

Yeni Bir Karbapenem; Doripenem Monohidrat

A Novel Carbapenem; Doripenem Monohydrate

Şua Sümer, Nebahat Dikici

Selçuk Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Özet

Karbapenem grubunun 2007 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı alan en son üyesi doripenem monohidrat, 1 beta metil grubu içeren sentetik bir analogtur. Doripenem, diğer karbapenemler gibi konsantrasyona değil, zamana bağımlı bakterisidal etki gösterir. Gram pozitif bakterilere etkinliği imipeneme benzerlik gösterirken, Gram negatif bakterilere etkinliği ise meropeneme benzerdir. Hatta *P.aeruginosa* gibi bazı bakterilere karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri meropenemden bir dilüsyon daha düşüktür. Doripenem ülkemizde komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömoniler dahil nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde kullanılmak üzere endikasyon almıştır.

Anahtar Kelimeler: Doripenem, komplike intraabdominal enfeksiyon, komplike üriner sistem enfeksiyonu, nozokomiyal pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni

Abstract

Doripenem monohydrate, the last member of the carbapenem group obtaining FDA (Food and Drug Administration) approval in 2007, is a synthetic analogue including 1 beta methyl group. Doripenem, has a bactericidal effect based on time and not on concentration as the members of the carbapenem group. Whereas it effect on gram positive bacteria shows similarities with imipenem, its effect of gram negative bacteria is similar to that of meropenem. Its minimal inhibitor concentration (MIC) value with some certain bacteria such as *P.aeruginosa* is one delusion less than meropenem. Doripenem used in our country for indications complicated intra-abdominal infections, complicated urinary system infections, and in the treatment of nosocomial pneumonia including ventilator related pneumonia.

Key Words: Doripenem, complicated intraabdominal infection, complicated urinary tract infection, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia

Yazışma Adresi:

Dr. Şua SÜMER
Selçuk Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
Selçuklu/KONYA
Tel: 0 332 241 50 00 iç hat: 40121
Cep Tel: 0 505 874 62 51
Fax: 0 332 241 21 84
E-mail: suasumer@mynet.com, suasumer@gmail.com

Penisilinlerin klinikte kullanılmaya başlandığı 1940'lerden itibaren beta laktam antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Beta laktam antibiyotik sınıfına 1970'lerin sonlarına doğru, yeni bir grup olan geniş spektrumlu karbapenemler eklendi. Karbapenemler, beta laktam sınıfının etkinlik spektrumu en geniş üyeleridir. Günümüzde çoklu ilaç direnci bulunan bakteriyel enfeksiyonlarda görülen artış nedeniyle, karbapenemler klinik kullanımda önemli bir antibiyotik grubu haline gelmiştir (1).

Karbapenem grubunun 2007 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı alan en son üyesi doripenem monohidrat, 1 beta metil grubu içeren sentetik bir analogtur (2).

Etki Mekanizması

Doripenem, bütün beta laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. Doripenemin öncelikle bağlandığı PBP'ler bakteriye göre değişir. PBP 1a, 1b, 2 ve 3 öncelikli olarak bağlandığı bölgelerdir. *Pseudomonas aeruginosa*'da PBP 2,3 ve 4'e, *Escherichia coli*'de PBP 2 ve 4'e bağlanırken, *Staphylococcus aureus*'da ise PBP 1'e bağlanır. Sonuçta hücre morfolojisini değiştirerek ölümüne neden olur (2-5).

Etki Spektrumu

Doripenem geniş etki spektrumu bulunan bir antibiyotiktir. Gram negatif, Gram pozitif aerop ve anaerob bakterilere karşı etkindir. Gram pozitif bakterilere etkinliği imipeneme benzerlik gösterirken, Gram negatif bakterilere etkinliği ise meropeneme benzerdir. Hatta *P.aeruginosa* gibi bazı bakterilere karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri meropenemden bir dilüsyon daha düşüktür. Doripenemin de imipeneme benzer şekilde *Enterococcus faecalis*'e etkinliği vardır. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS), *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes*, *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*), *Mycobacterium spp.* ve *Sutterella wadsworthensis* doripeneme dirençli olan bakterilerdir (1-3,5-8).

