

# Yeni Bir Antibakteriyel Ajan: DAPTOMİSİN

A Novel Antibacterial Agent: DAPTOMYCİN

Gülden Yılmaz Bozkurt, Hakan Kutlu, Ayla Arslan, Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dünya çapında artan antibiyotik direnci nedeniyle gram pozitif bakteri enfeksiyonları, özellikle de Metisilin Dirençli *S.aureus* (MRSA), için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Daptomisin ise geniş gram pozitif patojen etkinliğine sahip olan siklik lipopeptid sınıfı bir antimikrobiyaldir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu bakteriyemi ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Hızlı bakterisidal etkinliğinin yanında günde tek doz 4-6mg/kg infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Daptomisin ile kullanımda olan diğer geniş gram pozitif etkinliğe sahip olan 3 antibiyotik (vankomisin, linezolid, quinupristin-dalfopristin) Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (MİK) karşılaştırılmış, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri daptomisin, vankomisin, linezolid ve quinupristin-dalfopristin için sırasıyla; 0.125mg/L-0.25mg/L, 1mg/L-1.5mg/L, 0.5mg/L-0.75mg/L ve 0.5mg/L-0.75mg/L olarak hesaplanmıştır. Diğer antibakteriyellere göre en düşük MIC değerine sahip olan daptomisin dirençli gram pozitif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde bir terapötik seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** *Daptomisin, Lipopeptid, Gram Pozitif Bakteri, Staphylococcus Aureus*

Novel antimicrobial agents are necessary for the treatment of infections caused by gram positive pathogens, especially by Meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), because of the increasing worldwide resistance. Daptomycin; which has activity against a wide spectrum of gram positive organisms, is a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. It is indicated for the treatment of complicated skin and soft tissue infections, bacteremia and right side infective endocarditis caused by *S. aureus*. Beside once daily 4-6 mg/kg infusion dosing regimen it has a rapid bactericidal activity. MICs of daptomycin was compared with those of three antimicrobial agents (vancomycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin) which has a activity against gram positive bacteriae. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin-dalfopristin were determined as 0.125mg/L-0.25mg/L, 1mg/L-1.5mg/L, 0.5mg/L-0.75mg/L and 0.5mg/L-0.75mg/L, respectively. With having the lowest MIC values, daptomycin may represent a therapeutic option for the infections caused by gram positive pathogens.

**Key Words :** *Daptomycin, Lipopeptide, Gram-Positive Bacteria, Staphylococcus Aureus*

Gram pozitif bakteriler özellikle de gram pozitif koklar, Enterobacteriaceae familyası dışında, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en sık karşılaştığı mikroorganizmalardır. Bu bakteriler hem doğada oldukça yaygın olarak hem de insanda normal flora üyesi olarak bulunmaktadır. Ancak aynı mikroorganizmalar yüzeyel bir enfeksiyondan yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar değişen spektrumda birçok klinik tabloya neden olabilmektedir. Son yıllarda dünya çapında gram pozitif bakterilerde hem dirençli kökenler (MRSA- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, MRSE-Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis*,

VRE-Vankomisin dirençli enterokok) artan oranlarda görülmeye başlamış hem de dirençli kökenlerin minimum inhibitör konsantrasyonlarında (MİK) yükselme tespit edilmiştir. Son üç dekattır kullanılmakta olan vankomisine karşı artık Japonya, Amerika ve birçok Avrupa ülkesinden vankomisin intermediate *S.aureus* (VISA) suşları bildirilmektedir. Hatta Amerika'dan 2002 yılından bu yana vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA) suşları ile enfeksiyonlar bildirilmektedir. Tüm bu sorunlar da beraberinde yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir (1, 2, 3).

