

DORIPENEM – NOWY LEK Z GRUPY KARBAPENEMÓW

dr n. med. Dorota Żabicka, prof. dr hab n. med. Waleria Hryniewicz
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Doripenem (nazwa handlowa Doribax, Janssen-Cilag) jest nowym syntetycznym lekiem z rodziny karbapenemów dopuszczonym do leczenia decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration – FDA) w 2007 roku oraz Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency – EMEA) w 2008 roku [1, 7]. Decyzją EMEA w Europie został zarejestrowany do leczenia pacjentów dorosłych z zakażeniami przebiegającymi pod postacią:

- szpitalnego zapalenia płuc, w tym VAP – zapalenia płuc związanego z mechaniczną wentylacją;
- powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej;
- powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Dane kliniczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków β -laktamowych, skuteczność działania doripenemu jest zależna od czasu, w którym stężenie leku w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($\%T > MIC$). Lek najczęściej jest stosowany w dawce 500 mg co 8 godzin we wlewie trwającym od 1 do 4 godzin, czas trwania leczenia od 5 do 14 dni [5, 7, 12]. Wydłużenie czasu infuzji do 4 godzin zwiększa $\%T > MIC$ i jest wskazane zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zakażeniami lub zakażeniami wywołanymi przez mniej wrażliwe patogeny, szczególnie w przypadku zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2, 5, 7, 12]. Dawkę leku należy modyfikować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli klirens kreatyniny spada poniżej 50 mL/min [1, 7]. Leku nie należy podawać u chorych z nadwrażliwością na karbapenemy i jakiegokolwiek z antybiotyków z grupy β -laktamów. Oprócz reakcji nadwrażliwości z działań niepożądanych obserwowano: bóle głowy, napady drgawkowe, nudności i biegunkę, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, zakażenia grzybicze jamy ustnej i sromu, zapalenie żył, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, świąd i wysypkę [1, 7].

Mechanizm i zakres działania doripenemu

Mechanizm działania doripenemu, podobnie jak innych leków z grupy β -laktamów, polega na blokowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez przyłączanie się do białek wiążących penicylinę (PBP), głównie PBP 1a, 1b, 2 i 3, przy czym u różnych gatunków bakterii preferencyjnie przyłącza się on do różnych typów białek PBP [7]. Przyłączanie się leku do białek PBP zaburza syntezę ściany komórkowej bakterii i prowadzi do śmierci komórki bakteryjnej.

Doripenem wykazuje aktywność *in vitro* wobec pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym także wobec producentów ESBL i szczepów z derepresją AmpC, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. i *Haemophilus* spp. [2, 6, 7, 8, 10]. Stwierdzono także jego aktywność *in vitro* wobec *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców z grupy „viridans”, *Enterococcus faecalis* oraz *Staphylococcus* spp. wrażliwych na metycylinę [7]. Wykazuje również aktywność *in vitro* wobec wielu bakterii beztlenowych, w tym także tych najczęściej hodowanych z zakażeń w obrębie jamy brzusznej, takich jak pałeczki z grupy *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp. czy *Peptostreptococcus* spp. [4, 7, 9]. **Aktywność *in vitro* nie oznacza automatycznie skuteczności klinicznej leku.** Stosowanie doripenemu powinno być zarezerwowane do leczenia ciężkich zakażeń wywoływanych przez wielooporne pałeczki Gram-ujemne, leczenia zakażeń o mieszanej etiologii lub zakażeń wywoływanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Oporność na doripenem

Gatunkowo odporne na doripenem są *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Legionella* spp. [7]. Doripenem jest nieaktywny wobec metycylino-opornych *Staphylococcus aureus* (MRSA) i metycylino-opornych gronkowców koagulazo-ujemnych (MRCNS) [1, 3, 7]. Nabyta oporność na doripenem u pałeczek Gram-ujemnych jest związana z produkcją enzymów inaktywujących lek (karbapenemaz) lub zmianą przepuszczalności osłon komórkowych [1, 7]. Szczepy odporne w nabytym mechanizmie oporności stwierdzano wśród *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp. i *Burkholderia cepacia*. Szczepy odporne na inne karbapenemy wykazują zwykle równocześnie oporność na doripenem [1, 7].

