

Carbapeneme im Vergleich – Stellenwert von Doripenem

Michael Kresken, Rheinbach, Sabine Decker-Burgard, Neuss, Bernd Drewelow, Jolanta Majcher-Peszynska, Rostock, Mathias W.R. Pletz, Tobias Welte, Hannover

Doripenem besitzt, wie die anderen in Deutschland verfügbaren Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem, Meropenem), ein sehr breites antibakterielles Wirkungsspektrum. Imipenem, das erste Carbapenem, wurde 1984 in Deutschland eingeführt. Es wird relativ schnell von einer renalen Dehydropeptidase (DHP-1) inaktiviert und daher mit Cilastatin, einem Inhibitor der DHP-1, kombiniert. Die drei anderen Carbapeneme weisen jeweils eine 1- β -Methylgruppe am Beta-Lactam-Ring auf, die den Substanzen eine deutlich höhere Stabilität gegen DHP-1 verleiht. Die Carbapeneme besitzen den gleichen Wirkungsmechanismus wie andere Beta-Lactame; sie blockieren durch Bindung an die Penicillin-Bindeproteine (PBPs) die Zellwandsynthese. Eine Resistenz gegen Carbapeneme kann auf Veränderungen in den PBPs, dem Erwerb von Beta-Lactamasen mit hoher Aktivität gegen Carbapeneme (z. B. Metallo-Beta-Lactamasen), unzureichender Membranpenetration und/oder erhöhtem Efflux beruhen.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Doripenem sind weitgehend mit denen der anderen Carbapeneme vergleichbar. Dabei vereint Doripenem die hohe Aktivität von Imipenem gegen grampositive Erreger und von Meropenem gegen gramnegative Erreger. Jedoch sind Carbapeneme unwirksam gegen *Enterococcus faecium*, Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* und sogenannte „atypische Erreger“ (*Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.). Ertapenem besitzt außerdem keine ausreichende Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus faecalis*. In Untersuchungen zur Resistenzentwicklung bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigte Doripenem in vitro ein niedrigeres Potenzial zur Selektion resistenter Mutanten als Imipenem und Meropenem.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Doripenem, Imipenem und Meropenem beträgt jeweils etwa eine Stunde, während Ertapenem eine Halbwertszeit von vier Stunden aufweist. Aus diesem Grund ist Ertapenem als einziges Carbapenem zur einmal täglichen Dosierung zugelassen. Die Carbapeneme zeigen, wie andere Beta-Lactame, eine überwiegend zeitabhängige bakterizide Wirkung, weshalb die Dauer der freien Plasmakonzentration oberhalb der MHK ($T > MHK$) den höchsten prädiktiven Wert für die Beurteilung der mikrobiologischen und klinischen Wirksamkeit besitzt. Doripenem besitzt in der gebrauchsfertigen Lösung eine Stabilität von bis zu 12 Stunden und ist das einzige Carbapenem, das für eine Infusionsdauer von 4 Stunden zugelassen ist.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Doripenem sind nosokomiale Pneumonien (einschließlich Beatmungspneumonien), komplizierte intraabdominelle Infektionen sowie komplizierte Harnwegsinfektionen. In den durchgeführten klinischen Studien erwies sich Doripenem als mindestens ebenso wirksam wie die jeweilige Vergleichsmedikation. Bei den Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie zeigte Doripenem jedoch einen pharmakoökonomischen Vorteil gegenüber Imipenem. Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen von Doripenem unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der anderen Carbapeneme.

Prof. Dr. Michael Kresken, Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach, E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Dr. Sabine Decker-Burgard, Therapeutic Area Internal Medicine & Pain, Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss

Prof. Dr. Bernd Drewelow, Dr. Jolanta Majcher-Peszynska, Institut für Klinische Pharmakologie, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Rostock, Schillingallee 70, 18057 Rostock

Priv.-Doz. Dr. Mathias W.R. Pletz, Prof. Dr. Tobias Welte, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Eingang des Manuskripts: 22. April 2010

Eingang des überarbeiteten Manuskripts: 4. August 2010

Schwere Nebenwirkungen wie Krampfanfälle wurden nur in Einzelfällen beobachtet. An Ratten zeigte Doripenem ein geringeres konvulsives Potenzial als Imipenem und Meropenem.

Der Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten hat in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund der im Vergleich zu anderen Antibiotikaklassen günstigen Resistenzentwicklung bei gramnegativen Bakterien deutlich zugenommen. Jedoch geht mit einem zunehmenden Carbapenem-Verbrauch, wie bei anderen Antibiotika, das Risiko einher, dass die Zahl der resistenten Erreger rasch zunehmen wird. Dies wäre ein Dilemma, da in den nächsten Jahren keine adäquaten alternativen Antibiotika auf den Markt kommen werden. Zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter der Therapie ist auf eine ausreichende Dosierung zu achten. Zudem sollte die Therapie mit einem Carbapenem so schnell wie möglich auf ein Antibiotikum mit schmalerem Wirkungsspektrum deeskaliert werden, wenn die mikrobiologischen Befunde dies erlauben.

Schlüsselwörter: Carbapeneme, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem

Chemother J 2010;19:131–49.

Doripenem ist das jüngste parenteral applizierbare Antibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme. Es ist in Deutschland seit August 2008 auf dem Markt erhältlich. Mit der Einführung stellt sich die Frage, inwiefern sich Doripenem von den bereits früher auf dem deutschen Markt verfügbaren Carbapenemen (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) unterscheidet. In dieser Arbeit werden die wichtigsten Eigenschaften von Doripenem im Vergleich zu den drei anderen Carbapenemen skizziert.

Die Übersicht beginnt mit einer kurzen Beschreibung der wichtigsten Resistenzrends in Deutschland, die sich allerdings auf die Darstellung bei gramnegativen Erregern von Hospitalinfektionen gegenüber Breitspektrum-Antibiotika beschränkt, da das primäre Einsatzgebiet von Doripenem die kalkulierte Therapie von Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von gramnegativen Bakterien, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, ist. Es folgen ein Rückblick auf die Entwicklung der Carbapeneme, eine ausführliche Charakterisierung der wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften von Doripenem im Vergleich zu den anderen verfügbaren Carbapenemen, eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse über die Wirksamkeit von Doripenem aus den klinischen Prüfungen in den zugelassenen Indikationen sowie ein Überblick über das Nebenwirkungsprofil der Carbapeneme. Abschließend werden erste pharmakoökonomische Daten zum Einsatz von Doripenem vorgestellt.

Resistenzrends bei gramnegativen Bakterien gegen Breitspektrum-Antibiotika

Alle Angaben zur Resistenzentwicklung in dieser Arbeit basieren auf den aktuellen Grenzwerten des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Tab. 1) [32]. Der Anteil von gramnegativen Bakterien mit Resistenz gegen Antibiotika, die häufig zur kalkulierten initialen Behandlung von Hospitalinfektionen verwendet werden (d. h. Beta-Lactame und Fluorchinolone) hat wäh-

rend der letzten 10 bis 15 Jahre auch in Deutschland zum Teil erheblich zugenommen. Nach den Angaben der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG-Resistenzstudie; www.p-e-g.de/resistenz) stieg die Resistenzhäufigkeit bei *Escherichia coli* gegen Fluorchinolone (Testsubstanz Ciprofloxacin) in dem Zeitraum zwischen 1995 und 2007 von 5 % auf 26 %. Gleichzeitig war eine deutliche Zunahme der Rate von Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-(ESBL-)bildenden Isolaten von 1 % auf 10 % auffällig. ESBL vermögen, entsprechend der Einteilung der PEG [83], unter anderem die Cephalosporine der Gruppen 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon), 3b (Ceftazidim), 4 (Cefepim, Cefpirom [in Deutschland nicht im Handel]) und 5 (Ceftobiprol [bisher u. a. in Kanada, der Schweiz und Russland zugelassen]), zu hydrolysieren. Bei *Klebsiella pneumoniae* erhöhte sich der Anteil von ESBL-bildenden Stämmen von 4 % auf 10 %, mit einem Spitzenwert von 13 % im Jahr 2001. In der Blutkulturstudie der PEG von 2006/2007 betrug der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Cefotaxim oder Ciprofloxacin 8 % bzw. 32 % bei *Escherichia coli* und 15 % bzw. 18 % bei *Klebsiella pneumoniae* [6].

Bei *Pseudomonas aeruginosa* war in dem Zeitraum von 1995 bis 2007 eine Zunahme der Resistenz gegen Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam festzustellen. Dabei war der Resistenzanstieg bei Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich besonders deutlich und nahm für Ceftazidim von 9 % auf 18 % und für Piperacillin/Tazobactam von 10 % auf 21 % zu. Demgegenüber variierte die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin zwischen 17 % und 27 %, wobei im Jahr 2004 die höchste Rate zu beobachten war. Vor 1990 hatte der Anteil Ciprofloxacin-resistenter Stämme an allen *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten noch weniger als 3 % betragen. Von den *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten der Blutkulturstudie 2006/2007 waren 13 % gegen Ceftazidim, 17 % gegen Piperacillin/Tazobactam und 27 % gegen Ciprofloxacin resistent [6].

Die Stämme der *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe weisen nicht nur von Natur aus eine Resistenz gegen zahlreiche

Tab. 1. EUCAST-Grenzwerte für Carbapeneme [32]

Erreger	Sensibel $\leq x$ [mg/l]/resistent $> y$ [mg/l]			
	Doripenem	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Enterobacteriaceae	1/4	0,5/1	2/8 ^a	2/8
Pseudomonas	1/4	–	4/8 ^b	2/8
Acinetobacter	1/4	–	2/8	2/8
Staphylococcus	Hinweis ^c	Hinweis ^c	Hinweis ^c	Hinweis ^c
Enterococcus	–	–	4/8	–
Streptococcus A,B,C,G	Hinweis ^d	Hinweis ^d	Hinweis ^d	Hinweis ^d
S. pneumoniae	1/1 ^{e,f}	0,5/0,5 ^{e,f,g}	2/2 ^{e,f}	2/2 ^e
Andere Streptokokken	1/1 ^f	0,5/0,5 ^f	2/2 ^f	2/2 ^f
H. influenzae	1/1 ^{e,f}	0,5/0,5 ^{e,f,g}	2/2 ^{e,f}	2/2 ^{e,f}
M. catarrhalis	1/1 ^f	0,5/0,5 ^f	2/2 ^f	2/2 ^f
N. gonorrhoeae	IE	IE	IE	IE
N. meningitidis	IE	–	–	0,25/0,25 ^f
Gramnegative Anaerobier	1/1	1/1	2/8	2/8
Grampositive Anaerobier	1/1	1/1	2/8	2/8
Nicht-Spezies-spezifischer Grenzwert	1/4	0,5/1	2/8	2/8

IE: insufficient evidence. Es liegen keine ausreichenden Belege vor, dass Infektionen durch Erreger der betreffenden Spezies erfolgreich behandelt werden können.

^a Die Genera Proteus und Morganella wurden als „poor target“ in Bezug auf die Aktivität von Imipenem eingestuft.

^b Die Grenzwerte beruhen auf einer Dosierung von 4x 1g pro Tag.

^c Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen Carbapeneme erschließt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin.

^d Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegen Carbapeneme erschließt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin.

^e Die Grenzwerte gelten nicht für Erreger der Meningitis.

^f Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) oberhalb des Grenzwertes sind extrem selten oder wurden bisher nicht berichtet.

^g Meropenem ist das einzige Carbapenem mit einer Zulassung zur Behandlung der Meningitis. Die Grenzwerte sind $\leq 0,25$ mg/l (sensibel) und > 1 mg/l (resistent).

Penicilline und Cephalosporine, sondern häufig auch eine erworbene Resistenz gegen Fluorchinolone und Aminoglykoside auf. In der PEG-Resistenzstudie von 2007 zeigten 23 % der untersuchten Isolate eine Resistenz gegen Ciprofloxacin und 15 % gegen Gentamicin. Die Resistenzsituation bei den wichtigsten gramnegativen Bakterienarten gegen Carbapeneme wird in einem späteren Abschnitt dargestellt. Im Vergleich zum Ausmaß der Resistenzentwicklung fällt die Zahl der Neueinführungen von Antibiotika mit Aktivität gegen gramnegative Erreger in den letzten zehn Jahren bescheiden aus. Die einzige echte Innovation stellt Tigecyclin dar, das aufgrund fehlender Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa aber nicht für die kalkulierte Therapie von Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von Pseudomonas aeruginosa in Betracht kommt. Tigecyclin zeigt eine Pharmakokinetik, die durch ein hohes Verteilungsvolumen und niedrige Plasmakonzentrationen charakterisiert ist [29]. Deshalb wurde empfohlen, Tigecyclin zurückhaltend in der Behandlung von invasiven Infektionen durch Erreger mit MHK-Werten von ≥ 1 mg/l zu verwenden [4, 75]. Die Einsatz-

möglichkeiten von Tigecyclin bei schweren Infektionen werden auch dadurch geschmälert, dass bei Infektionen durch Acinetobacter baumannii und Klebsiella pneumoniae eine Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich ist [4, 51]. Der Nutzen von Tigecyclin in der Behandlung von Beatmungspneumonien ist bisher nicht hinreichend geklärt. Eine erste Studie zeigte eine Unterlegenheit von Tigecyclin (in der Dosierung von 100 mg als Anfangsdosis gefolgt von 50 mg) gegenüber Imipenem [64]. Eine Studie mit höherer Dosierung soll folgen.

