

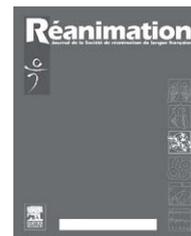


Disponible en ligne sur

 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Les carbapénèmes

Comparative review of carbapenems

M. Wolff^{a,*}, M.-L. Joly-Guillou^b, O. Pajot^c

^aService de Réanimation Médicale et des Maladies Infectieuses, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Université Paris 7, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

^bLaboratoire de Microbiologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 4, rue Larrey 49033 Angers cedex 01, France

^cService de Réanimation Polyvalente, Hôpital Victor Dupouy, 69, rue du Lt Colonel Prudhon 95107 Argenteuil cedex, France

MOTS CLÉS

Carbapénèmes ;
 Imipénème ;
 Doripénème ;
 Méropénème ;
 Ertapénème ;
 Infections sévères ;
 Pharmacodynamie

Résumé Les carbapénèmes sont des β -lactamines possédant un très large spectre anti-bactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β -lactamases. Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères. Trois molécules sont commercialisées : l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème et le doripénème est en voie de l'être. Leur spectre *in vitro* couvre la plupart des bactéries y compris les anaérobies, les exceptions notables étant les staphylocoques résistants à la méticilline, *S. maltophilia*, *E. faecium* et pour l'ertapénème, *P. aeruginosa*. Comme toutes les β -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet bactéricide temps-dépendant. Le paramètre le plus prédictif de l'efficacité est un temps $>$ CMI d'au moins 40 %. Les infections nosocomiales sont les principales indications de ces molécules. La principale menace pour le futur est l'émergence, récemment constatée, d'entérobactéries productrices de carbapénémases.
 © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Carbapenems;
 Imipenem;
 Doripenem;
 Meropenem;
 Ertapenem serious
 infections;
 Pharmacodynamics

Summary The carbapenems are a potent class of broad-spectrum antibiotics, and their stability against hydrolysis by most β -lactamases make them major weapons in the treatment of severe nosocomial infections, especially for initial empirical therapy. Three parenteral molecules are currently marketed in France imipenem, meropenem and ertapenem and doripenem will be very soon available. Their spectrum of activity covers the majority of Gram-positive and Gram-negative pathogens, including anaerobes but some bacterial species such as methicillin-resistant *S. aureus*, *S. maltophilia* and *E. faecium* are resistant. Ertapenem is not active against *P. aeruginosa*. Carbapenems exhibit a time-dependent bactericidal effect. The most critical pharmacodynamic parameter is the percentage of time drugs levels remain above the MIC, which should be above 40 %. In ICU patients, the main current role for imipenem, meropenem and doripenem remains for use in nosocomial infections. The major threat is the emergence of carbapenemases amongst enterobacteriaceae.
 © 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant

Adresse e-mail : michel.wolff@bch.aphp.fr (M. Wolff).

Introduction

L'extraordinaire succès des carbapénèmes vient de leur très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β -lactamases. Ces propriétés expliquent que ces molécules ont rapidement joué un rôle de premier plan dans le traitement initial, généralement probabiliste, des infections nosocomiales sévères en réanimation. L'augmentation ces dernières années de l'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinases de haut niveau a sans nul doute contribué à cet essor.

C'est en 1976 que fut découverte la thiénamycine, produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol dont les colonies rappellent une espèce d'orchidée du même nom. La molécule était instable, ce qui a conduit au développement au milieu des années 1980 d'un dérivé N-formimidoyl semi-synthétique, l'imipénème. En raison d'une dégradation rapide *in vivo* par la dehydropeptidase (DHP-1) des tubules rénaux proximaux, l'imipénème doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine qui prévient en outre la néphrotoxicité naturelle de l'antibiotique. Alors qu'en France, l'imipénème possède un quasi-monopole au sein de sa famille, le méropénème, apparu environ 10 ans plus tard, est largement utilisé dans d'autres pays d'Europe et en Amérique du Nord. Le début des années 2000 a vu arriver l'ertapénème tandis que le doripénème est en voie de commercialisation. L'objectif de cette revue est de rappeler les principales caractéristiques de ces molécules en soulignant leurs points communs et leurs différences et de mieux préciser leurs indications chez les patients de réanimation.

Structure chimique

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3, également

présente sur les céphalosporines. Surtout, la stabilité des carbapénèmes aux β -lactamases est due à la *trans*-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à la présence d'une chaîne hydroxyéthyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines [1,2]. Des modifications de substituant en position 2 sont responsables d'un gain d'activité *in vitro* du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif (Fig. 1).

Activité in vitro

Le spectre anti-bactérien des carbapénèmes est pratiquement le même pour toutes les molécules à l'exception notable de l'ertapénème qui n'a qu'une activité marginale sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Malgré cette apparente homogénéité, il existe quelques différences d'activité intrinsèque sans que leur pertinence clinique ait été réellement évaluée. Les tableaux 1 et 2 indiquent les concentrations minimales inhibitrices (CMI) le plus souvent retrouvées à partir d'études portant sur des milliers de souches [1-3].

