

MEROPENEM

INFORME de EVALUACION
Comisión de Infecciones Hospital Son Dureta

Autores:

Francesc Puigventos, Ana Salas, Pedro Alomar, Juan Carlos de Carlos, Ricard Jordà
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca
30-01-2001

1. Presentación

Meropenem vial de 1 g PVL: 4.279 pts
Meropenem vial de 500 mg PVL: 2.466 pts
Lab Zeneca-Farma

Solicitud de inclusión en el hospital: Dr Joan Besalduch. (Hematología) con la indicación de monoterapia en pacientes neutropénicos en trasplantes alogénicos, autólogos, leucemias agudas. Estima unos 30 pacientes anuales.

2. Acción farmacológica

Indicaciones clínicas ficha técnica: Neumonías, infecciones tracto urinario, infecciones intrabdominales, infecciones ginecológicas, piel y tejidos blandos, meningitis, septicemia, neutropenia febril.

Mecanismo de acción. Carbapenem, se une a receptores PBPs. Bactericida y con efecto post-antibiótico. Tiene un gran poder bactericida y un espectro de actividad muy amplio gracias al su bajo peso molecular y a su estructura zwitteriónica (presencia en solución de grupos con carga positiva y negativa, favoreciendo la gran difusión en bacterias gram negativas), estabilidad frente a casi todas las betalactamasas clínicamente importantes y elevada afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).

Farmacocinética. Farmacocinética similar a imipenem, pero no precisa cilastatina.

Posología

| Indicación | Dosis*** |
|--|-----------|
| Neumonías graves, infecciones intrabdominales, infecciones ginecológicas, septicemia | 1g/8h* |
| Neutropenia febril | 1g/8h* |
| Meningitis e infecciones graves por P.aeruginosa | 2g/8h** |
| Urinarias, ginecológicas, piel y tejidos blandos | 500 mg/8h |

*niños 20 mg/Kg/8h ** niños 40 mg/Kg/8h *** Ajustar dosis en caso de Insuficiencia renal

Espectro antimicrobiano.

- Bacterias gram-negativas aerobias:

Las enterobacterias son altamente susceptibles al meropenem, más activo que imipenem

- Otras bacterias gram-negativas aeróbias:

Son altamente sensibles al meropenem también: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *A. baumannii*, *P.aeruginosa*. También es más activo que imipenem frente *P. aeruginosa*.

- Bacterias gram-positivas aerobias:

También son altamente sensibles, incluyendo *S.aureus* metilicina-sensible, *S.pneumoniae* i *S.epidermidis* sensible a la metilicina.

Tiene actividad variable frente *E.faecalis* y no tiene actividad frente a MRSA.

Es menos activo que imipenem contra *E. faecalis* i *S. epidermidis*.

Es activo contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

Aunque algunas cepas de *C. jeikeium* i *C. urealyticum* son sensibles al meropenem, la actividad es escasa con valores de CMI altos.

Listeria monocytogenes es sensible al meropenem

- **Bacterias anaerobias:** Un alto porcentaje son sensibles.

No es activo sobre *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *E. faecium*, MRSA.

En resumen, espectro similar al del imipenem, ligeramente mejor sobre gram-negativos y inferior sobre gram-positivos.

| Diferencias de espectro, CMI 90 | Meropenem | Imipenem |
|--|-----------|----------|
| Algo menos activo frente a cocos g+, | | |
| Stafilococos coagulasa negativa | 4 | 1 |
| Neumococos sensibles a penicilina | 0,13 | 0,06 |
| Neumococos resistentes a penicilina | 1 | 0,25 |
| Enterococo | 8 | 2 |
| Mas activo frente a enterobacteriaceas y H.influenzae | | |
| E coli | 0,06 | 0,5 |
| K pneumoniae | 0,06 | 1 |
| P mirabilis | 0,25 | 4 |
| H.influenzae | 0,13 | 4 |
| Enterobacter sp | 0,06-0,5 | 1-4 |
| Algo superior frente a Pseudomonas, algo inferior frente a Acinetobacter | | |
| P.aeruginosa | 4 | 8 |
| Acinetobacter | 0,25-4 | 0,25-4 |

Mecanismo de resistencia:

La diferencia de la actividad intrínseca entre imipenem i meropenem puede explicarse por la mayor afinidad del meropenem respecto a imipenem para las PBP y su mayor estabilidad a la hidrólisis mediada por ciertas betalactamasas.

La naturaleza zwitteriònica y el bajo peso molecular del meropenem facilitan su entrada a les células; la dependencia de imipenem de Opr D2 parece ser absoluta, mientras que la del meropenem es relativa, A pesar de la utilización de imipenem, la resistencia a las carbapenemasas, excepto a *P.aeruginosa* se mantiene relativamente baja.

El desarrollo de la resistencia a imipenem durante el tratamiento de las infecciones per *P. aeruginosa* es un hecho conocido; la pérdida o disminución de la proteína Opr D (D) parece ser el motivo fundamental. Meropenem, que muestra una mayor estabilidad que imipenem frente a las betalactamasas cromosòmicas del grupo 1, dispone de otras vías de entrada al interior de la célula, OprE I OprF, adicionales a la OprD. Ello provoca que el nivel de resistencia a meropenem sea menor en aquellos aislados de *P.aeruginosa* con alta resistencia a imipenem.

