

# INTENSIV-NEWS

## Forum für Intensiv- und Notfallmedizin

Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAIM)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) - Österreichische Sepsis-Gesellschaft



## SONDERDRUCK

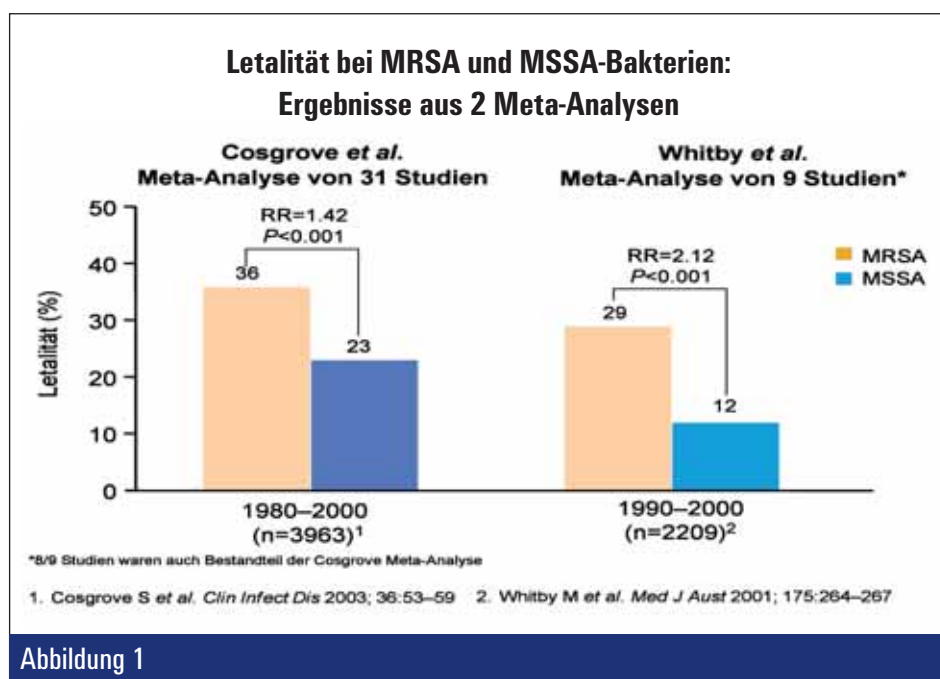
# Empfehlungen zum Einsatz von Daptomycin bei grampositiven Infektionen

Ergebnisse eines Expertentreffens im Rahmen des Deutschen Anästhesie-Kongresses (DAC), Leipzig 11.05.2009

### HINTERGRUND

#### Bedeutung multiresistenter grampositiver Erreger für das Gesundheitswesen

Trotz Verbesserungen der Surveillance und der verstärkten Etablierung krankenhaushygienischer Maßnahmen gelten Antibiotikaresistenzen nach wie vor als eines der größten Probleme im Gesundheitswesen [Gould IM. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:1-3; Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:1-9; Cosgrove SE et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:185-190]. Infektionen durch resistente Erreger sind sowohl für eine erhöhte Letalität und Morbidität verantwortlich als auch für eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer. Dadurch steigen sowohl die Kosten als auch das Risiko für weitere Infektionen mit nosokomialen Problemkeimen an [Cosgrove SE et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:185-190; Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-861]. Nationale und internationale Sur-



veillance-Studien belegen, dass sich der Anteil Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) sowie Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) in

den letzten Jahren signifikant erhöht hat [www.p-e-g.org; earss: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Study*; www.rivm.nl/earss/database; www.ndsc.ie/.../A.../EuropeanAntimicrobialResistance-

*SurveillanceSystem EARSS-Surveillance-Study2008reports/File3186.en.pdf; Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].*

MRSA, die in der Vergangenheit nahezu ausschließlich als nosokomiale Infektionserreger auftraten, werden zunehmend auch bei ambulanten Patienten als so genannte cMRSA isoliert [Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9; Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].

Durch die stetige Zunahme multiresistenter grampositiver Bakterien in den vergangenen zehn Jahren wurden die Auswahlmöglichkeiten geeigneter Antibiotikaregime stark eingeschränkt, sodass nur noch wenige Substanzen zur Verfügung standen. Der Anstieg der Methicillin-Resistenz bei Staphylokokken führte zu einem erhöhten Verbrauch der MRSA/MRSE-wirksamen Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin). Dies forcierte die Selektion grampositiver Erreger, die nur noch eine verminderte Glykopeptid-Empfindlichkeit aufweisen, beziehungsweise resistent sein können [Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9; Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861]. Während die Entwicklung von GRSA-Stämmen noch recht selten ist, ist bei invasiven Infektionen mit MRSA eine Verminderung der Wirksamkeit von Glykopeptiden zu beobachten, die durch einen wachsenden Anteil an MRSA-Stämmen mit einer höheren MHK gegen Vancomycin/Glykopeptide verursacht ist (Abb. 2). Neben *Staphylococcus-aureus*-Stämmen mit verminderter bzw. intermediärer Vancomycin-/Glykopeptid-Empfindlichkeit (VISA/GISA) bereitet insbesondere auch die weltweite Zunahme Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) Probleme [www.p-e-g.org; earss: European Antimicrobial Resistance Surveillance Study; www.rivm.nl/earss/database; www.ndsc.ie/.../A.../EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystem; Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9]. Für die Entstehung Van-

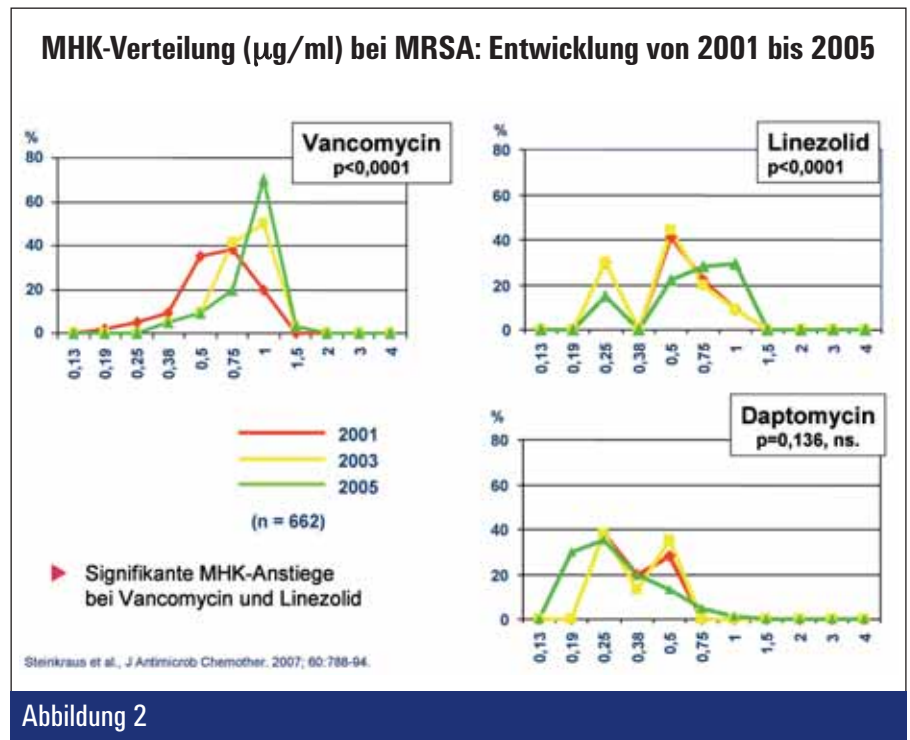


Abbildung 2

comycin-resistenter *Staphylococcus aureus* (VRSA)-Infektionen haben sich Co-Infektionen (bzw. Co-Kolonisationen) mit MRSA und VRE als mögliche Risikofaktoren erwiesen. VRSA-Infektionen sind bisher weltweit selten, stellen aber eine besondere Bedrohung dar. Häufigste Infektionsquelle bei MRSA/VRE co-infizierten/co-kolonisierten Patienten ist die Haut. Vorangegangene chirurgische Operationen, zentrale Venenkatheter und periphere vaskuläre Gefäßerkrankungen sowie die vorangegangene Behandlung mit Vancomycin wurden als besondere Risikofaktoren ( $p < 0,05$ ) für eine gleichzeitige Infektion/Kolonisation mit MRSA und VRE ermittelt [Reyes K et al. 48th ICAAC, Washington D.C., October 2008. Poster/Abstract K-3437]. Vor dem Hintergrund steigender Resistenzen gegenüber häufig eingesetzten Standardantibiotika erarbeitete die „British Society for Antimicrobial Chemotherapy“ im Jahr 2008 ein evidenzbasiertes Update der britischen Leitlinien aus dem Jahr 2006 zum Antibiotikaeinsatz bei Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger [Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].