Toutes les molécules sont actives *in vitro* sur les bactéries à Gram positif, sauf sur les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques, avec des CMI90 généralement < 0,5 mg/l. Seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*. Les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes, y compris les souches BLSE ou celles du groupe III productrices de céphalosporinase de haut niveau. En général, les CMI de l'imipénème vis à vis des entérobactéries sont plus élevées que celles des 3 autres molécules. En revanche, l'imipénème, le doripénème et le méropénème ont une activité comparable sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Comme toutes les β -lactamines, à l'exception de l'association ticarcilline-acide clavulanique, les carbapénèmes n'échappent pas à l'hydrolyse induite par les metallo- β -lactamases de *Stenotrophomonas maltophilia*. Les 4 molécules sont très actives sur l'ensemble des bactéries anaérobies à Gram positif ou à Gram négatif et, en association avec l'amikacine, sur *Nocardia spp.*

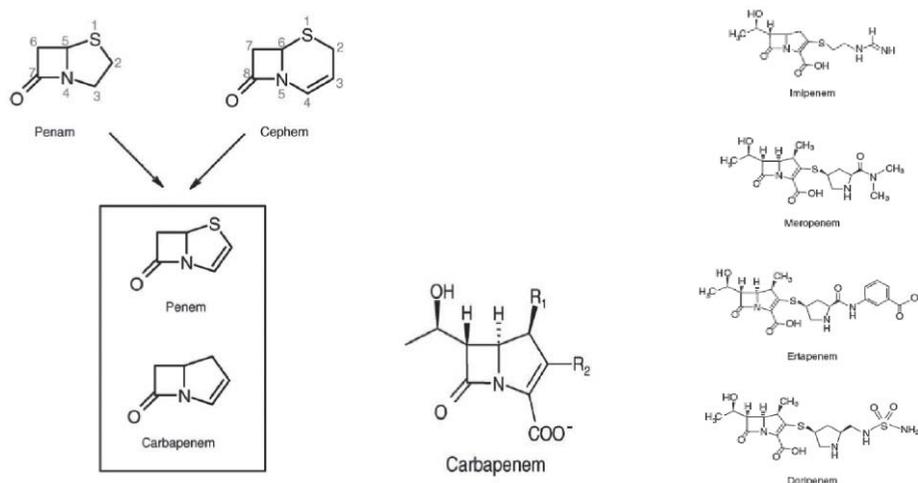


Figure 1 Structures des carbapénèmes. A : structure générale. B : structures chimiques.

Tableau 1 Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif.

Bactéries	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
<i>E. coli</i>	0,12/0,25	0,016/0,03	0,03/0,06	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>E. coli</i> BLSE	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06	0,03/0,25
<i>K. pneumoniae</i>	< 0,06/1	0,03/0,12	0,06/0,12	≤ 0,015/0,12
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	0,25/1	0,03/0,12	0,06/0,12	0,06/0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5/2	0,06/0,06	0,12/0,25	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>Morganella morganii</i>	2/8	0,12/0,25	0,25/0,5	≤ 0,015/0,03
<i>E. cloacae</i>	0,5/2	0,03/0,06	0,03/0,06	≤ 0,015/0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	0,03/0,06	0,03/0,03	≤ 0,015/0,06
<i>Serratia marcescens</i>	1/2	0,06/0,12	0,12/0,25	0,03/0,12
<i>H. influenzae</i>	0,5/1	0,12/1	0,12/1	0,06/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06/0,12	≤ 0,015/≤ 0,015	0,12/0,25	0,06/0,25
<i>Salmonella</i> sp	≤ 0,5/≤ 0,5	0,03/0,03	0,06/0,06	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>P. aeruginosa</i>	1/32	0,5/32	0,5/8	> 8/> 8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25/0,25	0,25/1	0,25/1	4/> 8
<i>Stenotrophomas maltophilia</i>	> 8/> 8	> 16/> 16	> 16/> 16	> 8/> 8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25/1	0,12/1	0,25/1	0,25/1
<i>Prevotella</i> spp	0,03/0,5	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25-1
<i>Fusobacterium</i> spp	0,12/1	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI₅₀ et CMI₉₀ exprimées en mg/l. D'après [1-3].

Tableau 2 Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram positif.

Bactéries	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0,06/0,06	0,12/0,12	0,06/0,06	0,12/0,25
<i>S. aureus</i> (MR)	R	R	R	R
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008
<i>S. agalactiae</i>	0,016/0,016	0,03/0,06	0,016/0,016	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PéniS)	≤ 0,06/≤ 0,06	≤ 0,015/≤ 0,015	≤ 0,015/≤ 0,015	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>S. pneumoniae</i> (PéniR)	0,5/1	0,5/1	0,5/1	1/2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/4	4/8	4/8	8/32
<i>E. faecium</i>	> 8/> 8	> 16/> 16	> 16/> 16	> 16/> 16
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,03/0,12	0,12/0,12	Pas de données	0,25/0,5
<i>Peptostreptococcus</i> spp	0,03/0,06	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI₅₀ et CMI₉₀ exprimées en mg/l. D'après [1-3]

Mécanismes d'action et de résistance, incidence de la résistance

À l'instar des autres β-lactamines, les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP). Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiées les PLP1_a, 1_b et 2, avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxine par les bacilles à Gram négatif.

Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes diffèrent selon les bactéries

La faible affinité pour la PLP5 d'*Enterococcus faecium* et pour la PLP2a des staphylocoques résistants à la méticilline (comme toutes les β-lactamines sauf certaines céphalosporines récentes) rend compte de la résistance naturelle de ces bactéries.

Chez *P. aeruginosa*, plusieurs mécanismes contribuent à la résistance [4]. La perte de la porine OprD est responsable d'une augmentation de la CMI mais doit s'accompagner d'une

production de céphalosporinase pour produire une véritable résistance. En outre, la résistance au méropénème et au doripénème requiert la surexpression des mécanismes d'efflux. La porine oprD est la voie préférentielle de pénétration des acides aminés basiques, des polyamines et des carbapénèmes. La fréquence de mutation est de 10^{-7} - 10^{-8} . Les CMI des carbapénèmes sont multipliées par un facteur 8-32. Selon le niveau atteint de CMI, les souches sont rendues I/R pour l'imipénème et S/I/R pour le méropénème et le doripénème [5]. La concentration de prévention des mutants (« MPC ») est plus faible pour le doripénème (1,6-3,2 mg/l) que pour les 2 autres carbapénèmes (12,5 mg/l) [6]. La résistance est habituellement croisée entre les carbapénèmes mais il convient de le vérifier au cas par cas car des souches résistantes à l'une des molécules peuvent s'avérer sensibles à une autre.

Chez les bacilles à Gram négatif, la résistance enzymatique est liée à la production de carbapénémases regroupées en 3 classes A, B et D [7]. Les carbapénémases A sont des β -lactamases identifiées sur des souches d'*Enterobacter cloacae* et *Serratia* spp et de déterminisme chromosomique. Plus préoccupante est l'apparition dans plusieurs pays (Etats Unis, Grèce, Israël, France...) d'entérobactéries productrices de carbapénémases dont le support génétique est plasmidique, chez *K. pneumoniae* [8,9] mais aussi *Enterobacter* spp et *Salmonella* spp. Les carbapénémases de classe B sont des metallo- β -lactamases dont les gènes sont situés sur des plasmides et des intégrons et qui ont été identifiées chez *P. aeruginosa* et plus récemment *E. cloacae* et *K. pneumoniae*. Toutes les β -lactamines sont touchées par ce type de résistance. Les carbapénémases de classe D ont surtout été décrites chez *A. baumannii*.

Incidence de la résistance

La résistance aux carbapénèmes des entérobactéries reste encore un phénomène marginal comme en témoignent les données épidémiologiques menées sur un grand nombre de souches, avec des pourcentages de sensibilité de 99-100 %. Ainsi dans le réseau TRUST 2008 portant sur 5342 souches d'entérobactéries, seules 96 (1,8 %) avaient une carbapénémase [10]. Il n'en va pas de même pour les bacilles à Gram négatif aérobies stricts. Dans le réseau MYSTIC portant sur 40 centres européens les pourcentages de résistance à l'imipénème et au méropénème en 2006 chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* étaient respectivement de 24,6 %/18 % et 40,4 %/35 %. Pour pipéracilline-tazobactam et ceftazidime, les pourcentages de résistance étaient de 15 %/19 % chez *P. aeruginosa* et 57 %/63 % chez *A. baumannii* [3]. Une étude multicentrique française récemment menée dans 15 centres donne des résultats plus optimistes avec des pourcentages de résistance à l'imipénème, au méropénème et à pipéracilline-tazobactam de 17 %/15 %/10 % chez *P. aeruginosa* et 3 %/1 %/58 % chez *A. baumannii* (ML Joly-Guillou et coll. données personnelles). Ces pourcentages varient selon les centres et comme toujours il convient de connaître l'épidémiologie locale de la résistance. L'incidence de la résistance chez *P. aeruginosa* par production de carbapénémase est très faible en France.

L'augmentation des souches multirésistantes chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* a conduit à tester des associations, notamment avec la colistine. Alors que l'association colistine-carbapénème se révèle fréquemment synergique in vitro, les données obtenues dans les modèles expérimentaux et chez l'homme sont moins convaincantes [11].

Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : conséquences pour le clinicien

