



# Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarında Daptomisin Kullanımı

## Daptomycin in Skin and Soft Tissue Infections

Büşra ERGÜT SEZER<sup>1</sup>, Dilek ARMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SB Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Balıkesir Ataturk State Hospital, Balıkesir, Turkey

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

### ÖZET

Gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyonlar tüm dünyada artmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisin intermediate veya vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıkması ve vankomisine dirençli enterokok yayılmasıyla birlikte bu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak güvenli ve etkili tedavi bulunması güçleşmektedir. Daptomisin dirençli suşlar da dahil gram-pozitif bu patojenlere karşı geniş spektrumlu etkiye sahip siklik lipopeptidlerin ilk üyesidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda konvansiyonel tedaviler kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur. Dirençli suşlar ile gelişen infeksiyonlarda olduğu gibi metisiline duyarlı stafilokokal infeksiyonlarda da etkili olması ampirik tedavi tercihi konusunda ayrıca avantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle daptomisin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisi ile ilgili yayınlanan çeşitli kılavuzlarda yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, Dirençli gram-pozitif bakteriler, Daptomisin.

Geliş Tarihi: 14/02/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 20/02/2012

### ABSTRACT

The infections due to gram-positive bacteria are increasing all over the world. With the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin intermediate or resistant *S. aureus* and spread of vancomycin resistant enterococci, it is becoming more difficult to find a safe and effective treatment regimens for such infections. Daptomycin is the first member of cyclic lipopeptides that has activities against to broad spectrum of gram-positive pathogens including resistant isolates. Comparative studies have demonstrated that daptomycin is as safe and effective as conventional therapies. Its efficiency in methicillin susceptible staphylococcal infections as well as resistant microorganism infections, offers an advantage in empirical choice. Daptomycin has been recommended for treatment of skin and soft tissue infections in various international guidelines.

