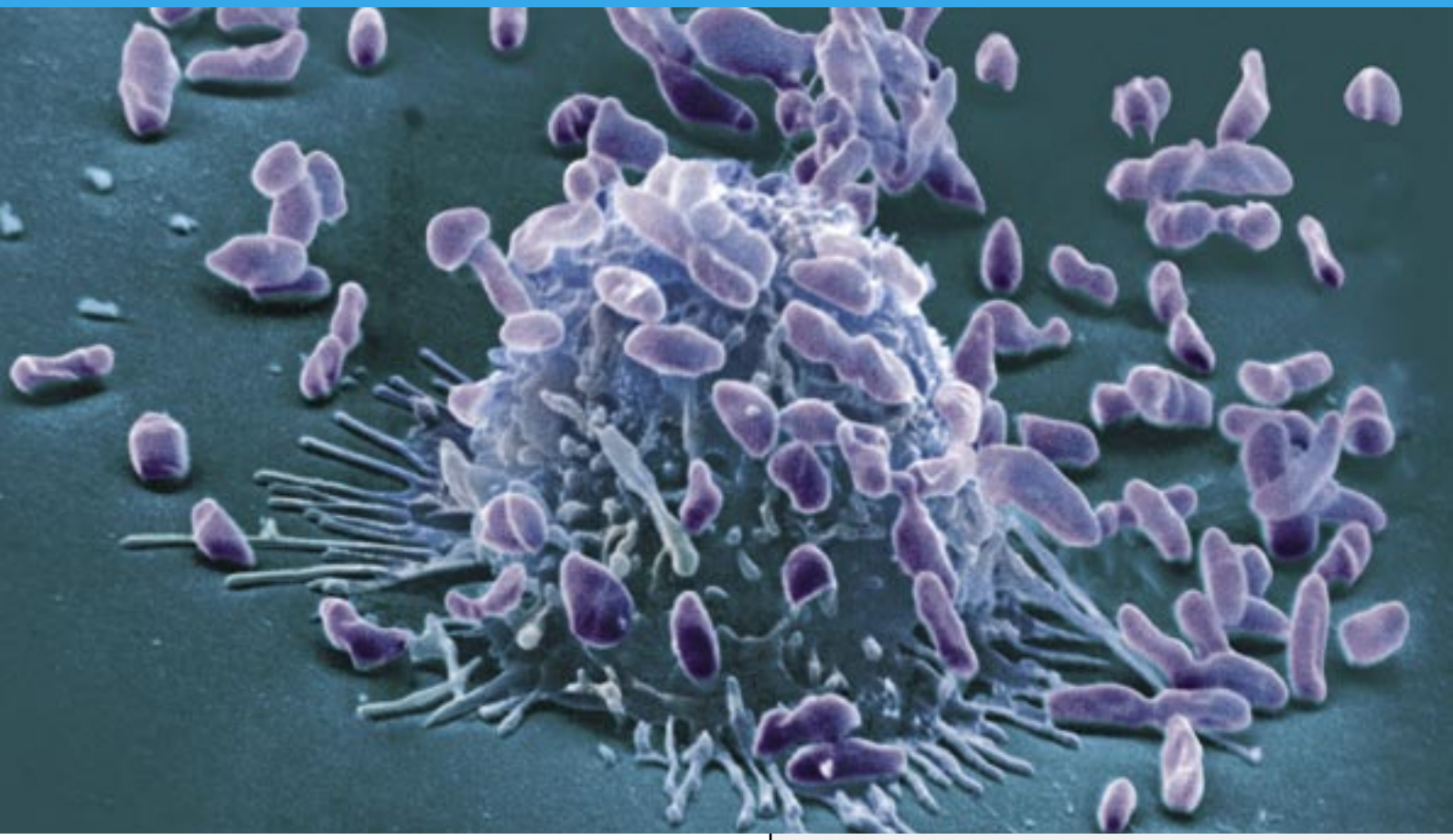
Österreichische
Ärztezeitung
Supplementum
Jänner 2009



Experten medical dialogue Statement

Doripenem

Neue Aspekte in der Therapie mit Carbapenemen

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer **Teilnehmer:** Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, OA Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, OA Dr. Peter Wimmer

Unter Patronanz der
ÖGI
Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

Editorial

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Seit August 2008 ist das neue Antibiotikum Doripenem (Handelsname Doribax®) aus der Gruppe der Carbapeneme in Österreich verfügbar. In der Infektiologie freuen wir uns inzwischen über jede neue gute Substanz. Neuzulassungen bei antimikrobiellen Medikamenten sind in den letzten Jahren selten geworden. Wir brauchen aber dringend neue Präparate, um der sich ständig verändernden Resistenzsituation Rechnung tragen zu können.

