

Aus der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. Christian Hagl

**Daptomycin, ein neuartiges Lipopeptid Antibiotikum in
der Herzchirurgie: Erste klinische Erfahrungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Kiefer
aus
Burghausen
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Andres Beiras-Fernandez

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Jürgen Haas

Priv. Doz. Dr. Silvia Stojanov

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	9
1.1.	Geschichte	9
1.2.	Resistenzen & Vancomycin	11
1.3.	Daptomycin	13
1.3.1	Geschichte	13
1.3.2	Chemischer Aufbau	14
1.3.3	Wirkmechanismus	15
1.3.4	Pharmakokinetik	17
1.3.5	Keimspektrum	18
1.3.5.1	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>MRSA</i>)	19
1.3.6	Indikationen, Neben- und Wechselwirkungen	21
1.3.7	Resistenzen	24
1.4.	Klinischer Einsatz von Daptomycin in der Herzchirurgie	25
1.4.1	Katheterassoziierte Infektionen (ZVK)	25
1.4.2	Weichteilgewebeeinfektionen	26
1.4.3	Osteomyelitis	28
1.4.4	Schrittmacherinfektionen	30
1.4.5	Infektion von Fremdmaterial (Klappenprothesen, mechanisches Kreislaufunterstützungssystem)	32
1.4.6	Endokarditis als Grunderkrankung oder als Folge bei Infektionen und Bakteriämie	33

2.	Material und Methoden	35
2.1	Patienten	35
2.2	Evaluationstabelle	37
2.2.1	Allgemeine Patientendaten	37
2.2.2	Individuelle Patientendaten	38
2.2.3	Laborwertbestimmung	41
2.2.4	Antibiotische Therapie	43
2.2.5	Aktuelle Infektion	44
2.2.5.1	Infektionsherd	44
2.2.5.2	Diagnosekriterien	45
2.2.5.3	Chirurgische Intervention	45
2.2.5.4	Empirische Therapie	46
2.2.6	Dosierung	47
2.2.7	Krankenhausaufenthalt des Patienten	48
2.2.8	Poststationärer Verlauf	50
2.2.9	Outcome	51
2.2.9.1	Outcome-Kriterien	52
2.2.10	Nebenwirkungen	54
2.3	EU-CORE-Studie	55
2.4	Statistik	57
3.	Ergebnisse	58
3.1	Demographische Beschreibung	58
3.2	Infektsituation	63
3.2.1	Infektionsherd	63
3.2.2	Keimnachweise	65
3.2.3	Keimspektrum	67

3.2.4	Sekundärinfektion	69
3.2.5	Indikationsstellung	70
3.3	Therapiedaten	70
3.3.1	Dosierung von Daptomycin	70
3.3.2	Chirurgische Interventionen	71
3.3.3	Therapiedauer von Daptomycin und Verbesserung der Infektion	73
3.3.4	Outcome und Therapieerfolg	74
3.4	Sicherheitsaspekte	76
3.4.1	Kreatinin-Clearance	77
3.4.2	Kreatinkinase	80
3.4.3	Leukozyten	82
3.4.4	Dialyse	84
3.4.5	Unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen	85
3.5	Subgruppenanalyse	86
3.5.1	Patienten mit infizierten Kathetern (arteriell und venös)	86
3.5.1.1	Demographie	86
3.5.1.2	Infektsituationen	87
3.5.1.3	Therapiedaten	90
3.5.1.4	Sicherheitsaspekte	91
3.5.2	Patienten mit sternalen Wundinfektionen	96
3.5.2.1	Demographie	97
3.5.2.2	Infektsituationen	98
3.5.2.3	Therapiedaten	100
3.5.2.4	Sicherheitsaspekte	101

4.	Diskussion	104
4.1	Gesamtpatientenkollektiv	109
5.	Zusammenfassung / Summary	116
6.	Literaturverzeichnis	120
7.	Anhang	131

Abkürzungsverzeichnis

S./Staph. - Staphylococcus

MRSA - Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

MRSE - Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis*

NaCl - Natriumchlorid

VISA - Vancomycin-intermediärer *Staphylococcus aureus*

VRSA - Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus*

FDA - Food and Drug Administration

Ca²⁺ - Calcium-Ion

K⁺ - Kalium-Ion

DNA - Desoxyribonukleinsäure

RNA - Ribonukleinsäure

Strep. - Streptococcus

Subsp. - Subspecies

cSSSI - complicated skin and skin structure infection

COPD - Chronic obstructive Pulmonal disease

ZVK - Zentralvenöser Katheter

AICD - automatischer intermittierender cardioverter
Defibrillator

VAD - Ventricular assist device

CABG - coronary artery bypass graft

NYHA - New York Heart Association

TEE - Transesophageal Echocardiographia

HAI - Health care associated Infection

CDC - Centers for Disease Control

KHK - Koronare Herzkrankheit

CK - Kreatinkinase

CT - Computertomographie

EU-CORE - Europäische Cubicin-Outcomes-Registry

NSAID - nonsteroidal antiinflammatory drug

MRSE - Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis*

CRP - C-reaktives Protein

SWI - Sternale Wundinfektion

MIC - Minimale Hemmkonzentration

E. - Enterococcus

GISA - Glykopeptid-intermediärer *Staphylococcus aureus*

CoNS - Koagulase-negative Staphylokokken

VRE - Vancomycin-resistente Enterokokken

HWZ - Halbwertszeit

i.v. - intravenös

1. Einleitung

1.1. Geschichte

Vor der Entdeckung antibiotisch wirksamer Substanzen stellten bakterielle Infektionen für die Ärzte eine große Herausforderung dar, weil es bis zur Entdeckung des Penicillins 1928 durch Alexander Fleming keine Medikamente gab, die Bakterien abtöten konnten.[1] Die ersten Infektionen mit Staphylokokken wurden 1880 von einem schottischen Chirurgen namens Ogston beschrieben, der in diversen Eiterungsprozessen seiner Patienten traubenförmig angeordnete Kolonien von Bakterien beschrieb, die er *Staphylococcus* benannte.[2] Die Staphylokokken wurden vier Jahre später durch den Göttinger Chirurgen Rosenbach aufgrund der Pigmentierung ihrer Kolonien auf Agarmedien weiterklassifiziert in gelb (*Staph. pyogenes aureus*) - und weißpigmentierte (*Staph. pyogenes albus*) Staphylokokken.[3] Erst 42 Jahre später, im Jahr 1926 erkannte v. Darány den Unterschied zwischen pathogenen und harmlosen Staphylokokken, die Plasmakoagulaseaktivität. Dadurch wurde klar, dass *Staph. aureus* mit Plasmakoagulaseaktivität die pathogene Variante der Staphylokokken darstellt [4]. Mit Beginn des Zweiten Weltkrieges verlagerte sich fast die gesamte Forschung und Produktion von Antibiotika in

die USA, woraus ein schneller und großflächiger Einsatz dieser neuen Substanzen resultierte. Dort wurden Schimmelpilze gezüchtet, die effizienter in der Produktion des Penicillins waren und so gelangte es schnell in großen Mengen auf den offiziellen Markt.[5] Dadurch wurden viele Menschen mit Infektionen unterschiedlichster Genese mit der neuen Substanz Penicillin behandelt. In diesem Zuge konnte man viele Menschen mit bakteriellen Infektionen heilen, die anderenfalls verstorben wären. Die initiale Euphorie für die neue Substanzklasse der staphylokokkenwirksamen Antibiotika währte jedoch nicht lange, denn durch den häufigen und großzügigen Gebrauch konnte man schon 1944, nur 16 Jahre nach Entdeckung des Penicillins, die ersten Resistenzen gegen Penicillin feststellen und wenig später gelang es auch, die Ursache herauszufinden: Die Bakterien hatten sich Penicillinasen angeeignet.[6] Erst 1956 stand mit Methicillin wieder eine Substanz zur Verfügung, die staphylokokkenwirksam war, jedoch stabil gegen Penicillinasen. Jedoch schon zwei Jahre später wurden Bakterien isoliert, die auch gegen Methicillin resistent waren (*MRSA*).[7] Seit damals hat sich das Auftreten von *MRSA* und auch von Methicillin resistenten *Epidermidis-Staphylokokken* (*MRSE*) stetig vermehrt und so sind diese Keime heute schon für mehr als 60% der nosokomialen Infektionen in den USA verantwortlich.[8]

In Deutschland betrug die Anzahl der isolierten Methicillin-resistenten Aureus-Staphylokokken im Jahr 2004 22,6%. [9]

1.2. Resistenzen & Vancomycin

Eines der Hauptprobleme der modernen Medizin ist die vermehrte Resistenzentstehung bei Bakterien durch den zu liberalen und teilweise sogar falschen und unnötigen Einsatz von Antibiotika in der ambulanten (und auch stationären) Behandlung. [10] Heutzutage sind es vor allem die multiresistenten grampositiven Staphylokokken wie zum Beispiel *S. aureus* die im klinischen Alltag Schwierigkeiten bereiten, denn diese können sowohl in hypertoner Salzlösung (NaCl 10%) als auch bei Temperaturen von bis zu 60°C länger als 10 Minuten überleben. Außerdem können sie bis zu 70 Tage in kontaminiertem Eiter aushalten. [9] 1956 wurde ein erstes Antibiotikum entdeckt, das gegen Methicillin-resistente Staphylokokken wirkt: Das von *Streptomyces orientalis* produzierte Vancomycin. Dies ist ein trizyklisches Glykopeptid und wurde 1958 auf den Markt gebracht. Vancomycin stellte jahrzehntelang das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von multiresistenten Staphylokokken dar. [11] Limitiert wird die Anwendung von Vancomycin v.a. durch seine Pharmakodynamik und sein Nebenwirkungsprofil. Das Nebenwirkungsspektrum von

Vancomycin reicht von Nephro- über Ototoxizität bis hin zur Immunthrombozytopenie.[12, 13] Außerdem erreicht Vancomycin in bestimmten Geweben keine ausreichend hohen Konzentrationen um die Erreger zuverlässig abzutöten und ist zudem schwierig zu dosieren, so dass häufige Spiegelkontrollen notwendig sind.[14-16] Diese Unterschiede bei der Gewebegängigkeit von Vancomycin in unterschiedlichen Gewebetypen wiederum führt dort wo der nötige Wirkspiegel zum zuverlässigen Abtöten der Bakterien nicht erreicht wird zur Selektion Vancomycin-resistenter Keime, die vor allem in den letzten Jahren gehäuft beobachtet werden.[17] So isolierte man 1996 den ersten Vancomycin-intermediären *S. aureus* (VISA) und vor kurzem sogar schon einen komplett Vancomycin-resistenten *S. aureus* (VRSA).[18, 19]

All diese Fakten haben dazu geführt, dass in der klinischen Forschung immenser Aufwand betrieben wird, um gegen diese immer überlebensfähigeren Keime, neue Antibiotika herzustellen, die hocheffektiv und sicher wirken. In diesem Zuge wurden in den letzten Jahren vier neue Substanzen zugelassen, nämlich Tigecyclin, Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin und Daptomycin.

Diese Arbeit beschreibt den Einsatz von Daptomycin in der Herzchirurgie.

1.3. Daptomycin

1.3.1 Geschichte

Daptomycin wurde ursprünglich schon 1980 entdeckt und zu dieser Zeit schon Studien unterzogen.[20] Damals wurde das Medikament den Patienten zweimal am Tag in einer Dosierung von 4mg/kg Körpergewicht verabreicht. Dieser Applikationsmodus führte im Rahmen zweier Studien bei den Patienten zu einer starken Erhöhung der Kreatinphosphokinase, die als Skelettmuskeltoxizität mit konsekutiver Rhabdomyolyse interpretiert wurde. Aufgrund dieser heftigen und damals unerwarteten Nebenwirkungen wurden die Studien 1991 abgebrochen und mit Daptomycin keinen weiteren Forschungen betrieben.[20] 1997 dann begann man erneut an Daptomycin zu forschen und 1999 wurden neue klinische Studien mit erhöhten Dosisintervallen initiiert.[13, 19] Dies erwies sich als praktikabler und besser verträglich für die Patienten als in den früheren Studien um 1980 und deshalb wurde Daptomycin 2003 von der FDA zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichteilgewebeeinfektionen zugelassen. Im Mai 2006 wurde die Therapiezulassung für Daptomycin in den USA um *Staph. aureus* Blutstrominfektionen und Rechtsherzendokarditis erweitert, in Europa erfolgte die Zulassung für diese Indikation im September 2007.[9]

1.3.2 Chemischer Aufbau

Daptomycin ist eine relativ neue antibiotische Wirksubstanz, die vor allem gegen grampositive Keime, und auch speziell gegen multiresistente Stämme dieser Keime wirkt.

Daptomycin wurde ursprünglich als Fermentationsprodukt des Bakteriums *Streptomyces roseosporus* isoliert, und gehört zu den zyklischen Lipopeptiden. Der Handelsname des Wirkstoffes ist Cubicin© (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland). Der chemische Name dieser Substanz lautet: N-decanoyl-L-tryptophyl-D-asparaginyll-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine E1-lactone. Die chemische Strukturformel lautet $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ und ist in Abbildung 1 dargestellt.

Depolarisation der Zellmembran und begünstigt den Efflux von Zellkomponenten. Durch die schnelle Depolarisation kommt es zu einer raschen Hemmung der makromolekularen Synthese (Proteine, DNA, RNA) und zum Zelltod des Bakteriums bei noch erhaltener Zellstruktur.[22] Durch diesen Mechanismus wird die Exotoxinfreisetzung die bei der Lyse von Bakterien, z.B. durch Penicillin, entsteht niedrig gehalten, wodurch es beim Einsatz dieses Antibiotikums seltener zu Gewebeschädigungen und Entzündung (z.B. Herxheimer-Reaktion) kommt.[23]

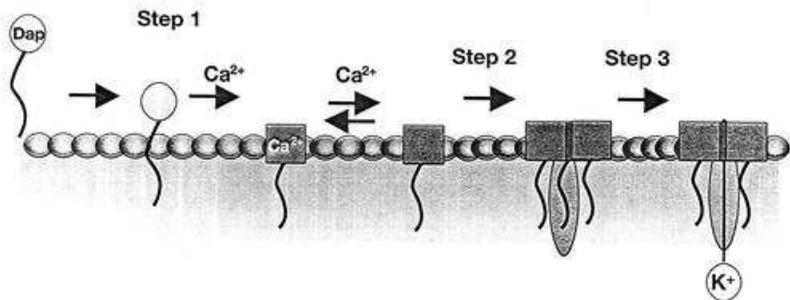


Abb.2: Schema des Daptomycinwirkungsmechanismus

Schritt 1: Insertion des lipophilen Schwanzes (Dap)

mittels Ca^{2+} in die Zellmembran

Schritt 2: Porenbildung aus mehreren

Daptomycinmolekülen

Schritt 3: Kaliumausstrom aus der Zelle

(=> Depolarisation) [24]

1.3.4 Pharmakokinetik

Der eben beschriebene Wirkmechanismus vollzieht sich innerhalb von etwa einer Stunde, was eine extrem schnelle bakterizide Wirkung bedeutet.[25] Vancomycin und Rifampicin im Vergleich dazu wirken erst nach 24 Stunden bakterizid.[26] Durch diesen schnellen Ablauf ist Daptomycin eine nützliche Ergänzung zu anderen Substanzen in der Behandlung grampositiver Infektionen, vor allem wenn Vancomycin unangebracht ist oder es Resistenzprobleme gibt.[27] Zudem wirkt Daptomycin auf Bakterien auch in deren stationärer Wachstumsphase und wird in seiner Wirksamkeit, Wirkgeschwindigkeit und minimaler Hemmkonzentration im Vergleich zu anderen Antibiotika, wie zum Beispiel Cefepim, Imipenem und Tigecyclin, nicht durch ein hohes Inokulum beeinflusst, was die positiven Eigenschaften von Daptomycin noch verstärkt.[28]

