
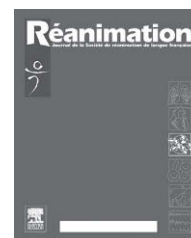




Disponible en ligne sur

 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Doripénème dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Doripenem in treatment of mechanical ventilation acquired pneumonia

C.-E. Luyt*, J. Chastre

Service de Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, et Université Paris 6-Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

MOTS CLÉS

Doripénème ;
 Carbapénèmes ;
 Pneumonie acquise
 sous ventilation
 mécanique ;
 Pneumonie
 nosocomiale ;
 Pseudomonas
 aeruginosa

Résumé Le doripénème est un nouveau carbapénème synthétique dont une des principales caractéristiques par rapport aux autres carbapénèmes est une plus grande stabilité. Si l'efficacité du doripénème dans les infections respiratoires sévères n'est plus à démontrer, deux études randomisées récentes l'ont évalué dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Dans la première, le doripénème n'était pas inférieur à l'association pipéracilline/tazobactam dans les pneumonies précoces (< 5 jours de ventilation mécanique) et les pneumonies nosocomiales des patients non ventilés. Dans la deuxième étude, le doripénème était comparé à l'imipénème chez des patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Là encore, le doripénème n'était pas inférieur à l'imipénème. En conclusion, le doripénème est un nouveau carbapénème qui possède une meilleure activité *in vitro* contre *Pseudomonas aeruginosa* que les autres carbapénèmes, et dont l'efficacité clinique n'est pas inférieure ni à l'imipénème, ni à l'association pipéracilline/tazobactam. Il pourrait donc être proposé en première intention dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Doripenem;
 Carbapenem;
 Ventilator-associated
 pneumonia;
 Nosocomial
 pneumonia;
 Pseudomonas
 aeruginosa

Summary Doripenem is a new synthetic carbapenem, with a better stability over time than other carbapenems. Its effectiveness has been demonstrated in severe respiratory infections, and 2 randomised control trials recently published evaluated it in nosocomial pneumonia. In the first study, doripenem was noninferior to piperacillin/tazobactam in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia and in patients with early-onset (<5 days of mechanical ventilation) ventilator-associated pneumonia. In the second one, doripenem was clinically noninferior to imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia. In summary, doripenem exhibits greater activity *in vitro* than other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* isolates, and its clinical effectiveness is noninferior to imipenem and piperacillin/tazobactam in patients with ventilator-associated pneumonia. It could be proposed as a first-line therapy in patients with ventilator-associated pneumonia.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant

Adresse e-mail : charles-edouard.luyt@psl.aphp.fr (C.-E. Luyt).

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes chez les malades nécessitant une ventilation mécanique, elles sont responsables d'une surmortalité et d'un allongement de la durée d'hospitalisation [1]. Cet excès de morbi-mortalité est particulièrement prononcé chez les malades infectés par des bactéries multirésistantes. Le choix de l'antibiothérapie initiale chez un malade suspect de PAVM doit couvrir le risque d'infection par des bactéries multirésistantes, ce d'autant qu'un traitement initial inapproprié est associé avec une évolution ultérieure défavorable [1,2]. Les carbapénèmes avec une activité anti-pyocyanique sont une des options recommandées dans le traitement initial des pneumonies acquises sous ventilation mécanique [3].

Le doripénème est un carbapénème synthétique de la classe des β -lactamines, dont les autres représentants sont l'imipénème et le méropénème. Comme les autres carbapénèmes, il inhibe la synthèse de paroi bactérienne en inhibant les protéines liant les pénicillines, et en causant *in fine* la mort de la bactérie. Le spectre d'activité du doripénème est identique à celui de l'imipénème et du méropénème, avec cependant quelques différences : les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'imipénème pour *Enterococcus faecalis* et *Acinetobacter* species sont plus basses que pour le doripénème, alors qu'à l'inverse les CMI du doripénème pour les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont plus faibles que celle du méropénème (Fig. 1) [4,5]. De plus, le doripénème semble, *in vitro*, sélectionner moins de mutants résistants aux carbapénèmes que l'imipénème ou le méropénème [6]. Un des autres avantages potentiels du doripénème par rapport aux autres carbapénèmes est sa stabilité ; puisqu'il reste stable 12 heures à température ambiante. Cette propriété permet d'administrer le produit

