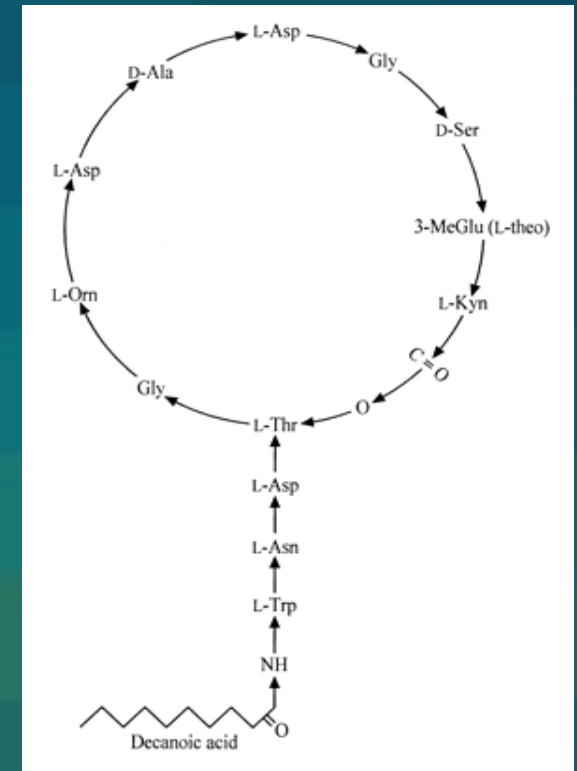


Δαπτομυκίνη

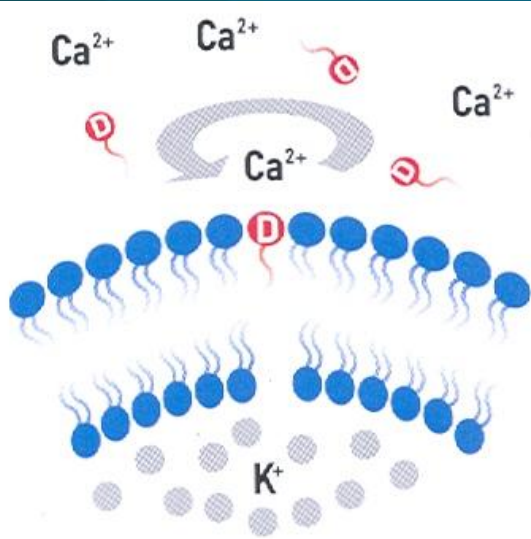
Cubicin®

Νέα ομάδα αντιμικροβιακών
- Ανακαλύφθηκε το 1980

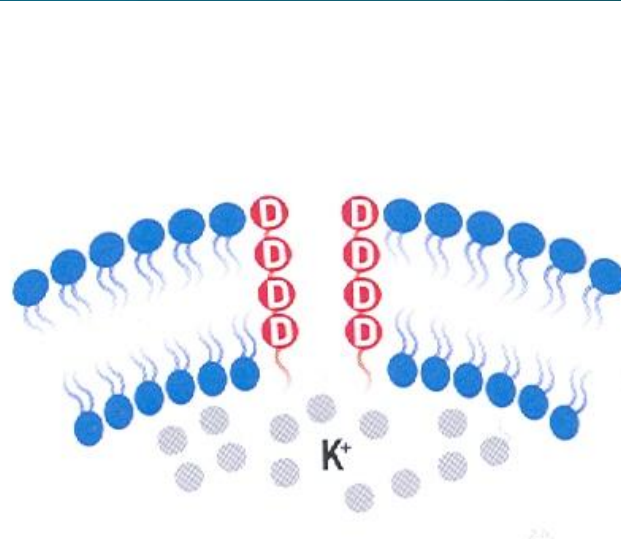
Κυκλικό λιποπεπτίδιο,
προϊόν του *Streptomyces*
roseosporus



