

Daptomycin – nové antibiotikum pro léčbu závažných infekcí způsobených některými grampozitivními bakteriemi

Vilma Marešová¹, Pavla Urbášková²

¹Fakultní nemocnice Na Bulovce, I. infekční klinika, 2 LF UK Praha

²Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha

Daptomycin je cyklický polypeptid, nové antibiotikum s baktericidní aktivitou *in vitro* proti řadě grampozitivních bakterií. Toto dobře tolerované antibiotikum je určeno k nitrožilní léčbě závažných infekcí způsobených stafylokoky a streptokoky nebo jejich kmeny, rezistentními a multirezistentními k jiným antibiotikům. Indikace pro daptomycin zahrnují závažné infekce kůže a měkkých tkání včetně bakteriemických forem a pravostrannou endokarditidu způsobenou *Staphylococcus aureus*.

Klíčová slova: daptomycin, účinek *in vitro*, užití.

Daptomycin – a new antibiotic for the treatment of serious infections caused by certain gram-positive bacteria

Daptomycin is a cyclic polypeptide, a new antibiotic with bactericidal activity *in vitro* against many gram-positive bacteria. This well-tolerated antibiotic is used for intravenous treatment of serious infections caused by staphylococcus and streptococcus, or strains, resistant and multidrug-resistant to other antibiotics. The indication for daptomycin include serious skin and soft tissues, including forms and right bakteriemických endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*.

Key words: daptomycin, the effect *in vitro*, using.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 187–189

Úvod

Koncem druhé poloviny minulého století se jako původci lokálních i invazivních infekcí začaly stále častěji uplatňovat kmeny bakterií rezistentní k antibiotikům¹ volby, obvykle současně rezistentní také k antibiotikům z dalších skupin. Tento stav podnítil vývoj látek překonávajících rezistenci některých bakterií, z nichž většina vznikla modifikací stávajících antibiotik.

Mezi obtížně léčitelné infekce patří bakteremie a infekční endokarditida, případně i rychle probíhající, závažné infekce kůže a měkkých tkání, způsobené grampozitivními bakteriemi. Patří mezi ně zejména infekce způsobené druhem *Staphylococcus aureus*. Zvláště problematická je léčba infekcí způsobených kmeny *S. aureus*, u nichž byla prokázána rezistence k léku volby oxacilinu (MRSA), pomocí rychlých molekulárních metod. Takové infekce vyžadují okamžité podání účinného antibiotika ještě před vyšetřením citlivosti k dalším antibiotikům, neboť prodlení v zahájení léčby provází vysoká smrtnost (1). Lékem volby stafylokokových infekcí včetně infekční endokarditidy způsobených kmeny MRSA je vankomycin (2, 3) existují však kmeny stafylokoků intermediárně rezistentní k vankomycinu (VISA, vancomycin-intermediate

S. aureus), které mohou způsobit selhání léčby tímto antibiotikem (4). Daptomycin je antibiotikum, objevené koncem minulého století *de novo* jako fermentační produkt plísně *Streptomyces roseosporus*, které pro své vlastnosti a spektrum účinku může rozšířit možnosti léčby závažných grampozitivních infekcí.

Mechanismus účinku

Daptomycin je 13členný aminokyselinový cyklický lipopeptid s vedlejším desetičlenným uhlíkovým řetězcem. Mechanismus účinku spočívá v jeho vazbě na cytoplazmatickou membránu grampozitivních bakterií, podmíněnou přítomností iontů vápníku. Tato vazba inaktivuje funkce, jež jsou pro bakteriální buňku nepostradatelné, a bakterie je usmrcena (5, 6).

Účinek *in vitro* a v experimentu

Účinek daptomycinu *in vitro* je rychlý, baktericidní a závislý na koncentraci. Postantibiotický účinek přetrvává v baktericidní aktivitě zhruba 6 hodin (7) a tak umožňuje podávání daptomycinu jednou denně. Daptomycin rychle proniká do biofilmu vytvářeného stafylokoky a u většiny kmenů jeho tvorbu inhibuje (8). Tato skutečnost je zvláště významná při podávání daptomycinu u infekcí sdružených s cizím tělesem.