Historie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Das Grundgerüst der Carbapeneme entspricht dem der Penicilline. Der Bicyclus der Carbapeneme unterscheidet sich von dem der Penicilline (6-Aminopenicillansäure) jedoch dadurch, dass das Schwefelatom des Penamrings durch Kohlenstoff ersetzt ist und sich zwischen den Positionen 2 und 3 eine Doppelbindung befindet (Abb. 1). Ein weiteres Merkmal der Carbapeneme ist die im Vergleich zu den Penicillinen und Cephalosporinen hohe Stabilität gegen Hydrolyse durch die meisten Beta-Lactamasen, die auf die Hydroxyethyl-Gruppe in 5,6-trans-Stellung zurückzuführen ist [69, 104]. Bei den weniger stabilen Penicillinen und Cephalosporinen findet sich an dieser Position eine Acylamino-Gruppe in cis-Stellung.

Als erstes Carbapenem wurde Imipenem 1984 in Deutschland eingeführt. Imipenem wird relativ schnell von einer renalen Dipeptidase (Dehydropeptidase-1, DHP-1) inaktiviert und daher mit Cilastatin, einem Inhibitor der DHP-1, kombiniert [38, 57, 104]. Die später eingeführten Carbapeneme weisen jeweils eine 1- β -Methylgruppe am Beta-Lactam-Ring auf, die den Substanzen eine deutlich höhere Stabilität gegen DHP-1 verleiht. Meropenem, das sich von Imipenem auch durch die Pyrrolidinyl-Seitenkette an Position 2 unterscheidet, wurde 1995 in die Therapie eingeführt [37, 59,

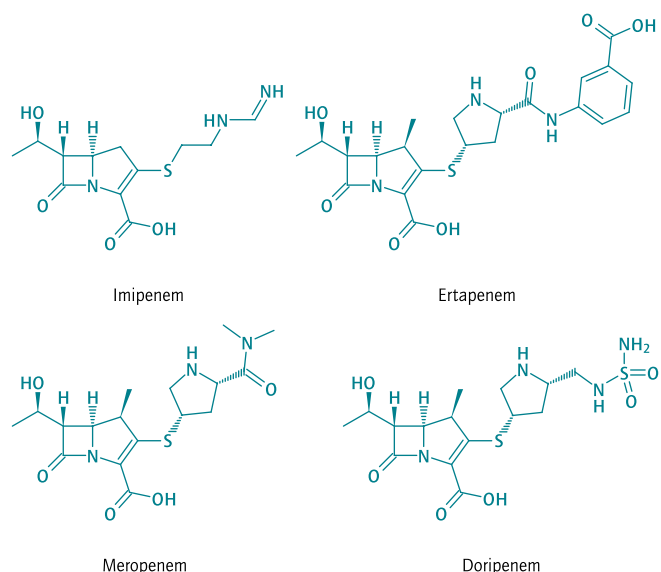


Abb. 1. Strukturformeln von Imipenem, Ertapenem, Meropenem und Doripenem

104]. Die Seitenkette soll für die im Vergleich zum Imipenem erhöhte Aktivität gegen gramnegative Bakterien, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, verantwortlich sein [104]. *Ertapenem* kam 2002 auf den deutschen Markt und unterscheidet sich von Meropenem durch die meta-substituierte Benzoessäure-Gruppe an Position 2 [36, 59, 104]. Diese Substitution bedingt ein höheres Molekulargewicht sowie eine stärkere Lipophilie des Moleküls und führt bei physiologischem pH zu einer insgesamt negativen Ladung am Benzenring [104]. Die Ionisation des Benzenrings ist für die im Vergleich zu den anderen Carbapenemen ungewöhnliche Pharmakokinetik von Ertapenem (hohe Plasma-Eiweißbindung, längere Eliminations-Halbwertszeit) verantwortlich [44, 59]. Das größere und stärker negativ geladene Ertapenem-Molekül penetriert wahrscheinlich langsamer durch die gramnegative Zellwand als Meropenem [59]. *Doripenem*, das aufgrund einer Sulfamoyl-aminomethyl-pyrrolidinylthio-Seitenkette an Position 2 eine ausgewogene Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*) besitzt [47], hat kürzlich in der Europäischen Union eine Zulassung zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien (und als einziges Carbapenem auch explizit für Beatmungspneumonien), komplizierten intraabdominellen Infektionen sowie komplizierten Harnwegsinfektionen erhalten.

Wirkungsmechanismus

Die Carbapeneme besitzen den gleichen Wirkungsmechanismus wie andere Beta-Lactame. Sie blockieren durch Bindung an die *Penicillin-Bindeproteine* (PBP) die Quervernetzung (Transpeptidierung) der Peptidoglykan(Murein)-Ketten und damit die Zellwandsynthese. Bei gramnegativen Bakterien besteht eine Wechselwirkung mit allen essenziellen PBPs. Die schnelle und im Vergleich zu den Penicillinen und Cephalosporinen stärkere bakterizide Wirkung der Carbapeneme resultiert sehr wahrscheinlich aus der höheren Affinität zu PBP 1a und 1b [59, 104].

Die Differenzen in der In-vitro-Aktivität zwischen den einzelnen Carbapenemen basieren zum Teil auf Unterschieden im Hinblick auf die Affinität zu PBP 2 und 3. Imipenem zeigte bei *Pseudomonas aeruginosa* eine gleich hohe Affinität zu beiden PBPs, während bei *Escherichia coli* eine höhere Affinität zu PBP 2 besteht [24, 103]. Ertapenem und Meropenem binden bei *Escherichia coli* gleichfalls primär an PBP 2, jedoch ist deren Affinität zu PBP 3 höher als die von Imipenem [24, 52, 103]. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist die Bindungsaffinität von Meropenem zu beiden PBPs 3- bis 10fach höher als die von Imipenem [24, 103]. Doripenem zeigte bei *Escherichia coli*, wie Ertapenem und Meropenem, die höchste Affinität zu PBP 2 [24]. Das Ausmaß der Affinität zu PBP 3 lag zwischen dem von Imipenem und Meropenem [24]. Bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigte Doripenem eine vergleichbar hohe Bindungsaffinität zu den PBPs wie Meropenem [24].

Alle Carbapeneme binden mit hoher Affinität an die PBPs von *Streptococcus pneumoniae* [25]. Imipenem bindet zudem mit hoher Affinität an die Bindeproteine 1, 2, 3 und 4 von *Staphylococcus aureus*. Demgegenüber war die Affinität von Meropenem zu den PBPs 1, 2 und 4 etwas und die zu

PBP 3 deutlich geringer als die von Imipenem [52, 90]. Für Doripenem liegen keine entsprechenden Untersuchungen an *Staphylococcus aureus* vor. Die In-vitro-Aktivität von Doripenem gegen *Staphylococcus aureus* ist jedoch vergleichbar mit der von Imipenem [9, 39, 41].

Pharmakodynamik

Die Carbapeneme zeigen, wie die anderen Beta-Lactame, einen überwiegend *zeitabhängigen bakteriziden Effekt* [22]. Demgegenüber sind die Fluorchinolone und Aminoglykoside konzentrationsabhängig bakterizid wirksam [22], das heißt, deren antibakterielle Wirkung lässt sich über einen großen Konzentrationsbereich steigern, während die maximal bakterizide Wirkung der Beta-Lactame bereits bei Konzentrationen erreicht ist, die dem 4- bis 5fachen der MHK entsprechen [21]. Die Unterschiede in der konzentrationsabhängigen Wirkung spiegeln sich auch in den pharmakodynamischen Parametern wider, die am besten mit der klinischen Wirksamkeit korrelieren. Bei den Antibiotika mit konzentrationsabhängiger Wirkung, wie den Fluorchinolonen und den Aminoglykosiden, korrelieren die Parameter C_{max}/MHK und AUC/MHK am besten mit dem klinischen Erfolg, während bei den Beta-Lactamen die Dauer der Plasmakonzentration oberhalb der MHK ($t_c > MHK$, $\%T > MHK$, $T > MHK$) den höchsten prädiktiven Wert für die Beurteilung der Wirksamkeit besitzt. Dabei werden jeweils die freien Wirkstoffspiegel im Plasma betrachtet. Zur Erreichung eines bakteriostatischen Effekts muss $T > MHK$ bei den Penicillinen und Cephalosporinen 30 bis 40 % des Dosierungsintervalls betragen, während bei den Carbapenemen 20 bis 25 % ausreichen. Wenn das Ziel die Maximierung der bakteriziden Wirkung ist, erhöht sich $T > MHK$ auf 60 bis 70 % bei den Cephalosporinen, circa 50 % bei den Penicillinen und 30 bis 40 % bei den Carbapenemen [22, 27]. Die Unterschiede im Optimum von $T > MHK$ zwischen den Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen spiegeln auch das uneinheitliche Absterbeverhalten der Erreger unter der Einwirkung von Antibiotika dieser drei Gruppen wider [22]. Die im Vergleich zu den Penicillinen und Cephalosporinen stärkere bakterizide Wirkung der Carbapeneme resultiert sehr wahrscheinlich aus der bereits erwähnten höheren Affinität zu PBP 1a und 1b [59, 104]. Die höhere Affinität zu diesen beiden PBPs ist möglicherweise auch die Erklärung für die Beobachtung, dass Carbapeneme einen stärkeren *postantibiotischen Effekt* (PAE) ausüben als Penicilline und Cephalosporine. Unter dem PAE versteht man die Dauer der antibakteriellen Wirkung, die nach dem Entfernen des Antibiotikums fortbesteht.

Wirkenspektrum

Doripenem besitzt, wie die anderen Carbapeneme, ein sehr breites antibakterielles Wirkspektrum, das eine Aktivität gegen die meisten aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie Anaerobier einschließt. Alle Carbapeneme sind aber, wie andere Beta-Lactame, unwirksam gegen sogenannte „atypische Erreger“ (*Chlamydia* spp.,

Chlamydophila spp., Legionella spp., Mycoplasma spp.). In den Tabellen 2 bis 4 werden die $MHK_{50/90}$ -Werte aus der Übersichtsarbeit von Zhanel et al., die aus den gepoolten Daten von 18 Studien für Doripenem, Ertapenem, Imipenem und Meropenem ermittelt wurden, wiedergegeben [104]. Abbildungen 2a–d zeigen die kumulative Verteilung der MHK-Werte von Doripenem im Vergleich zu Ertapenem, Imipenem und Meropenem für Wildtyp-Isolate von vier klinisch wichtigen gramnegativen Bakterienspezies, die der EUCAST-Datenbank entnommen wurden [33]. Als Wildtypen werden diejenigen Stämme einer Bakterienspezies bezeichnet, die keine verminderte Empfindlichkeit aufgrund von Mutation oder Aufnahme von Fremd-DNS gegen das betreffende Antibiotikum erworben haben.

Grampositive Bakterien

Alle vier in Deutschland auf dem Markt verfügbaren Carbapeneme zeigen Aktivität in vitro gegen grampositive Bakterien, mit MHK_{90} -Werten von ≤ 1 mg/l für die meisten klinisch relevanten Erreger, einschließlich Methicillin(Oxacillin)-sensibler Isolate von Staphylococcus aureus (MSSA) sowie Penicillin-sensibler und -resistenter Pneumokokken (PSSP und PRSP) (Tab. 2) [39, 104]. Leider erlauben nur wenige Studien einen direkten Vergleich der Aktivität der vier Substanzen, wobei die $MHK_{50/90}$ -Werte von Imipenem oft mit $\leq 0,5$ mg/l angegeben werden. Die Aktivität von Doripenem gegen Staphylokokken und Streptokokken war in den Studien, in denen ein direkter Vergleich mit den anderen drei Carbapenemen möglich war, in etwa so hoch wie die von Imipenem und höher als die von Ertapenem beziehungsweise Meropenem [9, 41, 49]. Die MHK-Werte von Doripenem für Enterococcus faecalis liegen meist bei 4 bis 8 mg/l, im Vergleich zu 1 bis 4 mg/l für Imipenem, 4 bis 16 mg/l für Meropenem und 8 bis 16 mg/l für Ertapenem [39, 104]. Alle Carbapeneme weisen aufgrund der geringen Affinität zu PBP-5 bzw. PBP-2a keine klinisch relevante Aktivität gegen

Enterococcus faecium und Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) auf [39, 104].