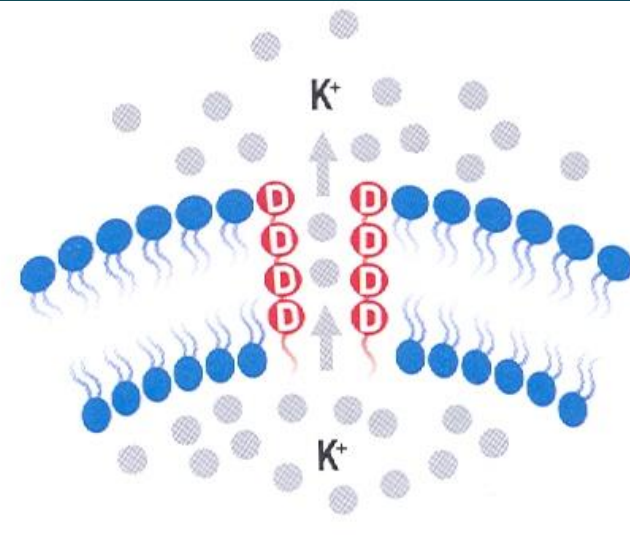
Δαπτομυκίνη: Μοναδικός μηχανισμός δράσης



Η δαπτομυκίνη εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη του βακτηρίου με τρόπο που εξαρτάται από την παρουσία ασβεστίου



Γίνεται ολιγομερισμός προκειμένου να σχηματιστεί ένας πόρος ή διάυλος ιόντων



Η εκπόλωση οδηγεί σε ταχύ κυτταρικό θάνατο

D = δαπτομυκίνη

Κυτταρικός θάνατος

Δαπτομυκίνη: Μηχανισμός δράσης

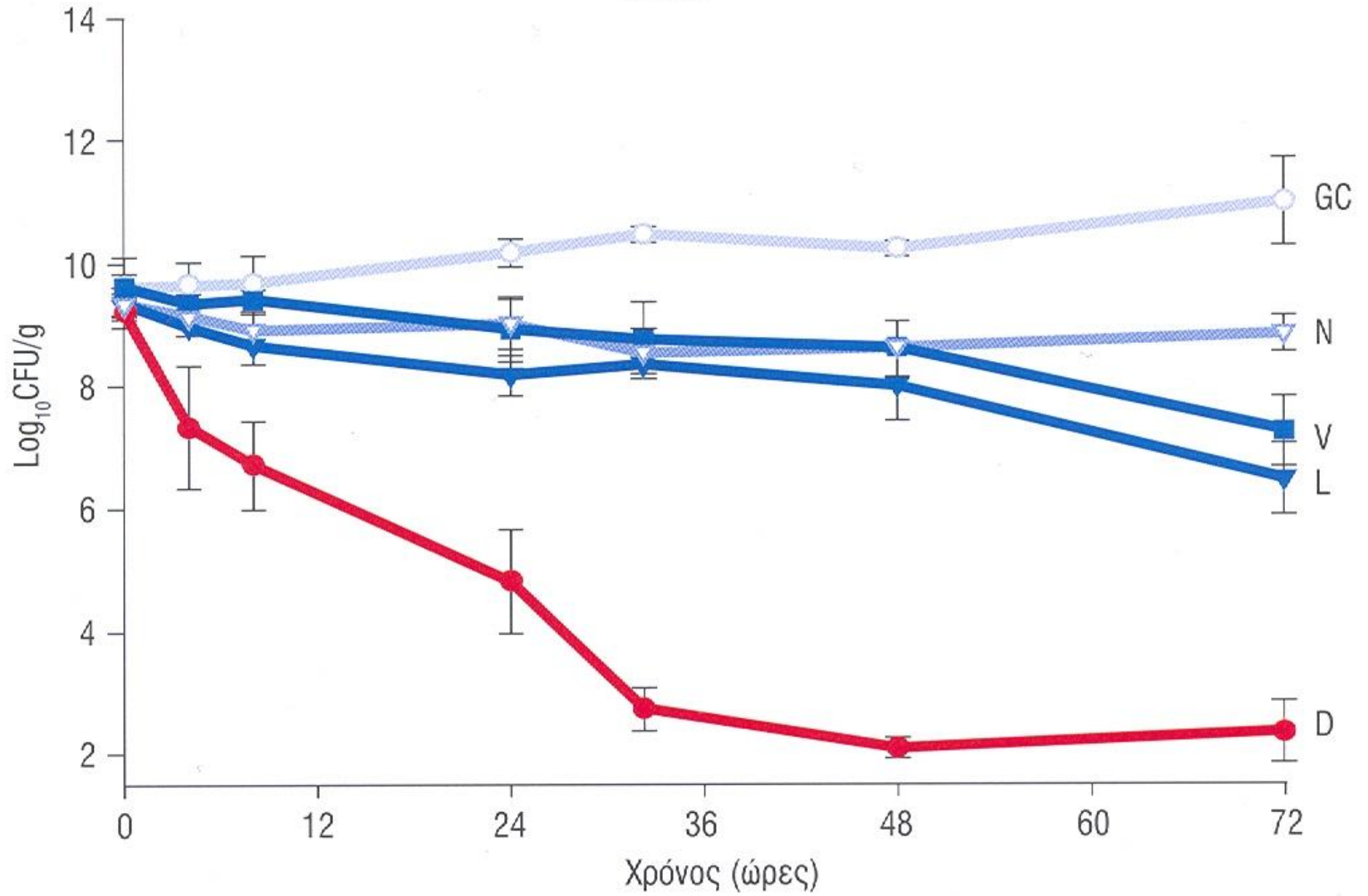
Δεν έχει διασταυρούμενη αντοχή με άλλες ομάδες αντιβιοτικών

Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση

Δραστική έναντι μικροβίων τόσο σε εκθετική όσο και σε στατική φάση ανάπτυξης

Δεν προκαλεί λύση βακτηριακών κυττάρων

MRSA



Δαπτομυκίνη – Αντιμικροβιακό φάσμα

Gram-θετικοί κόκκοι

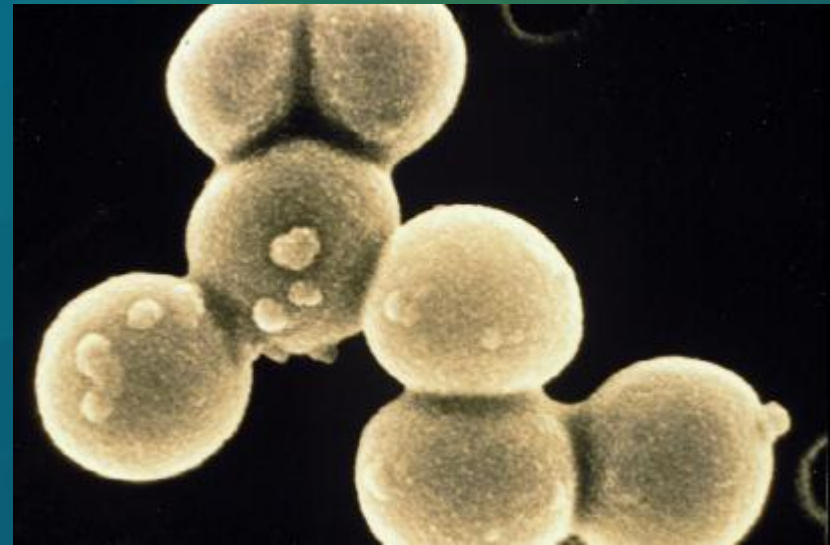
➤ *S.aureus*, CNS

(MRSA, MRSE, VISA, hVISA, VRSA, linezolid-R...)

➤ *E.faecalis*, *E.faecium* (VRE, linezolid-R)

➤ *S.pneumoniae* (Pen-R)

➤ Άλλοι στρεπτόκοκκοι
(πυογόνος, πρασινίζοντες, β-
αιμολυτικοί ομάδων C,G...)



Δαπτομυκίνη – Αντιμικροβιακό φάσμα

Listeria, Bacillus spp,

Corynebacteria spp,

*C.difficile, C.perfringens,
Peptostreptococcus spp,*

Propionebacterium spp.

