

# ANÁLISIS DE CARBAPENEMAS



**AF inf**

Jornada Científica  
Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid  
(Mayo, 2011)

Javier Cobo  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid

# Particularidades de la valoración de antibióticos en el formulario

---

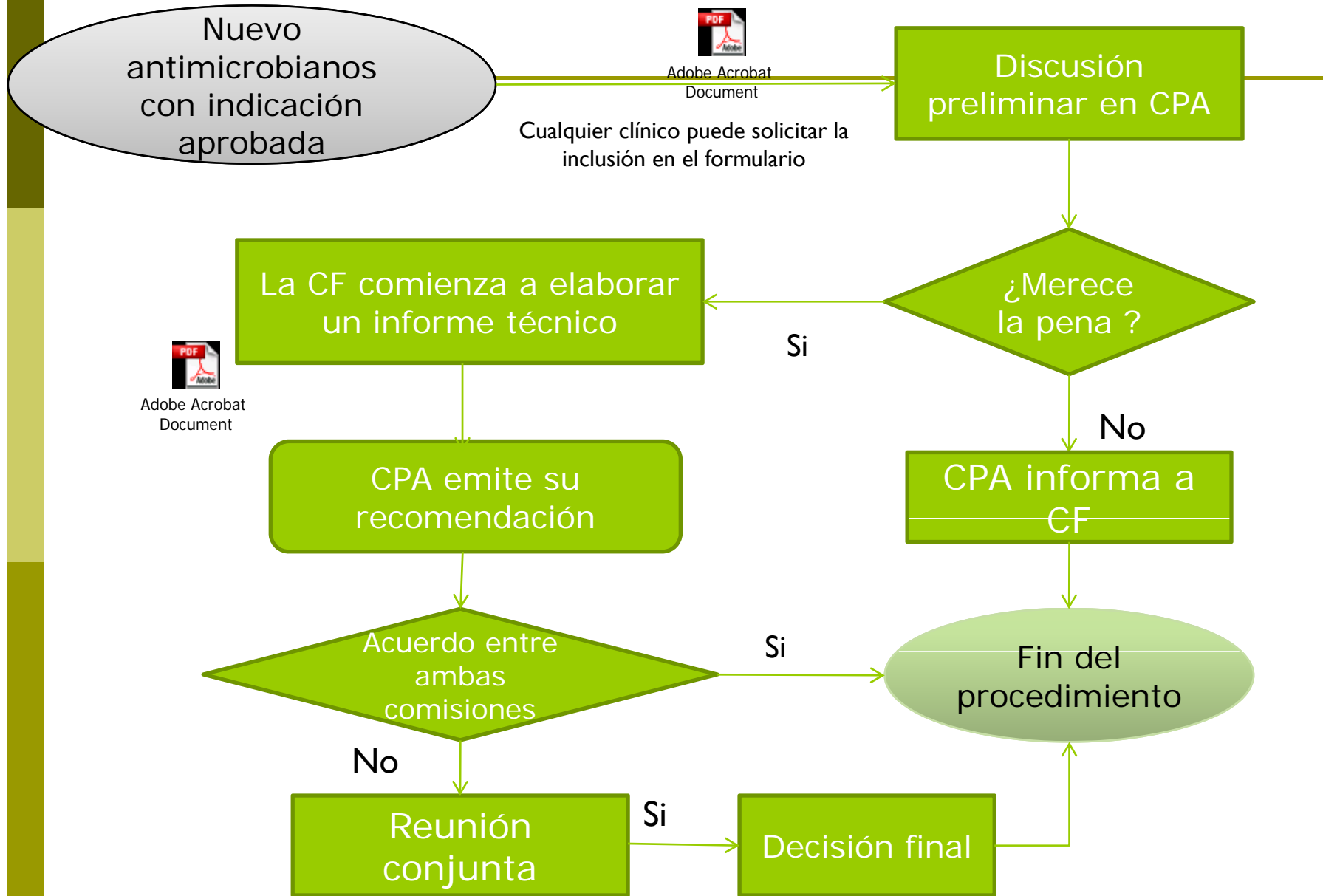
- Limitaciones de los ensayos clínicos
  - Diseños de no inferioridad
  - Sesgos de selección
  - No representación de infecciones producidas por especies resistentes
  
- Consideraciones de “política de antibióticos”
  - Mecanismos de resistencia
  - Selección de resistencias
  - Impacto “ecológico”, diversificación...

# Decisión sobre la inclusión de nuevos antimicrobianos

---

	Composición	Papel	Vision
Comisión de Política de Antibióticos	Clínicos (infectólogos, pediatras, cirujanos, intensivistas) con interés especial en antimicrobianos, microbiólogos, farmacéuticos	Asesor	Necesidades reales de los pacientes y de los clínicos  Focalizados en las diferencias
Comisión de Farmacia	Farmacéuticos. Clínicos no necesariamente dedicados a E.Infecciosas	Ejecutivo	Ensayos clínicos, seguridad y costes  Focalizados en las similitudes

# Proceso de inclusión de un nuevo antimicrobiano



# Razones para introducir (o sustituir) un antibiótico

---

- ❑ Diferencias en la eficacia
- ❑ Diferencias en las indicaciones aprobadas
- ❑ Diferencias en la seguridad
- ❑ Diferencias en la posología y administración
- ❑ Diferencias en los costes
- ❑ Diferencias en poblaciones especiales
- ❑ Diferencias en la actividad microbiológica
  