Daptomycin war in den UK-Leitlinien von 2006 noch nicht berücksichtigt, da der Wirkstoff in Großbritannien noch nicht zugelassen war.

Mit dem jetzt publizierten Update (Stand 2008/publiziert März 2009) liegen mittlerweile auch Empfehlungen zum Einsatz von Daptomycin vor. Daptomycin erzielt aufgrund des bakteriziden Wirkmechanismus sowohl bei Infektionen durch MSSA als auch bei MRSA gleich gute Therapieergebnisse, ein Vorteil für die empirische Initialtherapie schwerer Infektionen mit vermuteter Staphylokokken-Beteiligung [Sakoulas GJ et al. ICAAC 2006; Poster L-1536; Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].

Unter Zugrundelegung der aktuellen britischen Leitlinien wurde während des Deutschen Anästhesie-Kongresses (DAC) in Leipzig eine Experten-Empfehlung zum Einsatz von Daptomycin bei grampositiven Infektionen in Deutschland erarbeitet. Berücksichtigt wurden neue Daten zu Daptomycin (publiziert nach August 2007) sowie die Situation multiresistenter grampositiver Erreger (insbesondere MRSA, VRE) in Deutschland.

## Inzidenz von MRSA in Deutschland

Nach den Ergebnissen der Resistenz-Surveillance-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) aus dem Jahr 2007 liegt der Anteil der Oxacillin(Methicillin)-resistenten Stämme an den untersuchten *Staphylococcus aureus* Isolaten bei 20% [Kresken M. *Chemother J* 2008; 5:232, 2008; [www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)].

Auf Intensivstationen wurden im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) folgende Ergebnisse erhalten: Der Anteil von MRSA an *Staphylococcus aureus* lag bei durchschnittlich 35,3%, mit Schwankungen von 31,1% im Jahr 2003 und 36,5% im Jahr 2007 [Breier A et al. *Intensivmed* 2009; 46:220-227]. Aufgrund klinispezifischer Unterschiede ist die lokale Resistenzsituation als wichtiges Entscheidungskriterium heranzuziehen. Darüber hinaus ist eine Auswertung des MRSA-Anteils nach Herkunft der Isolate (z. B. Blutkulturen, Bronchialsekret u. s. w.) wünschenswert. EARSS (European-Antimicrobial-Resistance-Surveillance-System) ermittelte bei den untersuchten Blutkulturisolaten in Deutschland eine durchschnittliche MRSA-Rate von 15% auf Normal- und 24% auf Intensivstationen [earss2007: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Study*; [www.rivm.nl/earss/database](http://www.rivm.nl/earss/database)]. Im zweiten Quartal 2008 wird eine europaweite MRSA-Rate von 31,7% genannt [[www.ndsc.ie/.../A.../European-AntimicrobialResistanceSurveillanceSystem](http://www.ndsc.ie/.../A.../European-AntimicrobialResistanceSurveillanceSystem)]. Zur Inzidenz ambulant erworbener (CA)-MRSA gibt es zurzeit keine repräsentativen Daten für Deutschland. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten in Pflegeheimen die MRSA-Rate zwischen 3,5 und 30% liegen kann. Bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger (Kriterien siehe Tabelle 1) sollte bei schweren Infektionen eine empirische Initialtherapie, die MRSA im Spektrum beinhaltet, bevorzugt eingesetzt werden.

**Tabelle 1: Patientenspezifische Risikofaktoren für multiresistente grampositive Erreger/MRSA**

- Alter über 90 Jahre
- Pflegeheimpatient
- Comorbidität (Charlson-Score)
- Chronische Dialyse
- Vorangegangener Krankenhaus-Aufenthalt innerhalb der letzten 90 Tage
- Längerer Krankenhausaufenthalt\*
- Antibiotische Vorbehandlung (Cephalosporine, Fluorchinolone)
- Chronische Wunden
- Immunsuffizienz (Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide; Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen, z. B. Leukämie, Lymphom, AIDS)
- Drogenabhängigkeit

\*keine detaillierte Angabe in der Literatur; je mehr Risikofaktoren vorliegen, umso größer die Wahrscheinlichkeit für multiresistente Erreger

[Kaye KS et al. *Infect Clin Dis N Am* 2004; 18:467-511; Paterson DL *Clin Infect Dis* 2004; 38(suppl 4):S341-S345; ATS/IDSA *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416; Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:1-9]

## Notwendigkeit neuer Therapieoptionen mit anderem Wirkmechanismus als Glykopeptide

Veränderungen im Resistenzmuster grampositiver Bakterien haben in den letzten Jahren zu einem erhöhten Bedarf an Antibiotika geführt, die auch multiresistente Erreger im Spektrum beinhalten. Ausschlaggebend hierbei war zunächst das vermehrte Vorkommen multiresistenter Staphylokokken mit einer Resistenz gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin. Metaanalysen haben gezeigt, dass die Letalität bei Patienten mit MRSA-Bakteriämien signifikant höher ist als bei MSSA-Bakteriämien (Abb. 1) [Cosgrove SE et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:185-190]. Die Ergebnisse von Cosgrove und Witby werden bestätigt durch eine retrospektive Auswertung der Therapieergebnisse bei 120 Patienten mit *Staphylococcus aureus* Bakteriämien, davon 58

(48%) MRSA und 62 (52%) MSSA. Die 30-Tage-Letalität war mit 50% (31/62) in der MRSA-Gruppe signifikant höher als in der MSSA-Gruppe mit 22% (13/58),  $p=0,002$ . Neben einer Methicillin-Resistenz waren ein hoher Sepsis-Score sowie Fluorchinolon-Resistenz unabhängige Letalitätsprädiktoren [Sharma S et al. 19<sup>th</sup> ECCMID, Helsinki, Finnland 2009; Abstract P1186]. Durch den vermehrten Einsatz von Glykopeptidantibiotika (Vancomycin und Teicoplanin) kam es im Verlauf der Jahre zu einer Abnahme der Empfindlichkeit verschiedener Bakterienspezies. Der gehäufte Einsatz von Glykopeptiden, insbesondere Vancomycin, hat weltweit und auch in Deutschland zu einer Zunahme Vancomycin-resistenter Enterokokken, besonders bei *Enterococcus faecium* geführt [Werner G *Chemother J* 2008; 5:233]. Weiterhin wird eine Abnahme der Vancomycin-Empfindlichkeit bei Methicillin-resistenten Staphylokokken (vor allem MRSA) beschrieben [Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:1-9; Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-861]. In mehreren Studien wird über einen Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Vancomycin berichtet, die erforderlich sind, um MRSA in ihrem Wachstum zu hemmen. Dieser Vancomycin-MHK-Anstieg wird in der Literatur als „Vancomycin-MIC-Creep“ bezeichnet. Steinkraus et al. berichten über einen signifikanten Anstieg der MRSA-MHK bei Vancomycin und Linezolid über einen Zeitraum von 5 Jahren, siehe Abb. 2 [Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:1-9; Steinkraus G et al. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:788-794]. Weiterhin konnte bei 700 *S.-aureus*-Bakteriämie-Isolaten gezeigt werden, dass eine vorangegangene Behandlung mit Vancomycin zu einer signifikanten Erhöhung der minimalen Hemmkonzentrationen führte [Hsiao CH et al. 17<sup>th</sup> ECCMID, Munich, Germany, Abstract K-722 2007]. Eine andere Ar-

