

Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem

Doripenem: A New Carbapenem in Clinical Practice

Seniha Başaran¹, Volkan Korten²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Doripenem, birçok dirençli patojene karşı en etkin antibiyotik sınıfı olan karbapenemlerin en yeni üyesidir. Bu derlemede doripenemin antimikrobik, farmakolojik ve klinik özellikleri gözden geçirilmektedir. Doripenemin etkinlik spektrumu meropenem ve imipeneminkine benzer. Karbapenemlerin karşılaştırmalı etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisine göre doripenem, MIC 2 µg/ml düzeyinde *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarından %64'ünü inhibe ederken; meropenem %56.2'sini, imipenem ise %48.2'sini inhibe etmiştir. Doripenem, imipenem ve meropenemden farklı olarak oda sıcaklığında 12 saat stabil kalır ve 4 saatlik uzatılmış infüzyon uygulaması güvenle yapılabilir. Bu uygulamayla, doripenem konsantrasyonu, duyarlılığı azalmış patojenlerin MIC'lerinin üzerinde daha uzun süre kalmış olur. Hayvan modellerindeki çalışmalara göre doripenemin epileptojenik potansiyeli imipeneminkinden düşüktür. Doripenem duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları, hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde ruhsatlandırılmıştır. *Klimik Dergisi 2010; 23(1): 2-5.*

Anahtar Sözcükler: Doripenem, karbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Doripenem is the newest addition to the carbapenems, the most active class of antibiotics against many resistant pathogens. This review focuses on the antimicrobial, pharmacological and clinical aspects of doripenem. Its spectrum of activity is similar to that of meropenem and imipenem. According to the Turkish data of comparative activity of carbapenem (COMPACT) study, doripenem inhibited 64% of *Pseudomonas aeruginosa* at MIC 2 µg/ml, whereas meropenem and imipenem inhibited 56.2%, and 48.2% of the isolates, respectively. Unlike imipenem or meropenem, doripenem is stable for 12 hours at room temperature and may be delivered safely as a 4-hour extended infusion. This practice of administration lengthens the duration of time that the concentration of doripenem remains above the MICs of less susceptible pathogens. Based on animal models, doripenem has less epileptogenic activity than imipenem. Doripenem has been approved for use in treatment of complicated intraabdominal infection, complicated urinary tract infection, hospital-acquired pneumonia, and ventilator-associated pneumonia that are caused by susceptible pathogens. *Klimik Dergisi 2010; 23(1): 2-5.*

Key Words: Doripenem, carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*.

Giriş

β-laktam antibiyotikler, penisilinin klinik uygulamaya girdiği 1940'lardan beri çeşitli enfeksiyonların tedavisinde gittikçe artan miktarlarda kullanılmaktadır. Karbapenemler, β-laktam sınıfının, etkinlik spektrumu en geniş olan üyeleridir. Gittikçe daha sık karşılaşılan çoğul dirençli bakteri enfeksiyonları, karbapenemlere duyulan gereksinimi daha da artırmaktadır. Karbapenemlerin yeni bir üyesi olan doripenem, Japonya'dan sonra ABD ve Avrupa'da da ruhsatlandırılmıştır. Bu yazıda, yakın zamanda ülkemizde de klinik uygulamaya giren dori-

penemin antimikrobik, farmakolojik ve klinik özellikleri gözden geçirilecektir.

Antimikrobik Özellikler

Etki Mekanizması: Doripenem, bütün β-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan protein (PBP)'lere bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder. Doripenemin öncelikle bağlandığı PBP'ler bakteriye göre değişir (1-3).