**Key Words:** Skin and soft tissue infections, Resistant gram-positive bacteria, Daptomycin.

Received: 14/02/2012 • Accepted: 20/02/2012



**D**eri ve yumuşak doku infeksiyonları sık karşılaşılan infeksiyonlar olup, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın 2004 ve 2006 verilerine göre sırasıyla 562.000-554.000 hasta bu tanıyla yatırılmış, ortalama 4.7-4.5 gün hastanede takip edilmiştir (1). İskoçya'da yapılan araştırmada hastaneye yatan hastaların %3-4'ünde yatış tanısı yumuşak doku infeksiyonu olarak tespit edilmiştir (2). Türkiye'de Temel Sağlık 2004-2005 yılı verilerine göre deri ve yumuşak doku infeksiyonu tanısıyla 35.551 kişi, Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri 2010 yılı verilerine göre %2.1 hasta deri ve deri altı doku hastalıkları tanısıyla taburcu edilmiştir (3,4). Pamukkale Üniversitesinden yapılan çalışmada üç yıllık sürveyans verilerine göre %1.3 oranında, devlet hastanesinde yapılan başka bir sürveyans çalışmasında ise %21 oranında yumuşak doku infeksiyonu tespit edilmiştir (5,6).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları değişen spektrumda birçok klinik tabloyla ortaya çıkmaktadır. Sadece impetigo gibi yüzeysel deri infeksiyonları şeklinde görüleceği gibi selülit, erizipel, cerrahi alan infeksiyonları veya nekrotizan fasiyit gibi hayatı tehdit eden infeksiyonlar şeklinde de saptanabilir. Uygun tedavinin uygun zamanda başlanması komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları anatomik bölge, toplum ya da hastane kaynaklı olması, ko-morbidite varlığı, cerrahi gerekliliğine göre değişkenlik gösterir. Ancak tüm bu etkenlerden bağımsız olarak en sık gram-pozitif bakteriler etken olarak izole edilir. Toplum ve hastane kökenli infeksiyonlar arasında artan oranda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) görülmektedir. Toplum kökenli MRSA son yıllarda Amerika, Kanada, Avustralya ve İskandinav ülkelerinde artış göstermiştir (7-10). Yapılan bir çalışmada acile başvuran 422 hastanın %76'sında *S. aureus*, bunların da %59'unda MRSA tespit edilmiştir (11). Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2007 veritabanına göre sağlık ilişkili yumuşak doku infeksiyonlarının %30.7'sinde MRSA tespit edilmiştir (12). Alaska'dan bildirilen bir çalışmada ise yumuşak doku infeksiyonlarının %86'sında MRSA izole edilmiş, en önemli risk faktörünün nazal taşıyıcılık olduğu gösterilmiştir (13). Yiğit ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen 136 stafilokok suşunun 14 (%10.2)'ünde metisiline direnç tespit edilmiştir (14). Özel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, stafilokok suşlarının [145 (%58.7)'i yatan, 102 (%41.3)'si poliklinik] 114'ü yara ve yumuşak doku materyali klinik örneklerinden izole edilmiştir (15).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları genellikle orta veya hafif şiddetli infeksiyonlar olarak tanımlanır. Basit selülit olgularında etyolojik ajana yönelik tetkik yapmak hem zor hem de gereksizdir. Komplike yumuşak doku infeksiyonları cerrahi drenaj ve debridman gerektirecek ve en az iki sistemik bulgunun (ateş/hipotermi, taşikardi, takipne, lökositoz/lökopeni) eşlik ettiği infeksiyonlar olarak tanımlanır. Bunların dışında derin yumuşak doku infeksiyonlarını destekleyen bulgular; fizik muayenede aşırı ağrı bulgusu, mor renkte bül, kütanöz hemoraji, deri döküntüsü, dokuda gaz tespit edilmesi ve deride duyu kaybının olmasıdır (16). Genellikle bu grupta geniş yara yeri infeksiyonları, progresif selülitler, derin apseler ve diyabetle ilişkili ülsere lezyonlar yer alır. Bu hastalarda tam kan sayımı, periferik yayması değerlendirilmesi yapılmalı, kreatin, bikarbonat, kreatin fosfokinaz (CPK) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri incelenmeli, kan kültürü alınmalıdır (16). Hipotansiyon, CPK, CRP veya kreatin yüksekliği, serum bikarbonat düşüklüğü olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Gerekli durumlarda etyolojik ajana yönelik, punch veya aspirasyon biyopsisi, elde edilen örneğin Gram boyama ile incelenmesi ve kültürü yapılmalıdır. Bu hastalarda klinik bulgular hızlı bir şekilde progresyon göstereceği için acil antibiyotik tedavisi ve gerekli ise cerrahi drenaj veya debridman yapılması gerekir. Antibiyotik seçimi sırasında hastaya ait faktörlerle (anatomik bölge, MRSA risk faktörleri, ko-morbidite gibi) birlikte bölgesel veriler ve ulusal rehber önerileri de önemlidir (17). İngiltere'de MRSA yönetim rehberinde metisilin direncinin %10'un üzerinde olduğu bölgelerde ampirik tedavide etkili antistafilokokal ajanların yer alması gerektiği vurgulanmıştır (18). Toplum kökenli MRSA'nın etken olduğu yumuşak doku infeksiyonlarında komplike olmayan olgular oral tedaviyle takip

edilirken, komplike olgularda parenteral tedavinin başlanması gerekir. Glikopeptide dirençli veya intermediate *S. aureus* olguları ve linezolidle dirençli *S. aureus* olgularının artan oranlarıyla birlikte bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere güvenilir ve etkili yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Daptomisin siklik yapıda aerop ve anaerop gram-pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. MRSA, glikopeptide azalmış duyarlılık gösteren (intermediate) *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokok, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* tedavisinde kullanılabilen etkili bir ilaçtır. *Streptomyces roseosporus* fermentasyon yan ürünü olarak elde edilir. On üç aminoasitlik siklik lipopeptid bir yapıda olup, dekonil yan zincirden oluşmuştur (19). Ağır bir molekül olması nedeniyle dokulara dağılımı oldukça iyidir. Daptomisin kalsiyuma bağlanmak suretiyle hücre membranıyla etkileşerek iyon kanalları oluşturmaktadır. Hücre içine girdikten sonra potasyum iyonlarının dışarı çıkmasına ve hızlı depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon sonucu DNA, RNA ve protein sentezi inhibe olur. Hücre membranında lizis yapmadan hücrenin ölümüne neden olur. Böylece toksin salınımına bağlı yan etki gelişimi riski azalır.