Pharmacocinétique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes sont indiquées sur le tableau 3 [1,2,12,13]. L'imipénème, le méropénème et le doripénème ont des propriétés similaires caractérisées par une demi-vie ($t^{1/2}$) de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une liaison aux protéines faible et un pourcentage d'excrétion urinaire inchangé voisin de 70 %. L'ertapénème se comporte différemment avec une $t^{1/2}$ 4 fois plus longue permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution très élevé, une liaison forte aux protéines et une élimination rénale pour 44 % seulement sous forme inchangée. Ces paramètres, pour la plupart obtenus chez des volontaires sains, sont susceptibles d'être modifiés chez les malades atteints d'infections sévères et plus particulièrement ceux requérant la réanimation. Si la $t^{1/2}$ est relativement peu augmentée (1,5 à 2 fois selon la fonction rénale), elle peut atteindre 4h pour l'imipénème, 5 h pour le doripénème, 7 h pour le méropénème et 14 h pour l'ertapénème lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min. En revanche, le volume de distribution peut-être nettement plus élevé avec pour conséquence des concentrations plasmatiques plus faibles que celles observées chez les volontaires sains. Ainsi, il a été montré que des patients de réanimation chirurgicale n'atteignaient pas les concentrations plasmatiques observées chez le sujet sain, ou chez le patient atteint de brûlure, de mucoviscidose, ou insuffisant rénal hémodialysé [14]. Le volume de distribution et la demi-vie de l'imipénème chez ces patients n'était pas corrélée aux paramètres physiologiques relevés comme la fonction rénale et la gravité évaluée par l'IGSII. Cette étude suggère que pour des germes dont les CMI d'imipénème sont élevées tout en restant sensibles, le temps passé au dessus de la CMI pourrait être insuffisant. L'épuration extra-rénale contribue de manière significative à la clairance totale des carbapénèmes [15-17]. Les recommandations concernant l'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale (Tableau 3) n'évitent pas toujours le sous ou moins souvent le sur- dosage, ce qui peut justifier de mesurer les concentrations plasmatiques des molécules, en particulier chez les malades les plus instables ou en cas d'échec thérapeutique.

Tableau 3 Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes. D'après [1, 2, 12, 13].

Paramètres	Imipénème		Méropénème		Doripénème	Ertapénème
Dose IV (g)	0,5	1	0,5	1	0,5	1
Cmax (mg/l)	30-35	60-70	26	50-60	20	155
ASC (mg.h/l)	42	186	27-32	67-77	44	572
T1/2 (h)	1		1		1	3,8
Vd (l/kg)	0,23-0,31		0,23-0,35		0,24	8,2
En réanimation	0,25-0,57		0,3-0,38		ND	
% liaison protéique	20		2		9	92-05
% excrétion inchangée	60-70		70		75	44
Posologie habituelle/24h	2 ou 3 g		3 g		1,5	1
Insuffisance rénale						
Cl de la créatinine (ml/min)	30-11 : 0,5 g × 2 ou 3 < 10 : 0, 25 g à 0,5 g × 2		50-26 : 1 g × 2 25-10 : 0,5 g × 2 < 10 : 0,5 g/j		50-31 : 0,25 g × 3 ≤ 30 : 0,25 g × 2	< 30 : 0,5-1 g × 1
Epuration : hémodialyse conventionnelle (%)	40-70		50-70		50	30
Posologies	0,5g × 2 g /24 h (dont 0,5 g après la séance)		0,5 g × 2/24 h (dont 0,5 g après la séance)		0,5 g × 2/24 h (dont 0,5 g après la séance)	0,5 g /24 h (dont 0,5 g après la séance)
Epuration : hémofiltration continue (%)	30-50		40-50		ND	ND
Posologies	1-2 g/24 h		1 g/12 h		ND	ND

Cmax : concentrations au pic ; ASC : aire sous courbe ; T1/2 : demi-vie d'élimination ; Vd : volume de distribution.

Pharmacodynamie

Par rapport aux autres β -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet post-antibiotique (absence de recroissance malgré des concentrations < à la CMI) notable sur les bacilles à Gram négatif pouvant atteindre 4-6 h pour *P. aeruginosa* et 2-4 h pour *E. coli* [18]. Bien que pouvant compenser les très courtes $t^{1/2}$ des molécules, la pertinence clinique de cette propriété reste mal comprise. De fait, comme pour toutes les β -lactamines, l'activité bactéricide est temps-dépendante. Ceci explique que le paramètre le mieux associé à un effet bactéricide est le temps de concentration de la forme libre au dessus de la CMI ($T > CMI$), qui pour les carbapénèmes semble devoir être $\geq 40\%$ [18]. Cette valeur de $T > CMI$ réduit également le risque d'émergence d'une souche résistante. L'effet bactériostatique est corrélé à un $T > CMI$ de 20 % [19]. Ces exigences pharmacodynamiques semblent identiques pour tous les bacilles à Gram négatif, y compris les entérobactéries BLSE ou les souches de *P. aeruginosa* surexprimant les phénomènes d'efflux [20]. En pratique, pour le clinicien

ces propriétés posent clairement la question des posologies et des modes d'administration. Si la CMI pour la bactérie en cause est très basse, le risque d'échec microbiologique est minime mais non improbable pour les bactéries moins sensibles ($CMI \geq 1$ mg/l). Bien que des posologies de 500 mg toutes les 6 h ou 1 g toutes 8 h d'imipénème et 1 g toutes les 8 h de méropénème permettent d'atteindre les objectifs pharmacodynamiques dans la grande majorité des cas [21], des données issues de modélisation suggèrent que pour *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, un $T > CMI$ de 40 % n'est pas constamment atteint [22] avec un risque d'échec potentiel croissant avec la CMI.