Mezi bakterie inhibované daptomycinem *in vitro* patří většina grampozitivních druhů

včetně multirezistentních kmenů těchto bakterií a některých sporulujících i nesporulujících anaerobů. Na gramnegativní bakterie a ostatní mikroby daptomycin nepůsobí. Daptomycin má *in vitro* baktericidní účinek také na kmeny MRSA – bez ohledu na jejich citlivost k vankomycinu (9). Při hodnocení léčby experimentální endokarditidy králíka způsobené kmeny MRSA nebo VISA byl daptomycin v dávce 6 mg/kg podávaný každé 24 hodiny účinnější než vankomycin, podávaný nitrožilně v dávkách 1 g každých 6 h, respektive každých 12 h (9).

V ČR nejsou doposud k dispozici vlastní údaje o aktivitě daptomycinu. Výsledky surveillance antibiotické rezistence sledované v rámci EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) však ukazují, že v mnoha zemích Evropy včetně ČR trvale vzrůstá počet invazivních infekcí, způsobených tzv. problémovými bakteriemi včetně MRSA (10), pro jejichž léčbu může být vhodný daptomycin. Dlouhodobé sledování výskytu invazivních infekcí způsobených MRSA, které v roce 2009 činily téměř 15 % z celkového počtu bakteremií způsobených *S. aureus*, ilustruje graf 1.

Rezistence

Přesný mechanismus vzniku necitlivých kmenů *S. aureus* k daptomycinu není doposud znám. Předpokládanou příčinou rezistence

1. V tomto textu je termín antibiotikum použito pro označení všech látek s antibakteriálním účinkem.

jsou bodové mutace, které vedou k substituci aminokyselin v bílkovinách cytoplasmatické membrány bakterií a tím znemožňují vazbu daptomycinu (11). U některých kmenů MRSA se sníženou citlivostí k vankomycinu (VISA, MIC vankomycinu 4–8 mg/l) byla zjištěna i MIC daptomycinu (2–8 mg/l), u jiných kmenů VISA si však daptomycin zachovává plnou aktivitu (12). Jsou popsány případy vzestupu MIC daptomycinu během léčby infekcí způsobených kmeny *S. aureus*, jejichž příčinou byly změny v povrchovém napětí a dalších vlastnostech cytoplasmatické membrány infikujících bakterií (13).

Vyšetření citlivosti v rutinní laboratoři

Spolehlivé výsledky vyšetření citlivosti k daptomycinu poskytuje stanovení MIC diluční mikrometodou v kultivační půdě, která musí obsahovat 50 mg/l iontů vápníku (14). Vyšetření citlivosti bakterií k daptomycinu v agarových půdách, včetně diskové difúzní metody, není pro značný počet diskrepancí validováno v Evropě ani v USA (15, 16).

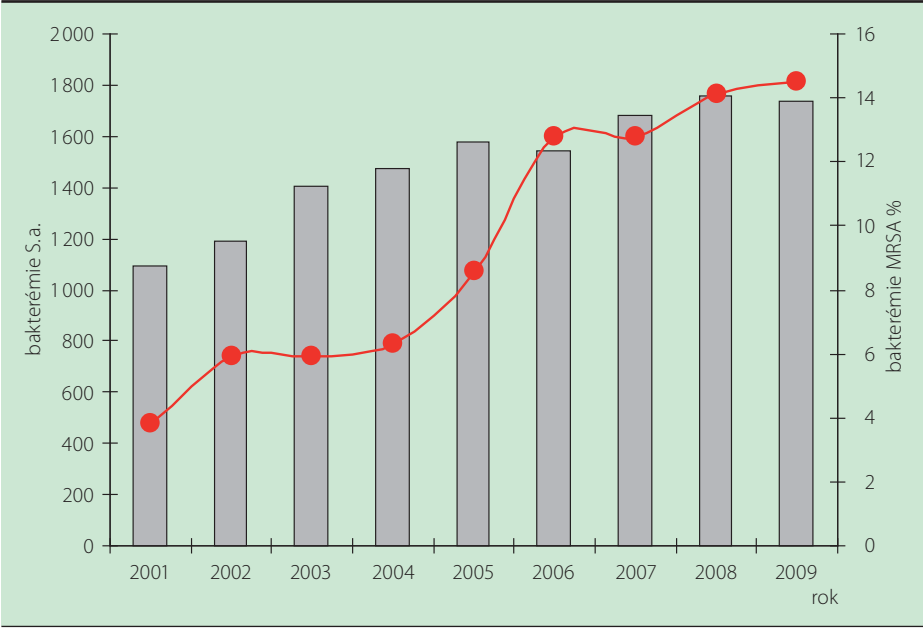
Interpretace výsledků vyšetření citlivosti