Son yıllarda ülkemizde geniş gram pozitif etkinliğe sahip tigesiklin ve linezolid

Başvuru tarihi: 21.08.2010 • Kabul tarihi: 25.10.2010

İletişim

Uz.Dr. Gülden Yılmaz Bozkurt  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 06100 Sıhhiye / ANKARA  
Tel : +90 312 508 27 15  
Gsm : +90 505 247 83 09  
E-Posta Adresi : guldenybozkurt@yahoo.com

gibi ajanlar kullanıma girmiştir. Bunların yanında ise en son olarak daptomisin ülkemizde sağlık bakanlığından Ağustos 2010 tarihi itibarıyla kullanım onayı almıştır.

### Yapı ve etki mekanizması

Daptomisin, LY146032, yeni bir antibiyotik sınıfı olan siklik lipopeptitlerin ilk ve tek üyesidir. *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilmiştir (Şekil 1). Stafilkoklar başta olmak üzere gram pozitif ve dirençli patojenlere karşı hızlı ve yüksek bakterisidal etkinliğe ve farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Kalsiyuma bağlanarak aktif hale geçmekte ve hücre membranı ile etkileşerek iyon kanalları oluşturmaktadır. Bu kanallardan hücre dışına  $K^+$  iyonlarının çıkışı olmakta ve bunun sonucunda da hücre membranında depolarizasyon meydana gelmektedir. Bunun yanında; hücre duvarını rüptüre etmeden, bakteri hücrelerini lizis yapmadan bakterilerin ölümüne neden olduğundan toksin salınımına bağlı komplikasyon gelişme riski de azalmaktadır (4, 5, 6)

### Farmakodinami ve farmakokinetik

Hızlı bakterisidal ve konsantrasyona bağımlı etkinlik göstermektedir. Hızlı bakterisidal aktivite ile; direnç gelişim potansiyeli minimize edilmekte, bir enfeksiyondaki bakteri üreme miktarı hızla azalmaktadır. Böylece de hem tedavi süresi hem de hastanede kalış süresi kısalmaktadır (7, 8)

Daptomisin; yaklaşık 8 saatlik bir yarı ömre ve 6-10 saatlik bir post antibiyotik etkiye sahiptir. Bu nedenle günde tek doz kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Sadece intravenöz formülasyonu bulunmaktadır. 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmakla birlikte 2 dakikalık enjeksiyon olarak da uygulanabilmektedir. Önerilen doz 4-6 mg/kg olmakla birlikte ciddi enfeksiyonlarda doz 8-10 mg/kg'a kadar çıkılabilmektedir. Proteine bağlanma oranı % 90-93'dür. Menenjit tedavisinde BOS geçişine güvenilmediğinden önerilmemektedir. Pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiğinden dolayı da pnömoni tedavisinde rolü yoktur. Primer olarak böbrek yoluyla atılmaktadır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve ilaç 48 saate bir 4 mg/kg olarak uygulanmalıdır (9, 10, 11)

Daptomisin derin dokulara geçişi iyi olan bir antibiyotiktir. Raad ve ark.nın yaptığı bir çalışmada daptomisin, linezolid ve tigesiklinin biyofilmdeki etkinliği vankomisin, minosiklin ve rifampin ile karşılaştırılmış; biyofilmdeki MRSA'ya karşı minosiklin, daptomisin ve tigesiklin diğer antibiyotiklere göre daha etkin bulunmuştur (2, 3, 9, 12).

P450 sitokrom ile etkileşmediğinden tedavi sırasında önemli bir ilaç etkileşimi görülmemektedir. Statinler ile birlikte kullanıldıklarında kas toksisitesi açısından vakalar yakından takip edilmelidir.

