



# Potensi Terapi Doripenem untuk Infeksi *Pseudomonas aeruginosa*

Johan Indra Lukito

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

*Carbapenem* merupakan antibiotik *beta-lactam* dengan spektrum antibakteri luas dan stabil terhadap kebanyakan *beta-lactamase*. *Doripenem* merupakan *carbapenem* dengan potensi ditingkatkan terhadap basil Gram negatif. Spektrum antibakteri *doripenem* sebanding dengan *meropenem*, namun memiliki aktivitas *in vitro* dan *in vivo* lebih kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Kejadian efek samping kejang *doripenem* lebih rendah dibandingkan *imipenem* dan *piperacillin-tazobactam*.

**Kata kunci:** *Carbapenem, doripenem, Pseudomonas aeruginosa*

## ABSTRACT

Carbapenem is a broad antibacterial spectrum beta-lactam antibiotic and stable against most beta-lactamases. Doripenem is a carbapenem with an enhanced activity against Gram-negative bacilli. The antibacterial spectrum of doripenem is similar to meropenem, but has increased *in vitro* and *in vivo* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Doripenem has lower incidence of adverse seizure compared to imipenem and piperacillin-tazobactam. **Johan Indra Lukito. Doripenem for *Pseudomonas aeruginosa* Infection**

**Keywords:** Carbapenem, doripenem, *Pseudomonas aeruginosa*

## PENDAHULUAN

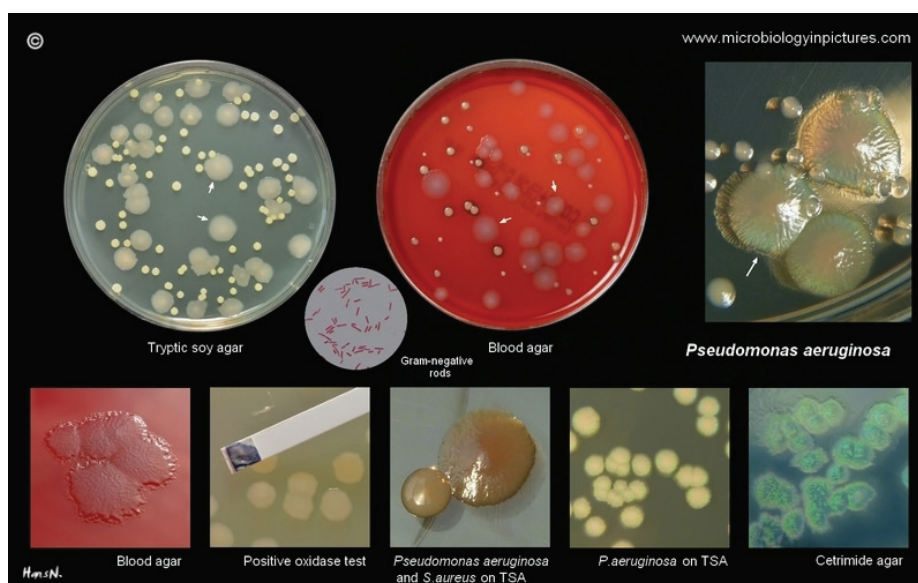
Dewasa ini, prevalensi infeksi bakteri *multi-drug resistant* (MDR) makin meningkat.<sup>1</sup> Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR Gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, dan bakteri dari

keluarga *Enterobacteriaceae* penghasil *AmpC beta-lactamase* dan *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) telah menjadi masalah penting di bidang kesehatan serta berpotensi menjadi ancaman terbesar bagi kesehatan manusia.<sup>1,2</sup> Bakteri ini memiliki kemampuan

intrinsik untuk menemukan cara baru melawan pengobatan dan dapat mewariskan materi genetik kemampuan tersebut yang memungkinkan bakteri lain menjadi resisten juga.<sup>1,2</sup> Kehadiran patogen ini di rumah sakit dapat berdampak pada proses pengobatan pasien dengan makin terbatasnya pilihan antibiotik yang efektif.<sup>1,2</sup> Oleh karena itu, terapi antibiotik dengan efek antibakteri yang poten makin dibutuhkan.

