

Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie

Pediatric use of carbapenems

X. Durrmeyer^{1*}, R. Cohen²

¹Réanimation Néonatale et Néonatalogie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40, Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France.

²CLIN, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France.

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Summary

Increasing frequency of infections due to multi-drug resistant organisms is currently observed in the adult and pediatric population. Therapeutic options are unfortunately limited to treat such infections. It is the clinician's responsibility to use wide-spectrum antibiotics when appropriate, but also to limit the use of these drugs to the sole situations where such a potent treatment is required. Carbapenems are the most efficient beta-lactams, especially against gram-negative bacilli, and the most preserved from resistance so far. This review summarizes microbiological, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of currently available carbapenems. Their clinical use in different pediatric settings is then discussed, based on available published evidence. In order to maintain their microbiological efficiency and to limit the emergence of carbapenem-resistant strains, carbapenems should be exclusively used for infections due to gram-negative bacilli showing resistance to other beta-lactams. In the next years meropenem should logically replace imipenem indications regarding its superior pharmacokinetic-pharmacodynamic properties, its higher tolerance and its easier use in the pediatric population. © 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

L'émergence de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques n'épargne pas la pédiatrie, notamment, mais pas exclusivement, hospitalière. L'arsenal thérapeutique anti-infectieux est malheureusement réduit face à ces micro-organismes résistant notamment les bacilles à Gram négatif. Le clinicien doit donc être en mesure, d'une part d'avoir recours aux antibiotiques à large spectre à bon escient, d'autre part de savoir restreindre l'utilisation de ces molécules aux seules situations l'exigeant, sous peine d'accroître encore la fréquence des résistances. Les carbapénèmes sont les bêtalactamines possédant le plus large spectre anti-bactérien, celles pour lesquelles, pour l'instant, le pourcentage de souches résistantes est le plus faible. Ce sont aussi un des derniers « remparts » contre les bacilles à Gram négatif. La présente revue résume les principales caractéristiques microbiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des carbapénèmes actuellement disponibles dans les pays occidentaux. Leurs indications cliniques sont ensuite discutées sur la base des données de la littérature pédiatrique. Pour préserver leur activité microbiologique et limiter l'émergence et la diffusion de souches résistantes aux carbapénèmes, qui sont aussi résistantes à l'ensemble des bêtalactamines, leurs indications devraient être limitées aux infections prouvées ou suspectées à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres bêtalactamines. Dans les prochaines années, le méropénem devrait en toute logique, du fait de ses performances pharmacocinétique-pharmacodynamique supérieures, de sa meilleure tolérance et d'une facilité d'administration plus grande, se substituer à l'imipénème. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
e-mail : xavier.durrmeyer@chicreteil.fr

Mots clés : Infections bactériennes, Carbapénème, Bactéries multirésistantes

1. Introduction

L'émergence de souches bactériennes résistantes en milieu hospitalier n'épargne pas la pédiatrie [1]. Il est donc indispensable de disposer d'antibiotiques adaptés aux infections dues à ces bactéries résistantes, notamment pour les formes sévères. Il est également crucial que les antibiotiques à large spectre soient utilisés à bon escient sous peine d'accroître la pression de sélection et la fréquence des résistances bactériennes. Les carbapénèmes, antibiotiques appartenant à la famille des bêtalactamines, possèdent un spectre d'efficacité extrêmement large, en particulier vis-à-vis des bacilles à Gram négatif (BGN) sécrétant de bêta-lactamases. Les carbapénèmes possèdent une grande résistance à la majorité des bêta-lactamases, y compris les AmpC bêta-lactamase et les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) [2]. Malgré cette puissante efficacité antibactérienne, certaines souches résistantes aux carbapénèmes émergent en Europe, responsables d'un surcroît de mortalité en milieu hospitalier [3]. Il est donc de la responsabilité du clinicien d'utiliser judicieusement des « derniers remparts » contre les bactéries résistantes et de bien connaître les caractéristiques et les indications des carbapénèmes.

Plusieurs molécules ont été développées dont les caractéristiques rendent leur usage pédiatrique plus ou moins approprié. Après un rappel général sur la nature et les propriétés des carbapénèmes, leur usage dans différentes situations cliniques pédiatriques sera développé.