beitsgruppe identifizierte ebenfalls die vorangegangene Vancomycin-Behandlung bei 105 Bakteriämie-Patienten als unabhängigen Prädiktor für einen Vancomycin-MHK-Anstieg (weitere Prädiktoren waren antibiotische Vorbehandlung und Aufenthalt auf der Intensivstation) [Helmecke M et al. 45th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 4-7, 2007, San Diego, USA, Abstract 246, 2007]. Zu den Auswirkungen erhöhter Vancomycin-MHK-Werte auf das klinische Ergebnis gibt es unterschiedliche Daten. In einer englischen Arbeit wird bei 31 MRSA-Bakteriämie-Patienten über eine niedrigere 90-Tage-Letalität bei Vancomycin-MHK-Werten ( $\geq 1,5$  mg/l) berichtet als bei MRSA mit Vancomycin-MHK-Werten  $< 1,5$  mg/l [Price J et al. CID 2009; 48:996-997, 2009]. Es gibt allerdings vermehrt Belege dafür, dass eine erhöhte Glykopeptid-/Vancomycin-MHK negative Auswirkungen auf das Therapieergebnis hat [Hsiao CH et al. 17th ECCMID, Munich, Germany, Abstract K-722 2007; Helmecke M et al. 45th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, October 4-7, 2007, San Diego, USA, Abstract 246, 2007; Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9; Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861; Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004; 42:2398-2402; Moise-Broder PA et al. Pharmacokinet 2004; 43:925-942; Moise PA et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2582-2586; Hidayat LK et al. 17th ECCMID, Munich, Germany. Abstract K-722; Soriano A et al. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200]. So berichten Soriano et al. über schlechtere Therapieergebnisse bei höheren Vancomycin-MHK-Werten bei MRSA [Soriano A et al. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200]. Bei 30 Patienten mit MRSA-Bakteriämien konnte eine Therapieerfolgsrate von 56% erzielt werden, wenn die Vancomycin-MHK bei 0,5 mg/l lag, dagegen wurden bei Vancomycin-MHK-Werten von 1-2 mg/l nur 9,5% der Patienten erfolgreich behandelt

( $p=0,01$ ) [Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004; 42:2398-2402]. Über signifikant höhere Therapieerfolge bei Vancomycin-MHK-Werten von 0,5 mg/l im Vergleich zu höheren MHK-Werten (1-2 mg/l) berichten Moise-Broder et al. bei 60 Patienten mit nachgewiesenen MRSA-Infektionen [Moise-Broder PA et al. Pharmacokinet 2004; 43:925-942]. Darüber hinaus waren höhere Vancomycin-MHK-Werte bei Patienten mit nachgewiesenen MRSA-Bakteriämien ( $n=414$ ) sowie bei Hämodialyse-Patienten mit MRSA-Bakteriämien ( $n=60$ ) mit signifikant höheren Letalitätsraten assoziiert [Soriano A et al. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200]. Nach Gould (2008) erfolgt nach Analyse der insgesamt vorliegenden Daten in der Literatur die Schlussfolgerung, dass höhere Vancomycin-MHK-Werte (MHK 1-2 mg/l) zu schlechteren Therapieergebnissen führen, obwohl sie nach EUCAST noch als empfindlich gewertet werden. Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass mikrobiologische Empfindlichkeitstestungen nicht routinemäßig detaillierte Informationen über die vorliegenden MHK-Werte geben [Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9].

Entsprechende Anmerkungen finden sich auch in den Empfehlungen der British Society for Antimicrobial Chemotherapy [Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].

Für Deutschland liegen bisher keine aussagekräftigen Informationen diesbezüglich vor. Surveillance-Studien, in denen für klinisch relevante MRSA-Isolate (in erster Linie Blutkulturisolat) ein „Vancomycin-MIC-Creep“ (Anstieg der MHK) untersucht wird, werden von den Experten in Leipzig als wünschenswert und notwendig erachtet.

Weiterhin besteht Konsens darüber, dass bei vermuteten oder nachgewiesenen Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger vermehrt wirksame Therapieoptionen, die über einen anderen Wirkmechanismus als Glyko-

peptide verfügen, zum Einsatz kommen sollten. Hierdurch soll eine weitere Abnahme der Vancomycin-Wirksamkeit sowie eine Ausbreitung Vancomycin-intermediärer Staphylokokken (VISA) oder Vancomycin-resistenter Enterokokken verhindert werden. Bei Infektionen, verursacht durch Vancomycin-intermediäre *S.-aureus*-Stämme (VISA oder hVISA) versagte die Glykopeptidtherapie in 19 von 25 Fällen [Gould IM Int J Antimicrob Agents 2008; 31:1-9; Howden BP et al. Clin Infect Dis 2004; 38(4):521-528].

Um Therapieversager zu vermeiden und einen weiteren Selektionsdruck durch zu häufigen Einsatz einer Antibiotikagruppe zu verringern, ist die Verfügbarkeit neuer Antibiotikaklassen mit guter Wirksamkeit gegen grampositive Erreger dringend notwendig. Erfasst werden sollten auch schwer therapierbare Problemerreger wie MRSA, VRE, GISA und VISA [Charles PG et al. Clin Infect Dis 2004; 38:448-451].

Zugelassene und verfügbare neuere Substanzen sind das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid, das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin und das zyklische Lipopeptid Daptomycin.

### BEWERTUNG DER UK-GUIDELINES DURCH DIE EXPERTENGRUPPE

#### Einsatz MRSA-wirksamer Antibiotikaregime als empirische Initialtherapie

Bedingt durch den Anstieg Methicillin-resistenter Staphylokokken und retrospektive Analysen, in denen eine erhöhte Letalität bei MRSA-inadäquater empirischer Initialtherapie gezeigt wurde (Soriano 2008), wird in den neuen Guidelines der Britischen Society eine empirische MRSA-wirksame Initialtherapie als sicherer bewertet als eine Eskalationstherapie, bei der das MRSA-wirksame Therapieregime erst bei mikrobiologischem Nachweis einer Methicillin-Resistenz eingesetzt wird (Ausnahmen sehr niedrige Raten an ambulanten oder nosokomialen MRSA-

Infektionen) [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849–861].

### Originalwortlaut der englischen Guideline:

Recommendation 1: Step-down therapy from an agent that encompasses MRSA to flucloxacillin if the strain proves to be flucloxacillin-susceptible is a safer process than the alternative of escalation therapy, unless the proportion of hospital-acquired and community-acquired MRSA infections is known to be very low as established by local surveillance, which is now well established in the UK.

Eine klare Definition für den Begriff „sehr niedrig“ erweist sich generell als schwierig, da ein Zahlenwert sowohl in Abhängigkeit zum Schweregrad der Infektion als auch den patientenspezifischen Risikofaktoren unterschiedlich definiert werden müsste. Bei lebensbedrohlichen Infektionen könnte eine lokale MRSA-Rate von <5% als sehr niedrig bewertet werden, für nicht lebensbedrohliche Infektionen erscheint ein Wert von >10% zutreffender. Ein Konsens bezüglich der genannten Zahlenwerte konnte unter den Experten in Leipzig nicht gefunden werden. Es besteht jedoch Konsens darüber, dass für den Einsatz einer MRSA-wirksamen empirischen Initialtherapie neben dem

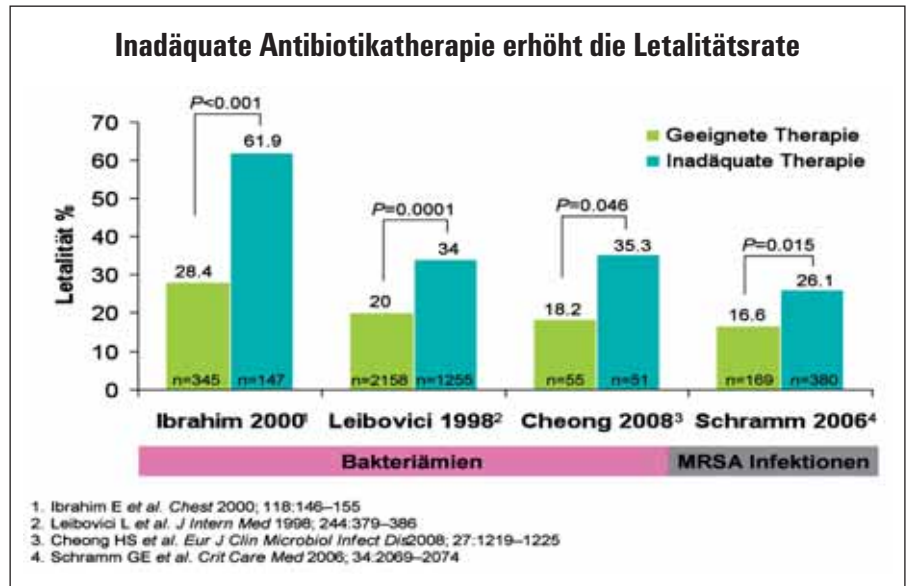


Abbildung 3

Schweregrad der Erkrankung vor allem die patientenspezifischen Risikofaktoren, die eine MRSA-Selektion begünstigen, ausschlaggebend sein sollten (Tabelle 1).