L'utilisation de perfusions de durée allongée (3-4 h) ou en continu apparaît logique d'un point de vue pharmacodynamique. Le méropénème et le doripénème sont stables respectivement pendant 4-6 h et 12 h. Des études effectuées chez le volontaire sain ou chez des patients [23] ou des modélisations [24] suggèrent un effet potentiel favorable lorsque le critère de jugement est le pourcentage d'objectifs pharmacodynamiques atteints. L'effet n'est véritablement

net que pour les souches de *P. aeruginosa* dont la CMI de carbapénèmes est > 2 mg/l [24]. Ainsi, pour des souches de bacilles à Gram négatif dont la CMI de méropénème est de 4 mg/l, la probabilité d'atteindre l'objectif pharmacodynamique est de 65 % avec une perfusion de 30 minutes contre 95 % si la molécule est perfusée en 3 heures [20]. De même, dans un modèle murin d'infection à *P. aeruginosa* avec simulation des concentrations humaines d'antibiotiques, la perfusion de doripénème (CMI : 4 mg/l) sur 4 heures permettait d'obtenir une réduction significativement plus importante de l'inoculum par rapport à une perfusion d'1 heure [19]. Une étude récente menée avec l'imipénème chez 22 patients, associée à une modélisation de type Monte-Carlo ne montre cependant pas d'avantage clair pour la perfusion continue (2 g/24 après une dose de charge de 1 g) par rapport à de courtes perfusions (1 g toutes 8 h). La perfusion continue d'imipénème est malaisée car la durée de stabilité de la molécule est de 3-4 h [25]. Une étude *in vitro* a permis de conclure à l'absence d'interaction physique pendant au moins 4 heures entre le doripénème dilué dans du glucosé à 5 % ou du soluté physiologique à 9 p.1000 et 75 autres molécules. Les seules incompatibilités concernaient le diazépam, le potassium et le propofol ainsi qu'entre le doripénème dilué dans du soluté physiologique et l'amphotéricine B [26].

Les données théoriques et fondées sur les modélisations sont donc en faveur de l'utilisation d'une perfusion prolongée ou continue des carbapénèmes comme de l'ensemble des β -lactamines à courte demi-vie. La démonstration clinique de la supériorité de ce mode d'administration est malaisée et ne pourrait venir que d'études s'intéressant exclusivement à des bactéries « difficiles » telles que *P. aeruginosa*. Une étude rétrospective, sans données sur la mortalité et menée chez 99 patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique à bacilles à Gram négatif, conclue à une supériorité de la perfusion continue de méropénème par rapport à l'administration discontinuée [27]. Dans les essais cliniques de phase 3 conduits avec le doripénème, la molécule était perfusée sur une durée de 4 heures.

En conséquence, chez les patients à fonction rénale normale des posologies plus élevées ou des perfusions prolongées pourraient être proposées lors du traitement probabiliste initial des infections sévères en réanimation ou en cas d'infection documentée à bactérie réputée moins sensible. La limitation à l'augmentation des doses tient à la tolérance,

les doses maximales étant de 4 g/j pour l'imipénème et 6 g/j pour le méropénème.

Distribution tissulaire

Les concentrations obtenues dans quelques tissus correspondant à des indications cliniques potentielles sont indiquées dans le tableau 4. Les deux points clés sont :

- les grandes variations interindividuelles et, selon les études, des concentrations tissulaires ;
- une diffusion adéquate pour la majorité des micro-organismes mais qui peut s'avérer insuffisante pour les bactéries vis-à-vis desquelles les CMI sont ≥ 1 mg/l tout en restant en dessous des valeurs critiques, donc considérées comme sensibles.

Études cliniques

En raison de leur très large spectre d'activité, les carbapénèmes sont administrés lors d'infections sévères en réanimation, en particulier au cours du traitement probabiliste chez les malades à haut risque de bactéries résistantes. Du fait de son spectre anti-bactérien plus étroit, l'ertapénème ne peut être utilisé au cours des infections nosocomiales qu'après documentation microbiologique. De nombreuses études, dont la qualité méthodologie est très variable, ont été menées, et pour les malades de réanimation elles concernent principalement les pneumonies nosocomiales, les infections abdominales dites compliquées et des infections sévères de différentes origines. Deux mises au point de ce numéro spécial concernent spécifiquement les pneumonies nosocomiales et les infections abdominales.

Pneumonies nosocomiales

Le tableau 5 résume les résultats de 8 études publiées ou en cours de publication dans lesquelles les carbapénèmes ont été comparés avec d'autres β -lactamines ou entre eux [30-37]. Il s'agit dans tous les cas d'essais de non-infériorité qui tous atteignent cet objectif. Les doses quotidiennes

Tableau 4 Concentrations tissulaires des carbapénèmes (mg/l). D'après [1, 12, 28, 29] après 1 g de produit.

Tissus	Imipénème (mg/l ou mg/g)	Méropénème (mg/l ou mg/g)	Doripénème (mg/l ou mg/g)	Ertapénème (mg/l ou mg/g)
Voies respiratoires	5-9	1,43-8,23 7	ND	9,4 (liquide épithélial)
Abdomen	8 (colon)	0,65-4,52	24,5 \pm 6,5	4,53-16 selon organe
Pancréas	3,35	6,56 (chez le rat)	ND	3,42
LCR	0,5-11	0,3-6,5	ND	ND

LCR : liquide céphalo-rachidien.