3. Evaluación de la eficacia

-Infecciones varias localizaciones. Los estudios clínicos comparativos entre **meropenem y imipenem** muestran resultados de eficacia similares, en Infección respiratoria (10 ensayos), Infección intraabdominal (6 ensayos), Infección urinaria (6 ensayos), Piel y tejidos blandos (3 ensayos). (Garcia 1999):

-Meningitis. Se dispone de pocos estudios pero con buenos resultados de eficacia clínica y bacteriológica. En un reciente revisión se cita un estudio de 23 pacientes adultos (*H.influenzae*, *S. pneumoniae*, *N meningitidis*) y otro de 112 pacientes pediátricos, con índices de respuesta clínica del 98% -100% y bacteriológica del 100% (Okereke 2000).

También se han publicado casos de tratamientos de meningitis por Pseudomona con buenos resultados (Hellinger 1999) .

Hay tres estudios clínicos comparativos de Meropenem con cefalosporinas de 3ª gen (Cefotaxima, Ceftriaxona), que muestran resultados de eficacia y toxicidad similares. (Norrby SR 2000). (Odo CM 1999)

-Neutropenia febril. Los estudios comparativos muestran resultados similares de eficacia de Cefepima, Ceftazidima , Meropenem y Imipenem. (Ramphal 1999) (Garcia 1999). Varias recomendaciones de expertos contemplan Meropenem para esta indicación (IDSA 1997, Pizzo 1999, Mensa 2000).

4. Evaluación de la seguridad

Efectos secundarios: En general Meropenem es bien tolerado y con un perfil de efectos secundarios similar a Imipenem: En ensayos clínicos de describe diarrea 4,3 %, náuseas y vómitos 3,6%, rash 2,3 %, prurito 1,3%. Elevación transitoria enzimas hepáticas. Poco frecuente:Trombocitopenia, eosinofilia (Hellinger 1999)

Convulsiones: Ensayos clínicos con Meropenem muestran una incidencia de convulsiones del orden de 0,05 % de los pacientes. En contraste con Meropenem, Imipenem se asocia a convulsiones en el 0, 2% de los pacientes cuando las dosis están bien ajustadas (Hellinger 1999), proporción que aumenta al aumentar la dosis de imipenem o en caso de insuficiencia renal. Los niños son más susceptibles a la aparición de convulsiones, se ha descrito su aparición hasta en un 33 % de los tratados con imipenem para meningitis (Okereke CS 2000).

En resumen Meropenem induce convulsiones con menos frecuencia que imipenem. Meropenem puede administrarse a dosis más altas que imipenem.

5. Evaluación económica

Coste tratamiento día a dosis usuales

| Indicación | Dosis día (precio coste para el hospital) | Coste día de tto (pts) |
|---|--|------------------------|
| Infección muy grave | Imipenem 1g/6 | 13136 |
| | Meropenem 1g/8h | 14187 |
| Neutropenia febril | Imipenem 1g/6h | 13136 |
| | Meropenem 1g/8h | 14187 |
| | Ceftazidima 2g/8h | 6762 |
| | Cefepime 2g/8 | 8052 |
| | Piper-Tazo 4g/6 | 8112 |
| | Considerar iniciar o añadir amikacina y glucopéptido en caso necesario | |
| Meningitis intrahospitalaria posttrauma o cirugía | Ceftazidima 2g/6 + Vanco 1g/8h | 15928 |
| | Cefepima 2g/8h+ Vanco 1g/8h | 12280 |
| | Meropenem 2g /8h + Vanco 1g/8h | 35286 |

Coste por unidad: Imipenem 0,5 g (1642), Meropenem 1 g (4729), Ceftazidima 1 g (1127); Cefepime 1g (1342); Piper-Tazo 4 g(2028); Cefotaxima (400), Ceftriaxona (650), Vancomicina (1152),

Coste para el hospital. Su uso en meningitis intrahospitalarias está limitado por la incidencia de la infección que también es limitada. En neutropenia febril y en infecciones graves , como alternativa a imipenem presenta pocas diferencias de coste a las dosis recomendadas, pero al permitir una buena tolerancia con dosis altas es de estimar un aumento del coste global, aunque moderado y dependiente del precio de adquisición definitivo de Meropenem.

6. Conclusiones :

Se propone la inclusión de Meropenem en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, para las siguientes indicaciones:

- Alternativa a Imipenem en Infecciones graves intrahospitalarias causadas por gérmenes multirresistentes y en neutropenia febril.

-Carbapenem de elección en caso de meningitis nosocomial con alta sospecha de ser causada por bacilos gram negativos o con resistencia documentada.

-Fibrosis quística, en infecciones por gérmenes resistentes a otros antibióticos

Bibliografía

Hellinger WC ET AL: Carbapenems and monobactams: imipenem, Meropenem and Aztreonam. Mayo Clin Proc 1999; 74: 420-434,

Garcia Sanchez MJ et al: Carbapenémicos capítulo 22 pp: 299-321 en JE Garcia, R Lopez , J Prieto Antimicrobianos en medicina, ed Prous y Sociedad Española de Quimioterapia. Barcelona 1999

Guidelines IDSA 1997, Clin Infect Dis 1997; 25 /3):551-573

Mensa J, Gatell JM et al. Guia de terapéutica antimicrobiana. 10 ed Masson es. 2000

Norrby SR: Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis J Antimicrob Chemother 2000; 45:5-7

Ramphal R: Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative ? Clin Infect Diseases 1999; 29:508-514,

Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999, 341, 12: 893-900

Odio CM et al: Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Pediatr Infect Dis J, 1999; 18,7: 581-599.

Monografía Meropenem. Lab Zeneca -Farma