### Indikationen für eine empirisch MRSA-wirksame Initialtherapie

In den vergangenen Jahren wurden MRSA-wirksame Substanzen meist als Second-Line-Antibiotika im Rahmen einer Eskalationstherapie nach Vorliegen eines mikrobiologischen Befundes eingesetzt. Dieses Vorgehen wird zurzeit – bei steigenden MRSA-Raten – patienten- und indikationsspezifisch diskutiert. In retrospektiven Studien und Analysen konnte gezeigt werden, dass bei MRSA-Infektionen eine inadäquate Initialtherapie zu signifikant höherer Letalität führt als eine zu Beginn adäquate Therapie (Abb. 3). Bei kritisch kranken Bakteriämie-Patienten war eine inadäquate Therapie mit einer Letalitätsrate von 61,9% assoziiert im Vergleich zu 28,4% bei Patienten, die adäquat behandelt worden waren (p<0,001) [Ibrahim EA et al. *Infect Clin Dis N Am* 2004; 18:467–511; Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008].

In Bereichen mit hohem MRSA-Anteil kann eine Weiterverbreitung bestehender MRSA-Infektionen nur durch

entsprechende krankenhaushygienische Maßnahmen sowie bei Risikopatienten durch eine frühzeitige adäquate Initialtherapie (die auch MRSA im Spektrum beinhaltet) verhindert werden. MRSA-Infektionen sind mit einer erhöhten Letalität assoziiert (Abb. 1) und erfordern kostenintensive Maßnahmen wie Patientenisolierung, Bettenspernung bei häufig verlängerten Klinikaufenthalten [Gastmeier P et al. *Infection* 2005; 33(2):50–55; Wernitz MH et al. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:466–471]. Vor diesem Hintergrund wurden von den Experten in Leipzig die in Tabelle 2 genannten Indikationen für eine potentielle empirische MRSA-wirksame Initialtherapie genannt.

### Empfehlung bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)

Basierend auf den vorliegenden Daten und Ergebnissen erarbeitete die „British Society for Antimicrobial Chemotherapy“ im Jahr 2008 die im Folgenden zitierte Empfehlung für cSSTI [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849–861].

### Originalwortlaut der englischen Guideline:

Glycopeptides, linezolid or daptomycin should be considered for use in hospitalized patients with severe SSTIs and/or where the risk of bacteraemia is high.

Tabelle 2: Indikationen für First-Line MRSA-wirksame Antibiotika und Therapieempfehlungen\*

- Bakteriämien (Blood-Stream-Infections): Daptomycin oder Vancomycin
- Endokarditis: Daptomycin, Vancomycin
- Katheter-assoziierte Infektionen: Katheter ziehen + Vancomycin oder Daptomycin
- Lunge: Linezolid (bei schwerer VAP)
- Wundinfektionen: Daptomycin, Linezolid, Tigecyclin, Vancomycin
- Peritonitis: Tigecyclin
- Osteomyelitis: Rifampicin + Vancomycin oder Vancomycin + Fosfomycin; Daptomycin
- Meningitis: Linezolid

\*bei Vorliegen patientenspezifischer Risikofaktoren, s. Tabelle 1, bzw. hoher MRSA-Inzidenz

Die Experten in Deutschland schließen sich der Empfehlung der Britischen Society an und bewerten Daptomycin als eine First-Line-Therapieoption bei schweren cSSTI und/oder bei hohem Bakteriämie-Risiko. Bei bakteriämischen Patienten ist nach Meinung der Experten die Empfehlung Daptomycin vor Vancomycin und Linezolid. Als weitere Therapieoption bei hospitalisierten Patienten mit cSSTI wird das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin empfohlen. Generell sollten die zur Verfügung stehenden verschiedenen Therapieoptionen patientenspezifisch eingesetzt werden. Durch Nutzung der unterschiedlichen Wirkmechanismen soll der Resistenzselektionsdruck möglichst gering gehalten werden.

### Empfehlung bei Bakteriämie und Endokarditis

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Literaturdaten sowie der Substanzeigenschaften der als geeignet eingestuft Antibiotika lautet die Empfehlung der „British Society for Antimicrobial Chemotherapy“ wie folgt: [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-861].

#### Originalwortlaut der englischen Guideline:

Recommendation 11: A minimum duration of 14 days of treatment with glycopeptides or linezolid for uncomplicated bacteraemia. Longer treatment will be required in patients with, or at higher risk of, endocarditis and transoesophageal echocardiographic assessment is important. The manufacturer's recommendation of a 4 week limit on linezolid treatment and adverse effects previously referred to may limit use of this agent (discussed earlier). Daptomycin could be considered as an alternative to glycopeptides.

Die Experten in Deutschland empfehlen bei MRSA-Bakteriämie Daptomycin oder ein Glykopeptid (Vancomycin). Sofern die Notwendigkeit einer längeren Therapiedauer besteht, z. B. bei Risikopatienten oder Patienten mit Endokarditis, sehen die Experten bei Daptomycin Vor-

teile hinsichtlich der Verträglichkeit, sowie des nicht limitierten Zeitraums der Therapiedauer (Einschränkung Linezolid: Therapiedauer 2 Wochen, dann tägliches Blutbild, maximale Therapiedauer 4 Wochen; Nebenwirkungen hämatopoetisches System [Leukopenie]; Vancomycin: Nephrotoxizität beachten).

### Anmerkungen der Expertengruppe zu Therapieempfehlungen bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit der Indikation Sepsis

Nach einer aktuellen Studie des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) sterben in Deutschland jeden Tag durchschnittlich 162 Menschen an einer Sepsis. Die Studie zeigt, dass die Bedeutung der Sepsis bisher völlig unterschätzt worden ist. Offensichtlich fordert die Sepsis fast ebenso viele Todesopfer wie der Herzinfarkt und deutlich mehr als Brustkrebs oder Darmkrebs. Mit ca. 60.000 Todesfällen jährlich ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache [Brunkhorst F. 2009, [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/774.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/774.php)].

Eine Sepsis muss sofort behandelt werden. Die antibiotische Therapie ist empirisch ohne Zeitverzögerung zu beginnen. Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes und der verschärften Zulassungsbedingungen von Antibiotika haben ältere Antibiotika häufig ein breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als neue Substanzen. Dies gilt im Besonderen auch für die Indikation Sepsis. Nach Entscheidung des Bundessozialgerichts von 2002 ist eine Off-Label Verordnung jedoch zulässig, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Schwerwiegende lebensbedrohliche Erkrankung
- Therapiealternative nicht verfügbar

- Eine aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des entsprechenden Präparates

Basierend auf den in der Literatur vorliegenden Daten erfolgt eine Empfehlung der Experten in Deutschland zur Therapie bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener MRSA-Sepsis wie folgt:

**Fokus Lunge:** Linezolid

**Fokus schwere cSSTI:**

Daptomycin, Vancomycin, Tigecyclin

**Fokus Endokarditis:**

Daptomycin, Vancomycin

**Fokus Abdomen:**

Vancomycin, Tigecyclin

### Infektionen durch Enterokokken einschließlich VRE

Epidemiologische Auswertungen von Blutkulturisolaten der European-Antimicrobial-Resistance-Surveillance-System (EARSS) zeigen einen Anstieg von Enterokokken, speziell *Enterococcus faecium*, als wichtige nosokomiale Infektionserreger. Insbesondere *Enterococcus faecium* kann durch eine vermehrt auftretende Resistenz gegenüber Vancomycin (VRE) Therapieprobleme bereiten.