Tableau 5 Essais cliniques : pneumonies nosocomiales : carbapénèmes vs autres β -lactamines ou carbapénèmes entre eux.

Référence	Double aveugle	Traitements	Patients (n) % ventilés	P. <i>aeruginosa</i> (%)	Succès clinique (%)	Succès bactériologique (%)
[30]	Non	IMI 0,5 g \times 4	79 (51)	15	71	ND
		Pip/TAZ 4,5 g \times 3	75 (47)	21	83	ND
					(p = 0,9)	
[31]	Oui	IMI 0,5 g \times 4	254 (50)	12	74	58
		CAZ 2 g \times 2			78	82 (p = 0,04)
[32]	Oui	IMI 0,5 g \times 4	101 (66)	29	74	53
		CEF : 2 g \times 3	108 (66)	21	70	61 (ns)
[33]	Non	MER 1 g \times 3	84 (42)	22	81	73
		CAZ 2 g \times 3 + AMK 15 mg/kg/j			72	76
[34]	Non	MER 1 g \times 3	211 (70)		72	74
		CAZ 2 g \times 3 + TOB 1 mg/kg/j			59	54
[35]	Non	MER 1 g \times 3	140 (100)	23	83	74
		CAZ 2 g \times 3 + AMK 15 mg/kg/j			66	54
[36]	Non	DOR 0,5 g \times 3	126 (100)	10	68	59
		IMI 0,5 g \times 3 ou 1 g \times 3	122 (100)		65	58
[37]	Non	DOR 0,5 g \times 3	134 (22)	16	81	69,5
		Pip/TAZ 4,5 g \times 4	119 (22)	16	80	58

IMI : imipénème, Pip/TAZ : pipéracilline/tazobactam, CAZ : ceftazidime, CEF : céfépime, MER : méropénème, AMK : amikacine, TOB : tobramycine, DOR : doripénème.

d'imipénème (2 g) et de méropénème (3 g) sont à la limite basse des posologies utilisables pour ces 2 molécules. Il est intéressant de constater que les autres β -lactamines ne font pas moins bien pour l'éradication microbienne. Lorsque le comparateur est associé à un aminoside il ne fait pas mieux que le carbapénème en monothérapie mais on ne dispose pas d'information sur les concentrations d'aminosides obtenues au pic. Dans un essai récent, le doripénème était supérieur à l'imipénème dans le sous groupe de pneumonies à *P. aeruginosa*, ce résultat étant probablement en partie expliqué par le fait que toutes les souches étaient initialement sensibles au doripénème contre 76 % seulement à l'imipénème [36]. Les carbapénèmes font partie des β -lactamines recommandées pour le traitement des pneumonies nosocomiales tardives ou chez des patients déjà sous antibiotiques [38]. Compte-tenu de son absence d'activité sur *P. aeruginosa*, l'ertapénème n'est envisageable en traitement probabiliste que dans les pneumonies précoces sans antibiothérapie préalable

Infections abdominales compliquées

Le spectre anti-bactérien des carbapénèmes fait de ces molécules de bons candidats pour le traitement des infections abdominales compliquées, notamment des péritonites communautaires pour l'ertapénème et des péritonites postopératoires et nosocomiales pour les autres molécules. Le tableau 6 résume les résultats de 9 études publiées ou en cours de publication dans lesquelles les carbapénèmes ont été comparés avec d'autres β -lactamines ou entre eux [39-47], avec là encore une efficacité comparable des différentes molécules. Les durées de traitement dans ces études étaient généralement voisines de 8 jours. Sur des bases pharmacologiques, en raison de leur diffusion dans le tissu pancréatique inflammatoire, les carbapénèmes ont une place de choix pour le traitement curatif des pancréatites infectées en cas d'infection documentée, de choc septique, d'angicolite ou d'infection nosocomiale [48].

Tableau 6 Essais cliniques : infections abdominales compliquées.

Référence	Double aveugle	Traitements	Patients (n)	Succès clinique (%)	Succès bactériologique (%)
[39]	Oui	IMI 0,5 g × 3 CEF 2 g × 2 + METRO	323	76 88 (p = 0,2)	76 89 (p = 0,1)
[40]	Oui	IMI 0,5 g × 3 CIP 400 mg × 2 + METRO	330	81 84	88 88
[41]	Non	MER 1 g × 3 CTX 1 g × 3 + METRO	131	93 92	86 88
[42]	Non	MER 1 g × 3 CLIN 900 mg × 3 + TOB	266	92 86	96 93
[43]	Non	IMI 1 g × 3 MER 1 g × 3	232	94 96	81 84
[44]	Non	IMI 0,5 g × 3 MER 1 g × 3	249	96 98	95 96
[45] (2 études)	Non	DOR 0,5 g × 3 MER 1 g × 3	962	84 84	84 84
[46]	Non	ERT 1 ou 1,5 g/J CTR 2 g/j +METRO	114	84 85	90 95
[47]	Oui	ERT 1g/j Pip/TAZ 3,3 g × 3	245 232	79 76	87 81

IMI : imipénème, Pip/TAZ : pipéracilline/tazobactam, CEF : céfépime, CIP : ciprofloxacine, CTX : céfotaxime, CLIN : clindamycine, MER : méropénème, DOR : doripénème, METRO : métronidazole, CTR : ceftriaxone.