Daptomisin bakterilere karşı hızlı (1-4 saat) konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösterir. Vankomisin ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda da hızlı bakterisidal etkisi in vitro ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (20,21). Bu hızlı etkisinin in vivo yansımaları olarak yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisin ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada daptomisin ile üçüncü günde %90, beşinci günde %98 oranında klinik düzelme görülürken, vankomisin ile üçüncü günde %70, beşinci günde %81 oranında klinik düzelme görülmüştür ( $p > 0.01$ ) (22). Aynı zamanda ortalama intravenöz tedavi süresi daptomisin ile dört gün, vankomisin ile yedi gün olarak belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ).

%92 oranında proteinlere zayıf ve geri dönüşümlü bağlanır. Yaklaşık olarak %80 oranında böbreklerden atılır. Plazmada metaboliti yoktur. Yaş, cinsiyet, obezite, karaciğer bozukluğu olan veya kreatinin klerensi  $\geq 30$  mL/dakika olan hastalar için doz ayarlanmasına gerek yoktur. Kreatin

klerensi  $> 30$  mL/dakika olan hastalarda doz değiştirilmeden aynı dozda 48 saatte bir verilmesi önerilir. Sitokrom p450 (CYP450) enzim sistemiyle etkileşim dolayısıyla ilaçlarla da etkileşimi yoktur. 4 mg/kg dozunda yavaş infüzyon sonrası pik konsantrasyon 57.8-77.5 mg/L'dir (23). Yarılanma ömrü uzun (dokuz saat) olduğu için günde tek doz kullanımına uygundur (24). *S. aureus* ve *S. pneumoniae* üzerine 6-8 saat süren postantibiyotik etkisi vardır (25). Beyin omurilik sıvısı ve akciğer dokularına geçişi zayıftır. Akciğer dokusunda sürfaktanlar tarafından parçalanır. Yumuşak dokulara geçişi oldukça iyidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada 4 mg/kg daptomisinin 30 dakikalık infüzyon sonrası dermiste büllöz sıvıda birinci saatte 9.4 mg/L, ikinci saatte 14.5 mg/L, üç-dördüncü saatte pik düzeye ulaşmıştır (23). Traummüller ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda inflamasyondan bağımsız olarak adipoz ve kemik dokuya geçişin oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (26).

Daptomisin, biyofilmler üzerinde üreyen ve durağan bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterir. İn vitro çalışmada kateter kilit tedavisinde minosiklin, daptomisin ve tigesiklinin MRSA eradikasyonunda linezolid ve vankomisine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.001$ ) (27). Klindamisin, daptomisin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin biyofilm ilişkili MRSA izolatlarında etkisi karşılaştırılmış, en az etki klindamisinle, en iyi etki daptomisin ( $p < 0.0001$ ) ve vankomisinle ( $p < 0.005$ ) tespit edilmiştir. Aslen bu iki ajan arasında da farklılık söz konusu olup, kalan bakteri oranı daptomisin ile %4 iken, vankomisin ile %19 olarak bulunmuştur. Bu oran, klindamisin için %62, linezolid için %45 ve tigesiklin için %43'tür (28).