In Deutschland sind etwa 11 bis 15% aller nosokomialen *Enterococcus faecium*-Stämme Vancomycin-resistent [Werner G *Chemother J* 2008; 5:233; [www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)]. EARSS ermittelte bei Blutkulturisolaten in Deutschland eine VRE-Rate von über 15% mit steigender Tendenz (EARSS 2007). In der Studie der PEG aus dem Jahr 2007 betrug die Resistenzhäufigkeit bei *Enterococcus faecium* gegenüber Vancomycin (VRE) 11% [Kresken M *Chemother J* 2008; 5:232]. Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken sind mit einer hohen Letalität assoziiert und müssen adäquat antibiotisch therapiert werden.

## Expertenempfehlung\* zum Einsatz neuer Enterokokken (einschließlich *E. faecium* und VRE)-wirksamer Antibiotika bei vermuteten oder nachgewiesenen schweren Enterokokkeninfektionen

Abdominelle Infektionen: Tigecyclin

Bakteriämie: Daptomycin\*\*

Sepsis: Daptomycin\*\* + Rifampicin oder Ampicillin

\*bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für *E. faecium* und/oder multiresistente Stämme, VRE

\*\*die Experten empfehlen eine höhere Dosierung v. 8 mg/kg KG; Daptomycin ist in Deutschland nicht zur Behandlung von Enterokokkeninfektionen zugelassen.

## Rationale für die Expertenempfehlung von Daptomycin - Substanzprofil von Daptomycin

Daptomycin (Cubicin®) hat eine bisher einzigartige Struktur mit einem Ring aus 13 Aminosäuren und einer lipophilen Seitenkette. Als erste Vertreter einer neuen Antibiotikaklasse, der zyklischen Lipopeptide, unterscheidet sich das Antibiotikum auch im Wirkmechanismus von allen anderen Antibiotika [Salzberger B *Arzneimitteltherapie* 2007; 25:120-124.2007].

Daptomycin zeigt in vitro eine hohe Wirksamkeit gegen die meisten aeroben und anaeroben grampositiven Erreger. Hierzu gehören *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sowie *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Viridans-Streptokokken und Pneumokokken. Auch multiresistente Erreger, wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin-resistente *S. epidermidis* (MRSE), Glykopeptid(Vancomycin)-intermediäre und -resistente *S. aureus* (GISA, VISA, VRSA, GRSA) sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) werden erfasst. Unter Anaerobiern gelten vor allem *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium difficile* und *Clostridium perfringens* sowie

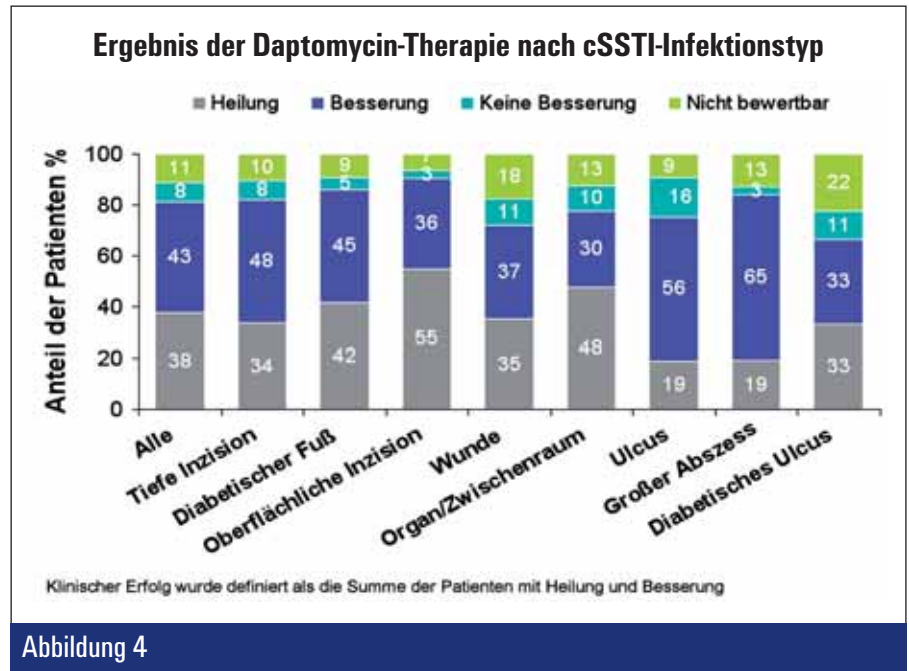


Abbildung 4

*Bifidobacterium* spp. als Daptomycinempfindlich.

Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika wurden bisher nicht berichtet und sind aufgrund des einzigartigen Wirkungsmechanismus derzeit nicht zu erwarten [Salzberger B *Arzneimitteltherapie* 2007; 25:120-124.2007].

Daptomycin ist besonders in der Initialtherapie eine interessante Substanz, da es eine sehr gute und rasche Bakterizidie zeigt [Salzberger B *Arzneimitteltherapie* 2007; 25:120-124.2007].

Als weiterer Vorteil wird die in klinischen Studien nachgewiesene gute Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* genannt, sowohl bei MRSA als auch bei MSSA (hier vergleichbar mit Beta-Lactam-Antibiotika). Im Gegensatz dazu war empirisch eingesetztes Vancomycin bei MSSA dem Beta-Lactam-Regime unterlegen [Gould IM *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:1-9; Cosgrove SE et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:185-190].

Insbesondere bei Infektionen, bei denen Staphylokokken (MRSA und MSSA) häufige und wichtige Leitkeime sind (komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen, z. B. Wundinfektionen, Bakteriämie, Endokarditis), ist dies als besonderer Daptomycin-Vorteil im Vergleich zu Vancomycin zu

bewerten [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-861].

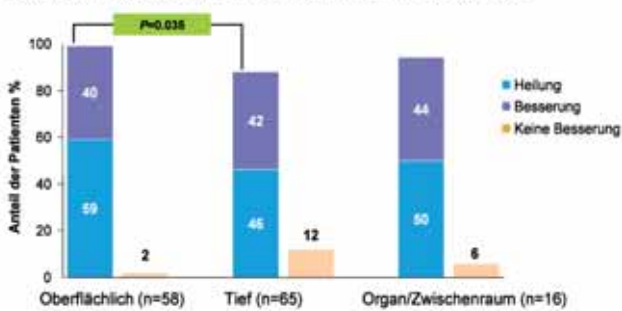
## Daptomycin bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)

Nosokomiale Haut- und Weichgewebeeinfektionen oder Infektionen des diabetischen Fußes können durch grampositive Erreger verursacht werden und häufig mit MRSA infiziert oder besiedelt sein.

Daptomycin ist für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI) bei Erwachsenen zugelassen und wurde umfassend klinisch geprüft [Arbeit RD et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673-1681; LaPlante KL et al. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(11):2321-2331]. Im Rahmen der beiden klinischen Zulassungsstudien wurden insgesamt 534 Patienten mit cSSTI über 7-14 Tage mit Daptomycin in der Dosierung 4 mg/kg i.v. 1x täglich behandelt. Patienten der Vergleichsgruppe erhielten entweder ein Penicillinase-festes Penicillin (60% der Fälle: Dosierung 4-12 g i.v. täglich) oder Vancomycin (40%; zweimal täglich 1 g i.v.). Hauptdiagnosen waren Wundinfektionen, große Abszesse, infizierte, diabetische Ulcera und nicht diabetische, infizierte Ulcera. Mit Dap-

## Chirurgische Wundinfektionen: Behandlungsergebnisse 2005 US-CORE

Klinische Daptomycin-Erfolgsrate nach Infektionstiefe



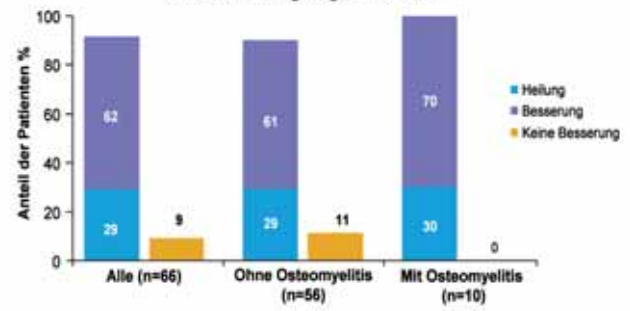
Ergebnisse bestimmt für klinisch bewertbare Patienten