Gramnegative Bakterien

Im Hinblick auf die In-vitro-Aktivität gegen gramnegative Erreger bestehen zum Teil größere Unterschiede zwischen den vier Carbapenemen (Tab. 3). Ertapenem besitzt mit MHK_{90} -Werten von > 8 mg/l keine klinisch bedeutsame Aktivität gegen Acinetobacter spp. und Pseudomonas aeruginosa [104]. Die MHK-Werte von Imipenem sind für die meisten gramnegativen Spezies deutlich höher als die von Doripenem und Meropenem [9, 16, 41, 49], wobei das EUCAST die Genera Proteus und Morganella als „poor targets“ in Bezug auf die Aktivität von Imipenem eingestuft hat [32]. Doripenem und Meropenem zeigen eine vergleichbare Aktivität gegen die meisten gramnegativen Erreger mit MHK_{90} -Werten von $\leq 0,5$ mg/l, wobei die Aktivität von Doripenem gegen Pseudomonas aeruginosa etwas höher ist als die von Meropenem [9, 16, 40, 49, 72]. Eine Überlegenheit zu Gunsten von Doripenem zeigte sich auch gegenüber mukoiden und nicht-mukoiden Pseudomonas-aeruginosa-Isolaten von Patienten mit zystischer Fibrose [18, 94]. Alle vier Carbapeneme besitzen keine klinisch relevante Aktivität gegen Stenotrophomonas maltophilia [104].

Aktuelle In-vitro-Daten aus Deutschland

Die COMPACT-Studie (Comparative activity of carbapenem testing) ist eine europaweite Studie zum Vergleich der Empfindlichkeit gramnegativer Bakterienisolate gegenüber Doripenem, Imipenem und Meropenem, die in dem Zeitraum 2008/2009 von hospitalisierten Patienten mit intraabdominellen Infektionen, nosokomialen Pneumonien oder bakteriämisch verlaufenden Infektionen isoliert wurden. An der Studie waren auch sieben mikrobiologische Labore aus Deutschland mit insgesamt 363 zwischen Mai und Juli 2008 gesammelten Bakterienstämmen (165 Pseudomonas

Tab. 2. Vergleichende In-vitro-Aktivität von Doripenem gegen grampositive aerobe Bakterien*

Erreger	Doripenem		Ertapenem		Imipenem		Meropenem	
	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Staphylococcus aureus (MS)	0,06	0,06	0,12	0,25	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$	0,12	0,12
S. aureus (MR)	16	16	8	> 32	32	32	16	32
S. epidermidis	0,03	0,06	0,25	0,25	0,016	0,016	0,12	0,12
Streptococcus pyogenes	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$
S. agalactiae	0,016	0,016	0,03	0,06	0,016	0,016	0,03	0,06
S. pneumoniae (PS)	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	0,015	0,015	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$	$\leq 0,008$
S. pneumoniae (PI)	0,12	0,25	0,25	1	0,06	0,12	0,12	0,5
S. pneumoniae (PR)	0,5	1	1	2	0,5	1	0,5	1
Enterococcus faecalis	4	8	8	16	1	4	8	16
E. faecium	> 16	> 16	> 16	> 16	> 8	> 8	> 16	> 16
Listeria monocytogenes	k.A.	k.A.	0,25	0,5	0,03	0,12	0,12	0,12

*Daten aus der Übersichtsarbeit von Zhanel et al. [104], die aus den gepoolten Daten von 18 Studien für Doripenem, Ertapenem, Imipenem und Meropenem ermittelt wurden.

MS: Methicillin-sensibel; MR: Methicillin-resistent; PS: Penicillin-sensibel; PI: Penicillin-intermediär; PR: Penicillin-resistent; k.A.: keine Angabe

Tab. 3. Vergleichende In-vitro-Aktivität von Doripenem gegen gramnegative aerobe Bakterien*

Erreger	Doripenem		Ertapenem		Imipenem		Meropenem	
	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Acinetobacter spp.	0,25	1	4	>8	0,25	0,25	0,25	1
Citrobacter freundii	0,03	0,03	≤0,015	≤0,015	1	1	≤0,015	0,03
Enterobacter aerogenes	0,06	0,12	≤0,015	0,06	2	2	0,03	0,06
E. cloacae	0,03	0,06	≤0,015	0,06	0,5	2	0,03	0,06
Escherichia coli	0,03	0,03	≤0,06	≤0,06	≤0,5	≤0,5	0,016	0,03
E. coli (ESBL)	0,03	0,06	≤0,06	0,25	≤0,5	≤0,5	0,03	0,06
Haemophilus influenzae	0,12	0,5	0,06	0,12	1	4	0,06	0,25
Klebsiella pneumoniae	0,03	0,06	≤0,06	≤0,06	0,25	1	0,03	0,03
K. pneumoniae (ESBL)	0,06	0,12	≤0,06	0,5	0,5	1	0,03	0,12
K. oxytoca	0,03	0,06	≤0,015	≤0,015	0,25	0,5	0,03	0,03
Moraxella catarrhalis	0,016	0,03	0,008	0,008	0,06	0,12	≤0,008	≤0,008
Morganella morganii	0,25	0,5	≤0,015	0,03	4	4	0,06	0,12
Neisseria gonorrhoeae	k. A.	k. A.	0,008	0,03	k. A.	0,016	k. A.	k. A.
Proteus mirabilis	0,12	0,25	≤0,06	≤0,06	1	2	0,06	0,06
P. vulgaris	0,25	0,5	0,06	0,25	2	4	0,12	0,12
Pseudomonas aeruginosa	0,5	8	>8	>8	1	>8	0,5	16
Salmonella spp.	0,06	0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,5	≤0,5	0,03	0,03
Serratia marcescens	0,12	0,25	0,03	0,12	1	2	0,06	0,06
Shigella spp.	0,03	0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,5	≤0,5	0,03	0,03
Stenotrophomonas maltophilia	>16	>16	>8	>8	>8	>8	>16	>16

* Daten aus der Übersichtsarbeit von Zhanel et al. [104], die aus den gepoolten Daten von 13 Studien für Doripenem, Ertapenem, Imipenem und Meropenem ermittelt wurden.

ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Bildner; k. A.: keine Angabe

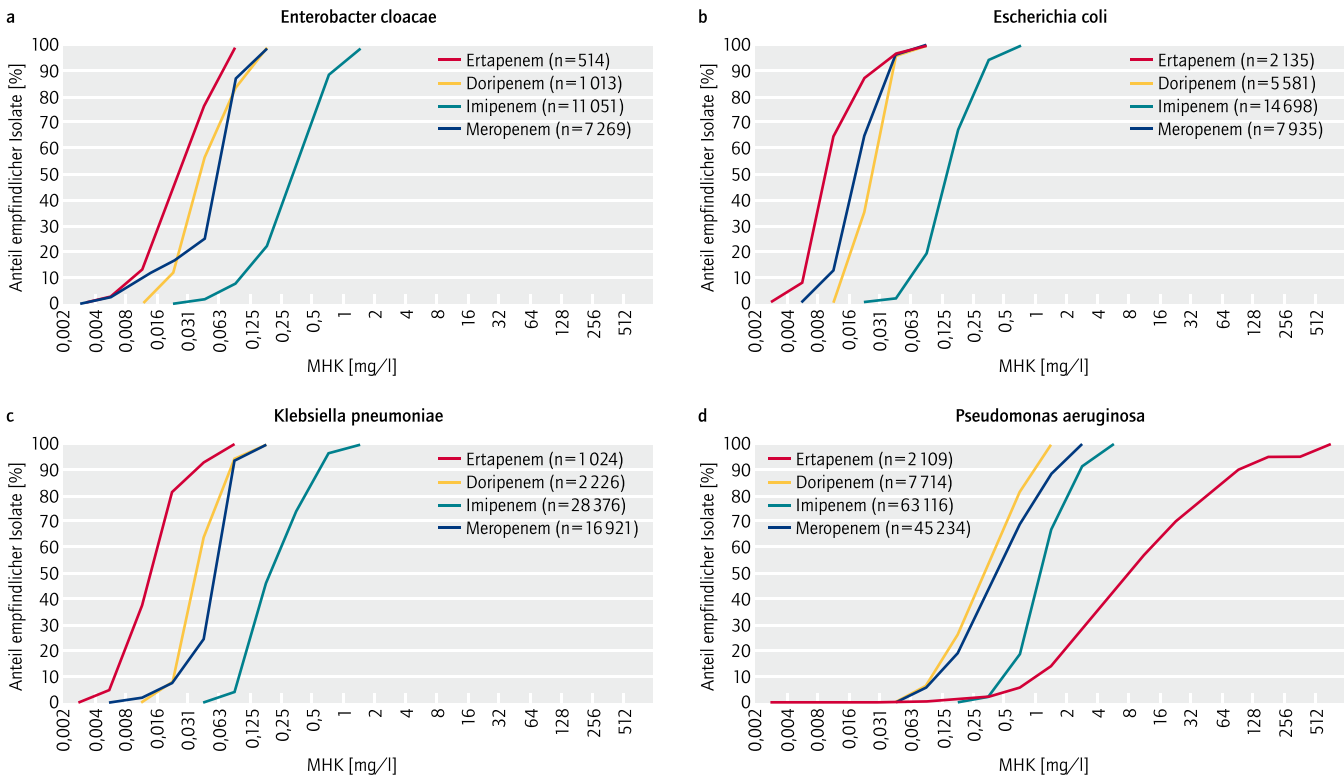


Abb. 2a-d: Kumulative Verteilung der MHK-Werte von Doripenem im Vergleich zu Ertapenem, Imipenem und Meropenem für Wildtypisolate von vier klinisch wichtigen gramnegativen Bakterienspezies (Daten aus der EUCAST-Datenbank [33])

spp., 167 Enterobacteriaceae, 31 andere gramnegative Bakterien) beteiligt. Die minimalen Hemmkonzentrationen wurden mit dem E-test® ermittelt [71]. Doripenem und Meropenem (MHK₉₀-Werte: 0,06 mg/l) zeigten jeweils eine höhere In-vitro-Aktivität als Imipenem (0,5 mg/l) gegen Enterobacteriaceae (37,1 % *E. coli*, 22,8 % *Klebsiella* spp., 18,0 % *Enterobacter* spp. und 10,8 % *Proteus* spp.), während Doripenem die beste Aktivität gegen *Pseudomonas* spp. besaß (MHK₉₀-Werte: Doripenem 4 mg/l, Meropenem 16 mg/l und Imipenem 32 mg/l). Dabei zeigten 54,9 % der 164 *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme eine höhere Empfindlichkeit gegen Doripenem als gegen Meropenem und 93,3 % eine höhere Empfindlichkeit gegen Doripenem als gegen Imipenem. Eine im Vergleich zu Meropenem geringere Empfindlichkeit gegenüber Doripenem lag nur bei zwei Stämmen (1,2 %) vor.

AmpC- und ESBL-Bildner

Carbapeneme besitzen eine hohe Stabilität gegen die Hydrolyse durch die meisten Beta-Lactamasen [69, 104]. Dabei kommt der Unempfindlichkeit gegenüber ESBL vom Typ CTX-M, TEM und SHV sowie AmpC-Beta-Lactamasen die größte klinische Bedeutung zu [78].

AmpC-Beta-Lactamasen sind bei vielen gramnegativen Bakterien, beispielsweise *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* oder *Morganella morganii*, weit verbreitet. Sie vermitteln eine Resistenz gegen Penicilline, Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen sowie die meisten Cephalosporine, wenn eine ausreichende Menge an Enzym produziert wird [48]. Bei *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae (außer *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp.) liegen sie meist als induzierbare chromosomal kodierte Enzyme vor. Die konstitutive Überexpression wird durch Mutationen erreicht. AmpC-Beta-Lactamasen finden sich aber auch auf Plasmiden, vor allem bei *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. [48]. In der PEG-Resistenzstudie von 2007 lag der Anteil der Stämme mit (AmpC-bedingter) verminderter Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der Gruppen 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) und 3b (Ceftazidim) bei *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* und *Morganella morganii* meist zwischen 40 % und 50 % [55]. ESBLs vermögen auch Cephalosporine der Gruppen 4 (Cefepim, Cefpirom) und 5 (Ceftobiprol) zu hydrolysieren [74]. Sie werden meist bei *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. beobachtet, kommen aber auch bei anderen Enterobacteriaceae-Spezies vor. Wie bereits dargelegt wurde, hat hierzulande der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp bei beiden Bakterienarten auf ≥ 10 % zugenommen.