Duyarlılık

Doripenemin in vitro etkinliği buyyon mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemlerinin kullanıldığı birçok çalışmada incelenmiştir. Farklı referans laboratuvarları tarafından farklı duyarlılık

düzeyleri kabul edilmiştir. Hatta Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) doripenem için duyarlılık sınırını henüz belirlememiştir. FDA tarafından 10 µg'lık diskler için belirlenmiş zon çapları mevcuttur (6,9). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Enterobacteriaceae* spp. için ortak duyarlı, orta duyarlı ve dirençli değerleri belirlemiştir (10). European Medicines Agency (EMA) ise *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp.* ve anaeroplara duyarlı ve dirençli kategorilerini hepsi için ortak olacak şekilde düzenlemiştir (4) (Tablo 1).

Farmakodinamik

Doripenem, diğer karbapenemler gibi konsantrasyona değil, zamana bağımlı bakterisidal etki gösterir. Serbest ilaç konsantrasyonu ne kadar uzun süre MIC değerinin üzerinde kalırsa, bakterisidal etkinlik o kadar artar (1,3,5,11). Bir çalışmada doripenemin postantibiyotik etkinliği *S.aureus*'da 1.9 saat, *Klebsiella pneumoniae*'de 0.3 saat, *E.coli*'de 0.5 saat ve *P.aeruginosa*'da 1.8 saat olarak saptanmıştır (12).

Farmakokinetik

Doripenemin eliminasyonu böbrekler yoluyla olup, renal dehidropeptidaz 1 enzimi rol oynar. Hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon sonucunda doripenemin %70'i değişmeden atılırken, %15'i inaktif metabolitler şeklinde (taurin konjugatları, doripenem dikarboksilik asitin glisini, doripenem hidroksikarboksilik asit) yine böbreklerden atılır. Doripenemin üriner eliminasyonu doza bağımlı değildir (1-3,5). Karaciğerde metabolize olmaz vesitokrom P450 sisteminden etkilenmez (2,5). Doripenem plazma proteinlerine diğer karbapenemler gibi düşük oranda bağlanır (%8) ve bu bağlanma plazma ilaç konsantrasyonundan

Tablo 1. Doripenemin farklı referans laboratuvarlarına göre MIC değerleri (µg/ml)

	FDA	CLSI	EUCAST			EMA	
	S		S	I	R	S	R
Enterobacteriaceae	≤0.5	belirlenmiş duyarlılık sınırı yok	≤1	2-4	>4	≤1	>4
Pseudomonas spp.	≤2		≤1	2-4	>4	≤1	>4
Acinetobacter spp.	≤1		≤1	2-4	>4	≤1	>4
Streptococcus spp.	≤0.12		≤1	-	>1	≤1	>4
Anaerobic bacteria	≤1		≤1	-	>1	≤1	>4

FDA: Food and Drug Administration, CLSI: National Committee for Clinical Laboratory Standarts (USA), EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EMA: European Medicines Agency

bağımsızdır. Doripenemin yarı ömrü bir saattir. Akciğer, uterus, prostat dokusu, safra kesesi, retroperitoneal sıvı ve idrar gibi vücut sıvılarına ve dokularına geçişi iyidir (5).

Klinik Kullanım

Klinik kullanımda karbapenemler, özellikle dirençli bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu sınıfın en yeni üyesi olan doripenem, ülkemizde komplike intraabdominal infeksiyonlar (KİAE), komplike üriner sistem infeksiyonları (KÜSE) ve ventilatör ilişkili pnömoniler (VIP) dahil nozokomiyal pnömonilerin (NP) tedavisinde kullanılmak üzere endikasyon almıştır.

