DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 55; Ausgabe 07 / 2007

Daptomycin – ein neues Antibiotikum gegen Staphylokokken-Bakteriämien und -Endokarditiden

S. aureus gehört zu den häufigsten Erregern von Bakteriämien und Endokarditiden (1-4). Die antibiotischen Behandlungsoptionen für solche Infektionen, insbesondere für Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), sind begrenzt. Vancomycin gilt als Standardtherapie (ST), ist jedoch mit Problemen behaftet. Zu diesen zählen die Förderung der Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und das Versagen der Therapie (5-8). Daher werden neue Antibiotika für diese Indikationen gesucht. In einer im N. Engl. J. Med. publizierten Arbeit wurde die ST bei solchen Infektionen mit dem neuen zyklischen Lipopeptid-Antibiotikum Daptomycin (Cubicin®) verglichen (9).

Daptomycin wirkt *in vitro* schnell und bakterizid auf die meisten gram-positiven Bakterien, einschließlich *S. aureus* (10-13). Es ist für komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen in einer Dosierung von 4 mg/kg KG bereits zugelassen (14). In der randomisierten, offenen Vergleichsstudie (9) wurde Daptomycin in einer Dosierung von 6 mg/kg KG einmal täglich verwendet. Als ST wurde entweder Vancomycin 1 g alle 12 h (bzw. angepasste Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion) oder ein gegen Staphylokokken wirksames Penicillin (Oxacillin, Flucloxacillin) 2 g alle 4 h eingesetzt (9). Bei 107 (93%) von 115 Patienten der ST-Gruppe wurde Gentamicin als Partner verwendet. In die Studie wurden Patienten mit *S. aureus*-positiven Blutkulturen mit und ohne Endokarditis eingeschlossen. Die Endokarditis wurde anhand der modifizierten Duke-Kriterien definiert (15). Endokarditis-Patienten wurden mindestens 28-42 Tage behandelt. Die Definition komplizierter Infektionen ohne Endokarditis erfolgte, wenn Anzeichen der Streuung des Erregers nachweisbar waren, oder wenn eine infizierte Prothese involviert war, die nicht innerhalb von vier Tagen entfernt werden konnte. Patienten mit solchen Infektionen wurden mindestens 14-28 Tage lang behandelt. Bei *S. aureus*-Infektionen ohne Endokarditis und ohne Hinweise für eine Streuung des Erregers wurde 10-14 Tage lang antibiotisch behandelt. Die Autoren definierten einen klinischen Therapiefehler, wenn die Symptome nicht auf die Studienmedikation ansprachen. Als mikrobiologisches Versagen werteten die Untersucher das Persistieren des Erregers (*S. aureus*) in den Blutkulturen oder ein erneuter Nachweis bei einem klinischen Rückfall. Blutkulturen wurden täglich entnommen bis der Erreger nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Am Schluss der Studie, d.h. 42 Tage nach Ende der Therapie, wurden die Patienten erneut klinisch evaluiert und Blutkulturen entnommen.

Die Autoren randomisierten 246 Patienten, von denen schließlich 120 Daptomycin und 115 die ST erhielten. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Risikoprofils für eine *S. aureus*-Infektion und hinsichtlich des Schweregrades der Infektion nicht unterschiedlich. In der Daptomycin-Gruppe hatten 17 (14,2%) und in der ST-Gruppe 20 (17,4%) eine Endokarditis (n.s.). MRSA wurde bei 45 (37,5%) der Patienten in der Daptomycin-Gruppe und bei 44 (38,3%) in der ST-Gruppe isoliert (n.s.).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Als erfolgreich behandelt wurden 42 Tage nach Abschluss der Therapie 53 Patienten (44,2%) in der Daptomycin-Gruppe und 48 (41,7%) in der ST-Gruppe bewertet (n.s.). Auch in Subgruppen gab es keinen Unterschied in der Wirksamkeit. Bei MRSA-Patienten zeigte sich ein Trend zu Gunsten von Daptomycin (44,4% vs. 31,8%). Bei Patienten mit Methicillin-sensitivem *S. aureus* zeigte sich ein umgekehrter Trend (44,6% vs. 48,5%). Die Erfolgsrate am Ende der Therapie war in beiden Gruppen gleich (61,7% vs. 60,9%). Am Ende der Studie hatten 85% der Patienten in der Daptomycin-Gruppe und 84% der Patienten in der ST-Gruppe überlebt (n.s.). Bei allen neun Patienten mit einer Linksherz-Endokarditis durch MRSA versagte die konservative Therapie unabhängig vom verwendeten Antibiotikum.