Autres infections

Les carbapénèmes ont fait l'objet d'essais menés ces 15 dernières années chez des patients atteints de sepsis sévère d'origines variées : pneumonies communautaires (situations dans lesquelles ces molécules ne devraient pas être utilisées) ou nosocomiales, septicémies, péritonites, infections urinaires ou de la peau et des tissus mous dites compliquées, avec généralement des résultats équivalents à ceux des comparateurs. Parmi les 4 essais conduits chez des patients neutropéniques, 2 ont montré une supériorité du méropénème par rapport à la ceftazidime [49,50]. Les carbapénèmes ont donc une place dans cette indication, en particulier chez les malades à risque de bactérie résistante [51].

Dans un essai multicentrique mené en double aveugle chez 576 patients diabétiques atteints d'infection du pied, l'ertapénème était équivalent à pipéracilline-tazobactam [52]. Enfin, les carbapénèmes et notamment le méropénème en raison de la possibilité d'utiliser des doses allant jusqu'à 6 g/24 h ont sans doute leur place dans le traitement de certaines méningites. Il peut s'agir exceptionnellement de méningites à pneumocoques résistants aux céphalosporines de 3^e génération et plus souvent de méningites nosocomiales à bacilles à Gram négatif pour lesquels plusieurs cas de succès ont été publiés [53].

Effets secondaires

À l'instar des autres β -lactamines, les carbapénèmes sont bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquents conduisant à l'arrêt du traitement sont les troubles digestifs, les phlébites au point d'injection et les rashes cutanés. Ils concernent environ 1,5 % des patients. L'incidence des convulsions induites par l'imipénème est de 1,5-2 %, les facteurs de risque étant l'insuffisance rénale, une maladie neurologique pré-existante et des posologies de 4 g/j. Les propriétés pro-convulsivantes de l'imipénème sont liées à son effet sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique et à la basicité de la chaîne en C2 [2]. Les autres carbapénèmes ont un potentiel pro-convulsivant beaucoup plus faible (incidence < 0,5 %). Ainsi, parmi 3911 patients traités par méropénème, l'incidence des convulsions était de 0,38 % [54]. Dans les études menées avec le doripénème au cours des pneumonies nosocomiales, l'incidence des convulsions était inférieure à celles des comparateurs, imipénème ou pipéracilline-tazobactam. Dans le sous groupe des patients à plus haut risque (atteinte neurologique, antécédents de convulsions), les pourcentages de convulsions avec le doripénème, l'imipénème et pipéracilline-tazobactam étaient respectivement de 2,6 %, 6 % et 4,6 % [55]. Bien que les manifestations

immuno-allergiques sont habituellement croisées entre carbapénèmes, des cas d'absence d'allergie croisée entre imipénème et méropénème ont été signalés [56].

Conclusions : le bon usage des carbapénèmes en réanimation

Bien tolérées et encore actives sur la plupart des bactéries, les carbapénèmes sont des molécules précieuses dont il convient absolument de préserver l'efficacité. En pratique, cela implique que leur emploi doit obéir à quatre règles qui s'inscrivent d'ailleurs dans le cadre général du bon usage des antibiotiques :

- les carbapénèmes ne devraient être prescrits qu'en situation de risque d'infection à bacilles à Gram négatif résistants tels que *P. aeruginosa* (hors ertapénème) ou les entérobactéries BLSE ou du groupe III ;
- lors de la nécessaire réévaluation du 2^e-3^e jour, une dé-escalade pour une molécule de spectre plus étroit doit être réalisée ou du moins discutée ;
- plusieurs études ayant montré une relation entre la durée de traitement et le risque d'émergence de souches résistantes, notamment pour les carbapénèmes, une durée de traitement la plus courte possible est souhaitable ;
- des posologies suffisantes, en particulier à la phase initiale de l'infection au cours de laquelle l'inoculum est le plus élevé, doivent être utilisées. A cet égard, des études permettant de mieux préciser la relation entre la pharmacodynamie des carbapénèmes et l'évolution clinique et microbiologique sont souhaitables.

Conflits d'intérêt :

M. Wolff : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude : Gilead, Nextar, Kalobios, Kenta. Interventions ponctuelles : activités de conseil : Wyeth, AstraZeneca. Conférences : invitations en qualité d'intervenant : Janssen-Cilag. Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par Pfizer).
M.-L. Joly-Guillou : Aucun conflit d'intérêt.
O. Pajot : Conférences : invitations en qualité d'intervenant (AstraZeneca).