## *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri basil Gram negatif aerob yang tersebar alami di tanah, air, tumbuhan, hewan, termasuk manusia. Lebih dari separuh isolat klinis bakteri ini menghasilkan pigmen biru-hijau *pyocyanin*. Koloni *Pseudomonas* sering memiliki karakter bau manis yang khas seperti anggur. Bakteri ini merupakan patogen oportunistik dan telah menjadi penyebab penting infeksi bakteri Gram negatif, terutama pada pasien dengan imunitas tubuh lemah.<sup>3,4</sup> Selain itu, kebutuhan nutrisi yang minimal dan toleransi tinggi terhadap berbagai kondisi fisik



Gambar 1. Koloni *Pseudomonas aeruginosa* pada berbagai media kultur.<sup>3</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [johan.lukito@kalbe.co.id](mailto:johan.lukito@kalbe.co.id)



makin menambah daya patogenesis bakteri ini.<sup>3,4</sup> Penyebaran patogen ini melalui tenaga kesehatan ataupun instrumen terkontaminasi.<sup>3-6</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*, terutama strain resisten *carbapenem*, merupakan salah satu bakteri patogen prioritas tertinggi dalam daftar WHO untuk segera diteliti dan dilakukan pengembangan antibiotik baru akibat resistensinya terhadap berbagai antibiotik yang menimbulkan ancaman khusus di rumah sakit, panti jompo, dan pada pasien yang membutuhkan alat seperti ventilator dan kateter intravena.<sup>2</sup> Bakteri ini merupakan patogen yang paling umum diisolasi dari pasien yang dirawat di rumah sakit lebih dari 1 minggu, dan menjadi salah satu penyebab tersering infeksi nosokomial.<sup>5</sup>

Penanganan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* rumit dan dapat mengancam nyawa.<sup>5</sup> *Pseudomonas aeruginosa* secara intrinsik resisten terhadap antibiotik tertentu dan berpotensi resisten terhadap antibiotik yang digunakan.<sup>5</sup> Bakteri ini telah resisten terhadap sejumlah besar antibiotik, termasuk *carbapenem* dan *cephalosporin* generasi ketiga, yang merupakan pilihan antibiotik terbaik yang tersedia untuk mengobati bakteri yang resisten terhadap banyak jenis antibiotik.<sup>2</sup>

**CARBAPENEM**

*Carbapenem* merupakan antibiotik *beta-lactam* dengan spektrum antibakteri yang luas dan stabil terhadap kebanyakan enzim *beta-lactamase* termasuk *AmpC beta-lactamase* dan *ESBL*. Seperti antibiotik *beta-lactam* lainnya, *carbapenem* menunjukkan efek bakterisidal menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat *penicillin-binding protein* (PBP).<sup>7</sup> Yang termasuk antibiotik golongan *carbapenem* adalah *imipenem*, *meropenem*, *ertapenem*, serta *doripenem*.<sup>8,9</sup>

*Imipenem* merupakan antibiotik golongan *carbapenem* pertama, namun ternyata rentan mengalami degradasi oleh enzim *dehydropeptidase-1* (DHP-1) di tubulus ginjal yang mengurangi efikasinya; sehingga *imipenem* perlu dikombinasikan bersama penghambat DHP-1 seperti *cilastatin*.<sup>10</sup>

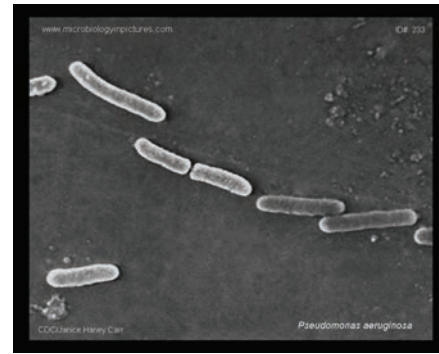
Berbeda dengan *imipenem*, antibiotik golongan *carbapenem* yang ditemukan

selanjutnya, yaitu *meropenem*, *ertapenem*, dan *doripenem*, stabil terhadap DHP-1, sehingga dapat diberikan tanpa disertai penghambat DHP-1.<sup>10</sup> *Ertapenem* memiliki waktu paruh