Oznaczanie wrażliwości na doripenem

Metodyka oznaczania wrażliwości na doripenem jest taka sama jak w przypadku pozostałych karbapenemów. Należy stosować metodę odpowiednią dla badanej grupy drobnoustrojów. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [3] wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) doripenemu są następujące:

<i>Enterobacteriaceae</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 4 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 4 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 1 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> grup A, B, C, G	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 1 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 4 mg/L
Bakterie beztlenowe	wrażliwe ≤ 1 mg/L i odporne > 1 mg/L

Szczepy gronkowców wrażliwych na metycylinę (wynik na podstawie oznaczania wrażliwości z użyciem krążka z cefoksytiną lub wartości MIC dla oksacyliny) są także wrażliwe na doripenem. Dla pozostałych paciorkowców, *Neisseria meningitidis* i *Neisseria gonorrhoeae* nie ustalono wartości granicznych MIC doripenemu ze względu na zbyt małą liczbę danych o skuteczności klinicznej [3].

Zalecenia Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii (Société Française de Microbiologie) [11] podają taką samą interpretację i wartości MIC doripenemu jak EUCAST oraz następującą interpretację oznaczania wrażliwości na doripenemu w metodzie dyfuzyjno-krążkowej (krążek z doripenemem 10 μ g):

<i>Enterobacteriaceae</i>	wrażliwy ≥ 24 mm, odporny < 19 mm
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	wrażliwy ≥ 24 mm, odporny < 19 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	wrażliwy ≥ 24 mm, odporny < 19 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	wrażliwy ≥ 23 mm, odporny < 23 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	wyłącznie oznaczanie MIC

Rekomendacje Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) dotyczące oznaczania wrażliwości na doripenem

KORLD zaleca oznaczanie wrażliwości na doripenem w przypadku izolacji pałeczek *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. z materiałów pobranych od pacjentów z ciężkimi, powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, szpitalnym zapaleniem płuc, zwłaszcza w przypadku VAP oraz powikłanymi zakażeniami układu moczowego. Zgodnie z zaleceniami KORLD we wszystkich ciężkich zakażeniach wywołanych przez szczepy wielooporne oraz w przypadku niepowodzeń terapeutycznych należy bezwzględnie oznaczać MIC. Do interpretacji wyników badań należy stosować zalecenia EUCAST w przypadku oznaczania MIC, a w przypadku oznaczania lekowrażliwości metodą dyfuzyjno-krażkową, do czasu opublikowania zaleceń EUCAST dla tej metody, zalecenia Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii. Proponowane kryteria interpretacyjne przedstawia tabela:

Drobnoustroje	Metoda dyfuzyjno-krażkowa wartości graniczne		Oznaczanie MIC wartości graniczne	
	wrażliwy	oporny	wrażliwy	oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 24 mm	< 19 mm	≤ 1 mg/L	> 4 mg/L

Szczepy niewrażliwe na doripenem wg podanych kryteriów należy traktować tak samo jak szczepy odporne na pozostałe karbapenemy i potwierdzać u nich mechanizmy oporności zgodnie z aktualnymi zaleceniami publikowanymi przez KORLD.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Doribax. www.emea.europa.eu
2. Castanheira M., R. N. Jones, D. M. Livermore. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 [w druku, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.26].
3. EUCAST clinical MIC breakpoints. www.escmid.org
4. Goldstein E. J., D. M. Citron. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 [w druku, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.022].
5. Ikawa K., N. Morikawa, S. Uehara, K. Monden, Y. Yamada, N. Honda, H. Kumon. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 33, 276-279, 2009.
6. Marti S., J. Sánchez-Céspedes, V. Alba, J. Vila. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 33, 181-182, 2009.
7. Matthews S. J., J. W. Lancaster. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin. Ther.*, 31, 42-63, 2009.
8. Mendes R. E., P. R. Rhomberg, J. M. Bell, J. D. Turnidge, H. S. Sader. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 [w druku, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.002].
9. Snyderman D. R., N. V. Jacobus, L. A. McDermott. In vitro activities of doripenem, a new broad-spectrum carbapenem, against recently collected clinical anaerobic isolates, with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 4492-4496, 2008.
10. Pillar C. M., M. K. Torres, N. P. Brown, D. Shah, D. F. Sahn. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 4388-4399, 2008.
11. Rekomendacje Francuskiego Towarzystwa Mikrobiologii. www.sfm.asso.fr
12. Wart S. V., D. R. Andes, P. G. Ambrose, S. M. Bhavnani. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 [w druku, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.027].