Die Pharmakokinetik von Daptomycin ist linear und zeitunabhängig bei Dosen zwischen 4 und 12 mg pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden, wobei der Steady State mit der 3. applizierten Dosis erreicht wird und bei einem Verteilungsvolumen von 0,1 Liter/Kilogramm (=Plasma und interstitielle Flüssigkeit) dosisunabhängig ist. Die Halbwertszeit von Daptomycin beträgt 8-9 Stunden, wodurch die einmal tägliche Verabreichung genügt.[13] Da Daptomycin ein sehr hohes Molekulargewicht hat und ein großes Molekül ist, kann es die Darmmukosa nicht passieren. Aus diesem

Grund steht für Daptomycin keine orale sondern nur eine intravenöse Applikation zur Verfügung.[29]

Des Weiteren hat Daptomycin einen dosisabhängigen postantibiotischen Effekt für etwa 6 Stunden gegenüber *Staphylokokken*, *Streptokokken* und *Enterokokken*. Daptomycin hat eine Proteinbindungsrate von etwa 90% an Plasmaproteine, insbesondere an Albumin und wird bis auf geringe Anteile im Stuhl vollständig und nahezu unverändert über die Niere im Urin ausgeschieden, was die Notwendigkeit der Dosisreduktion bzw. die Erhöhung der Dosisintervalle bei einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min bei Patienten mit Nierenschäden oder Niereninsuffizienz (Verabreichung der normalen Dosis nur alle 48 Stunden) erklärt. In Konsequenz der vollständigen renalen Elimination ergibt sich eine niedrige Wechselwirkungsrate mit anderen Medikamenten, da Daptomycin nicht ins Cytochrom P450 Isoenzymssystem eingreift und somit auch für Patienten mit Lebererkrankungen bis Child B geeignet ist.[13]

Ein weiterer vorteilhafter Aspekt von Daptomycin besteht in seiner Aktivität in Biofilmen von Bakterien, wo es im Vergleich zu anderen antibiotischen Substanzen in seiner Bakterizidie kaum eingeschränkt wird.[30]

1.3.5 Keimspektrum

Daptomycin wirkt sowohl in vitro als auch in vivo gegen fakultativ grampositive Aerobier, wie zum Beispiel

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, vor allem auch *MRSA* und andere zunehmend antibiotikaresistente Stämme, wie zum Beispiel die inzwischen häufig beobachteten Vancomycin-resistenten oder Vancomycin-intermediären *Staph. aureus*-Stämme (*VRSA*, *VISA*); *S. epidermidis*, multiresistente koagulasenegative *Staphylokokken*, β -hämolyisierende *Streptokokken*, *Strep. agalactiae*, *Strep. dysgalactiae* (*subsp. equisimilis*) und *Strep. pyogenes*. [13, 31]

1.3.5.1 Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* (*MRSA*)

Den größten Nutzen verspricht man sich von der Anwendung von Daptomycin gegen *MRSA*, da dieser Keim aufgrund seiner Multiresistenz aktuell die größte Herausforderung bei der Behandlung von grampositiven Infektionen darstellt. Bei *S. aureus* muss man wie bei allen anderen Keimen auch zwischen einer nicht pathogenen Kolonisation und einer pathogenen, symptomatischen Infektion unterscheiden. Bei der Kolonisation ist das gesuchte Bakterium einfach auf der Haut und den Schleimhäuten des Patienten nachweisbar, führt aber zu keinerlei Symptomen. So sind beispielsweise etwa 10-40% der Bevölkerung asymptomatische Träger von *S. aureus*. [32] Beim Krankenhauspersonal sogar 45-65%. Etwa 1-6% dieser *S. aureus*-Träger ist mit *MRSA* kolonisiert und genau in dieser Gruppe ist innerhalb des Krankenhauses meistens der Überträger für nosokomiale *MRSA*-Infektionen

auf alte, immungeschwächte oder frisch operierte Patienten lokalisiert.[32] Zusätzlich zum Vorhandensein von vielen geschwächten Patienten hat der *MRSA* vor allem im Krankenhaus einen Selektionsvorteil, da durch den häufigen Einsatz von Antibiotika viele apathogene Keime abgetötet werden und *MRSA* selektioniert wird. [33] Dabei haben vor allem Risikopatienten, wie zum Beispiel Patienten auf Intensivstationen, chirurgische Patienten und Personen mit lange liegenden arteriellen oder venösen Zugängen ein erhöhtes Risiko, sich eine *MRSA*-Infektion zuzuziehen. [34] Dabei variieren die Infektionen die *MRSA* verursachen kann von Wundinfektionen über Pneumonien und Septikämien bis hin zu Endokarditiden. Das Hauptproblem von *MRSA* ist, dass dieser Keim nicht nur gegen Methicillin und β -Laktamantibiotika resistent ist, sondern auch gegen eine Vielzahl anderer Antibiotikasubstanzklassen wie zum Beispiel Aminoglykoside, Gyrasehemmer und Makrolide. So bleibt den behandelnden Ärzten nur die Möglichkeit, in der Therapie von *MRSA* auf das Mittel der Wahl, nämlich Vancomycin zurückzugreifen. Mit der stetigen Resistenzentwicklung in den letzten Jahren jedoch und durch den hohen Selektionsdruck in Krankenhäusern sind inzwischen auch Vancomycin-intermediäre und Vancomycin-resistente *MRSA*-Stämme identifiziert worden.

1.3.6 Indikationen, Neben- und Wechselwirkungen

Die Indikationen für die Daptomycin zugelassen ist, sind:

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen (=cSSSI), wie zum Beispiel Zellulitis, Abszesse, Infektionen bei diabetischem Fuß, chirurgische Nebeninfektionen), wobei als komplizierende Faktoren die Beteiligung von tiefem Weichteilgewebe, nötige chirurgische Intervention und Komorbidität des Patienten die ein Therapieansprechen verhindert, gelten.
- Staph. aureus-Bakteriämie, die mittels Blutkultur nachgewiesen wird.
- Infektiöse Rechtsherzendokarditis (Diagnose mittels Duke-Kriterien, Tabelle 1) [13]

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Daptomycin bei seinen Indikationen den klassischen Therapieregimes nicht unterlegen ist, da sowohl die Erfolgsraten, als auch das Therapieansprechen in den verschiedenen Testgruppen der Studien vergleichbar waren, genauso wie die unerwünschten Effekte. [35, 36] Wobei es bei den unerwünschten Effekten und möglichen Nebenwirkungen häufig schwierig ist, diese eindeutig auf die Gabe von Daptomycin zurückzuführen.[37] Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören bei Daptomycin vor allem gastrointestinale Beschwerden wie

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Obstipation, Reaktionen an der Einstichstelle und Kopfschmerzen.[13] Periphere neurologische Störungen und eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase wurden bei Patienten aus der Daptomycingruppe signifikant häufiger beobachtet als bei Patienten der Vergleichsgruppe.[36] Vor allem letztgenannte muss bei Patienten mit niedriger Clearance, Dialysepflichtigkeit und zusätzlicher Statin- Medikation häufiger kontrolliert werden, da sich in diesen Kombinationen unerwünschte Wirkungen öfters zeigen.[13] Jedoch wurden die Symptome der Nebenwirkungen bei Daptomycingabe alle als mild bis mäßig schwer klassifiziert, dauerten nur kurze Zeit an und waren ausnahmslos komplett reversibel obwohl die Verabreichung von Daptomycin fortgeführt wurde.[36]

Daptomycin ist gut kombinierbar mit anderen Antibiotikaklassen, v.a. mit β - Laktamen, Rifampicin und Gentamicin, mit denen es synergistisch wirkt.[13] Hier zeigten sich in Tests auch keine Kreuzresistenzen mit Vancomycin und Ampicillin. Zusätzlich zeigt Daptomycin keinerlei Interaktionen mit Aztreonam, Warfarin, Simvastatin und Probenecid. [13]

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1. Endokarditistypische Mikroorganismen in zwei separaten Blutkulturen: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus bovis</i> • <i>Streptococcus viridans</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Enterococcus</i> 	1. Prädisponierende Faktoren <ul style="list-style-type: none"> • Klappenfehler
	2. Fieber > 38° C
2. Persistierend positive Blutkulturen: <ul style="list-style-type: none"> • Blutkulturen in Abständen von 12 Std. • 3 oder die Mehrzahl von 4 separaten Blutkulturen in einem Zeitraum von mindestens 1 Std. 	3. Vaskuläre Phänomene <ul style="list-style-type: none"> • septische Embolien, Petechien, Splitterblutungen, Janeway-Läsionen, konjunktivale Blutung
	4. immunologische Phänomene <ul style="list-style-type: none"> • Osler-Knoten, Immunkomplex Glomerulonephritis, Roth-Flecken
3. Anzeichen für eine endokardiale Beteiligung: <ul style="list-style-type: none"> – positives Echokardiogramm <ul style="list-style-type: none"> • oszillierende intrakardiale Struktur • Abszess • neu-aufgetretene partielle Kunstklappendehiszenz – neu aufgetretene Klappeninsuffizienz – Aggravierung eines präexistierenden Klappengeräusches 	5. mikrobiologischer Nachweis <ul style="list-style-type: none"> • positive Blutkulturen, die nicht die Hauptkriterien erfüllen
	6. Echokardiographie <ul style="list-style-type: none"> • vereinbar mit infektiöser Endokarditis, jedoch werden die Hauptkriterien nicht erfüllt.

Tab.1: Duke-Kriterien bei infektiöser Rechtsherzendokarditis:
Bei diesen Kriterien gilt eine Endokarditis als wahrscheinlich wenn entweder zwei Haupt- oder ein Haupt- und 3 Nebenkriterien oder 5 Nebenkriterien zutreffen.

1.3.7 Resistenzen

Durch die oben beschriebene schnelle Bakterizidie erklärt sich auch die minimale Resistenzentwicklung die gegen Daptomycin beobachtet werden konnte. [38] So wurden seit der Zulassung von Daptomycin über 100.000 Patienten behandelt und nur 13 dieser Patienten wiesen eine Resistenz auf, die meistens damit zusammenhing, dass die Erreger sehr tief im Gewebe saßen und keine genügend hohe Antibiotikakonzentration erreicht werden konnte, sondern es zusätzlicher chirurgischer Therapiemaßnahmen bei diesen Patienten bedurft hätte.[38, 39] Bis heute konnte noch kein Daptomycin-spezifischer Resistenzmechanismus nachgewiesen werden. Ebenso waren die Spontanmutationsraten in vitro sehr gering, so lagen diese bei $<10^{-10}$ für *S. aureus* und bei $< 10^{-9}$ für *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* und *E. faecium*. [40]

Ebenfalls wichtig im Hinblick auf die Resistenzentwicklung ist die Tatsache, dass für Daptomycin nur eine intravenöse Applikationsform zur Verfügung steht, weshalb eine liberale Nutzung im ambulanten Bereich nicht zu erwarten ist.[29]

Ungeklärt bleiben aktuell Fragestellungen nach Anwendungen

in speziellen Patientenkollektiven und für seltene Indikationen, die erst nach einer längeren klinischen Erprobungsphase beantwortet werden können.[9]

1.4. Klinischer Einsatz von Daptomycin in der Herzchirurgie

1.4.1 Katheterassoziierte Infektionen (ZVK)

Alle Patienten die sich auf herzchirurgischen Stationen befinden werden mit einem Zentralen Venenkatheter versorgt um die intravenöse Zufuhr von Medikamenten und Volumen für einen längeren Zeitraum zu sichern. Diese Katheter sind anfällig für eine bakterielle Besiedelung im Laufe des oft lang andauernden Klinikaufenthalts dieser Patienten. [41] Die häufigsten Infektionsverursacher sind hierbei *Staphylococcus aureus* und *Staph. epidermidis*. [42, 43] Beide Keime können speziell unter den Bedingungen des stationären Krankenhausaufenthaltes eine relevante Rate an Methicillin-Resistenzen aufweisen.

Die Keime können die Katheter prinzipiell sowohl intraluminal, als auch extraluminal über Biofilmbildung besiedeln. In der perioperativen Situation spielen intraluminale Infektionen, wegen der eher kurzen Liegedauer der Katheter eine untergeordnete Rolle.[44]

Biofilme sind extrazelluläre Polymere die von Mikroorganismen gebildet werden und strukturelle Matrizen

bilden wobei Organismen an den Oberflächen anhaften und so das Vordringen von Antibiotika zur Zellwand verhindern. [45] Dies erschwert die Therapie Katheter-assoziiertes Infektionen zusätzlich, weil initial vor allem Glykopeptid-sensible *MRSA*-Stämme in diesen Biofilmen resistent werden und für Standardantibiotika nicht mehr angreifbar sind. [44] Als unmittelbare Folge davon entstehen bei diesen Patienten Katheter-assoziierte Bakteriämien. Um diese Komplikationen zu beherrschen, versucht man seit einiger Zeit die infizierten Katheter mit Antibiotika-Kombinationen (z.B. Minocyclin und Rifampin) zu beschichten oder Infektionen frühzeitig antibiotisch zu behandeln indem man alle 24 Stunden für 4 Stunden Antibiotika in den Katheter zugibt. [44]

Da alle Patienten, die sich herzchirurgischen Operationen unterziehen mit mindestens einem zentralvenösen Katheter versorgt werden und diese Katheter aufgrund häufig eher pragmatischer Gründe (häufige Blutentnahme, längerfristige Gaben intravenöser Substanzen mit dem Risiko der Thrombophlebitis) auch nach der intensivmedizinischen Betreuung belassen werden, stellt diese Infektion eine häufige Komplikation in diesem Patientenkollektiv dar.

1.4.2 Weichteilgewebeeinfektionen

Komplizierte Weichteilgewebeeinfektionen zu denen typischerweise tiefe Wundinfektionen, große Abszesse und infizierte Ulzera gehören werden meist durch grampositive

Erreger verursacht. [46] Dadurch manifestieren sich auch hier die Probleme, dass eben diese Erreger in der heutigen Zeit oft multiresistent sind und sich die Notwendigkeit ergibt, sichere und effektive alternative Therapien für solche Infektionen zu haben.[47] Hierzu wurde von 1999 bis 2001 eine Studie von Arbeit et al.[35] an 1092 erwachsenen Patienten durchgeführt, um die Sicherheit und Effektivität von Daptomycin bei komplizierten Haut- und Weichteilgewebeeinfektionen mit den Standardtherapien (Penicillinase-resistente Penicilline oder Vancomycin) zu vergleichen. Die Patienten wurden in die Daptomycin- und Vergleichsgruppen randomisiert und die Outcomes beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Daptomycin Therapie der Vergleichstherapie nicht unterlegen war, was Erfolgsraten und erneute oder persistierende Infektion bei einer Nachuntersuchung anbelangt. Auch die klinischen Outcomes und unerwünschte Nebenwirkungen (v.a. gastrointestinal) in Bezug auf Häufigkeit und Verteilung waren in beiden Gruppen vergleichbar, bzw. ähnlich. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Daptomycin sowohl klinisch als auch statistisch in Bezug auf Sicherheit und Effektivität mit jeder der beiden Standardtherapien bei komplizierten Haut- und Weichteilgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger vergleichbar ist und aus diesem Grund eine gute Behandlungsalternative für Patienten mit diesem Krankheitsbild darstellt. [35]

Adipositas und Diabetes sind bekannte Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und deshalb als Nebendiagnosen bei vielen Patienten auf herzchirurgischen Stationen anzutreffen.[48] Jedoch sind Adipositas und Diabetes zugleich Risikofaktoren für das Auftreten von (postoperativen) Wundinfektionen.[49] Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung sind vorbekannte COPD, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz, Immunsuppression und Dauer des Krankenhausaufenthalts vor dem chirurgischen Eingriff.[50, 51] Dies erklärt, dass nach großen herzchirurgischen Eingriffen, wie z.B. einer Sternotomie oder einer offenen Saphenektomie, die ein großes Gewebetrauma für den herzchirurgischen Patienten bedeuten, 1-3% der Patienten eine Wundinfektion bekommen.[52] Aktuell ist die Rolle von Daptomycin im Bereich der Wundinfektionen in der Herzchirurgie noch unklar, aber es wird sich im Laufe der nächsten Jahre zeigen, inwiefern dieses neue Antibiotikum einen Stellenwert bei diesen Infektionen bekommt.