Doripenemin klinik etkinliğine yönelik yapılmış birçok çalışma vardır. Doripenem, *P.aeruginosa*'ya en düşük direnç gösteren karbapenemdir. Bu etkisi, 1-beta metil grubu içermesine ve bunun ikinci pozisyonundaki yan dalın özelliğine bağlanmaktadır (1). Bir çalışmada 34 karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşuna en düşük direnç oranı (yaklaşık %30) doripenemde bulunmuştur. Bu durum karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarının neden olduğu bakteriyel infeksiyonların tedavisinde doripenemin etkin olabileceğini göstermektedir (13). Doripenem, imipenem ve piperasilin tazobaktamın karşılaştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada KİAE, VIP ve NP'de 1900 hasta değerlendirilmiştir. VIP tanısı alan ve patojenin *P.aeruginosa* olduğu hastalarda, yüksek klinik ve mikrobiyolojik kür oranı doripenem kullanımında saptanmıştır. Bu hastalarda direnç ve rekürens görülmediği bildirilmiştir (14). Bir başka prospektif, çok merkezli, randomize çift kör çalışmada ise, doripenemin KİAE'lerdeki etkinliği meropeneme benzer olarak tespit edilmiştir (15). Diğer bir endikasyonu olan KÜSE ile ilgili, randomize, çift kör, çok merkezli, bir çalışmada doripenemin etkinliği levofloksasine benzer bulunmuştur (16). Yapılan çalışmalar sonucunda genel olarak doripenemin etkinliğinin imipenem ile kıyaslanabilir olduğu belirtilmiş, ayrıca etkenin *P.aeruginosa* olduğu durumlarda ise doripenem daha etkin saptanmıştır (1,2). İntravenöz olarak kullanılan doripenemin inhaler formu, İngiltere'de faz I çalışmaları düzeyinde olup, toplum kökenli akciğer infeksiyonları tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmektedir (1).

İlaç Kombinasyonları

Doripenemin diğer antibiyotikler ile kombine kullanımı incelendiğinde, belirgin bir sinerjistik veya antagonistik etki gösterilememiştir. Bazı yayınlarada hafif bir antagonistik etkiden

bahsedilirken, bazılarında ise minimal bir sinerji varlığı bildirilmiştir (1,2,5).

Direnç Mekanizmaları

Doripenem, AmpC ve ESBL'yi de içeren birçok genişletilmiş spektrumlu kromozomal ve plazmid aracılı beta laktamaz tarafından hidrolize karşı stabildir. Öte yandan diğer karbapenemler gibi karbapenemazlara (sınıf A, B (metallo beta laktamaz) ve D beta laktamazlar) karşı duyarlıdır. Sınıf A (SME, IMI, NMC, GES, KPC) ve D karbapenemazlar (OXA) serin bazlı hidrolitik mekanizma ile aktivitelerini gösterirken, sınıf B karbapenemazlar (IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM) ise aktivite göstermek için çinko kullanırlar (1,2,5).

Tüm karbapenemlerin PBP 2a ve 5'e bağlanma affiniteleri düşüktür. PBP 2a, MRSA ve PBP 5 ise *E.faecium* için hedef bağlanma proteini olup, bu durum MRSA ve *E.faecium*'un gerek doripenem gerekse de diğer karbapenemlere direncini açıklar (2).

Doripeneme karşı direnç gelişimi için birkaç mekanizmaya ihtiyaç vardır. Bu mekanizmalardan ilki OprD dış zar porin proteinlerinin yapımının azalması veya kaybolmasıdır. Bu durumda doripenemin MIC değerlerinde artış izlenir. İkinci mekanizma, ilacın hücre dışına atılmasını sağlayan efflux pompası ekspresyonudur. Bu mekanizma doripenem ve meropeneme direnç gelişiminde etkili iken, imipenem bu mekanizmadan etkilenmez. Üçüncü mekanizma karbapenemazların varlığı iken, son olarak da bazı PBP'lerin değişime uğraması direnç gelişimindeki olası yollardır (2,3). Doripeneme direnç gelişmesi için birden fazla basamağa ihtiyaç duyulması nedeniyle direnç gelişimi azdır. Örneğin doripenem ve meropenem *P.aeruginosa*'ya karşı imipenemden daha etkindir. Çünkü direnç gelişimi için hem OprD dış zar porin proteininde değişiklik olması, hem de efflux pompası varlığı şeklinde 2 basamak varlığı gereklidir (2).