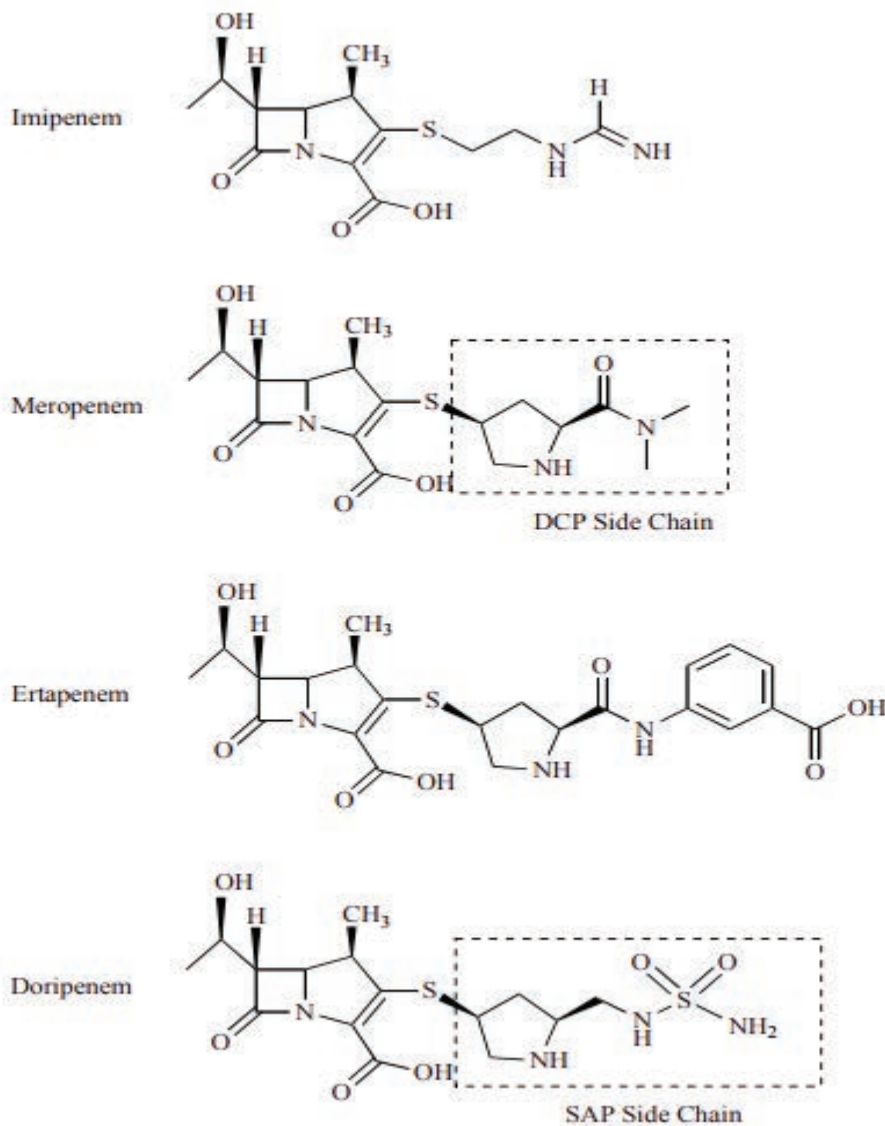
lebih panjang dibandingkan *imipenem*, *meropenem*, dan *doripenem* sehingga dapat diberikan dengan dosis tunggal harian, namun memiliki spektrum antibakteri lebih



