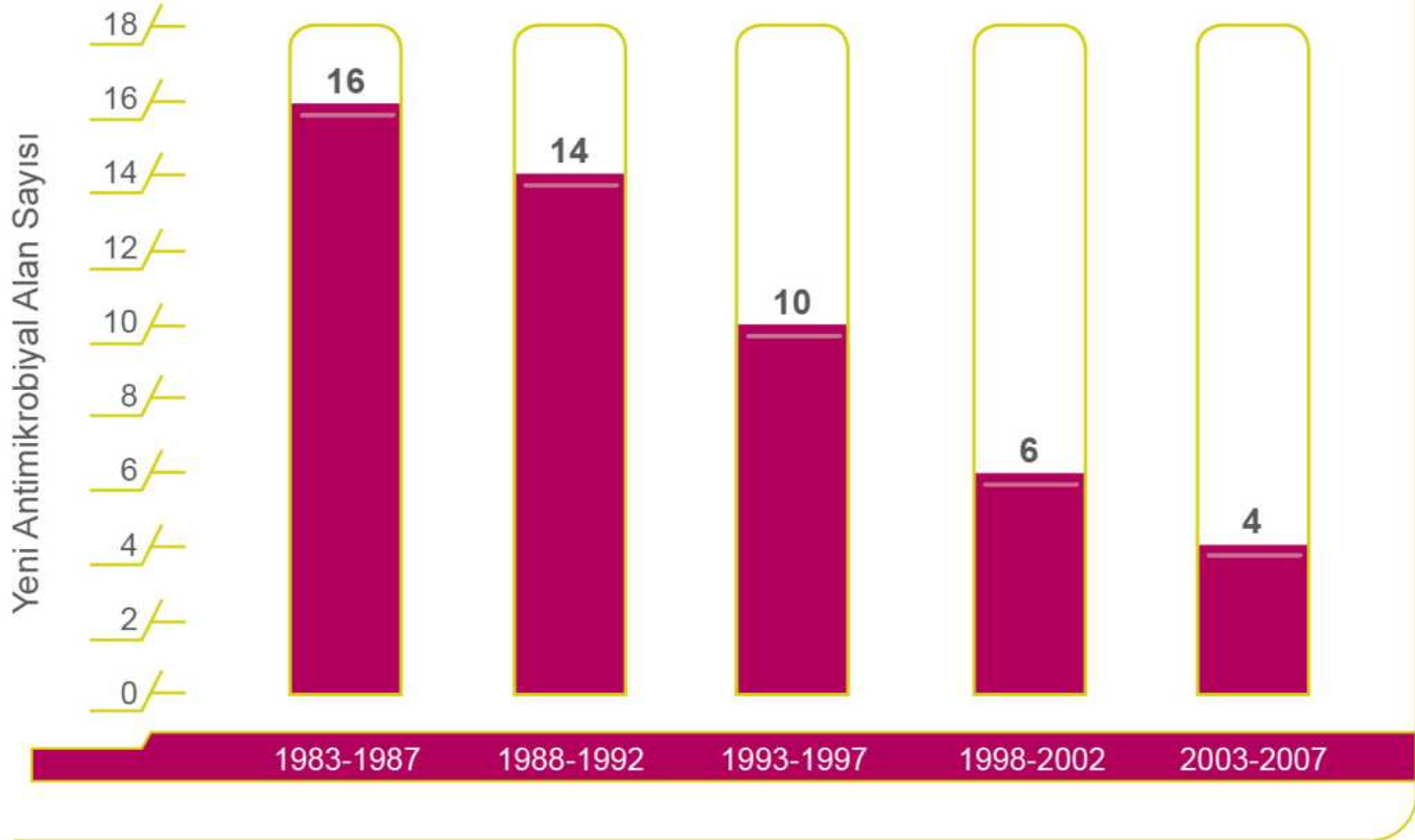


Doripenem: Klinik Uygulamadaki Yeri

Prof. Dr. Haluk ERAKSOY
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

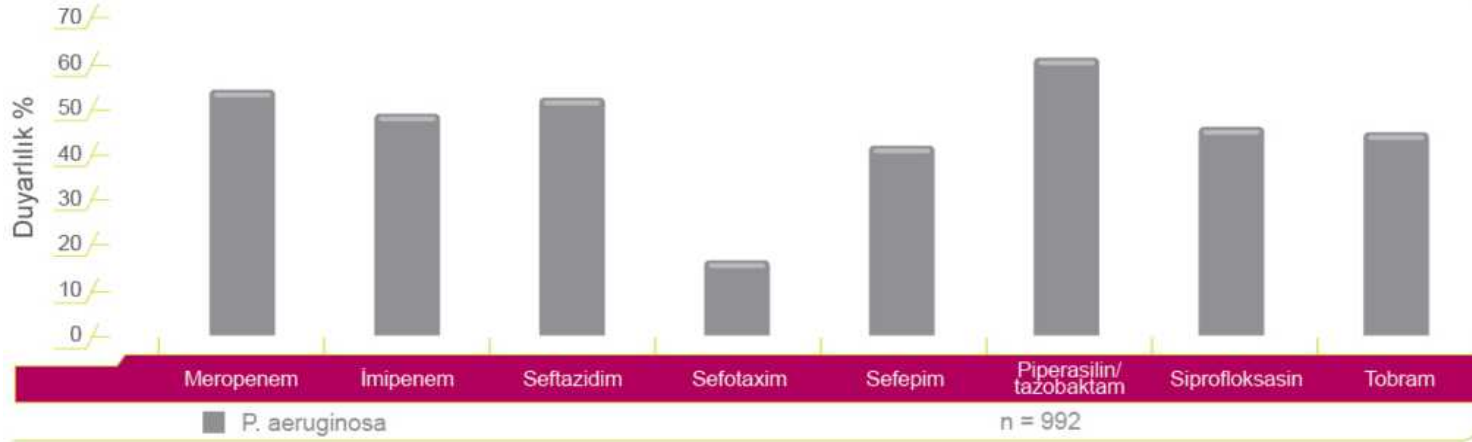
Yeni Antimikrobik Sayısı Azalmaktadır



Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! CID 2009:48 (1 January) • Boucher et al.

Toplumda ve Hastanelerde Dirençli Patojenlerle Karşı Karşıyayız

Direnç Sorunu Giderek Artmaktadır (Türkiye).



MYSTIC Türkiye (2000-2003). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007

Doripenem / İndikasyonlar

- **Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) dahil nozokomiyal pnömoni (NP)**
- **Komplike intra-abdominal infeksiyonlar (kİAi)**
- **Komplike üriner sistem infeksiyonları (kÜSi)**

Prospektüs Bilgisi

Klinik Data:

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları (kÜSi)

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları (kÜSi)

| | DORI-05 | DORI-06 |
|--------------------------------|---|--|
| Çalışma dizaynı | Çift-kör, randomize 1:1, aktif komperatör | Açık- etiketli, tek kol, kıyaslama ilacı yok |
| Doz | Doripenem 500 mg IV 1 saat boyunca infüzyon | |
| Tedavisi | 8 saat ara ile 3 kez doripenem 500 mg veya Günde tek doz levofloksasin 3. günden sonra her iki grupta oral levofloksasine geçiş imkanı | |
| Tedavi Süresi | 10 gün IV+oral (Bakteriyemik hastalar için 14 güne kadar izin verilmiştir.) | |
| Hedeflenen hasta sayısı | ~750 | ~450 |

Antimicrob. Agents Chemother. 6 July 2009
Doribax Prospektüs Bilgisi

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları (kÜSi)

| Değişken | DORI-06 | DORI-05 | |
|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| | Doripenem N=250 | Doripenem N=280 | Levofloxacin N=265 |
| Erkek | 112 (%45) | 110 (%39) | 103 (%39) |
| Yaş ortalaması | 51,6 (19.6) | 51,5 (20.8) | 51,8 (20.8) |
| kIYE | 132 (%53) | 145 (%52) | 131 (%49) |
| Pyelonefrit | 118 (%47) | 135 (%48) | 134 (%51) |
| Bakteriyemi | 27 (%11) | 20 (%7) | 23 (%9) |

Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları (kÜSi) Mikrobiyolojik ve Klinik Cevap

SONUÇLAR

Piyelonefrit Dahil Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonları Olan Erişkin Hastalarda Yürütülen İki Faz 3 Araştırmada Mikrobiyolojik ve Klinik Kür Oranları

| Analiz Popülasyonu | Çift-kör karşılaştırma çalışması | | Karşılaştırmalı olmayan çalışma |
|--------------------|---|---|---|
| | DORIBAX ^a n/N(%) ^c | Levofloksasin ^b n/N(%) ^c | DORIBAX ^a n/N(%) ^c |
| MOD ^d | 230/280 (82.1) | 221/265 (83.4) | 209/250 (83.6) |
| mMITT ^e | 259/327 (79.2) | 251/321 (78.2) | 278/337 (82.5) |
| KOD ^f | 272/286 (95.1) | 240/266 (90.2) | 239/257 (93.0) |

a: 8 saatte bir 1 saat süreyle uygulanan 500 mg

b: 24 saatte bir intravenöz yoldan uygulanan 250 mg

c: n = Tanımlanmış popülasyonda kür sağlanan hasta sayısı;

N = Tanımlanmış popülasyonda değerlendirilebilir hasta sayısı

d: MOD = Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir hastalar

e: mMITT = Mikrobiyolojik modifiye tedavi amaçlı analiz hastaları

f: KOD = Klinik olarak değerlendirilebilir hastalar

**DORIBAX™ monoterapisi
pyelonefrit dahil komplike
üriner sistem infeksiyonlarının
tedavisinde etkin ve güvenilirdir**

Klinik Data:

Komplike İntro-abdominal İnfeksiyonlar (kiAi)

Komplike İnter-abdominal İnfeksiyonlar (kİAİ)

| Çalışma | Tasarım ve dozlar | Tedavi edilmiş gönüllülerin sayısı |
|--------------------|--|---|
| DORI-07 DORI-08 | <p>kİAİ'ü olan hastalarda doripenem ve meropenemin etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, çok uluslu, çift - kör aynı protokolde iki çalışma.</p> <p>8 saatte bir 1 saat boyunca infüzyonla verilen 500 mg doripenem ya da 8 saatte bir 3 ile 5 dakika bolus olarak verilen meropenem 1 gr; Tedavi süresi: 5 ile 14 gün (IV + oral), 3. günden sonra amoksisilin/klavulanat oral tabletlere (875 mg/125 mg) geçme seçeneği</p> | <p>DORI-07: n = 471 Doripenem: n = 237 Meropenem: n = 239</p> <p>DORI-08: n = 475 Doripenem: n = 242 Meropenem: n = 233</p> |

Efficacy and Tolerability of IV Doripenem Versus Meropenem in Adults with Complicated Intra-Abdominal Infection: A Phase III, Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Noninferiority Study, Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 5, 2008
Doribax Prospektüs Bilgisi

Komplike İntra-abdominal İnfeksiyonlar (kIAI)

(DORI 07) Demografik Özellikler

| | Doripenem (n = 163) | Meropenem (n = 156) |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Karakteristik | | |
| Cinsiyet, no. (%) | | |
| Erkek | 106 (65.0) | 94 (60.3) |
| Kadın | 57 (35.0) | 62 (39.7) |
| İrk, no. (%) | | |
| Beyaz | 109 (66.9) | 107 (68.6) |
| Hispanik/Latin | 39 (23.9) | 37 (23.7) |
| Siyah | 14 (8.6) | 10 (6.4) |
| Asyalı | 1 (0.6) | 2 (1.3) |
| APACHE II skoru ≤ 10 , no. (%) | 148 (90.8) | 143 (91.7) |
| Anatomik bölge,* no. (%) | | |
| Apendiks | 100 (61.3) | 91 (58.3) |
| Kolon32 | (19.6) | 32 (20.5) |
| Safra /kolesistit | 11 (6.7) | 11 (7.1) |
| İnce Bağırsak | 10 (6.1) | 8 (5.1) |
| Mide/duodenum | 3 (1.8) | 5 (3.2) |
| Karaciğer | 4 (2.5) | 4 (2.6) |
| Diğer | 8 (4.9) | 9 (5.8) |

Komplike İnter-abdominal İnfeksiyonlar (klAI)

(DORI 07) Demografik Özellikler

| | Doripenem | Meropenem |
|--|------------|------------|
| Enfeksiyon tipi, no. (%) | | |
| Jeneralize peritonit | 74 (45.4) | 53 (34.0) |
| Tek abse† | 44 (27.0) | 41 (26.3) |
| Lokale enfeksiyon‡ | 38 (23.3) | 54 (34.6) |
| Çoğul abse | 6 (3.7) | 7 (4.5) |
| Diğer | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Apandisit (anatomic site) + jeneralize peritoniti, no. (%) | 54 (33.1) | 35 (22.4) |
| Appendix (anatomic site) + nongeneralized peritonitis, | 46 (28.2) | 56 (35.9) |
| Postoperatif enfeksiyon, no. (%) | 21 (12.9) | 10 (6.4) |
| Bakteriyemi, no. (%) | 4 (2.5) | 8 (5.1) |
| Kreatinin klirensi (hesaplanmış), § no. (%) | | |
| Normal (≥80 mL/min) | 122 (74.8) | 124 (79.5) |
| Hafif yetmezlik (50–<80 mL/min) | 34 (20.9) | 23 (14.7) |
| Orta yetmezlik (30–<50 mL/min) | 4 (2.5) | 8 (5.1) |
| Ciddi yetmezlik (<30 mL/min) | 3 (1.8) | 1 (0.6) |
| Bölge, no. (%) | | |
| G. Amerika | 81 (49.7) | 67 (42.9) |
| K. Amerika | 42 (25.8) | 48 (30.8) |
| Avrupa | 40 (24.5) | 41 (26.3) |

APACHE = Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme

- Birçok anatomik bölgede enfeksiyonu ve abdominal girişimi olabilen hastalar
- † Viseral perforasyon
- ‡ Lokalize peritonitiler

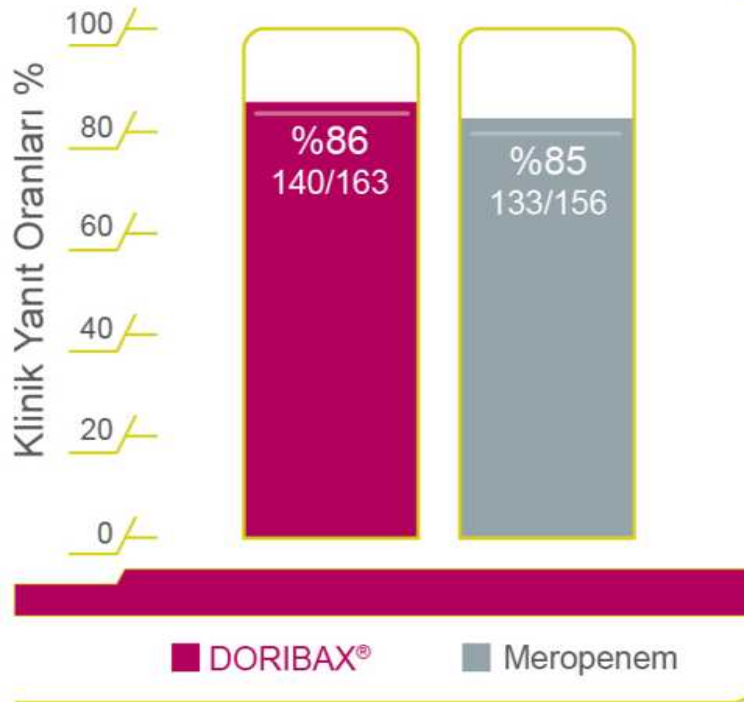
Komplike İntra-abdominal İnfeksiyonlar (kIAI)