1.4.3 Osteomyelitis

Osteomyelitis ist eine gefürchtete Komplikation bei Patienten mit komplizierten Weichteilinfektionen, die wenn sie nicht rechtzeitig und gezielt antibiotisch und zusätzlich chirurgisch (mit Debridement und Drainage) behandelt wird eine hohe Mortalität aufweist. Die Osteomyelitis des Sternums ist deswegen sehr gefürchtet, da sie sich leicht zu einer

Mediastinitis ausweiten kann. Die postoperative Mediastinitis ist mit einer dramatisch hohen Mortalität vergesellschaftet. Da eine Osteomyelitis aus einer Weichteilgewebeeinfektion hervorgeht ist logischerweise auch hier *Staph. aureus*, insbesondere *MRSA* der problematischste Keim.[53] Jedoch beklagen Kliniker immer öfter Resistenzen oder nur noch vermindertes Ansprechen gegenüber Vancomycin, was die Therapie von Osteomyelitiden im klinischen Alltag immens erschwert. [53] Aus diesem Grund haben Owens et. al [46] die Ergebnisse der **Cubicin**© (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland) **Outcomes Registry and Experience 2004** retrospektiv betrachtet und Informationen über Patienten gesammelt die im Rahmen dieser Studie bei Osteomyelitis mit Daptomycin behandelt wurden. Die Ergebnisse stützen die Vermutung, dass Daptomycin auch bei Osteomyelitiden auf Grund von komplizierten Weichteilinfektionen eine sichere und effektive Alternative zu gängigen Antibiotika ist. Jedoch ist Daptomycin hierfür noch nicht zugelassen und es fehlen große prospektive Studien um hier die Vergleichbarkeit eindeutig zu zeigen. Es wurde jedoch sicher nachgewiesen, dass die Versagerraten von 24% auf 5% senkbar sind, wenn zusätzlich zur antibiotischen Therapie eine chirurgische Wundsanierung angestrebt wird. [46]

1.4.4 Schrittmacherinfektionen

In den letzten Jahren wurden bei immer mehr Menschen in immer mehr Kliniken Schrittmacher-Operationen durchgeführt. 2005 wurde 65447 Personen in Deutschland ein Schrittmacher erstimplantiert. Bei 17040 Personen wurde ein bereits vorhandener Schrittmacher ausgetauscht.[54] Infektionsraten an den Schrittmachern variieren in verschiedenen Studien. Die Infektionsraten werden zwischen 0,13% bis zu 19,9% angegeben. Dies ist ähnlich bei automatischen intermittierenden cardioverter Defibrillatoren (AICD), wo Infektionsraten zwischen 0,7% und 1,2% angegeben werden.[55-60] Hierbei kann die Infektion jeden Teil des Schrittmachers betreffen, von der Tasche über den Elektrodenverlauf bis hin zum Ansatz der Elektroden am Endokard (valvulär oder subvalvulär) (siehe Tabelle 2).

Häufig entstehen bei infizierten Schrittmachern oder AICDs sekundär durch diese Infektionen eine akute bakterielle Endokarditis (bevorzugt an den Trikuspidalklappen) oder eine Bakteriämie, die die Behandlung der Infektion erschweren und verlängern.[61] Endokarditiden die durch infizierte Schrittmacher oder AICD´s entstehen machen 10% aller Device- Infektionen aus.[62] In einigen Studien wurde inzwischen gezeigt, dass es bei der Therapie dieser Infektionen nicht genügt antibiotisch zu behandeln sondern dass die wichtigste Säule der Therapie die zusätzliche, chirurgische Entfernung des infizierten Materials ist.[63, 64]

Auch hier sind die Erreger der Infektionen häufig grampositive Staphylokokken, insbesondere *MRSA* und *MSSA*, was die Therapie oftmals erschwert und den Einsatz neuartiger Substanzen wie Daptomycin erforderlich macht. Nach erfolgreicher multimodaler Behandlung der Infektion kann der Schrittmacher dem Patienten unter Antibiotikaphylaxe dann, für gewöhnlich auf der gegenüberliegenden Seite, wieder implantiert werden. [45]

Fremdkörper	Infektionsrate, %
Intrakardiale Schrittmacher (vorübergehend und dauerhaft implantiert)	0.13–19.9
Defibrillatoren	0.00–3.2
LVADs	25–70
Komplett künstliche Herzen	Noch nicht hinreichend untersucht
Ventrikuloatriale Shunts	2.4–9.4
Pledgets	Selten
Verschlüsse für offenen ductus arteriosus Botalli (untersucht in den USA: Plugs, Doppelschirmchen, Buttons, Discs, Embolisations-Coils)	Selten
Verschlüsse für Vorhof- und Kammerseptumdefekte (Bard clamshell occluders, Scheiben, Knöpfe, Doppelschirmchen)	Selten
Conduits	Selten
Patches	Selten

Arteriell	
Periphere Gefäßstents	Selten
Gefäßtransplantate, einschließlich Hämodialyse	1.0–6
Intraaortale Ballonpumpen	≤5–26
Angioplastie/Angiographie-assoziierte Bakteriämien	<1 (Verwendung eines Verschlusses ≤1.9%.)
Koronararterienstents	Selten
Patches	1.8
Venös	
Vena cava Filter	Selten

Tab.2: Fremdmaterial-Infektionsraten aus Baddour et al. [60]

1.4.5 Infektion von Fremdmaterial (Klappenprothesen, mechanisches Kreislauf-unterstützungssystem)

Patienten mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen (ventricular assist devices [VAD]), die auf eine Herztransplantation warten haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen dieser Systeme. Zusätzlich prädestinieren Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas, lange Hospitalisierung vor der Operation und eine hohe NYHA-Klasse solche Patienten zum Erwerb nosokomialer, multiresistenter Keime wie *MRSA* oder sogar *VRSA*. [65] Schätzungen zufolge bekommen mehr als 35% (Tabelle 2) der Patienten die ein VAD eingesetzt bekommen eine Infektion mit multiresistenten Keimen, vor allem *S.aureus*, Koagulase-

negative Staphylokokken (*Staph. epidermidis*) oder Pilzen, die dann besonders schwer behandelbar sind und oft auch zu Bakteriämien und Endokarditiden führen.[66]

Ebenso bei Patienten mit Klappenersatz, prothetischer Klappenendokarditis und perivalvulärem Aortenabszess sind die hauptverantwortlichen Erreger *S.epidermidis*, *MSSA* und *MRSA*. Standardtherapie bisher ist die chirurgische Sanierung mit Abszessdrainage in Kombination mit Vancomycin. Jedoch auch hier wird zunehmend beobachtet, dass Vancomycin als Therapie der ersten Wahl aufgrund multipler Resistenzen versagt. Diese Beobachtungen führen zu der Notwendigkeit, auch hier alternative Antibiotika wie Daptomycin einzusetzen. [67]

Es gibt sogar einen Fallbericht bei dem ein Patient mit prothetischer Klappenendokarditis und Aortenringabszess in Kombination mit *MRSA*- Bakteriämie die chirurgische Sanierung (Klappenersatz und Abszessdrainage) ablehnte und daraufhin nur mit Daptomycin therapiert wurde in der Hoffnung dadurch eine Eliminierung des Erregers aus dem Körper zu erreichen und der durch diese Maßnahme tatsächlich eine komplette Remission erlebt hat. [67, 68]

1.4.6 Endokarditis als Grunderkrankung oder als Folge bei Infektionen und Bakteriämie

Endokarditis und Bakteriämie weisen eine Mortalitätsrate zwischen 16 und 25% auf, da diese Erkrankungen meist von

hochresistenten Staphylokokken und Enterokokken ausgelöst wird. [69] Deshalb wurde Daptomycin 2006 von der FDA in den USA zugelassen bei Endokarditis (Rechtsherzendokarditis) und Bakteriämie ausgelöst durch grampositive Bakterien, insbesondere auch multiresistente Stämme wie *S. aureus*, da Studien bewiesen, dass Daptomycin den Standardtherapien (Vancomycin oder Antistaphylokokken-Penicillin + Gentamicin) nicht unterlegen ist. Hierfür wurden erwachsene Patienten, die mittels Duke-Kriterien (siehe Tabelle 1) und mindestens einer positiven Blutkultur innerhalb von zwei Tagen vor Therapiebeginn identifiziert wurden, 1:1 in Daptomycin- und Standardtherapie randomisiert. Die Patienten wurden beobachtet zu Beginn der Therapie, am Therapieende und 42 Tage später, wobei ihnen täglich Blutkulturen entnommen wurden bis diese negativ waren. Zusätzlich eine weitere Blutkultur zu Therapieende und eine letzte 42 Tage nach Therapieende. Zusätzlich wurde fünf Tage nach der ersten negativen Blutkultur ein TEE gemacht, die von unabhängigen Experten befundet wurde.

Ausgewertet wurden die Ergebnisse der Intention To Treat Population, wobei die Outcomes differenziert wurden als Erfolg oder Misserfolg (weiter bestehende klinische Symptome, fortbestehend positiver mikrobiologischer Erregernachweis, Tod, keine Blutkultur erhalten, Therapieabbruch). Das Ergebnis zeigte, dass die Erfolgsraten, die Therapieversager und auch die Nebenwirkungen (v.a. gastrointestinal) in beiden Gruppen ähnlich waren. Somit

kommen die Autoren der Studie zu dem Schluss, dass Daptomycin den Standardtherapieregimes bei Endokarditis und Bakteriämie nicht unterlegen ist und als gute Alternative bei *MRSA*- Infektionen dient. [36]

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Das herzchirurgische Patientengut setzt sich sehr häufig aus älteren Menschen mit multiplen Vorerkrankungen zusammen, die aufgrund dieser Faktoren oft auch immungeschwächt sind.[70] Deshalb ist genau diese Patientengruppe nach großen und traumatischen Eingriffen anfälliger für Infektionen als junge und vollständig immunkompetente Patienten. In dieser Altersgruppe nimmt die Leistungsfähigkeit der zellvermittelten Immunantwort ab, die Heilungsprozesse des Körpers vollziehen sich langsamer als bei jungen Menschen und auch die Durchblutung des Gewebes verringert sich zunehmend.[70] Durch diese Umstände ist es für Bakterien besonders leicht, sich in den Körpern und Wunden dieser Menschen auszubreiten.

Besonders betroffen vom Rückgang dieser oben genannten Funktionen sind Patienten mit chronischen Vorerkrankungen wie zum Beispiel Diabetiker, arterieller Verschlusskrankheit, Immunsupprimierte oder auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.[71] Genau diese Patienten haben ein erhöhtes

Risiko für komplikationsreiche Infektionen, vor allem, der Haut und der Weichteile.

Eine zusätzliche Herausforderung bei der Therapie von Infektionen dieser Patienten stellt die, aufgrund des Alters und unterschiedlicher Organdysfunktionen (z.B. Leber und Niere) deutlich differierende Pharmakokinetik- und Dynamik, dar. Aufgrund der ausgeprägten Dynamik der Organfunktion im perioperativen Verlauf kann es zumindest zum Teil zu Antibiotikafehldosierungen kommen.[72]

Zusätzlich zu diesen Problemen gilt es vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten zu berücksichtigen, dass hier auch die Verstoffwechslung und Ausscheidung der verabreichten Medikamente sowie auch die Absorption und die Verteilung nicht identisch sind mit der jüngerer Patienten. Aber auch jüngere Patienten die mit angeborenen Herzfehlern zur Welt kommen und schon in jungen Jahren etliche Operationen durchstehen mussten oder die unter Umständen sogar

herztransplantiert sind und deshalb Immunsuppressiva einnehmen müssen stellen in der Herzchirurgie eine nicht unerhebliche Risikogruppe für schwere Infektionen dar.

Aufgrund all dieser Faktoren die das Infektionsgeschehen maßgeblich beeinflussen ist es bei diesen Patienten besonders wichtig, vor allem bei langen Liegezeiten und nach schweren Operationen regelmäßig die Entzündungszeichen zu kontrollieren und eine intensive Wundkontrolle (Rötung,

Schmerz, Schwellung oder Überwärmung) zu betreiben. Wenn die Patienten trotzdem eine Infektion bekommen muss man rechtzeitig reagieren und schon vor Erhalt der Ergebnisse der Keimbestimmung eine kalkulierte antibiotische Therapie beginnen und diese dann gegebenenfalls nach Erhalt der Erregerbestimmung an das Keimspektrum anpassen. Wenn die Infektion stark ausgeprägt ist, ist es vor allem bei schwer und chronisch kranken Patienten von immenser Wichtigkeit, schon am Beginn der Infektion eine zusätzliche chirurgische Sanierung der infizierten Stellen vorzunehmen (Debridement) um die weitere Ausbreitung und fortschreitende Nekrotisierung des Gewebes zu verhindern und den Heilungsprozess optimal zu fördern.[70]

2.2 Evaluationstabelle

Um alle erforderlichen Daten für die Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daptomycin genau zu erfassen, wurde eine Tabelle entworfen die alle für die Beurteilung von Daptomycin relevanten Parameter enthält. Diese Tabelle wurde in digitaler Form für jeden einzelnen Patienten dezidiert ausgefüllt und statistisch ausgewertet.

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Im Zuge der Prüfung von Daptomycin auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei herzchirurgischen Patienten wurden in

der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik in Großhadern 49 Patienten und Patientinnen mit Daptomycin behandelt. Dabei handelte es sich bei 89,8% (n=44) unserer Patienten um Männer und bei 10,2% (n=5) um Frauen. Die Patienten waren im Durchschnitt 61,57 Jahre alt (20-86) und 80,60 kg (57kg-124kg) schwer. Die Demographie ist in Tabelle 3 dargestellt.

