

新一代carbapenem類抗生素：Doripenem

葉盈池 劉人瑋

據估計，醫療院所內金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)對methicillin的抗藥性已經高達60%，腸球菌 (*Enterococcus*)與綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)對vancomycin與fluoroquinolone類藥物的抗藥性也達30%。另一個令人擔憂的抗藥性問題是會產生ESBL (extended-spectrum β -lactamase)的腸內菌屬，面對越來越嚴重的抗藥性

問題，除了積極的感染管制措施外，很顯然的，我們需要新的抗生素。雖然有這樣的需求，但根據美國食品藥物管理局 (FDA)的資料，1998年到2002年之間，僅有七個新的抗生素上市，2003年到2007年之間僅有4個，2008年到2010年之間只剩下2個。Doripenem是carbapenem類抗生素的新成員，本文將詳細介紹這個新的抗生素。

Doripenem 的臨床用途

Doripenem被核准用於治療複雜性腹腔內感染 (complicated intra-abdominal infections; cIAIs)或治療複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infection；

cUTIs)，包括腎盂腎炎。其他核准外適應症包括院內肺炎 (hospital-acquired pneumonia；HAP)、呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia；VAP)，以及治療導管相關菌血症。

Doripenem 的藥理作用

在人體中，doripenem會透過與盤尼西林結合蛋白 (penicillin-binding protein；PBP)結合通過細菌細胞壁，Carbapenem類藥物主要抑制PBP 1a、1b、2與3，抑制PBP 1a與1b會造成細菌快速死亡，抑制PBP 2會使得桿菌類細菌變形，就像其他carbapenem類藥物，doripenem對於大多數beta-lactamase，包括產生ESBL與

AmpC的腸內菌種都是非常穩定的。在抗菌範圍方面，doripenem與其他carbapenem類藥物差不多，都具有非常廣效的抗菌作用，可以有效對抗格蘭氏陽性、陰性甚至是厭氧菌。Doripenem在對抗格蘭氏陽性菌的活性與imipenem相似，但比meropenem好。Doripenem在離體研究中，對抗肺炎鏈球菌 (*Streptococcus*

pneumoniae) 的90%最低抑菌濃度 (MIC 90)為0.5 mg/L，與其他四種carbapenem類抗生素比較，doripenem在離體的活性最佳，對Streptococcus viridans的MIC 90為0.25 mg/L，比imipenem與meropenem的0.5 mg/L好，而ertapenem的MIC 90為1.0 mg/L。Doripenem對金黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 與凝集酶陰性的金黃色葡萄球菌 (Coagulase-negative S. aureus) 的MIC 90比其他carbapenem類藥物都低 (<0.06 mg/L)。在對抗格蘭氏陰性菌方面，doripenem的離體活性與meropenem差異不大，但優於ertapenem。對高抗藥性菌種，例如釋放ESBL的腸內菌屬，包括Klebsiella pneumoniae (MIC

90為 0.03 mg/L)、Proteus mirabilis (MIC 90為 0.03 mg/L)、Serratia菌屬 (MIC 90為 0.06 mg/L)、Salmonella菌屬 (MIC 90為 0.03 mg/L)，doripenem的MIC些微高於meropenem，但對Acinetobacter菌屬的活性，doripenem較imipenem差 (表一)。如同其他carbapenem類抗生素，doripenem對MRSA、Enterococcus faecium、Stenotrophomonas maltophilia、Chryseobacterium indologenes與Elizabethkingia meningoseptica並不具活性。厭氧菌部分，meropenem的活性比doripenem好，除了Clostridium菌屬外，carbapenem類抗生素的抗菌活性相等。

Doripenem 的藥物/藥效動力學

Doripenem要以靜脈投與，研究中以500 mg每8小時靜脈輸注半個小時，足以治療因為E. coli、Klebsiella菌屬以及E. cloacae等細菌造成的感染，但如果要治療P. aeruginosa引起的感染，需要用到1 gm每8小時靜脈輸注半個小時的劑量。Doripenem與其主要代謝物的排除半衰期分別為1.1與2.5小時。整體清除率為

16 L/hr，腎清除率為12.5 L/hr，97.2%的投與劑量會從尿液中以doripenem及其主要代謝物doripenem-M-1排除。Doripenem本身並非肝臟酵素的受質，且並非從肝臟代謝。Doripenem與血漿蛋白結合率僅有8.1%。藥效動力學方面，doripenem屬於線性動力學參數，且屬於時間依賴性殺菌作用。

Doripenem 的抗藥性

格蘭氏陰性菌最重要的抗藥性機轉為產生beta-lactamase、格蘭氏陽性菌為改變PBP結構，doripenem與其他carbapenem類藥物相似，不會被許多

beta-lactamase分解，但會被carbapenemase水解，就像其他carbapenem類藥物一樣，doripenem對PBP 2a的親和力低，因此doripenem對MRSA不具活性。

Doripenem 的臨床研究

用於呼吸器相關肺炎，Chastre 等人進行了一項為期14天的開放標記 (open-label) 研究，收納531位罹患呼吸器相關肺炎重症病人，比較doripenem與imipenem的療效。在這項研究中，如果受試者被感染MRSA，允許加上vancomycin。這項研究的主要試驗終點為臨床修飾過後的意向分析 (clinical modified intent-to-treat；cMITT)與臨床可評估 (clinical evaluable；CE)受試者的治癒率。受試者隨機分派後，平均接受doripenem治療的天數為8.6天，imipenem為9.0天。以20%的非劣性區間 (non-inferiority margin)，doripenem的治癒率並沒有比imipenem差。但這項研究仍有部分限制，包括使用較為寬鬆的非劣性區間 (其他作者使用10%~15%的非劣性區間)、doripenem組有13位、imipenem組有11位因為沒有足夠肺炎臨床證據而被排除。在健康照護者相關肺炎 (healthcare provider-associated pneumonia)方面，Rea-Neto與同事們進行了一項為期7~14天的研究，收納448位罹患健康照護者相關肺炎病人，隨機分派後接受doripenem或piperacillin/tazobactam，同樣的，如果懷疑遭到MRSA感染，可以加上vancomycin，如果懷疑遭到綠膿桿菌感染，可以加上amikacin。最終，doripenem組78%受試者接受amikacin、而piperacillin/tazobactam組85%接受