2. Caractéristiques des carbapénèmes

2.1. Molécules existantes

Le plus ancien carbapénème est l'imipénème, substance dérivée d'un composé produit par la bactérie *Streptomyces cattleya*. L'imipénème est rapidement dégradé in vivo par l'enzyme rénale déhydropeptidase (DHP 1), raison pour laquelle il est systématiquement associé à la cilastatine, inhibiteur de DHP 1. Le méropénème fut le deuxième carbapénème à obtenir l'autorisation d'utilisation par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1996. De par sa stabilité vis-à-vis de DHP 1, le méropénème peut être utilisé seul. L'ertapénème possède une demi-vie plus longue que les deux molécules précédentes permettant une seule administration quotidienne. Toutefois, son spectre d'activité est plus réduit, son activité microbiologique est nettement moins bonne et l'ertapénème ne peut être utilisé dans le traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* ou à certains

autres BGN [4]. La doripénème possède des propriétés et un spectre d'activité assez similaires à ceux de l'imipénème et du méropénème [5]. Toutefois l'expérience en pédiatrie est inexistante à ce jour.

Citons enfin 3 autres molécules uniquement disponibles sur le marché asiatique : panipénème, biapénème et tébipénème. Cette dernière molécule est le seul carbapénème oral mais est encore en cours d'étude, de grandes réticences existant quant à la mise sur le marché de pénèmes oraux du fait de leur impact écologique potentiel.

2.2. Microbiologie

Les carbapénèmes, comme toutes les bêtalactamines, exercent leur activité bactéricide par liaison aux protéines bactériennes PBP (*penicillin binding proteins*). L'affinité variable des différents carbapénèmes vis-à-vis des sous-types de PBP (PBP1a, 1b, 2 ou 3) rend compte de leurs différentes efficacités *in vitro*. Ainsi la forte affinité de la doripénème pour PBP 3 rend compte de son efficacité contre *Pseudomonas aeruginosa* alors que la faible affinité des carbapénèmes pour PBP 5 explique la résistance naturelle d'*Enterococcus faecium* à cette classe antibiotique. Par ailleurs, chez les BGN, les carbapénèmes exercent une bactéricidie plus rapide que les céphalosporines de troisième génération (C3G) de par leur forte affinité pour les PBP 1a, 1b et 2 plutôt que pour la PBP 3 et ont un effet post-antibiotique net sur la majorité des BGN.

Au total, les carbapénèmes possèdent un large spectre d'efficacité parmi les bactéries Gram positif et négatif, aérobies et anaérobies. Ils n'ont pas d'activité contre les bactéries atypiques. Au sein des bactéries aérobies à Gram positif, les carbapénèmes sont efficaces contre les espèces de type staphylocoque, streptocoques et *Listeria*. Toutefois, ils ne sont pas efficaces contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *Enterococcus faecium*. Au sein des bactéries aérobies à Gram négatif, les carbapénèmes sont efficaces contre les espèces de type acinetobacter, citrobacter, enterobacter, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, klebsielle, *Proteus*, *Pseudomonas*, salmonelle, *Serratia*, shigelle. *Stenotrophomonas maltophilia* est intrinsèquement résistant à tous les carbapénèmes de par la production de métallo-bêta-lactamases. Les carbapénèmes sont actifs contre la plupart des bactéries anaérobies, à l'exception de *Bacteroides fragilis*.

L'imipénème possède une plus grande activité microbiologique que le méropénème vis-à-vis des bactéries Gram positif [6]. À l'inverse, le méropénème est plus actif in vitro que

l'imipénème vis-à-vis d'un grand nombre de bactéries Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* [7].

2.3. Mécanismes de résistance

Certaines bactéries peuvent présenter une résistance naturelle ou acquise aux carbapénèmes [8]. Parmi les mécanismes décrits, on retrouve la synthèse de carbapénémase, d'oxacillinase, de métallo-bêta-lactamases [4,9] ou la perte d'une porine OprD associée à une activité AmpC bêta-lactamase chez certains *Pseudomonas aeruginosa* [10].

Généralement les souches résistantes aux pénèmes par production de carbapénémase, ou de métallo-bêta-lactamase sont résistantes à l'ensemble des bêtalactamines connues.

3. Propriétés PK/PD des carbapénèmes

Comme toutes les autres bêtalactamines, les carbapénèmes sont des antibiotiques « temps – dépendants ». Leur efficacité dépend donc du pourcentage de temps sur le nyctémère au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) dans le tissu infecté [11].

Les modèles animaux suggèrent qu'un temps supérieur à la CMI de 30 % est prédictif de l'efficacité des pénèmes. Cependant, pour la typologie des patients devant être traités par les pénèmes (mucoviscidose, patients réanimatoires,

infections sévères, immunodéprimés), l'objectif à viser est souvent un temps au-dessus de la CMI de 100 %.