Vor diesem Hintergrund traf sich am 7. Oktober 2008 in Wien eine kleine Gruppe von Experten, um auf Basis der aktuellen Datenlage und erster klinischer Erfahrungen für den Einsatz von Doripenem eine Standortbestimmung vorzunehmen. Das nun vorliegende konsensuelle Experten-Statement soll Ihnen als kritische LeserInnen bei der Einordnung der Wertigkeit von Doripenem im klinischen Alltag behilflich sein.

Bei fast jedem neuen Medikament gibt es zwei Seiten der Medaille, und beide sollen auch beleuchtet werden. Nicht behandelt wird die Kostenfrage – derzeit liegen die Kosten zwischen den beiden anderen vollwertigen Carbapenemen – da diese von Haus zu Haus schwanken kann, vielen Faktoren unterworfen ist und sich rasch ändern kann.

In Summe bekommen wir mit Doripenem für die Klinik ein solides neues Carbapenem für die Therapie unserer schwerkranken Patienten in die Hand.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

Karl Buresch
Medical Dialogue

FUSSNOTEN: *1) Porine sind transmembranale Transportproteine, von denen einige u.a. Carbapeneme in die Bakterienzelle transportieren; ihr Nichtvorhandensein führt daher zum Wirkverlust der Carbapeneme.* ***2)*** *Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System* ***3)*** *Absolute Neutrophilenzahl*

LITERATUR: *1. Jones RN: Chemother 2004;48(8):3136-3140;* ***2.*** *Jones RN: Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(1):71-74;* ***3.*** *Tanimoto K: Antimicrob Agents Chemother 2008;52(10):3795-3800;* ***4.*** *Shah PM: Chemoth J 2008;17(4):114-119;* ***5.*** *Zhanel GG: Drugs 2007;67(7):1027-1052;* ***6.*** *Nishino T: Jpn J Chemother 2005;53:80-91;* ***7.*** *Brammer MK: Am J Health Syst Pharm 2008;65(13):1261-1265;* ***8.*** *Psathas PA: AHSP Meeting. San Francisco 2007. Abstract #57E;* ***9.*** *Bhavnani SM: Antimicrob Agents Chemother 2005;49(9):3944-3947;* ***10.*** *Ikawa K: J Antimicrob Chemother 2007;60(6):1395-1397;* ***11.*** *Rea-Neto A: Curr Med Res Opin 2008;24(7):2113-2126;* ***12.*** *Chastre J: Crit Care Med 2008;36(4):1089-1096;* ***13.*** *Merchant S: Clin Ther 2008;30(4):717-733;* ***14.*** *Sigurdardottir K: Scand J Infect Dis 2005;37(6-7):455-464;* ***15.*** *Kollef MH: Chest 1999;115(2):462-474;* ***16.*** *Bodey GP: Arch Intern Med 1985;145(9):1621-1629;* ***17.*** *Lucasti C: Clin Ther 2008;30(5):868-883;* ***18.*** *Malafaia O: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco 2006. Abstract #L-1564b plus Poster;* ***19.*** *Solomkin JS: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago 2007. Abstract #L-487 plus Poster;* ***20.*** *Naber K: 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the 25th International Congress of Chemotherapy. Munich 2007. Abstract #833 plus Poster;* ***21.*** *Lister PD: Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(5):793-809;* ***22.*** *Greer ND: Proc (Bayl Univ Med Cent) 2008;21(3):337-341;* ***23.*** *Horiuchi M: Toxicology 2006;222(1-2):114-124;* ***24.*** *Owens RC, Jr.: Crit Care 2008;12 Suppl 4:S3*

IMPRESSUM: **Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Österreichische Ärztekammer, Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Teilnehmer Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, OA Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, OA Dr. Peter Wimmer; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** Hans Ringhofer; **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 8.600 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH.

1. Mikrobiologie: Erregerspektrum, Resistenzsituation

Carbapeneme sind Betalaktamantibiotika mit – im Vergleich zu Penicillinen und Cephalosporinen – deutlich erweitertem Wirksamkeitsspektrum. Die derzeit in Österreich verfügbaren Carbapeneme sind Imipenem, Meropenem, Ertapenem und nunmehr auch Doripenem. Einen Überblick über das In-vitro-Aktivitätsspektrum von Carbapenemen gibt Tab. 1.

Doripenem zeigt In-vitro-Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern, einschließlich ESBL- sowie AmpC-Betalaktamasen produzierenden Enterobakterien und Anaerobiern (siehe Tab.2).