Gambar 2. Pewarnaan Gram *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>3</sup>



Gambar 3. Penampakan *Pseudomonas aeruginosa* melalui mikroskop elektron<sup>3</sup>



Gambar 4. Struktur kimia antibiotik golongan *carbapenem*<sup>7</sup>



terbatas dibandingkan *carbapenem* lainnya terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterococcus spp.*<sup>10,15</sup> Pada bakteri Gram negatif, *carbapenem* memiliki efek bakterisidal poten karena memiliki afinitas ikatan lebih besar terhadap PBP 1a, 1b, dan 2 daripada terhadap PBP 3, yang merupakan target utama *aminopenicillin* dan *cephalosporin*.<sup>9</sup> *Meropenem* dan *doripenem* memiliki aktivitas *in vitro* yang relatif lebih kuat daripada *imipenem* terhadap bakteri Gram negatif karena dipengaruhi variasi afinitas berbagai *carbapenem* terhadap berbagai tipe PBP. *Doripenem* menunjukkan aktivitas anti-*Pseudomonas* dua kali lipat lebih kuat dari *imipenem*.<sup>9</sup> Spektrum antibakteri *doripenem* sebanding dengan *meropenem*, namun memiliki aktivitas *in vitro* dan *in vivo* yang lebih kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>10-13</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sekitar 29% isolat *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap *carbapenem* ternyata tetap rentan terhadap *doripenem*.<sup>11</sup>

*Carbapenem* tidak efektif terhadap *Enterococcus faecium*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Stenotrophomonas maltophilia*.<sup>10</sup> Afinitas ikatan rendah pada semua antibiotik beta-lactam, termasuk *carbapenem*, terhadap PBP 2a pada MRSA dan PBP 5 pada *E. faecium* menjadi penyebab resistensi bakteri ini. Selain itu, *carbapenem* tidak efektif terhadap *Stenotrophomonas maltophilia* karena menghasilkan *carbapenemase* yang paling ampuh, yaitu *metallo beta-lactamase* kelas B.<sup>9,14</sup>

#### DORIPENEM

*Doripenem* merupakan *1-beta-methyl carbapenem* dengan potensi yang ditingkatkan terhadap basil Gram negatif non-fermentatif.<sup>13</sup> *Doripenem* memiliki afinitas pengikatan PBP lebih tinggi tergantung spesies bakteri: PBP 2 pada *E. coli*, PBP 3 pada *Pseudomonas aeruginosa*, dan PBP 1, 2, dan 4 pada *S. aureus*. *Doripenem* menunjukkan aktivitas terhadap bakteri gram positif, bakteri gram negatif, dan bakteri anaerob.<sup>13</sup> Data *in vitro* menunjukkan *doripenem* memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (MIC<sub>50/90</sub>: 0,5/8 mg/L atau kurang), *E. coli* (MIC<sub>90</sub>: 0,06 mg/L), *Klebsiella spp.* (MIC<sub>90</sub>: 0,12 mg/L), *Acinetobacter spp.* (MIC<sub>50/90</sub>: 0,5/4 mg/L atau kurang), *Citrobacter spp.* (MIC<sub>90</sub>: 0,06 mg/L), *Enterobacter spp.* (MIC<sub>90</sub>: 0,12 mg/L), dan

*Serratia spp.* (MIC<sub>90</sub>: 0,25 mg/L), *S. pneumoniae*, *viridans group streptococci* dan *beta-hemolytic streptococci* (MIC<sub>90</sub>: 0,5 mg/L atau kurang untuk setiap jenis bakteri).<sup>13</sup> *Doripenem* juga aktif secara *in vitro* terhadap *oxacillin-susceptible S. aureus*, *oxacillin-susceptible coagulase-negative staphylococci*, dan *non-faecium species Enterococci*.<sup>13</sup> *Doripenem* memiliki aktivitas lebih poten terhadap *Clostridium difficile* dibandingkan *carbapenem* lainnya.<sup>13</sup>