- ❑ Razones “estratégicas”

# Eficacia

---

- Doripenem se ha comparado con
  - En neumonía nosocomial
    - Piperacilina-tazobactam
    - Imipenem
  - En infección intraabdominal
    - Meropenem
  - En infección urinaria complicada
    - Levofloxacino

No diferencias

# Indicaciones aprobadas

---

- Imipenem
  - “todas” (no meningitis)
- Meropenem
  - “todas”, incluida neutropenia
- Ertapenem
  - Intraabdominal, ginecológica, piel y partes blandas, neumonía comunitaria, profilaxis colo-rectal (no urinaria!)
- Doripenem
  - Neumonía nosocomial, intraabdominal, inf. urinaria

# Seguridad de Doripenem

- ❑ Fármaco seguro
- ❑ Perfil similar a Meropenem
- ❑ Experiencia prolongada en Japón
  - Con dosis inferiores...
- ❑ Interacción con ácido valpróico

Table VI. Tolerability overview in patients who received IV doripenem or meropenem for complicated intra-abdominal infection (intent-to-treat population). Values are no. (%) of patients.

Parameter	Doripenem (n = 235)	Meropenem (n = 236)
Patients with AEs	195 (83.0)	184 (78.0)
Patients with study drug-related AEs	76 (32.3)	63 (26.7)
Patients with SAEs	31 (13.2)	33 (14.0)
Patients with study drug-related SAEs	0	0
Discontinuations due to AEs	12 (5.1)	5 (2.1)
Discontinuations due to study drug related AEs	5 (2.1)	3 (1.3)
Deaths	5 (2.1)	7 (3.0)

AEs = adverse events; SAEs = serious AEs.



# Posología y administración

	<b>IMI</b>	<b>ERTA</b>	<b>MERO</b>	<b>DORI</b>
Vía	Im/lv	Im(?)/lv	(Im?)/lv	lv
Intervalo	6-8 h	24 h	8 h	8 h
Infusión	40-60 min	30 min.	5-30 min*	1-4 h
Estabilidad (ambiente)	4 h	6 h	8 h	12 h

Ventaja ocasional

Ventaja importante evidente

Ventaja teórica en la sepsis

Ventaja teórica PK/PD

\* Posibilidad de infusión prolongada

# Costes

---

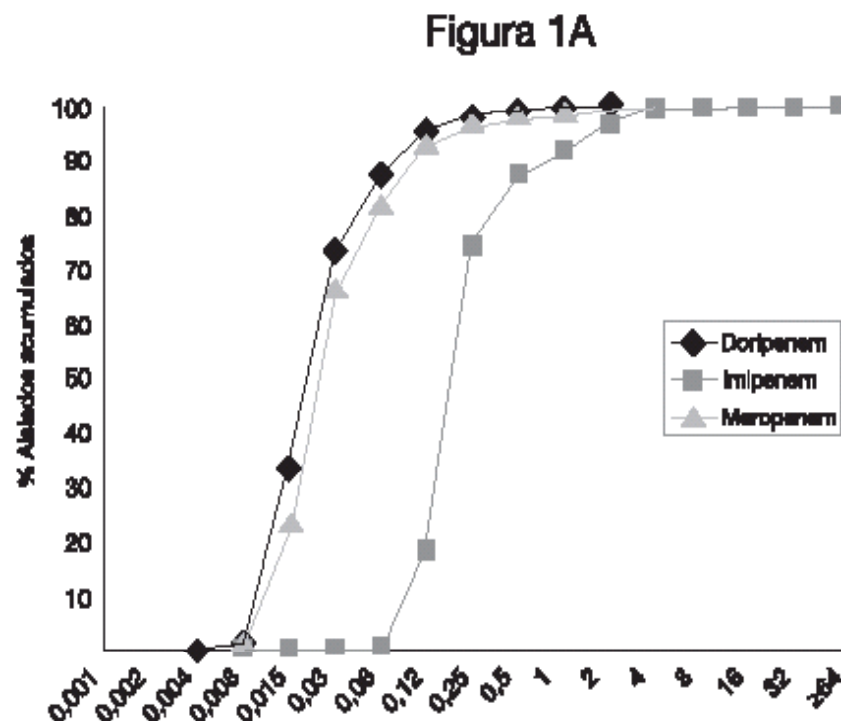
## □ Consideraciones locales...

	IMI 2 gr	IMI 3 gr	ERTA 1gr	MERO 3 gr	DORI 1,5 gr
1 día	30,2	45,3	45,0	58,08	64,8
1 semana	211,4	317,1	315	406,56	453,6

# Actividad microbiológica (panorámica)

	ERTA	IMI	MERO	DORI
Enterococo	-	++	+/-	+/-
<i>S.aureus</i>	+	++	++	++
MRSA	-	-	-	-
Enterobacterias (BLEE+)	++	++	+++	+++
<i>P.aeruginosa</i>	-	+	++	+++ / ++++
<i>Acinetobacter</i>	-	+/-	+/-	+/-
Anaerobios	++	+++	+++	+++