Doripenem, Imipenem und Meropenem zeigten jeweils eine annähernd gleiche In-vitro-Aktivität gegen ESBL-bildende und nicht-ESBL-bildende Isolate von *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp., während Ertapenem zum Teil um bis zu vier Stufen höhere MHK₉₀-Werte gegen ESBL-Bildner als gegen Nicht-ESBL-Bildner aufwies [40, 41, 50, 67, 104]. Dabei erwiesen sich Doripenem und Meropenem als die aktivsten Substanzen mit MHK₉₀-Werten von 0,03 mg/l bis 0,12 mg/l für ESBL-Bildner. Demgegenüber streuten die MHK₉₀-Werte von Ertapenem zwischen 0,25 mg/l und 0,5 mg/l [40, 41, 50, 67, 104]. Das Wirkungsspektrum der Carbapeneme umfasst auch Isolate von *Escherichia coli*, die eine ESBL vom Typ

CTX-M produzieren [50, 78]. In Deutschland ist CTX-M-15 zurzeit die am weitesten verbreitete ESBL bei *Escherichia coli*.

In einer neueren spanischen Studie fanden sich unter 201 ESBL-bildenden Isolaten von *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* keine Carbapenem-resistenten Stämme. Demgegenüber zeigten 96 % der Isolate eine Resistenz gegen Ciprofloxacin, 27,4 % gegen Piperacillin/Tazobactam, 5 % gegen Amikacin und 52,5 % gegen Tobramycin. Die MHK₉₀-Werte von Doripenem, Imipenem und Meropenem lagen bei 0,12 mg/l, 0,5 mg/l bzw. $\leq 0,5$ mg/l [7].

Doripenem, Imipenem und Meropenem zeigten auch eine gute Aktivität gegen AmpC-bildende Stämme von *Enterobacter* spp. und *Serratia marcescens*. Der Anstieg der MHK₉₀-Werte betrug maximal zwei Verdünnungsstufen im Vergleich zu wildtypischen Stämmen, während die MHK₉₀-Werte von Ertapenem um vier Stufen erhöht waren und mit 4 mg/l (*Enterobacter* spp.) bzw. 2 mg/l (*Serratia marcescens*) jeweils im resistenten Bereich lagen [50]. Der EUCAST-Grenzwert von Ertapenem für sensible Enterobacteriaceae liegt bei 0,5 mg/l [32].

Anaerobier

Doripenem zeigt, wie die anderen Carbapeneme, durchweg gute Aktivität gegen Anaerobier [42, 104]. Die MHK₉₀-Werte liegen meist bei ≤ 2 mg/l. Die geringste Empfindlichkeit gegen Carbapeneme weisen *Clostridium difficile* und *Lactobacillus* spp. auf (Tab. 4).

Resistenzmechanismen gegen Carbapeneme

Eine Resistenz bei grampositiven Bakterien wird ausschließlich durch Mutationen in den vorhandenen PBP oder durch Erwerb eines neuen PBP mit reduzierter Affinität zu Carbapenemen (z. B. PBP2a bei MRSA) vermittelt. Demgegenüber kann die Ursache für eine Resistenz bei gramnegativen Bakterien auf der Hydrolyse durch bestimmte Beta-Lactamasen (Carbapenemasen), veränderten PBPs, unzureichendem Influx (aufgrund verminderter Penetration der Carbapenem-Moleküle durch die äußere Membran) und/oder erhöhtem Efflux beruhen. Meist sind mehrere Mechanismen gleichzeitig an der Ausprägung der Resistenz beteiligt.

Einige Spezies wie *Stenotrophomonas maltophilia* verfügen bereits von Natur aus über Carbapenemasen, während die Carbapenemasen bei wildtypisch sensiblen Bakterien-spezies meist auf übertragbaren genetischen Elementen lokalisiert sind [104]. Zu den Carbapenem-hydrolysierenden Enzymen gehören die Klasse-B-Metallo-Beta-Lactamasen (MBL, z. B. vom Typ IMP oder VIM), einige Klasse-A-Carbapenemasen (z. B. KPC, bestimmte GES-Varianten) sowie einige Beta-Lactamasen der Klasse D (OXA-23-Gruppe, OXA-24-Gruppe, OXA-48, OXA-58-Gruppe). Letztere finden sich primär bei *Acinetobacter* spp. [98, 104]. MBL können alle Beta-Lactame hydrolysieren, außer Monobactame. Klasse-A-Carbapenemasen wie KPC besitzen gleichfalls ein breites Wirkspektrum. Sie inaktivieren auch das Monobactam Aztreonam, während die OXA-Carbapenemasen nur eine geringe hydrolytische Aktivität gegen Ceftazidim und Aztreonam besitzen.

Tab. 4. Vergleichende In-vitro-Aktivität von Doripenem gegen anaerobe Bakterien*

Erreger	Doripenem		Ertapenem		Imipenem		Meropenem	
	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]
Bacteroides fragilis	0,5	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,12	0,5
B.-fragilis-Gruppe	0,5	1	0,25	1	0,25	0,5	0,12	0,5
Clostridium difficile	1	2	4	4	2	4	2	4
C. perfringens	k.A.	k.A.	0,06	0,06	0,016	0,12	≤0,06	≤0,06
Fusobacterium spp.	0,03	1	0,03	1	0,12	1	0,03	0,12
Lactobacillus spp.	k.A.	k.A.	2	>16	0,12	8	0,25	>16
Peptostreptococcus spp.	k.A.	k.A.	0,06	0,12	0,03	0,06	0,03	0,12
Prevotella spp.	0,12	0,25	0,25	4	0,03	0,5	0,12	0,25

*Daten aus der Übersichtsarbeit von Zhanel et al. [104], die aus den gepoolten Daten von 8 Studien für Doripenem, Ertapenem, Imipenem und Meropenem ermittelt wurden; k.A.: keine Angabe

Verminderter Influx und erhöhter Efflux sind weitere wichtige Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien. Ertapenem besitzt aufgrund einer vergleichsweise geringen Penetration durch die äußere Membran und einer vermutlich erhöhten Affinität für Effluxpumpen keine klinisch signifikante Aktivität gegen *Pseudomonas* spp. [104]. Die verminderte Expression beziehungsweise der Verlust des *Carbapenem-spezifischen Porins OprD* bei *Pseudomonas aeruginosa* und (seltener) bei Enterobacteriaceae vermittelt aber auch eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Doripenem, Imipenem und Meropenem. Eine signifikante Resistenz wurde aber meist nur gegen Imipenem beobachtet [70, 81, 93]. In einer Untersuchung zur In-vitro-Aktivität von Doripenem, Imipenem und Meropenem gegen zehn Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* mit verminderter Expression von *OprD* zeigte Doripenem eine 2- bis 4fach höhere Aktivität als Meropenem und eine 2- bis 16fach höhere Aktivität als Imipenem [81]. Eine geringgradige Resistenz gegen Doripenem (MHK 8 mg/l) kann jedoch bei Stämmen mit fehlender Expression von *OprD* und gleichzeitig konstitutiver Expression von *AmpC* vorkommen [70].

Pseudomonas aeruginosa verfügt über eine Reihe von *Effluxpumpen* [58, 89]. Die am besten untersuchten Pumpen, die eine Resistenz gegen Antibiotika vermitteln, sind MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN und MexXY aus der RND (resistance nodulation cell division)-Gruppe. Keine der Pumpen erkennt Imipenem als Substrat, während Doripenem und Meropenem von MexAB-OprM, MecCD-OprJ und MexEF-OprN aus der Zelle hinausgepumpt werden [58, 65]. In einer Studie von Tanimoto und Mitarbeiter zeigten die untersuchten Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* mit erhöhter Expression von MexAB-OprM und/oder verminderter Expression von *OprD* eine höhere Empfindlichkeit gegen Doripenem als gegen Meropenem. Die MHK-Werte von Doripenem betragen 0,4 bis 3,1 mg/l im Vergleich zu 1,6 bis 12,5 mg/l für Meropenem. Die erhöhte Expression von MexAB-OprM führte gleichzeitig auch zu einem Anstieg der MHK-Werte von Ciprofloxacin und Ofloxacin [93].

In zwei Studien mit *Pseudomonas aeruginosa* wurde berichtet, dass Doripenem in vitro ein geringeres Potenzial zur Selektion von resistenten Mutanten besitzt als Imipenem,

Meropenem und andere Antibiotika [70, 81]. Die unter Doripenem selektierten Ein-Schritt-Mutanten wiesen lediglich Resistenz gegen Carbapeneme und den Verlust von *OprD* auf, wohingegen Mehr-Schritt-Mutanten, vermutlich aufgrund von erhöhtem Efflux, auch eine verminderte Empfindlichkeit gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika zeigten [70]. Wenn Doripenem mit Gentamicin kombiniert wurde, konnte die Selektion resistenter Mutanten von *Pseudomonas aeruginosa* hinausgezögert werden [46].

Resistenzsituation bei gramnegativen Bakterien gegen Carbapeneme

Im Vergleich zu vielen anderen Antibiotikaklassen stellt sich die Resistenzsituation bei den Carbapenemen in Deutschland (noch) günstig dar. In der PEG-Resistenzstudie von 2007 lagen bei den Enterobacteriaceae-Spezies die für Ertapenem, Imipenem und Meropenem ermittelten Sensibilitätsraten durchweg bei > 99 %. Für Doripenem, das in der Studie nicht getestet wurde, können gleich hohe Empfindlichkeitsraten vermutet werden. Demgegenüber wurden für Ertapenem bei *Enterobacter cloacae* und für Imipenem bei *Proteus mirabilis* mit 90 % bzw. 86 % geringere Sensibilitätsraten ermittelt [55]. Dabei gilt *Proteus mirabilis*, wie bereits ausgeführt wurde, als „poor target“ für Imipenem [28]. In der Blutkulturstudie der PEG von 2006/2007 wurden 8 von 190 *Enterobacter-cloacae*-Isolaten (4 %) als Meropenem-resistent bewertet [6]. Allerdings wurde in Deutschland auch bereits mehrfach über das Auftreten von anderen Enterobacteriaceae-Spezies (*Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*) mit verminderter Empfindlichkeit gegen Carbapeneme berichtet [1, 43, 76, 100, 101].

Von den *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten der PEG-Resistenzstudie waren 85 % sensibel gegenüber Imipenem und 88 % gegenüber Meropenem. Von den Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit wurden jedoch nur 7 % bzw. 3 % als resistent bewertet [55]. Die Isolate von Patienten auf Intensivstationen zeigten zu 77 % bzw. 80 % Sensibilität und zu 9 % bzw. 6 % eine Resistenz gegen Imipenem und Meropenem. *Acinetobacter-baumannii*-Isolate waren zu > 90 % sensibel und zu < 10 % resistent gegen die beiden Carbapeneme [55]. Blutkulturisolate von *Pseudomonas aeruginosa* und

Tab. 5. Vergleichende pharmakokinetische Parameter von Doripenem nach intravenöser Applikation einer Einzeldosis

Carbapenem	Dosis [g]	Dosierung	C _{max} * [mg/l]	AUC* [mg × h/l]	V _{ss} * [l]	t _{1/2} [h]	Proteinbindung [%]	Unverändert ausgeschieden [%]	Referenz
Doripenem	0,5	3 x täglich	20 (18)	44 (40)	13-21 (12-19)	1	9	75	[35]
Ertapenem	1	1 x täglich	155 (8-16)	572 (29)	8 (0,4)	4	85-95	38	[36]
Imipenem	0,5	3-4 x täglich	21-58 (17-46)	42 (34)	14-16 (11-13)	1	20	70 (mit Cilastatin)	[38]
Imipenem	1	3-4 x täglich	41-83 (33-66)	186 (149)					
Meropenem	0,5	3 x täglich	14-26 (14-25)	27-32 (26-31)	18-26 (18-25)	1	2	70	[37]
Meropenem	1	3 x täglich	39-58 (38-57)	66-77 (65-76)					

*freie Konzentrationen in Klammern

AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve

Acinetobacter baumannii zeigten zu 13 % bzw. 9 % eine Resistenz gegen Meropenem [6].