sur une durée de perfusion de 4 heures sans avoir à changer la poche de perfusion, et donc permet d'avoir une durée où la concentration de l'antibiotique est au dessus de la CMI plus long qu'avec les autres carbapénèmes (Fig. 2) [7,8,9]. Enfin, il possède un profil de sécurité meilleur que celui des autres carbapénèmes, en particulier avec un risque de convulsion plus faible.

L'efficacité du doripénème dans les infections respiratoires sévères est connue depuis plusieurs années ; un essai randomisé en double aveugle avait comparé le doripénème au méropénème [10]. Dans cette étude, les malades étaient randomisés pour recevoir du doripénème 250 mg 2 fois par jour ou du méropénème 500 mg 2 fois par jour pour une durée de traitement de 7 jours. L'efficacité clinique du doripénème n'était pas inférieure à celle du méropénème (taux de succès clinique 92,7 % vs 90,7 %, respectivement) ; de même que l'éradication bactériologique (86 % dans le groupe doripénème vs 95,8 % dans le groupe méropénème, $p = \text{NS}$) et le taux de complications cliniques (8,1 % dans le groupe doripénème vs 6,5 % dans le groupe méropénème, $p = \text{NS}$) ou biologiques (23,4 % dans le groupe doripénème vs 25,5 % dans le groupe méropénème, $p = \text{NS}$) [10]. Plus récemment, 2 études multicentriques ont évaluées la place du doripénème dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Le doripénème était comparé à l'imipénème [11] et l'association pipéracilline/tazobactam [12]. Le but de cette revue est de faire le point sur l'utilisation du doripénème dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

La première étude a comparé le doripénème à l'association pipéracilline/tazobactam (étude de non infériorité) chez des patients non ventilés ayant une pneumonie nosocomiale, ou en cas de pneumonie précoce (< 5 jours de ventilation mécanique) [12]. Dans cette étude, 458 malades ont été

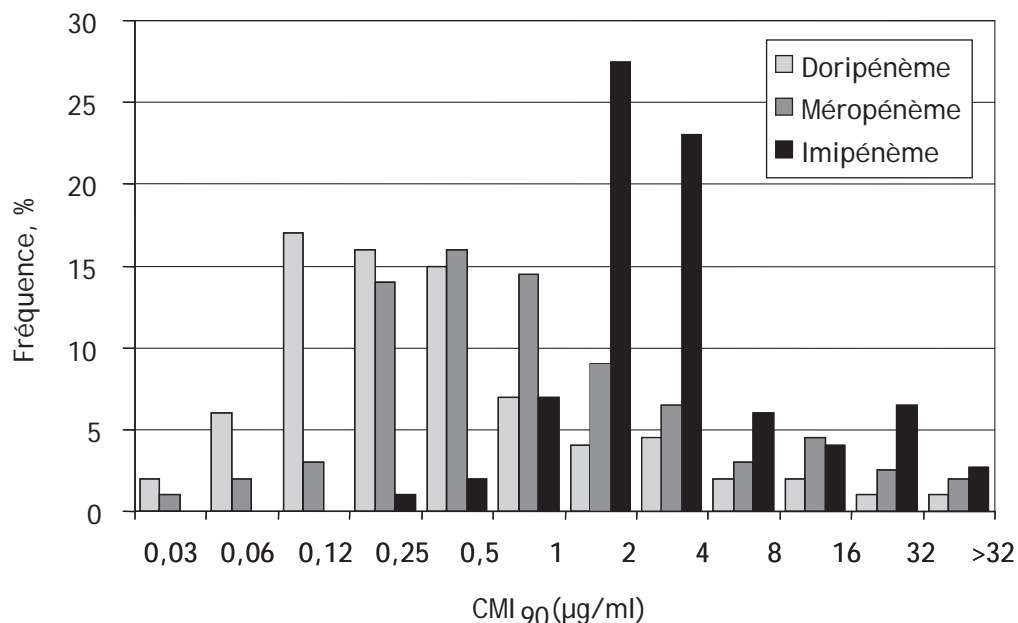


Figure 1 Comparaison des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le doripénème, le méropénème et l'imipénème de 873 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées aux Etats-Unis. D'après [4,5].