# Actividad frente a enterobacterias



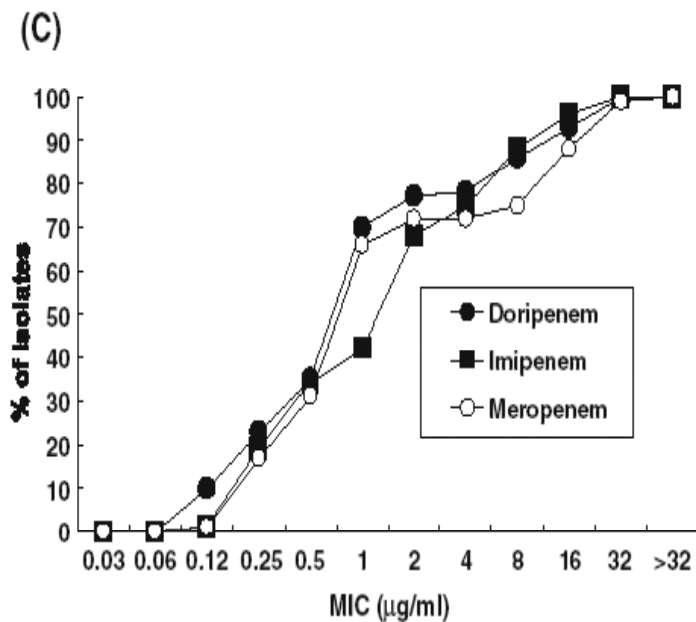
Cepas productoras de carbapenemasas

Species	Phenotype	MIC		
		DOR	MEM	IMP
<i>Klebsiella</i> spp.	KPC-3	16	64	64
<i>Klebsiella</i> spp.	KPC-3	8	32	16
<i>Klebsiella</i> spp.	KPC-3	32	64	64
<i>Klebsiella</i> spp.	KPC-3	64	>64	>64
<i>S. marcescens</i>	SME-1	32	32	>64
<i>K. pneumoniae</i>	IMP-1 porin <sup>-</sup>	64	>64	>64
<i>K. pneumoniae</i>	IMP-1 porin <sup>+</sup>	16	16	16

Mushtaq, AACH 2004

Gimeno. Rev Esp Quimioter 2010

# Acinetobacter baumannii



**Table 1**

Activity of doripenem, imipenem and meropenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates (n = 87).

Clinical isolates/ antimicrobial agent	% isolates with MIC >8 µg/mL	MIC (µg/mL)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
All strains (n = 87)				
Doripenem	54	8	256	0.06–256
Imipenem	57.5	16	128	0.1–128
Meropenem	64.4	16	64	1–64
OXA-58-positive (n = 12)				
Doripenem	33	4	8	2–128
Imipenem	100	16	64	16–64
Meropenem	100	16	64	8–64
OXA-24-positive (n = 19)				
Doripenem	100	256	256	128–256
Imipenem	100	128	128	16–128
Meropenem	100	64	64	8–64

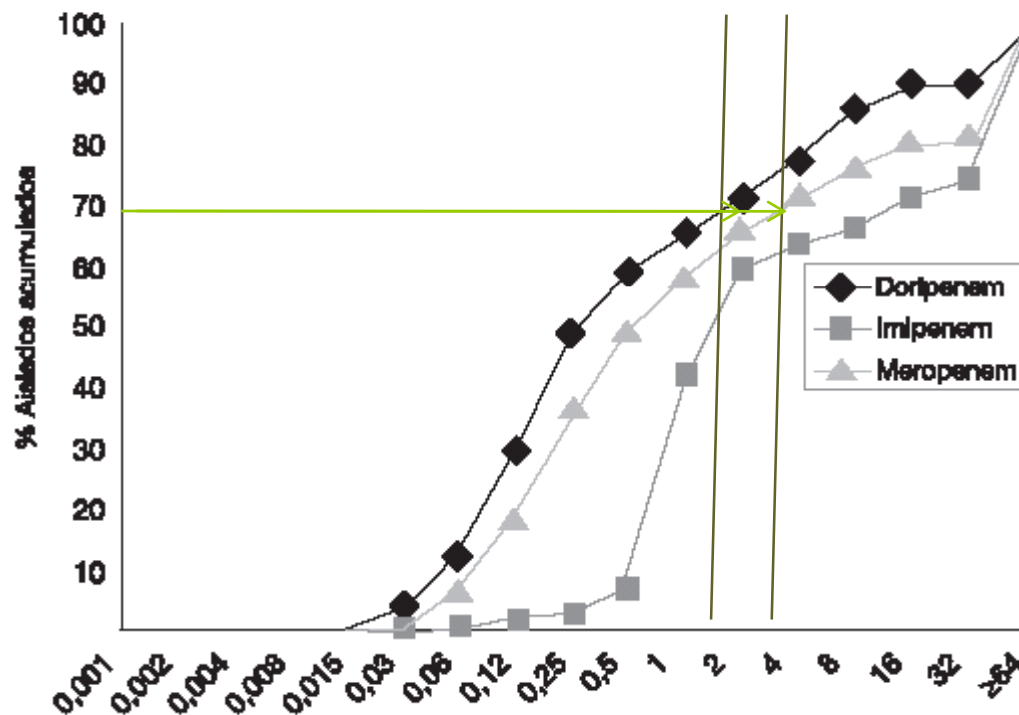
MIC, minimum inhibitory concentration; MIC<sub>50/90</sub>, MIC for 50% and 90% of the isolates, respectively.