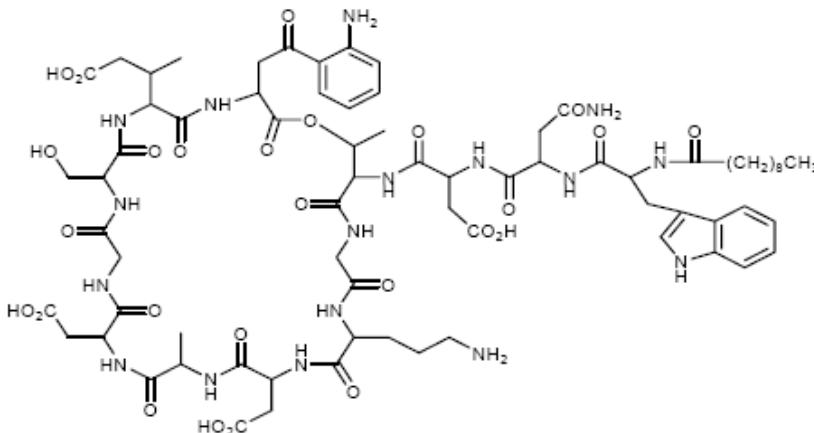
Bunun yanında beta-laktamlar, aminoglikozidler ve rifampisin ile sinerjik etkisi bildirilmektedir (2, 10).

### Etki spektrumu

Geniş aerobik ve anaerobik gram pozitif etkinliğe sahiptir. Bu gram pozitif etkinlik arasında; stafilkoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'ları da içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve streptokoklar (PRSP-Penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*) yer almaktadır. Ayrıca *Pedococcus*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* gibi vankomisine dirençli kökenlere, *Bacillus* cinsi bakterilere, *Corynebacteria* bakterilerine, peptostreptokoklara, *Clostridium difficile* dahil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkinliği bildirilmektedir (13, 14, 15, 16).

Kliniğimizde gerçekleştirilen bir çalışmada daptomisin ile kullanımda olan diğer geniş gram pozitif etkinliğe sahip olan 3 antibiyotığın (vankomisin, linezolid, quinupristin-dalfopristin) MİK değerleri karşılaştırılmıştır. Kliniğimizde izole edilip tüpte plazma koagülaz testi pozitif saptanan ve sefoksitin diski kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile metisilin direnci tespit edilen *S.aureus* suşlarında, E-test yöntemi ile daptomisin (n-suş sayısı:226), vankomisin (n:168), linezolid (n:56) ve quinupristin-dalfopristin (n:59) antibiyotikleri için MİK<sub>50</sub> (test edilen izolatların %50'sinin inhibe edildiği MİK değeri) ve MİK<sub>90</sub> (test edilen izolatların %90'ının inhibe edildiği MİK değeri) değerleri saptanmıştır. MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri daptomisin, vankomisin, linezolid ve quinupristin-dalfopristin için sırasıyla; 0.125mg/L-0.25mg/L, 1mg/L-1.5mg/L, 0.5mg/L-0.75mg/L ve 0.5mg/L-0.75mg/L olarak hesaplanmıştır. Vankomisin, izolatların %88'inde  $\geq 1$ mg/L MİK değerine sahip iken vankomisin MİK düzeyi  $> 2$  mcg/ml olan suş saptanmıştır. Tüm MRSA suşlarının (n:226) daptomisin ile  $< 0.5$ mg/L'de inhibe edilebildikleri görülmüştür (17).

Traczewski ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro çalışmada, 1985-2007



Şekil 1: Daptomisin kimyasal yapısı.

yılları arasında toplanan MRSA izolatlarında daptomisin vankomisin ve teikoplanin ile MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> seviyelerine bakılarak karşılaştırıldığında en potent antibiyotik olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada vankomisine %6.1, teikoplanine %18.8 oranında direnç gelişirken daptomisine direnç gelişmemiştir. Metisilin ve vankomisin dirençli *S.aureus* ve enterokok izolatları ile yapılan zamana bağlı öldürme çalışmalarında daptomisin, vankomisin ve linezolid ile karşılaştırılmış ve daptomisinde daha yüksek bakterisidal etkinlik saptanmıştır. Crompton JA ve ark. yakın zamanda yayınladıkları bir makalede; daptomisinin *S. aureus* infeksiyonlarında, vankomisin MIC değeri <2 mcg/ml olan hastalarla >2 mcg/ml olan hastalarda aynı derecede etkin olduğuna işaret etmektedirler (7, 18, 19, 20).

## Klinik kullanım

Daptomisin; komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (2003), metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *S.aureus* izolatlarının neden olduğu sağ kalp enfektif endokarditi ve *S.aureus* bakteriyemisi (2006) için FDA onayı almıştır.