**Δεν είναι δραστική σε
Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς**

MIC₉₀ (μg/ml)

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	CoNS	<i>E. faecalis</i> Van-S	<i>E. faecalis</i> Van -R	<i>E. faecium</i> Van-S	<i>E. faecium</i> Van-R
Δαπτομυκίνη	0.25	0.5	0.5	0.5	1	1	4	4
Βανκομυκίνη	0.25-0.5	1-2	1-2	2	4	>128	2	>128
Λινεζολίδη	1-2	2-4	2-4	2-4	4	4	4	2
Κινουπρ/ Νταλφοπρ.	0.5-1	0.5	0.5-1	0.25-1	8	8	2	4



Short communication

In vitro activity of daptomycin against Gram-positive cocci: results of the first multicentre study in Greece

E. Malli^a, I. Spiliopoulou^b, F. Kolonitsiou^b, D. Klapsa^c, E. Giannitsioti^d, M. Panopoulou^e, S. Grapsa^e, E. Alepopoulou^e, I. Neonakis^f, F. Frantzidou^g, D. Bakola^h, C. Koutsia-Carouzouⁱ, H. Malamou-Lada^j, L. Zerva^k, P. Karamantoni^l, S. Kartali-Ktenidou^e, E.D. Anastassiou^b, E. Petinaki^{a,c,*}

99.5%
ευαίσθητα στη
δαπτομυκίνη

Isolate	N	MIC (mg/L)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MRSA	1500	0.128–2	0.44	0.78
MSSA	2100	0.128–2	0.24	0.62
MRCoNS	1320	0.128–4	0.24	0.44
MSCoNS	480	0.032–1	0.12	0.24
<i>Enterococcus faecalis</i>	2280	0.256–4	1	1.36
<i>Enterococcus faecium</i>	1000	0.512–4	1.36	1.90
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	480	0.128–1	0.24	0.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	490	0.064–0.5	0.09	0.12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	600	0.128–1	0.12	0.5
Viridans group streptococci	170	0.064–1	0.5	0.89

Δαπτομυκίνη – PK/PD

8 mg/Kg/ημέρα σε μία δόση iv, έγχυση 30 λεπτά

C_{max} : 98 ± 12 $\mu\text{g/ml}$

$T_{1/2}$ ~9ώρες

V_d : 0.1 L/Kg

Πρωτεΐνοδέσμευση 90%

Παρατεταμένο ΡΑΕ (3-6h)

Διέλευση σε καλώς αιματούμενους ιστούς και σε δέρμα και μαλακά μόρια

Αποβάλλεται από τους νεφρούς με σπειραματική διήθηση – Δεν μεταβολίζεται

Δαπτομυκίνη – PK/PD

Δεν έχει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα γιατί δεν μεταβολίζεται στο σύστημα Cyt P450

Χρειάζεται μείωση δόσης όταν $Cl_{cr} < 30$ ml/min
– χορήγηση ανά 48ωρο

Η βακτηριοκτόνος δράση προδικάζεται από τις παραμέτρους AUC/MIC και C_{MAX}/MIC

Δαπτομυκίνη – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, έμετοι, διάρροια, δυσκοιλιότητα

Κεφαλαλγία, ζάλη, αϋπνία

Εξάνθημα, ηωσινοφιλία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κνησμός, πυρετός

Θρομβοφλεβίτιδα

Μυκητιασική κολπίτιδα

Μυαλγίες

Αύξηση τρανσαμινασών

Αύξηση CRP (2.4%)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Αν >10x συνιστάται διακοπή

Δαπτομυκίνη

Επίσημες κλινικές ενδείξεις

Επιτεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από *S.aureus* (MSSA, MRSA), Streptococci, *E.faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only)

Βακτηραιμία και ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από *S.aureus* (MSSA, MRSA)

Λοιμώξεις μαλακών μορίων και Δαπτομυκίνη

Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες για cSSTI

Εξίσου αποτελεσματική με το συγκριτικό φάρμακο (ημισυνθετική πενικιλίνη ή βανκομυκίνη) σε >1000 ασθενείς σε (κλινική ίαση 83.4% vs 84.2%)

Οι ασθενείς που ελαβαν δαπτομυκίνη χρειάστηκαν λιγότερες ημέρες αγωγής

63% έλαβαν <7 ημέρες vs 33% ($p < 0.0001$)

