

Imipenem

DEKLARATION

Imipenem/cilastatin (J01DH51) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot flertalet betalaktamaser.

RAFS BEDÖMNING

Imipenem/cilastatin har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* och *Stenotrophomonas maltophilia*. Medlet är ett alternativt förstahandspreparat vid initial behandling av svåra infektioner utgående från luftvägar och buk samt vid oklar feber hos neutropena patienter. Imipenem har oftast god aktivitet mot cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae (ESBL, AmpC). Vid behandling av svåra infektioner, t ex infektioner orsakade av *Pseudomonas*, skall högre dos än normalt och/eller kombinationsbehandling användas.

FARMAKODYNAMIK

Imipenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP). Imipenem binds hos gramnegativa bakterier främst till PBP2 men dessutom till PBP1b. Det har baktericid effekt och är höggradigt stabilt mot hydrolys av bakteriella betalaktamaser. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Aktivitet imipenem

- **God aktivitet:** stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae (förutom *Proteus*, *Providencia* och *Morganella*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och de flesta anaeroba bakteriearter.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** *Proteus* spp., *Providencia*, *Morganella*
- **Otillräcklig aktivitet:** *Enterococcus faecium* och *Stenotrophomonas maltophilia*.

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

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** $S \leq 2$ och $R > 8$ mg/L
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** streptokocker (inklusive pneumokocker), Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter, enterokocker, streptokocker, pneumokocker, H. influenzae, M. catarrhalis, meningokocker, anaeroba bakterier

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** Klassiska betalaktamaser påverkar sällan imipenem men karbapenemaser blir allt vanligare internationellt. Förlust av poriner är vanligaste orsak i Sverige till resistens mot imipenem 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 betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer (imipenem och meropenem).
 - **Resistens ännu ej beskriven:** Streptococcus pyogenes (GAS), Streptokocker grupp C och G.
 - **Resistens sällsynt (<1%):** Enterobacteriaceae och flertalet anaeroba bakterier.
 - **Resistens förekommer (1 - 10 %):** Pseudomonas aeruginosa (på vårdinrättningar ses ibland betydligt högre andel resistent *P.aeruginosa*).
 - **Resistens är vanlig (>10 %):**
 - **Internationella trender:** MRSA är ett växande problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses även i ökande grad hos Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter och Enterobacteriaceae.
-

FARMAKOKINETIK

I kliniskt bruk administreras imipenem tillsammans med cilastatin, en enzymhämmare som saknar antibakteriell effekt, men som inhiberar dehydropeptidas-I i proximala njurtubuli. Detta enzym skulle i annat fall omvandla imipenem till antibakteriellt inaktiva metaboliter.

- **Serumkoncentration:** Efter intravenös tillförel av 0.5 och 1 g av imipenem under 20 min uppnås maximala serumkoncentrationer av cirka 35 och 65 mg/L. Serumkoncentration 6-8 timmar efter tillförel av 1 g är ca 5 mg/L.
 - **Skenbar distributionsvolym:** 0,15 L/kg.
 - **Serumproteinbindning:** Ca 20 % för imipenem och 40 % för cilastatin.
 - **Halveringstid:** Ca 1 timme för både imipenem och cilastatin.
 - **Metabolism och elimination:** Cirka 70 % av tillfört imipenem utsöndras i aktiv form i urinen inom 10 tim.
 - **Aktiva metaboliter:** -
 - **Viktig interaktion:** Imipenem kan ge ökad krampbenägenhet i kombination med ganciklovir, och sänka kramptröskeln vid samtidig behandling med teofyllin.
-

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Uppdaterat 2010-12-16