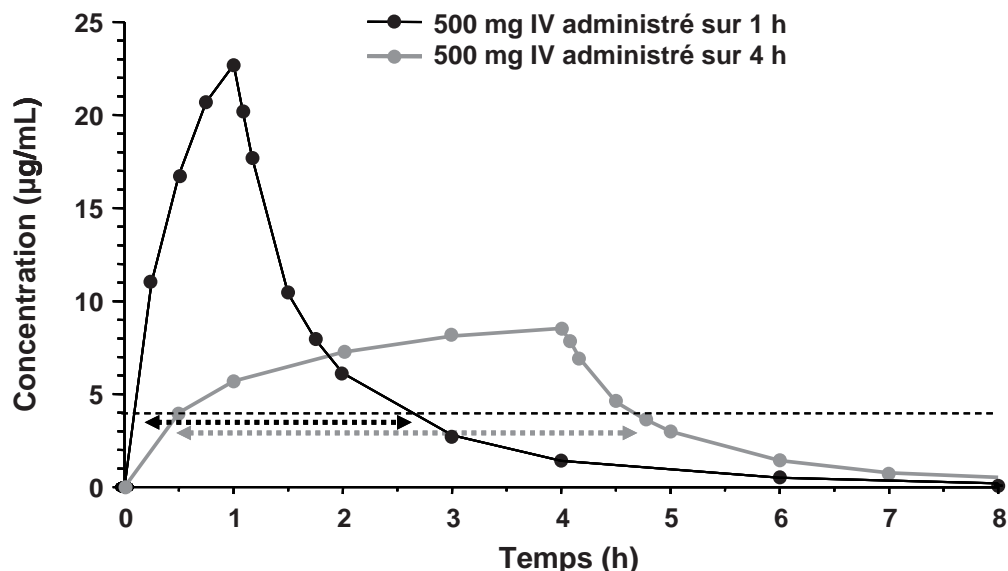


Figure 2 Pharmacocinétique du doripénème en administration sur 1 heure (courbe noire) et sur 4 heures (courbe bleue). Le pourcentage du temps où la concentration de doripénème était au dessus 4 µg/ml était de 31 % lorsque la molécule était administrée sur une heure (pointillé noir) et de 49 % lorsque la molécule était administrée sur 4 heures (pointillé bleu). D'après [9].

randomisés pour recevoir du doripénème à la dose de 500 mg toutes les 8 heures sur une perfusion de 60 minutes ($n = 225$) ou l'association pipéracilline/tazobactam 4 g toutes les 6 heures sur une perfusion de 30 minutes ($n = 223$) pour une durée de traitement de 7 à 14 jours. Après avoir reçu 72 heures de traitement, l'antibiothérapie pouvait être changée pour de la lévofloxacine orale 750 mg par jour. Les critères de jugement principaux étaient les taux de succès clinique chez les patients cliniquement évaluable et dans l'analyse en intention de traitée modifiée « cliniquement » 7 à 14 jours après la fin du traitement (définies comme étant respectivement la population ayant une PAVM telle que définie par le protocole, ayant reçu le traitement tel que défini par le protocole et chez qui on pouvait déterminer l'évolution 7 à 14 jours après la fin du traitement, et la population ayant les critères cliniques de pneumonie et ayant reçus au moins une dose d'antibiotique) [12]. Dans cette étude, le doripénème n'était pas inférieur à l'association pipéracilline/tazobactam ; les taux de succès cliniques chez les patients cliniquement évaluable ($n = 253$) étaient de 81,3 % dans le bras doripénème et 79,8 % dans le bras pipéracilline/tazobactam (différence 1,5 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, -9,1 à 12,1 %) et dans la population en intention de traiter modifiée « bactériologiquement » 69,5 % et 64,1 %, respectivement, (différence 5,4 % ; IC 95 %, -4,1 à 14,8 %). Les taux de résistance des *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* à l'association pipéracilline/tazobactam étaient respectivement de 44 % et 26,9 %, et la CMI du doripénème pour ces mêmes germes était supérieure à 8 mg/ml dans 0 % et 7,7 % des cas, respectivement. Pour les malades infectés par des bactéries à Gram négatif, la guérison microbiologique était supérieure chez ceux traités par doripénème par rapport à ceux traités par l'association pipéracilline/tazobactam, mais la différence n'était pas statistiquement