Mikrobiologisches Therapieversagen war tendenziell häufiger in der Daptomycin-Gruppe als in der ST-Gruppe (19 von 120 Patienten vs. 11 von 115 Patienten; p = 0,17). Bei sechs von 19 Patienten der Daptomycin-Gruppe mit mikrobiologischem Versagen war eine Resistenzentwicklung nachweisbar. Bei vier von neun *S. aureus*-Isolaten aus der Vancomycin-Gruppe mit mikrobiologischem Versagen wurde eine Erhöhung der „minimalen inhibitorischen Konzentration" nachgewiesen, was auf eine Resistenzentwicklung hindeutet.

UAW waren in beiden Gruppen häufig, aber insgesamt nicht unterschiedlich (51,7% vs. 44,8%). Erhöhungen der Kreatinkinase waren in der Daptomycin-Gruppe häufiger (6,7% vs. 0,9%; p = 0,04). Auch Störungen des peripheren Nervensystems (wie z.B. Par- oder Dysästhesien, periphere Neuropathien) waren in der Daptomycin-Gruppe häufiger (9,2% vs. 1,7%; p = 0,02). Sie wurden als mild bis mäßig bewertet. Schwere Nierenschädigungen (Tubulusnekrosen, interstitielle Nephritis, toxische Nephropathien, akutes oder chronisches Nierenversagen) traten deutlich häufiger in der ST-Gruppe auf (18,1% vs. 6,7%; p = 0,009). Dies war in erster Linie auf Gentamicin in der ST-Gruppe zurückzuführen.

Fazit: Daptomycin ist ein Reserveantibiotikum zur Behandlung von Bakteriämien und Rechtsherz-Endokarditiden mit Methicillin-sensitivem bzw. Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA). Bei Linksherz-Endokarditiden mit diesen Erregern wird in der Regel frühzeitig operiert (Klappenersatz). Allerdings stiegen bei 25% der Patienten mit zuvor normalen Kreatinkinase-Werten diese unter Daptomycin an, teilweise bis über das Zehnfache der Norm. Bei 2,5% der Patienten musste es deshalb abgesetzt werden. Nierenfunktionsstörungen waren unter Daptomycin seltener als in der Standardtherapie-Gruppe, die als Kombinationspartner zu 93% Gentamicin erhalten hatten. Unter Daptomycin muss besonders auf die Entwicklung von Resistenzen geachtet werden.

Literatur

1. Fluit, A.C., et al. (SENTRY antimicrobial surveillance program): Clin. Infect. Dis. 2000, **30**, 454 . Link zur Quelle
2. Wisplinghoff, H., et al.: Clin. Infect. Dis. 2004, **39**, 309. Link zur Quelle Errata: Clin. Infect. Dis. 2004, **39**, 1093 und 2005, **40**, 1077.
3. Miro, J.M., et al.: Clin. Infect. Dis. 2005, **41**, 507. Link zur Quelle
4. Fowler, V.G., et al. (ICE = **I**nternational **C**ollaboration for **E**ndocarditis): JAMA 2005, **293**, 3012 . Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

5. Chang, F.Y., et al.: Medicine 2003, **82**, 322 . Link zur Quelle
6. Fowler, V.G., et al.: J. Infect. Dis. 1999, **179**, 1157 . Link zur Quelle
7. Levine, D.P., et al.: Ann. Intern. Med. 1991, **115**, 674 . Link zur Quelle
8. Small, P.M., und Chambers, H.F.: Antimicrob. Agents Chemother. 1990, **34**, 1227 . Link zur Quelle
9. Fowler, V.G., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 653. Link zur Quelle
10. Barry, A.L., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2001, **45**, 1919. Link zur Quelle
11. Carpenter, C.F., und Chambers, H.F.: Clin. Infect. Dis. 2004, **38**, 994 . Link zur Quelle
12. Critchley, I.A., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2003, **47**, 1689 . Link zur Quelle
13. Snydman, D.R., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2000, **44**, 3447 . Link zur Quelle
14. Arbeit, R.D., et al.: Clin. Infect. Dis. 2004, **38**, 1673. Link zur Quelle
15. Li, J.S., et al.: Clin. Infect. Dis. 2000, **30** , 633. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.