SSJean. Eur J Clin Microb Infect Dis 2010

S.Martí. IJAA 2009

# *Pseudomonas aeruginosa*

Figura 1B



La actividad intrínseca de Doripenem es algo mayor (una dilución) que la de meropenem

El porcentaje de cepas sensibles a MP y DP es idéntico (67%)

Gimeno, Rev Esp Quimioter, 2010

Los mecanismos de resistencia (OprD, hiperprod. de AmpC, bombas de expulsión, metalo-betalactamasas) son compartidos



were seen for clinical isolates with VIM and IMP metallo- $\beta$ -lactamases. Resistant mutants seemed to be harder to select with doripenem than with other carbapenems (or noncarbapenems), and the fold increases in the MICs were smaller for the resistant mutants. Single-step doripenem mutants were mostly resistant only to

## Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* In Vitro: Activity against Characterized Isolates, Mutants, and Transconjugants and Resistance Selection Potential

Shazad Mushtaq,<sup>1</sup> Yigong Ge,<sup>2</sup> and David M. Livermore<sup>1\*</sup>

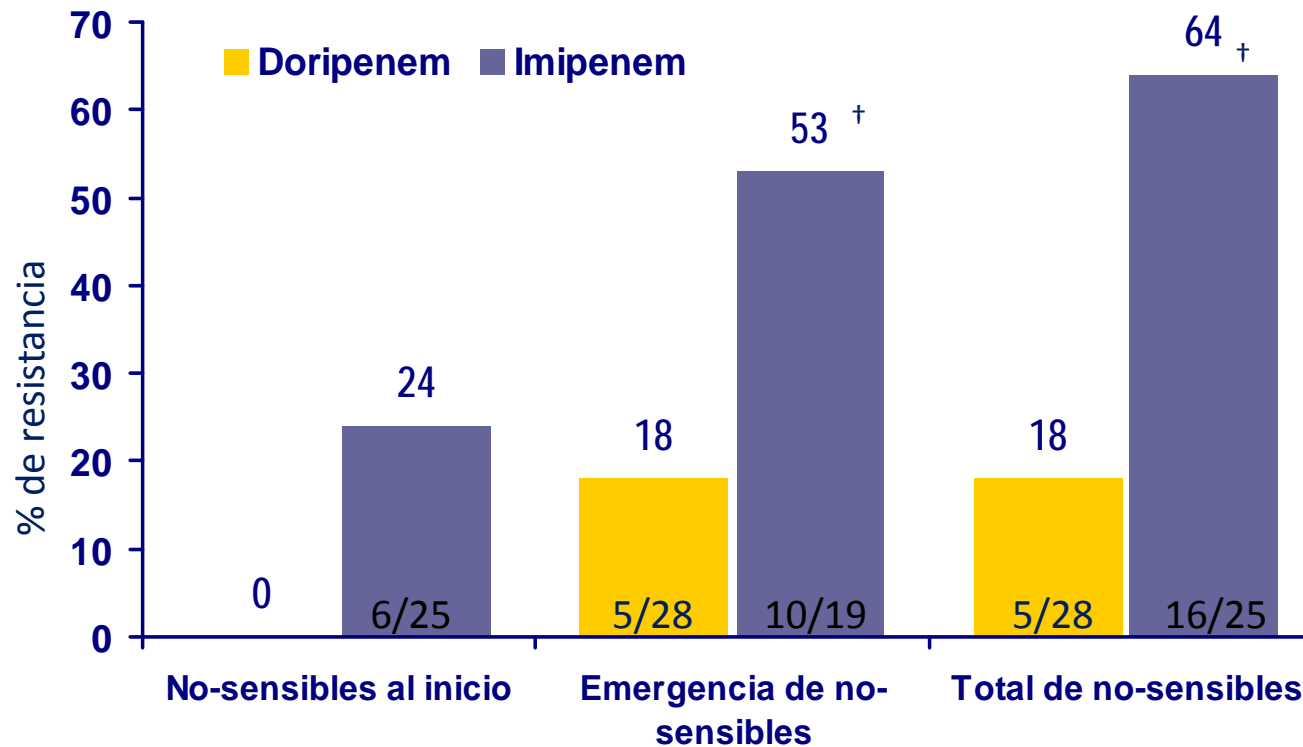
*Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, Specialist & Reference Microbiology Division, Health Protection Agency, Colindale, London, NW9 5HT, United Kingdom,<sup>1</sup> and Peninsula Pharmaceuticals Inc., Alameda, California 94502<sup>2</sup>*

Received 30 October 2003/Returned for modification 28 January 2004/Accepted 14 April 2004

Doripenem is a broad-spectrum parenteral carbapenem under clinical development in Japan and North America. Its activities against (i) *Pseudomonas aeruginosa* isolates with graded levels of intrinsic efflux-type resistance, (ii) mutants with various combinations of AmpC and OprD expression, (iii) PU21 transconjugants with class A and D  $\beta$ -lactamases, and (iv) *P. aeruginosa* isolates with metallo- $\beta$ -lactamases were tested by the agar dilution method of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Selection of resistant *P. aeruginosa* mutants was investigated in single- and multistep procedures. Doripenem MICs for isolates without acquired resistance mostly were 0.12 to 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , whereas meropenem MICs were 0.25 to 0.5  $\mu\text{g/ml}$  and imipenem MICs were 1 to 2  $\mu\text{g/ml}$ . The MICs of doripenem, meropenem, ertapenem, and noncarbapenems for isolates with increased efflux-type resistance were elevated, whereas the MICs of imipenem were less affected. The MICs of doripenem were increased by the loss of OprD but not by derepression of AmpC; nevertheless, and as with other carbapenems, the impermeability-determined resistance caused by the loss of OprD corequired AmpC activity and was lost in OprD<sup>-</sup> mutants also lacking AmpC. The TEM, PSE, PER, and OXA enzymes did not significantly protect *P. aeruginosa* PU21 against the activity of doripenem, whereas MICs of  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  were seen for clinical isolates with VIM and IMP metallo- $\beta$ -lactamases. Resistant mutants seemed to be harder to select with doripenem than with other carbapenems (or noncarbapenems), and the fold increases in the MICs were smaller for the resistant mutants. Single-step doripenem mutants were mostly resistant only to carbapenems and had lost OprD; multistep mutants had broader resistance, implying the presence of additional mechanisms, putatively including up-regulated efflux. Most mutants selected with aminoglycosides and quinolones had little or no cross-resistance to carbapenems, including doripenem.