Clin Infect Dis 2004; 38:1673



Βακτηραιμία και Δαπτομυκίνη

Προοπτική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη

*Fowler et al.
N Engl J Med 2006*

Βανκομυκίνη ή αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη vs
δαπτομυκίνη (6mg/Kg/d)

για βακτηραιμία από *S.aureus* με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα

~250 ασθενείς , 18 ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα αρ. κοιλοτήτων,
25 ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα δεξ.κοιλοτήτων

**Δαπτομυκίνη εξίσου αποτελεσματική με
το συγκριτικό φάρμακο**

Εκτός από την ομάδα με ενδοκαρδίτιδα αρ.κοιλοτήτων
(11% vs 22%)

7/120 ασθενείς (5.8%) αντοχή στη δαπτομυκίνη !!

Λοιμώξεις οστών και Δαπτομυκίνη

Από **53** ασθενείς με οστεομυελίτιδα (με ή χωρίς ξένα σώματα) με ~37 ημέρες θεραπείας και 4-13 μήνες παρακολούθηση: επιτυχή έκβαση **81%**

1/53 ασθενείς αντοχή !

Falagas et al. Intern J Antimicrob Agents 2007

Από **67** ασθενείς με οστεομυελίτιδα με ~30 ημέρες θεραπείας και παρακολούθηση ~76 ημέρες: επιτυχή έκβαση **82%**

Lamp et al. Am J Med 2007

Λοιμώξεις οστών και Δαπτομυκίνη

		Διάρκεια αντιβιοτικής αγωγής	Τελική Εκβαση Κλινική επιτυχία
Balter L			≥6 mo 20/29 (69%)
Falagas M			4-13 mo 43/53 (81%), 100% OM, 60% αρθροπλαστικές
Holtom PD	OM άκρου ποδός 4 προθέσεις	38 d (6-59 d) 50% συνδυασμός	9 w 22/25 (88%)
Lamp KC	OM	30 d (up to 18 m) 48% συνδυασμός	76 d (max 18 mo) 55/67 (82%)
Boucher H	OM/ΣΑ με βακτηριαιμία	Δαπτο vs Βανκο ή Αντισταφ. Πενικιλίνη 14-28 d	6 w 14/21 (66.7%) vs 6/11 (54.6%)

Κατ'οίκον νοσηλεία (OPAT)

Δαπτομυκίνη σε

- Κλινική ανταπόκριση σε 5/11 (45%) ασθενείς με βακτηραιμία/ενδοκαρδίτιδα από VRE- θνητότητα 6/11

Segreti et al. Pharmacotherapy 2006

- Κλινική ανταπόκριση σε 9/12 (75%) ασθενείς με εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα αρ. κοιλοτήτων και 1/2 (50%) με ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων

Levine et al. Am J Med 2007

Δαπτομυκίνη και Ενδοκαρδίτιδα

Αναδρομική μελέτη:

Κλινική ανταπόκριση 6/9 (67%) ασθενείς

Segreti et al. Pharmacotherapy 2006

Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE)

38 περιπτώσεις LSE, 11 περιπτώσεις RSE

S.aureus 60%, *Enterococcus* 30%

65% συγχορήγηση άλλων αντιβιοτικών

Κλινική ανταπόκριση 31/49 (63%)

Αποτυχία 8% Μη αξιολογήσιμοι 29%

Levine et al. Am J Med 2007

Λοιμώξεις ξένων σωμάτων και Δαπτομυκίνη

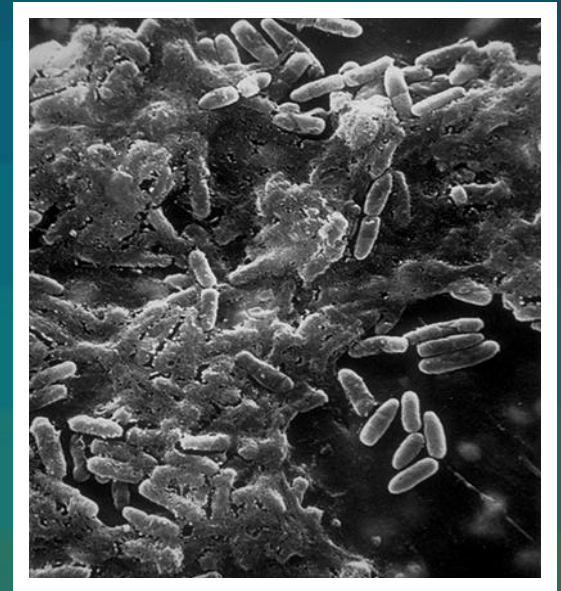
Δαπτομυκίνη:

**Ταχύτερη εκκρίζωση MRSA
μέσα από biofilm καθετήρων**

και μοσχευμάτων

Raad et al. AAC 2007,

Edmiston et al. Am J Surg 2006



Μείωση της παραγωγής slime

Roveta et al. IJAA 2008

Πνευμονία και Δαπτομυκίνη

Η δαπτομυκίνη αδρανοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα και δεν έχει θέση στη θεραπεία της πνευμονίας

Λοιμώξεις ΚΝΣ και Δαπτομυκίνη

Πειραματικά μοντέλα σε ζωικά πρότυπα

Δαπτομυκίνη: ταχύτερη και πιο αποτελεσματική από την κεφτριαξόνη στην αποστείρωση του ΕΝΥ και προκαλεί μικρότερη φλεγμονώδη αντίδραση σε πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα

Antimicrob Agents Chemother 2007

Δαπτομυκίνη καλύτερη από βανκομυκίνη σε σταφυλοκοκκική μηνιγγίτιδα

J Antimicrob Chemother 2006

Μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με επιτυχή έκβαση

Clin Infect Dis 2008

Αντοχή στη δαπτομυκίνη

- Μεταλλάξεις (*mprF*, *yycG*, *rpoB*, *rpoC*) σε εργαστηριακά στελέχη
- Μεταβολές στο φορτίο και στη δομή της κυτταροπλασματικής μεμβράνης στα ανθεκτικά στελέχη
- Αύξηση της MIC στη βανκομυκίνη (hVISA, VISA) συμβαδίζει με αύξηση της MIC στη δαπτομυκίνη (δυσχερής διέλευση από το πεπταχυσμένο κυτταρικό τοίχωμα, διαταραγμένος κυτταρικός μεταβολισμός)
- Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για αποτυχία της δαπτομυκίνης αν έχει προηγηθεί θεραπεία με βανκομυκίνη

ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Χειρουργικός καθαρισμός όπου
ενδείκνυται/Αφαίρεση ξένων
σωμάτων

Παρακολούθηση της MIC

Μεγαλύτερες δόσεις ??

Να χορηγείται πριν και όχι μετά την
αποτυχία της βανκομυκίνης ??

Δαπτομυκίνη

Πλεονεκτήματα

Δραστικότητα έναντι πολυανθεκτικών Gram-θετικών μικροοργανισμών (MRSA, MRSE, VISA, hVISA, VRSA, VRE, Pen-R SP...)

Ταχεία βακτηριοκτόνος δράση έναντι σταφυλοκόκκων και εντεροκόκκων

Παρατεταμένο ΡΑΕ-Εύκολο δοσολογικό σχήμα

Δεν χρειάζεται παρακολούθηση της στάθμης

Μειονεκτήματα

Δεν έχει δραστικότητα στον πνεύμονα

Εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών

Πως θα επιλέξουμε μεταξύ αυτών?

- Οι επίσημες οδηγίες που προτείνουν τη βανκομυκίνη ως φάρμακο επιλογής γίνονται σεβαστές

ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα

- Για την πνευμονία από MRSA: λινεζολίδη
- Για τη βακτηραιμία: γλυκοπεπτίδια, δαπτομυκίνη, λινεζολίδη (προσοχή βακτηριοστατικό)
- Για τις λοιμώξεις μαλακών μορίων: λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, γλυκοπεπτίδια
- Για κατ'οίκον θεραπεία: τεϊκοπλανίνη, λινεζολίδη

Ίσως η χρήση τους εναλλάξ να έχει νόημα για την αποφυγή της πίεσης επιλογής

Ευχαριστώ