L'obtention d'un pic élevé n'ayant pas d'intérêt pour ce type d'antibiotique, il est recommandé de l'administrer sur une longue période de temps, voire en continu [12]. Toutefois, la stabilité du produit est un facteur limitant de ce type d'administration. On préférera donc les administrer en perfusion discontinue lente (jusqu'à 3 heures dans les études citées ci-après) avec une amélioration du temps $> CMI$ établie aussi bien en clinique chez l'adulte [13] que sur des modèles pharmacologiques pédiatriques [14,15]. Les durées classiquement recommandées d'administration du méropénème et de l'imipénème sont résumées dans le tableau 1. Le tableau 2 résume les doses habituellement recommandées en pédiatrie selon la molécule et le type d'infection. Ce tableau ne concerne pas les nouveau-nés dont le cas est traité plus loin dans cet article.

Les figures 1 à 4 montrent les rapports pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des différents pénèmes sur *Acinetobacter*, *E. coli*, *Enterobacter* et *P. aeruginosa*. En abscisse figure le temps et en ordonnée le quotient inhibiteur (rapport $C > CMI$). Ces courbes permettent aussi de calculer les Temps au-dessus de la CMI (paramètre prédictif d'efficacité majeure des bêtalactamines). Ces courbes ont été réalisées pour des doses adultes recommandées par les AMM des différentes molécules et des CMI des différentes espèces retenues par Zhanel et al. [16]. Globalement, à l'exception de *Acinetobacter* pour lequel l'imipénème atteint des taux au-

Tableau I
Durée d'administration intraveineuse d'une dose unitaire pour les principaux carbapénèmes.

Molécule	Durée d'injection	Stabilité à T° ambiante	Stabilité à 4°C
Imipénème + cilastatine	20 à 30 minutes	4 h	24 h
Méropénème	30 minutes	1,5 h	4 h

Tableau II
Posologie des pénèmes en pédiatrie.

Molécule	Dose unitaire	Intervalle interdose (h)	Posologie méningée	Dose quotidienne maximale (chez l'adulte)
Imipénème + cilastatine	15 à 25 mg/kg	6	Non recommandée	2 g
Méropénème	20 mg/kg	8	40 mg/kg/8h	6 g
Doripénème	Aucune donnée disponible			1,5 g
Ertapénème	3 mois – 12 ans :	12	Non recommandée	1 g
	15 mg/kg			
	12 – 15ans : 1g	24		