Gram-negatif patojenlerde mikrobiyolojik yanıt oranları

| Patojen | DORIBAX™ | | | Meropenem | | |
|-------------------------|----------|-----|------|-----------|-----|------|
| | N | n | % | N | n | % |
| Gram negatif, aerobic | | | | | | |
| Enterobacteriaceae | 315 | 271 | 86.0 | 274 | 234 | 85.4 |
| E. coli | 216 | 189 | 87.5 | 199 | 168 | 84.4 |
| K. pneumoniae | 32 | 25 | 78.1 | 20 | 19 | 95.0 |
| Nonfermenters | 51 | 44 | 86.3 | 39 | 28 | 71.8 |
| P. aeruginosa | 40 | 34 | 85.0 | 32 | 24 | 75.0 |
| Gram negatif, anaerobic | | | | | | |
| B fragilis grup | 173 | 152 | 87.9 | 181 | 152 | 84.0 |

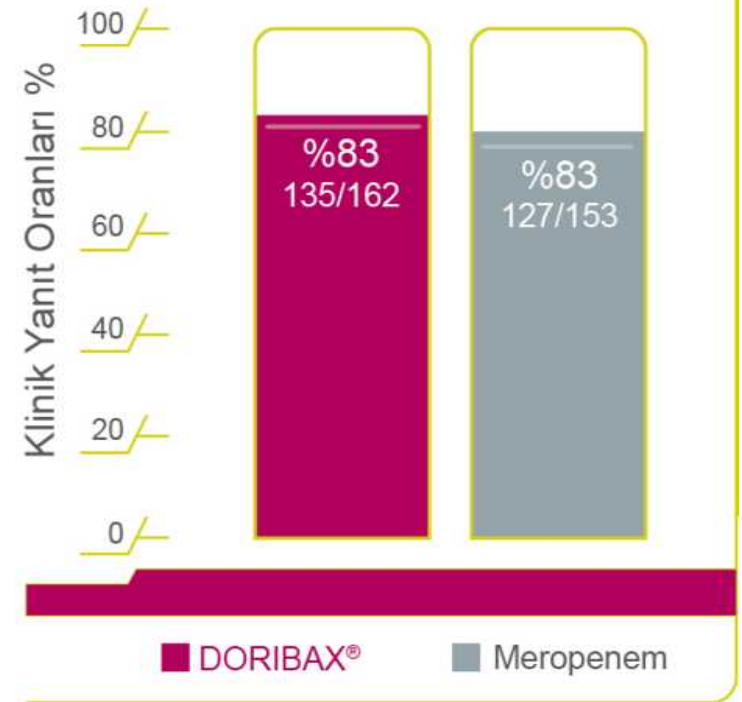
Komplike İnter-abdominal İnfeksiyonlar (kIAI)

Çalışma 1†



† 95% CI = -7.7%, 9.0%

Çalışma 2‡



‡ 95% CI = 8.6%, 9.2

Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 5, 2008

**DORIBAX™ monoterapisi komplike
intra-abdominal infeksiyonların
tedavisinde etkin ve güvenilirdir**

Klinik Data:

Nozokomial Pnömoni / Ventilatörle
İlişkili Pnömoni (NP/VİP)

Nozokomiyal Pnömoni (NP) Çalışması (DORI-09)

| Çalışma | Tasarım ve dozlar | Tedavi edilmiş gönüllülerin sayısı |
|---------|---|---|
| DORI-09 | <p>Erken başlangıçlı ventilatör kaynaklı pnömonisi ve hastane kaynaklı pnömonisi olan hastalarda doripenem ve piperasilin/tazobaktamın güvenlik ve etkinliğinin karşılaştırıldığı uluslararası, randomize, çok merkezli, açık etiketli çalışma</p> <p>8 saatte bir 1 saat boyunca infüzyonla 500 mg doripenem 6 saatte bir 30 dakikalık infüzyonla 4.5 g piperasilin/ tazobaktam; 7 ile 14 gün (IV + oral), 3. günden sonra oral levofloksasine (750 mg günde bir kez) geçme seçeneği.</p> | <p>n = 444 Doripenem: n = 223 Pip/tazo: n = 221</p> |

Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: randomized, open-label, multicenter study; *Current Medical Research and Opinion* VOL. 24, NO. 7, 2008, 2115-2126

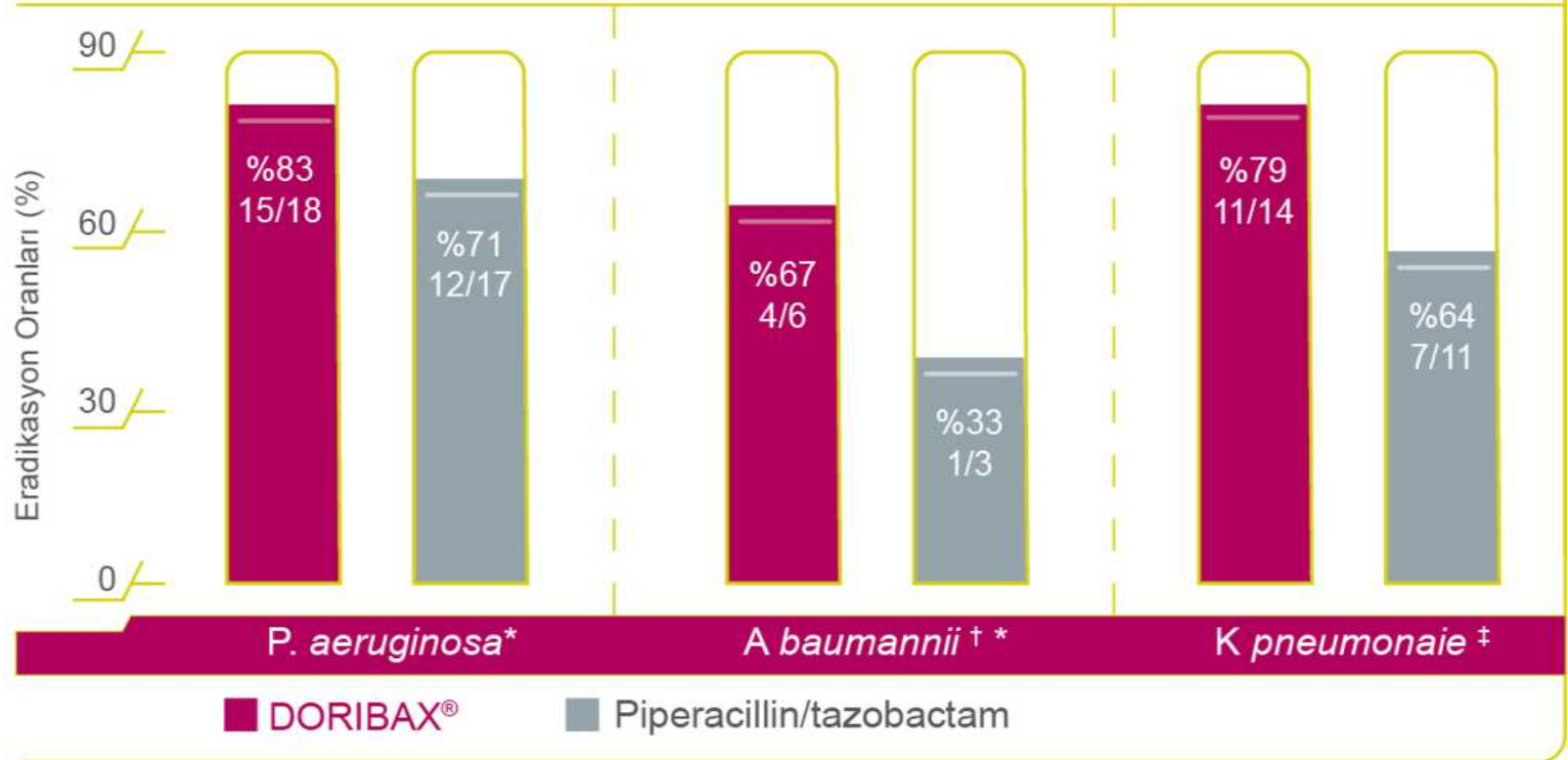
Doribax Prospektüs Bilgisi

Nozokomiyal Pnömoni (NP) Çalışması (DORI-09)

| Değişken | Doripenem N=134 | Pip/tazo N=119 |
|---|-----------------|----------------|
| VAP dışı (%) | 78.4. | 78.2 |
| VAP (%) | 21.6 | 21.8 |
| APACHE II Skoru > % 15 | 26.9 | 23.5 |
| Başlangıç ta bakteriyemik (%) | 45.5 | 14.3 |
| Anormal renal fonksiyon (CrCl<80 mL/min) (%) | 6.0 | 41.2 |

Nozokomiyal Pnömoni (NP) Çalışması (DORI-09)

Patojen Eradikasyon Oranları



*95% CI (-20.6, 46.1%).