#### Farmakokinetik

Empat jam setelah pemberian *doripenem* 500 mg dan 1 g dalam studi subjek sehat, rerata C<sub>max</sub> dan AUC *doripenem* adalah sekitar 8 µg/mL dan 17 µg.jam/mL, serta 34 µg/mL dan 68 µg.jam/mL. Rerata ikatan *doripenem* dengan protein plasma sekitar 8,1% dan tidak tergantung pada kadarnya dalam plasma. *Doripenem* terdistribusi dengan baik ke dalam cairan dan jaringan tubuh, termasuk cairan peritoneal dan retroperitoneal, kandung empedu, dan cairan empedu, serta urin; Vd *doripenem*: 16,8 L.<sup>15,16</sup>

*Doripenem* dieliminasi terutama melalui ginjal. Pada orang dewasa sehat yang diberi *doripenem* 500 mg dosis tunggal, 71% dosis dijumpai di urin dalam bentuk utuh yang aktif, 15% sebagai metabolit inaktif; ekskresi *doripenem* melalui feses <1%. Rerata waktu paruh eliminasi plasma *doripenem* pada orang dewasa sehat sekitar 1 jam. Tidak terdapat akumulasi *doripenem* setelah pemberian infus intravena multipel 500 mg atau 1 g yang diberikan setiap 8 jam selama 7 sampai 10 hari pada pasien dengan fungsi ginjal normal. *Doripenem* dapat didialisis dan menghasilkan penurunan kadar sistemik sebesar 48%-62%.<sup>15,16</sup>

#### Indikasi

*Doripenem* telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan infeksi intra-abdomen dengan komplikasi dan infeksi saluran kemih dengan komplikasi, termasuk pielonefritis, yang disebabkan oleh bakteri: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides caccae*, *Bacterioides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, dan *Peptostreptococcus micros*.<sup>15,16</sup>

Untuk terapi infeksi intra-abdomen dengan

komplikasi ataupun untuk infeksi saluran kemih dengan komplikasi, *doripenem* diberikan secara intravena dosis 500 mg tiap 8 jam dengan lama infus selama 1 jam. Lama terapi infeksi intra-abdomen dengan komplikasi adalah 5-14 hari, sedangkan untuk infeksi saluran kemih dengan komplikasi adalah 10 hari yang dapat diperpanjang hingga 14 hari apabila disertai bakteremia.<sup>15,16</sup>

Gangguan ginjal ringan (bersihan kreatinin >50 mL/menit) tidak memerlukan penyesuaian dosis. Penyesuaian dosis dibutuhkan apabila bersihan kreatinin 30-50 mL/menit, dengan dosis 250 mg setiap 8 jam, dan apabila bersihan kreatinin 10-30 mL/menit, dengan dosis 250 mg setiap 12 jam. Untuk pasien dengan gangguan fungsi hati tidak diperlukan penyesuaian dosis.<sup>15,16</sup>

*Doripenem* merupakan antibiotik dengan kategori kehamilan B, sehingga relatif aman diberikan bagi ibu hamil dengan indikasi dan dosis yang sesuai. Ekskresi *doripenem* pada air susu ibu (ASI) belum diketahui secara pasti. *Doripenem* tidak dianjurkan untuk anak-anak di bawah usia 18 tahun karena belum tersedianya data efikasi dan keamanan yang memadai.<sup>15,16</sup>

#### Profil Keamanan

Secara umum, efek samping berat *carbapenem* relatif minimal; salah satu efek samping berat *carbapenem* yang mungkin timbul, yaitu kejang.<sup>8</sup> Potensi efek samping kejang *carbapenem* sangat penting diperhatikan pada pasien dengan faktor risiko kejang.<sup>8</sup>