Anzahl	Männer	Frauen	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]
49	44	5	61,57(20-86), SD:14,53	80,60(57kg-124kg), SD:14,066

Tab.3: Patienten Demographie

2.2.2 Individuelle Patientendaten

A. Aufenthaltsort des Patienten vor Therapiebeginn

Diese Information ist wichtig, da man daraus unter Umständen schon einen ersten Rückschluss auf die Infektionsursache ziehen kann. Denn wenn der Patient unmittelbar vor Therapie in einem Pflegeheim oder einem Krankenhaus war, ist es wesentlich wahrscheinlicher, dass er mit einem Problemkeim wie oder anderen multiresistenten Erregern besiedelt ist, als wenn er sich zu diesem Zeitpunkt in der Allgemeinheit aufgehalten hat. Außerdem liegt per definitionem eine nosokomiale, oder auch Healthcare-associated Infektion (HAI) vor, wenn der Patient schon länger als 3 Tage im

Krankenhaus ist und vorher (bei Aufnahme) keine Anzeichen einer Infektion gezeigt hat (CDC-Definition, siehe Tabelle 4).[73] Dieser Umstand spielt insofern eine Rolle, dass nosokomiale Infektionen eine höhere Mortalitätsrate aufweisen als ambulant erworbene Infektionen und dass sich die Behandlung eben wegen der weit verbreiteten Multiresistenz in Krankenhäusern schwieriger, kostenintensiver und zeitaufwändiger gestaltet.[74]

Endogene Infektionsquellen	Exogene Infektionsquellen
<ul style="list-style-type: none"> • Haut • Nase • Mund • GI-Trakt • Vagina 	<ul style="list-style-type: none"> • Pflegepersonal • Pflegezubehör • Besucher • Medizinische Geräte • Krankenhausumgebung
Klinische Feststellung einer nosokomialen Infektion durch: <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung der Infektionsstelle • Zu Rateziehen alter Patientenakten • chirurgische Diagnose 	
Nicht-nosokomiale Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> • Komplikation oder Ausbreitung einer vorbestehenden Infektion • Reaktivierung einer latenten Infektion • transplazentare Infektionen 	

Tab.4: CDC-Definition nosokomiale Infektion

B. Vorerkrankungen des Patienten

Wichtig sind in diesem Hinblick vor allem chronische Vorerkrankungen wie zum Beispiel Diabetes, COPD,

angeborene und erworbene Herzfehler und Nierenerkrankungen. Letztere sind vor allem wichtig, da bei diesen Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss. Die Vorerkrankungen der beobachteten Patienten sind in Tabelle 5 dezidiert aufgeführt.

Vorerkrankung	Anzahl	Prozent
KHK	25/49	51,02%
Multimorbid	21/49	42,86%
Diabetes mellitus	15/49 (alle Typ II)	30,61%
Aortenstenose	11/49	22,45%
Mitralinsuffizienz	11/49	22,45%
COPD	4/49	8,16%

Tab.5: Vorerkrankungen der Patienten

C. Statinmedikation

Die Evaluation ob der Patient zusätzlich zu seiner Daptomycin-Therapie ein Statin (z.B. Simvastatin) verabreicht bekommen hat ist wichtig, weil bei der Kombination von Statinen mit Daptomycin besondere Vorsicht geboten ist im Hinblick auf eine Rhabdomyolyse mit konsekutiver Erhöhung der Kreatininphosphokinase und resultierender Nierenschädigung.[75] Denn schon die alleinige Gabe von Daptomycin kann zu Rhabdomyolyse führen, was durch die zusätzliche Gabe von Statinen noch um ein vielfaches verstärkt werden kann und zu schweren Komplikationen führen kann. Wenn diese Kombination nicht vermeidbar ist,

muss man sich schon vor der ersten Gabe über das vielfach erhöhte Risiko dieser Patienten bewusst sein und bei diesen den CK-Spiegel engmaschiger kontrollieren um gegebenenfalls frühzeitig intervenieren zu können.

D. Schwangerschaft

Die Schwangerschaftsangaben wurden erfasst, um schwangere Patientinnen vor der ersten Daptomycingabe zu erkennen und hier besondere Vorsicht walten zu lassen und ein zusätzliches Formular für Schwangere in klinischen Studien auszufüllen.

2.2.3 Laborwertbestimmung

A. Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die absolute Kreatinin-Clearance (in ml/min) sowohl vor Therapiebeginn als auch nach Therapieende bestimmt. Des Weiteren wurde auch die Dialysepflichtigkeit des Patienten vor und nach Therapie beurteilt. Wenn eine Dialysepflichtigkeit bestand, wurde spezifiziert, welche Form der Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse, kontinuierliche Nierenersatztherapie) angewandt wurde, damit ersichtlich wird, ob dies eine kurzfristige oder nur eine Einmaldialyse war oder ob die Patienten dauerhaft auf die Hämofiltration angewiesen sind.

B. Kreatinkinase

Kreatinin ist ein Produkt, das beim Abbau von Skelettmuskelfasern entsteht und über die Niere ausgeschieden wird. Bei einem massiven Abbau von Skelettmuskelfasern spricht man von Rhabdomyolyse. Dies ist vor allem im Vergleich zu anderen Antibiotika eine der häufigeren Nebenwirkungen die bei der Einnahme von Daptomycin auftreten.[36] Wenn es im Rahmen der Verabreichung von Daptomycin zu einer Rhabdomyolyse kommt, kann es durch eine Anhäufung des Kreatinins in den Nierentubuli, was zu einer Verstopfung dieser führt, zu einem akuten Nierenversagen kommen, da die Niere diese Abbauprodukte nicht schnell genug in so großen Mengen ausscheiden kann. Genau deshalb wurden die Kreatinkinase-Spiegel regelmäßig (vor, während und auch nach der Therapie) bestimmt, um bei einer Erhöhung möglichst früh intervenieren zu können und diese Komplikation zu vermeiden.

C. Neutrophile Granulozyten

Die durch Daptomycin verursachte Neutropenie ist zwar keine häufige Nebenwirkung aber sie ist eine der gravierendsten die in Kombination mit der Verabreichung dieses Medikaments einhergehen können. Deshalb wurde die Anzahl der Neutrophilen während der Therapie konsequent überwacht.

2.2.4 Antibiotische Therapie

A. Antibiotikaallergien und Kontraindikationen

In diesem Punkt wurde erfasst, ob der Patient gegen Antibiotika allergisch ist, oder ob bestimmte Substanzen aufgrund einer Vorerkrankung oder ähnlichem bei ihm kontraindiziert sind. Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Penicillin zum Beispiel muss man wissen, dass durch diese Allergie eine Kreuzallergie auf Cephalosporine und Amoxicillin besteht und diese Substanzen auf keinen Fall verabreicht werden dürfen, um im schlimmsten Falle einen anaphylaktischen Schock zu vermeiden.

B. Vorangegangene Antibiotikatherapie

Dieser Abschnitt erfasst, ob der Patient vor Daptomycingabe schon ein oder mehrere andere Antibiotika erhalten hat und wenn ja, wie lange er diese bekommen hat und ob sie innerhalb von 48 Stunden vor der ersten Verabreichung von Daptomycin noch gegeben wurden. Diese Informationen lassen Rückschlüsse auf den Erreger zu, bzw. auf die Resistenzen oder erhöhte Empfindlichkeitsschwellen der Erreger, wenn diese Antibiotika verwendet oder abgesetzt wurden. Zusätzlich kann man bei Kombinationen von anderen Antibiotika mit Daptomycin eventuell eine synergistische Wirkung beobachten. Oder im negativen Fall könnte man herausfinden, ob die Kombination neue oder schwerere Nebenwirkungen als erwartet hervorruft.

2.2.5 Aktuelle Infektion

A. Primär-/Sekundärinfektion

Hierbei ist es wichtig, anzugeben, ob der Patient ausschließlich an einer Primärinfektion leidet, oder zusätzlich eine Sekundärinfektion (z.B. Pilzinfektion) hat, um gegebenenfalls breiter antibiotisch oder zusätzlich antimykotisch zu therapieren.

2.2.5.1 Infektionsherd

Bei der Angabe des Infektionsherdes wird die genaue anatomische Lage der Primär- und gegebenenfalls Sekundärinfektion erfasst (Kopf, obere Extremität, Brust, Rücken, Untere Extremität, Herzklappe, Fremdkörper, Blut, Sputum) (Tab.6).

Intravenöser Zugang	32,7% (n=16)
Kein Herd gefunden	18,4% (n=9)
Sternumwunde	16,3% (n=8)
Sputum	6,1% (n=3)
Klappenendokarditis	6,1% (n=3)
Blut	6,1% (n=3)
Andere Herde	6,1% (n=3)
Schrittmacher	4,1% (n=2)
Intraarterieller Zugang	4,1% (n=2)

Tab.6: Primärinfektion

2.2.5.2 Diagnosekriterien

Für die Diagnosestellung wurden verschiedene klinische und laborchemische Anzeichen als Diagnosekriterien angewandt. Diese sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Invasive devices	30,6% (n=15)
Abstrich	28,6% (n=14)
Symptome und klinische Anzeichen	20,4% (n=10)
Blutkulturen	12,2% (n=6)
Echokardiographie	6,1% (n=3)
Andere Kriterien (CT-Scan)	2,0% (n=1)

Tab.7: Diagnosekriterien

2.2.5.3 Chirurgische Intervention

Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Information, ob am Patienten im Rahmen der Infektionsbehandlung eine chirurgische Intervention durchgeführt wurde.

Das Spektrum der chirurgischen Interventionen wird in Tabelle 8 abgebildet. Denn ein chirurgisches Eingreifen kann in vielen Fällen den Genesungsprozess beschleunigen, weil infiziertes Gewebe entfernt wird und dadurch das Antibiotikum nicht so tief ins Gewebe vordringen muss, was die Ausbreitung des Antibiotikums und seine Konzentration an der gewünschten Stelle fördert.[76] Des Weiteren kann man wenn chirurgisch inzidiert und eine Drainage gelegt wurde Abstriche aus dem Wundsekret aus der Drainageflüssigkeit entnehmen und die Wirksamkeit von Daptomycin an Ort und Stelle beurteilen.

Im Rahmen dieser Beobachtungen wurde am Klinikum Großhadern bei 30 Patienten (61,22%) eine chirurgische Intervention durchgeführt.

Fremdkörperentfernung	63,3% (n=19)
Kombinationseingriffe	13,3% (n=4)
Klappenersatz	10% (n=3)
Wunddebridement	6,7% (n=2)
Drainageeinlage	6,7% (n=2)

Tab.8: Chirurgische Interventionen

B. Daptomycintherapie

2.2.5.4 Empirische Therapie

Falls Daptomycin empirisch, das heißt, nach Erfahrungswerten des Arztes verabreicht wurde bevor Kulturergebnisse feststanden, wurde immer mit angegeben, welcher Keim in diesem Falle beim Patienten vermutet wurde. Denn wenn man zum Beispiel insbesondere auf Intensivstationen einen multiresistenten Keim wie *MRSA* oder *MSSA* vermutet, kann man die Ergebnisse der angelegten Kulturen nicht abwarten sondern muss zuvor empirisch therapieren und mit Erhalt der Kultur gegebenenfalls die Therapie modifizieren.

C. Keimbestimmung

Bei der Keimbestimmung der Erreger wurde dokumentiert, ob für die Primär- und gegebenenfalls auch die Sekundärinfektion des Patienten eine Keimbestimmung mittels Kulturen (Blut, Urin, Abstrich, Einsenden von Fremdmaterial) gemacht wurde und falls diese positiv ausfielen, wurde dokumentiert, welche Keime ursächlich für die Infektion waren und auf welche Antibiotika sie sensibel reagierten.

2.2.6 Dosierung

Bei der antibiotischen Therapie von Infektionen ist es wichtig zu beobachten, wie viel mg/kg Körpergewicht Daptomycin zu Beginn der Therapie verabreicht wurde und mit welcher Frequenz diese Dosis appliziert wurde, um eventuelle stärkere Nebenwirkungen auf höhere oder häufigere Dosen zurückführen zu können. Dementsprechend waren die Fälle von Rhabdomyolyse bei den ersten Versuchen der Therapie mit Daptomycin in den 80er Jahren als Daptomycin zweimal täglich verabreicht wurde wesentlich häufiger als heute, wo man eine Applikation pro Tag empfiehlt. Die Studienpatienten am Klinikum Großhadern erhielten in der Mehrheit 6mg/kg Körpergewicht einmal alle 24 Stunden. Damals war diese Nebenwirkung sogar so gravierend, dass sie zum Abbruch der Studien führte und Daptomycin damals nicht auf den Markt kam.[20] Zusätzlich muss man auch hier beachten, dass bei Patienten mit schon vor Therapie eingeschränkter

Nierenfunktion das Dosisintervall erhöht werden muss, also zum Beispiel statt 6mg/kg alle 24 Stunden, 6mg/kg alle 48 Stunden oder jeden dritten Tag.

Ebenso ist es essentiell, zu dokumentieren, wie viel mg/kg Körpergewicht Daptomycin am Ende der Therapie verabreicht wurde und mit welcher Frequenz diese Dosis appliziert wurde. Außerdem ist ersichtlich, ob Patienten durch die Gabe von Daptomycin oder zumindest während der Therapie mit Daptomycin eine Einschränkung der Nierenfunktion entwickelt haben und deshalb die Intervalle verlängert oder die Dosis reduziert wurde.

2.2.7 Krankenhausaufenthalt des Patienten

A. Dauer der Daptomycintherapie

Bei Erfassung der Therapiedauer des Patienten wird dokumentiert, wie lange der Patient im Umfeld des Krankenhauses Daptomycin verabreicht bekam.

B. Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdaten des Patienten dokumentieren, wie lange der Patient im Krankenhaus war, bevor mit der Daptomycintherapie begonnen wurde und wie lange sich die Liegedauer nach Therapieende gestaltete. Aus diesen Angaben lässt sich folgern, wie lange der Krankenhausaufenthalt insgesamt dauerte und wie viele Tage

davon auf die Zeit fielen in der der Patient nicht mit Daptomycin sondern vielleicht gar nicht auf eine Infektion oder mit anderen Antibiotika behandelt wurde. Daraus kann man Rückschlüsse ziehen auf die Wirksamkeit und Effektivität von Daptomycin, wenn ein Patient zum Beispiel schon mehrere Wochen im Krankenhaus verbracht hat, dann Daptomycin erhält und schon wenig später das Krankenhaus verlassen kann, ist anzunehmen, dass Daptomycin die Situation des Patienten verbessert hat. Vor allem wenn der Patient vorher schon andere antimikrobielle Substanzen erhalten hat, die keine Verbesserung seines Zustandes erzielen konnten.

C. Intensivstation

Des Weiteren wird erfasst, ob ein Patient Daptomycin im Rahmen einer Behandlung auf der Intensivstation verabreicht bekommen hat und wenn ja wie lange. Diese Frage ist insofern von Bedeutung, dass sich hier Fehler oder Verzerrungen der Ergebnisse bei der Auswertung ergeben können, weil Intensivpatienten meist schwerer krank sind und ein schlechteres Outcome haben als Patienten auf Normalstation.[77, 78]

Zudem sind Patienten auf Intensivstationen die Infektionen bekommen häufig mit multiresistenten Keimen besiedelt, die oftmals gar keine andere Behandlungsoption mehr zulassen als gleich mit neuen und breit wirksamen Mitteln gegen die Erreger vorzugehen.[78] Aber genau dadurch kann es bei Intensivpatienten zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen,

weil hier im Vergleich zu Normalstationpatienten mehr Leute mit Daptomycin behandelt werden und dadurch sehr viele Intensivpatienten ins untersuchte Kollektiv gelangen. Es kann dadurch also eine Selektionsbias entstehen, die im Rahmen des Bogens mit Hilfe der Frage nach Verabreichung von Daptomycin bei Intensivpatienten erfasst wird.

D. Antibiotikakombination

Dieser Punkt zeigt auf, ob und wenn ja, welche anderen Antibiotika mit Daptomycin kombiniert wurden und wie lange. Dadurch wird ersichtlich, wie breit gefächert die antibiotische Therapie ursprünglich angelegt war und wie lange sie breit blieb oder wie schnell durch Kulturergebnisse eine Verringerung des Spektrums möglich war.

