominate molecole sul campo, allo scopo di poter rendere effettivo il controllo dell'efficacia clinica di tali antibiotici e dell'eventuale evoluzione delle resistenze (19-21). Si ritiene pertanto importante che ciascun presidio ospedaliero istituisca apposite modulistiche, validate a livello regionale, per l'avvio del monitoraggio del consumo e dell'efficienza degli presidi indicati, e che tali presidi vengano sempre utilizzati in stretta ottemperanza alle indicazioni ministeriali, per le indicazioni rimborsabili e, ovunque possibile, su indicazione specialistica.

Referenze

1. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64:i3-10.
2. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:i1-9.
3. Jones RN. Clinical use of beta-lactamase inhibitors in combination with extended-spectrum penicillins. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52:S29-33.
4. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:23-37.
5. Choi HG, Park KH, Park SN, Jun BC, Lee DH, Yeo SW. The appropriate medical management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic suppurative otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2009; 8:1-5.

6. Bianco A, Rizza P, Scaramuzza G, Pavia M. Appropriateness of glycopeptide use in a hospital in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27:113-9.
7. Roveta S, Marchese A, Debbia EA. Tigecycline in vitro activity against gram-negative and gram-positive pathogens collected in Italy. *Chemotherapy*. 2008; 54:43-9.
8. Pliatsika V, Afkou Z, Protonotariou E, Sofianou D. In vitro activity of tigecycline against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60:1406-7.
9. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med*. 2007; 2:343-4.
10. Ziglam H. Daptomycin and tigecycline: a review of clinical efficacy in the antimicrobial era. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:2279-92.
11. Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylycylcine antimicrobial. *J Med Microbiol*. 2007; 56:1189-93.
12. Katz DE, Martone WJ. Community-phenotype-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a retrospective chart review of outcomes after treatment with daptomycin. *Clin Ther*. 2007; 29:2440-7.
13. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA, Champion M, Abrutyn E, Levine DP, Price CS, Rehm SJ, Corey GR, Karchmer AW; for the *S. aureus* Endocarditis and Bacteraemia Study Group. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:177-82.
14. Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: A Review 4 Years after First Approval. *Pharmacology*. 2007; 81:79-91.
15. Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:30-6.
16. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:53-66.
17. Eiland EH 3rd, Robinson JB. Effect of linezolid on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64:2535-6.
18. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:159-77.

19. Bartlett J Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1-12.
20. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:S11-23.
21. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: non-patient care activities. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1051-63.