Die Aktivität gegen Acinetobacter spp. und Enterococcus faecalis ist, wie bei allen Carbapenemen, begrenzt. Zu den Doripenem-empfindlichen Anaerobiern gehören B. fragilis, B. thetaiotaomicron und Prevotella spp.; die Aktivität gegen Peptostreptokokken-Spezies variiert. Eine intrinsische Resistenz gegen Carbapeneme inkl. Doripenem weisen Methicillin-resistente Stämme von Staphylococcus aureus (MRSA), E. faecium, S. maltophilia, B. cepacia sowie Chlamydien und Mykoplasmen auf. Wie bei allen Carbapenemen besteht ein gewisse In-vitro-Aktivität gegenüber Legionellen, die jedoch klinisch keine Bedeutung hat. Durch bestimmte Resistenzmechanismen (Bildung von Carbapenemasen, Porinverlust[1] und [bei P. aeruginosa] gesteigerten Efflux) können Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter gegen Doripenem resistent werden [5, 22]. Einen Überblick über die Stellung von Doripenem im Spektrum der Carbapeneme geben Tab. 3 und Abb. 1.

Fluorchinolone können die Mutationsfrequenz von Bakterien erhöhen, sodass es zu einer Zunahme von Resistenzen beispielsweise gegenüber Carbapenemen kommen kann. Diese subinhibitorischen Konzentrationen von Chinolonen können, wie eine japanische Arbeit [3] zeigte, Meropenem- und Imipenem-resistente Pseudomonas-Mutanten hervorrufen. Doripenem hemmt im Gegensatz dazu das Wachstum von Doripenem-resistenten Pseudomonaden bei Anwesenheit subinhibitorischer Chinolonkonzentrationen, eine Eigenschaft, die bei der antimikrobiellen Therapie von neutropenischen Patienten eine Rolle spielen könnte.

Tab. 3: Doripenem im Spektrum der Carbapeneme

- Doripenem und Imipenem sind in vitro ähnlich und besser wirksam als Meropenem gegenüber grampositiven Keimen.
- Doripenem und Meropenem sind in vitro ähnlich und besser wirksam als Imipenem gegenüber gramnegativen Erregern.
- Doripenem ist ebenso wie die anderen Carbapeneme gegen multiresistente gramnegative Keime gut wirksam.
- Doripenem ist gegenüber P. aeruginosa in vitro etwas besser wirksam als Meropenem.
- Doripenem unterdrückt in vitro am wirksamsten die Entstehung von Carbapenem-resistenten Mutanten.

Quellen: [5, 22]

2. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die rasche bakterizide Wirkung der Carbapeneme beruht auf einer Hemmung des Zellwandaufbaus durch Bindung an zytoplasmatische Membranproteine, die sogenannten „Penicillin-bindenden Proteine" (PBP), was zu einer Störung der Peptidoglykansynthese führt. Dabei haben unterschiedliche Carbapeneme variable Bindungsaffinitäten zu einzelnen PBP-Subtypen verschiedener Bakterienspezies, was auch zu unterschiedlich raschem Eintritt der bakteriziden Wirkung führt. Die einzelnen Carbapeneme unterscheiden sich von einander vor allem in ihrer Affinität zum PBP 3, z.B. von E. coli oder P. aeruginosa [4].

Durch Gabe von 500mg Doripenem wird eine maximale Plasmakonzentration von 20,2mg/l erreicht; die Plasmahalbwertszeit be-

Tab. 1: Aktivitätsspektrum von Carbapenemen

Wirkstoff	Strept. spp. MSSA	Entero-bakterien	Non-Fermenter	Anaerobier
Doripenem	+	+	+	+
Ertapenem	+	+	–/+	+
Imipenem	+	+	+	+
Meropenem	+	+	+	+

Quellen: [5, 22]

Univ.-Prof.
Dr. Alexander Hirschl
Klin. Abt. für Klin. Mikrobiologie, Klin. Institut für Hygiene und Med. Mikrobiologie, MU Wien

OA
Dr. Oskar Janata
Krankenhaushygiene Donauspital im SMZ Ost der Stadt Wien

Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abteilung für Pulmonologie Univ.-Klink für Innere Medizin, MU Graz

Univ.-Prof.
Dr. Wolfgang R. Sperr
Klin. Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klin. Abt. für Allgemeine Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MU Innsbruck

trägt knapp eine Stunde. Eine Akkumulation in Plasma oder Gewebe erfolgt nicht. Der proteingebundene Anteil liegt bei knapp 9%. Etwa 70% der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden; der Großteil (75%) der Substanz wird nicht metabolisiert; es gibt einen inaktiven Hauptmetaboliten. Die biliäre Ausscheidung ist minimal. Die Verabreichung erfolgt dreimal täglich [5]. Doripenem zeigt, wie die anderen Carbapeneme, eine konzentrationsunabhängige, jedoch von der Einwirkzeit abhängige bakterizide Wirkung. Die maximale Wirkung wird ca. bei der vierfachen minimalen Hemmkonzentration (MHK) erreicht [6].