İn Vitro Etkinlik: Bakterilere karşı doripenemin *in vitro* etkinliği buyyon mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemlerinin kullanıldığı birçok çalışmada incelenmiş-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Seniha Başaran, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye
Tel./Phone: +90 212 414 23 55 Faks/Fax: +90 212 532 42 08 E-posta/E-mail: senihabasaran@yahoo.com

doi:10.5152/kd.2010.02

tır. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), doripenem için duyarlılık sınır değerlerini henüz belirlememiştir. Doripenemin kimi bakteriler için Food and Drug Administration (FDA) tarafından belirlenen minimal inhibitör konsantrasyonları (MIC) ve 10 µg/lık disklerle inhibisyon zonu çapları sırasıyla şöyledir: *Streptococcus anginosus* grubu ≤0.12 µg/ml ve ≥24 mm; *Acinetobacter baumannii* ≤1 µg/ml ve ≥17 mm; *Enterobacteriaceae* ≤0.5 µg/ml ve ≥23 mm; *Pseudomonas aeruginosa* ≤2 µg/ml ve ≥24 mm; anaeroplara ≤1 µg/ml (zon çapı belirlenmemiştir)(3). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ise duyarlı, orta duyarlı ve dirençli kategorilerini *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* için ortak olacak biçimde sırasıyla ≤1 µg/ml, 2-4 µg/ml ve >4 µg/ml olarak tanımlamıştır. EUCAST'a göre doripenemin *S. anginosus* grubu ve anaeroplara için duyarlı ve dirençli kategorileri de sırasıyla ≤1 µg/ml ve >1 µg/ml biçimindedir (4). European Medicines Agency (EMA) de *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp. ve anaeroplara duyarlı ve dirençli kategorilerini hepsi için ortak olacak biçimde sırasıyla ≤1 µg/ml ve >4 µg/ml olarak kabul etmiştir (2).

Doripenemin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı *in vitro* antimikrobik etkinlik spektrumu imipenem ve meropeneminkine benzer. Gram-pozitif bakterilerden metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokokların çeşitli suşlarına karşı en etkin karbapenemdir. Doripenem, *Enterococcus faecalis* suşlarına ve *E. faecium* dışı enterokok suşlarına karşı meropenem ve ertapenemden iki kat daha etkin, imipenemden ise iki kat daha az etkindir. Öte yandan vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarının tümü doripeneme dirençlidir. Penisiline duyarlı, orta duyarlı ve dirençli *S. pneumoniae*'ye, penisiline duyarlı ve dirençli viridans streptokoklara ve çeşitli β-hemolitik streptokoklara karşı yetkin *in vitro* etkinlik göstermektedir (1,5,6).

Karbapenem sınıfı antibiyotikler, karbapenemleri hidrolize eden enzimler dışında, genel olarak β-laktamazlarca parçalanmaya dayanıklıdır. Doripenem, dereprese AmpC β-laktamazlar ve genişlemiş spektrumlu β-laktamazlarca (ESBL) parçalanmaya karşı yüksek bir dayanıklılık gösterir. Gerek dereprese AmpC ve ESBL oluşturan, gerekse yabancı tipteki (ESBL oluşturmayan) *Enterobacteriaceae* suşlarına karşı etkinliği, meropeneminkine benzer. Doripenem, ESBL oluşturan bakterilere karşı imipenemden 2-4 dilüsyon daha üstündür (4,6). Çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisi, doripenemin *Enterobacteriaceae* (n=240)'ye karşı meropeneminkine benzer etkinlik gösterdiğini (MIC₉₀ 0.12 µg/ml); imipenemin etkinliğinin ise doripenemden 4 kat daha az (MIC₉₀ 0.5 µg/ml) olduğunu ortaya koymuştur (7).

Doripenem, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* (β-laktamaz oluşturan suşlar dahil) gibi yaygın solunum yolu patojenlerine karşı da yetkin bir etkinlik gösterir (1-3,6).