†95% CI hesaplanmamıştır.

‡ 95% CI (-28.8%, 57.7%).

Réa-Neto A et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:2113-2126.

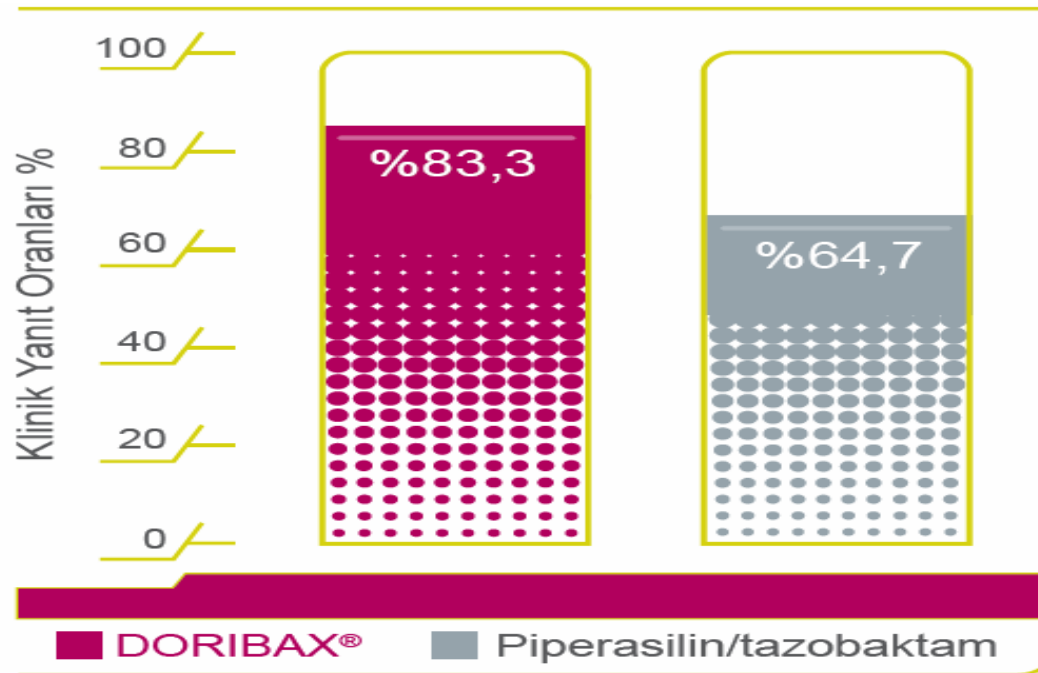
DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi

DORIBAX
engel sarımsız

KARBAPENEMİN DÜCÜ, YENİLİĞİN FARKI

Nozokomiyal Pnömoni (NP) Çalışması (DORI-09)

Etkenin *P. aeruginosa* olduğu hastalarda klinik iyileşme oranları



Fark = %18.6
%95 CI: %-15.6 to %52.99

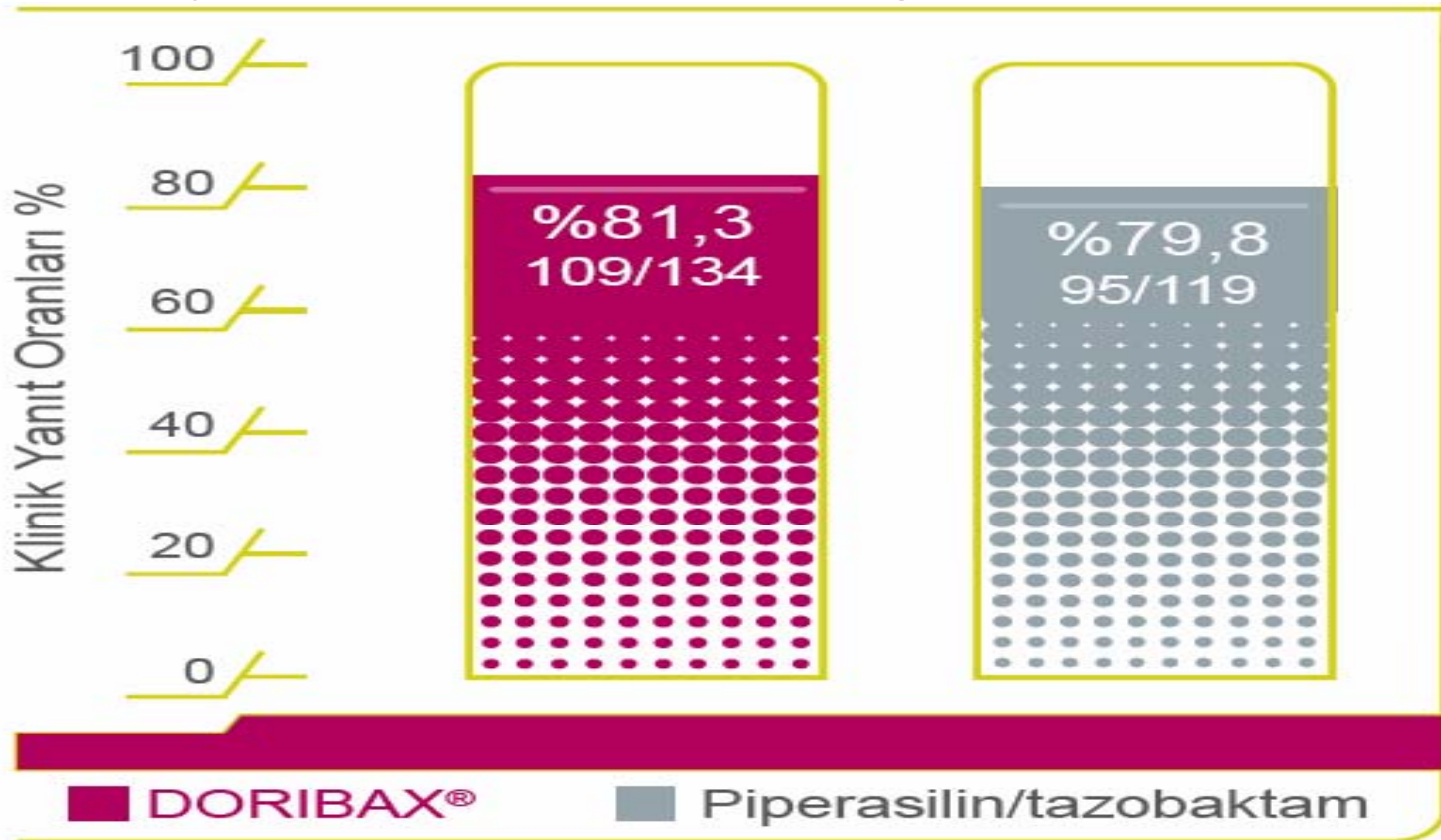
Réa-Neto A et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:2113-2126.
DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi

DORIBAX
engel sarımsız

KARBAPENEMİN DÜCÜ, YENİLİĞİN FARKI

Nozokomiyal Pnömoni (NP) Çalışması

Klinik yanıt oranları: Klinik olarak değerlendirilebilen hastalar



%95 CI%:-9.1-12.1

Réa-Neto A et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:2113-2126.

DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi

Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VAP) Çalışması (DORI-10)

| Çalışma | Tasarım ve dozlar | Tedavi alanların sayısı |
|---------|---|---|
| DORI-10 | <p>Ventilatör kaynaklı Pnömoni teşhisi konan hastalarda Doripenem ve İmipenem'in güvenlilik ve etkililiğinin karşılaştırıldığı uluslararası, randomize, çok merkezli açık etiketli çalışma</p> <p>8 saatte bir 4 saatlik infüzyonite 500 mg Doripenem ya da 6 saatte bir 30 dakika 500 mg İmipenem ya da 8 saatte bir 1 saat 1 g İmipenem</p> <p>Tedavi süresi = 7 ila 14 gün</p> | <p>n = 525</p> <p>Doripenem: n = 262</p> <p>İmipenem: n = 263</p> |

Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 4

DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi

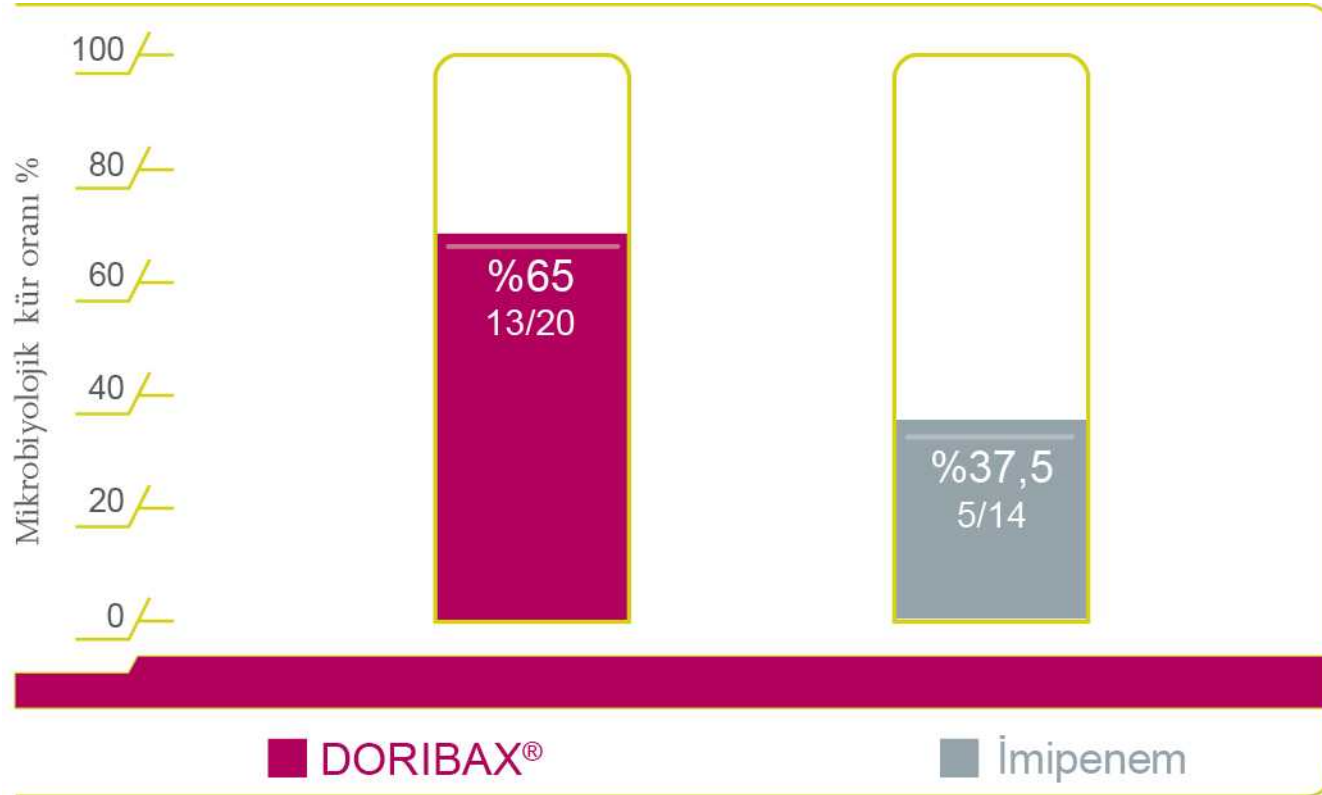
Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) Çalışması (DORI-10)

Demografik Özellikler

| Değişken | Doripenem N=126 | İmipenem N=122 |
|--|--------------------|-------------------|
| Yaş (yıl olarak) | 50.7 | 50.3 |
| Erkek (%) | 81.0 | 74.8 |
| Mekanik ventilasyon süresi (%) | | |
| Erken nöbet VAP (<5 gün) | 38.1 | 40.2 |
| Geç nöbet VAP (≥5 gün) | 61.9 | 59.8 |
| Bölge (%) | | |
| Kuzey Amerika | 42.1 | 41.0 |
| Avrupa ve diğer | 57.9 | 59.0 |
| APACHE II skor > 15 (%) | 53.2 | 50.0 |
| Başlangıç seviyesinde bakteremik (%) | 10.3 | 9.0 |
| Anormal renal fonksiyon (<80 mL/dak) (%) | 17.5 | 20.5 |

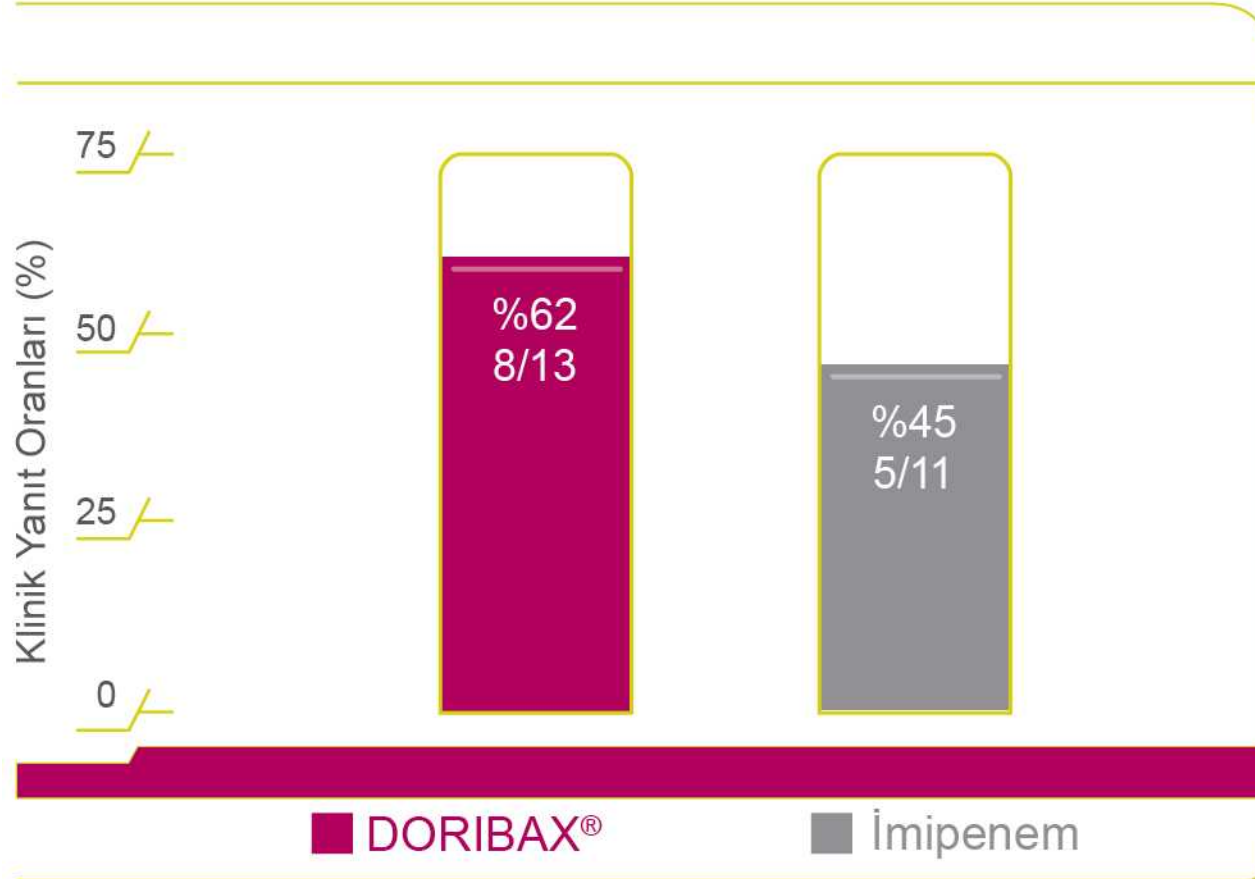
Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) Çalışması (DORI-10)