2.2.8 Poststationärer Verlauf

A. Daptomycingabe poststationär

In der Beobachtung des poststationären Verlaufs der Patienten wird erfasst ob und wenn ja wie lange Daptomycin bei Patienten nach stationärem Aufenthalt verabreicht wurde. Dies ist ein wichtiger Punkt, um das Ordnungsverhalten der Ärzte in Bezug auf Daptomycin zu beobachten und zu sehen, wie viele es für notwendig erachten, dass die entlassenen Patienten noch Daptomycin bekommen anstatt sie mit einem anderen Antibiotikum abzudecken. Und auch, um zu sehen wie gut die Compliance der Entlassenen ist, täglich zum

Hausarzt oder ins Krankenhaus zu kommen um Daptomycin intravenös verabreicht zu bekommen.

B. Antibiotikakombination

Hierbei wurde erfasst, ob mit der poststationären Verabreichung von Daptomycin zusätzlich weitere antibiotische Substanzen verabreicht wurden und falls dies der Fall war, wie lange diese Kombination andauerte.

2.2.9 Outcome

A. Klinische Verbesserung

Im Bezug auf das endgültige Outcome der Patienten wurde das Hauptaugenmerk darauf gelegt, nach wie vielen Tagen nach Beginn der antibiotischen Therapie mit Daptomycin der Patient eine klinische Verbesserung zeigte.

Dies ist wichtig um aus einem genügend großen Kollektiv an Patienten errechnen zu können, nach wie vielen Tagen im Mittel die erste Besserung eintritt. Aus diesen Ergebnissen lassen sich dann für die Zukunft Erwartungswerte ermitteln, wann bei Patienten die mit Daptomycin behandelt werden eine Symptombesserung eintreten sollte und ab wann man von einem Therapieversagen spricht.

B. Endgültiges Outcome

Das Outcome der Patienten nach Beendigung der Therapie wurde unterteilt in cured und improved, was beides als

Therapieerfolg gewertet wurde und in failure und non-evaluable, was beides als Therapieversagen gewertet wurde.

2.2.9.1 Outcomekriterien

In Zusammenhang mit der Frage nach dem endgültigen Outcome des Patienten steht auch die Frage, welche Kriterien benutzt wurden, um den Outcome zu definieren. An dieser Stelle kann man dann auf die aktuellen Details der Infektion zurückgreifen und nachprüfen, ob die Definitionskriterien für die Identifizierung einer Infektion die gleichen sind wie die die herangezogen werden, wenn es darum geht festzustellen ob die Infektion ausgeheilt ist. Weiters kann man in Kombination mit der Anzahl an Tagen die es gedauert hat bis sich eine klinische Verbesserung beim Patienten eingestellt hat, einen Vergleich ziehen zu anderen Studien, wo Patienten mit der gleichen Erkrankung mit einem der Standardmedikamente behandelt worden sind und feststellen, welches Therapieregime wirksamer und effektiver ist. Bei 87,75% (n=43) der untersuchten Patienten konnte ein definitives Outcome eruiert werden.

Die herangezogenen Outcomekriterien sind in Tabelle 9 dargestellt.

Symptome	58,1% (n=25)
Abstriche + Symptome	23,3% (n=10)
Blutkulturen + Symptome	11,6% (n=5)
Blutkulturen + Abstriche + Symptome	7,0% (n=3)

Tab.9: Outcome-Kriterien

C. Beendigung der Daptomycintherapie

Bei Beendigung der Therapie wurde evaluiert, aus welchem Grund die Therapie mit Daptomycin beendet wurde. Das ist von großer Bedeutung, da man dadurch herausfinden kann, wie gut das Medikament wirkt und wie verträglich es im Vergleich zu seiner Wirksamkeit ist. So ist es zum Beispiel von Vorteil, wenn ein Patient die Therapie beendet, weil die Anzahl der vorgesehenen Gaben von Daptomycin erreicht wurde und die Behandlung erfolgreich war. Im Gegensatz dazu ist es unvorteilhaft, wenn ein Patient die Therapie aufgrund von schweren Nebenwirkungen abbrechen muss oder wenn der Arzt ein anderes Antibiotikum verordnen muss, weil mit Daptomycin alleine die Infektion nicht zu beherrschen ist oder die Daptomycintherapie versagt.

D. Antibiose nach Beendigung der Daptomycintherapie

Dieser Punkt wurde hinzugenommen, um festzustellen, ob der Patient nach der Therapie mit Daptomycin noch andere Antibiotika verabreicht bekommen hat und wenn ja, welche, für wie lange und warum genau. Hieran lässt sich sehr gut

feststellen, ob die Therapie mit Daptomycin ein Erfolg war oder ob es nötig war, nach Daptomycin noch weiterhin eine Antibiose zu verabreichen.

Zusätzlich kann man aus den Angaben der Gründe ersehen, ob die Daptomycintherapie erfolgreich war und ein Antibiotikum nur zur Prophylaxe einer erneuten Infektion noch weiter gegeben wurde, oder ob es sich eventuell sogar um eine neue, von der erstbehandelten unabhängige Infektion handelt, die mit dem ursprünglichen Pathogen nichts zu tun hatte und getrennt von der Daptomycintherapie behandelt wurde. Außerdem ist es in diesem Sinne auch möglich, dass bei Entlassung des Patienten von Daptomycin auf ein anderes Antibiotikum umgestellt wurde, welches der Patient zu Hause in Eigenregie oral einnehmen konnte, um nicht jeden Tag zur intravenösen Applikation in das Krankenhaus kommen zu müssen.

2.2.10 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Daptomycintherapie werden je nach Schweregrad unterteilt in mild, mäßig oder schwer. Sobald man eine Nebenwirkung bei einem Patienten bemerkt, der mit Daptomycin behandelt ist, muss man sich fragen, ob diese Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Therapie steht oder nicht und wenn man zu dem Schluss kommt, dass dies so ist, dann muss man sich überlegen, wie man mit der Therapie umgeht, also ob man die Therapie trotzdem fortführt, ob man

die Dosis reduziert, oder ob man die Gabe von Daptomycin ganz einstellt. Zusätzlich ist es wichtig, falls eine Nebenwirkung auftritt, zu beachten, in welcher zeitlichen Relation diese zur ersten Daptomycingabe steht und am wievielten Tag nach Therapiebeginn die Nebenwirkung nachgelassen hat. Dieser Punkt ist sehr wichtig, um in der Zukunft der Daptomycintherapie grundlegende Fragen der Patienten und Ärzte nach der Sicherheit und Effektivität von Daptomycin beantworten zu können und herauszufinden, welche Nebenwirkungen wirklich vom Daptomycin herrühren und welche durch andere Medikamente verursacht werden.

Im Hinblick auf die Sicherheit ist es auch wichtig, die zeitliche Entwicklung der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Initialdosis von Daptomycin zu sehen und herauszufinden, ab wann typischerweise die ersten Nebenwirkungen auftreten um diese in der Zukunft schon im Anfangsstadium erkennen zu können und ihnen entgegenzuwirken. Auch kommt es darauf an, künftig geeignete Umgangsstrategien zu entwickeln um die Nebenwirkungen optimal zu handhaben und trotzdem ein optimales Outcome der Infektion zu erreichen.

2.3 EU-CORE-Studie

Der Name EU-CORE steht für **e**uropäische **C**ubicin© (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland) **O**utcomes **R**egistry and **E**xperience. Für diese Studie werden europaweit retrospektiv Daten gesammelt, um Informationen bei der

Anwendung von Daptomycin zu erlangen. EU-CORE ist eine Multicenter-Beobachtungs-Registrierung die dazu dienen soll, die Patientenpopulation, die Infektionstypen und Pathogene sowie die Outcomes der Patienten, die Daptomycin erhalten haben, zu beschreiben und zu charakterisieren.[79] An der Datensammlung können alle Länder teilnehmen in denen Novartis die Produktionsrechte für Daptomycin hat.

Im Einzelnen können die Krankenhäuser teilnehmen, in denen Patienten behandelt wurden, die mindestens eine Dosis Daptomycin erhalten haben.

Die Daten die an der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern zum Einsatz von Daptomycin in der Herzchirurgie erhoben wurden, wurden zusätzlich für die EU-CORE Studie zur Verfügung gestellt. Aus diesem Anlass wurde zusätzlich zur eigenen Erhebungstabelle unter Zuhilfenahme der Patientenakten ein von Novartis standardisierter Fragebogen für jeden einzelnen Patienten der die Einschlusskriterien der Studie erfüllte ausgefüllt.

Einschlusskriterium für die Patienten war, dass sie mindestens eine Dosis Daptomycin erhalten haben, welche nicht im Rahmen einer kontrollierten, klinischen Studie für Daptomycin verabreicht wurde und in deren Akten alle Informationen zu finden sind, die im Rahmen des standardisierten Auswertungsbogens erforderlich sind. Falls die Patienten an einer kontrollierten, klinischen Studie mit Daptomycin teilnahmen, wurden sie aus der EU-CORE ausgeschlossen.

EU-CORE ist so aufgebaut, dass die Zeit zwischen Januar 2006 und August 2010 in drei Berichterstattungszeiträume aufgeteilt wurde, die jährliche Zwischenergebnisse liefern soll und wo die Patienten je nach Behandlungszeitraum in einen dieser drei Abschnitte fallen. Kliniken können auch erst zur zweiten oder dritten Daten-erhebungsphase in die EU-CORE einsteigen, sie dürfen dann nur keine Patienten einschließen, die vor dem 01.08.2008 bzw. vor dem 01.08.2009 mit Daptomycin behandelt worden sind. Die Mitgliedschaft in der EU-CORE ist immer für ein Jahr.

Der Fragebogen ist im Anhang vollständig abgebildet.

2.4 Statistik

Alle Parameter wurden mittels Liljeforts Modifikation des Kolmogorov-Smirnoff Test auf Normalverteilung der Daten überprüft. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung, nicht parametrische Daten als Median und Quartile angegeben. Zeitliche Verläufe wurden mit univariater Varianzanalyse für Messwertwiederholung bzw. mittels Friedmann Test kalkuliert. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet. Eine Korrektur für multiples Testen war nicht erforderlich.

Bei mehrfach überprüften Parametern wurde eine Signifikanztestung mittels t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Beschreibung

Im Beobachtungszeitraum vom 01.08.2007 bis zum 01.08.2008 wurden auf der herzchirurgischen Station des Klinikums Großhadern 49 Patienten mit Daptomycin behandelt. Diese Patienten erfüllten alle die im Methodenteil beschriebenen Einschlusskriterien. Die 49 behandelten Patienten waren im Durchschnitt 62 Jahre alt (20- 86), wobei 89,8% (n=44) der Patienten männlich und 10,2% (n=5) weiblich waren. Alle mit Daptomycin behandelten Patienten waren in Bezug auf ihre Nationalität „kaukasisch/weiß“. Die Patienten hatten bei Therapiebeginn ein Gewicht zwischen 57 und 124 Kilogramm (Median 80) und erhielten eine Dosis von Daptomycin zwischen 3mg/kg Körpergewicht alle 48 Stunden bis zu 8mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden (Median 6mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden) in Abhängigkeit von ihrer Nierenfunktion. Die Patienten wurden auf Vorerkrankungen hin untersucht, hierbei wurde besonderes Augenmerk auf Erkrankungen wie Diabetes mellitus, COPD, und rheumatische Vorerkrankungen gelegt. Hierbei stellte sich heraus, dass 30,6% (n=15) der behandelten Patienten einen vorbestehenden Diabetes mellitus Typ II hatten. Alle Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage waren männlich. Des Weiteren litten 8,2% (n=4) der Untersuchten an einer COPD, wobei ausschließlich Männer betroffen waren und alle

Patienten mit COPD gleichzeitig Diabetiker waren. Nur eine Patientin (2%) litt an einer rheumatischen Vorerkrankung. Zusätzlich zu diesen allgemeinen Vorerkrankungen wurden auch Informationen über spezifische kardiologische, beziehungsweise herzchirurgische Vorerkrankungen erhoben. Hierzu zählten beispielsweise die koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzklappenvitien. Dabei stellte sich heraus, dass 51% (n=25) der untersuchten Personen an einer KHK litten, wobei 96% (n=24) dieser Personen Männer waren. Des Weiteren litten 22,4% (n=11) der Untersuchten an einer Aortenklappenstenose, wobei keine der untersuchten Frauen eine Aortenklappenstenose aufwies. Mit 61,2% (n=30) war die Mitralklappeninsuffizienz eine weitere häufige Diagnose. 96,7% (n=29) der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz waren männlich. Die genaue demographische Darstellung der Patienten ist in Tabelle 10 abgebildet.

Patienten	Männer	Frauen	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Vorer- krankung- en	Dosis [mg/kgKG]
49	44 (89,8%)	5 (10,2%)	60 (20- 86)	80,6 (57-124)	38/49	6mg/24h (29,2%)

Tab.10: Demographie

Bei allen mit Daptomycin behandelten Patienten wurde zusätzlich dokumentiert, welche anderen Medikamente sie in Kombination mit Daptomycin erhielten, mit besonderem

Augenmerk auf Steroide, nicht steroidale Antiphlogistika, β -Blocker und Statine. Die exakten Daten zur Co-Medikation sind in Tabelle 11 aufgeführt. Hier zeigte sich, dass 89,8% (n=44) aller Patienten mindestens eines dieser Medikamente zusätzlich erhielt. So erhielten 16,3% (n=8) der Patienten ein Statin, wobei fünf dieser Patienten (10,2%) das Statin auch noch in Kombination mit anderen Medikamenten erhielten. 28,5% (n=14) der Daptomycin-Patienten wurde gleichzeitig während der Daptomycintherapie mit einem β -Blocker behandelt, wobei die meisten β -Blocker(26,5%, n=13) mit anderen Medikamenten kombiniert waren. 48,9% (n=24) aller Patienten erhielten in Kombination mit Daptomycin ein Steroid, wobei 20,4% (n=10) das Steroid kombiniert verabreicht bekamen. Als Steroid wurde in erster Linie Hydrokortison in Stress-Dosierung zur Modulation einer überschießenden Entzündungsreaktion im Rahmen des septischen Krankheitsbildes benutzt (maximal 300 mg/d). Patienten, bei denen eine Herztransplantation der Grund für die Intensivbehandlung war erhielten zur Immunsuppression Prednisolon (1 mg/kg/d verteilt auf zwei Dosen; diese Dosis wurde alle zwei Tage um 5 mg reduziert bis zu einer Erhaltungsdosis von 7,5 mg/d) 51% (n=25) der Patienten wurden mit einem Antiphlogistikum (NSAID) therapiert, das bei 40,8% (n=20) in Kombination mit anderen der genannten Medikamente verabreicht wurde.