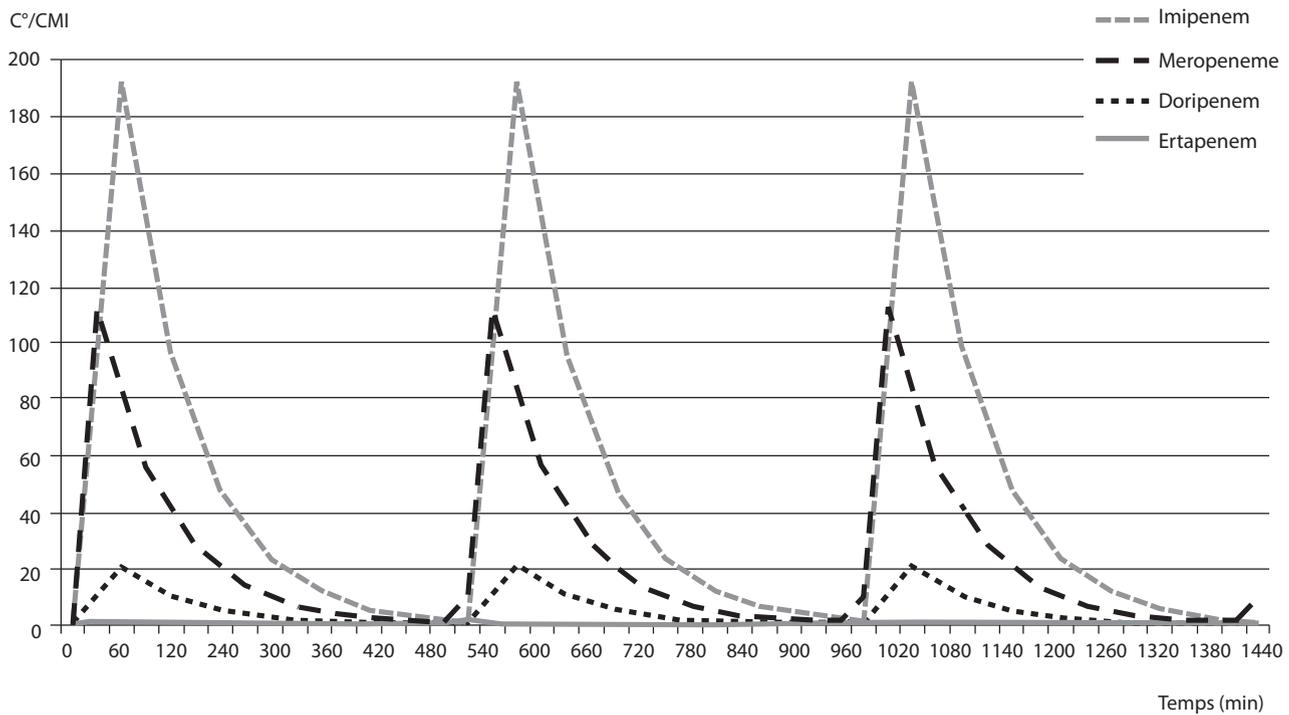


Figure 1. Rapport PK/PD des carbapénèmes vis-à-vis d'*Acinetobacter* exprimé sous la forme d'une cinétique du quotient inhibiteur (C°/CMI). T > CMI : imipénème 100 % / méropénème 80 % / doripénème 60 % / ertapénème 0 %.
 dessus de la CMI équivalents, le méropénèmes s'avère avoir

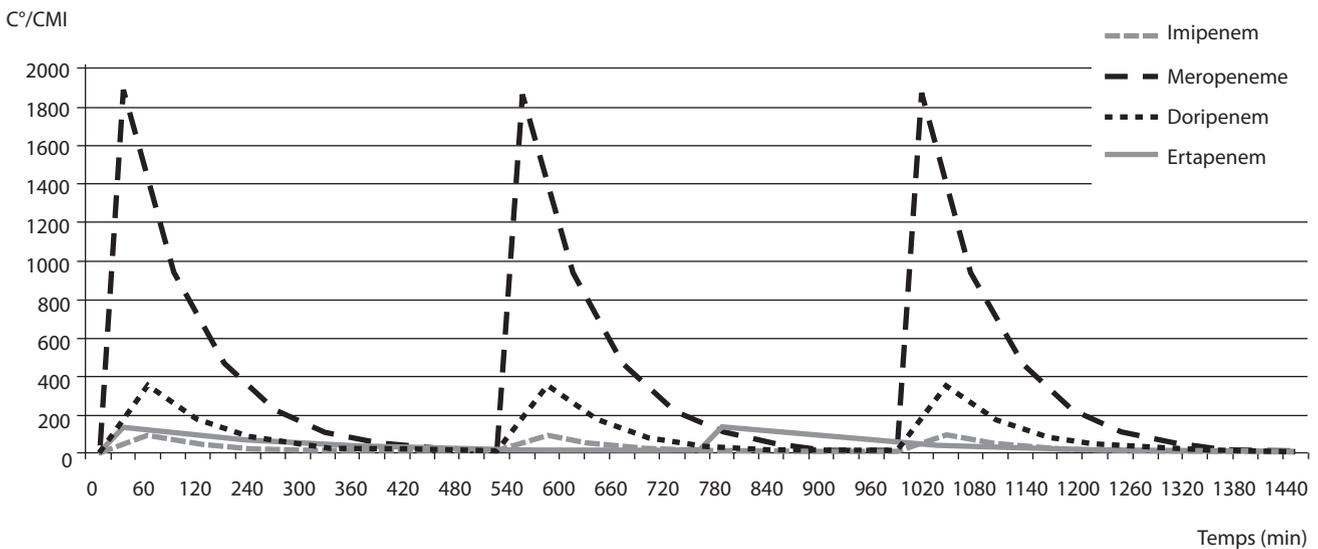


Figure 2. Rapport PK/PD des carbapénèmes vis-à-vis d'*E. coli* exprimé sous la forme d'une cinétique du quotient inhibiteur (C°/CMI). T > CMI : imipénème 90 % / méropénème 100 % / doripénème 100 % / ertapénème 100 %.

les paramètres pharmacocinétique-pharmacodynamique les plus favorables sur les autres BGN. On notera également l'efficacité nettement moindre de l'ertapénème. La doripénème, ne se révèle pas supérieure à l'imipénème ou au méropénem pour aucune des 4 espèces bactériennes testées.