İn vitro yapılan çalışmalarda minimum inhibitör konsantrasyonu 90 (MİK<sub>90</sub>) değerlerinin diğer gram-pozitif antibakteriyellere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (29). "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre MİK  $> 1$  µg/mL olan *S. aureus* suşları daptomisine dirençli olarak kabul edilir. Direnç mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır, ancak birden fazla mekanizmanın dirençten sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bunlar; *mfrF* geni mutasyonu, *dltABCD* operonunun aşırı ekspresyonu, *ycgG* geni mutasyonu,



*rpoC* ve *rpoB* geni mutasyonlarıdır (30). Amerika ve Kanada'da yapılan çalışmada daptomisin direnci %0.01'den az olarak bildirilmiştir (31). Ülkemiz verilerinde MRSA izolatlarında daptomisin direnci saptanmamıştır (32). Türkiye verilerinin de yer aldığı çok merkezli bir çalışmada MRSA suşlarında MİK<sub>90</sub> değerleri daptomisin için 1 mg/L olarak tespit edilirken, vankomisin için 2 mg/L, teikoplanin için 8 mg/L, linezolid için ise 2 mg/L olarak tespit edilmiştir (33). Benzer şekilde Arbeit ve arkadaşlarının çalışmasında daptomisin MİK<sub>90</sub> değeri birçok türde (metisiline duyarlı *S. aureus*, metisiline dirençli *S. aureus*, streptokok türleri dahil) vankomisin ve penisilinaza dirençli penisilin MİK<sub>90</sub> değerlerine göre düşük tespit edilmiştir (34). Tedaviye yanıtız olgular dahil hastaların takiplerinde de MİK değerinde artış tespit edilmemiştir.

Daptomisinin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili iki adet randomize çift-kör faz III çalışması mevcuttur. 1999-2000 yılları arasında Amerika, Avrupa, Kuzey Afrika ve İsrail'de daptomisinin etkinlik ve güvenilirliği, metisiline duyarlı izolatlarda penisilinaza dirençli penisilinler (PDP), metisiline dirençli izolatlarda ise vankomisinle karşılaştırılmıştır (34). Daptomisin tedavisiyle klinik yanıt %83, mikrobiyolojik yanıt %84.7 olarak tespit edilirken, kontrol grubunda klinik yanıt %84.2, mikrobiyolojik yanıt %85.9 olarak tespit edilmiştir. Güvenlilik ve tolerabilite açısından da hem PDP hem de vankomisinle arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daptomisin tedavisi alan hastaların %63'ünde kontrol grubunun %33'ünde 4-7 günde yanıt alınmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ) (34). Kuzey Afrika'dan bildirilen subgrup çalışmasında klinik semptomların düzelleme hızları karşılaştırılmıştır (35). Üç-dördüncü gün fizik muayenelerinde daptomisin grubunda erken dönemde endürasyon ve eritem bulgularında gerileme tespit edilmiştir. Ortalama tedavi süreleri daptomisinle yedi gün, kontrol grubunda sekiz gün olarak saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Avrupa'da yapılan randomize çok merkezli faz IIIb çalışmasında daptomisin ile glikopeptidlerin etkinliği karşılaştırılmıştır (36). Klinik ve mikrobiyolojik yanıt oranları sırasıyla daptomisinle %88.4 ve %98.3, glikopeptidlerle %76.5 ve %89.4 olarak tespit edilmiştir. Ciddi yan

etkiler (tedavinin kesilmesi veya ölüm) glikopeptid grubunda daha sık görülmüştür. CPK yüksekliği kontrol grubunda beş hastada tespit edilirken, daptomisin grubunda bir hastada tespit edilmiştir.

Amerika'da "The Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE)" çalışma programıyla daptomisin tedavisi alan hastaların verileri kaydedilmiştir. CORE çalışmasının aynası olarak Avrupa'da "European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EU-COREsm)" daptomisin kullanan hastalara ait infeksiyonlar, patojenler, yan etkiler ve klinik verileri kaydetmek için planlanmış çok merkezli çalışma programıdır. Bu çalışmanın öncelikli hedefleri; hasta popülasyonunu, daptomisin ile tedavi edilecek infeksiyon ve patojenleri tanımlamak, daptomisin tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir. CORE 2004 verilerine göre komplike yumuşak doku infeksiyonlarında %96, komplike olmayan yumuşak doku infeksiyonlarında ise %98 yanıt alınmıştır (37). Benzer şekilde CORE 2005 verilerine göre de klinik yanıt komplike yumuşak doku infeksiyonlarında %93 iken, komplike olmayan yumuşak doku infeksiyonlarında %97'dir (38). EU-CORE çalışmasında klinik yanıt komplike olmayan yumuşak doku infeksiyonlarında %89.4, komplike yumuşak doku infeksiyonlarında %81.2 olarak tespit edilmiştir (39). Bu verilerin ışığında daptomisin, IDSA tarafından 2011 yılında yayınlanan MRSA infeksiyonlarının tedavisine yönelik rehberlerde, hastanede yatan derin yumuşak doku, cerrahi/travmatik yara infeksiyonları, apse, selülit ve infekte ülse ve yanık gibi komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonu olgularının ampirik tedavisinde, yüksek kanıt düzeyi ile ve kemik-eklem infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenekler arasında yerini almıştır (40).