Etkenin *Pseudomonas aeruginosa* Olduğu Durumlarda Mikrobiyolojik Eradikasyon Oranları



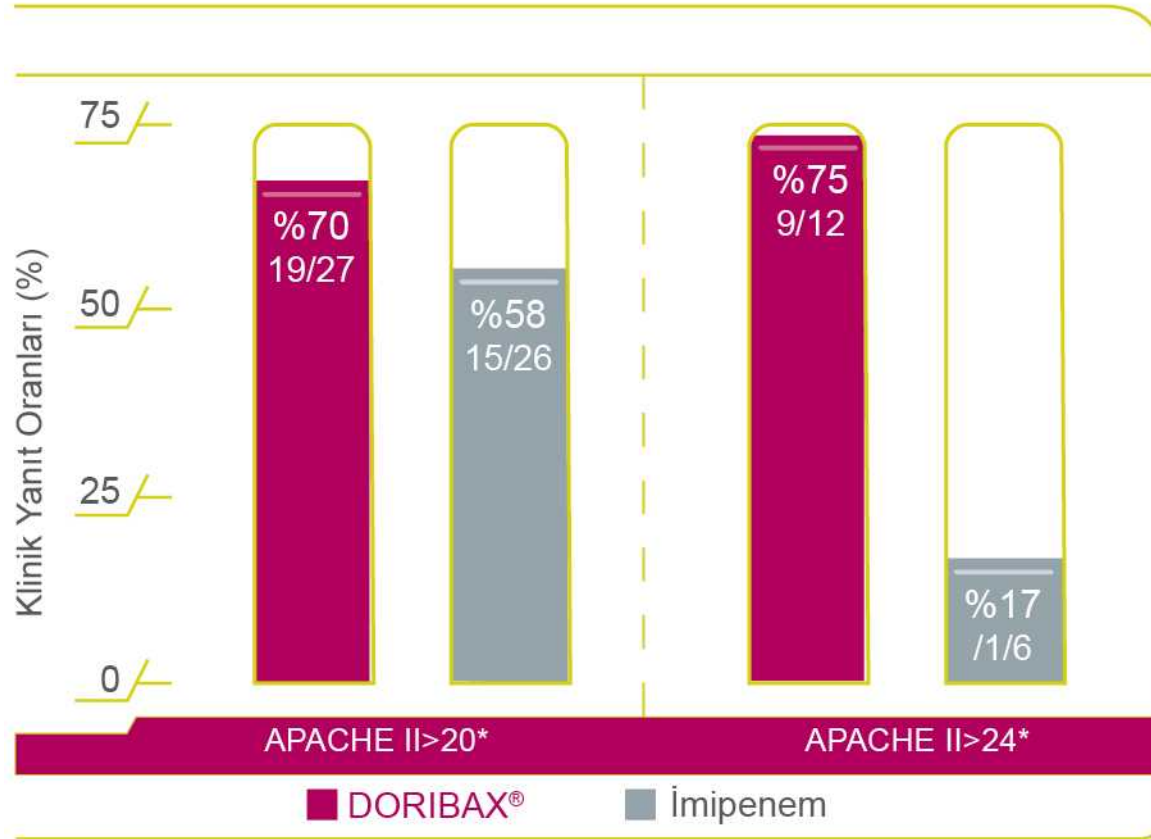
Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) Çalışması (DORI-10)

VİP, klinik yanıt oranları: Başlangıçta bakteriyemisi olan hastalar*



*95% CI (-31.9%—64%).

Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) Çalışması (DORI-10)



*APACHE II >20:95% CI (-16.7%, 42%).

†P=.043.

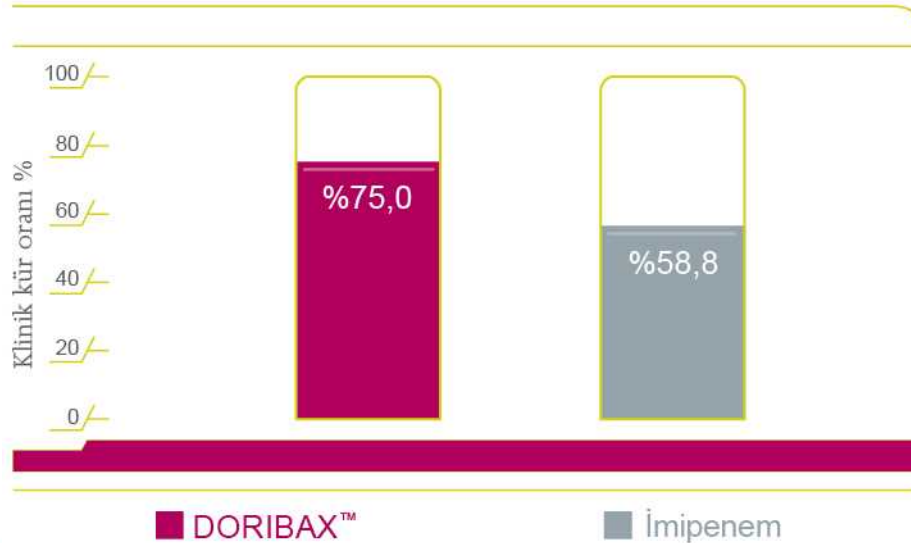
Poster R. Presented at the 45th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2007; San Diego, CA. 2 Chastre J et al. Crit Care Med. 2008;36:1089-1096.

Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VIP) Çalışması (DORI-10)

ESBL(+) Suşlar Dahil, K. pneumoniae İnfeksiyonlu Hastalar Arasında Klinik İyileşme Oranları



ESBL(+) Suşlar Dahil, E. coli İnfeksiyonlu Hastalar Arasında Klinik İyileşme Oranları