## Emergencia *in vivo* de aislados no-sensibles\* de *P. aeruginosa*

¿Qué pasaría en una comparación doripenem-meropenem?



\*No sensibles (doripenem e imipenem) = CMI  $\geq$  8 mg/L

Total no-sensibles (NS) = NS al inicio + emergencia de NS

<sup>†</sup> $P < 0.05$ , mMITT\* population.

mMITT = población con intención de tratamiento  
modificado microbiológicamente

Data on file. Dori-10. Janssen-Cilag



Figure 2

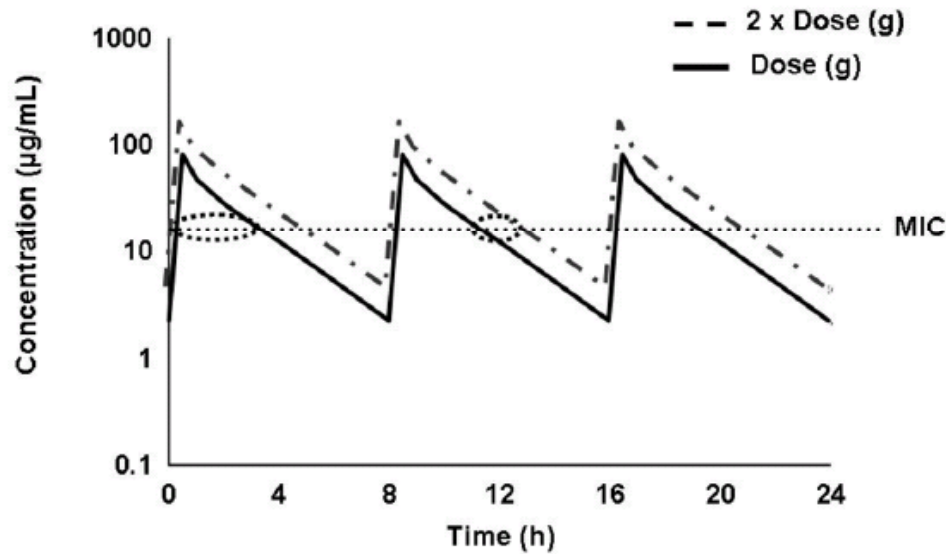
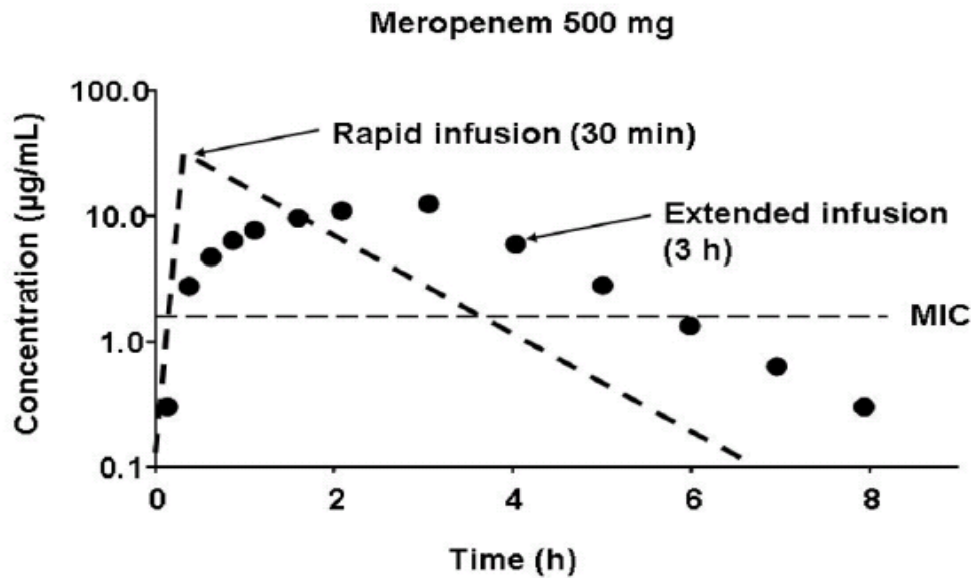
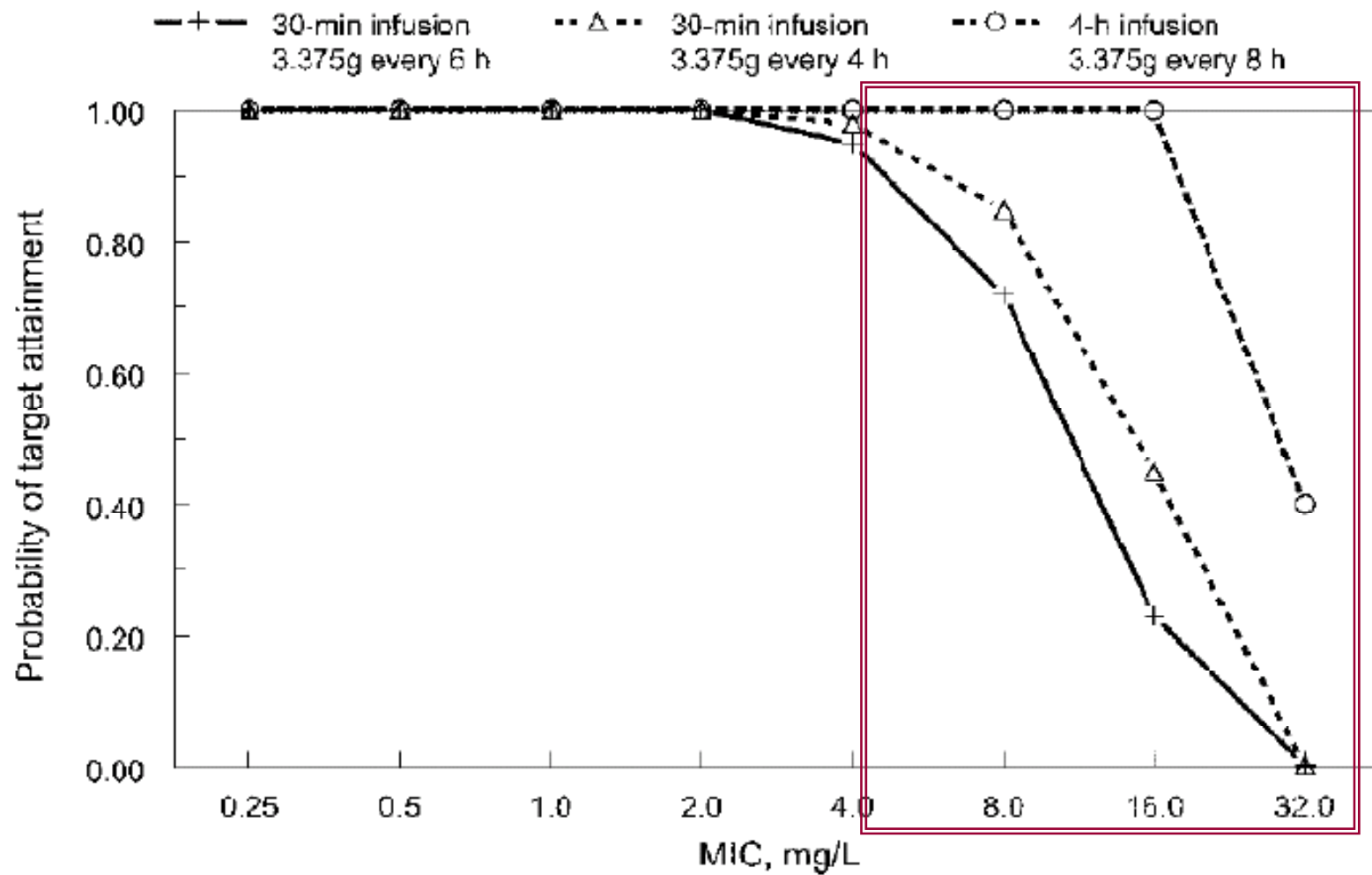