Diyabetik ayak infeksiyonları sık görülen, tedavisi zor komplike yumuşak doku infeksiyonlarıdır. Erken dönemde en sık etken aerobik gram-pozitif koklardır (41). Uzun süre antibiyotik tedavisi alan kronik hastalarda gram-negatif ve anaerob etkenlerin de göz önünde bulundurulması gerekir (41). Komplike olgularda antibiyotik tedavisiyle birlikte cerrahi drenaj, debridman, damar cerrahisi, hiperbarik oksijen tedavisi gibi adjuvan lokal tedaviler de gerekir (41). Ampirik tedavide gram-pozitif bakterilere etkili rejimler ön planda olmalıdır. Diyabe-

tik ayak enfeksiyonlarında artan antibiyotik direnç oranları ile birlikte daptomisin ve linezolid tedavisinin vankomisin tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (42-44). Ayrıca, vankomisininde günde iki kez kullanılması ve ilaç monitörizasyonunu gerektirmesi dezavantajlarıdır. MRSA'nın etken olduğu diyabetik ayak enfeksiyonlarında linezolid ve sulbaktam-ampisilin veya amoksisilin-klavulanik asit karşılaştırılmış, linezolidle %81 klinik yanıt alınırken, diğer grupta %68 klinik yanıt alınmıştır (43). Ancak yapılan meta-analiz çalışmasında trombositopeninin linezolid tedavisiyle 12 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (44). CORE 2005 ve CORE 2006 çalışmalarında daptomisinle tedavi edilen diyabetik ayak enfeksiyonları da incelenmiş, tedavi başarı oranı %91 olarak bulunmuştur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarına sıklıkla osteoartiküler enfeksiyonların eşlik ettiği gösterilmiştir (17). 2006-2010 yılları arasında 277 hastanın verilerinin değerlendirildiği EU-CORE çalışmasında da daptomisininde diyabetik ayak ve diyabetik ülser enfeksiyonu olgularında, bakteremi ve osteomyelit eşlik eden olgular da dahil, % 85.6 olguda etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (45). Osteoartiküler dokuya penetrasyon yumuşak dokuya penetrasyondan daha az olduğu için osteomyelitin eşlik ettiği enfeksiyonlarda daptomisininde yüksek doz kullanılması gerekir. CORE 2004 verilerine göre 67 osteomyelitli olgu takip edilmiş, 4 mg/kg daptomisin ile tedavi edilen hastalarda klinik yanıt %88 iken,  $\leq 4$  mg/kg daptomisin ile klinik yanıt %65 olarak tespit edilmiştir ( $p= 0.013$ ) (46). %10 hastada tedaviye yanıt alınamamıştır. Tedavi yanıtınlık nedeninin cerrahi debridman yapılmamış olması olduğu belirlenmiştir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında daptomisininde tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı retrospektif çalışmada 66 hastanın verilerine ulaşılmış, osteomyelitin eşlik ettiği hastalarda klinik yanıt %100, osteomyelitin eşlik etmediği hastalarda klinik yanıt %87 olarak tespit edilmiştir (41). Diyabetik ayak olgularının ampirik tedavisine yönelik önerilerin yer aldığı son kılavuzda da daptomisin, MRSA veya mikst mikroorganizmaların etken olasılığında ampirik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (47).