■ DORIBAX™

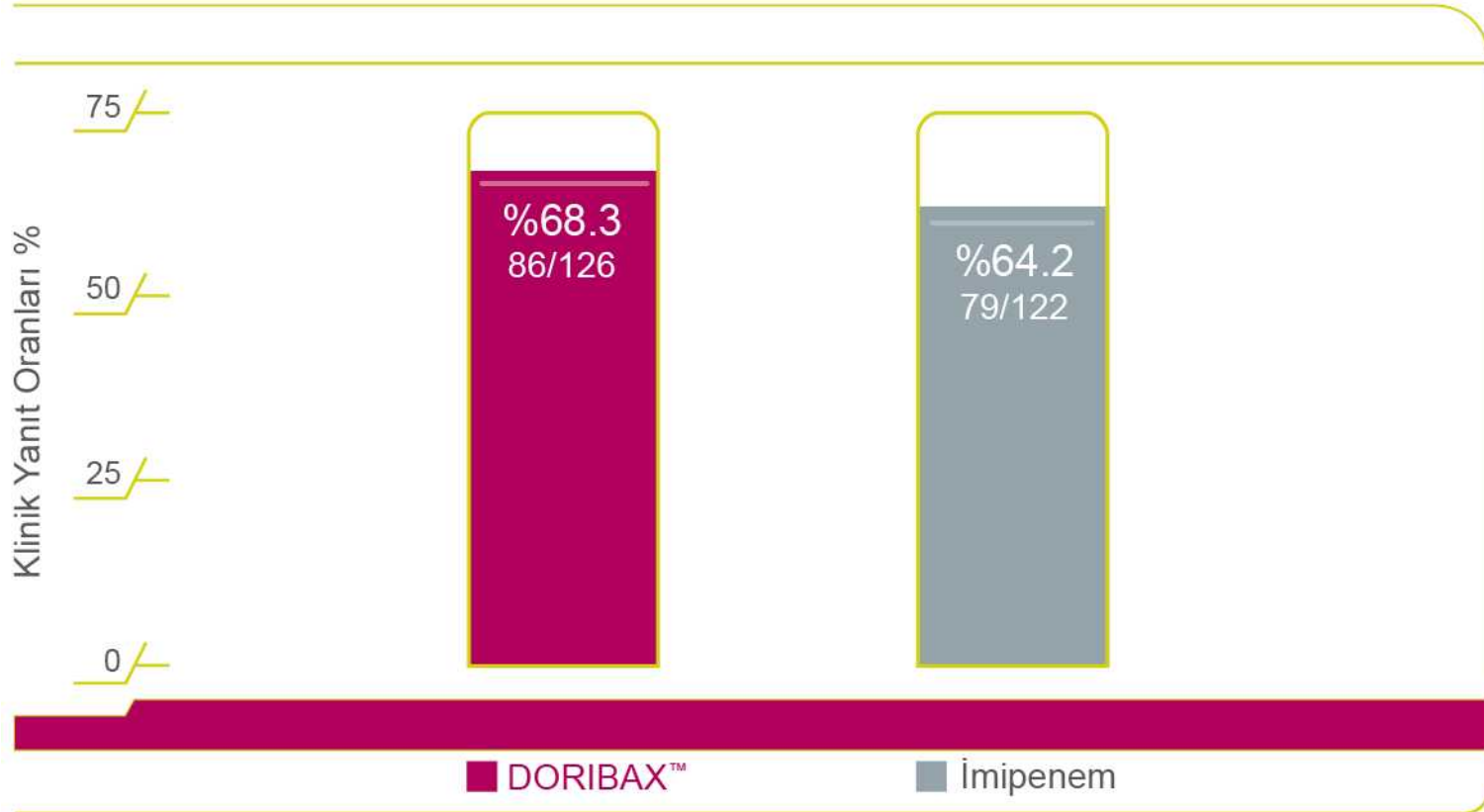
■ İmipenem

DORIBAX™
engel sarımsız

KARBAPENEMİN DÜCÜ, YENİLİĞİN FARKI

Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) Çalışması (DORI-10)

VİP, klinik yanıt oranları



•95% CI (-9.1%, 16.1%).

Chastre J et al. Crit Care Med. 2008;36:1089-1096

Doribax Prospektüs Bilgisi .

DORIBAX™ monoterapisi ventilatörle ilişkili pnömoni ve hastane kökenli pnömoni tedavisinde etkin ve güvenilirdir

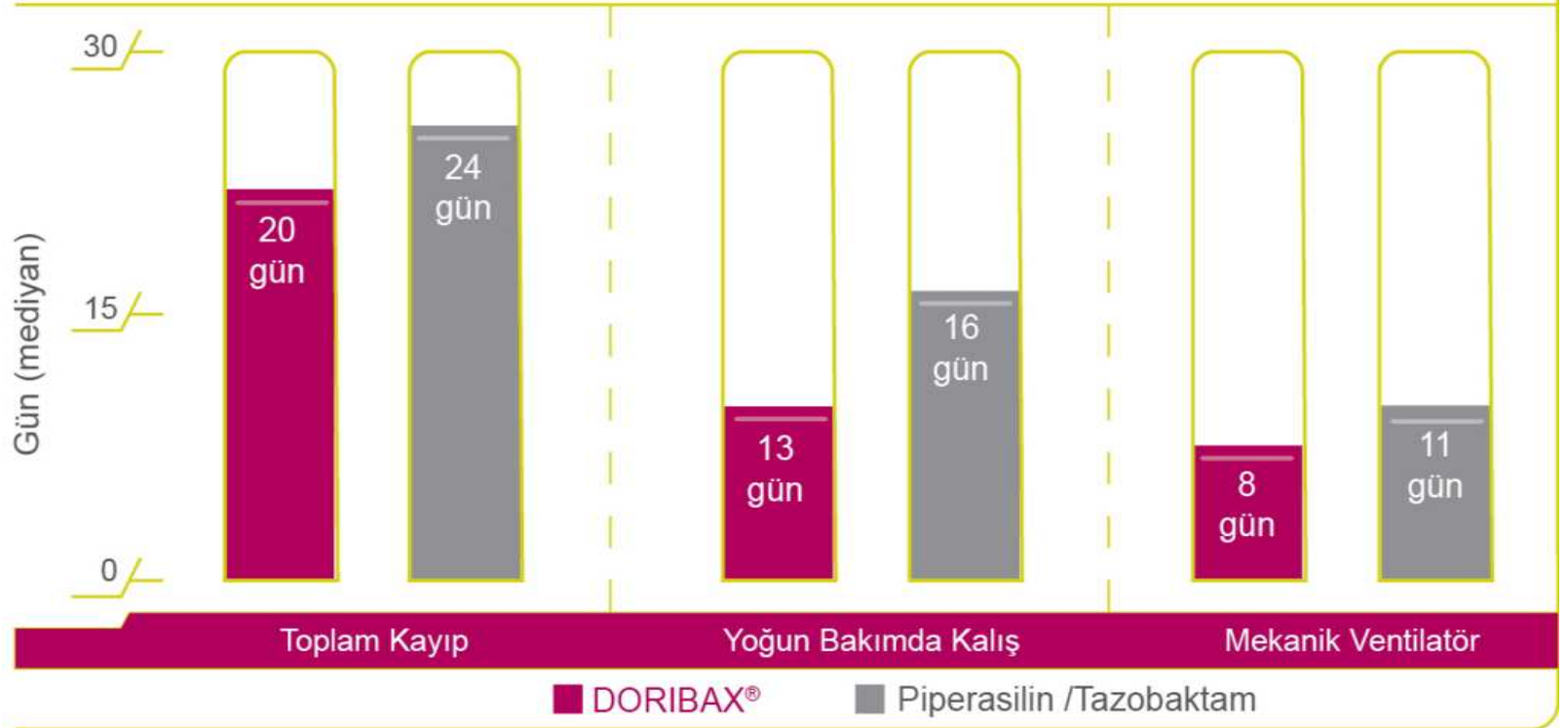
Medikal Kaynak Kullanımı

➤ MRU (Medikal Kaynak Kullanımı) sonlanım noktaları:

- Hastanede Kalma Süresi (Total LOS)
- Yoğun Bakımda Kalma Süresi (ICU LOS)
- Mekanik Ventilasyon Süresi (MV gün)

Nozokomiyal Pnömoni Medikal Kaynak Kullanım Analizi

NP Çalışması - Erken Başlangıçlı VAP Hasta Grubu



- Toplam LOS: P=.5607.
- † ICU LOS: P=.2789.
- ‡ MV gün: P=.1111.