Doripenemin edinsel direnç mekanizmaları göstermeyen (yabancı tipteki) *P. aeruginosa* suşlarına karşı etkinliği, meropeneminkine benzer; imipeneminkinden ise 2 dilüsyon kadar üstündür. MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri sırasıyla 0.5 µg/ml ve 8 µg/ml'dir (1,4). Ayrıca imipenem ya da meropeneme di-

rençli (MIC, ≥16 µg/ml) kimi *P. aeruginosa* suşları doripeneme duyarlı olabilir. Örneğin karbapenem direnci saptanan 34 *P. aeruginosa* suşundan %29.4'ü doripeneme duyarlıyken, imipeneme hiçbir duyarlı bulunmamış; meropeneme ise %2.9'u duyarlı bulunmuştur. Bu suşların %44.1'inin piperasilin-tazobaktama, %29.4'ünün sefepime, %17.6'sının siprofloksasine, %44.1'inin amikasine duyarlı olduğu saptanmıştır. Sınıf B metallo-β-laktamaz oluşturan *P. aeruginosa* suşlarının ise yalnız %6.7'si doripeneme duyarlı bulunmuş; imipenem ve meropeneme ise tümü dirençli bulunmuştur (8). Laboratuvar açısından bakılacak olursa, imipenem ya da meropeneme orta duyarlı ya da dirençli bulunan bakterilerin doripeneme duyarlılığını ayrıca test etmek gerekir (4,6). Çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisi de daha önceki çalışmalarinkilerle uyumludur. %99'unu *P. aeruginosa* (n=293)'nin oluşturduğu *Pseudomonas* türlerine karşı MIC₅₀ doripenem ve meropenem için 1 µg/ml iken, imipenem için 4 µg/ml'dir. MIC 2 µg/ml düzeyinde doripenem, *P. aeruginosa* izolatlarından %64'ünü inhibe ederken; meropenem %56.2'sini, imipenem %48.2'sini inhibe etmiştir (Tablo 1) (7).

Doripenem, yabancı tipteki *A. baumannii*'nin %75.8'ine etkiliyken (1); karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türlerinin %20.8'ine (sırasıyla MIC₉₀ 16 µg/ml ve >32 µg/ml) karşı etkin bulunmuştur (1,8). Doripenemin, özellikle OXA-58 enzimi üreten *A. baumannii* suşlarına karşı imipenem ve meropenemden belirgin olarak daha etkili olduğu saptanmıştır (doripenem için MIC₅₀ 4 µg/ml ve MIC₉₀ 8 µg/ml, imipenem ve meropenem için MIC₅₀ 16 µg/ml ve MIC₉₀ 64 µg/ml) (9). Çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisi, %88'ini *A. baumannii*'nin oluşturduğu *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* türleri dışında kalan Gram-negatif patojenlere (n=59) karşı doripenemin (MIC₅₀ 8 µg/ml), meropenem ve imipenemden (MIC₅₀ 32 µg/ml) daha etkin olduğunu göstermiştir (7).

Doripenemin *Burkholderia cepacia* suşlarına karşı etkinliği değişkendir ve meropeneminkinden daha düşük, imipeneminkine ise benzerdir (MIC₉₀ 8 µg/ml) (1,2,4,6).

Stenotrophomonas maltophilia, doripenem dahil tüm karbapenemlere belirgin direnç göstermektedir (MIC₉₀>16 µg/ml) (1-3,6).

Doripenem, *Bacteroides* türleri, *Prevotella* türleri, *Clostridium* türleri, *Fusobacterium* türleri ve anaerop Gram-pozitif koklar gibi klinik olarak önemli anaeroplara karşı iyi bir etkinlik gösterir (1,10).