Entscheidend für die klinische Wirksamkeit ist die Zeit, während deren im Dosierungsintervall die Konzentration die MHK überschreitet („T>MHK"; >20% für bakteriostatische, >40% für bakterizide Wirkung). Die Gewebekonzentration ist am höchsten in den Nieren, in absteigender Ordnung gefolgt von Plasma, Haut, Lunge, Leber und Gehirn. Bis zu einer Kreatininclearance von 50ml/min ist – laut Fachinformation – keine Dosisanpassung der Normaldosis von 3 x 500mg i.v. erforderlich. Zwischen 50 und 30ml/min beträgt die Dosierung

Tab. 2: Erregerspektrum von Doripenem

grampositive Aerobier	gramnegative Aerobier	Anaerobier	Grundsätzlich resistente Erreger
Enterococcus faecalis*°	Acinetobacter baumannii*	Bacteroides fragilis*	Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus*^	Acinetobacter spp.„	Bacteroides caccae*	Stenotrophomonas maltophilia
Staphylococcus spp.^	Burkholderia cepacia°**	Bacteroides ovatus	Legionella spp.
Streptococcus pneumoniae*	Citrobacter diversus	Bacteroides uniformis*	
Streptococcus spp.	Citrobacter freundii	Bacteroides thetaiotaomicron*	
	Enterobacter aerogenes	Bacteroides vulgatus*	
	Enterobacter cloacae*	Bilophila wadsworthia	
	Haemophilus influenzae*	Peptostreptococcus magnus	
	Escherichia coli*	Peptostreptococcus micros*	
	Klebsiella pneumoniae*	Porphyromonas spp.	
	Klebsiella oxytoca	Prevotella spp.	
	Morganella morganii	Sutterella wadsworthensis	
	Proteus mirabilis*		
	Proteus vulgaris		
	Providencia rettgeri		
	Providencia stuartii		
	Pseudomonas aeruginosa*		
	Salmonella-Spezies		
	Serratia marcescens		
	Shigella-Spezies		

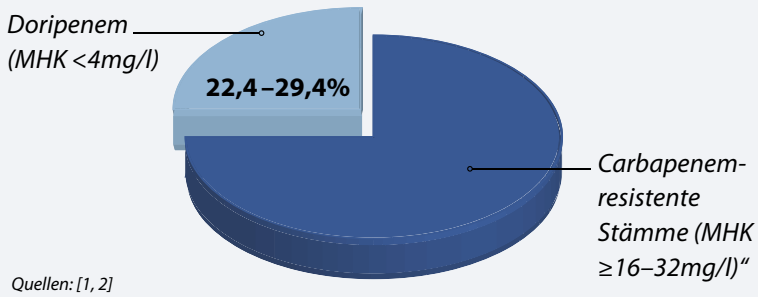
Legende:
* *Spezies, gegen die in klinischen Studien Aktivität nachgewiesen wurde;*
° *Spezies, die eine natürliche mittlere Empfindlichkeit aufweisen;*
^ *alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sollten als resistent gegen Doripenem betrachtet werden; nur Methicillin-sensible Stämme;*
** *Spezies mit erworbener Resistenz >50% in einem oder mehreren EU-Mitgliedsstaaten;*
„ *Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte.*

Quelle: Fachinformation Doribax®

250mg alle acht Stunden, unterhalb von 30ml/min 250mg alle zwölf Stunden.
Eine Studie zeigte, dass Doripenem mit 75 von 82 getesteten Substanzen in Lösung (5% Dextrose oder 0,9% NaCl) mindestens vier Stunden lang kompatibel ist. Ausnahmen sind Diazepam, Kaliumphosphate und unverdünntes Propofol. Weiters ist Doripenem (5mg/ml) in 0,9% NaCl nicht kompatibel mit Amphotericin-B-hältigen Medikamenten [7].
Doripenem ist das einzige der in Österreich erhältlichen Carbapeneme, das aufgrund verbesserter Stabilitätsdaten [8] eine Zulassung für die kontinuierliche Verabreichung hat. Es konnte gezeigt werden, dass durch kontinuierliche Verabreichung oder durch Verlängerung der Einzelinfusion auf vier bis sechs Stunden eine deutliche Verlängerung von „T>MHK" zu erreichen ist, was vor allem für Bakterienstämme mit höherer MHK von Bedeutung sein kann (Abb. 2) [9]. Laut einer pharmakokinetischen Studie [10] ist die Penetration von Doripenem in die Peritonealflüssigkeit gut und die „T>MHK" länger oder zumindest gleich lang wie im Serum (Abb. 2).

