

# Doripenem

---

## DEKLARATION

**Doripenem** (J01DH04) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med uttalat 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 cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae (ESBL, AmpC). Det antibakteriella spektrumet 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 med nedsatt känslighet.

---

## FARMAKODYNAMIK

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

### Aktivitet doripenem

- **God aktivitet:** stafylokker, streptokocker, *Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. och de flesta 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:**  $S \leq 1$  och  $R > 4$  mg/L.
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** streptokocker (inklusive pneumokocker), Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell  
(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

---

## RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Resistens mot betalaktamantibiotika kan uppstå pga bakteriell syntes 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 vanligaste orsak i Sverige till resistens mot karbapenemer hos *P. aeruginosa*, medan resistens hos Enterobacteriaceae och *Acinetobacter* spp. oftast orsakas av karbapenemaser.. Resistens kan också uppstå pga produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).
- **Korsresistens:** Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. *mecA*-genen hos stafylokocker vars produkt är ett alternativt PBP2, kallat PBP2a, förmedlar alltid korsresistens mot samtliga betalaktammedel 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 %):** *Streptococcus pneumoniae*, 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:** Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* är ett växande 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 timme uppnås en maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) av cirka 23 mg/L. Medelvärden på  $C_{max}$  efter administrering av 500 mg respektive 1 g under 4 timmar, är ungefär 8 mg/L och 17 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** Cirka 0,2 L/kg.
- **Serumproteinbindning:** Cirka 8 %.
- **Halveringstid:** Cirka 1 timme.
- **Metabolism och elimination:** Metabolism 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 faeces.
- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Inga CYP450-relaterade interaktioner är att förvänta.

---

RAF & RAF-M

Uppdaterat 2010-08-20