Dalam studi praklinis, *doripenem* diketahui memiliki afinitas terendah di antara *carbapenem* lainnya dalam mengikat reseptor GABA secara *in vitro*.<sup>8</sup> Dalam penelitian hewan, *doripenem* tidak menginduksi kejang, juga tidak mempengaruhi kejang yang dipicu oleh rangsangan.<sup>8</sup> Uji klinis menunjukkan tingkat kejadian efek samping kejang *doripenem* pada terapi pneumonia nosokomial, infeksi intra-abdomen dengan komplikasi, dan infeksi saluran kemih dengan komplikasi secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada terapi *imipenem* dan *piperacillin-tazobactam*.<sup>8</sup>

Secara keseluruhan, berdasarkan data studi *in vitro*, hewan, dan studi klinis, potensi *doripenem* untuk menyebabkan kejang tampaknya rendah. Walaupun demikian,



mengingat *doripenem* termasuk golongan *carbapenem* yang berpotensi efek samping kejang, sebaiknya diberikan dengan hati-hati pada pasien yang memiliki faktor komorbid (misalnya cedera sistem saraf pusat atau kerusakan ginjal) yang berpotensi meningkatkan risiko kejang. Efek samping *doripenem* yang paling sering dijumpai (>10%) berupa nyeri kepala, mual, dan diare.<sup>8,15,16</sup>

### SIMPULAN

*Doripenem* merupakan antibiotik golongan *carbapenem* yang memiliki spektrum antibakteri luas dengan potensi ditingkatkan terhadap basil Gram negatif. Spektrum antibakteri *doripenem* sebanding dengan *meropenem*, namun memiliki aktivitas *in vitro* dan *in vivo* yang lebih kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *Doripenem*

diindikasikan untuk pengobatan infeksi intra-abdomen dengan komplikasi dan infeksi saluran kemih dengan komplikasi, termasuk pielonefritis. *Doripenem* memiliki kejadian efek samping kejang lebih rendah dibandingkan *imipenem* dan *piperacillin-tazobactam*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-46. doi: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923.
2. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO. [Internet] 2017 [cited 2017 October 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
3. Microbiology in pictures. *Pseudomonas aeruginosa* [Internet]. 2016 [cited 2017 October 25]. Available from: <https://www.microbiologyinpictures.com/pseudomonas-aeruginosa.html>.
4. Moffett KS, Yu VL. *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobe* [Internet]. 2014 [cited 2017 October 25]. Available from: <http://www.antimicrobe.org/new/b112.asp>.
5. Friedrich M. *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Medscape* [Internet]. 2016 [cited 2017 October 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/226748-overview>.
6. CDC. *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare settings [Internet]. 2014 [cited 2017 October 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>.
7. Schafer JJ, Goff DA, Mangino JE. *Doripenem*: A new addition to the carbapenem class of antimicrobials. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2009;4:18-28.
8. Redman R, File TM. Safety of intravenous infusion of *doripenem*. *Clin Infect Dis*. 2009;49(Suppl 1):28-35. doi: 10.1086/599813.
9. Updated comparison of carbapenem antimicrobials. *Pharm Advisor*. 2007;14(4):1-9.
10. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67(7):1027-52.
11. Greer ND. *Doripenem* (Doribax): The newest addition to the carbapenems. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(3):337-41.
12. Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S, Laeuffer J, Morrissey I, Mutters R. Comparative activity of carbapenem testing (COMPACT) study in Germany. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(3):255-8.
13. Cada DJ, Levien T, Mistry B, Baker DE. *Doripenem* for injection. *Hospital Pharmacy*. 2008;43(3):210-21.
14. Gales AC, Azevedo HD, Cereda RF, Girardello R, Xavier DE. Antimicrobial activity of *doripenem* against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study. *Braz J Infect Dis*, 2011;15(6).
15. *Doripenem*. *Medscape* [Internet]. 2017 [cited 2017 October 9]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/doribax-doripenem-342563#0>.
16. *Doripenem*. *Drugs* [Internet]. 2017 [cited 2017 October 9]. Available from: <https://www.drugs.com/cdi/doripenem.html>.