significative. Les taux d'effets indésirables liés au médicament étaient similaires dans les 2 bras : 16,1 % chez les patients ayant reçu du doripénème et 17,6 % chez les patients ayant reçu l'association pipéracilline/tazobactam [12].

La deuxième étude est une étude multicentrique randomisée de non-infériorité, qui a comparé le doripénème et l'imipénème dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [11]. Dans cette étude, les auteurs ont randomisés 531 malades qui présentaient des critères cliniques et radiologiques de PAVM, étaient ventilés depuis plus de 24 h ou sevrés de la ventilation mécanique (VM) depuis moins de 72 h, et dont le CPIS était ≥ 5 . Tous les malades avaient bénéficiés de la réalisation d'un prélèvement respiratoire avant le début du traitement antibiotique. Les patients étaient stratifiés en fonction de la durée de ventilation mécanique (< 5 vs ≥ 5 jours), le score APACHE II (≤ 15 vs > 15) et ont été randomisés pour recevoir, en ouvert, 500 mg de doripénème toutes les 8 heures (perfusion de 4 heures), ou de l'imipénème 500 mg toutes les 6 heures ou 1 g toutes les 8 heures (perfusion de 30 ou 60 minute, respectivement), pour une durée de traitement de 7 à 14 jours. Le critère principal de jugement était la guérison clinique dans la population en intention de traiter modifiée « cliniquement » et dans la population cliniquement évaluable (définies comme étant respectivement la population ayant les critères cliniques de pneumonie et ayant reçus au moins une dose d'antibiotique, et la population ayant une PAVM telle que définie par le protocole, ayant reçu le traitement tel que défini par le protocole et chez qui on pouvait déterminer l'évolution 7 à 14 jours après la fin du traitement). Parmi les 531 patients randomisés (bras doripénème 264, bras imipénème 267), 501 (249 dans le bras doripénème et 252 dans le bras imipénème) ont été inclus dans l'analyse en intention de traitée modifiée