Daptomycin *in vitro* působí na řadu gram-pozitivních bakterií. Klinická interpretace výsledků vyšetření citlivosti daptomycinu v Evropě je však omezena jen na stafylokoky a streptokoky, čili bakterie, u nichž byla účinnost daptomycinu ověřena na základě farmakodynamicko-farmakokinetických parametrů a výsledků léčby infekcí, způsobených těmito původci (14). Hraniční koncentrace (break-point) pro citlivé kmeny stafylokoků a streptokoků je <= 1 mg/l daptomycinu (14, 15). Americká instituce Clinical and Laboratory Standard Institute uvádí ještě break-point pro citlivé enterokoky <= 4 mg/l (16), podle evropské instituce EUCAST (14, 15) však není dostatek informací o klinické účinnosti daptomycinu u infekcí způsobených těmito bakteriemi. Koncentrace daptomycinu, které inhibují 90 % kmenů některých druhů bakterií a break-pointy daptomycinu jsou v tabulce 1.

Základní farmakokinetické údaje

Při nitrožilním podání 4 mg/kg/den daptomycinu je průměrná maximální plazmatická koncentrace 57 mg/l, celková clearance 0,86 l/h, biologický poločas 8,3 h, plocha pod koncentrační křivkou AUC_{24h} 400,8 mg.h/l, volná frakce 8–10 %, distribuční objem 9,7 l (14).

Graf 1. Absolutní počet pacientů, u nichž byla kultivačně potvrzena bakteremie způsobená *Staphylococcus aureus* (S.a) (sloupce), respektive MRSA (v %) (křivka s plnými body) v 73 českých nemocnicích účastnících se EARSS v letech 2001–2009. Data: EARSS (10)



Tabulka 1. Rozmezí minimálních inhibičních koncentrací (MIC) daptomycinu u některých gram-pozitivních bakterií, a klinický breakpoint pro stafylokoky a streptokoky citlivé k daptomycinu. Zkráceně podle EUCAST (14, 19)

Druh	počet kmenů	rozmezí MIC mg/l	klinický breakpoint pro citlivé kmeny
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 976	0,064–2	<= 1 mg/l
Stafylokoky koaguláza-negativní	9 068	0,064–1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	986	0,016–0,5	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 864	0,016–1	
<i>Streptococcus viridans</i>	997	0,032–4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 698	0,016–8	NS
<i>Enterococcus faecium</i>	12 502	0,064–8	

klinický breakpoint – koncentrace užívaná pro volbu léčby; kmeny inhibované koncentrací shodnou nebo nižší než je klinický breakpoint se považují za citlivé k danému antibiotiku a předpokládá se vysoká pravděpodobnost úspěchu léčby

NS – breakpoint pro enterokoky v Evropě není stanoven; pro účinnost daptomycinu u infekcí způsobených těmito bakteriemi není dostatek podkladů

Předběžné klinické zkušenosti

Daptomycin je většinou používán jako lék v sekundární linii, nejčastěji po předchozí léčbě vankomycinem. V USA bylo retrospektivně hodnoceno 1 227 pacientů léčených daptomycinem, u nichž byl kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*. Jako lék první volby byl daptomycin podán 250 (20 %) pacientům, 977 (80 %) bylo daptomycinem léčeno po předchozí léčbě jiným antibiotikem. Čtvrtina pacientů byla starších 65 let. Iničiální průměrná dávka byla 5,1 mg/kg a byla vyšší u pacientů s endokarditidou (5,9 mg/kg) a nižší u nekomplikovaných kožních infekcí (4,4 mg/kg). Klinický úspěch, potvrzený u 1 140 pacientů, byl shodně v obou skupinách 93 % bez ohledu na to, zda

byl daptomycin podán jako první nebo následné antibiotikum (17).

