

# Daptomisin

## *Daptomycin*

Reşat Özaras, Fehmi Tabak

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Gram-pozitif etkenlerle oluşan enfeksiyonlar, tüm dünyada artış göstermektedir. Dirençli Gram-pozitif etkenlerle oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Daptomisin klinik kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Etki spektrumu metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine orta dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli *S. aureus* ve vankomisine dirençli enterokoklar gibi dirençli türler de dahil olmak üzere Gram-pozitif bakterilerdir. Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *S. aureus*'un etken olduğu bakteriyemiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Önerilen uygulama IV olarak 4-6 mg/kg/gün şeklindedir. Böbrek yetersizliği varsa doz düzeltimi gereklidir. Primer toksisitesi geriye dönüşümlü, dozla ilişkili myalji ve güçsüzlüktür. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 35-8.*

**Anahtar Sözcükler:** Daptomisin, bakteriyemi, deri enfeksiyonu, endokardit, *Staphylococcus aureus*.

### Abstract

Infections due to Gram-positive microorganisms are increasing all over the world. Treatment options in infections caused by resistant Gram-positive bacteria are limited. Daptomycin is the first member of cyclic lipopeptide agents. Its spectrum of activity is the Gram-positive organisms, including resistant species such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, vancomycin-resistant *S. aureus*, and vancomycin-resistant enterococci. Daptomycin has been approved for the treatment of complicated skin and soft tissue infections, *S. aureus* bacteremia and right-sided infective endocarditis. The recommended dosing regimen is 4-6 mg/kg IV once daily. Dose adjustment is necessary in renal failure. Primary toxicity of daptomycin is reversible dose-related myalgias and weakness. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 35-8.*

**Key Words:** Daptomycin, bacteremia, skin infection, endocarditis, *Staphylococcus aureus*.

### Giriş

Son yıllarda Gram-pozitif bakterilerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta dirençli *S. aureus* (VISA), vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli türler tüm dünyada artan bir sıklıkta görülme-ye başlamıştır. Santral ven kateteri olan, hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi risk faktörü taşıyanlarda Gram-pozitif etkenlere bağlı bakteriyemi ve endokardit çok sayıda hastayı etkilemektedir. Dirençli türlerin mortalitesi ve tedavi maliyeti duyarlı türlere göre daha fazladır.

Dirençli Gram-pozitif enfeksiyonlarda glikopeptidlerin kullanımına girmesi önemli bir tedavi imkanı sağlamıştır. Ancak glikopeptidlerin eradikasyon güçlerinin zayıflığı ve yan etkileri nedeniyle daha etkin antibiyotikleri araştırma çalışmaları

devam etmektedir. Ayrıca dirençli stafillokok kökenlerinin minimal inhibitör konsantrasyonları (MIC) da yükselmektedir (1). MIC değerleri  $\geq 2$  µg/ml olduğunda standard vankomisin uygulama dozlarının ideal farmakokinetik değerleri yakalayamadığı da bildirilmiştir (2). Son yıllarda linezolid ve tigesiklin gibi Gram-pozitif bakterilere etkin antibiyotikler ülkemizde kullanıma girmiştir. Bu antibiyotiklerden biri de son yıllarda kullanıma giren daptomisin (3). Daptomisin 1980'li yıllarda bulunmuştur. O yıllardaki klinik çalışmalar yüksek doz kullanımına bağlı kas toksisitesi nedeniyle durdurulmuştur. Klinik çalışmalar 1999 yılında tekrar başlamıştır.

### Yapı ve Etki Mekanizması

Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir üründür. Yapısı 13 üyeli amino asid

XXV. Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi (28 Nisan-2 Mayıs 2010, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir. Presented in the XXV<sup>th</sup> Congress of Antimicrobial Chemotherapy (Ankem) (28 April-2 May 2010, Gazimağusa, Turkish Republic of Northern Cyprus).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Fehmi Tabak, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye  
Tel./Phone: +90 212 414 30 95 Faks/Fax: +90 212 414 30 95 E-posta/E-mail: fehmitabak@yahoo.com

doi:10.5152/kd.2010.12

sıklık lipopeptiddir (Şekil 1). Bu yapı Gram-pozitif bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini bloke etmektedir. Bu kanallar hücre içi iyonların (potasyum, magnezyum) ve ATP'nin sızmasına ve makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olur (4,5).

### Farmakodinami

Daptomisin hızlı bakterisid etkinliğe sahiptir. Konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir (6). Daptomisin, bir *S. aureus* hayvan modelinde 5 saatlik bir postantibiyotik etki göstermiştir (7). Ayrıca bir *in vitro* çalışma da postantibiyotik etkinin *S. aureus* için 1-6.3 saat ve *Enterococcus faecalis* için de 0.6-6.7 saat olduğunu göstermiştir (8). Bu değerler, vankomisinde kaydedilenlerden daha fazladır.