Figure 3

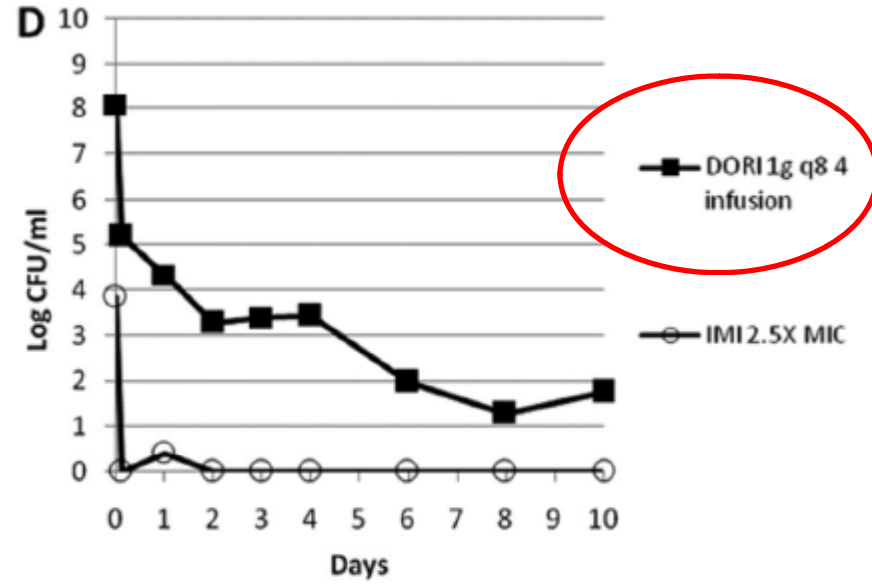
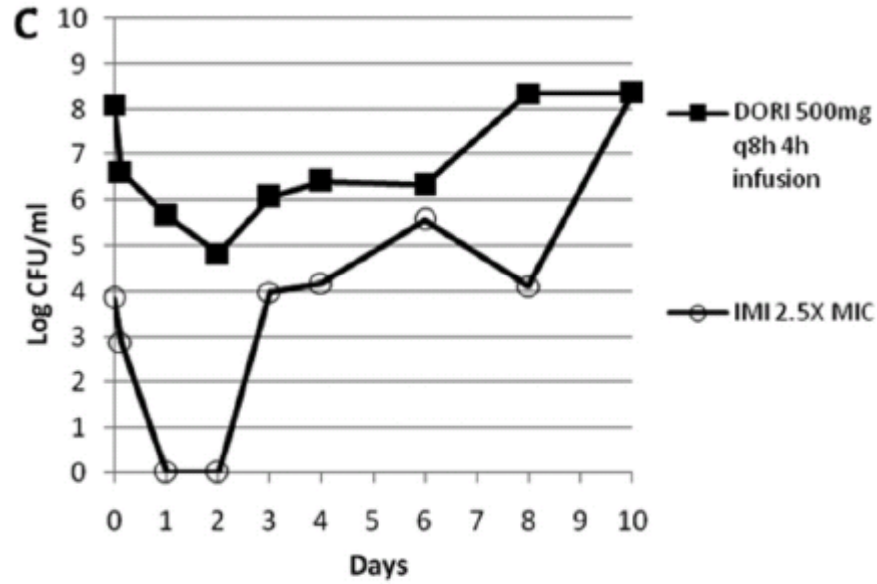