Direnç Mekanizmaları: Doripeneme duyarlılığın azalmasına neden olduğu bugün için bilinen mekanizmalar, OprD dışı zar porin proteininin yapımının azalması ya da hiç olmaması sonucunda ilacın hücreye girişinin azalması, ilacın hücre dışı-

Tablo 1. COMPACT Çalışması Türkiye Verisine Göre *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Karbapenemlere Karşı Kümülatif Duyarlılık Yüzdeleri (7)

Karbapenem	MIC (µg/ml)					
	0.5	1	2	4	8	16
Doripenem	49.2	56.6	64.0	74.1	84.2	88.6
Meropenem	42.1	50.5	56.2	63.0	72.1	75.1
İmipenem	8.8	33.0	48.2	53.9	57.9	65.3

na atılmasını sağlayan çoğul ilaç eflüks pompasının ekspresyonu, karbapenemazların (örneğin IMP ve VIM gibi metallo- β -laktamazlar ya da KPC ve kimi OXA tipi β -laktamazlar) oluşturulması ve kimi PBP'lerin değişikliğe uğramasıdır (1,3).

Diğer karbapenemlerle karşılaştırıldığında doripenemin duyarlı olmayan mutantların *in vitro* seleksiyonu için eşiği yüksektir ve yüksek düzeyde direnç gelişmesi için birden fazla direnç mekanizmasının bir arada olması gerekir. Doripenem tedavisi sırasında böyle karmaşık değişikliklerin ve birden fazla direnç mekanizmasının *in vivo* seleksiyona uğraması olası değildir (1,11).

Farmakolojik Özellikler

Farmakodinamik: Doripenem, diğer karbapenemler gibi konsantrasyona değil, zamana bağımlı bir bakterisid etki gösterir. Serbest ilaç konsantrasyonu, ne kadar uzun süre (T) boyunca MIC üzerinde kalırsa, bakterisid etkinliği de o ölçüde artar (%fT>MIC) (1,3).

Farmakokinetik ve Metabolizma: 1- β -metil yan zincirinin olması meropenem, ertapenem ve biapenem gibi doripenemi de renal dihidropeptidazlara dayanıklı kılar ve imipenem ve panipenemde olduğu gibi bir inhibitör eklenmesi gerekmez. Diğer karbapenemler gibi plazma proteinlerine düşük derecede (%8) bağlanır. Metabolizasyonu renal dihidropeptidaz-1'in etkisiyle olur ve hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübül sekresyon sonucunda %70'i değişmeden %15'i ise inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla atılır (1,5).

Normal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki olağan dozu 8 saatte bir ve 1 saat boyunca intravenöz infüzyon biçiminde 500 mg'dır. Bu uygulamayla MIC değeri 1 μ g/ml ve altında olan duyarlı bakteriler için %35'lik bir fT>MIC hedefine ulaşıldığı gösterilmiştir. MIC değeri 2 μ g/ml ve üzerinde olan bakteriler için ise günlük toplam dozu artırmadan, ilacın oda sıcaklığındaki dayanıklılığı sayesinde, infüzyon süresi uzatılarak aynı hedef fT>MIC elde edilebilir (1,4). Doripenemin %0.9 sodyum klorür ile hazırlanan çözeltisi oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında 72 saat stabilitesini korurken, %5 dekstroz ile hazırlanan çözelti için bu süre oda sıcaklığı için 4 saat, buzdolabında ise 48 saat olarak belirlenmiştir (2).

Orta derecede bir böbrek fonksiyon bozukluğu varsa doz ayarlaması gerekir. Kreatinin klirensi (CrCl) 30-50 ml/dakika olan hastalar için 8 saatte bir 250 mg salık verilir; CrCl 10-30 ml/dakika olduğunda ise 12 saatte bir 250 mg salık verilir. CrCl, 10 ml/dakika'nın altında olduğu zaman ve hemodiyaliz hastaları için saptanmış parametreler yoktur (1).

Klinik Özellikler

Klinik Etkinlik: Komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisi için, prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör ve daha zayıf olmadığını göstermeye yönelik ("noninferiority") bir faz 3 çalışmasında, tedavi sona erdikten 21-60 gün sonraki şifa testi (TOC) izleminde klinik olarak değerlendirilebilen (%86.7'ya %86.6) ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilen (%85.9'a %85.3) olgularda, doripenemin klinik şifa hızları meropeneminkine karşılaştırılabilir bulunmuştur. *P. aeruginosa*'nın üretildiği olgularda (n=19), doripenem (n=18) ve meropenemin (n=15) mikrobiyolojik başarıları benzer bu-

lunmuştur. İnfekte nekrotizan pankreatiti ve pankreas apsesi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (12).