Pharmakokinetik und Dosierung

Von allen vier Carbapenemen stehen aufgrund der geringen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt nur parenterale Darreichungsformen zur intravenösen Applikation zur Verfügung. Eine Übersicht über die zugelassenen Dosierungen und pharmakokinetischen Parameter zeigt **Tabelle 5**. Für pharmakodynamische Analysen werden die freien Wirkstoffspiegel im Plasma im Verhältnis zur MHK betrachtet. Das Ausmaß der Bindung an humane Plasmaproteine variiert erheblich und beträgt für Meropenem circa 2 % [30, 37, 104], Doripenem circa 8 % [35, 104] und Imipenem circa 20 % [38, 88, 104]. Demgegenüber beträgt die Proteinbindung von Ertapenem aufgrund der physiko-chemischen Eigenschaften der Seitenkette an Position 2 des Beta-Lactam-Rings > 90 % [36, 59, 62, 104]. Die hohe Proteinbindung von Ertapenem ist vermutlich der Grund für die Eliminations-Halbwertszeit von vier Stunden [36, 59, 62, 104], die deutlich über den Halbwertszeiten (etwa eine Stunde) der drei übrigen Carbapeneme liegt [20, 30, 35, 37, 38, 104].

Die Elimination von Doripenem erfolgt primär unverändert über die Nieren. Die Wiederfindungsrate im Urin liegt bei rund 70 % [104]. Dieser Wert ist vergleichbar mit den entsprechenden Angaben für Imipenem (in Kombination von Cilastatin) [38] und Meropenem [37]. Bei Ertapenem ist die Urinwiederfindungsrate mit 38 % deutlich geringer [36].

Ertapenem ist das einzige Carbapenem, das aufgrund seiner Pharmakokinetik zur einmal täglichen Applikation zugelassen ist [36]. Die in der Europäischen Union zugelassene Standarddosis beträgt 1 g [36]. Die zugelassenen Standarddosierungen von Meropenem betragen 3-mal 500 mg täglich bzw. 3-mal 1 g täglich (Meningitis 3-mal 2 g täglich) [37]. Bei Imipenem erstreckt sich der Dosierungsbereich von 3-mal 500 mg täglich bis 4-mal 1 g täglich [38], wobei zur initialen kalkulierten Therapie von schweren Infektionen wie der nosokomialen Pneumonie eine Dosierung von

4-mal 500 mg täglich bzw. 3-mal 1 g täglich empfohlen wird [2]. Die Dosierung von Doripenem beträgt 3-mal 500 mg täglich [35]. Alle Carbapeneme können auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Dabei ist eine Anpassung der Dosis aufgrund der Bedeutung der renalen Clearance an den Grad der Nierenfunktionseinschränkung erforderlich. Die Dosierung von Ertapenem muss bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance (CL_{CR}) von ≤ 30 ml/min angepasst werden [36], während eine Anpassung der Dosierung von Doripenem und Meropenem bei Patienten mit einer CL_{CR} von ≤ 50 ml/min erforderlich ist [35, 37]. Die Dosierung von Imipenem muss wegen des höheren krampfauslösenden Potenzials sowohl dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung als auch dem Körpergewicht angepasst werden. Eine Dosisanpassung wird für Patienten mit einer CL_{CR} von ≤ 70 ml/min und/oder einem Körpergewicht von < 70 kg empfohlen [38]. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gilt für alle Carbapeneme, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Pharmakokinetik von Doripenem bei Patienten mit zystischer Fibrose war vergleichbar mit der bei gesunden Freiwilligen [19].

Verhältnis von Pharmakokinetik zur Pharmakodynamik (PK/PD)

Wie bereits darlegt wurde, ist die Wirksamkeit der Carbapeneme von dem Zeitraum abhängig, in dem die freien Plasmakonzentrationen über der MHK des Erregers liegen. Vor diesem Hintergrund sind für Beta-Lactame mit kurzer Eliminations-Halbwertszeit verschiedene Strategien zur Optimierung von T > MHK denkbar: Applikation einer höheren Dosis, Verkürzung des Dosierungsintervalls oder Verlängerung der Infusionsdauer. Von diesen Möglichkeiten stellt die *Verlängerung der Infusionsdauer* wahrscheinlich die sinnvollste Maßnahme dar. Die Infusionsdauer wird dabei aber durch die *Haltbarkeit der Infusionslösung* begrenzt. Die Stabilitätsdauer der gebrauchsfertigen Lösung bei Raumtemperatur beträgt für Imipenem 4 Stunden [38] und für

Doripenem, in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel, 4 bis 12 Stunden [35]. Die längste Haltbarkeit von Doripenem wird dabei mit isotonischer Natriumchloridlösung als Lösungsmittel erreicht [35]. Für Meropenem wird empfohlen, gebrauchsfertige Lösungen sofort zu verwenden. Dabei sollte die Zeit zwischen dem Beginn der Herstellung der Lösung und dem Ende der intravenösen Injektion oder Infusion eine Stunde nicht überschreiten [37].

Untersuchungen mit Meropenem unter Verwendung einer Infusionsdauer von 3 Stunden (extended Infusion) haben gezeigt, dass der Zeitraum des Dosierungsintervalls, in dem Plasmakonzentrationen oberhalb einer MHK von 4 mg/l lagen, mit einer Dosis von 500 mg von 30 % auf 43 % und mit einer Dosis von 2 g von 58 % auf 73 % erhöht werden konnte [23]. Auch mit Imipenem sind vergleichbare Untersuchungen durchgeführt worden [61, 80]. Gleichwohl ist die intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten hinaus bisher weder für Imipenem noch für Meropenem in Deutschland zugelassen und für Imipenem wegen der im Vergleich zu Doripenem geringen Stabilität bei Raumtemperatur (max. 4 Stunden) auch nicht ratsam. Doripenem ist indikationsbezogen für eine Infusion über 4 Stunden zugelassen [35].

Mit der Verwendung einer verlängerten Infusionsdauer steigt die Wahrscheinlichkeit, dass auch weniger sensible Erreger erfasst werden. Monte-Carlo-Simulationen mit pharmakokinetischen Daten von Doripenem aus klinischen Phase-I/II-Studien und den MHK-Werten für die Erreger aus den klinischen Phase-III-Studien haben gezeigt, dass das Ziel $T > \text{MHK}$ von 35 % des Dosierungsintervalls bei mehr als 90 % der Patienten mit nosokomialer Pneumonie, komplizierten Harnwegsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen erreicht wurde [35]. Ferner wurde gezeigt, dass bei Verwendung einer 1-stündigen Infusion mit 500 mg Doripenem (Standard) das Ziel $T > \text{MHK}$ von 35 % für Erreger mit einer MHK von 2 mg/l mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % erreicht wurde [8]. Bei schweren Infektionen und Infektionen durch gramnegative Erreger sollte das Ziel $T > \text{MHK}$ 45 % betragen. Dieses Ziel wurde bei einer 1-stündigen Infusion für Erreger mit einer MHK von 1 mg/l mit 99%iger Wahrscheinlichkeit erreicht, während die Wahrscheinlichkeit der Erreichbarkeit für Erreger mit MHK-Werten von 2 mg/l lediglich 25 % betrug. In diesem Fall ist die ebenfalls für Doripenem zugelassene Infusionsdauer von 4 Stunden besser geeignet. Sie führt dazu, dass auch Erreger mit MHK-Werten von 4 mg/l mit 90%iger Wahrscheinlichkeit erfasst werden [8]. Diese von PK/PD-Überlegungen abgeleiteten Grenzwerte müssen allerdings mit klinischen Daten abgeglichen werden.

Die in der COMPACT-Studie als Doripenem-resistent bewerteten Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* zeigten überwiegend MHK-Werte von 8 mg/l [72]. PK/PD-Überlegungen lassen den Schluss zu, dass das Ziel $T > \text{MHK}$ von 45 % für Erreger mit einer MHK von 8 mg/l mit 90%iger Wahrscheinlichkeit erreicht wird, wenn bei 4-stündiger Infusionsdauer eine Dosis von 1 g alle 8 Stunden verwendet wird [95]. Dieses Dosierungsschema wird zurzeit im Rahmen einer klinischen Studie bei Patienten mit Beatmungspneumonien geprüft [3].

Indikationen und klinischer Einsatz

Die Carbapeneme haben sich als eine wertvolle Substanzklasse in der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten bewährt. Dabei sind Imipenem und Meropenem die am besten etablierten Substanzen. Sie werden hauptsächlich zur kalkulierten Initialtherapie von Hospitalinfektionen mit Verdacht auf multiresistente Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, sowie bei Mischinfektionen empfohlen [97]. Die Wirksamkeit der beiden Substanzen beruht auf zahlreichen Studien, die bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Infektionen, einschließlich intraabdominellen Infektionen, nosokomialer Pneumonie, Sepsis sowie febriler Neutropenie bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion durchgeführt wurden [104]. Meropenem ist zudem für die Therapie der Meningitis zugelassen [37]. Imipenem zeigt in vitro die höhere Aktivität gegen grampositive Bakterien, während Meropenem die höhere In-vitro-Aktivität gegen gramnegative Bakterien besitzt. Die Differenzen drücken sich aber meist nicht in einem größeren Unterschied in den bakteriologischen und klinischen Erfolgsraten zwischen beiden Substanzen aus. Jedoch hat ein von AstraZeneca durchgeführter systematischer Review von 27 randomisierten klinischen Studien an Patienten mit schweren Infektionen eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten von Meropenem in Bezug auf klinische und bakteriologische Wirksamkeit sowie Verträglichkeit ergeben [31]. Die Arbeit macht aber keine Aussagen zu den möglichen Ursachen für die gefundenen Unterschiede. Hier wäre beispielsweise eine Analyse der Daten, die zwischen Infektionen durch grampositive und gramnegative Erreger differenziert, nutzbringend gewesen. Zudem war der Vorteil von Meropenem in Bezug auf die Verträglichkeit nicht mehr statistisch signifikant, wenn neun weitere zunächst nicht berücksichtigte Studien in die Auswertung einbezogen wurden. Ein signifikanter Unterschied in der Letalität zwischen den beiden Therapiegruppen konnte nicht gezeigt werden.

Ertapenem ist aufgrund der fehlenden Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* und andere nichtfermentierende gramnegative Bakterien nicht für die kalkulierte Therapie von Hospitalinfektionen geeignet. Das Einsatzgebiet von Ertapenem sind ambulant erworbene leichte bis mittelschwere Infektionen in den zugelassenen Indikationen bei Verdacht auf ESBL-bildende Enterobacteriaceae.

Wirksamkeit von Doripenem im Rahmen der klinischen Prüfung

Doripenem wurde zur Therapie von nosokomialen Pneumonien (und als einziges Carbapenem auch explizit für Beatmungspneumonien), komplizierten intraabdominellen Infektionen sowie komplizierten Harnwegsinfektionen zugelassen. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den jeweiligen Indikationsgebieten kurz dargestellt.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Im Rahmen einer prospektiven Doppelblind-Studie (DORI-05) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dori-

penem mit der von Levofloxacin verglichen [73]. Insgesamt wurden 753 Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis in die Studie eingezogen. Die Patienten erhielten entweder 500 mg Doripenem i.v. alle 8 Stunden oder 250 mg Levofloxacin i.v. alle 24 Stunden. Die Infusionsdauer betrug jeweils eine Stunde. In beiden Studienarmen war bei klinischer Besserung nach drei Tagen ein Wechsel von der parenteralen auf eine orale Therapie mit Levofloxacin 250 mg alle 24 Stunden möglich. Das Behandlungsergebnis wurde erstmals 5 bis 11 Tage nach Gabe der letzten Dosis (test of cure, TOC) beurteilt; die Abschlussuntersuchung (late follow-up) erfolgte 28 bis 35 Tage nach dem Ende der Behandlung.

In beiden Studienarmen wies jeweils etwa die Hälfte der Patienten eine Pyelonephritis beziehungsweise komplizierte Harnwegsinfektionen auf. Die demographischen Daten und klinischen Charakteristika der Patienten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Das primäre Studienziel bestand in der Bestimmung der mikrobiologischen Wirksamkeit (Reduktion der Keimzahl im Urin von $\geq 10^5$ auf $< 10^4$ Bakterien/ml) bei den mikrobiologisch auswertbaren Patienten zum Zeitpunkt TOC. Die Erfolgsraten (mikrobiologische Heilung) betragen 82,1 % (230/280 Patienten) in der Doripenem- und 83,4 % (221/265 Patienten) in der Levofloxacin-Gruppe (Unterschied: -1,3 %; 95%-KI -8,0/5,5). Die klinischen Heilungsraten zum Zeitpunkt TOC betragen 95,1 % für Doripenem und 90,2 % für Levofloxacin (Tab. 6). Eine zweite, nichtvergleichende Studie (DORI-06), deren Kriterien mit denjenigen von DORI-05 identisch waren, diente dazu, die Anzahl der mit Doripenem behandelten Patienten zu erhöhen. Die (bisher unveröffentlichten) Ergebnisse für Doripenem waren mit denjenigen der Studie DORI-05 vergleichbar (data submitted). Insgesamt belegen die Ergebnisse eine Nichtunterlegenheit von Doripenem gegenüber Levofloxacin bei der Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

In zwei Doppelblind-Studien mit identischem Design (DORI-07, DORI-08) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doripenem 500 mg i.v. (1-stündige Infusion) alle 8 Stunden im Vergleich zu Meropenem 1 g (Bolus) alle 8 Stunden i.v. untersucht. In beiden Studienarmen konnte die Medikation unter definierten Bedingungen für die klinische Besserung nach drei Tagen auf eine orale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure umgestellt werden.