Co-Medikation		
	Häufigkeit	Prozent
Statin	3	6,1
Statin+ β -Blocker	2	4,1
β -Blocker	1	2,0
β -Blocker+Steroid	1	2,0
β -Blocker+NSAID	7	14,3
Steroide	14	28,6
Steroid+NSAID	6	12,2
NSAID	5	10,2
Statin+ β -Blocker+NSAID	2	4,1
β -Blocker+Steroid +NSAID	2	4,1
alle	1	2,0

Tab.11: Co-Medikation der Patienten die mit Dapotmycin behandelt wurden

Als weiterer demographischer Parameter dient die Übersicht über die Art des Primäreingriffs bei den behandelten Patienten. Alle diese Eingriffe sind im Kreisdiagramm von Abb.3 aufgelistet. Die Aorten Chirurgie stellte den häufigsten Eingriff dar (24,5%, n=12). Hierzu gehören zum Beispiel das Einbringen einer Aortenprothese oder der gesamte Ersatz eines Aortenteils. Die zwei zweithäufigsten Eingriffe waren die Implantation eines Ventrikulären Assist Device (VAD) und

kardiochirurgische Kombinationseingriffe wie zum Beispiel der Ersatz von Aorten- und Mitralklappe. Diese beiden Eingriffstypen machten jeweils 20,4% (n=10) aller Eingriffe aus. Des Weiteren gilt es hier hervorzuheben, dass insgesamt 65,3% (n=32) der Patienten sich einer sehr großen und risikobehafteten Operation unterziehen mussten, zu welchen die Ventrikulären Kreislaufunterstützungssysteme, eine Herztransplantation, der Ersatz der Aorta ascendens durch ein künstliches Interponat und kombinierte Eingriffe gehören.

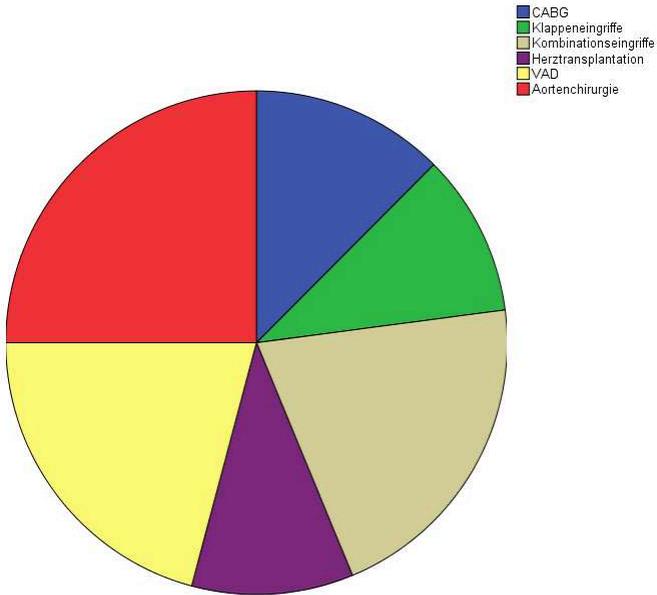


Abb.3: Operative Primäreingriffe bei den mit Daptomycin behandelten Patienten (meist große und traumatische Eingriffe)

3.2 Infektsituation

3.2.1 Infektionsherd

Der häufigste Infektionsherd bei herzchirurgischen Patienten war die Infektion eines venösen Katheters. Dies konnte bei

32,7% (n=16) der Patienten als Ursache erforscht werden. Am zweithäufigsten, bei 18,4% (n=9) der Patienten konnte kein eindeutiger Infektionsherd identifiziert werden und bei 16,4% (n=8) fand sich eine Entzündung einer aus einer vorangegangenen Operation entstandenen Sternumwunde im Sinne einer Hautinfektion (cSSSI), bei der im Abstrich eine Keimbesiedelung nachgewiesen werden konnte. Bei jeweils 6,1% (n=3) konnten als Ursache für die Infektionen Klappenendokarditis, Sputum und Bakteriämien nachgewiesen werden. Bei 4,1% (n=2) waren andere Herde, wie zum Beispiel, infizierte Schrittmachersonden und infizierte intraarterielle Katheter ursächlich für die Infektion. Die Infektionsherde sind in Abb.4 nochmals graphisch dargestellt.

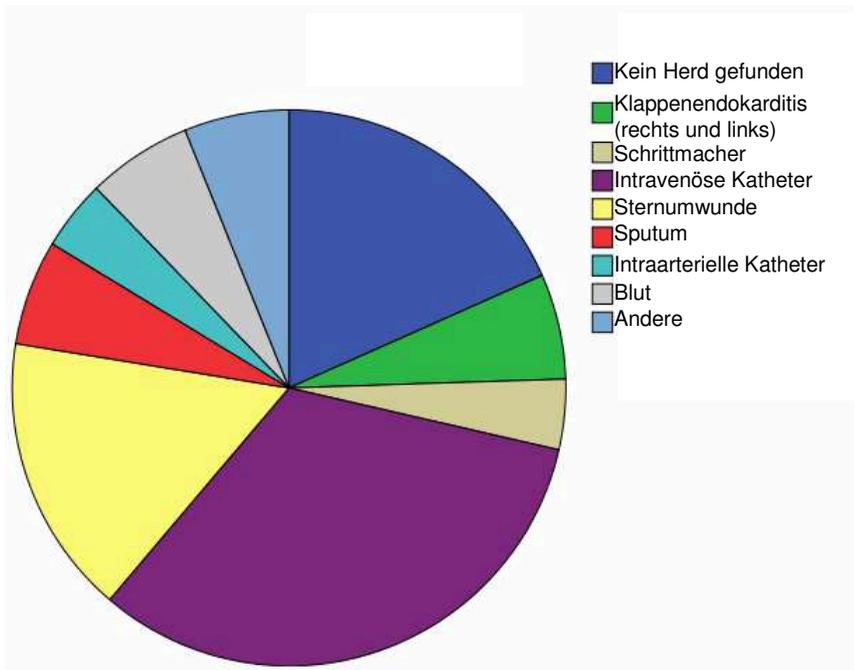


Abb.4: Nachgewiesene Infektionsherde die mit Daptomycin behandelt wurden

3.2.2 Keimnachweise

Obwohl bei den meisten Patienten bei Verdacht auf eine Infektion sofort mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie begonnen wurde, konnte bei der Mehrzahl der Patienten die definitive Keimquelle identifiziert werden.

Bei den meisten Patienten wurde die Diagnose der Infektion mittels Keimnachweis auf den zur mikrobiologischen Diagnostik eingesandten intravasalen Katheterspitzen

gesichert. Dieser Nachweis mittels Abstreichen und Ausplattieren der Beläge der eingesandten Katheter gelang bei 93,7% (n=15) der Patienten mit Verdacht auf Infektion eines Katheters. Weiters wurden 28,6% (n=14) aller Infektionen mittels Abstrichen von Haut oder infizierten Wunden diagnostiziert. 20,4% (n=10) aller Infektionen wurden aufgrund von Symptomen oder allgemeinen Krankheitsanzeichen, jedoch ohne erfolgreichen Keimnachweis diagnostiziert. Bei einem kleineren Anteil der Infektionen wurde mittels Blutkulturen (12,2%, n=6), Echokardiographie (6,1%, n=3) oder anderen Methoden, wie zum Beispiel einem CT-Scan (2,0%, n=1) die Ursache festgestellt. Die Diagnosestellung wird in Abb.5 nochmals genau dargestellt.

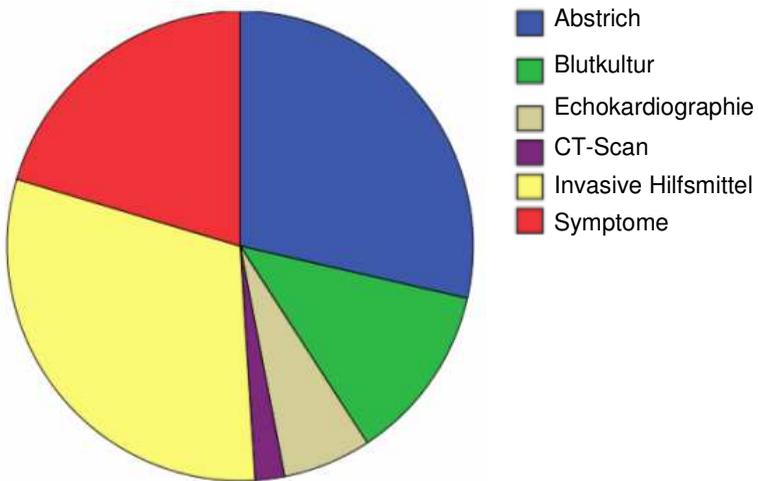


Abb.5: Art der Diagnosestellung der Infektion (meist mit Hilfe des mikrobiologischen Keimnachweises)

3.2.3 Keimspektrum

Sobald die Diagnose einer Infektion gestellt war, und der Keim bekannt war, wurde die antibiotische Therapie dem Keimspektrum angepasst. Der häufigste nachgewiesene Keim war *Staphylococcus epidermidis*, ein Keim der normalen Haut- und Schleimhautflora, von dem bekannt ist, dass er besonders bei immunsupprimierten und hämatologisch-onkologischen Patienten schwere Infektionen verursachen kann. Im Hinblick auf die Resistenztestung ist der Nachweis von Oxacillin (Methicillin)-resistenten Stämmen (*MRSE*) bedeutsam, da diese Stämme nicht mit Beta-Lactamantibiotika behandelt

werden können. Aktuell liegt der Anteil von *MRSE* bezogen auf alle *S. epidermidis*-Stämme in Deutschland bei ca. 70%. und gilt deshalb als nosokomialer Problemkeim.[80, 81] Es waren 40,8% (n=20) aller Untersuchten mit *Staphylococcus epidermidis* infiziert. Dritthäufigste Ursache für Infektionen war der Problemkeim *MRSA*, dessen Nachweis bei 14,3% (n=7) der Patienten gelang. An vierter Stelle lag die Infektion mit einem Keim der natürlichen Darmflora, *Enterococcus faecium*, der für 12,2% (n=6) der Infektionen verantwortlich war. Die restlichen Infektionen entfielen auf *MSSA* (4,1%, n=2), gramnegative Stäbchen (4,1%, n=2) und *Enterococcus faecalis* (2,0%, n=1). Bei 11 Patienten (22,4 %) konnte kein Keimnachweis geführt werden. Alle Infektionserreger sind in Abb.6 genau dargestellt.

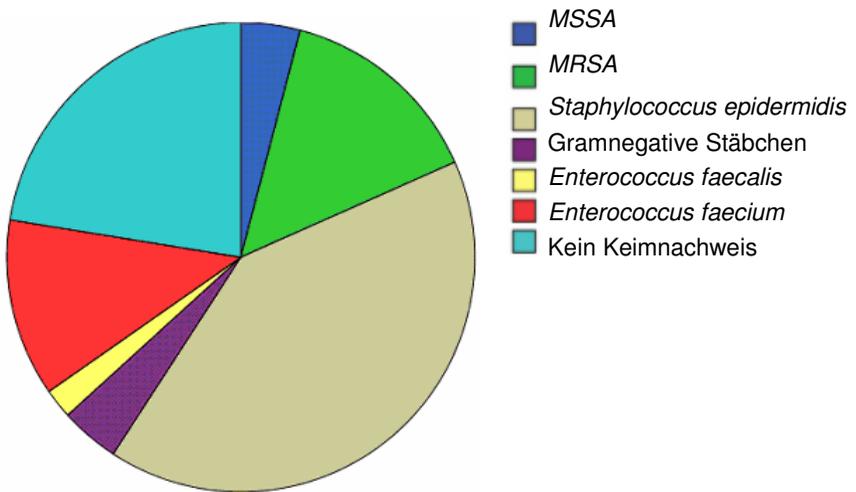


Abb.6: Nachgewiesene Infektionserreger die mit Daptomycin behandelt wurden

3.2.4 Sekundärinfektion

Bei 46,9% (n=23) fanden sich Sekundärinfektionen. Bei den meisten dieser Patienten, (78,3% (n=18)) war diese sekundäre Infektion durch Pilze verursacht. Bei den anderen Patienten (21,7%, n=5) wurde die Zweitinfektion in zwei Fällen durch gramnegative Stäbchen mit Sensitivität gegenüber Trimethoprim + Sulfamethoxazol, in zwei weiteren Fällen durch *Staph. aureus* mit Sensitivität gegenüber Vancomycin und Linezolid und in einem Fall durch einen koagulase negativen Staphylokokken ausgelöst. Alle sekundären Pilzinfektionen wurden mit Caspofungin behandelt und alle sekundären bakteriellen Infektionen waren durch

Daptomycin mitabgedeckt. Ein Umstellen der Therapie bei gram-positiven Co-Infektionen war bei keinem Patienten aus Gründen der Resistenz notwendig.

3.2.5 Indikationsstellung

Die Indikationsstellung erfolgte bei allen Patienten als kalkulierte antibiotische Therapie, wobei aufgrund des aktuellen oder von zeitnah vorangegangenen Krankenhausaufenthalten immer von einer im Krankenhaus erworbenen Infektion („health-care-associated“) ausgegangen werden musste.

3.3 Therapiedaten

3.3.1 Dosierung von Daptomycin

Alle Patienten wurden im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes mit Daptomycin behandelt und bei passenden Einschlusskriterien für die EU-CORE-Studie zusätzlich im Rahmen dieser Studie beobachtet. Die Dosen mit denen die Patienten im Klinikum Großhadern behandelt wurden lagen zwischen 3mg/kg Körpergewicht im Intervall von 48 Stunden bis hin zu 8mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten, beziehungsweise dem angewandten Nierenersatzverfahren. Der Median der therapeutischen Dosis lag bei 6mg/kg

Körpergewicht alle 24 Stunden, diese Dosis erhielten 28,6% (n=14) der therapierten Personen. Im Allgemeinen wurde das Antibiotikum den meisten Patienten (75,5% (n=37)), täglich verabreicht. Nur Patienten mit vor Therapie bestehender eingeschränkter Nierenfunktion (niedriger Kreatinin-Clearance) bekamen das Medikament nur 48 stündlich. Das Diagramm in Abb. 7 zeigt die genauen Dosierungen aller Patienten.

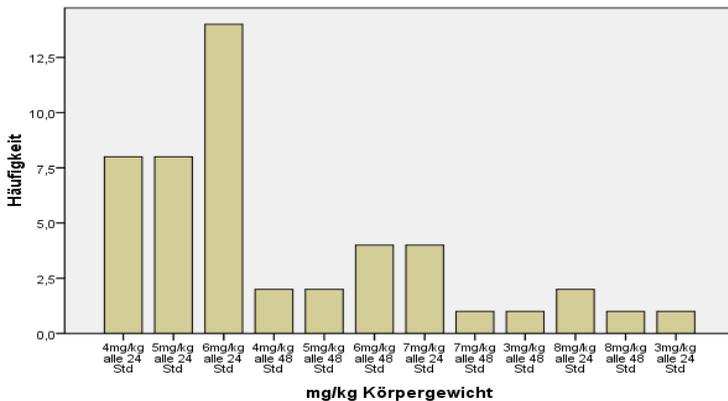


Abb.7: Daptomycindosierung

3.3.2 Chirurgische Interventionen

Bei Patienten mit Wundinfektionen war zusätzlich zur antibiotischen Therapie eine chirurgische/interventionelle Herdsanierung notwendig. Bei den meisten Interventionen handelte es sich um die Entfernung von infizierten Kathetern,

wie zum Beispiel venösen oder arteriellen Zugängen. So geschehen bei 38,8% (n=19) der behandelten Patienten; das entspricht 63,3% der Patienten bei denen interveniert wurde. Bei den anderen Patienten war es nötig, infizierte Herzklappen zu ersetzen (6,1%, n=3), ein Wunddebridement vorzunehmen (4,1%, n=2), eine Drainage einzulegen (4,1%, n=2) oder eine Kombination dieser Maßnahmen einzusetzen (8,1%, n=4). Tabelle 12 zeigt die genauen Kombinationen und Eingriffe nochmals auf.