4. Indications cliniques pédiatriques

Les données suivantes s'appuient essentiellement sur les résultats d'études cliniques randomisées pédiatriques. Il faut cependant garder à l'esprit que ces études ont recruté des patients avant identification du germe responsable et

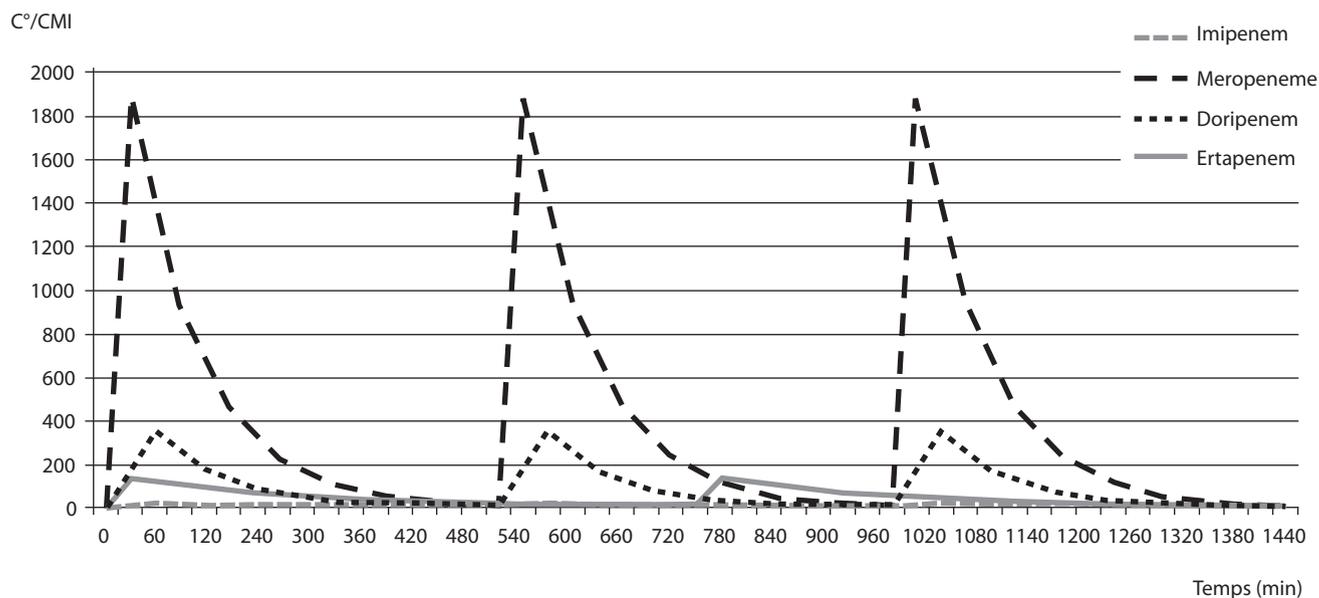


Figure 3. Rapport PK/PD des carbapénèmes vis-à-vis d'*Enterobacter* exprimé sous la forme d'une cinétique du quotient inhibiteur (C°/CMI).
 $T > CMI$: imipénème 60 % / méropénème 100 % / doripénème 100 % / ertapénème 100 %.