Nežádoucí účinky

Daptomycin je dobře tolerován v dávce 4–6 mg/kg podávané jednou denně. V klinické studii se nežádoucí účinky různé závažnosti vyskytly u 94 (18 %) z 534 daptomycinem léčených pacientů a u 119 (21 %) z 558 pacientů jimž byl podáván srovnávací přípravek. Léčba byla přerušena v obou skupinách ve 2,8 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky (3–6 %) byla zácpa, nauzea a zvracení, průjem a vyrážka. Vzestup hladin kreatininázy (CK) byl pozorován u 15 pacientů (2,8 %), u dvou bylo nutné léčbu přerušit. K úpravě hladin CK došlo u všech pacientů do dvou

týdnů po ukončení léčby. U pacientů s endokarditidou, resp. s bakterémií, byl zjištěn zřetelně vyšší vzestup hladin CK při podávání daptomycinu než srovnávacího přípravku.

Daptomycin v Evropě a v ČR

European Medicinal Agency (EMA) registrovala daptomycin v roce 2005 pro léčbu závažných infekcí kůže a měkkých tkání způsobených stafylokoky a streptokoky (kromě *Streptococcus pneumoniae*). V roce 2006 rozšířila EMA indikace daptomycinu na léčbu pravostranné endokarditidy způsobené *Staphylococcus aureus*, včetně bakterémie sdružené s tímto onemocněním, nebo s infekcí kůže nebo měkkých tkání (18). Daptomycin se podává nitrožilně každé 24 hodiny, u pacientů s nedostatečností ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) se interval podání prodlužuje na 48 hodin. Daptomycin se podává u infekcí kůže a měkkých tkání bez bakterémie v dávce 4 mg/kg po dobu 7–14 dnů, u bakterémie v dávce 6 mg/kg po dobu 14 a více dnů a u pravostranné endokarditidy 6 mg/kg by měla být délka podávání v souladu s aktuálním doporučeným postupem (18).

V České republice byl daptomycin registrován firmou Novartis Europharm Ltd. (Velká Británie) v lednu 2006.

Literatura

1. Khatib R, Saeed S, Sharma M, et al. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 181–185.
2. Gemmel CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylo-*

coccus aureus (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589–608.

3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infectious endocarditis: executive summary. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267–276.
4. Aeschlimann JR, Hershberger E, Rybak MJ. Analysis of population susceptibility profiles, killing activity and postantibiotic effect against vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1914–1918.
5. Alborn WE, Allen NE, Preston, DA. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2282–2287.
6. 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^{2+} and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1710–1716.
7. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, et al. In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY 146032) against *Enterococcus faecalis* and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1198–1200.
8. Roveta S, Marchese A, Schito GC. Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by *Staphylococcus spp.* *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 321–328.
9. Marco F, García de la Mária C, Armero Y, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2538–2543.
10. EARSS. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2008. Dostupné na http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf.
11. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2137–2145.
12. Akins RL, Rybak MJ. Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant

Staphylococcus aureus isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 454–459.

13. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 269–278.
14. EUCAST technical note on daptomycin. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 599–601. Dostupné také na http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/3Publications/EUCAST_Documents/Technical_Notes/EUCAST_clm_1455.pdf.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. CLSI Document M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2010.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1,1 April 2010; dostupné na http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
17. Sakoulas G, Brown J, Lamp KC, et al. Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin outcomes registry and experience. *Clin Ther* 2009; 31: 1936–1945.
18. EMEA. Cubicin Summary Product Characteristic. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf.
19. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC distributions. Dostupné na http://www.eucast.org/mic_distributions/.

RNDr. Pavla Urbášková, CSc.

korespondující autorka
Národní referenční laboratoř
pro antibiotika, Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
purbaskova@szu.cz