Chirurgische Interventionen

	Häufigkeit	Prozent
Klappenersatz	3	6,1
Wunddebridement	2	4,1
Wunddebridement und Drainageeinlage	3	6,1
Wunddebridement und Entfernung von Fremdmaterial	1	2,0
Drainageeinlage	2	4,1
Alleinige Entfernung von Fremdmaterial	19	38,8

Tab. 12: Chirurgische Interventionen bei Infektionen

3.3.3 Therapiedauer von Daptomycin und Verbesserung der Infektion

Die Therapiedauer betrug zwischen 2 und 47 Tagen und lag im Median bei 7 Tagen. Bei 8,2% (n=4) der Patienten konnte die Therapiedauer nicht eruiert werden, da diese Patienten noch unter Daptomycintherapie in andere Kliniken verlegt wurden und die weitere Dauer der Therapie von diesen Krankenhäusern nicht mehr mitgeteilt werden konnte. Bei allen Patienten wurde dokumentiert, wie viele Tage nach Therapiebeginn eine Verbesserung eintrat. Die dazu verwendeten Parameter waren Leukozytenzahl, der lokale Wundbefund, bei Patienten mit Endokarditis die Echokardiographie und der allgemeine klinische Zustand des Patienten. Mithilfe dieser Parameter konnte eine Verbesserung bei 26,5% (n=13) der Patienten aus der Aktenlage nicht eindeutig eruiert werden. Bei allen anderen Patienten konnte eine Verbesserung eindeutig in Tagen nach Therapiebeginn angegeben werden. Bei den meisten Patienten, nämlich in 26,5% (n=13) der Fälle trat die Besserung nach 4 Tagen ein. Im Allgemeinen dauerte es zwischen 2 und 17 Tagen bis eine Verbesserung der Infektionsparameter oder der Symptomatik feststellbar wurde, wie jedoch in Abb.8 aufgezeigt, zeigte sich bei fast 90% der Patienten eine Besserung der Symptomatik zwischen 3 und 6 Tagen nach Beginn der antibiotischen Therapie mit Daptomycin.

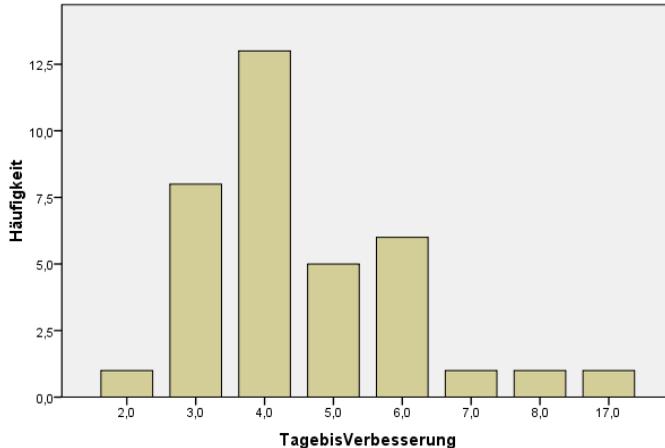


Abb.8: Dauer der Symptomverbesserung unter Daptomycin

3.3.4 Outcome und Therapieerfolg

Die Ergebnisqualität der Patienten wurde durch die Parameter der Symptomverbesserung, negative Blutkulturen und negative Abstriche quantifiziert. Hierbei war bei 51% (n=25) der Patienten eine eindeutige Verbesserung der Symptome zu erkennen. Am zweithäufigsten hatte sich bei den Patienten sowohl die Symptomatik gebessert, als fielen auch vormalig positive Abstriche negativ aus. Diese Gruppe machte 20,4% (n=10) aus. Bei 10,2% (n=5) der Patienten besserten sich Symptome und fielen Blutkulturen nach Therapie steril aus,

und bei 6,1% (n=3) war ein Therapieerfolg durch alle drei oben genannten Kriterien zu ersehen. Bei 12,2% (n=6) der Patienten konnte eine klinische Besserung nicht evaluiert werden, da diese Patienten noch während der Therapie mit Daptomycin verstarben. Der Therapieerfolg der Patienten wurde in fünf Kategorien eingeteilt: Ausheilung der Infektion ohne zurückbleibende Einschränkungen, Ausheilung der Infektion mit zurückbleibenden Einschränkungen, Verbesserung der Symptome, Therapieversagen und nicht evaluierbar. Dabei gilt, dass bei keinem Patienten die Therapie wegen Resistenzentwicklung oder erneutem Anstieg der Infektionszeichen die Therapie umgestellt oder beendet werden musste. Die größte Gruppe stellten diejenigen Patienten dar, die vollständig von ihrer Infektion geheilt werden konnten und keinerlei Einschränkungen zurückbehielten (75,5% (n=37)). 16,3% (n=8) der Patienten konnten nicht evaluiert werden, da sie unter laufender Therapie mit Daptomycin in andere Kliniken verlegt wurden und von dort später keine Auskunft mehr erteilt werden konnte. Bei 8,1% (n=4) der behandelten Patienten konnte zumindest eine Verbesserung der Symptome oder eine Heilung mit zurückbleibenden Schäden verzeichnet werden. In Abb.9 wird der Therapieerfolg der Patienten in einem Kreisdiagramm abgebildet.

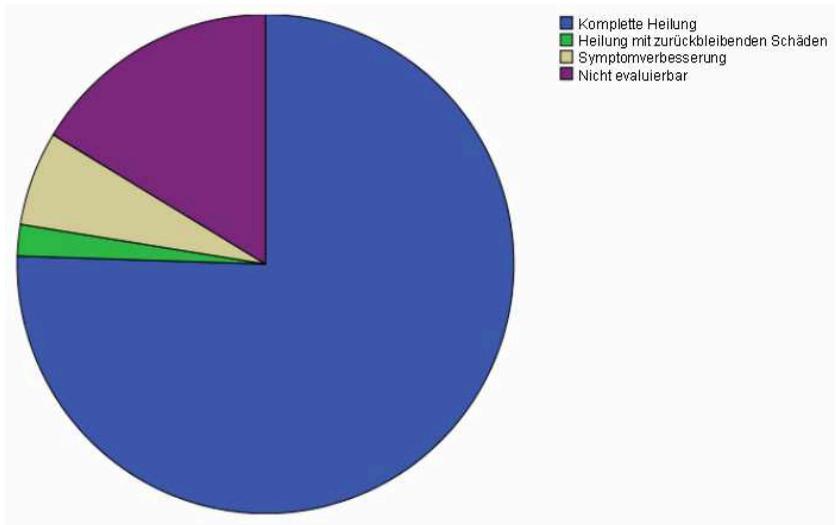


Abb.9: Therapieerfolg der mit Daptomycin behandelten Patienten

3.4 Sicherheitsaspekte

Die Parameter mit deren Hilfe die Sicherheit und Verträglichkeit von Daptomycin beurteilt werden sollten, waren die Kreatinin-Clearance, der Wert der Kreatinkinase-Konzentration im Serum und die Anzahl der Leukozyten im Blut im Verlauf sowie die Dialysepflichtigkeit der Patienten vor und nach der Therapie mit Daptomycin. Zusätzlich wurde auch auf andere Nebenwirkungen und unerwünschte Effekte geachtet, die unmittelbar auf die Gabe von Daptomycin zurückzuführen waren.

3.4.1 Kreatinin-Clearance

In vielen Fallberichten und auch aktuellen Studien zu Medikamentennebenwirkungen und Verträglichkeitsprüfungen ist nachzulesen, dass die Einnahme von Daptomycin zu einer Verringerung der Kreatinin-Clearance führt und somit die Niere geschädigt wird.[36] Bei allen Patienten wurde täglich oder zwei-täglich die Kreatinin-Clearance im Rahmen des Routinemonitorings auf der Intensivstation gemessen.

Die Patienten die mit Daptomycin behandelt wurden, hatten zu Beginn der Therapie eine Clearance zwischen 0 ml/min und 149 ml/min. Der Mittelwert der Clearancewerte lag bei der Gesamtzahl der Patienten bei 47,91 ml/min und der Median lag bei genau 50 ml/min (Tabelle 13).

Kreatinin-Clearance vor Therapie [ml/min]		
Mittelwert		47,91
Median		50,00
Standardabweichung		39,591
Spannweite		149
Minimum		0
Maximum		149
Perzentile	25	11,00
	50	50,00
	75	74,00

Tab.13: Kreatinin-Clearance vor Therapie mit Daptomycin

18,4% (n=9) der mit Daptomycin behandelten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung ein anurisches Nierenversagen auf, das mittels intermittierender veno-venöser Hämodialyse behandelt wurde.

Bei den meisten Patienten konnte im Verlauf der Gabe von Daptomycin keine signifikante Verringerung der Kreatinin-Clearance (0-149 ml/min, Mittelwert: 46 ml/min, Median:45 ml/min) beobachtet werden (Tabelle 14).

Kreatinin-Clearance während Therapie [ml/min]		
Mittelwert		46,00
Median		45,00
Standardabweichung		41,220
Spannweite		149
Minimum		0
Maximum		149
Perzentile	25	1,00
	50	45,00
	75	76,00

Tab.14: Kreatinin-Clearance während Daptomycintherapie

Unter Therapie mit Daptomycin wurde bei 16 (32,6%) Patienten eine Verbesserung der Kreatinin-Clearance gemessen und bei 18 (36,7%) Patienten eine Verschlechterung (Abb.10). Da die meisten Patienten im Vorfeld operiert wurden und im Verlauf der postoperativen antibiotischen Therapie die zuvor hohen Kreatinkinasewerte

sanken wurde die Nierenfunktion und die Clearance verbessert so dass nach Therapieende mit Daptomycin bei der Bestimmung der Kreatinin-Clearancewerte kein signifikanter Rückgang (0-149ml/min, Mittelwert:46,70ml/min, Median: 42ml/min) im Vergleich zur Clearance vor Daptomycinmedikation festgestellt werden konnte (T= 0,543, $df=46$, P= 0,590 nicht signifikant). Wobei bei 17 (34,7%) Patienten eine Verbesserung und bei 15 (30,6%) Patienten eine Verschlechterung der Kreatinin-Clearance im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn gemessen wurde (Tabelle 15).

Kreatinin-Clearance nach Therapie [ml/min]		
Mittelwert		46,70
Median		42,00
Standardabweichung		44,190
Spannweite		149
Minimum		0
Maximum		149
Perzentile	25	,00
	50	42,00
	75	77,00

Tab.15: Kreatinin-Clearance nach Daptomycinthherapie

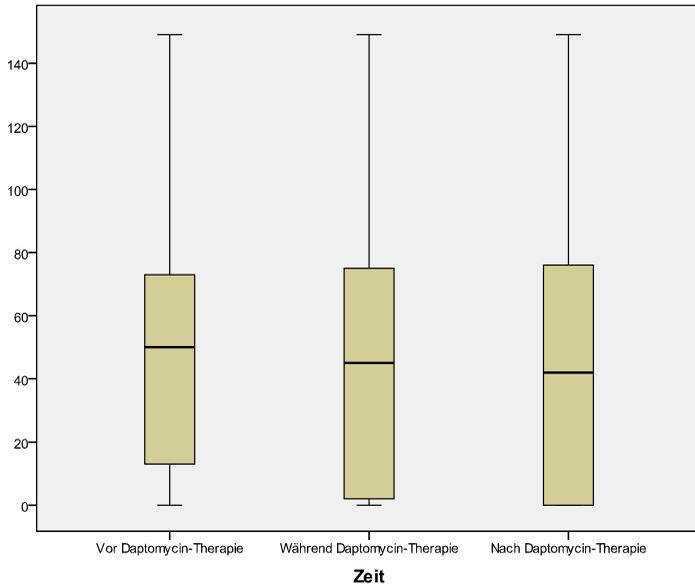


Abb.10: Kreatinin-Clearance unter Therapie mit Daptomycin

3.4.2 Kreatinkinase

Da Arbeit et al. [35] und Fowler et al. [36] in Ihren Daptomycin-Studien eine Kreatinkinase-erhöhende Wirkung von Daptomycin beschreiben, wurden bei fast allen Patienten (93,9%, n=46) regelmäßig die Kreatinkinasewerte kontrolliert. Diese lagen vor Therapie zwischen 11 U/l und 5368U/l, wobei der Mittelwert 420,67 U/l und der Median 145,00 U/l betrug. Die teilweise sehr hohen Werte für diesen Parameter sind dadurch zu erklären, dass sich die meisten Patienten (98%, n=48) vor der Verabreichung von Daptomycin einem großen herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten und daher die

Höhe der Kreatinkinase nicht aussagekräftig ist. Jedoch wurde in diesem Zuge bei 26 (53,1%) Patienten die voroperiert waren sogar unter Therapie mit Daptomycin ein kontinuierlicher Rückgang der Kreatinkinasewerte beobachtet. Bei 6 (12,2%) Patienten war ein kontinuierlicher Anstieg der Kreatinkinase zu verzeichnen und bei 8 (16,3%) Patienten stieg die Kreatinkinase unter Daptomycintherapie initial an, fiel im Verlauf aber wieder ab. Zusammengefaßt konnte im Verlauf der Kreatinkinase während Daptomycintherapie bei den Patienten bei denen die Werte bestimmt wurden (89,8%, n=44) zumindest kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Werten vor Therapie verzeichnet werden ($T= -0,530$, $df= 43$, $P= 0,599$). Die Werte der Kreatinkinase unter Daptomycintherapie lagen im Mittel bei 549,61 U/l, der Median lag bei 151,50 U/l und die Spanne der Werte lag zwischen 13 U/l und 6969U/l.

Auch in den folgenden Messungen der Kreatinkinase die nach Beendigung der Therapie mit Daptomycin vorgenommen wurden konnte kein signifikanter Unterschied der Werte im Vergleich zu den Werten während Therapie ($T= 1,368$, $df= 41$, $P= 0,179$) und den Werten vor Daptomycintherapie ($T= 0,856$, $df= 41$, $P= 0,397$) eruiert werden. Die Kreatinkinasewerte nach Therapie differierten von 6U/l bis 3505 U/l und lagen im Mittel bei 299,93 U/l und der Median befand sich bei 50,0 U/l.

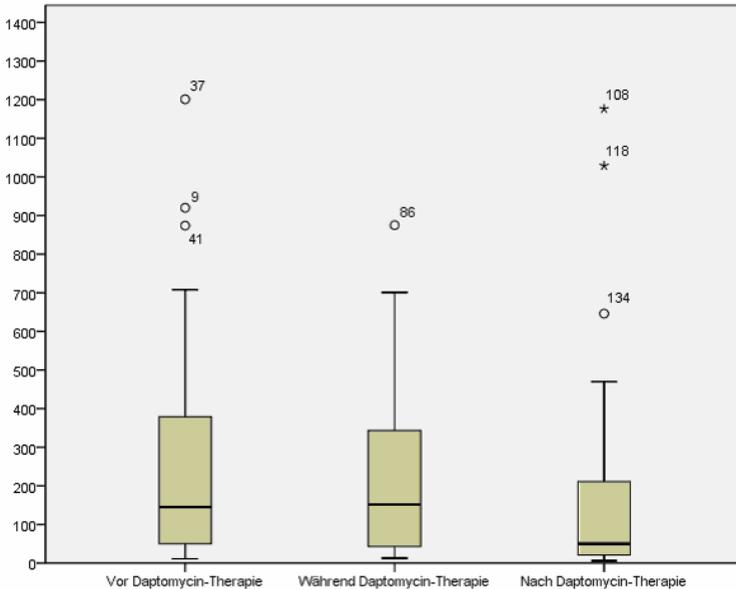


Abb.11: CK-Werte unter Therapie mit Daptomycin (nicht dargestellt: CK-Werte über 1500U/l)

3.4.3 Leukozyten

Liang et al. beschrieben eine schwere Leukopenie unter Therapie mit Daptomycin.[82] Daher wurden in der beobachteten Patientengruppe die Leukozyten-Werte vor, nach fünftägiger Therapie und nach Therapieende dokumentiert. (Bei Patienten, die unter Therapie verlegt wurden, wurde der Wert am Verlegungstag verwendet).