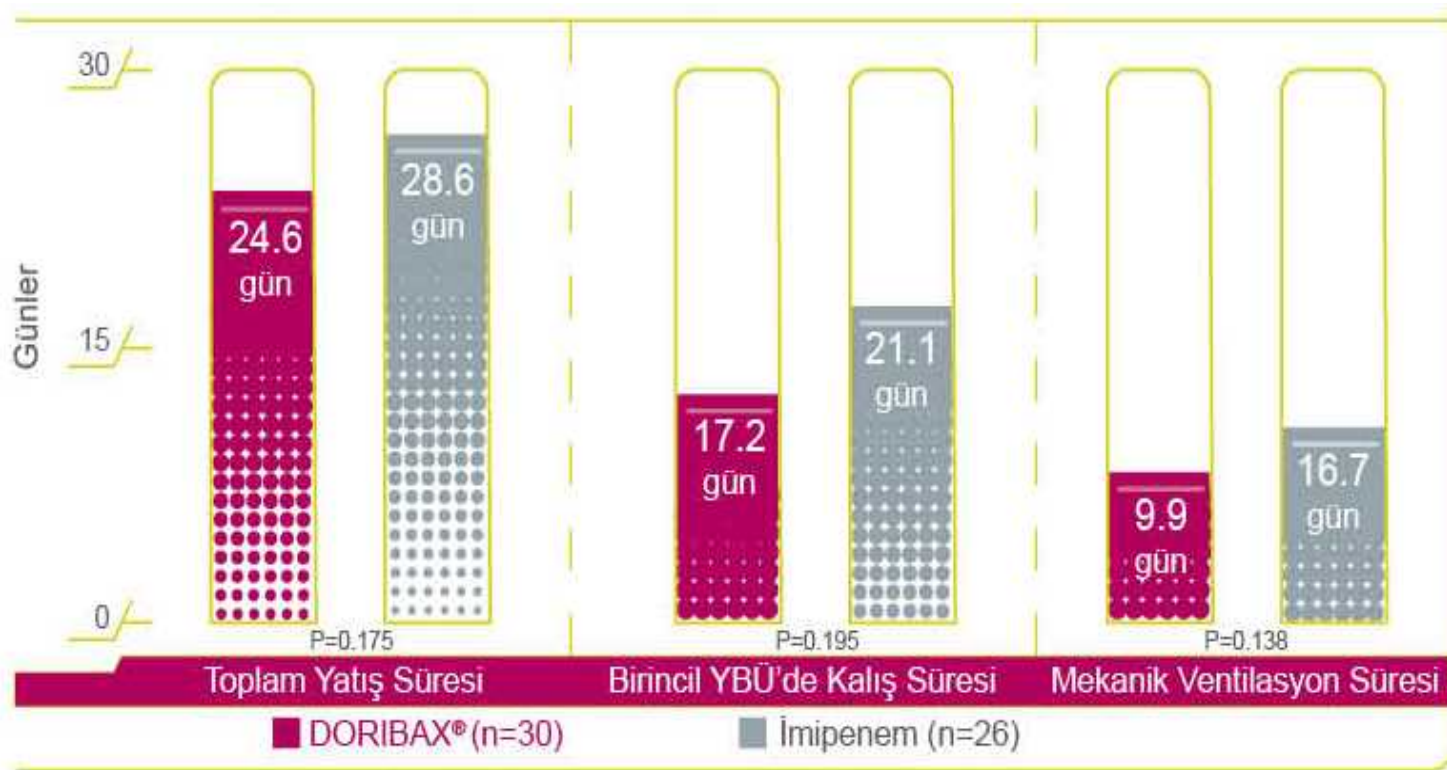
Merchant S. Clin Ther. 2008;30:717-733.

DORIBAX
engel sarımsız

KARBAPENEMİN DÜCÜ, YENİLİĞİN FARKI

Ventilatör Kaynaklı Pnömoni Medikal Kaynak Kullanımı

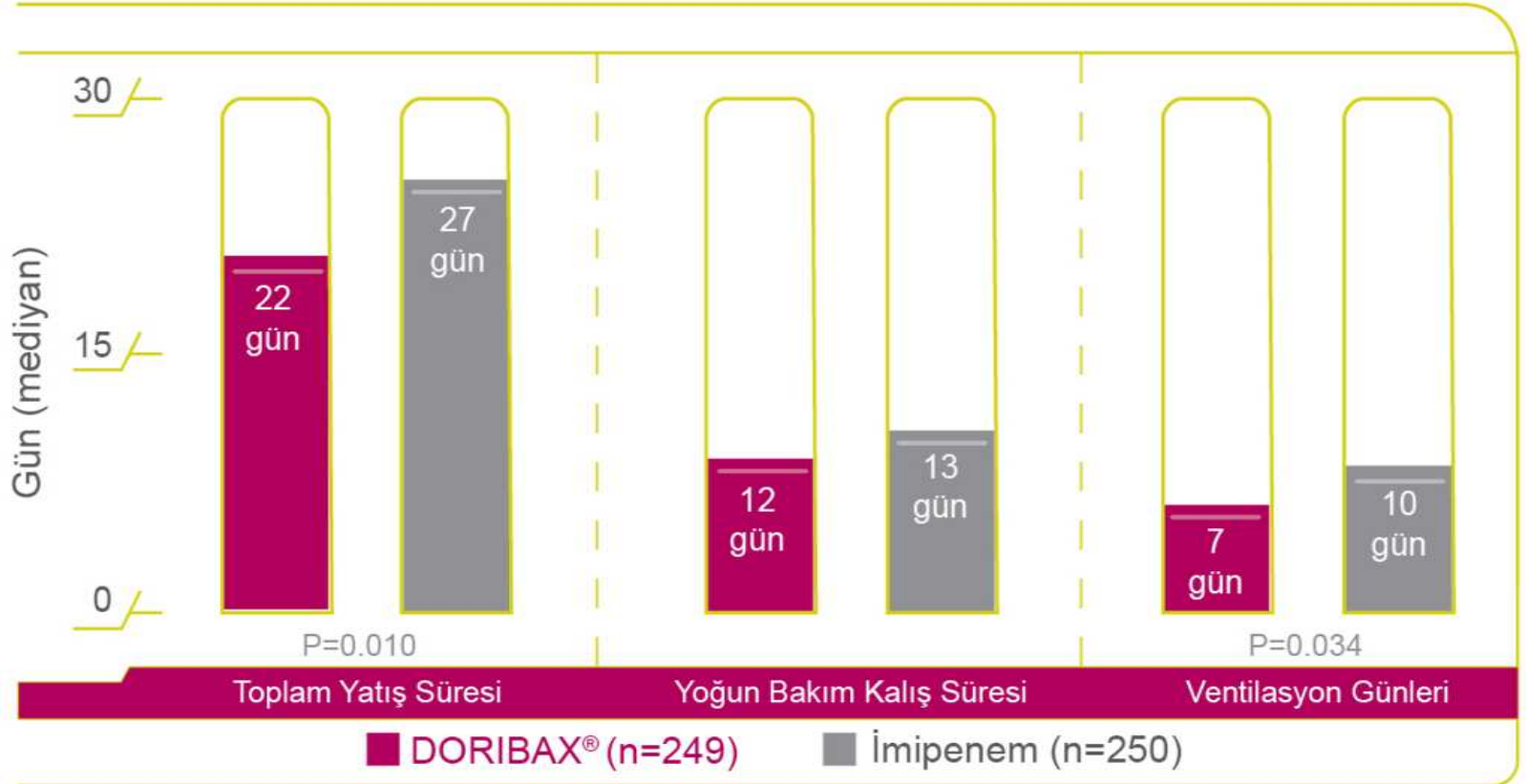
Etkenin *P. aeruginosa* Olduğu Durumlarda Medikal Kaynak Kullanımı



Hospital Resource Utilisation with Doripenem Versus Imipenem in the Treatment of Ventilator – Associated Pneumonia Clinical Therapeutics/Vol.30,Number 4,2008

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Medikal Kaynak Kullanımı

Tüm Çalışma Hastalarında Medikal Kaynak Kullanımı



Hospital Resource Utilisation with Doripenem Versus Imipenem in the Treatment of Ventilator – Associated Pneumonia Clinical Therapeutics/Vol.30,Number 4,2008

**DORIBAX™ NP/VİP hastalarında
hastanede ve yoğun bakımda kalma süresini,
mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini
azaltmaktadır**

Doz / Uygulama

| Enfeksiyon | DOZ | Sıklık | IV infüzyon süresi (s) | Süre/gün |
|--|--------|--------|------------------------|----------|
| kIAI | 500 mg | 8 saat | 1 saat | 5-14 gün |
| kIYE, pyelonephrit dahil | 500 mg | 8 saat | 1 saat | 10 gün |
| Nozokomiyal Pnömoni, Ventilatör Kaynaklı Pnömoni | 500 mg | 8 saat | 1 veya 4 saat | 7-14 gün |

DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi .

Doz: Böbrek Fonksiyonları Bozuk Hastalarda (Bütün Endikasyonlar)

| Kreatinin Klirensi | Doz | Sıklık | infüzyon süresi |
|---------------------------|-----------------------------|---------|-----------------|
| > 50 mL/dk | Doz ayarlaması gerektirmez. | | |
| $\geq 30 - \leq 50$ mL/dk | 250 mg | 8 saat | 1 saat |
| > 10 - < 30 mL/dk | 250 mg | 12 saat | 1 saat |

DORIBAX™ Prospektüs Bilgisi .