### Farmakokinetik

Sadece intravenöz formülasyonu mevcuttur. Molekül yapısının çok büyük olması gastrointestinal sistemden emilimini engellemektedir. Önerilen doz 4-6 mg/kg'dır ve ciddi infeksiyonlarda 8-10 mg'a kadar çıkılabilir. Doz günde bir kez, 30 dakikalık infüzyon ile verilir. İki dakikalık injeksiyon çalışmalarında AUC ve  $C_{max}$  değerleri 30 dakikalık infüzyona benzer bulunmuştur (9). Yarılanma ömrü 8-9 saattir. Proteine bağlanma oranı %90-93'tür. Pulmoner sürfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde rolü yoktur (10). Menenjit tedavisinde de BOS geçişine güvenilmediğinden önerilmemektedir (11). P450 sitokrom ile etkileşmediğinden ilaçlarla etkileşmeye girmez. Primer olarak böbrek yoluyla ve %60'ı değişmeden idrar ile atılır. Kreatinin klirensi 30 ml/dakika'nın altında ise doz düzeltilmeli ve 48 saate bir 4 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

### Etki Spektrumu

Etkinliği aerop ve anaerop Gram-pozitif bakterilerle sınırlıdır. Etkin olduğu bakteriler stafilkoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'leri de içeren *E. faecalis* ve *E. faecium*) ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil streptokoklardır (12-15). Ayrıca *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* cinsi bakterilere de etkindir. Daptomisin, anaerop bakterilerden peptostreptokoklara ve *Clostridium*

*difficile* de dahil olmak üzere *Clostridium* türlerine de etkindir (11).

### Klinik Kullanım

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (KDYDİ)'nda 2003 yılında, sağ kalp endokarditini de içeren *S. aureus* bakteriyemisinde ise 2006 yılında onay almıştır.

### Bakteriyemi ve Endokardit

Fowler ve arkadaşları (16) endokarditi olan ve olmayan *S. aureus* bakteriyemilerinde daptomisinin etkinliğini düşük doz aminoglikozidle birlikte antistafilokoksik penisilin veya vankomisin alan hastalarda çalışmışlardır. Bu çalışmada daptomisinin etkinliği (%44.2) ve kontrol grubunun etkinliği (%41.7) benzer olarak bulunmuştur. Alt grup analizlerinde de komplike bakteriyemilerde, sağ kalp endokarditlerinde ve MRSA bakteriyemilerinde etkinlikleri benzer olarak bulunmuştur. Daptomisine kıyasla diğer tedavi grubunda (muhtemelen dört gün süreyle gentamisin eklenmesi nedeniyle) renal toksisite daha fazla olmuştur. Çalışma sonucunda 6 mg/kg dozunda uygulanan daptomisinin *S. aureus* bakteriyemilerinde ve sağ kalp endokarditlerinde standard tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir.

MRSA bakteriyemisi/endokarditinde daptomisinle vankomisin + gentamisin kombinasyonunun maliyet-etkinlik analizi, her iki tedavi seçiminin benzer nitelikte olduğunu göstermektedir (17).

VRE bakteriyemisi tedavisinde daptomisinin etkinliği, retrospektif olgu serisinde değerlendirilmiştir: 30 hastalık bir VRE bakteriyemisi serisinde %59 oranında klinik başarı elde edilmiştir (18). Daptomisin ve linezolidin retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da bu iki ilacın etkinlikleri benzer bulunmuştur (19).

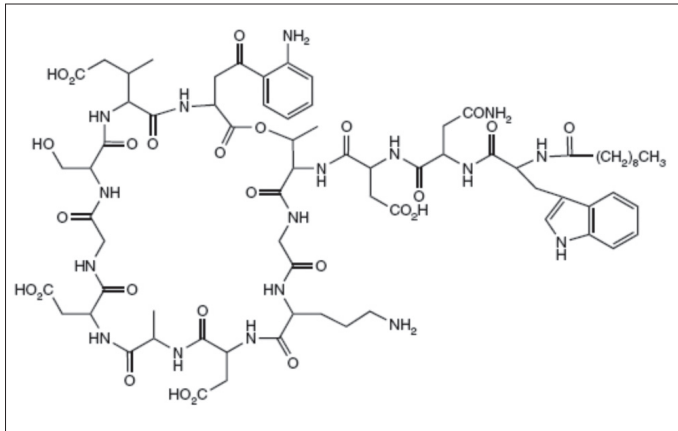
### Komplike Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

KDYDİ'de daptomisinle iki randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde kontrol grubunda penisilinaza dayanıklı penisilinler, diğerinde vankomisin kullanılmıştır. KDYDİ olarak cerrahi ve travmatik yaralar, apseler, infekte diyabetik ülserler veya diğer etyolojilere bağlı infekte ülserler alınmıştır. Değerlendirilen 902 hastada daptomisinin etkinliği %83.4, diğer antibiyotiklerin etkinliği %84.2 olarak bulunmuştur. Daptomisin diğerlerine göre daha kısa sürede etkinliğini göstermiştir (20). Diyabetik ayak infeksiyonlu 133 hastada daptomisinle klinik başarı oranı %66 ve kontrol grubunda %70 olarak bulunmuştur (21).

