

Doripenem

DEKLARATION

Doripenem (J01DH04) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot flertalet betalaktamaser.

RAFs BEDÖMNING

Doripenem har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, enterokocker och *Stenotrophomonas maltophilia*. Doripenem har god aktivitet mot ESBL-producerande Enterobacteriaceae. Doripenems antibakteriella spektrum liknar mycket det för meropenem.

Doripenem är ett av flera andrahandsalternativ vid behandling av nosokomial pneumoni och komplicerade intraabdominella infektioner, medan användningen förväntas bli begränsad för indikationen komplicerade urinvägsinfektioner. Hos allvarligt sjuka patienter eller hos de med nedsatt immunologiskt svar kan en 4 timmars infusionstid vara mer lämplig, speciellt mot patogener nedsatt känslighet. Vid behandling av svåra infektioner, t ex infektioner orsakade av *Pseudomonas*, skall högre dos än normalt och/eller kombinationsbehandling användas

FARMAKODYNAMIK

Doripenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP). Det har baktericid effekt och är stabilt mot hydrolys av flertalet bakteriella betalaktamaser. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Aktivitet doripenem

- **God aktivitet:** stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. och ett flertal anaeroba bakteriearter.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** -
- **Otillräcklig aktivitet:** enterokocker, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella* spp.

MIC-distributioner för doripenem kan hittas på EUCASTs webbsidor: (<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>)

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** $S \leq 1$ mg/L, $R > 4$ mg/L

- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Enterobacteriaceae, streptokocker, pneumokocker, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Haemophilus influenzae, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell:
<http://www.nordicast.org/page/35>

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Resistens mot betalaktamantibiotika kan uppstå på grund av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas med klavulansyra. Klassiska betalaktamaser påverkar sällan doripenem, men karbapenemaser blir allt vanligare internationellt. Förlust av poriner i kombination med efflux är i Sverige den vanligaste orsaken till resistens mot karbapenemer hos Pseudomonas aeruginosa, medan resistens hos Enterobacteriaceae och Acinetobacter spp. oftast orsakas av karbapenemaser. Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).
- **Korsresistens:** Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2 kallat PBP2a, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer (imipenem, meropenem, ertapenem och doripenem). Bakterier som är resistenta mot andra karbapenemer är vanligtvis resistenta mot doripenem.
- **Resistens ännu ej beskriven:** Streptococcus pyogenes (GAS), streptokocker grupp C och G.
- **Resistens sällsynt (< 1 %):** pneumokocker, Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae och flertalet anaeroba bakterier (Bacteroides betalaktamaser påverkar ej doripenem).
- **Resistens förekommer (1 – 10 %):** Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Staphylococcus aureus (MRSA).
- **Resistens är vanlig (>10 %):** Koagulasnegativa stafylokocker, Burkholderia cepacia.
- **Internationella trender:** MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses även i ökande grad hos Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter och Enterobacteriaceae.

FARMAKOKINETIK

- **Serumkoncentration:** efter administrering av 500 mg under 1 tim uppnås en maximal serumkoncentration av ca 23 mg/L. Administrering av 500 mg respektive 1 g under 4 tim ger medelvärden på ca 8 mg/L och 17 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** ca 0,2 L/kg
- **Serumproteinbindning:** ca 8 %
- **Halveringstid:** ca 1 tim
- **Metabolism och elimination:** Metabolisering till inaktiv ringöppnad metabolit sker med hjälp av dehydropeptidas-1. Liten till ingen cytokrom

P450-medierad metabolism. Cirka 70 % utsöndras i aktiv form i urinen, > 1 % i feces.

- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Inga cytokrom P450-relaterade interaktioner är att förvänta.

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Uppdaterad 2010-12-16