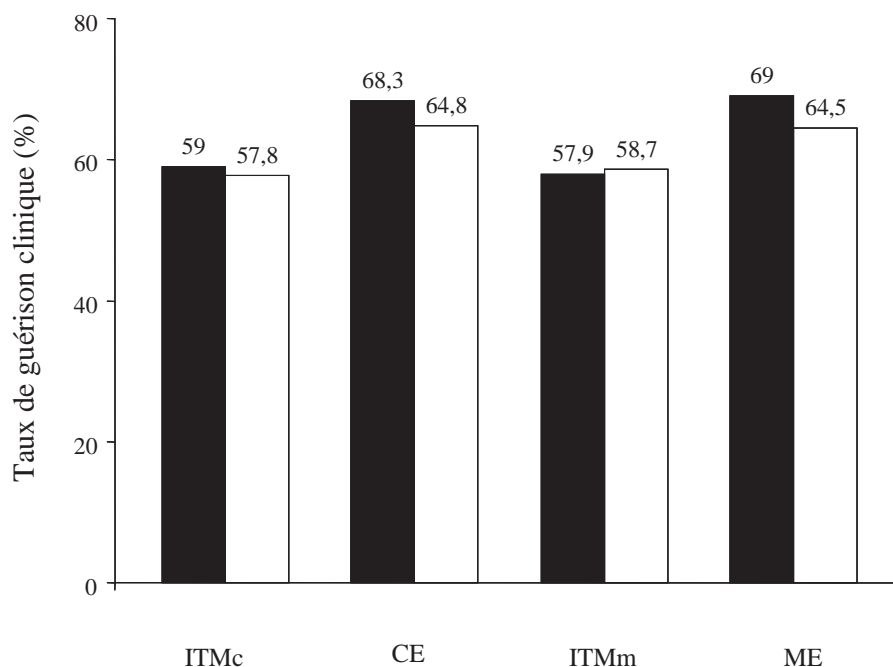


Figure 3 Taux de guérison clinique dans les différentes catégories en fonction de la molécule utilisée (doripénème vs imipénème). Le doripénème n'était pas inférieur à l'imipénème dans les différentes catégories. ITMc : intention de traiter modifiée cliniquement ; CE : population cliniquement évaluable ; ITMm : intention de traiter modifiée bactériologiquement ; ME : population microbiologiquement évaluable. D'après [11].

et 248 étaient cliniquement évaluables (126 dans le bras doripénème et 122 dans le bras imipénème). Le succès de guérison clinique était non inférieur dans la population en intention de traiter modifiée et dans la population cliniquement évaluable (Fig. 3), mais aussi dans les populations évaluables microbiologiquement et en intention de traiter modifiée « microbiologique » (population ayant un pathogène identifié dans un prélèvement respiratoire) (Fig. 1) [11]. Chez les patients ayant une infection à *P. aeruginosa*, le taux de guérison clinique était de 80 % chez les patients traités par doripénème ($n = 20$) et 42,9 % chez les patients traités par imipénème ($n = 14$) ($p = NS$), et les taux de guérison microbiologique étaient de 65 % (doripénème) et 37,5 % (groupe imipénème). Le faible effectif de ces groupes explique l'absence de significativité dans la différence observée. Cependant, 5 des 28 (18 %) souches de *P. aeruginosa* isolées soit initialement soit sous traitement avaient une CMI ≥ 8 mg/l dans le groupe doripénème vs 16 des 25 (64 %) souches dans le groupe imipénème ($p = 0,001$) [11].

En conclusion, le doripénème est un nouveau carbapénème qui possède une meilleure activité in vitro contre *Pseudomonas aeruginosa* que les autres carbapénèmes, et dont l'efficacité clinique n'est pas inférieure ni à l'imipénème ni à l'association pipéracilline/tazobactam chez les malades présentant une pneumonie nosocomiale. Par rapport aux autres carbapénèmes, en particulier l'imipénème qui est le plus utilisé en France, il possède une plus grande stabilité et donc permet une perfusion plus prolongée, mieux adaptée à la pharmacodynamie des

bêta lactamines, avec une durée où la concentration de l'antibiotique est au dessus de la CMI plus longue qu'avec les autres carbapénèmes [7,8]. Le doripénème pourrait donc être proposé comme alternative à l'imipénème en première intention des pneumonies nosocomiales.

Conflits d'intérêt :

J. Chastre : Essais cliniques : en qualité de d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal : Janssen-Cilag. Interventions ponctuelles : activités de conseil : Wyeth, AstraZeneca. Conférences : invitations en qualité d'intervenant : Janssen-Cilag. Conférences : invitations en qualité d'intervenant : Janssen-Cilag.
C.-E. Luyt : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude : Janssen-Cilag.

Références

- [1] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- [2] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
- [3] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- [4] Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3136-40.

- [5] 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.
- [6] Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. 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.
- [7] Greer ND. Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:337-41.
- [8] Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68:2021-57.
- [9] Bhavnani SM, Hammel JP, Cirincione BB, Wikler MA, Ambrose PG. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3944-7.
- [10] Saito A, Watanabe A, Nakata K, Odagiri S. Comparative study of doripenem and meropenem in respiratory infections: Phase III double-blind comparative study [in Japanese]. *Jpn J Chemother* 2005;53(Suppl 1):169-84.
- [11] Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. 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.
- [12] Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, Lee M, Kaniga K, 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.