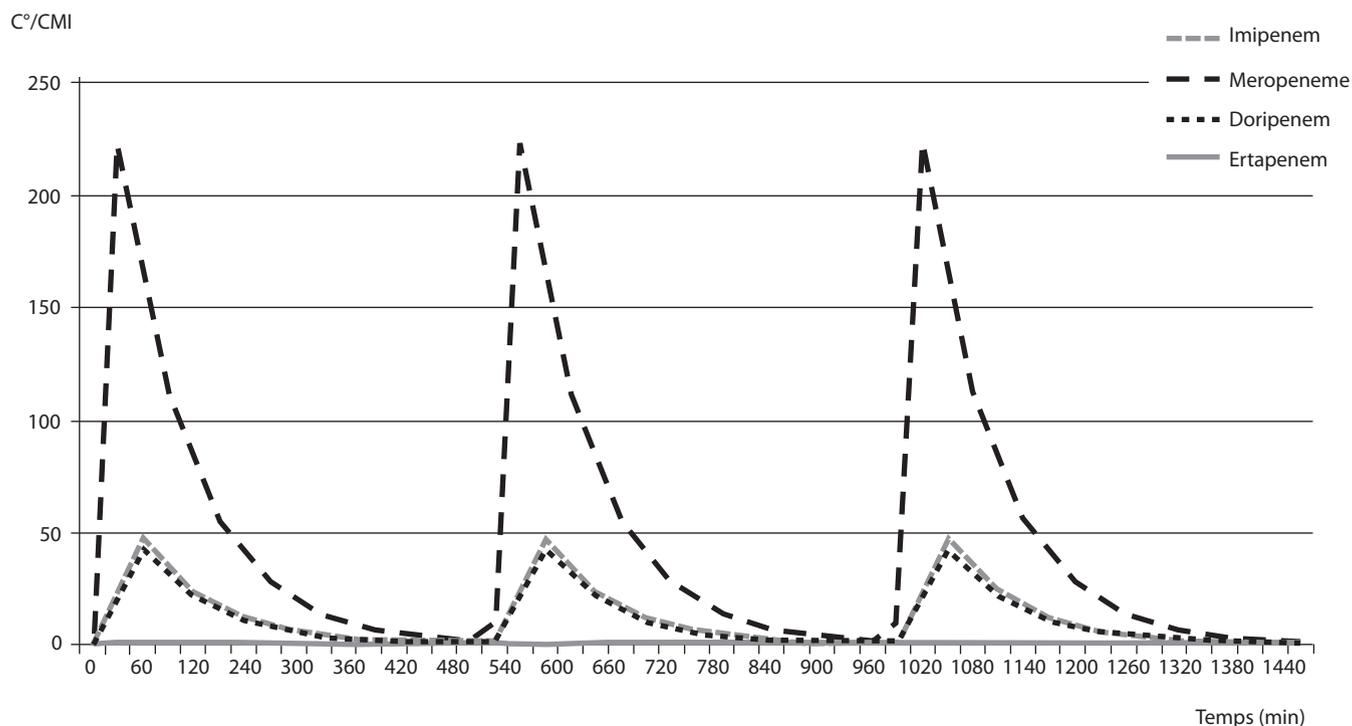


Figure 4. Rapport PK/PD des carbapénèmes vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* exprimé sous la forme d'une cinétique du quotient inhibiteur (C°/CMI).
 $T > CMI$: Imipénème 60 % / Méropénème 100 % / Doripénème 70 % / Ertapénème 0 %.

n'ont donc pas été en mesure de sélectionner les patients atteints d'infections à germes résistants qui sont les premiers concernés par l'utilisation des carbapénèmes. La plupart de ces études permettent d'établir au moins la non-infériorité des carbapénèmes par rapport à un traitement

de référence mais ne constituent pas une preuve de leur indication systématique dans les situations concernées. De plus, l'évolution constante des profils de résistance bactérienne ne permet pas la pérennisation de résultats obtenus à un moment donné. Un des intérêts de ces études est la

validation à large échelle des posologies et des rythmes d'administration des traitements, bien que ces doses et fréquences d'administration doivent être déterminées au cas par cas, en fonction des caractéristiques du germe (CMI) et du patient (âge, poids, fonctions rénale et hépatique, traitements associés). Enfin, ces études sont importantes pour évaluer la tolérance et la toxicité éventuelle des carbapénèmes.

4.1. Infections respiratoires basses

Bien qu'il n'existe aucune étude pédiatrique dans cette indication (hors mucoviscidose), de nombreuses études adultes justifient l'emploi des carbapénèmes en cas de pneumopathie nosocomiale, en particulier chez les patients en ventilation artificielle [17].

4.2. Infections du système nerveux central

Les méningites bactériennes ne doivent pas être traitées en première intention par un carbapénème, bien que les germes habituellement impliqués – en particulier le pneumocoque résistant à l'amoxicilline [18] - soient sensibles in vitro aux carbapénèmes. De plus, les données cliniques indiquent un risque accru de convulsion lors de l'utilisation de l'association imipénème-cilastatine chez les enfants atteints de méningite [19]. En conséquence, l'utilisation du méropénem s'est développée dans cette indication et a montré une efficacité similaire au céfotaxime dans deux essais randomisés contrôlés [20,21]. Concernant les abcès cérébraux, l'efficacité de l'association imipénème-cilastatine a été rapportée dans une petite série rétrospective [22].

4.3. Infections nosocomiales

Les essais randomisés portant sur les enfants hospitalisés atteints d'infection sévère ont montré une efficacité similaire entre le méropénème et la ceftazidime [23], ainsi qu'entre le méropénème et le céfotaxime seul ou en association [24].