amikacin治療；doripenem組13%受試者、而piperacillin/tazobactam組18%接受vancomycin治療，這項研究中，僅有部分受試者只接受單一抗生素治療是其中一項研究限制。這項研究的主要試驗終點也是cMITT與CE受試者的治癒率。研究結果發現，兩組接受治療的天數平均為10.7天，兩組差異不大，以20%的非劣性區間標準，doripenem組與piperacillin/tazobactam組的治癒率被認為是相當的。在複雜性腹腔內感染 (complicated-intraabdominal infection；cIAI)研究中，Lucasti與同事們進行一項為期5~14天，收納319位罹患cIAI的受試者，隨機分派後比較doripenem與meropenem的效果，這項研究中，cIAI的定義包括膽囊炎且穿孔或破裂、或感染惡化至膽囊壁外、憩室炎造成穿孔或膿瘍、盲腸穿孔或盲腸周圍穿孔、急性胃或十二指腸穿孔、外傷性腸穿孔以及因為穿孔造成的腹膜炎。主要試驗終點為微生物學上可評估受試者的治癒率，以及微生物學修飾過後的意向分析 (microbiological modified intent-to-treat；mMITT)組的治癒率，這項研究的非劣性信賴區間訂在15%，在這個非劣性信賴區間下，doripenem與meropenem的治癒率是相當的，但信賴區間仍然偏寬。相關研究結果請見表二。

Doripenem 的交互作用

因為doripenem並不會誘發或抑制肝臟細胞色素P450酵素，因此不會與經過這個途徑代謝的藥物產生交互作用。這個藥物與蛋白結合率低，不會影響其他

藥物與血漿蛋白結合比例。但是valproic acid與carbapenem類藥物有顯著交互作用，併用這兩種藥物會快速降低valproic acid血漿濃度，可能造成癲癇控制不佳，甚至誘發癲癇。

Doripenem 的劑量建議

Doripenem使用於腎功能正常病人的建議劑量為500 mg每八小時注射一次，每次輸注約1小時，腎功能不全病人使用doripenem需要調整劑量，肌酐廓清率(creatinine clearance) 介於30 ml/min至50 ml/min之間，建議降低劑量至250 mg每八小時注射一次，嚴重腎功能不全(肌酐廓清率介於10 ml/min至30 ml/min之間)，

建議使用250 mg每十二小時注射一次，對於接受透析病人，並沒有劑量調整建議。投與doripenem時，建議以生理食鹽水或5%葡萄糖溶液稀釋，並且輸注超過一小時，配製好的doripenem溶液在室溫下可以穩定達12小時。這個藥物與diazepam、磷酸鉀及未經稀釋的propofol不相容，使用上需要特別注意。

結語

Doripenem是一個抗菌範圍非常廣的靜脈注射抗生素，臨床活性與meropenem及imipenem相當，提供臨床治療呼吸器

肺炎、健康照護人員相關肺炎與複雜性腹腔內感染一個治療選擇。

參考文獻：

1. Chahine EB, Ferrill MJ, Poulakos MN: Doripenem: a new carbapenem antibiotic. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(23):2015-24.
2. Mazzei T: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the carbapenemes: focus on doripenem. *J Chemother* 2010; 22(4):219-25.

表一、離體實驗中，doripenem對各病原菌活性

菌種	MIC50 (mg/L)	MIC90 (mg/L)
革蘭氏陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin-susceptible	0.06	0.06
Methicillin-resistant	16	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin-susceptible	<0.008	<0.008
Penicillin-intermediate	-	0.12
Penicillin-resistant	0.5	1
<i>Enterococcus spp.</i>		
<i>E. faecalis</i>	4	8
<i>E. faecium</i>	>16	>16
革蘭氏陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>		
ESBL <i>E. coli</i>	0.03	0.03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.03	0.06
ESBL <i>K. pneumoniae</i>	0.06	0.12
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.03	0.06
<i>Proteus mirabilis</i>	0.12	0.25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.25	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>16	>16
厭氧菌		
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.5	1

表二、比較doripenem與其他抗生素治療臨床感染症的研究結果

適應症與比較藥物	研究時程 (天)	CE 治癒率	cMITT 治癒率	ME 治癒率	mMITT 治癒率
VAP					
Doripenem	7~14	86/126 (68.3%)	147/249 (59.0%)	80/116 (69.0%)	119/206 (57.9%)
Imipenem		79/122 (64.8%)	146/252 (57.8%)	71/110 (64.5%)	119/203 (58.7%)
cIAI					
Doripenem	5~14	無資料	無資料	140/163 (85.9%)	152/195 (77.9%)
Meropenem		無資料	無資料	133/156 (85.3%)	150/190 (78.9%)
HAP					
Doripenem	10	272/286 (95.1%)	無資料	230/280 (82.1%)	259/237 (79.2%)
Piperacillin/Tazobactam		240/266 (90.2%)	無資料	221/265 (83.4%)	251/321 (78.2%)

VAP, ventilator-associated pneumonia; cIAI, complicated-intraabdominal infection; HAP, healthcare provider-associated pneumonia; CE, clinical evaluable; cMITT, clinical modified-intent-to-treat; mMITT, microbiological modified intent-to-treat