Cerrahi alan enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu hastane kökenli enfeksiyon-

lardır. Diğer yumuşak doku enfeksiyonlarında olduğu gibi en sık etken gram-pozitif koklar, özellikle de *S. aureus*'tur. Sekiz hastanenin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 1000'den fazla cerrahi alan enfeksiyonlarında %17 oranında MRSA tespit edilmiştir (48). Daptomisin tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada derin cerrahi alan enfeksiyonlarında klinik yanıt %83, yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonlarında klinik yanıt %100 olarak tespit edilmiştir (49). Bakteriolojik eradikasyon ise yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonlarında %82, derin cerrahi alan enfeksiyonlarında %50 oranında tespit edilmiştir.

Daptomisininde komplike olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarında 4 mg/kg dozunda, bakteremilerde 6 mg/kg dozunda kullanılması önerilir. Komplike yumuşak doku enfeksiyonlarında, sepsisin eşlik ettiği yoğun bakımda takibi gereken, bakteremi için risk faktörü olan veya kanıtlanmış bakteremi mevcudiyetinde yüksek doz kullanımı önerilir (17). İlaç bağımlıları veya  $> \%18$  termal yanığı olan hastalarda bakteremi riski olabileceği için yüksek doz tercih edilmelidir (17). Vankomisin tedavisine yanıtınlık olgularda yüksek doz kullanımıyla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, MRSA enfeksiyonlarında etkenin glikopeptid duyarlılığı azalmış ise yüksek doz başlanması önerilmektedir (50). Kreatin klerensi  $< 30$  mL/dakika olan hastalarda doz aralığı artırılarak yüksek dozda verilmesi önerilir (17).

Daptomisin tedavisine bağlı en sık yan etkiler gastrointestinal sisteme bağlı yan etkilerdir. Konstipasyon, bulantı-kusma, ishal, iştahsızlık ve bunun yanında baş ağrısı veya enjeksiyon yerinde ağrı en sık rastlanan bulgulardır. Kas-iskelet sistemiyle ilgili yan etkiler nadir olup, kreatin fosfokinazda artış, kas ağrısı, güçsüzlük, miyozit ve daha az oranda rabdomyoliz şeklinde görülür. Faz III çalışmasında daptomisininde yan etkisi %18 tespit edilirken, kontrol grubunda yan etki oranı %21 olarak bulunmuştur (22). CPK enzim artışı daptomisin alan hastalarda %2.1 oranında, kontrol grubunda ise %1.4 oranında görülmüştür. Sadece 2 (%0.4) hasta bu yan etkiden dolayı ilaç tedavisine devam etmemiş, tedavi kesildikten sonra klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları hızla düzelmiştir. Bakteremi tedavisinde yüksek doz (6 mg/kg) daptomisin kullanımı-



la %6.7 oranında CPK enziminde yükselme olduğu %2.5 oranında ilaç tedavisine devam edilmediği gözlenmiştir (51). Figueroa ve arkadaşları üç yıllık klinik deneyimlerini paylaştıkları çalışmada yüksek doz (> 8 mg/kg) daptomisin tedavisi verilen 61 hastanın üçünde CPK enzim yüksekliği tespit edilmiş, tedavinin kesilmesiyle CPK enzimleri düzelmiştir (52). Hayvan modeli çalışmalarında daptomisin doz ağırlığının artırılmasıyla kas-iskelet sistemindeki yan etkilerin kayda değer bir biçimde düştüğü gösterilmiştir (53). Tek doz kullanımıyla birlikte bu yan etkilerin azalacağı öngörülmektedir. Bu çalışmanın verileri sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmayla desteklenmektedir (54). Sağlıklı gönüllülerde yüksek doz (8 mg/kg) daptomisin 14 gün süreyle verilmiş, hiçbirinde CPK yüksekliği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar dozdan bağımsız olarak tedavi sırasında hastaların haftalık kas enzimlerinin kontrollerinin yapılması gerekliliğini desteklemektedir. Gerçek yan etki olamamakla birlikte protrombin zamanında uzama olabileceği bildirilmiştir (55). Protrombin zamanındaki uzamanın ilacın test reaktifleriyle etkileşimine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu durum özellikle ilacın warfarinle birlikte kullanıldığında veya sepsis varlığında koagülopatiye bağlı olarak gelişebileceği düşünülmüştür (55). Gereksiz yere daptomisin tedavisinin kesilmesine, warfarin tedavisinin dozunun azaltılmasına veya gereksiz yere vitamin K veya pıhtılaşma faktörlerinin verilmesine neden olabileceği için antikoagülan tedaviye yanıt iyi yorumlanmalıdır.