Références

- [1] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.
- [2] Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Bioch Pharmacol* 2006;71:1085-95.
- [3] Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diag Microb Infect Dis* 2007;60:185-92.
- [4] Hocquet D, Berthelot P, Roussel-Delvallez M, Favre R, Jeannot K, Bajolet O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3531-6.
- [5] Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:16633-41.
- [6] Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Yke Y. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* : the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot* 2006;59:220-8.
- [7] Paterson DL. Resistance in Gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119:S20-8.
- [8] Pschogiou M, Tassios PT, Avlami A, Stefanou I, Kosmidis C, Platsoukas E, et al. Ongoing epidemic of blaVIM-1 positive *Klebsiella pneumoniae* in Athens, Greece: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2008;1:59-63.
- [9] Lomaestro BM, Tobin EH, Chang W, Gootz T. The spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* to upstate New York. *Clin Infect Dis* 2006;43:26-8.
- [10] Yee YC, Evangelista AT, Pillar CM, Torres MK, Sahn DF, Thornsberry C. Doripenem activity against recent enterobacteriaceae from the United States and resistant enteric populations, including those with putative carbapenemase. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Washington, 2008: abstract C1-093.
- [11] Petrossilio N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:816-27.
- [12] Hurst M, Lamb HM. Meropenem. A review of its use in patients in intensive care units. *Drugs* 2000;59:653-80.
- [13] Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of antibiotics. Oxford; Butterworth-Heinemann 1997. pp: 227-50.
- [14] Belzberg H, Zhu J, Cornwel EE third, Murray JA, Sava J, Salim A, et al. Imipenem levels are not predictable in the critically-ill patient. *J Trauma* 2004;56:111-7.
- [15] Buckley MM, Brogden RM, Barradell LB, Goa KL. Imipenem/cilsatatin: a reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1992;44:408-44.
- [16] Fish DN, Teteilbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically-ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2421-38.
- [17] Robatel C, Descosterd LA, Biollaz J, Eckert P, Schaller MD, Buclin T. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically-ill patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1329-40.
- [18] Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:185-201.
- [19] Kim A, Banevicious A, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamic profiling of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2497-502.
- [20] Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008;47(suppl 1):S32-40.
- [21] Sun HK, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamics of antimicrobials for the empirical treatment of nosocomial pneumonia: a report from the OPTAMA Program. *Crit Care Med* 2005;33:2222-7.
- [22] Kuti JL, Florea NR, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy* 2004;24:8-15.
- [23] Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1337-9.
- [24] Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:461-3.

- [25] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3304-10.
- [26] Bramer MK, Chan P, Heathealy K, Trusley C, Kupiec TC, Trissel LA, et al. Compatibility of doripenem with other drugs during simulating Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1261-5.
- [27] Lorente L, Bovaira MJ, Garcia R, Ferrer, Espuny A. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40:219-423.
- [28] Ikawa K, Morikawa N, Urakawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J. Antimicrob Chemother* 2007;60:1395-7.
- [29] Boselli E, Breihl D, Saux MC, Gordien JB, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:2059-62.
- [30] Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-72.
- [31] Norrby R, Finch RG, Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:927-37.
- [32] Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442-7.
- [33] Mouton YJ, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):145-56.
- [34] Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997;25:1663-70.
- [35] Alvarez-Lerma F, Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chemother* 2001;13:70-81.
- [36] Chastre J, Wunderlinck R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of doripenem versus imipenem for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:1089-196.
- [37] Rea-Neto A, Niederman M, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous doripenem vs piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Chicago, 2007: abstract L-731.
- [38] American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health care associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- [39] Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
- [40] Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JN, Rotstein OD, Vogel SB, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
- [41] Methar S, Dewar EP, Leaper DJ, Taylor EW. A multi-centre study to compare meropenem and cefotaxime and metronidazole in the treatment of hospitalized patients with serious infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:631-8.
- [42] Wilson SE. Results of a randomized, multicenter trial of meropenem versus clindamycin/tobramycin for the treatment of intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):S197-206.
- [43] Geroulanos SJ. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):191-205.
- [44] Brismar B, Malmborg AS, Tunnevall G, Lindgren V, Bergman L, Mentzing LO, et al. versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:139-48.
- [45] Solomkin JS, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Doripenem vs meropenem with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated intra-abdominal infections. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Chicago, 2007: abstract L-487.
- [46] Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A, Geib J, Adeyi B, Woods GL, et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:165-73.
- [47] Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003;237:235-45.
- [48] Montravers P, Gauzit R, Pourriat JL. Antibiothérapie probabiliste des pancréatites. In: *Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves*. Paris : Elsevier ; 2004. pp 193-98.
- [49] Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:3690-8.
- [50] Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:841-53.
- [51] Noel V, Wolff M, Lortholary O. Bonnes pratiques de l'antibiothérapie probabiliste chez l'adulte immunodéprimé. In: *Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves*. Paris : Elsevier ; 2004. pp 75-102.
- [52] Lipsky BA, Armstrong DG, Citro DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005;366:1695-703.
- [53] Nicasio AM, Quintiliani R Jr, DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Treatment of *Serratia marcescens* meningitis with prolonged infusion of meropenem. *Ann Pharmacother* 2007;41:1077-81.
- [54] Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(suppl A):207-23.
- [55] Zhanel GG, Ketter N, Redman R, Lee M, Rubinstein E, et al. Doripenem- A carbapenem with low seizure-inducing potential. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Washington, 2008: abstract K-1377.
- [56] Lakhal K, Lortat-Jacob B, Neukirch C, Pajot O, Wolff M. Safe use of meropenem in a patient with a possible non-immediate allergy to imipenem. *Pharmacotherapy* 2007;27:1334-8.