Aus praktischen Gründen dürfte in vielen Fällen eine kontinuierliche Gabe bzw. eine Gabe der Einzeldosis per Infusion über vier Stunden auf Normalstationen schwer machbar sein und daher eher Intensivpatienten vorbehalten bleiben. Aus pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Gründen sollten alle Patienten vor Beginn der kontinuierlichen Verabreichung eine Loading-Dosis in der Höhe von 500–1.000mg Doripenem erhalten.

Abb. 1: In-vitro-Aktivität von Doripenem gegen Carbapenem-resistente Stämme von P. aeruginosa



Quellen: [1, 2]

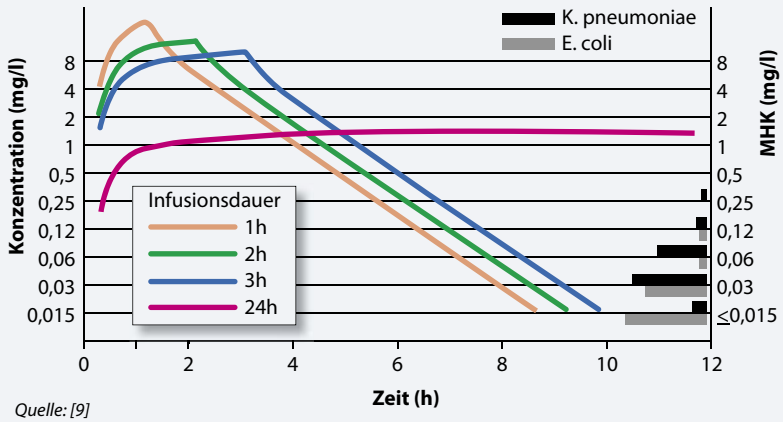
3. Klinische Indikationen

Die derzeit in Österreich zugelassenen Indikationen sind intraabdominelle Infektionen, Infektionen der ableitenden Harnwege inklusive Pyelonephritis sowie nosokomiale und beatmungsassoziierte Pneumonie. Die zum Teil deutlich breitere Zulassungspalette anderer Carbapeneme ist weniger auf deren breitere Wirksamkeit als vielmehr auf eine früher großzügigere Zulassungspraxis zurückzuführen. Aus klinischer Sicht könnten Doripenem sowie Imipenem und Meropenem auch bei Infektionen mit nachgewiesenen oder vermutetem Erregerspektrum eingesetzt werden, die die Verwendung eines Carbapenems rechtfertigen und keine „schmäleren" Alternativen zulassen. Lediglich bei ZNS-Infektionen kann derzeit nur Meropenem eingesetzt werden (siehe Tab. 4).

3.1 Nosokomiale und beatmungsassoziierte Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie („Health Care-Associated Pneumonia" – HAP) ist mit einer Häufigkeit von 15% die zweithäufigste nosokomiale Infektion. Nach Daten aus Deutschland (KISS[2]) sind 89% aller HAP-Fälle beatmungs-assoziiert („Ventilator-Associated Pneumonia" – VAP). Die zurechenbare Mortalität beträgt 33 bis 50%, bei Non-Fermentern sogar 50 bis 70%. Ein früher Beginn der richtigen antibiotischen Therapie (innerhalb der ersten vier Tage) ist mit einer besseren, ein späterer Beginn mit einer schlechteren Prognose und größerer Häufigkeit multiresistenter Erregerstämme assoziiert (Tab. 5).
Laut aktuellen Empfehlungen der American Thoracic Society ist ein Pseudomonas-wirksames Carbapenem wie Doripenem

Abb. 2: Doripenem-Spiegel und Infusionsdauer



Quelle: [9]

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie SMZ Süd KFJ-Spital der Stadt Wien

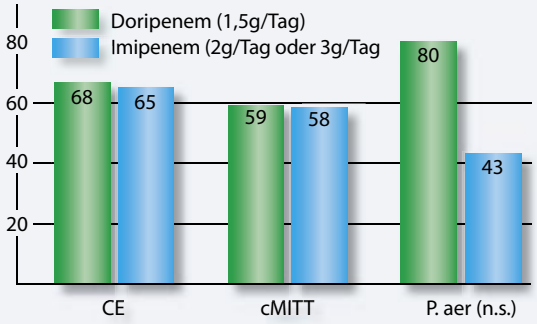
OA
Dr. Peter Wimmer
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin Wilhelminenspital der Stadt Wien

ein sinnvoller Bestandteil einer initialen empirischen Therapie der „Late Onset"-HAP (Alternativen wären ein Pseudomonas-wirksames Cephalosporin oder anderes Betalaktam), kombiniert mit entweder einem Fluorochinolon, Linezolid oder Vancomycin bei Vorliegen hoher MRSA Raten.