### Kemik ve Eklem İnfeksiyonları

Kemik ve eklem infeksiyonlarının tedavisinde daptomisinle deneyimler azdır. Klinik çalışma olmamasına karşın *in vitro* bilgiler kemik dokusuna iyi geçebildiği yönündedir (22). Alternatif tedavilere yanıtız ve dirençli türlerle oluşmuş, ana etkenin MRSA olduğu 10 kemik ve eklem infeksiyonunda etkinliği %90 olarak bulunmuştur (23).

Osteomyelitli 67 hastanın ortalama 76 gün izlendiği bir çalışmada; olguların %63'ünde tam iyileşme, %19'unda düzelme ve %10'unda başarısızlık saptanmıştır (24). En sık rastlanan etken MRSA olmuş ve etkili debridman yapılamayan



Şekil 1. Daptomisin kimyasal yapısı.

olgularda başarısızlığın daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ortalama daptomisin dozu 5.6 mg/kg olmuş ve ortalama 35 gün uygulanmıştır.

Ortalama 22 gün daptomisinle tedavi edilen septik artritli 22 hastanın analizinde, olguların %41'inin tam iyileştiği ve %50'sinin de düzeldiği gözlenmiştir. Ortalama ilaç dozu 5 mg/kg olmuştur (25).

### İlaç Etkileşimi

Önemli bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Statinlerle birlikte kullanıldıklarında kas toksisitesi açısından dikkatli olarak izlem gerekir. *In vitro* olarak diğer antibiyotikler ile antagonistik etki göstermez. Enterokoklara karşı aminoglikozid ve rifampisin, stafilokoklara karşı aminoglikozidlerle birlikte kullanıldıklarında sinerjistikdir.

### Toksiste

Primer toksisitesi myopatilerdir. Kendini kas ağrısı, güçsüzlüğü ve kreatin kinaz (CK) yükselmesiyle gösterir. Bakteriyemi ve endokardit çalışmasında CK artışı daptomisin grubunda %6.7, kontrol grubunda %0.9 olarak bulunmuştur (16). Olguların çoğunda CK değerleri tedavi sırasında normale dönmüştür. Rabdomiyoliz çok nadiren görülmektedir. Nadiren (<%1) paresizi ve geriye dönüşümlü paralizilere neden olabilmektedir.

Hayvan çalışmalarında gebelik kategori B sınıfındadır. İnsanlara ait yeterli bilgi bulunmamaktadır.

### Direnç

Daptomisine karşı direnç çok nadirdir. Stafilokokların daptomisin direncinde *mprF* (lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan), *yycG* (histidin kinazı kodlayan) ve *rpoB* ve *rpoC* (RNA polimeraz subunitlerini kodlayan) genlerindeki mutasyonlar rol oynar (26). Daptomisine dirençli *S. aureus* kökenlerinde daptomisin hücre membranına bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir (27). *S. aureus* ve enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları çok düşüktür (11).

Glikopeptidlerin MIC düzeyleri arttıkça, daptomisinin MIC değerlerinde de bir artış dikkati çekmiştir (28,29). Bu durum, aynı mekanizmaların direnci etkilediğini düşündürmekte, ayrıca direnç sorununun ne kadar büyük ve karmaşık bir tehdit olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Sonuç olarak daptomisin, Gram-pozitif bakterilere karşı etkin bir antibiyotiktir. Özellikle son yıllarda daha sık karşılaştığımız MRSA ve VRE'lerin etken olduğu infeksiyonlarda yeni bir seçenektir. Bakterisid etkisi hızlı başlar. Günde tek doz kullanımı önemli bir avantajdır. KDYDİ ve *S. aureus* bakteriyemilerinde onaylı bir antibiyotiktir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(11): 3883-6.
2. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American

3. Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(3): 325-7.
4. Tabak F. 2010'da daptomisin. *Ankem Derg.* 2010; 24(Suppl. 2): 110-3.
5. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(5): 1003-8.
6. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(1): 41-57.
7. Cha R, Gruz RG Jr, Rybak MJ. Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(5): 1598-603.
8. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 63-8.
9. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca<sup>2+</sup> and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(9): 1710-6.
10. Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, Chaves RL. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1):151-8.
11. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005; 191(12): 2149-52.
12. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(4): 615-25.
13. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(6): 1919-22.
14. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(7): 994-1000.
15. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlowsky JA. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000-2001. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(5): 1689-93.
16. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Lonks JR, Boyce JM. Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(2): 3447-50.
17. Fowler VG, Boucher HW, Corey R, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006; 355(7): 653-65.
18. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5): 691-8.
19. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(7): 792-9.
20. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1): 175-80.
21. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1673-81.
22. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(2): 240-5.

22. Rouse MS, Piper KE, Jacobson M, Jacofsky DJ, Steckelberg JM, Patel R. Daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* experimental chronic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(2): 301-5.
23. Finney MS, Crank CW, Segreti J. Use of daptomycin to treat drug-resistant Gram-positive bone and joint infections. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(12): 1923-6.
24. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007; 120(10 Suppl. 1): S13-20.
25. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(2): 213-7.
26. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6): 2137-45.
27. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28(4): 280-7.
28. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(11): 1652-3.
29. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(3): 1079-82.