Lamp K and Martone W. Surg Infect Soc 2007; Poster 40

Abbildung 5a

## Infektionen des diabetischen Fußes: Daptomycin-Ergebnisse für 2005 und 2006

Klinischer Erfolg insgesamt >90%



Bitte beachten Sie die Daptomycin-Fachinformation für Details der zugelassenen Indikationen

Johnson K et al. ICAAC 2007; Abstract L-490

Abbildung 5b

tomycin wurde eine klinische Erfolgsrate von 83,4% (Vergleichsgruppe 84,2%) erzielt [Arbeit RD et al. Clin Infect Dis 2004; 38:1673-1681]. Ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Daptomycin wurde bezüglich der erforderlichen Dauer der i.v.-Therapie festgestellt. In der Daptomycin-Gruppe erhielten 63% das i.v.-Antibiotikum über 4-7 Tage. Der überwiegende Teil der Patienten der Vergleichsgruppe benötigte dagegen eine i.v.-Therapie über 8 Tage und nur bei 33% war eine 4 bis 7-tägige i.v.-Therapie ausreichend ( $p < 0,0001$ ). Infektionen, die durch MRSA verursacht worden waren, konnten bei 75% der Patienten mit Daptomycin erfolgreich behandelt werden gegenüber 69% in der Vergleichsgruppe (95% KI: -28,5 bis 17,4) [Arbeit RD et al. Clin Infect Dis 2004; 38:1673-1681].

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien werden durch eine Vielzahl an neuen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt. Nach der Zulassung wurden Ergebnisse zum Einsatz von Daptomycin im klinischen Alltag in den USA (CORE-Daten) und Europa (EU-CORE-Daten) erhoben und dokumentiert. Im Rahmen von EU-CORE wurden mittlerweile die Ergebnisse von etwa 3000 Patienten ausgewertet. Aus Deutschland nahmen 18 Kliniken teil [Gonzalez-Ruiz A et al. Europe. 19<sup>th</sup>

ECCMID, Helsinki, Finnland 2009; P766]. In einer Subanalyse bei 1127 Patienten erhielten 53% Daptomycin als empirische Therapie. Eine Analyse der Therapieergebnisse nach Infektionstyp ist in Abb. 4 dargestellt.

Eine Auswertung der Therapieergebnisse mit Daptomycin bei Patienten mit chirurgischen Wundinfektionen sowie bei Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes zeigen Abb. 5a und 5b. Insgesamt wird Daptomycin als eine geeignete und empfehlenswerte Therapieoption bei cSSTI bewertet [Davis SL et al. Pharmacother 2007; 27(12): 1611-1618; Seaton RA J Antimicrob Chemother 2008; 62(Suppl. 3):iii15-iii23].

### Fazit der Ergebnisse zum Einsatz von Daptomycin bei cSSTI:

- Die Mehrzahl der Patienten hatte komplizierte Infektionen.
- Unter diesen waren postoperative Infektionen am häufigsten.
- Die mediane Daptomycin-Dosis und die Behandlungsdauer standen im Einklang mit den Empfehlungen.
- Die meisten Patienten erhielten vor der Behandlung eine vorherige Antibiotikatherapie.
- Die klinischen Erfolgsraten mit Daptomycin bei cSSTI lagen insgesamt bei über 90%.

- Die Infektionen wurden durch zahlreiche unterschiedliche Erreger verursacht, einschließlich MRSA und VRE.

Dementsprechend wird Daptomycin - sowohl in den Guidelines der Britischen Society als auch von der deutschen Expertengruppe - bei hospitalisierten Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebsinfektionen und/oder hohem Risiko für eine Bakteriämie als eine Therapieoption empfohlen [Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-861].

### Daptomycin bei Bakteriämie und Endokarditis

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent)-Bakteriämien stellen eine besondere Herausforderung bei der Therapie dar, da diese Infektionen häufig mit besonderen Komplikationen einhergehen und sich in 30-40% der Fälle eine Endokarditis entwickeln kann [Fowler VG et al. N Engl J Med 2006; 355(7):653-665]. Insbesondere der Anstieg der MRSA-Rate in den vergangenen Jahren hat die Möglichkeiten der Therapie weiter eingeschränkt. Berichte über eine Abnahme der MRSA-Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin sowie über The-



rapieversager erhöhen den Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen [Alder *J Crit Care Clin* 2008; 24:349–363]. Daptomycin wurde in der Dosierung 6 mg/kg bei 124 Patienten mit einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (mit oder ohne Endokarditis) klinisch geprüft und ist bei diesen Patienten für die Therapie zugelassen und positiv bewertet [Alder *J Crit Care Clin* 2008; 24:349–363; Fowler VG et al. *N Engl J Med* 2006; 355(7):653–665; Levine DP *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suppl. 3):iii35–iii39]. Nach der Zulassung wurden im Rahmen von CORE- und EU-CORE weitere Daten zum Einsatz von Daptomycin unter klinischen Alltagsbedingungen erhoben. Nach EU-CORE-Ergebnissen erzielte Daptomycin bei Bakteriämiepatienten eine klinische Erfolgsrate von insgesamt 77%. 85% der Patienten mit Katheter-assoziiierter Bakteriämie und 68% der Patienten mit nicht-Katheter-bedingter Bakteriämie wurden geheilt oder gebessert (siehe Abb. 6a). Bei den erfolgreich behandelten Patienten trat eine Besserung im Durchschnitt nach vier Tagen ein.

Vorteile bei der Endokarditis bietet Daptomycin bei Infektionen durch biofilmbildende Bakterien. In einer aktuellen Untersuchung von La Plante et al., in der die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei biofilmbildenden MRSA im Vergleich untersucht worden war, erwies sich die Monotherapie mit Daptomycin als signifikant überlegen im Vergleich zu allen anderen Therapieregimen (Mono- oder Kombination), s. Abbildung 6b [LaPlante KL 2009 *AAC in press*].

### Fazit der Ergebnisse zum Einsatz von Daptomycin bei Bakteriämie:

- Daptomycin ist eine wirksame Therapieoption bei Bakteriämie, verursacht durch verschiedene grampositive Erreger einschließlich MRSA und VRE.
- Daptomycin ist gleich gut wirksam

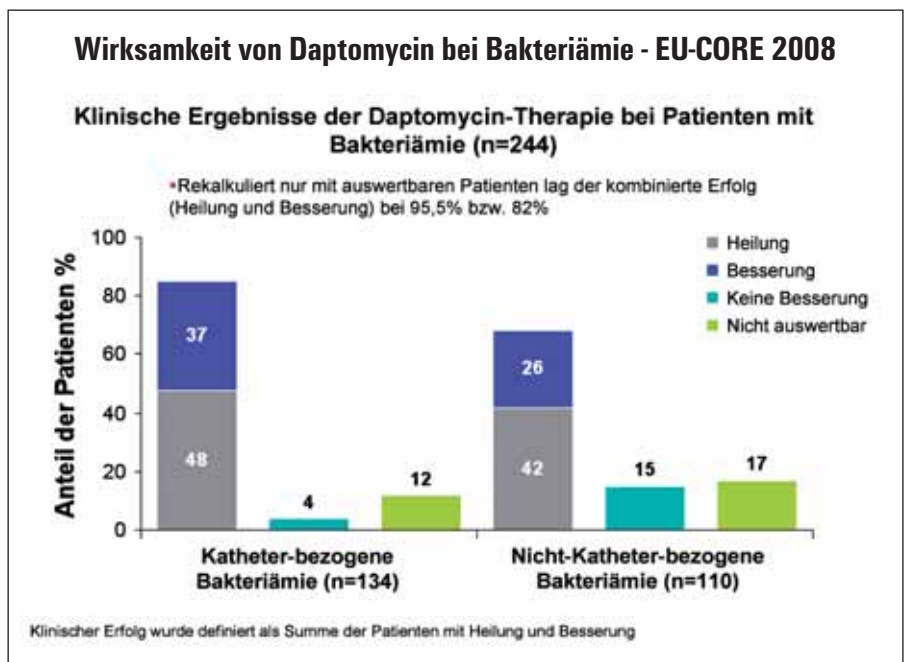


Abbildung 6a

### Endokarditis mit Biofilm-formenden MRSA Wachstumshemmung bei unterschiedlichen Antibiotika (-kombinationen)

TABLE Inoculum change from starting inoculum of  $5 \times 10^9$  CFU/g at 8, 24 and 72 h obtained in the SEV model

