

Doripenem: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

Güncel sürüm	2.0	Ocak 2024
Önceki sürüm	1.0	Haziran 2009

Giriş

Doripenem, yalnızca parenteral kullanıma uygun bir karbapenemdir.

Doripenem, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pneumoniae* dahil), *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales* ve *Pseudomonas* spp.'nin neden olduğu, nozokomiyal pnömoni, ventilator ilişkili pnömoni (VİP), komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike ve komplike olmayan piyelonefrit ve doku enfeksiyonlarının tedavisi için uygundur. Doripenem hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.

Doripenemin *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Enterococcus* spp.'ye karşı etkili değildir.

Doripenem direnci, *S. pneumoniae*'de yüksek düzey penisilin direncine de aracılık eden PBP değişiklikleri, *H. influenzae*'de β -laktam direncine aracılık eden PBP değişiklikleri, *Pseudomonas* spp. ve *Enterobacterales*'de karbapenemaz üretimi ile gerçekleşir. *Enterobacterales*'de bulunan klasik ESBL ve AmpC beta-laktamazlardan etkilenmez. *Enterobacterales*'de ESBL veya AmpC enzimi ile birlikte geçirgenliğin azalması, genellikle klinik dirence neden olmadan duyarlılıkta azalmaya yol açar. *Pseudomonas aeruginosa*'da porin kaybı ve dışa atım pompalarında değişiklik de doripenem duyarlılığında azalmaya neden olabilir.

Bu sürüm, sürüm 1.0'den oluşturulmuştur ve gelecek güncellemelerdeki biçim olacaktır. Önceki sürümler istek üzerine mevcuttur.

Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

Standart doz: 0.5 g x 3 iv 1 saat boyunca

Yüksek doz: 1 g x 3 iv 1 saat boyunca

Nonfermenter Gram-negatif bakterilere (*Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi) bağlı hastane ve ventilator ilişkili pnömoni: 1 g x 3 iv 4 saat boyunca

MİK dağılımları ve epidemiyolojik sınır değerler (ECOFF)

MİK dağılımları ve ECOFF değerlerine <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init> adresinden ulaşılabilir.

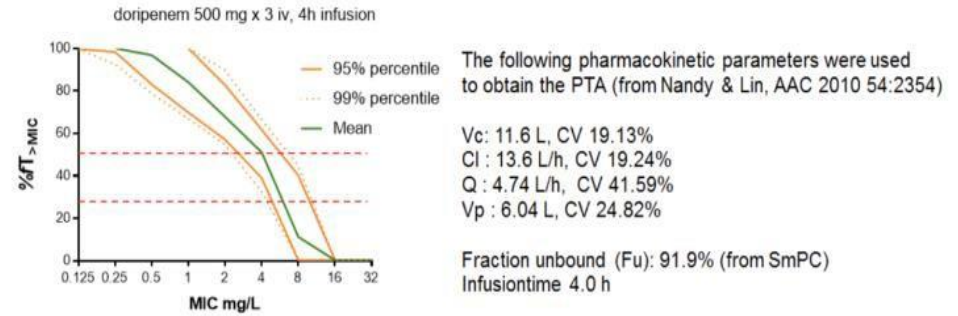
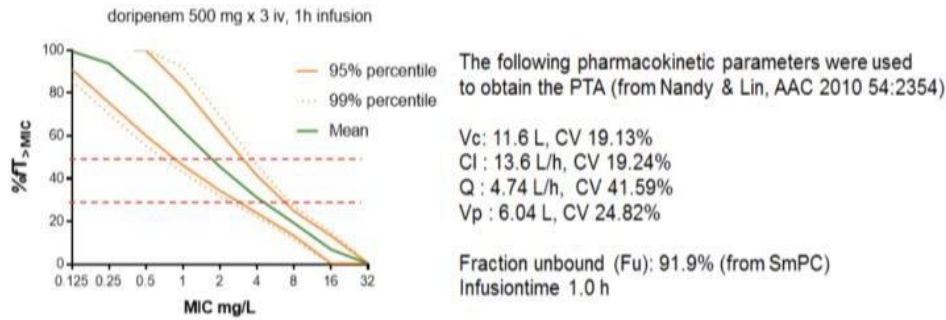
Farmakokinetik özellikler

FK parametre	Farmakolojik çalışmalar		Etkinlik çalışmaları	
	0.5 g x 3 iv 1 sa infüzyon	0.5 g x 3 iv 4 sa infüzyon		
Doz	0.5 g x 3 iv 1 sa infüzyon	0.5 g x 3 iv 4 sa infüzyon		
Cmax (mg/L)	20-25	8-10		
Cmin (mg/L)	<0.1	<0.1		
Total vücut klirensi (L/sa)	15	14.5		
T ½ (h), ortalama (aralık)	(0.95 - 1.15)	(0.95 - 1.23)		
AUC0-12 (mg.sa/L)				
AUC0-24 (mg.sa/L)	100	100		
AUC0-∞ (mg.sa/L)				
Serbest fraksiyon (%)	92	92		
Dağılım hacmissi (L)	17-20	18 - 20		

Farmakodinamik özellikler

İndeks	Nötropenik fare uyluğu					
	Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>			
	Aralık	Aralık	Aralık			
<i>P</i> %T>MİK bakteriyostaz için	20-45	15-20	10-30			
<i>P</i> %T>MİK 1-log10 öldürme için	35-55	25-40	15-40			

Monte Carlo simülasyonları



Klinik çalışmalar

Doripenem ruhsat çalışmaları, VİP dahil nozokomiyal pnömoni (karşılaştırma: piperasilin-tazobaktam ve imipenem), komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (karşılaştırma: meropenem) ve piyelonefrit dahil komplike üriner sistem enfeksiyonlarının (karşılaştırma: levofloksasin) tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik olarak etkinliğinin daha az olmadığını göstermiştir.

Nozokomiyal pnömonide (VİP dahil) çok merkezli karşılaştırmalı bir klinik çalışmanın sonuçları endişe yaratmıştır (Kollef ve ark., Crit Care 2012). EMA'nın Ürün Özellikleri Özeti'nde bu çalışma ile ilgili özel bir metin kutusu yer almaktaydı.

FDA, bu çalışmanın sonuçlarına bağlı olarak doripenemin nozokomiyal pnömoni (NP) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tedavisi için onayını geri çekme kararı almıştır. (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-antibacterial-doribax-doripenem-describing>).

Not olarak, bu çalışma, imipenem-silastatin (1 g x 3, 1 saatlik infüzyon) ile karşılaştırıldığında, en yüksek maruz kalmayı sağlayan 4 saatlik infüzyon süresiyle her 8 saatte bir, 1 g dozunda doripenem kullanmıştır.

Klinik sınır değerler

Doripenem için klinik sınır değerlerine Sınır Değer Tabloları'nın en güncel versiyonundan ulaşılabilir: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

Kaynaklar

- Bhavnani SM, Hammel JP, Cirincione BB, Wikler MA, Ambrose PG. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem., Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3944
- EMA: Doribax-EPAR-product -information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doribax-epar-product-information_en.pdf
- Mazzei T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the carbapenemes: focus on doripenem. J Chemother. 2010 Aug;22(4):219-25.
- Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. Clin Infect Dis. 2009 Jul 15;49(2):291-8.