Das Behandlungsergebnis wurde erstmals 7 bis 14 Tage (TOC) sowie 21 bis 60 Tage (late follow up) nach Behandlungsende bewertet. Das primäre Studienziel bestand in der Bestimmung der klinischen Erfolgsrate bei den mikrobiologisch auswertbaren Patienten zum Zeitpunkt TOC. Insgesamt waren die Daten von 634 der 962 randomisierten Patienten mikrobiologisch auswertbar (ME); davon erhielten 325 Patienten Doripenem und 309 Patienten Meropenem [86]. Häufigste Erreger waren Enterobacteriaceae (hauptsächlich *Escherichia coli*), grampositive Kokken und Anaerobier der *Bacteroides-fragilis*-Gruppe.

Die klinischen Erfolgsraten zum Zeitpunkt TOC betragen in der Studie DORI-07 85,9 % (Doripenem) bzw. 85,3 % (Meropenem) (Unterschied: 0,6 %; 95%-KI -7,7/9,0) [60]

(Tab. 6) und in der Studie DORI-08 83,3 % und 83,0 % (Unterschied: 0,3 %; 95%-KI -8,6/9,2) [63]. Wenn beide Studien zusammen ausgewertet wurden, betragen die klinischen Erfolgsraten bei den mikrobiologisch auswertbaren Patienten zum Zeitpunkt TOC 84,6 % (275/325) für Doripenem versus 84,1 % (260/309) für Meropenem (Unterschied: 0,5 %; 95% KI -5,5/6,4) [86].

Insgesamt belegen die Ergebnisse eine Nichtunterlegenheit von Doripenem gegenüber Meropenem. Rund 45 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine generalisierte Peritonitis und jeweils mehr als 25 % eine lokalisierte intraperitoneale Infektion beziehungsweise einen oder mehrere Abszesse auf. Die meisten Infektionen hatten ihren Ursprung im Appendix (> 60 %) gefolgt vom Kolon (etwa 20 %), den Gallenwegen und Dünndarm (je etwa 5 %). Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung der Infektionsart oder des organbezogenen Ursprungs zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den klinischen Erfolgsraten zwischen den Therapiegruppen. Die Auswertung der Erreger-bezogenen klinischen Wirksamkeit ergab weitgehende Übereinstimmung bei den Enterobacteriaceae, grampositiven Kokken und Anaerobiern. Demgegenüber zeigte sich bei *Pseudomonas aeruginosa* ein (statistisch nicht signifikanter) Trend zugunsten einer höheren Wirksamkeit von Doripenem mit einer Erfolgsrate von 85 % (34/40) im Vergleich zu 75 % (24/34) für Meropenem [86].

Nosokomiale Pneumonien

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Doripenem bei der Behandlung nosokomialer Pneumonien wurden ebenfalls zwei Studien durchgeführt (DORI-09, DORI-10).

Bei der Studie DORI-09 handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit Doripenem 500 mg (als 1-stündige Infusion) alle 8 Stunden im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam 4,5 g (als 30-minütige Infusion) alle 6 Stunden. Insgesamt wurden 448 Patienten mit nosokomialer Pneumonie in die Studie eingeschlossen [79]. In beiden Studienarmen durfte die Studienmedikation bei Verdacht auf Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa* mit Amikacin beziehungsweise bei Verdacht auf Beteiligung von MRSA mit Vancomycin kombiniert werden. Nach 3 Tagen war der Wechsel auf eine orale Behandlung mit Levofloxacin 750 mg einmal täglich möglich. Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte 7 bis 14 Tage betragen. Das Behandlungsergebnis wurde 6 bis 20 Tage (TOC) sowie 28 bis 35 Tage (late follow-up) nach Behandlungsende bewertet. Das primäre Studienziel bestand in der Bestimmung der klinischen Erfolgsrate bei den klinisch auswertbaren Patienten zum Zeitpunkt TOC.

Von den 448 Patienten wurden 225 in die Doripenem- und 223 in die Piperacillin/Tazobactam-Gruppe randomisiert (Intention-to-treat-Population). Davon erhielten zwei Patienten aus jeder Gruppe keine Studienmedikation. Die Zahl der klinisch auswertbaren Patienten betrug 134 in der Doripenem-Gruppe und 119 in der Vergleichsgruppe. Die demographischen Daten der Patienten beider Gruppen waren vergleichbar. Bei einem Viertel der Patienten lag der APACHE-II-Score über 15. Rund 20 % der Patienten wiesen eine beatmungsassoziierte Pneumonie auf; bei den restli-

Tab. 6. Phase-III-Studien mit Doripenem

Indikation	Medikation		Therapie- dauer [Tage]	Klinisches Ergebnis (Clinical Cure) zum Zeitpunkt TOC ^a in der klinisch auswertbaren (CE) Population		Klinisches Ergebnis (Clinical Cure) zum Zeitpunkt TOC ^a in der mikrobiologisch auswertbaren (ME) Population		Referenz
	Doripenem	Vergleichsmedikation		Doripenem	Vergleichsmedikation	Doripenem	Vergleichsmedika- tion	
Komplizierte Harnwegs- infektionen (DORI-05)	3 x tgl. 500 mg (Infusionsdauer 1 h) ^b	1 x tgl. 250 mg (Infusionsdau- er 1 h) ^b	10	272/286 (95,1%)	240/266 (90,2%)	221/271 (82,5%) ^d	229/253 (84,2%) ^d	NS [73]
Komplizierte intra- abdominale Infektionen (DORI-07)	3 x tgl. 500 mg (Infusionsdauer 1 h) ^b	3 x tgl. 1 g Meropenem (Bolusinjektion) ^b	5-14	163/188 (86,7%)	161/186 (86,6%)	140/163 (85,9%)	133/156 (85,3%)	NS [60]
Nosokomiale Pneumonie DORI-09)	3 x tgl. 500 mg (Infusionsdauer 1 h) ^b	4 x tgl. 4,5 g Piperacillin/ Tazobactam (Infusionsdauer 30 min) ^b	7-14	109/134 (81,3%)	95/119 (79,8%)	69/84 (82,1%)	65/83 (78,3%)	NS [79]
Beatmungspneumonie ^c (DORI-10)	3 x tgl. 500 mg (Infusionsdauer 4 h)	4 x tgl. 500 mg Imipenem (Infusionsdauer 30 min) oder 3 x tgl. 1 g Imipenem (Infusionsdauer 60 min)	7-14	86/126 (68,3%)	79/122 (64,8%)	80/116 (69,0%)	71/110 (64,5%)	NS [17]

NS: nicht signifikant

^a Test-of-Cure-Visite^b Nach 72 h Umstellung auf eine orale Folgetherapie möglich^c Beatmungsdauer und Krankenhausverweildauer waren unter der Therapie mit Doripenem signifikant kürzer [65].^d Klinisch und mikrobiologisch auswertbare Population

chen Patienten lag eine nicht-beatmungsassoziierte Early-Onset-Pneumonie vor.

Die bakteriologische Auswertung der Daten von den Patienten der modifizierten Intention-to-treat-Population (mMITT) ergab, dass 20 der 45 (44 %) bei Behandlungsbeginn isolierten *Klebsiella pneumoniae*-Stämme eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam zeigten, aber kein Stamm eine Doripenem-MHK von > 8 mg/l aufwies. Von den 52 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten waren 14 (27 %) gegen Piperacillin/Tazobactam resistent, aber nur 4 (8 %) hatten eine Doripenem-MHK von > 8 mg/l. Insgesamt wurden 51 Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie ausschließlich resistente Erreger nachgewiesen wurden, nicht in die klinisch auswertbare Population eingeschlossen.

Die Behandlungsdauer (Median) betrug in beiden Studienarmen 11 Tage. 59 % der Patienten wurden ausschließlich parenteral behandelt und 41 % erhielten eine Sequenztherapie (zunächst i.v., dann oral). Patienten mit ausschließlich parenteraler Therapie erhielten die Studienmedikation im Mittel (Median) über 10 Tage (Doripenem) beziehungsweise 9 Tage (Piperacillin/Tazobactam), während die Dauer der Sequenztherapie (Median) 12 Tage (7 Tage i.v., 5 Tage oral) betrug. Die weitaus größte Zahl der Patienten (78 % im Doripenem-Arm und 85 % im Pip/Tazo-Arm) erhielt aufgrund des Verdachts einer Beteiligung von *Pseudomonas* zusätzlich Amikacin. Die klinischen Erfolgsraten der klinisch auswertbaren Population betragen 81,3 % (109/134) in der Doripenem-Gruppe und 79,8 % (95/119) in der Vergleichsgruppe (Tab. 6). Die statistische Auswertung bei den klinisch auswertbaren Patienten bestätigte die Nichtunterlegenheit von Doripenem gegenüber der Vergleichsmedikation (Unterschied 1,5 %; 95%-KI $-9,1/12,1$ %). Subgruppenanalysen beispielsweise hinsichtlich Alter, Art der Pneumonie (\pm mechanische Beatmung), Schweregrad (APACHE-II-Score \leq oder > 15) oder ursächlichem Erreger ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Bei 3 % (7/214) der Patienten in der Doripenem-Gruppe und 6 % (13/208) in der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe wurden Superinfektionen nachgewiesen. Häufigste Erreger waren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* und MRSA.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat in einer Stellungnahme zu Meropenem die Auffassung vertreten, dass von der Wirksamkeit bei nosokomialer Pneumonie nicht auf die Wirksamkeit bei beatmungsassoziiierter Pneumonie extrapoliert werden kann. Grundlage für diese Einschätzung ist unter anderem die im Vergleich zur nosokomialen Pneumonie veränderte Beeinträchtigung des Allgemeinzustands bei Patienten mit beatmungsassoziiierter Pneumonie und damit die Prognose der Behandlung [34].

Mit Doripenem wurde eine weitere Zulassungsstudie (DORI-10) ausschließlich an Patienten mit beatmungsassoziiierter Pneumonie ($n = 531$) durchgeführt [17]. Design, Durchführung und zeitlicher Ablauf der Studie entsprachen weitgehend denen der Studie DORI-09. Hierbei wurde Doripenem 500 mg (als 4-stündige Infusion, „prolonged infusion“) alle 8 Stunden mit Imipenem 500 mg alle 6 Stunden (als 30-minütige Infusion) beziehungsweise 1 g alle 8 Stunden (als

1-stündige Infusion) verglichen. Wiederum durfte die Studienmedikation bei Verdacht auf Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa* oder MRSA mit Amikacin beziehungsweise Vancomycin kombiniert werden. Etwa die Hälfte der randomisierten Patienten (248/531) war klinisch auswertbar (126 in der Doripenem- und 122 in der Imipenem-Gruppe). Die Behandlungsdauer (Median) betrug 9 Tage. Im Doripenem-Arm erhielten außerdem 20 % der klinisch auswertbaren Patienten Amikacin wegen des Verdachts auf Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa* und 29 % Vancomycin wegen des Verdachts auf Beteiligung von MRSA. Im Imipenem-Arm erhielten 25 % eine zusätzliche Therapie mit Amikacin und 28 % mit Vancomycin. Bei 62 % der Patienten war kein zusätzliches Antibiotikum erforderlich.

Die bakteriologische Auswertung der Daten von den Patienten der modifizierten Intention-to-treat-Population (mMITT) ergab, dass bei Behandlungsbeginn alle 28 getesteten *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate im Doripenem-Arm eine Doripenem-MHK von ≤ 4 mg/l aufwiesen, während die Imipenem-MHK-Werte von 6 der 25 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate im Imipenem-Arm bei > 4 mg/l lagen. Unter den untersuchten Enterobacteriaceae fanden sich keine Stämme mit einer Doripenem-MHK von > 4 mg/l. Die klinischen Erfolgsraten der klinisch auswertbaren Population betragen 68,3 % (86/126) in der Doripenem-Gruppe und 64,8 % (79/122) in der Imipenem-Gruppe (Tab. 6). Auch hier lieferte die statistische Analyse einen Beweis für die Nichtunterlegenheit von Doripenem im Vergleich zu Imipenem (Unterschied 4 %; 95%-KI $-8,5/16,6$ %). Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Art der Pneumonie (early vs. late onset), Schweregrad (APACHE-II-Score \leq oder > 15) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die klinischen und mikrobiologischen Erfolgsraten bei Patienten mit *Pseudomonas*-Infektionen waren für Doripenem deutlich höher (80 %/65 %) als für Imipenem (43 %/36 %). Die Unterschiede waren aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch statistisch nicht signifikant.