Incrementar la dosis es menos eficiente desde el punto de vista farmacodinámico que realizar una infusión más lenta, en el caso de los beta-lactámicos

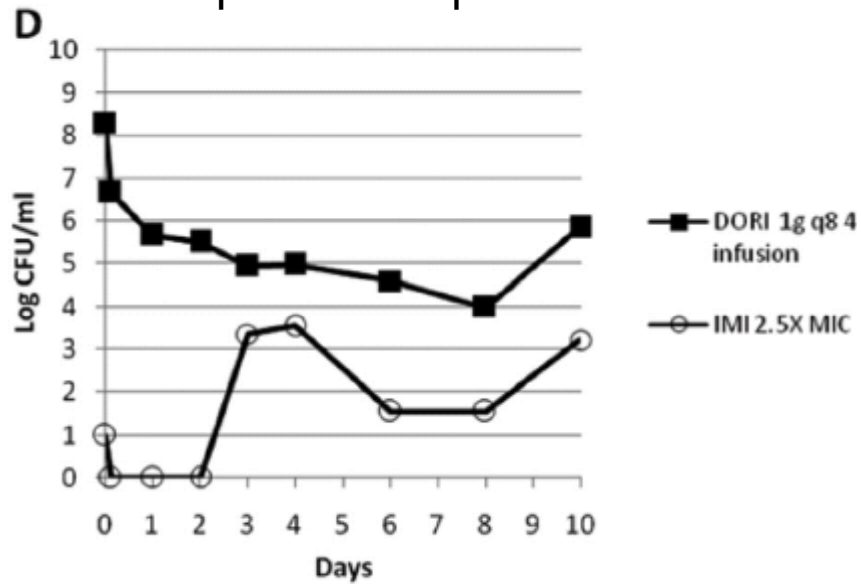
DP. Nicolau. Crit Care :



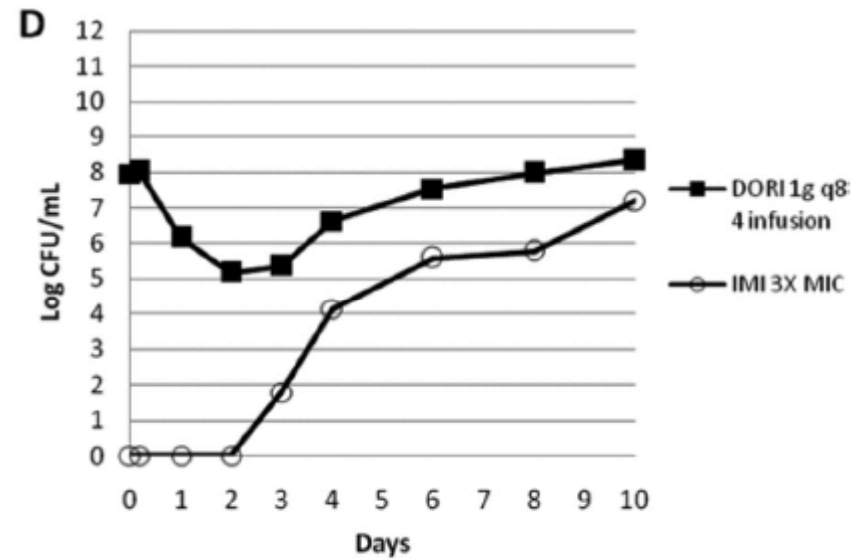
## Cepa "salvaje"



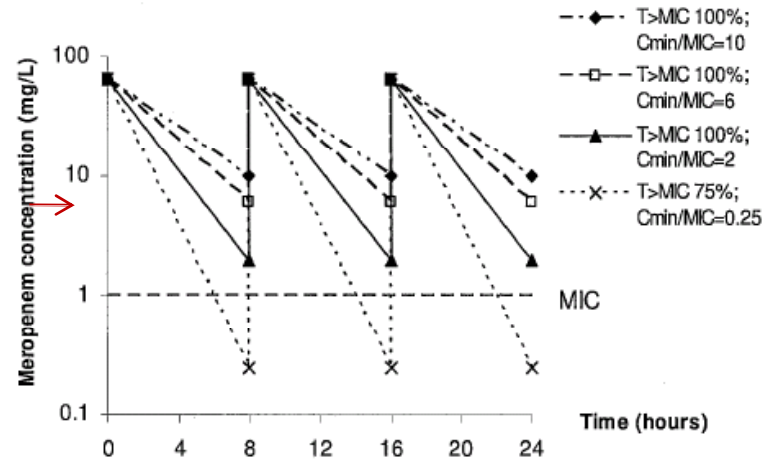
## AmpC "desreprimida"