4.4. Mucoviscidose

Le méropénem a été comparé à la ceftazidime chez des sujets pédiatriques atteints de mucoviscidose dans trois essais randomisés [25-27], tous établissant une efficacité similaire entre les deux traitements. Toutefois, deux d'entre eux ont rapporté une perturbation plus fréquente des tests hépatiques avec le méropénem [25,27].

4.5. Fièvre chez le patient neutropénique

Les enfants neutropéniques fébriles constituent sans doute la population pédiatrique la plus étudiée quant à l'utilisation des carbapénèmes. En effet, il est recommandé d'initier rapidement un traitement antibiotique à large spectre dans ce type de population. Le méropénem a montré dans la majorité des études une efficacité similaire aux autres traitements antibiotiques, qu'il s'agisse – pour la molécule principale utilisée seule ou en association – de la pipéracilline [28,29], du céfépime [30,31], de la ceftazidime [32,33] ou même du céfotaxime [24]. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'imipénème [28,34-36]. Il est toutefois essentiel de rappeler que ces résultats n'ont de valeur qu'à un moment donné, dans une unité donnée, selon la flore locale du moment. Il convient donc à chaque unité d'établir des protocoles adaptés à l'épidémiologie bactérienne locale du moment.

Cependant, l'utilisation des pénèmes sans preuve bactériologique (comme c'est le cas dans l'immense majorité de ces situations) ne paraît pas souhaitable en dehors de situation épidémiologique particulière.

4.6. Autres infections

L'efficacité des carbapénèmes a été établie dans de nombreux autres types d'infections, telles les infections intra-abdominales compliquées [37], les infections cutanées, osseuses ou urinaires [38]. Comme dans les autres indications, le choix de cette classe antibiotique doit être basé sur le profil du ou des germes incriminés.

4.7. Néonatalogie

À ce jour, aucun essai randomisé chez le nouveau-né à terme ou prématuré n'a été publié. Il existe cependant des études rétrospectives [39-41] et même prospectives ouvertes [42] rapportant une bonne efficacité et une bonne tolérance des carbapénèmes chez le nouveau-né. Plus encore que dans d'autres populations, le choix des doses est crucial chez le nouveau-né de par ses particularités métaboliques (maturations hépatique et rénale) et pharmacocinétiques. Une modélisation de type « Monte Carlo » [43] a récemment permis de proposer un schéma thérapeutique par méropénème spécifique chez le nouveau-né [44]. Il apparaît qu'une dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures administrée sur 30 minutes permet d'obtenir 60 % du temps > CMI dans plus de 90 % des cas.

Une autre étude récente chez des nouveau-nés à terme et prématurés (> 30 semaines d'aménorrhée) confirme l'effica-

citée théorique d'un schéma à 20 mg/kg/8 heures [14]. Cette étude apporte en outre des arguments pour prolonger la durée d'administration à 4 heures dans le but d'augmenter le T > CMI.

Enfin, il faut signaler que l'imipénem reconstitué représente un volume élevé (5 ml/kg pour une dose unitaire de 25 mg/kg habituellement recommandée) et constitue donc une modification sensible des apports hydro-sodés chez ces enfants. En revanche, le méropénem représente un faible volume (0,4 ml/kg pour une dose unitaire de 20 mg/kg) et semble donc plus approprié à l'usage en réanimation néonatale.

Les doses recommandées en néonatalogie sont résumées dans le tableau 3 [14,44-46].

5. Conclusion

Les données pharmacologiques et cliniques confirment l'efficacité des carbapénèmes dans les infections bactériennes sévères de l'enfant dues à des bactéries résistantes aux pénicillines et céphalosporines. Toutefois, l'émergence de souches résistantes aux pénèmes dans différents pays, en particulier européens, doit rendre leur utilisation parcimonieuse. En effet, ces souches sont dans l'immense majorité des cas résistantes à l'ensemble des bêtalactamines. En pratique, l'association imipénem-cilastatine et le méropénem représentent les molécules les plus adaptées et les plus étudiées en pédiatrie. Le méropénem a des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques supérieurs à l'imipénem pour l'ensemble des BGN sauf *Acinetobacter* et constitue donc un traitement de choix dans les tableaux septiques liés à des BGN résistants aux autres classes antibiotiques. Il présente également des modalités d'utilisation plus adaptées à la néonatalogie.