Insgesamt erwies sich Doripenem in den durchgeführten klinischen Studien als mindestens ebenso wirksam wie die jeweilige Vergleichsmedikation (Tab. 6) [17, 60, 73, 79]. Inwieweit die derzeitige Dosierungsempfehlung von Doripenem (500 mg alle 8 Stunden) auch zur Behandlung von Patienten mit Mukoviszidose oder anderen speziellen Infektionen geeignet ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Doripenem unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der anderen Carbapeneme. In Tabelle 7 sind die häufigsten im Rahmen von Phase-III-Studien berichteten Nebenwirkungen zusammenfassend dargestellt. Dabei sind keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko durch Doripenem zu erkennen.

Die meisten Nebenwirkungen der Carbapeneme sind nur schwach ausgeprägt und selbstlimitierend. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Irritationen an der Infusionsstelle, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen sowie Juckreiz. Schwere Nebenwirkungen, die unter Carbapenem-Therapie gesehen

Tab. 7. Art und Häufigkeit (%) von Nebenwirkungen in Phase-III-Studien

Nebenwirkung	Komplizierte Harnwegsinfektionen ^a [73]		Komplizierte intraabdominale Infektionen ^a [60]		Nosokomiale Pneumonie ^b [79]		Beatmungspneumonie ^b [17]	
	Doripenem (n = 376)	Levofloxacin (n = 372)	Doripenem (n = 235)	Meropenem (n = 236)	Doripenem (n = 223)	Piperacillin/Tazobactam (n = 221)	Doripenem (n = 262)	Imipenem (n = 263)
Kopfschmerzen	5	3	2	1				
Diarrhö	4	6	6	5	2	2	2	3
Erbrechen			3	3			2	<1
Oberbauchbeschwerden	<1	2						
Übelkeit	3	2	7	1			1	2
Krampfanfälle					1	3	1	4
Phlebitis	2	3	3	2	1	<1		
Pilzinfektion			<1	2			1	<1
Exanthem (Haut)			3	0			2	<1
Anämie			2	<1				
Leberenzyme ↑			<1	3			5	2
γGT					3	2		
ALAT					2	<1		
ASAT					1	<1		
Orale Candidose			2	3				
Thrombozythämie					2	2		
Eosinophile Granulozyten ↑					1	<1		

a ≥ 2%

b ≥ 1%

Tab. 8. Hemmung der Bindung von radioaktiv markiertem Muscimol an GABA_A-Rezeptoren durch Carbapeneme [45]

	IC ₅₀ [mmol/l]*
Doripenem	46,44
Imipenem	0,48
Meropenem	15,63

*Mittlere Hemmkonzentration (Median) des Carbapenems

wurden, sind unter anderem Überempfindlichkeitsreaktionen und Krampfanfälle. Die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Carbapenemen wurde allgemein mit 3 % [12, 13, 99] und bei Patienten mit bekannter Penicillinallergie mit 9 bis 11 % [77, 85] angegeben. Der Vergleich verdeutlicht, dass Carbapeneme bei Patienten mit bekannter Penicillinallergie nur mit Vorsicht appliziert werden dürfen.

Carbapeneme können, wie andere Beta-Lactame, Krampfanfälle auslösen [5, 10, 28, 54, 102]. Dieser Zusammenhang wurde zunächst im Rahmen von Phase-III-Studien unter Imipenem [10], später auch unter Meropenem [37] und Ertapenem [59] beobachtet. Als eine wesentliche Ursache für die Krampfanfälle wird die direkte Hemmung der Bindung von Gamma-Aminobuttersäure an GABA_A-Rezeptoren vermutet [26, 84]. Dabei scheint die Seitenkette an der Position 2 des Penemrings für das konvulsive Potenzial verantwortlich zu sein [91]. Es verwundert daher nicht, dass sich die Carbapeneme hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit den GABA_A-Rezeptoren und ihres konvulsiven Potenzials voneinander unterscheiden. Horiuchi und Mitarbeiter zeigten in einer Untersuchung an Ratten, dass die Bindung von radioaktiv markiertem Muscimol an GABA_A-Rezeptoren durch Imipenem deutlich stärker beeinflusst werden konnte als durch Meropenem oder Doripenem. Doripenem zeigte den geringsten Effekt (Tab. 8) [45]. In den klinischen Studien traten unter der Therapie mit Doripenem bei den Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen (n = 1 332) keine Krampfanfälle auf. Bei den Patienten mit nosokomialer Pneumonie fand sich für Doripenem mit 1,2 % (6/485) eine niedrigere Inzidenz von Krampfanfällen als unter Imipenem (3,8 % [10/263]) oder Piperacillin/Tazobactam (2,7 % [6/221]) [105].

Pharmakoökonomie

In der klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie mit Doripenem 500 mg i.v. (als 4-stündige Infusion, „prolonged infusion“) versus Imipenem, entweder 500 mg alle 6 Stunden (als 30-minütige Infusion) oder 1 g alle 8 Stunden (als 1-stündige Infusion), fand sich unter der Therapie mit Doripenem eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer (22 versus 27 Tage, p = 0,010) und Beatmungsdauer (7 versus 10 Tage, p = 0,034) als unter der Therapie mit Imipenem [68]. Hieraus resultiert ein Kostenvorteil zugunsten von Doripenem. Gemäß den international geltenden Vorgaben für Budget-Impact-Modelle [66] wurde errechnet, dass die Kosten für die Behandlung eines Patienten mit nosokomialer Pneumonie/

Beatmungspneumonie bei 100%iger Verwendung von Doripenem (anstatt Imipenem) um 1 217 Euro reduziert werden können [53]. Aufgrund methodischer Limitationen solcher Post-hoc-Analysen ist eine Verifizierung der Ergebnisse durch prospektive Studien wünschenswert.

Stellenwert von Doripenem im Vergleich zu anderen Carbapenemen

Die pharmakologischen Eigenschaften von Doripenem sind weitgehend mit denen der anderen Carbapeneme vergleichbar. Jedoch sind einige Punkte positiv hervorzuheben:

- Doripenem besitzt im grampositiven Bereich eine vergleichbare Aktivität wie Imipenem und im gramnegativen Bereich eine vergleichbare Aktivität wie Meropenem. Damit vereint Doripenem die hohe Aktivität von Imipenem gegen grampositive Bakterien und von Meropenem gegen gramnegative Bakterien in einer Substanz.
- Doripenem besitzt ein niedrigeres Potenzial zur Selektion resistenter Mutanten von *Pseudomonas aeruginosa* als Imipenem und Meropenem und zeigt höhere In-vitro-Aktivität gegen *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme mit verminderter Expression von OprD (d.h. verringertem Influx) und/oder erhöhter Expression von MexAB-OpRM (d.h. erhöhtem Efflux von Doripenem und Meropenem) als Meropenem.
- Doripenem besitzt eine höhere Stabilität in der gebrauchsfertigen Lösung als Imipenem und Meropenem.
- Doripenem besitzt das geringste konvulsive Potenzial unter den drei Carbapenemen.
- Doripenem zeigte bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie einen pharmakoökonomischen Nutzen gegenüber Imipenem.

Der Stellenwert der Carbapeneme in der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten hat in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund der im Vergleich zu anderen Antibiotikaklassen deutlich günstigeren Resistenzentwicklung bei gramnegativen Bakterien deutlich zugenommen. Nach den Angaben des Instituts für Medizinische Statistik stieg der Verbrauch an Carbapenemen in dem Zeitraum zwischen 1991 und 2008 von 1 Mio. auf nahezu 7 Mio. Infusionen (pers. Recherche). Der Einsatz von Carbapenemen sollte auch in den kommenden Jahren aufgrund der erheblichen Zunahme von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae weiter steigen. Die meisten ESBL-Bildner sind nicht nur gegen Cephalosporine (einschließlich der Gruppen 3 bis 5), sondern auch gegen Fluorchinolone und teilweise gegen Aminoglykoside resistent. Darüber hinaus sind zum Teil auch Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen mit Piperacillin und fast immer Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen mit Ampicillin oder Amoxicillin unwirksam gegen ESBL-bildende Enterobacteriaceae.

Die Konsequenzen steigender ESBL-Raten für die Behandlung von schweren Infektionen wurden kürzlich durch die Ergebnisse einer Metaanalyse von Patienten mit bakteriämisch verlaufenden Infektionen aufgezeigt [82]. Die Letalität unter den Patienten mit Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae war 1,85-fach höher als unter den Patienten mit Infektionen durch Nicht-ESBL-Bildner.

Darüber hinaus wurde ein starker Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae und einem verspäteten Beginn einer adäquaten Therapie gefunden. Derartige Ergebnisse stimulieren den Einsatz von Carbapenemen in der kalkulierten Initialtherapie von Infektionen bei schwer kranken Patienten, insbesondere wenn der Verdacht auf eine Beteiligung von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae und/oder *Pseudomonas aeruginosa* besteht. Die Therapie mit einem Carbapenem sollte deswegen so schnell wie möglich auf ein Antibiotikum mit schmalere Wirkungsspektrum deeskaliert werden, wenn die mikrobiologischen Befunde Sensibilität gegen ein ebenso verträgliches Antibiotikum mit schmalere Wirkungsspektrum ausweisen. Eine solche Umstellung wird offensichtlich aber nur bei der Hälfte der möglichen Fälle durchgeführt [87].

Mit der Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs geht das Risiko einher, dass die Zahl der Erreger mit Resistenz gegen Carbapeneme rasch zunehmen wird. Dies wäre ein Dilemma, da in den nächsten Jahren keine adäquaten alternativen Antibiotika auf den Markt kommen werden. Eine Resistenzentwicklung bei *Pseudomonas aeruginosa* gegen Imipenem, die auf dem Verlust des OprD-Porins beruht, wurde bei etwa 15 % der behandelten Patienten beobachtet [11, 14]. Diese Stämme zeigen fast immer Resistenz gegen Imipenem (MHK 8–25 mg/l, während die MHK-Werte von Doripenem (1,6–6,3 mg/l) meist nicht im resistenten Bereich liegen [70, 81]. Die Resistenz gegen Carbapeneme stellt auch bei *Acinetobacter* spp. ein Problem dar, seitdem sich OXA-Beta-Lactamase-bildende Stämme in zahlreichen Krankenhäusern ausgebreitet haben [98]. Die Stämme, die meist gegen alle auf dem Markt befindlichen Carbapeneme resistent sind, sind in den letzten Jahren auch in Deutschland zunehmend nachgewiesen worden [55, 56]. Demgegenüber stellt sich die Resistenzsituation bei den Enterobacteriaceae-Spezies gegen Carbapeneme hierzulande nach wie vor sehr günstig dar (siehe oben). Allerdings ist zu befürchten, dass sich vor allem *Klebsiella pneumoniae* mit Plasmid-kodierten Metallo-Beta-Lactamasen (vor allem VIM-1) oder Carbapenemasen vom Typ KPC, wie sie beispielsweise in Griechenland [96], Israel und den USA [15, 98] beobachtet wurden, auch in Deutschland stärker ausbreiten werden. In der Türkei ist ein Ausbruch von Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae* mit einer OXA-48-Beta-Lactamase beobachtet worden [15]. Zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter der Therapie ist unbedingt auf eine ausreichende Dosierung der Carbapeneme zu achten.

Eine weitere Herausforderung bei steigendem Verbrauch der Carbapeneme stellt die mögliche Zunahme von Kollateralschäden dar. Es wurde gezeigt, dass der Einsatz von Imipenem und Meropenem mit einem höheren Risiko für die Kolonisation durch MRSA, Ciprofloxacin-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und Vancomycin-resistente Enterokokken verbunden ist als die Verwendung von Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder Piperacillin/Tazobactam [92]. Carbapeneme stellen zudem einen Risikofaktor für Infektionen mit *Stenotrophomonas maltophilia* dar.

Mit zunehmender klinischer Anwendung wird sich zeigen, ob sich Doripenem im klinischen Alltag aufgrund der skiz-

zierten positiven Eigenschaften als vorteilhaft gegenüber den anderen Carbapenemen erweisen wird.