Kullanım Şekli

Doripenem, ülkemizde Mart 2009 tarihinde ruhsat almıştır (Doribax 500 mg flak, iv - Johnson & Johnson). Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde dozu 3 x 500 mg'dır. Böbrek atılımı olduğu için kreatinin klerensi 30-50 ml/dak olursa 3 x 250 mg, kreatinin klerensi 10-30 ml/dak olursa 2 x 250 mg dozunda verilmesi önerilmektedir. Kreatinin klerensinin 10'ın altında olduğu durumlarda ve hemodiyaliz hastalarında belirlenmiş bir doz bilgisi yoktur. Gebelik kategorisi B olan doripenemin, emzirme dönemi ve çocuklarda güvenirliliği kanıtlanmamıştır (2,3,5,10). Sadece intravenöz formu bulunan

doripenem, hazırlandıktan sonra diğer karbapenemlere göre oda ısısında ve buzdolabında daha uzun süre stabil kalır. Hazırlanmasında %0.9 NaCl kullanılır ise oda ısısında 12 saat, buzdolabında 72 saat stabil olarak kalırken, %5 dekstroz ile hazırlanır ise oda ısısında 4 saat, buzdolabında ise 48 saat stabil olarak kalmaktadır. Zamana bağımlı bakterisidal aktivite gösteren bir antibiyotik olan doripenem, 4 saatlik uzatılmış infüzyon ile verilebilir. Stabilite profili standart 1 saat ve uzatılmış 4 saatlik infüzyonlarda aynı bulunmuştur (11,17).

Yan Etkiler

Doripenem kullanan hastalarda valproik asit ve probenesid kullanımına dikkat etmek gerekir. Karbapenemlerin duyarlı kişilerde konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. Fakat doripenem GABA reseptörlerine düşük bağlanma affinitesi nedeniyle nöbet eşiğini belirgin anlamda düşürmez. Konvülsan etkisi imipenem ve meropenemden azdır. Valproik asitle birlikte kullanımda valproik asitin karaciğer glukuronidasyonunu artırarak ve böbreklerden hızlı atılımına neden olarak serum düzeyini düşürür (2,18,19). Doripenemin konvülsiyon eşiği üzerindeki etkisini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada, karbapenemler içinde GABA reseptörlerine bağlanma affinitesi en düşük olanın doripenem olduğu gösterilmiştir (20). Probenesid de birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken bir başka ilaçtır. Probenesid, doripenemin tübüler sekresyon ile eliminasyonunu inhibe eder. Sonuçta doripenemin kan düzeyi ve yarı ömrü artar (2,10).

Doripenem klinik kullanımda genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, flebit, döküntü ve karaciğer enzimlerinde artıştır. Bunun dışında daha nadir olarak anksiyete, anemi, trombositopeni, eozinofil sayısında artış ve nöbet eşiğinde düşüşe neden olabilir (1,2,5,21).

Sonuç

Karbapenemlerin yeni üyesi olan doripenem, özellikle *P.aeruginosa* 'nın etken olduğu infeksiyonların tedavisinde, karbapenemler içinde en düşük direnç potansiyeli ile farklı bir tedavi seçeneği olmuştur. Uzun süreli infüzyonla verilşte stabilitesini koruması ve etkinliğinin zamana bağlı olması avantajlarıdır. Fakat her antibiyotikte olduğu gibi direnç gelişim riski göz önünde bulundurularak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* 2009;16(5):564-75.
2. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin Ther* 2009;31(1):42-63.
3. 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.
4. Alvarez-Lerma F, Grau S, Ferrández O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:173-90.
5. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68(14):2021-57.
6. Livermore DM. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(4):455-8.
7. Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(4):447-54.
8. Christiansen KJ, Ip M, Ker HB, Mendoza M, Hsu L, Kiratisin P, et al. In vitro activity of doripenem and other carbapenems against contemporary Gram-negative pathogens isolated from hospitalised patients in the Asia-Pacific region: results of the COMPACT Asia-Pacific Study. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(6):501-6.
9. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(4):426-33.
10. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):291-8.
11. Psathas PA, Kuzmission A, Ikeda K, Yasuo S. Stability of doripenem in vitro in representative infusion solutions and infusion bags. *Clin Ther* 2008;30(11):2075-87.
12. Kim A, Banevicius MA, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamic profiling of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(7):2497-502.
13. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):3136-40.
14. 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.

-
15. 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.
 16. 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.
 17. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(4):289-300.
 18. Zhanel GG, Ketter N, Rubinstein E, Friedland I, Redman R. Overview of seizure-inducing potential of doripenem. *Drug Saf* 2009;32(9):709-16.
 19. Redman R, File TM Jr. Safety of intravenous infusion of doripenem. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):28-35.
 20. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology* 2006;222(1-2):114-24.
 21. Dedhia HV, McKnight R. Doripenem: position in clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(5):507-14.
-