## OprD "downregulated"

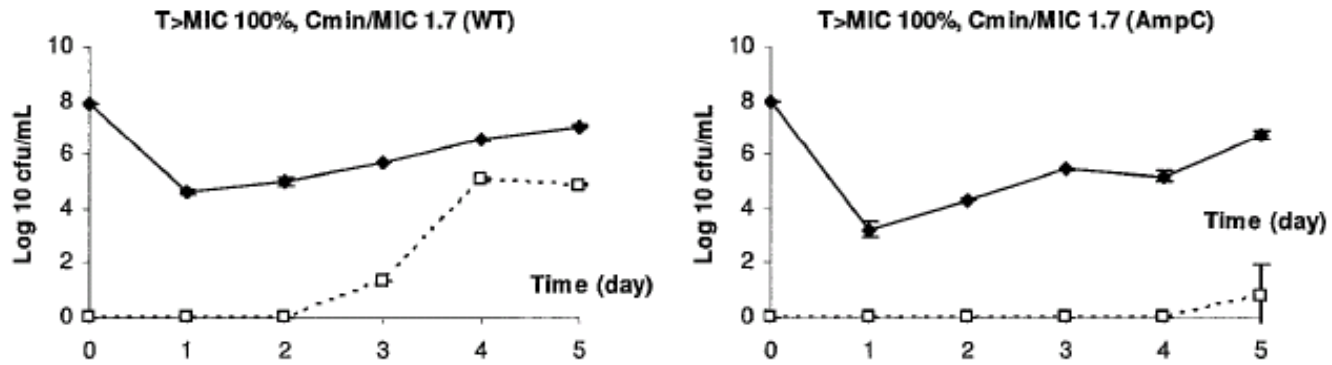


Optimización de Meropenem para suprimir la aparición de resistencias en *P.aeruginosa*

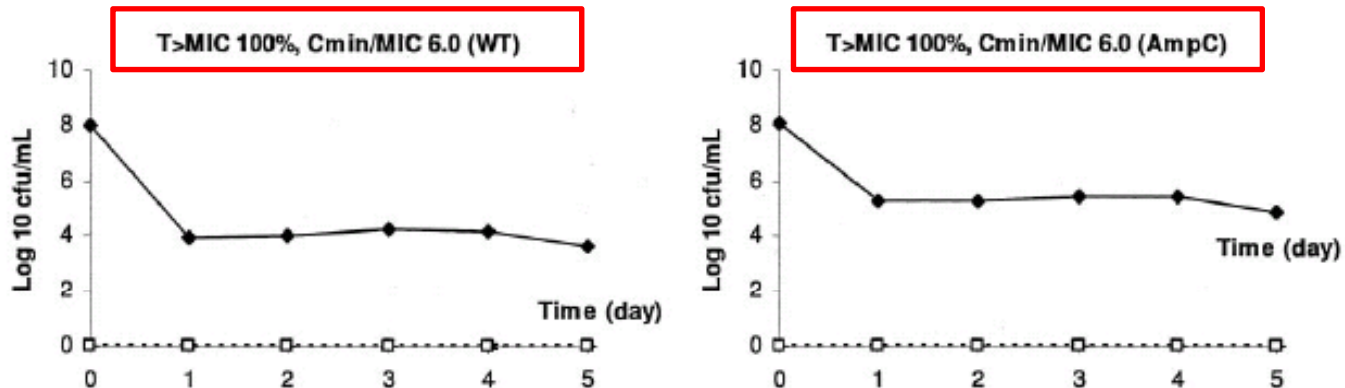


Tam ACh 2005

C



D



# Síntesis

---

- Es conveniente disponer de ertapenem, cuyo perfil microbiológico es “inferior” para tratar de infecciones producidas por enterobacterias resistentes a cefalosporinas
  - Posología cómoda
  - Menor presión selectiva
  
- Es razonable (pero no imprescindible) mantener imipenem
  - Infecciones polimicrobianas con implicación de *E. faecalis*
  - Coste inferior
  - Debería evitarse en NAV

# Síntesis

---

- Es necesario disponer de meropenem o doripenem
  - Evidente mejor perfil frente a *P.aeruginosa* que imipenem
  - Mejor perfil de seguridad que imipenem
  
- Disponer de ambos resulta redundante y puede condicionar incremento del consumo debido a la competencia comercial

# Síntesis

---

## A favor

- ❑ Posibles ventajas en la selección de resistencias en *P.aeruginosa*
- ❑ Tal vez permita tratar cepas concretas de *A.baumannii* (oxa 58) imipenem-R
- ❑ Quizá permitiría rescatar algunas infecciones por *P.aeruginosa* mediante la optimización farmacodinámica

## En contra

- ❑ No dispone de registro en importantes indicaciones
- ❑ Menos datos de seguridad
- ❑ También puede emplearse la optimización PK/PD con Meropenem
- ❑ Doripenem no vence mecanismos específicos de resistencia a carbapenémicos
- ❑ Coste algo superior