

2010'DA DAPTOMİSİN

Fehmi TABAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
İSTANBUL
fehmitabak@hotmail.com

ÖZET

Daptomisin klinik kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Etki spektrumu dirençli kökenler (MRSA, VISA, VRSA, VRE) de dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilerdir. Daptomisin son olarak komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, Staphylococcus aureus'un etken olduğu bakteremiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Önerilen uygulama IV olarak 4 mg/kg/gün şeklindedir. Böbrek yetersizliği varsa doz düzeltimi gereklidir. Primer toksisitesi geriye dönüşümlü, doz ile ilişkili miyalji ve güçsüzlüktür.

Anahtar sözcükler: bakteremi, daptomisin, deri enfeksiyonu, endokardit, Gram pozitif bakteri, Staphylococcus aureus

SUMMARY

Daptomycin in 2010

Daptomycin, which has been recently in clinical use, is the first member of cyclic lipopeptide agents. Its spectrum of activity is the Gram-positive organisms, including resistant species (MRSA, VISA, VRSA, VRE). Daptomycin has been approved for the treatment of complicated skin and soft tissue infections, Staphylococcus aureus bacteremia and right side infective endocarditis. The recommended dosing regimen is 4 mg/kg IV once daily. Dose adjustment is necessary in renal failure. Daptomycin's primary toxicity is reversible dose-related myalgias and weakness.

Keywords: bacteremia, daptomycin, endocarditis, Gram-positive bacteria, skin infection, Staphylococcus aureus

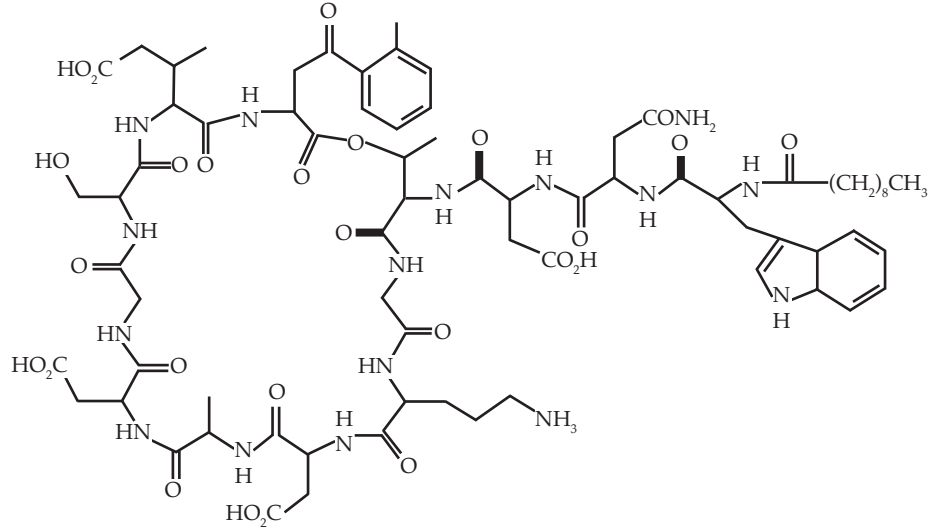
Son yıllarda Gram pozitif bakterilerde dirençli kökenler (MRSA, MRSE, VRE) tüm dünyada artan bir sıklıkta görülmeye başlanmıştır. Dirençli kökenlerin mortalitesi ve tedavi maliyeti duyarlı kökenlere göre daha fazladır. Glikopeptidlerin eradikasyon güçlerinin zayıflığı, yan etkileri nedeniyle daha etkin antibiyotikler araştırma çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca dirençli stafilokok kökenlerinin minimal inhibitör konsantrasyonları da yükselmektedir⁽¹⁹⁾. Son yıllarda linezolid ve tigesiklin gibi Gram pozitif bakterilere etkin antibiyotikler ülkemizde kullanıma girmiştir. Bu antibiyotiklerden biri de son yıllarda kullanıma giren daptomisinidir. 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 asit siklik lipopeptiddir (Şekil). 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 ve ATP'nin sızmasına (K, Mg) ve makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olur^(10,18).

Farmakodinami

Daptomisin hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir⁽⁴⁾. Altı saate kadar devam edebilen antibiyotik sonrası etkisi vardır⁽¹⁵⁾.



Şekil. Daptomisinin kimyasal yapısı.

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 Cmax değerleri 30 dakikalık infüzyona benzer bulunmuştur⁽⁵⁾. Yarılanma ömrü 8-9 saattir. Proteine bağlanma oranı % 90-93'dür. Pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde rolü yoktur⁽¹⁶⁾. Menenjit tedavisinde de BOS geçişine güvenilirmediğinden önerilmemektedir⁽¹²⁾. P450 sitokrom ile etkileşmediğinden ilaçlarla etkileşmeye girmez. Primer olarak böbrek yoluyla ve % 60'ı değişmeden idrar ile atılır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise doz düzeltilmeli ve 48 saate bir 4 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

Etki spektrumu

Etkinliği aerobik ve anaerobik Gram pozitif bakteriler ile sınırlıdır. Etkin olduğu bakteriler stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'ları da içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve streptokoklar (PRSP)'dır^(2,3,6,17).