Daptomisinin komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili iki randomize faz 3 çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde; daptomisinin etkinlik ve güvenirliliği, metisiline duyarlı izolatlarda penisilinaza dirençli penisilinler (PDP), metisiline dirençli izolatlarda ise vankomisinle karşılaştırılmıştır. Toplam 1092 hastanın kabul edildiği çalışmada; MRSA'nın neden olduğu infeksiyonlarda vankomisin ile

%69, daptomisin ile %75; MSSA'ya bağlı infeksiyonlarda ise vankomisin ve PDP ile %87 daptomisin ile %86 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Güvenlilik ve tolerabilite açısından da hem PDP hem de vankomisin ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer çalışmada ise MRSA ile infekte komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonu olan 265 hastada vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Daptomisin kullanan hastalarda 4 günde, vankomisin kullananlarda ise 7 günde klinik kür sağlanmıştır (21, 22).

Daptomisinin kemik ve eklem infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili henüz yeterli veri bulunmasa da kemik dokusuna iyi geçtiği bildirilmektedir. Septik artriti olan 22 vakada kullanılmış ve klinik sonuçların başarılı olduğu belirtilmiştir (23, 24, 25).

Daptomisinin bakteriyemi ve sağ taraf endokarditli hastalarda kullanımı ile ilgili faz 3 çalışması mevcuttur. Bu çalışmada Fowler ve ark *S.aureus* bakteriyemisi ve/veya endokarditi olan toplam 246 hastada daptomisinin etkinliğini düşük doz aminoglikozidle birlikte antistafilokokkal penisilin veya vankomisin ile karşılaştırmışlardır. Daptomisin burada 6mg/kg dozunda kullanılmıştır. MRSA izolatlarına karşı klinik başarı vankomisinle %31.8 daptomisinle %44.4, MSSA izolatlarında ise antistafilokokkal penisilinler/vankomisinle %48.6 daptomisinle ise %44.6 oranında saptanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizlerinde ise komplike bakteriyemi, sağ yan endokarditi ve MRSA bakteriyemilerinde etkinlikleri benzer olarak bulunmuştur (26).

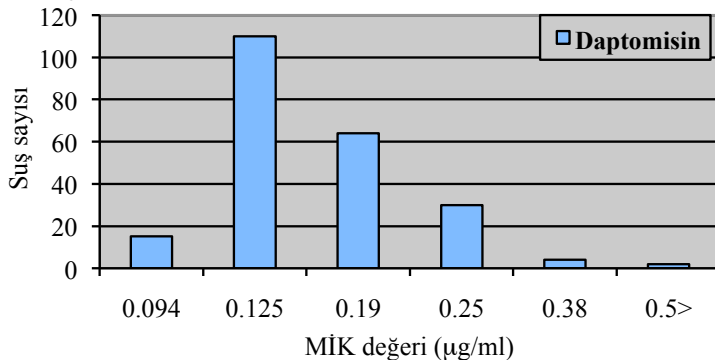
## Yan Etkiler

Daptomisin genelde tolere edilebilir, ılımlı yan etkileri olan bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Faz 3 çalışmalarında en sık bildirilen yan etkiler başta konstipasyon olmak üzere gastrointestinal yan etkilerdir (ishal, kusma, bulantı). Bunun yanında; anemi, hipokalemi, baş ağrısı, artralji, periferik ödem ve renal bozukluk da bildirilmektedir. Preklinik çalışmalarda en dikkat çekici yan etki doza bağımlı iskelet sistemi toksisitesidir. Tedavinin 7-12.günlerinde kas güçsüzlüğü, myalji ve kreatin kinaz yüksekliği saptanmış, ilacın kesilmesi sonrası tüm yan etkiler kaybolmuştur. Ayrıca nadiren geriye dönüşümlü paralizilere de neden olabilmektedir. İnsanlara ait yeterli veri bulunmasa da hayvan çalışmalarının sonucunda gebelik kategorisi B olarak tespit edilmiştir. Düşük yan etki profili ile güvenli bir molekül olmakla birlikte ilaç düzeyi takibi gerekmemektedir (27, 28).