Antimicrobial	Mean change in bacterial density ( $\log_{10}$ CFU/g)					
	MRSA B341002			MRSA B346846		
	8h	24h	72h	8h	24h	72h
Growth Control	-0.42	-0.37	+1.50	+1.47	+1.81	+1.51
Daptomycin	-3.05 <sup>a</sup>	-6.70 <sup>a</sup>	-6.70 <sup>a</sup>	-1.68	-6.61 <sup>a</sup>	-6.36 <sup>a</sup>
Daptomycin + gentamicin	-2.07 <sup>a</sup>	-3.85 <sup>ab</sup>	-6.53 <sup>a</sup>	-0.99	-1.97 <sup>ab</sup>	-6.61 <sup>a</sup>
Daptomycin + rifampin	-3.18 <sup>a</sup>	-5.64 <sup>a</sup>	-6.83 <sup>a</sup>	-0.88	-3.95 <sup>ab</sup>	-6.19 <sup>a</sup>
Vancomycin	-0.11	-0.70	-1.40 <sup>a</sup>	-0.13	-1.11	-2.04 <sup>a</sup>
Vancomycin + gentamicin	-0.56	-1.40	-3.17 <sup>ab</sup>	-0.73	-1.08	-1.58 <sup>a</sup>
Vancomycin + rifampin	-0.06	-0.73	-2.58 <sup>a</sup>	-0.22	-1.16	-1.81 <sup>a</sup>

Note that positive values indicate growth

<sup>a</sup>  $P \leq 0.046$  significant versus growth control

<sup>b</sup>  $P \leq 0.03$  significant versus monotherapy

LaPlante KL, et al. *Antimicrob Agents Chemother*, in press 2009

Abbildung 6b

bei MRSA und MSSA.

- Hohe klinische Erfolgsraten wurden bei unterschiedlichen Bakteriämieformen beobachtet.
- Der Behandlungserfolg wurde nicht durch eine vorangegangene antibiotische Therapie oder den Erregertyp beeinflusst.

[Golan Y et al. *IDSA* 2005; Poster 394; Lamp K *Clin Res Cardiol* 2007;96:447–448; Sakoulas G et al. *IDSA* 2005; Poster 375; Sakoulas G et al. *ICAAC* 2006; Poster L-1536; Sakoulas G et al., *IDSA* 2007; Abstract 254].

In Ergänzung zur prospektiven Studie [Fowler VG et al. *N Engl J Med* 2006;

355(7):653–665] führte eine Auswertung der CORE-Daten zum Einsatz von Daptomycin bei infektiöser Endokarditis (IE) (Abb. 7) zu folgenden Schlussfolgerungen:

### Fazit der Ergebnisse zum Einsatz von Daptomycin bei Endokarditis

- Daptomycin wird sowohl zur Behandlung der links- als auch der rechtsseitigen *S. aureus*-Endokarditis eingesetzt.
- Die klinischen Erfolgsraten bei *S. aureus*-Endokarditis von CORE sind vergleichbar mit jenen, die in klinischen Studien beobachtet worden sind.
- Bei den evaluierbaren Patienten mit IE wurden hohe klinische Erfolgsraten beobachtet. Die Fallzahl der Linksherzendokarditiden war in der randomisierten Studie sehr gering. Die in Ergänzung hierzu ausgewerteten Core-Daten belegen eine gute Ansprechrate.
- Der klinische Erfolg war bei MRSA und MSSA vergleichbar.\*
- Der klinische Erfolg wurde nicht durch den Ort der Infektion beeinflusst.\*

\* Die Behandlungserfolge basieren auf einer kleinen Patientenanzahl.

Entsprechend der vorliegenden Daten [Alder J *Crit Care Clin* 2008; 24:349–363; Bamberger DM *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(4): 675–684; Eisenstein BI *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(Suppl. 2):10–16. Fowler VG et al. *N Engl J Med* 2006; 355(7): 653–665; Levine DP *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suppl. 3):iii35–iii39] wird Daptomycin von der deutschen Expertengruppe - in Übereinstimmung mit den Guidelines der Britischen Society - bei hospitalisierten Patienten mit Bakteriämie und/oder Endokarditis als eine Therapieoption empfohlen [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849–861].

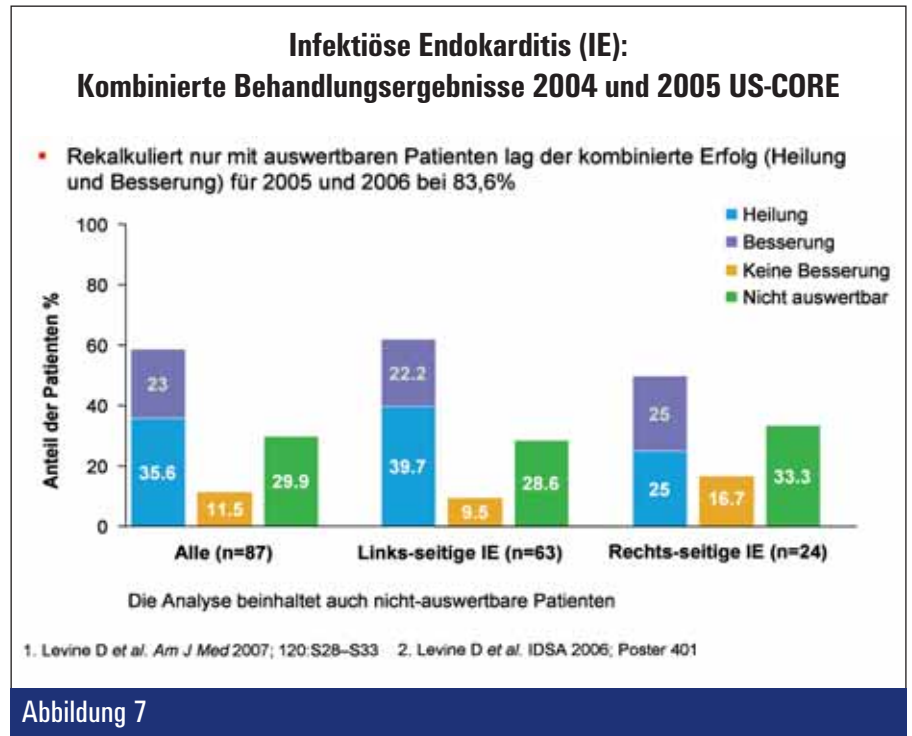


Abbildung 7

Bereits in den cSSTI-Zulassungsstudien zeigte sich eine signifikant niedrigere Zahl nephrotoxischer Nebenwirkungen unter der Daptomycin-Therapie im Vergleich zu Vancomycin [Arbeit RD et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673–1681]. Der Vorteil der besseren Nierenverträglichkeit von Daptomycin konnte bei Patienten mit Bakteriämie und Endokarditis bestätigt werden [Cosgrove SE et al. *Clin Infect Dis* 2009; 48:713–721]. (Bei Patienten mit [Multi-]Organinsuffizienz von besonderer Bedeutung).

### Zusammenfassung der Ergebnisse mit Daptomycin als First-Line-Therapie bei *Staphylococcus aureus*-Infektionen

Eine Übersicht zu den Ergebnissen mit Daptomycin als First-Line-Therapie bei *Staphylococcus aureus*-Infektionen unterteilt nach MRSA und MSSA, sowie nach unterschiedlichen Infektionstypen ist in den Abbildungen 8a und 8b dargestellt [Sakoulas G et al. *IDSA* 2007; Abstract 254].