Eine offene Studie [11] im Nicht-Unterlegenheits-Design verglich bei 448 erwachsenen HAP-Patienten (mittleres Alter 58a; 22% >75a; entweder nicht oder weniger als fünf Tage lang beatmet [21%]) in der initialen intravenösen Therapie Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz; 4,5g alle 6h, 30min. Infusionsdauer) mit Doripenem (500mg alle 8h, 1h Infusionsdauer). Sofern möglich, wurden Patienten nach 72 Stunden auf eine orale Therapie mit 1 x 750mg Levofloxacin umgestellt. Die klinischen Heilungsraten betrugen bei den evaluierbaren Patienten (n=253) unter Doripenem 81,3% und unter Pip/Taz 79,8%, somit war Doripenem Pip/Taz nicht unterlegen. Die analogen Werte in der modifizierten „Intention to treat"-Population (cMITT) lagen bei 69,5% bzw. 64,1%. Die Resistenzraten (definiert als MHK >8mg/l) von Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter sp. betrugen gegenüber Pip/Taz 44, 27 bzw. 57%, gegenüber Doripenem 0, 8 bzw. 30%. Hinsichtlich der mikrobiologischen Ergebnisse bei gram-negativen Keimen wie Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae und Enterobacter cloacae zeigte sich ein Trend zugunsten von Doripenem. Die Verträglichkeit war gut; bei 16,1% unter Doripenem und 17,6% unter Pip/Taz traten Nebenwirkungen auf. Allerdings war die Monotherapierate in beiden Gruppen niedrig: Jeweils ca. 80% erhielten zusätzlich Amikacin präemptiv wegen eventueller Infektion mit P. aeruginosa.

In einer weiteren Studie [12] wurden 531 erwachsene Intensivpatienten (mittleres Alter 50a, 11% >75a) mit VAP (61% mit Late Onset), stratifiziert nach Beatmungsdauer (<5d vs. ≥5d), randomisiert entweder mit Doripenem (500mg, alle 8h, Inf.dauer 4h) oder Imipenem (entweder 500mg alle 6h, Inf.dauer 30min. oder 1.000mg alle 8h, Inf.dauer 1h) behandelt. Kombiniert wurde mit Amikacin (20% bzw. 25%) bei Verdacht auf P. aeruginosa und mit Vancomycin bei Verdacht auf MRSA. Auch hier zeigte sich Doripenem (1,5g/Tag) dem Imipenem (2g/Tag oder 3g/Tag) nicht unterlegen. Die klinischen Heilungsraten (Abb. 3) in der evaluierbaren Population be-

Abb. 3: Klinische Heilungsraten bei VAP



Legende: ***CE*** *= Klinische evaluierbare Population*
cMITT *= Klinisch modifizierte ITT-Population*
P. aer. *= Pseudomonas aeruginosa*
n.s. *= nicht signifikant*

Quelle: [12]

Tab. 5: Erregerspektrum bei früher und später HAP

Früher Beginn („Early Onset")	Später Beginn („Late Onset")
	Wie bei frühem Beginn, aber ***zusätzlich:***
Pneumokokken	Pseudomonas aeruginosa
H. influenzae	Klebsiella pneumoniae (ESBL)
MSSA	Acinetobacter sp.
E. coli	MRSA
Klebsiella pneumoniae	
Enterobacter sp.	
Proteus sp.	
Serratia marescens	

Legende: ***ESBL*** *= Extended Spectrum Beta-Laktamasen,* ***MSSA*** *= Methicillin-sensitiver Staph. aureus,* ***MRSA*** *= Methicillin-resistenter Staph. aureus*

Quelle: Wimmer

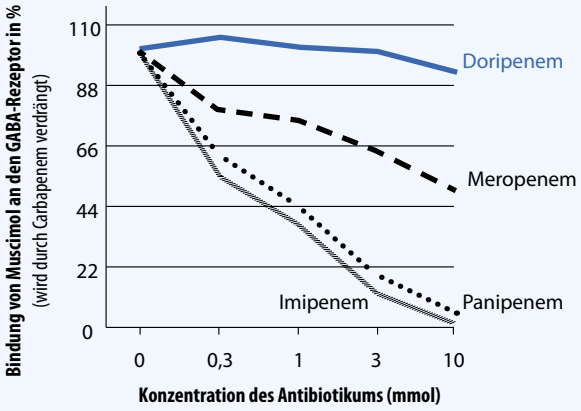
trugen unter Doripenem 68,3, unter Imipenem 64,2%, in der cMITT-Population 59 bzw. 57,8%. Gegen Doripenem waren signifikant weniger Pseudomonasstämme resistent (MHK ≥8mg/l) als gegen Imipenem (18 vs. 64%; p=0,001). Bei Patienten mit Pseudomonas-Infektion betrug die klinischen Heilungsrate unter Doripenem 80, unter Imipenem 43% (nicht signifikant) (Abb. 3).