Infectious Diseases Society of America (IDSA)'nın intra-abdominal infeksiyonların tanı ve tedavisiyle ilgili en son kılavuzunda, doripeneme, toplum kaynaklı ağır infeksiyonlarda ve dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonu görülme olasılığı %20'nin altında olan sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyonlarda, ampirik monoterapi seçenekleri arasında yer verilmiştir. Öte yandan sağlık hizmetiyle ilişkili dirençli *P. aeruginosa* görülme olasılığı %20'den fazla ise doripenemin bir aminoglikozidle birlikte kullanılması salık verilmiştir (13).

Randomize, çift kör, çok merkezli faz 3 çalışmasında komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde doripenemin levofloksasinden daha zayıf olmadığı gösterilmiştir. Değerlendirilebilen hastalardaki klinik şifa hızları, doripenem ve levofloksasin gruplarında sırasıyla %95.1 ve %90.2 bulunmuştur (14).

Doripenem, iki prospektif, randomize, çok merkezli ve açık çalışmada, hastane kökenli pnömoni (HKP) ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) tedavisinde de araştırılmıştır. Doripenemin HKP ve erken VIP tedavisinde piperasilin-tazobaktamla karşılaştırılabilir olduğu ve ondan zayıf olmadığı gösterilmiştir. Klinik olarak değerlendirilebilen hastalardaki klinik şifa hızları, doripenem ve piperasilin-tazobaktam için sırasıyla %81.3 ve %79.8 bulunmuştur. *P. aeruginosa* suşlarında duyarlılık azalması, piperasilin-tazobaktamla tedavi edilen hastalarda %26.9, doripenemle tedavi edilen hastalarda ise %7.7 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmada *P. aeruginosa* infeksiyonundan kuşku kullanıldığı zaman, monoterapi yerine genellikle bir aminoglikozidle kombinasyona başvurulduğu ve kritik durumdaki ve bağışıklığı baskılanmış hastaların çalışma dışında tutulduğu belirtilmiştir (15).

Dört saatlik uzatılmış infüzyon biçiminde uygulanan doripenemin, VIP tedavisinde imipenemden daha zayıf olmadığı, klinik olarak değerlendirilebilen hastalardaki %68.3 ve %64.8'lik karşılaştırılabilir klinik şifa hızlarıyla gösterilmiştir. Her iki tedavi kolunda 28. günlerdeki tüm nedenlere bağlı mortalite benzer bulunmuştur (doripenem için %10.8 ve imipenem için %9.5). Başlangıçta *P. aeruginosa*'nın üretildiği olgularda, her iki tedavi kolunda benzer klinik şifa ve mikrobiyolojik eradikasyon hızları bulunmuştur. Başlangıçta APACHE II skoru >20 olan hastalardaki prognozun doripenem grubunda imipenem grubundan daha iyi olmaya eğilimli olduğu bulunmuştur (%70.4'e karşı %57.7) (16). Doripenem ve imipenemin etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çalışma verilerini değerlendiren bir araştırmada doripenemle tedavi edilen hastalarda, ortalama hastanede yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresinin, imipeneminkinden anlamlı ölçüde daha kısa olduğu (ortalama yatış süresi 22 güne karşılık 27 gün, p=0.01; ortalama mekanik ventilasyon süresi 7 güne karşılık 10 gün, p=0.034); ortalama yoğun bakımda kalış süresinin ise benzer olduğu saptanmıştır (12 güne karşılık 13 gün) (17). Aynı çalışma temel alınarak yapılan maliyet analizinin yer aldığı başka bir araştırmada da doripenemle VIP tedavisinin imipeneme göre daha ekonomik olduğu sonucuna varılmıştır (18).