In Übereinstimmung mit den britischen Guidelines [Gould FK et al. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849–861] wird Daptomycin auch von der deutschen

Expertengruppe als eine geeignete First-Line-Therapie bei Risikopatienten bewertet und empfohlen.

### Erfahrungen mit Daptomycin bei Enterokokkeninfektionen

- Daptomycin wurde bei zahlreichen Infektionen durch Enterokokken eingesetzt, einschließlich schwerwiegender Infektionen wie Bakteriämie und Endokarditis.
- Bei den evaluierbaren Patienten wurden hohe klinische Erfolgsraten (>80%) beobachtet.
- Die üblicherweise eingesetzte Daptomycin-Dosierung bei Enterokokkeninfektionen betrug 8 mg/kg KG, die bisher nicht zugelassen ist.
- Die Daptomycin-Verträglichkeit einer 8 mg/kg KG-Dosierung (Durchschnittswert) über eine Therapiedauer von 25 Tagen (Median-Wert) wurde in einer retrospektiven Analyse bei 61 Patienten als gut bewertet.
- Die CPK-Werte lagen im Bereich der bei niedrigerer Dosierung und kürzerer Therapiedauer erhaltenen Werte [Figueroa DA et al. *Clin Infect Dis* 2009; 49:177–180].

## Ergebnisse mit Daptomycin als First-Line-Therapie bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* US-CORE, 2005-2006

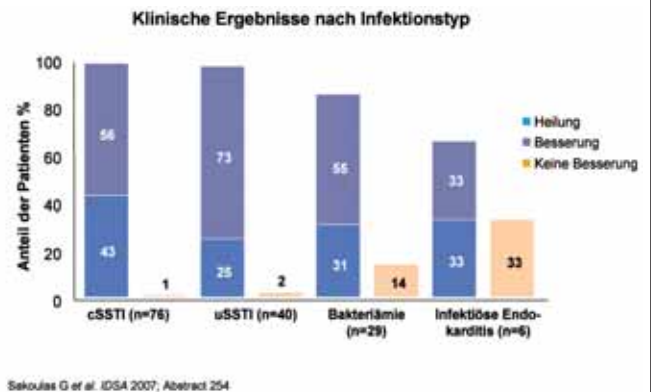
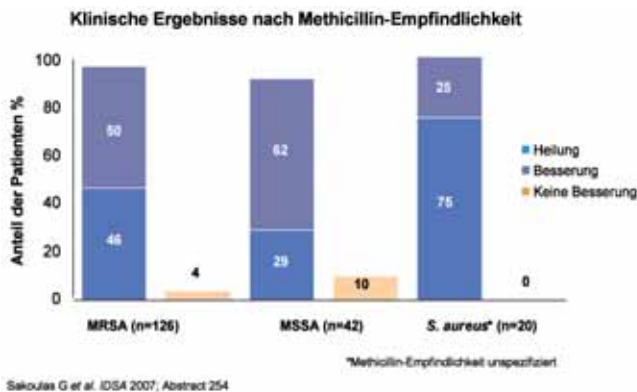


Abbildung 8a

Abbildung 8b

- Die Ergebnisse von Figuera et al. werden durch eine retrospektive Datenanalyse bestätigt. 49 Patienten hatten Daptomycin in einer Dosierung von  $\geq 8$  mg/kg KG erhalten. Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei 15 Tagen. Die Autoren bestätigen Daptomycin in der Dosierung von 8mg/kg KG eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [Moise PA et al. *Annals Pharmacother* 2009; 43:1211-1219].
- Die Lokalisation der Infektion bei infektiöser Endokarditis scheint nicht den Behandlungserfolg zu beeinflussen.

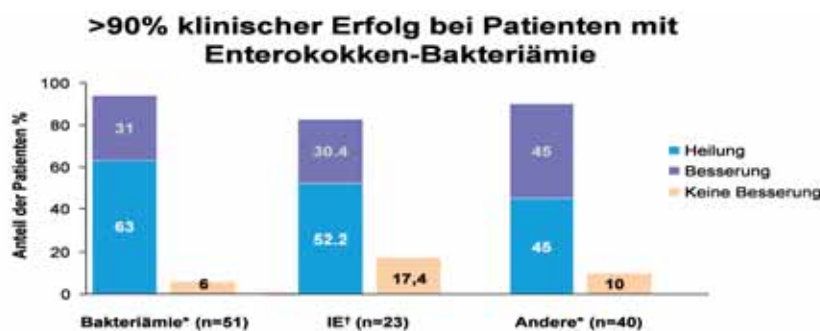
- Bis zu 75% der Patienten erhielten mit Daptomycin eine begleitende antibiotische Therapie, üblicherweise Aminoglykoside.

Daptomycin ist bisher in Deutschland nicht für die Therapie von Enterokokkeninfektionen zugelassen. Die vorliegenden o. g. Ergebnisse werden als vielversprechend bewertet. Im Rahmen der Expertenempfehlung zum Einsatz Enterokokken (einschließlich *E. faecium* und VRE)-wirksamer Antibiotika wurde Daptomycin für die Indikationen Bakteriämie und Sepsis (hier in Kombination mit Rifampicin) genannt.

### FAZIT:

Daptomycin ist eine wichtige Therapieoption für die Behandlung schwerer Infektionen mit vermuteten oder nachgewiesenen grampositiven Erregern. Klinische Studien zeigen, dass Daptomycin bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (einschließlich Infektionen des diabetischen Fußes) durch grampositive Bakterien einschließlich MRSA, erfolgreich eingesetzt und empfohlen werden kann. Zur Behandlung von Bakteriämien und Endokarditis durch *Staphylococcus aureus* (MRSA und MSSA) erwies sich Daptomycin als wirksame und effiziente, von den Experten als eine First-Line-Therapieoption empfohlene Substanz. Aufgrund des Erregerspektrums und seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften ist Daptomycin auch eine vielversprechende Therapieoption für die Indikation Sepsis durch grampositive Erreger. Gute Therapieergebnisse liegen auch für Infektionen durch Enterokokken, einschließlich VRE vor (Mohr JF et al. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:543-548).

## Enterokokken-Infektionen: Daptomycin-Behandlungsergebnisse 2004-2006\*\*



\*Ergebnisse für auswertbare Patienten; † Analyse beinhaltet auch nicht-auswertbare Patienten (Ergebnisse rekalkuliert nur auf auswertbare Patienten) IE=Infektiöse Endokarditis  
\*\*Daptomycin ist in Deutschland nicht zur Behandlung von Enterokokkeninfektionen zugelassen.

1. Chan J et al. ACCP 2005; Poster 62572; Levine D and Lamp K. *Clin Res Cardiol* 2007; 96:425 (Daten vom Poster)

Abbildung 9

Bodmann K. F., Bone H.-G., Brunkhorst F. M., Gerlach H., Grabein B., Koch H., Krüger W. A., Marggraf G., Müller E., Peckelsen C., Salzberger B., Schmitt D., Weigand M. A., Weiler N., Winkler M.



# Der einfache Weg in der Therapie grampositiver Infektionen

 **CUBICIN**<sup>®</sup>  
Daptomycin

## Sicherheit durch gezielte Ersttherapie<sup>3</sup>

- bakterizide Wirkung<sup>1,2,4</sup>
- einmal täglich<sup>4</sup>
- keine Spiegelmessung<sup>4</sup>
- Biofilmaktivität<sup>5,6</sup>

NOV-PI/108/4/129

**LITERATUR:** 1) Silverman JA et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1799-1802. 2) Tedesco KL and Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy, 2004;24:41-57. 3) Arbeit RD et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2004;38:1673-81. 4) Cubicin EU SmPC. 5) Raad I et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;Nr.5/51:1656-60. 6) Edmiston CE et al. Am J of Surgery 2006, 192:344-54  
CUBICIN<sup>®</sup> ist ein Warenzeichen von Cubist Pharmaceuticals, Inc. ("Cubist") und ist in den Vereinigten Staaten sowie weiteren Ländern mit eigener Gerichtsbarkeit registriert.  
Novartis vermarktet CUBICIN<sup>®</sup> unter einer Lizenz von Cubist.