Schließlich konnte auch gezeigt werden, dass Doripenem im Vergleich zu Imipenem bei VAP die Länge des Spitalsaufenthalts und die Beatmungsdauer signifikant verkürzt, nicht jedoch den Aufenthalt auf der Intensivstation [13].

3.2 Der neutropenische Patient

Bei hämato-onkologischen Patienten kommt es bei der Chemotherapie häufig zum Auftreten von Neutropenie. Darüber hinaus ist bei hämatologischen Patienten die Knochenmarksfunktion zumeist schon durch die Grundkrankheit eingeschränkt. Infektionen sind bei diesen Patienten häufig und können zu Organdysfunktionen (z.B. Lunge, Niere, Leber, kardiovaskulär) und letztlich auch zu Sepsis und Multiorganversagen führen. Im Rahmen einer breiten supportiven Therapie spielt die antimikrobielle Behandlung bestehender Infektionen eine wichtige Rolle.
Aufgrund von Daten aus Norwegen [14] sind bei Patienten mit febriler Neutropenie 46% der aus Blutkulturen identifizierten Erreger grampositiv, 49% gramnegativ (darunter E. coli, Klebsiellen und Pseudomonas) und knapp über 3% Anaerobier; 1,6% sind Pilze. Nach Krankheitsepisoden gerechnet, sind 40% durch grampositive, 41% durch gramnegative Keime bedingt, 19% sind als polymikrobiell zu sehen [14].
Bei einem Patienten mit febriler Neutropenie (ANC[3] <0,5G/l) ist der sofortige Beginn einer empirischen antimikrobiellen Therapie erforderlich. Hier können – neben anderen gegen P. aeruginosa wirksamen Betalaktamen – auch Carbapeneme Verwendung finden. Von Seiten des Wirkspektrums ist auch Doripenem anzuführen, wobei für Doripenem in der Indikation „febrile Neutropenie" derzeit noch keine Zulassung besteht.

Abb. 4: Bindung von Carbapenemen an den GABA-Rezeptor



Quelle: [24]

Eine antimikrobielle Therapie bei diesen Patienten hat früh und adäquat zu erfolgen. Sowohl die Gesamt- als auch die Infektionsmortalität im Krankenhaus ist bei inadäquat antimikrobieller Therapie signifikant höher als bei adäquat Behandelten [15]. Für Patienten mit febriler Neutropenie und Pseudomonas-Infektion liegt die Mortalität bei einem Therapiebeginn spätestens zwölf Stunden nach Symptombeginn/Fieber bei 15%, bei Therapiebeginn nach 24 Stunden bei 57% und bei Therapiebeginn nach 48 Stunden sogar bei 70% [16].

3.3 Intraabdominelle und Harnwegsinfektionen

Sowohl komplizierte intraabdominelle als auch komplizierte

Tab. 4: In Österreich zugelassene Carbapenem-Indikationen

Indikation	Doripenem	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Intraabdominelle Infektionen	●	●	●	●
Harnwegsinf./Pyelonephritis	●			●
Haut- und Weichteilinf.		●	●	●
Knocheninf.			●	
Neutropenisches FUO[1]				●
Meningitis				●
Prophylaxe postop. Bauchinf.		●		
Pneumonie	HAP[2]/VAP[3]	CAP[4]	●	●
Gynäkologische Inf.		●	●	●
Sepsis				●
Zystische Fibrose				●
Endokarditis			●	

1) *FUO = Fieber ungeklärter Ursache;* ***2)*** *HAP = Nosokomiale Pneumonie;*
Quelle: Austria Codex ***3)*** *VAP = Beatmungsassoziierte Pneumonie;* ***4)*** *CAP = ambulant erworbene Pneumonie.*