Gerek hastane kökenli, gerekse toplum kökenli MRSA infeksiyonlarının artan oranlarıyla birlikte yumuşak doku infeksiyonları da önem kazanmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak tedavi seçenekleri direnç ve yan etki nedeniyle azalmaktadır. Glikopeptidlere artmış direnç oranları yanı sıra duyarlı sınırlarda kalsa dahi MİK sürüklenmesi olarak tanımlanan etkililik azalması nedeniyle güvenle tercih edilememektedir. Linezolid hemotolojik yan etkiler, kinupristin-dalfopristin atralji, miyalji gibi kas-iskelet sistemi yan etkileri veya venöz yetmezlik gibi yan etkiler söz konusudur. Tedavi başarısızlığı klinik tablonun kötüleşmesine, bunun sonucu olarak da hastanede kalış süresinin ve maliyetin artmasına neden olur. Yumuşak doku infeksiyonlarında sadece metisiline dirençli stafilo-

koklar değil, metisiline duyarlı stafilokokların da etken olabileceği unutulmamalıdır. Hem MSSA hem de MRSA'ya etkili antibiyotikle tedavinin başlaması bir avantaj olacaktır. MRSA oranlarının yüksek olduğu yerlerde komplike yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde antistafilokokal bir antibiyotik kullanıldığı zaman hastaların iyileşme süresinin kısaldığı, hastanede kalış sürelerinin ve maliyetin azaldığı gösterilmiştir (34). Bu anlamda hızlı progresyon gösteren ve MRSA infeksiyonlarının dışlanamadığı durumlarda in vivo bakterisidal etki gösteren, hızlı klinik yanıt alınan bir ilaç seçeneği olarak daptomisin uygun olacaktır. 4 mg/kg daptomisin tedavisiyle yumuşak doku infeksiyonlarında klinik yanıt oldukça iyidir, ancak bakteremi veya osteomyelitin eşlik ettiği infeksiyonlarda daha yüksek dozda kullanılması önerilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey. 25 Mart 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhdstab.htm>.
2. Seaton RA, Nathwani D, Burton P, McLaughlin C, MacKenzie AR, Dundas S, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:693-9.
3. Türkiye Temel Sağlık 2004-2005 Yıllığı. 25 Mart 2012. Available from: <http://temelsaglik.saglik.gov.tr>
4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. 25 Mart 2012. Available from: [http://www.tusak.saglik.gov.tr/saglik\\_istatistikleri\\_yilligi\\_2010](http://www.tusak.saglik.gov.tr/saglik_istatistikleri_yilligi_2010)
5. Saçarı S, Toprakkavas S, Asan A, Cevahir N, Serin S, Turgut H. Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde Hastane İnfeksiyonları Sürveysi: Üç yıllık Analiz. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:15-21.
6. Çevik FÇ, Aykın N, Naz H. Bir devlet hastanesi örneği: Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesinde 2005 yılında saptanan hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2006;10:244-8.
7. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005;45:311-20.
8. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006;144:309-17.
9. Faria NA, Oliveira DC, West H, Monnet DL, Larsen AR, Skov R, de Lencaster H. Epidemiology of emerging methicil-