Interessenkonflikte

MK hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Johnson & Johnson und von Novartis sowie Vortragshonorare/Reisekostenunterstützung von Novartis und Pfizer erhalten; Antiinfectives Intelligence steht außerdem als Auftragsforschungsinstitut in Verbindung mit zahlreichen Firmen. SBG ist Medical Development Manager bei Janssen-Cilag. BD hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Janssen-Cilag, Novartis und Pfizer sowie Vortragshonorare/Reisekostenunterstützung von Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Astellas und AstraZeneca erhalten. JMP hat keine Interessenkonflikte. MWP hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Wyeth und Sandoz, Vortragshonorare/Reisekostenunterstützung von Brahms (Fisher Scientific), Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Pasteur und Wyeth sowie Forschungsbeihilfe von Argus, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der CAPNETZ-Stiftung erhalten. TW hat Honorare für die Teilnahme am Advisory Board von Johnson & Johnson sowie Vortragshonorare von Janssen-Cilag/Johnson & Johnson erhalten.

Comparative review of the carbapenems – focus on doripenem

Doripenem covers a broad spectrum of bacterial pathogens, like the other carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem) marketed in Germany. The first carbapenem analog, imipenem, was introduced in Germany in 1984. It is rapidly degraded by a renal dehydropeptidase (DHP-1) and is therefore used in combination with cilastatin, an inhibitor of DHP-1. The other three carbapenems possess a methyl group at position 1 of the beta-lactam nucleus to confer stability to DHP-1. Carbapenems exert the same mode of action as other beta-lactams; they inhibit synthesis of the cell wall by binding to penicillin-binding proteins (PBPs). Resistance to carbapenems can develop through alteration of target PBPs, acquisition of beta-lactamasen with high activity against carbapenems (e. g. metallo-beta-lactamasen), decreased membrane permeability and/or elevated efflux.

Pharmacological properties of doripenem are largely identical with those of the other carbapenems. In this respect, doripenem combines the good activity of imipenem against gram-positive organisms and of meropenem against gram-negative organisms. None of the carbapenems is active against *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *Stenotrophomonas maltophilia* and the so called “atypical pathogens” (*Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.). Ertapenem also demonstrates insufficient activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis*. Doripenem had a lower rate of *Pseudomonas aeruginosa* resistance emergence in vitro than imipenem and meropenem.

Doripenem, imipenem and meropenem have similar elimination half-lives of approximately 1 hour, while ertapenem exhibits a plasma half-life of about 4 hours. Owing to its longer half-life, ertapenem is the only carbapenem approved for once-daily dosing. Carbapenems exert bactericidal activity in a largely time-dependent manner, like other beta-lactams. For this reason, the time that the free plasma concentration is maintained above the MIC ($T > MIC$) is the most important parameter predicting clinical efficacy. Doripenem is stable in prepared solution for a period of up to 12 hours, which made it the only carbapenem to have received approval for an infusion of 4 hours.

Approved clinical indications for doripenem are nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia), complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections. In the clinical trials, doripenem has proven to be as efficacious as the respective comparative drug. An analysis based on the data of the clinical trial in patients with ventilator-associated pneumonia, however, revealed that doripenem may have a pharmaco-economic benefit to imipenem. The safety profile of doripenem is similar to that seen with the other carbapenems. Serious adverse effects like seizures were observed only in a few cases. In rats, doripenem had a lower potential to cause seizures than imipenem and meropenem.

The significance of carbapenems in the treatment of bacterial infectious diseases has considerably increased over the past two decades boosted by the fact that the trend for resistance to carbapenems in gram-negative organisms has maintained favourable compared to other antimicrobial drug classes. A rise in carbapenem use, however, will drive the risk for a rapid increase in the number of resistant pathogens, as has been seen with other antimicrobials. This would be a dilemma because no other therapeutic options adequate to the carbapenems will be brought to market within the next years. Appropriate dosing is important to avoid selection of resistance during treatment. In addition, patients on carbapenem therapy should be de-escalated as early as possible to an antimicrobial agent with a smaller spectrum of activity, if supported by microbiological findings.

Key words: Carbapenems, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem

Literaturverzeichnis

- Albert-Braun S, Wichelhaus TA. Nachweis von zwei Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae-Isolaten in einem deutschen Krankenhaus. *Chemother J* 2006;15:13–6.
- American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
- Anonymous. A study of the safety and effectiveness of doripenem in the treatment of patients with ventilator-associated pneumonia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00589693?term=doripenem&rank=6> (Zugriff am 10.08.2010).
- Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:567–70.
- Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann Pharmacother* 1992;26:26–9.
- Becker A, Rosenthal EJK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007. *Chemother J* 2010;19:28–39.
- Betriu C, Gómez M, López-Fabal F, Culebras E, et al. Activity of doripenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1179–81.
- Bhavnani SM, Hammel JP, Cirincione BB, Wikler MA, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3944–7.
- Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:944–9.
- Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84:911–8.
- Calandra G, Ricci F, Wang C, Brown K. Cross-resistance and imipenem. *Lancet* 1986;2:340–1.
- Calandra GB, Ricci FM, Wang C, Brown KR. The efficacy results and safety profile of imipenem/cilastatin from the clinical research trials. *J Clin Pharmacol* 1988;28:120–7.
- Calandra GB, Wang C, Aziz M, Brown KR. The safety profile of imipenem/cilastatin: worldwide clinical experience based on 3,470 patients. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl E):193–202.
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379–82.
- Carrër A, Poirer L, Eraksoy H, Cagatay AA, et al. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950–4.
- Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other non-fermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:426–33.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008;36:1089–96.
- Chen Y, Garber E, Zhao Q, Ge Y, et al. In vitro activity of doripenem (S-4671) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2510–1.
- Cirillo I, Vaccaro N, Evans R, Redman R, et al. Pharmacokinetics of doripenem in adults with cystic fibrosis. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Ca, USA, September 12–15, 2009, Abstract A1-17.
- Cirillo I, Vaccaro N, Turner K, Solanki B, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009;49:798–806.
- Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:63–70.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
- Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003;23:988–91.
- Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Affinity of doripenem and comparators to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1510–2.
- Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Activity of doripenem and comparator beta-lactams against US clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with defined mutations in the penicillin-binding domains of pbp1a, pbp2b and pbp2x. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:751–3.
- Day IP, Goudie J, Nishiki K, Williams PD. Correlation between in vitro and in vivo models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett* 1995;76:239–43.
- DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;67:1–14.
- De Sarro A, De Sarro GB, Ascoti C, Nisticó G. Epileptogenic activity of some beta-lactam derivatives: structure-activity relationship. *Neuropharmacology* 1989;28:359–65.
- Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006;28:1079–106.
- Dreetz M, Hamacher J, Eller J, Borner K. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:105–9.
- Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin* 2005;21:785–94.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 1.1 April 2010. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.1.pdf. (Zugriff am 23.07.2010).
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. <http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/index.jsp?action=initAdvanced>. (Zugriff am 20.08.09).
- European Medicines Agency (EMA). Meropenem Annex II: Scientific conclusions and grounds for amendment of the summary of product characteristics, labelling and package leaflet presented by the EMA. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/meronem/meronem_annexl_III_en.pdf. (Zugriff am 25.03.10).
- Fachinformation Doribax®, September 2009.
- Fachinformation Invanz®, August 2009.
- Fachinformation Meronem®, Oktober 2009.
- Fachinformation Zienam®, Oktober 2009.
- Fritsche TR, Sader HS, Stillwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003–2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:440–6.
- Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4671): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005;11:974–84.
- Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, Blosser-Middleton RS, et al. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1384–96.
- Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:447–54.
- Gröbner S, Linke D, Schütz W, Fladerer C, et al. Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university hospital of Tübingen, Germany. *J Med Microbiol* 2009;58:912–22.
- Hammond ML. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother* 2004;52(Suppl 2):ii7–9.
- Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology* 2006;222:114–24.
- Huynh HK, Biedenbach DJ, Jones RN. Delayed resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:241–3.
- Iso Y, Irie T, Nishino Y, Motokawa K, et al. A novel 1 beta-methylcarbapenem antibiotic, S-4671. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidin-3-ylthio)-1 beta-methylcarbapenems. *J Antibiot (Tokyo)* 1996;49:199–209.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161–82.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, et al. Doripenem (S-4671), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:144–54.
- Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:71–4.
- Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:45–55.

52. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, et al. In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase- and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1170-6.
53. Kongnakorn T, De Cock E, Kubitz N, Merchant S. Budgetary impact of adding doripenem to a hospital formulary in Germany. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Paris, France, October 24-27, 2009, Abstract Pin7.
54. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001;42:1590-3.
55. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus TA für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2009; http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/PEG-Studie-2007.pdf (Zugriff am 26.08.2010).
56. Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, et al. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007-11.
57. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:62-70.
58. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
59. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:331-44.
60. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
61. Ludwig E, Konkoly-Thege M, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against *Pseudomonas aeruginosa* collected in Hungarian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:433-8.
62. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3506-11.
63. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Ca, USA, September 27-30, 2006, Poster L-1564b.
64. Maroko R, Cooper A, Dukart G, Dartios H. Results of phase 3 study comparing a tigecycline regimen with an imipenem/cilastatin regimen in treatment of patients with hospital acquired pneumonia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA, September 17-20, 2007, Poster L-730.
65. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3322-7.
66. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health* 2007;10:336-47.
67. Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM, Turnidge JD, et al. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:415-25.
68. Merchant S, Gast C, Nathwani D, Lee M, et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther* 2008;30:717-33.
69. Moellering RC Jr., Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(Suppl A):1-7.
70. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3086-92.
71. Mutters R, Abele-Horn M, Laeuffer J, Decker-Burgard S, et al. Comparative susceptibility of Gram-negative pathogens from German centres in 2008 to doripenem, imipenem and meropenem. 101. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, München, 6. - 7. November 2009, Poster P35.
72. Mutters R, Morgan M, Nordmann P, Quintana A, et al. Comparative susceptibility of European gram-negative rods to doripenem, imipenem and meropenem. *Clin Microbiol Infect* 2009;17(Issue S4):S273. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Helsinki, Finland, May 16-19, 2009, Abstract P1034.
73. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3782-92.
74. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
75. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:128-31.
76. Pfeifer Y, Witte W. Resistenzentwicklung erreicht die Grenzen der therapeutischen Möglichkeiten: Multiresistente *Klebsiella pneumoniae* mit ESBL, AmpC- und Metallo-β-Lactamasen. *Epidem Bull* 2008;14:110-3.
77. Prescott WA Jr., DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1102-7.
78. Queenan AM, Shang W, Flamm R, Bush K. Hydrolysis and inhibition profiles of beta-lactamases from molecular classes A to D with doripenem, imipenem, and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:565-9.
79. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2113-26.
80. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3304-10.
81. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006;59:220-8.
82. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913-20.
83. Shah PM, Kresken M, Höffken G. Einteilung der parenteralen Cephalosporine. *Chemother J* 2009;18:252-3.
84. Shimada J, Hori S, Kanemitsu K, Shoji Y, et al. A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:377-81.
85. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1155-7.
86. Solomkin J, Umeh O, Jiang J, Kaniga K. Doripenem vs. meropenem with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated intra-abdominal infections. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA, September 17-20, 2007, Poster L-487.
87. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:2778-87.
88. Standiford HC, Drusano GL, Bustamante CI, Rivera G. Imipenem coadministered with cilastatin compared with moxalactam: integration of serum pharmacokinetics and microbiologic activity following single-dose administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:412-7.
89. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406:959-64.
90. Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T. Affinities of SM-7338 for penicillin-binding proteins and its release from these proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:484-6.
91. Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot (Tokyo)* 1995;48:408-16.
92. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4264-9.
93. Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, Okuzumi K, et al. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3795-800.
94. Traczewski MM, Brown SD. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic

- fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:819–21.
95. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, Bhavnani SM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:409–14.
 96. Vatapoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Eurosurveillance Quarterly Releases* 2008;13:91–6. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EQ/V13N01/V13N01.pdf>. (Zugriff am 15.01.2010).
 97. Vogel F, Bodmann K-F. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13:46–105.
 98. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367–71.
 99. Wang C, Calandra GB, Aziz MA, Brown KR. Efficacy and safety of imipenem/cilastatin: a review of worldwide clinical experience. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S528–36.
 100. Weile J, Rahmig H, Gfröer S, Schroepfel K, et al. First detection of a VIM-1 metallo-beta-lactamase in a carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* clinical isolate in an acute hospital in Germany. *Scand J Infect Dis* 2007;39:264–6.
 101. Wendt C, Jonas D. *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase in Deutschland nachgewiesen! *Epidem Bull* 2008;22:173–4.
 102. Williams PD, Bennett DB, Comereski CR. Animal model for evaluating the convulsive liability of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:758–60.
 103. Yang Y, Bhachech N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:75–84.
 104. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027–52.
 105. Zhanel GG, Ketter N, Rubinstein E, Friedland I, et al. Overview of seizure-inducing potential of doripenem. *Drug Safety* 2009;32:709–16.