Harnwegsinfektionen gehören zu den zugelassenen Indikationen für Doripenem.
Zu komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) gibt es eine große Studie [17], in der 476 erwachsene hospitalisierte Patienten mit cIAI entweder mit Doripenem (500mg iv. alle 8h) oder mit Meropenem (1g i.v. alle 8h) behandelt wurden. Nach mindestens neun parenteral verabreichten Antibiotikadosen konnte bei Zeichen klinischer Besserung auf ein orales Antibiotikum (Amoxicillin/Clavulansäure) umgestellt werden. Primäre Endpunkte waren die klinische Heilungsrate bei mikrobiologisch evaluierbaren Patienten und in der mikrobiologisch modifizierten ITT-Population (mMITT). In beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Doripenem (1,5g/Tag) und Meropenem (3g/Tag) und somit eine Nichtunterlegenheit des Ersteren. Auch in diversen Subgruppen (stratifiziert nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, akuten und chronischen Gesundheitsscores sowie primärer Infektionslokalisation) waren die Heilungsraten nicht signifikant verschieden. Auch die mikrobiologischen Eradikationsraten für die wichtigsten identifizierten Erreger waren unter beiden Carbapenemen gleich.
Eine zweite Studie [18] sowie eine Metaanalyse beider Studien [19] zeigte das gleiche Ergebnis: Doripenem (1,5g/Tag) ist Meropenem (3g/Tag) in der Therapie von cIAI nicht unterlegen. Zur Therapie komplizierter Infektionen der Harnwege (cUTI) – inklusive Patienten mit Pyelonephritis – liegt neben Daten aus Japan eine Studie mit nichtjapanischen Patienten vor [20]. Darin wurde die Gabe von 3 x 500mg Doripenem (Infusionsdauer 30–60 min.) mit der intravenösen Gabe von 250mg Levofloxacin, einmal täglich, verglichen. Die Therapie dauerte insgesamt neun Tage, wobei der Großteil der Patienten nach ca. fünf Tagen auf orales Levofloxacin umgestellt wurde. Auch hier zeigte sich Doripenem dem Levofloxacin nicht unterlegen, die klinischen Heilungsraten betrugen jeweils über 78%. Auch hinsichtlich der Eradikation von E. coli war Doripenem ebenso gut wie Levofloxacin. Es ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Dosierung von 250mg Levofloxacin in dieser Indikation extrem niedrig gewählt wurde, wenn normalerweise 500–750 mg Levofloxacin einmal täglich verabreicht werden.

4. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Doripenem ist im Wesentlichen gut verträglich und zeigt hinsichtlich Nebenwirkungen und Interaktionsprofil Ähnlichkeiten mit anderen Carbapenemen.
Im Einzelnen kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall kommen (5–10%, meist mild), weiters zu Kopfschmerzen (>5%) und zu Lokalreaktionen wie Phlebitiden (>5%). Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exanthem und Pruritus kommen bei ca. 3% vor [21]. Kreuzreaktionen bei Penicillinallergie sind in ca. 10% der Fälle zu erwarten – somit stellt Penicillinallergie zumindest eine relative Kontraindikation für die Gabe von Doripenem dar. Allerdings ist bisher kein Fall von Anaphylaxie unter Doripenem beschrieben worden. Eine Anämie trat unter Doripenem bei cIAI-Patienten in 9,6% auf, vs. 5,5% unter Meropenem [17]. Hier ist jedoch ein Bias durch Infektanämie bzw. perioperativen Blutverlust nicht auszuschließen.
Eine Einschränkung der Nierenfunktion tritt unter Doripenem bei weniger als 1% der Patienten auf.
Zu sekundären Infektionen, wie vulvovaginaler oder oraler Candidiasis, unter Doripenem liegen Fallberichte vor. Fallberichte über Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, interstitielle Pneumonie und Krampfanfälle stammen aus Post-Marketing-Analysen, wobei kausale Zusammenhänge nicht bewiesen sind [22].
ZNS-Nebenwirkungen wie Myoklonien, Schwindel, Verwirrtheit und psychische Veränderungen können unter Carbapenemen generell bei bis zu 1% aller Patienten auftreten. Insbesondere sind auch Krampfanfälle als Nebenwirkung bestimmter Carbapeneme, aber auch anderer Betalaktamantibiotika, beschrieben. Für Doripenem konnte zumindest im Tierversuch ein sehr geringes epileptogenes Potenzial gezeigt werden [23], was an seiner – im Vergleich zu anderen Carbapenemen – sehr geringen Affinität zum GABA-Alpha-Rezeptor [24] liegen dürfte (Abb. 4).

5. Zusammenfassung

Doripenem ist ein neues, vollwertiges Carbapenem. Die In-vitro-Daten zeigen gegenüber grampositiven Keimen eine Wirksamkeit ähnlich dem Imipenem (bessere MHK-Werte als Meropenem); gegenüber gramnegativen Keimen hat Doripenem in vitro eine dem Meropenem ähnliche Aktivität (bessere MHK-Werte als Imipenem). Die Standarddosierung beträgt 3 x täglich 500mg. Doripenem besitzt aufgrund besserer Stabilitätsdaten als einziges Carbapenem die Zulassung für die kontinuierliche Verabreichung über vier Stunden pro Dosierungsintervall. Diese Applikationsart erlaubt es, bei gleichbleibender Dosierung die antimikrobielle Aktivität in kritischen Fällen weiter zu stärken. Das Nebenwirkungsspektrum ähnelt jenem der übrigen Carbapeneme, wobei das epileptogene Potenzial im Tierversuch im Vergleich zu anderen Carbapenemen deutlich geringer ist. ■