Ayrıca *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* gibi vankomisine dirençli kökenlere,

Bacillus cinsi bakterilere, *Corynebacteria* bakterilerine de etkindir. Daptomisin peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* de dahil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkindir⁽¹²⁾.

Klinik kullanım

Daptomisin "komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları"nda 2003 yılında, "sağ kalp endokarditini de içeren *Staphylococcus aureus* bakteremisinde" ise 2006 yılında onay almıştır.

Fowler ve ark.⁽⁸⁾ endokarditi olan ve olmayan *S.aureus* bakteremilerinde daptomisinin etkinliğini düşük doz aminoglikozidle birlikte antistafilokokkal penisilin veya vankomisin alan hastalarda çalışmışlardır. Bu çalışmada daptomisinin etkinliği (% 44.2) ve kontrol grubunun etkinliği (% 41.7) benzer olarak bulunmuştur. Altgrup analizlerinde de komplike bakteremilerde, sağ yan endokarditlerinde ve metisiline dirençli *S.aureus* bakteremilerinde etkinlikleri benzer olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda 6 mg/kg dozunda uygulanan daptomisinin *S.aureus* bakteremileri ve sağ yan endokarditlerinde standard tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir.

Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (KDYDE) daptomisin ile 2 randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde kontrol grubunda penisilinaz dirençli penisilinler, diğerinde vankomisin kullanılmıştır.

KDYDE olarak cerrahi ve travmatik yaralar, apseler, infekte diabetik 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⁽¹⁾. Diabetik ayak enfeksiyonlu 133 hastada daptomisin ile klinik başarı oranı % 66 ve kontrol grubunda % 70 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾.

Kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisinle deneyimler henüz yetersizdir. Klinik çalışma olmamasına karşın in-vitro bilgiler kemik dokusuna iyi geçebildiği yönündedir⁽¹⁴⁾. Alternatif tedavilere yanıtız ve dirençli kökenlerle oluşmuş, ana etkenin MRSA olduğu 10 kemik ve eklem enfeksiyonunda etkinliği % 90 olarak bulunmuştur⁽⁷⁾.

İlaç etkileşimi

Önemli bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Statinler ile birlikte kullanıldıklarında kas toksisitesi açısından dikkatli izlem gerekir. İn-vitro olarak diğer antibiyotikler ile antagonistik etki göstermez. Enterokoklara karşı aminoglikozid ve rifampin, stafilokoklara karşı aminoglikozidler ile birlikte kullanıldıklarında sinerjistiktir.

Toksisite

Primer toksisitesi miyopatilerdir. Kendini kas ağrısı, güçsüzlüğü ve CPK yükselmesi ile gösterir. Bakteremi ve endokardit çalışmasında CPK artışı daptomisin grubunda % 6.7, kontrol grubunda % 0.9 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. Olguların çoğunda CPK değerleri tedavi sırasında normalle dönmüştür. Rabdomiyoliz çok nadiren görülmektedir. Nadiren (<% 1) parastesi 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) genle-

rindeki mutasyonlar rol oynar⁽⁹⁾. Daptomisine dirençli *S.aureus* kökenlerinde daptomisinin hücre membranına bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾. *S.aureus* ve enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları çok düşüktür⁽¹²⁾.

Sonuç olarak daptomisin Gram pozitif bakterilere karşı etkin bir antibiyotiktir. Özellikle son yıllarda daha sık karşılaştığımız MRSA ve VRE'ların etken olduğu enfeksiyonlarda güvenle kullanılabilir. Bakterisidal etkisi hızlı başlar. Günde tek doz kullanımı önemli bir avantajdır. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve *S.aureus* bakteremilerinde onaylı bir antibiyotiktir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ: Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1598-603.
5. 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.
6. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahm 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.
7. Finney MS, Crank CW, Segreti J: Use of daptomy-

- cin to treat drug-resistant Gram-positive bone and joint infections, *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1923-6.
8. Fowler VG, Boucher HW, Corey R et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *N Engl Med J* 2006;355(7):653-65.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM: Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(4):280-7.
 12. Kosmidis C, Levine DP: Daptomycin: pharmacology and clinical use, *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):615-25.
 13. 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.
 14. Rouse MS, Piper KE, Jacobson M et al: Daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* experimental chronic osteomyelitis, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):301-5.
 15. Safdar N, Andes D, Craig W: In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):63-8.
 16. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Adler J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact, *J Infect Dis* 2005;191(12):2149-52.
 17. 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(12):3447-50.
 18. Tedesco KL, Rybak MJ: Daptomycin, *Pharmacotherapy* 2004;24(1):41-57.
 19. 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.