

Jahrgang 31

Nummer 13/2009

**Drei Spital-Antibiotika** ..... 49

Intravenös verabreichbare Antibiotika mit breitem antibakteriellem Spektrum sind vorwiegend im Spital von Bedeutung. Daptomycin kann bei Haut- und Weichteilinfekten mit gram-positiven Erregern verwendet werden, Ertapenem eventuell bei Infekten mit gram-negativen Keimen. Ceftobiprol sollte vorläufig nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden.

## Synopsis

### Daptomycin

UP. Masche

Daptomycin (Cubicin<sup>®</sup>) ist ein neues Antibiotikum zur Behandlung von schweren Infektionen mit gram-positiven Bakterien.

#### Chemie/Pharmakologie

Bei Daptomycin handelt es sich um ein zyklisches Peptid, an das die gesättigte Fettsäure Caprinsäure gekoppelt ist (sog. Lipopeptid). Die antibiotische Wirkung scheint im Wesentlichen darauf zu beruhen, dass sich Daptomycin an die Bakterienmembran bindet und sie so beeinträchtigt, dass Kaliumionen ausfliessen und über eine Depolarisation der Zelltod eintritt. Daptomycin wirkt bakterizid gegen ein breites Spektrum von gram-positiven Keimen; insbesondere zeichnet es sich durch eine Aktivität gegen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken aus. Keinen Effekt zeigt Daptomycin bei gram-negativen Bakterien. Einzelfälle von Daptomycin-Resistenz gegenüber MRSA und Enterokokken sind beschrieben.<sup>1-3</sup>

#### Pharmakokinetik

Daptomycin hat eine Plasmahalbwertszeit von 8 bis 9 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Ein grosser Teil wird in unveränderter Form ausgeschieden. Daneben kann man im Urin geringe Mengen an Metaboliten nachweisen, die wahrscheinlich nicht durch hepatische Zytochrome, sondern lokal in den Harnwegen gebildet werden.<sup>4</sup>

#### Klinische Studien

In zwei einfachblinden Studien, die nach praktisch dem gleichen Schema durchgeführt und zusammen publiziert wurden, untersuchte man insgesamt 1092 Personen mit komplexen *Haut- und Weichteilinfekten* (Wunden nach Unfällen oder Operationen, grosse Abszesse, infizierte Beinulzera), die durch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken oder Enterokokken

verursacht waren. Die Patienten und Patientinnen wurden einer 7- bis 14-tägigen Therapie mit Daptomycin (1-mal 4 mg/kg/Tag) oder einer Kontrollbehandlung zugeführt, die aus einem *penicillinasefesten Penicillin* wie zum Beispiel Flucloxacillin (Floxapen<sup>®</sup>, 4 bis 12 g/Tag) oder – bei Verdacht auf einen Infekt mit MRSA – aus *Vancomycin* (Vanco-cin<sup>®</sup> u.a., 2-mal 1 g/Tag) bestand. Die Heilungsrate erreichte bei Daptomycin 72%, bei den Kontrollsubstanzen 71%.<sup>5</sup> Diese Daten wurden mit drei kleineren Untersuchungen in einer Metaanalyse zusammengefasst. Sie bestätigte, dass Daptomycin bei Haut- und Weichteilinfekten zu einem ähnlichen Ergebnis führt wie die erwähnten Vergleichssubstanzen. Auch bei Infekten mit MRSA scheint sich Daptomycin mit Vancomycin messen zu können.<sup>6</sup> In einer anderen Studie erhielten 101 Personen mit einem *Erysipel* Daptomycin (1-mal 4 g/kg/Tag) oder Vancomycin. Auch hier fand man bei der Heilungsrate keinen Unterschied.<sup>7</sup>

235 Personen mit einer durch *Staphylococcus aureus* verursachten *Bakteriämie* oder *Endokarditis* verabreichte man Daptomycin (1-mal 6 mg/kg/Tag) oder eine Kontrollbehandlung, bestehend aus einem *penicillasefesten Penicillin* (6-mal 2 g pro Tag) bzw. *Vancomycin* (2-mal 1 g/Tag); in der Kontrollgruppe wurde zusätzlich während der ersten vier Tage *Gentamicin* (Garamycin<sup>®</sup>, 3-mal 1 mg/kg/Tag) verordnet. Die Therapie-dauer richtete sich nach der Diagnose und betrug im Median etwa zwei Wochen. 6 Wochen nach Abschluss der Behandlung war der Infekt in der Daptomycin-Gruppe bei 44% und in der Kontrollgruppe bei 42% abgeheilt. Bei MRSA wirkte Daptomycin etwas besser, bei den Methicillin-empfindlichen Keimen war es umgekehrt; die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Das Studienkollektiv umfasste auch ein paar Fälle von Linksherz-Endokarditis; hier halfen sowohl Daptomycin wie die Kontrollsubstanzen nur in einem geringen Prozentsatz.<sup>8</sup>

Bei ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonien, die eine Hospitalisation erfordert hatten, erwies sich Daptomycin (einmal 4 mg/kg/Tag) gegenüber *Ceftriaxon* (Rocephin<sup>®</sup> u.a., einmal 2 g/Tag) als unterlegen.<sup>9</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Stuhlnunregelmässigkeiten, Übelkeit und Erbrechen), Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Hautausschläge, Juckreiz, Hypoto-

ZsB  
2201  
ZB MED