Comme pour toute antibiothérapie, le choix d'un carbapénème doit être fondé dans l'idéal sur l'isolement d'une

bactérie résistante aux autres bêtalactamines, à défaut sur une épidémiologie bactérienne locale particulière, sur les caractéristiques du patient et adapté secondairement selon les résultats bactériologiques.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts pour cet article.

Références

- [1] Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:299-306.
- [2] Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995;79:745-59.
- [3] Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868-73.
- [4] Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:331-44.
- [5] Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:291-8.
- [6] Edwards JR, Turner PJ. Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995;96:5-10.
- [7] Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, et al. A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *J Antibiot (Tokyo)* 1990;43:519-32.
- [8] Overturf GD. Carbapenemases: a brief review for pediatric infectious disease specialists. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:68-70.
- [9] Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, et al. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;41 (Suppl 4):S276-8.
- [10] El Amin N, Giske CG, Jalal S, et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS* 2005;113:187-96.
- [11] Cohen R. Apport de la pharmacocinétique-pharmacodynamie au traitement des infections bactériennes de l'enfant. *Arch Pediatr* 2008;15 (Suppl 2):S53-8.
- [12] MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391-402.
- [13] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan 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.
- [14] van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3871-9.
- [15] Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:379-85.
- [16] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.

Tableau III

Posologie des pénèmes en période néonatale.

Doses rapportées ou proposées de carbapénèmes chez le nouveau-né prématuré ou à terme
Administration sur 30 minutes

Terme	Molécule	Dose unitaire (mg/kg)	Intervalle (h)
< 37 SA	Méropénème	20	8
	Imipénème	20	12
≥ 37 SA	Méropénème	20 à 40	8
	Imipénème	25	8 à 12

- [17] Zanetti G, Bally F, Greub G, 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.
- [18] Fitoussi F, Doit C, Benali K, et al. Comparative in vitro killing activities of meropenem, imipenem, ceftriaxone, and ceftriaxone plus vancomycin at clinically achievable cerebrospinal fluid concentrations against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:942-4.
- [19] Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:122-5.
- [20] Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1140-6.
- [21] Odio CM, Puig JR, Feris JM, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:581-90.
- [22] Asensi V, Carton JA, Maradona JA, et al. Imipenem therapy of brain abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:653-7.
- [23] Principi N, Marchisio P. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. Italian Pediatric Meropenem Study Group. *J Chemother* 1998;10:108-13.
- [24] Schuler D. Safety and efficacy of meropenem in hospitalized children: randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. Meropenem Paediatric Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 (Suppl A):99-108.
- [25] Byrne S, Maddison J, Connor P, 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.
- [26] Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:2336-46.
- [27] Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A, et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:142-6.
- [28] Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:291-9.
- [29] Duzova A, Kutluk T, Kanra G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001;43:105-9.
- [30] Agaoglu L, Devencioglu O, Anak S, et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother* 2001;13:281-7.
- [31] Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, et al. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:245-53.
- [32] Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:254-9.
- [33] Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:841-53.
- [34] Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:918-23.
- [35] Laszlo D, Bacci S, Bosi A, et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997;9:95-101.
- [36] Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
- [37] Uhari M, Seppanen J, Heikkinen E. Imipenem-cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:445-50.
- [38] Ahonkhai VI, Cyhan GM, Wilson SE, et al. Imipenem-cilastatin in pediatric patients: an overview of safety and efficacy in studies conducted in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:740-4.
- [39] Velaphi S, Wadula J, Nakwa F. Mortality rate in neonates infected with extended-spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella* species and selective empirical use of meropenem. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:101-10.
- [40] Hsu HL, Lu CY, Tseng HY, et al. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:275-80.
- [41] Koksali N, Hacimustafaoglu M, Bagci S, et al. Meropenem in neonatal severe infections due to multiresistant gram-negative bacteria. *Indian J Pediatr* 2001;68:15-9.
- [42] Nalin DR, Jacobsen CA. Imipenem/cilastatin therapy for serious infections in neonates and infants. *Scand J Infect Dis Suppl* 1987;52:46-55.
- [43] Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:982-92; quiz 993-5.
- [44] Bradley JS, Sauberan JB, Ambrose PG, et al. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:794-9.
- [45] Boswald M, Dobig C, Kandler C, et al. Pharmacokinetic and clinical evaluation of serious infections in premature and newborn infants under therapy with imipenem/cilastatin. *Infection* 1999;27:299-304.
- [46] Reed MD, Kliegman RM, Yamashita TS, et al. Clinical pharmacology of imipenem and cilastatin in premature infants during the first week of life. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1172-7.