## Direnç

*S.aureus* ve enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları henüz çok düşüktür. Dirençli *S.aureus* kökenlerinde direnç mekanizmasının hücre membranına bağlanmada azalma olduğu şeklinde gösterilmiştir. Stafilokokların daptomisin direncinde; rpoB ve rpoC (RNA polimeraz subunitlerini kodlayan), yycG (histidin kinazı kodlayan) ve mprF (lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan) genlerindeki mutasyonların rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca Graber CJ ve ark. tedavi başarısızlığı olan bir VISA suşunda aynı zamanda daptomisine de azalmış duyarlılık saptamışlardır (28, 29, 30).

Sonuç olarak daptomisin; hızlı bakterisidal etkisinin yanısıra düşük MIC değerlerine sahiptir. Günde tek doz kullanım kolaylığı olan, doku geçişi iyi olan, güvenli ve tolere edilebilir yeni bir ajandır. Tüm bu özellikleri ile dirençli gram pozitif patojenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde terapotik bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 2: MRSA suşlarında daptomisin için MIC değerleri

## KAYNAKLAR

1. Tünger A. Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörler. Önemli ve sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. 1st ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. p.9-22.
2. Özaras R, Tabak F. Daptomisın. Klinik Dergisi 2010; 23(2):35-38.
3. Smith K, Perez A, Ramage G et al. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:374-378.
4. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538-2544.
5. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy 2004; 24(1):41-57.
6. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ et al. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 2008; 62(5):1003-1008.
7. Cha R, Grucz 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 W. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):63-68.
9. Chakraborty A, Roy S, Loeffler J et al. 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):151-158.
10. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. Expert Opin Pharmacother 2010;11(4):615-625.
11. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005;191(12):2149-2152.
12. Raad I, Hanna H, Jiang Y et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus bacteremic isolates embedded in biofilm. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(5):1656-1660.
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):1919-1922.
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 et al. 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):1689-1693.
16. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA et al. Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(12):3447-3450.
17. Yılmaz Bozkurt G, Kutlu H, Aslan A et al. Klinik MRSA izolatlarında in vitro gram pozitif etkinlik: daptomisın, vankomisin, linezolid ve quinupristin/dalfopristin karşılaştırılması. 3.EKMUD Kongre Kitabı; 12-16 Mayıs, 2010; Ankara, Türkiye. S.324.
18. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN et al. Inhibitory and Bactericidal Activity of Daptomycin, Vancomycin and Teicoplanin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Collected from 1985 to 2007. Antimicrob. Agents Chemother 2009;53(5):1735-1738.
19. Cha R, Brown WJ, Rybak MJ. Bactericidal Activities of Daptomycin, Quinupristin-Dalfopristin, and Linezolid against Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. Antimicrob Agents Chemother 2003;7(12): 3960-3963.
20. Crompton JA, North DS, Yoon M et al. Outcomes with daptomycin in the treatment of Staphylococcus aureus infections with a range of vancomycin MICs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65(8):1784-1791.
21. Arbeit RD, Maki D, Tally FP et al. 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): 1673-1681.
22. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. Pharmacotherapy 2007;27(12):1611-1618.
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):1923-1926.
24. Rouse MS, Piper KE, Jacobson M et al. Daptomycin treatment of Staphylococcus aureus experimental chronic osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2006;57(2):301-305.
25. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. Ann Pharmacother 2008; 42(2): 213-217.
26. Fowler VG, Boucher HW, Corey R et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med J 2006;355(7):653-665.
27. Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram positive organisms. J Antimicrob Chemother 2004;53:669-674.
28. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(6):2137-2145.
29. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents 2006;28(4):280-287.
30. Graber CJ, Wong MK, Carleton HA et al. Intermediate Vancomycin Susceptibility in a Community associated MRSA Clone. Emerging Infectious Diseases 2007;13(3):491-493.