- lin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low prevalence of MRSA infection. J Clin Microbiol 2005;43:1836-42.*
10. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Tiemersma E, Willems RJ, et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leucocidin genes in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005;43:3341-5.
  11. Moran GJ, Krisnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Emergency ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74
  12. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Surveillance of healthcare-associated infections in Europe 2007. 25 March 2012. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215\\_SUR\\_HAI\\_2007.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf)
  13. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage and Risk Factors for Skin Infections, Southwestern Alaska, USA A. Michal Stevens, Thomas Hennessy, Henry C. Baggett, Dana Bruden, Debbie Parks, *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 16, No. 5, May 201
  14. Yiğit N, Aktaş EA, Doğruman AF. Klinik örneklerden elde edilen stafilkokların metisilin, fusidik asit ve mupirosin direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65:17-23.
  15. Özel G, Aslan V, Erdem GB, Çağatay M. Stafilkoklarda metisilin duyarlılığının belirlenmesinde oksasilin, sefoksitin, seftizoksim ve moksalakтам disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:258-65.
  16. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41: 1373-406
  17. Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:15-23.
  18. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE; Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589-608.
  19. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283-8.
  20. Finberg RW, Mollering RC, Tally FP, Cralg FA, Pankey GA, Dellinger EP, et al. The importance of bactericidal drugs: future directions in infection disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:1314-20.
  21. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:864-70.
  22. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007;27:1611-8.
  23. Wise R, Gee T, Andrews JM, Duvorchick B, Marshall G. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:31-3.
  24. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4255-60.
  25. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsatki PG, Kaye D. In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1198-200.
  26. Traummüller F, Schintler MV, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popvic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1252-7.
  27. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656-60.
  28. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. 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;33:374-8.
  29. Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF, Karlowky JA. 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;47:1689-93.
  30. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:565-76.
  31. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:403-12.
  32. Oksuz L, Gurler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline direncli stafilkok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. *ANKEM* 2009;23: 71-7.
  33. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis* 2007;7:29.
  34. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanora E, Eisenstein BI. 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;38:1673-81.



35. Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otravec C, Martone WJ, Katz DE, et al. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2147-56.
36. Letters to the Editor. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:90-4
37. Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Fredrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med* 2007;120:S6-12.
38. Brown J, Lamp KC, Friedrich L. Efficacy and safety of daptomycin (DAP) for the treatment of skin and skin structure infections (SSSI). In: Abstracts of the Fourth International Symposium on Resistant Gram-Positive Infections, Ontario, Canada, 2006. Abstract CPLA27.
39. Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkühl H, Seaton RA, Loeffler J, Chavas RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2,5 years. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:912-9.
40. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-e55.
41. Johnson K, Lamp KC, Friedrich LV. Retrospective review of the use of daptomycin for diabetic foot infections. *J Wound Care* 2009;18:396-400.
42. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:240-5.
43. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004;38:17-24.
44. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66.
45. Cogo A, Quast T, Prisco V, Scialabba M, Gargalianos-Kakolyris P, Gerassimidis T, et al. High clinical success rates with daptomycin in the treatment of diabetic ulcer or diabetic foot infections: results from the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE<sup>SM</sup>), 17-20 Eylül 2011, 51<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, IL, ABD. L1-1492.
46. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* 2007;120:S13-20.
47. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong D, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-73.
48. Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, Auten G, Kaye KS. Severe surgical site infection in community hospitals: Epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1047-53.
49. Knapp AG, Kamepalli RK, Martone WJ, Yankelev S. Prospective, non-comparative study of daptomycin for the treatment of superficial and deep incisional surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12:113-8.
50. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1079-82.
51. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutin E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
52. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Melchert A, Fanna C, Wehbeh W, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis* 2009;49:177-80
53. Oleson FB Jr, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once-day dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2948-53.
54. Duvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF. Daptomycin pharmacokinetics and safety in escalating doses administered once daily to healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1318-23.
55. Rao KV, Correll TA. Evaluation of alterations of prothrombin time with the use of daptomycin. In: Abstracts of the Forty-fourth IDSA Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 2006. Abstract 218, p. 85. Infectious Diseases Society of America, Arlington, VA, USA.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
06500 Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: darman@gazi.edu.tr