Doripenemin *P. aeruginosa* ile gelişen VIP ve intraabdominal infeksiyonlarda kullanımıyla ilgili faz 3 çalışmalarından dördünün meta analizinde klinik başarı hızları, karşılaştırılan ilaçlarınkinden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (19).

Güvenirlilik ve İstenmeyen Etkiler: Yapılan çalışmalarda diğer kollardaki araştırılan ilaçlarla karşılaştırıldığında doripenem iyi bir güvenirlilik ve tolerabilite profili göstermiştir. Araştırma ilacıyla ilişkili istenmeyen etki sıklığı doripenem için %16 ile %32 arasında ve çeşitli karşılaştırma ilaçları için %18 ile %27 arasında değişmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, flebit, döküntü ve transaminaz yükselmeleridir (1,2,20,21).

Risk altındaki hastalarda özellikle imipenemin epileptojenik potansiyeli bilinmektedir. Ancak doğrudan doğruya doripeneme bağlanabilen epilepsi nöbeti bildirilmemiştir. Doripenemin epileptojenik potansiyelinin hayvan modellerinde araştırıldığı bir çalışmada intravenöz ve intrasisternal olarak verilen doripenemle nöbet oluşmamıştır. Öte yandan doripenem, serum valproik asid düzeyinde azalmaya yol açar; nöbetleri bu ilaçla kontrol altında tutulan hastalarda nöbetlerin uyarılmasına neden olabilir (1,21).

Sonuç olarak, doripenemin, duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike intraabdominal infeksiyonlar, komplike üriner sistem infeksiyonları, HKP ve VIP tedavisinde yeri vardır. Çoğul dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı postnöroşürjikal menenjit tedavisindeki etkinliği, doripenemin araştırılmayı bekleyen bir başka potansiyel indikasyonunu oluşturmaktadır. Çoğul dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının önemli bir bölümünün doripenemin uzatılmış infüzyonlarıyla inhibe edilebilmesi, bu yeni karbapeneme ilişkin klinik beklentileri de artırmaktadır (1-5,20).

Çıkar Çatışması

S.B., herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmiştir. V.K., aşağıda adı verilen firmalar için danışmanlık yapmış ya da bu firmalardan araştırma için maddi destek almıştır: Merck Sharp Dohme, Pfizer, Johnson & Johnson.

Kaynaklar

- Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(4): 983-96.
- Alvarez-Lerma F, Grau S, Ferrández O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des Devel Ther.* 2009; 3: 173-90.
- Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin Ther.* 2009; 31(1): 42-63.
- Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(2): 291-8.
- Keam SJ. Doripenem. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2008; 68(14): 2021-57.
- Sahm D. In vitro activity of doripenem. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(Suppl. 1): S11-6.
- Korten V, Söyletir G, Yalçın AN, et al. Karbapenemlerin gram-negatif patojenlere karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi: COMPACT çalışması Türkiye verisi. *Mikrobiyol Bül.* (Baskıda).
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(8): 3136-40.
- Marti S, Sanchez-Cespedes J, Alba V, et al. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(2): 181-2.
- Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 63(4): 447-54.
- Zhanell GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67(7): 1027-52.
- Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008; 30(5): 868-83.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(2): 133-64.
- Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(9): 3782-92.
- Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(7): 2113-26.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med.* 2008; 36(4): 1089-96.
- Merchant S, Gast C, Nathwani D, et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther.* 2008; 30(4): 717-33.
- McGarry LJ, Merchant S, Nathwani D, et al. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Med Econ.* 2010; 13(1): 142-7.
- Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, Nicholson SC, Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12): 3029-36.
- Dedhia HV, McKnight R. Doripenem: position in clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7(5): 507-14.
- Redman R, Thomas MF. Safety of intravenous infusion of doripenem. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(Suppl.1): 28-35.