Von allen 49 mit Daptomycin behandelten Patienten existierten Leukozytenwerte vor der Therapie, welche sich im Rahmen von minimal 4,5 G/l und maximal 29,6 G/l befanden. Der Mittelwert dieses Parameters lag bei 13,3 G/l und im

Median lagen die Leukozyten bei 11,6 G/l. Zusätzlich wurde bei allen Patienten die Leukozytenzahl unter Therapie gemessen und hierbei wurde festgestellt, dass sich die Zahlen nicht signifikant von den Werten vor der Therapie mit Daptomycin unterschieden ($T = -0,103$, $df = 48$, $P = 0,918$). So bewegten sich die Werte während Therapie zwischen 4,5 G/l und 32,5 G/l, bei einem Mittelwert von 13,4 G/l und einem Median von 11,5 G/l. Zusätzlich zu den Verlaufswerten wurde die minimale gemessene Konzentration der Leukozyten während der gesamten Dauer der Daptomycintherapie bei allen Patienten bestimmt. Der minimale Leukozytenwert lag zwischen 4,1 G/l und 19,4 G/l. Wobei die niedrigste Konzentration im Mittel bei 9,2 G/l und der Median bei 8,4 G/l lag. Hierbei zeigt sich, dass auch die Anzahl der Leukozyten im Sinne einer Leukopenie nicht durch Daptomycin beeinträchtigt wird.

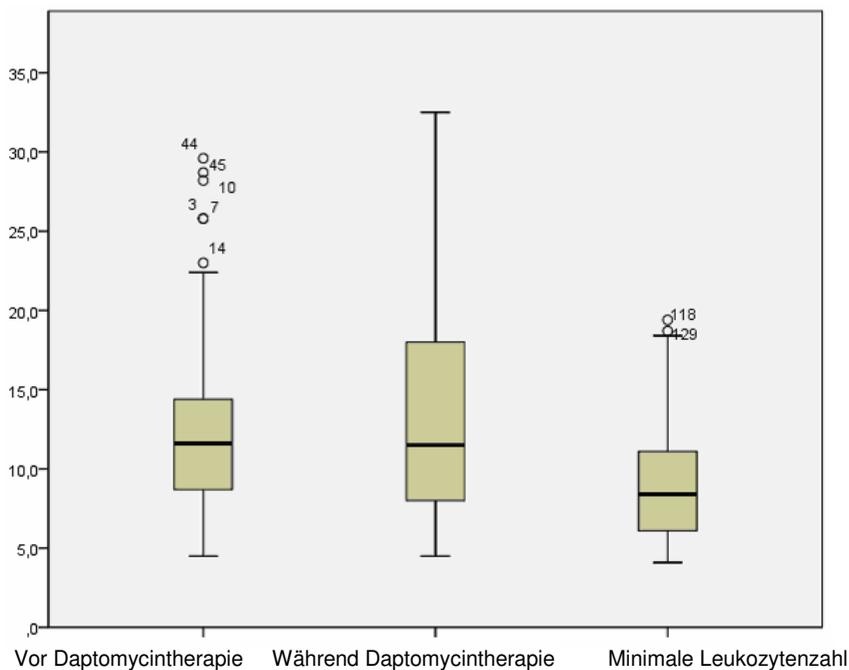


Abb.12: Leukozytenwerte unter Therapie mit Daptomycin

3.4.4 Dialyse

Fowler et al. beobachteten in einigen Studien mit Daptomycin, dass es unter Therapie mit diesem Medikament zu Einschränkungen der Nierenfunktion und bei ohnehin schon vorgeschädigter Niere zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zur neuauftretenden Dialysepflichtigkeit kommen kann [36]. Aus diesem Grund wurden die Patienten unter Daptomycintherapie zusätzlich zu den Nierenwerten im Hinblick auf Dialysepflichtigkeit vor und nach Therapie

untersucht. Hierbei gilt es festzustellen, dass schon vor Beginn der Therapie 30,6% (n=15) der Patienten dialysepflichtig waren. Nach Therapie konnte nur noch bei 93,1% (n=46) der Patienten die Dialysesituation bestimmt werden, da einige in andere Krankenhäuser verlegt worden waren und von dort keine Auskunft mehr über diese Patienten gegeben werden konnte. Von den verbleibenden 46 Patienten waren 30,4% (n=14) auch nach Beendigung der Therapie dialysepflichtig. Diese Zahl unterscheidet sich nicht signifikant von der Anzahl an Patienten die vor Daptomycingabe mit einer Dialyse versorgt wurden.

3.4.5 Unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen

Es gab während der ganzen Zeit in der im Rahmen dieser Beobachtungsstudie Patienten behandelt wurden keinen einzigen Patienten bei dem ein unerwünschter Effekt oder eine Nebenwirkung auftrat, die eindeutig mit der Therapie mit Daptomycin in Verbindung gebracht werden konnten. Dadurch konnten alle Daptomycin-Therapien in der von den behandelnden Ärzten geplanten Dosis und zeitlichen Dauer durchgeführt werden.

3.5 Subgruppenanalyse

3.5.1 Patienten mit infizierten Kathetern (arteriell und venös)

3.5.1.1 Demographie

36,7% (n=18) der Patienten hatten einen infizierten Katheter, der im Verlauf gezogen werden musste. Dabei hatten 88,9% (n=16) dieser Patienten eine Infektion des zentralvenösen Zugangs und 11,1% (n=2) einen infizierten intraarteriellen Katheter. Aufgrund der Größe dieser Gruppe fiel die Entscheidung, diese als Untergruppe gesondert zu betrachten. Die Patienten mit einem infizierten Katheter waren zwischen 20 und 82 Jahren alt, der Altersmedian lag bei 59 Jahren (Mittelwert: 58,56 Jahre). 94,4% (n=17) der Patienten dieser Subgruppe waren männlich.

Das Gewicht dieser Patienten lag zwischen 57 und 107 Kilogramm, wobei der Median bei 75 Kilogramm und der Mittelwert bei 75,83 Kilogramm lagen. Die gewichtsadaptierte Dosis von Daptomycin lag bei diesen Patienten zwischen 4 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden und 7 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden, wobei auch hier der Median, genau wie bei den Patienten mit Assist Device und bei der Gesamtheit der Patienten, bei 6 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden lag. In dieser Gruppe hatten 44,4% (n=8) der Patienten eine Vorerkrankung, wobei alle diese Patienten Diabetiker vom Typ II waren und 16,7% (n=3) noch zusätzlich

zum Diabetes eine COPD hatten. Alle vorerkrankten Personen waren männlich.

Patienten	Männer	Frauen	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Vorerkrankungen	Dosis [mg/kgKG]
18	17 (94,4%)	1 (5,6%)	59 (20-82)	75,83 (57-107)	8/18	6mg/24h

Tab.16: Demographie der Subgruppe mit katheterassoziierter Infektionen

94,4% aller Patienten die einen infizierten zentral-venösen Zugang hatten und Daptomycin erhielten, bekamen zusätzlich dazu noch andere Medikamente verabreicht. Die größte Gruppe hierbei waren die Patienten die zusätzlich zu Daptomycin Steroide verabreicht bekamen. Das waren 55,5% (n=10). Am zweithäufigsten wurde ein nicht-steroidales Antiphlogistikum verabreicht (44,4%, n=8), wobei zwei Patienten (11,1%) beides in Kombination mit Daptomycin bekamen. Jeweils ein Patient (5,6%) erhielt ein Statin oder ein Statin in Kombination mit einem NSAID und zwei Patienten (11,1%) bekamen einen β -Blocker in Kombination mit einem NSAID.

3.5.1.2 Infektsituation

Der Infektionsherd war bei allen Patienten dieser Untergruppe ein infizierter zentraler Zugang, wobei sich bei 88,9% (n=16)

ein venöser Zugang infizierte und bei 11,1% (n=2) ein arterieller.

Bei den meisten dieser Patienten konnte die Infektion mit Hilfe des eingesandten Katheters eindeutig nachgewiesen werden. So war es bei 77,8% (n=14) der Patienten der Fall, wobei bei einem Patienten (5,6%) eine Blutkultur das Ergebnis zusätzlich bestätigte. Bei jeweils 11,1% (n=2) wurde die Diagnose der Infektion durch eine alleinige Blutkultur oder einen Abstrich gestellt. (Abb.13)

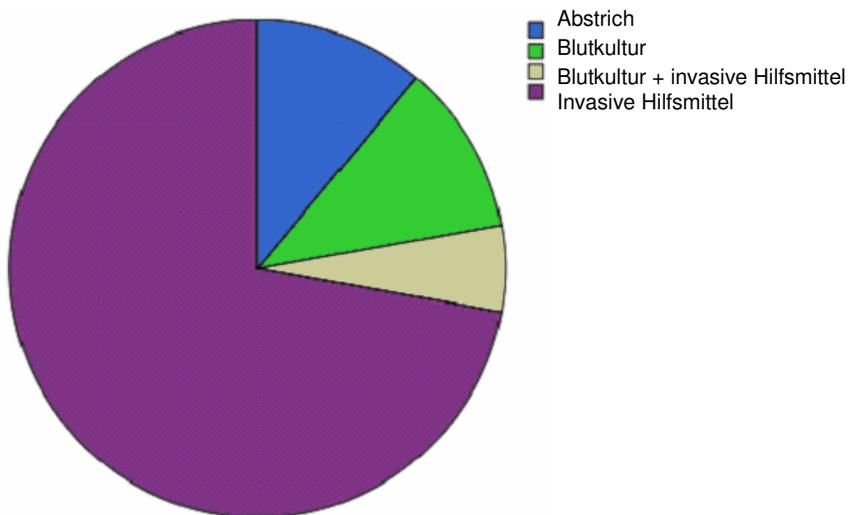


Abb.13: Art der Diagnosestellung in der Subgruppe der Katheterinfektionen

Das Keimspektrum bei den Patienten mit infizierten Kathetern bestand hauptsächlich aus *Staph. epidermidis*, *Enterococcus*

faecium, *MSSA*, *MRSA*. Am häufigsten jedoch waren die Katheter mit *Staph. epidermidis* infiziert. In der Subgruppe waren das 55,6% (n=10) der Patienten. Am zweithäufigsten, nämlich in 22,2% (n=4) der Fälle fand sich *Enterococcus faecium*. Jeweils 5,6% (n=1) der Patienten hatten eine Infektion mit *MSSA* und *MRSA*. Die restlichen Patienten hatten andere Erreger als Ursache für die Infektionen. (Abb.14)

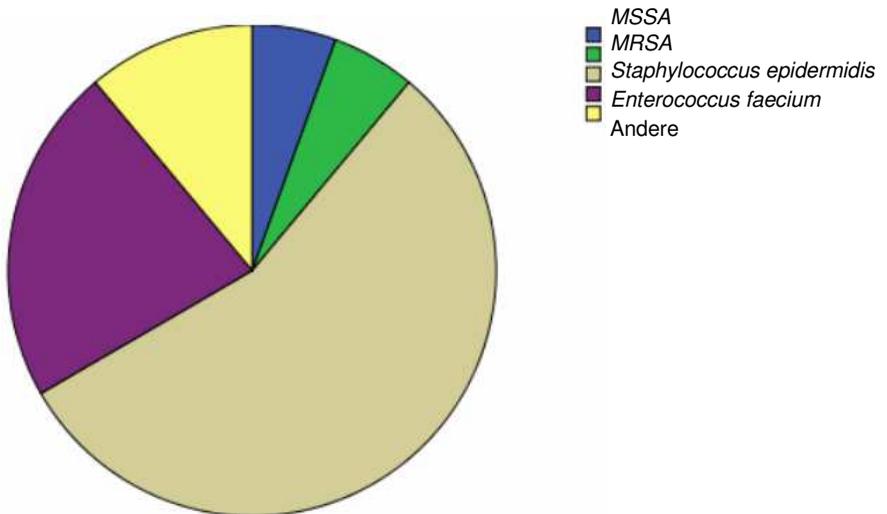


Abb.14: Nachgewiesene Infektionserreger in der Subgruppe der Katheterinfektionen

66,7% (n=12) der Patienten mit infiziertem Katheter hatten gleichzeitig eine Sekundärinfektion. Dabei waren 75% (n=9) dieser Sekundärinfektionen Pilzinfektionen. Alle anderen

waren zu jeweils 8,3% (n=1) gramnegative Stäbchen, negative Kulturen oder andere Erreger.

Die Indikation zur Therapie mit Daptomycin wurde bei allen Patienten die eine Infektion ihres peripheren Zugangs hatten empirisch gestellt bevor ein Kulturergebnis vorhanden war.

3.5.1.3 Therapiedaten

Alle Patienten bei denen eine Infektion eines Katheters festgestellt werden konnte, wurden mit Daptomycin in der Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht alle 48 Stunden bis hin zu Dosen von 7mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden behandelt. Hierbei lag der Median in dieser Gruppe, genau wie in der Gesamtgruppe und der anderen Subgruppe bei 6mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden.

Bei 94,4% (n=17) der Patienten dieser Subgruppe wurde interveniert und zwar bei allen in dem Sinne, dass diesen Patienten der infizierte Katheter entfernt wurde.

Die Therapie der Patienten mit infiziertem Katheter dauerte zwischen 2 und 37 Tagen, wobei der Median der Therapiedauer bei 8 Tagen lag. Insgesamt konnte bei 55,6% (n=10) der mit Daptomycin behandelten Patienten eine Verbesserung der Infektsituation festgestellt werden. Diese Verbesserung wurde determiniert durch Symptombesserung, sinkende CRP-Werte und Leukozytenzahlen. Bis die Verbesserung bei den Patienten eintrat, vergingen 2 bis 7 Tage. Der Median bis zur Verbesserung lag bei 4 Tagen.

Insgesamt konnte bei 72,2% (n=13) der Patienten mit Katheterinfektion ein Therapieerfolg, im Sinne einer Heilung ohne zurückbleibende Einschränkungen erzielt werden. Der Rest der Patienten war hinsichtlich des Therapieerfolges nicht evaluierbar, weil die Patienten entweder vor Ende der Therapie verstarben (16,7%, n=3) oder in ein anderes Haus verlegt wurden (11,1%, n=2) und somit diese Daten nicht mehr zu erheben waren.

Das endgültige Outcome der Patienten mit Katheterinfektion fiel schlechter aus als der initiale Therapieerfolg, da nur 50% (n=9) der Patienten ohne zurückbleibende Schäden genesen sind. Des Weiteren verstarben nach erfolgreicher Therapie mit Daptomycin noch weitere 4 Patienten an anderen Ursachen als an ihrer Infektion und konnten nicht in die endgültigen Outcomes mitaufgenommen werden.

3.5.1.4 Sicherheitsaspekte

Bei allen Patienten wurde die Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatinin-Clearance vor Therapiebeginn bestimmt. Im Verlauf und nach Beendigung der Therapie konnten nur noch bei 94,4% (n=17) der Patienten mit infiziertem peripheren Zugang die Clearancewerte bestimmt werden. Vor der Therapie mit Daptomycin lagen die Werte zwischen 0 ml/min und 106 ml/min, wobei die Clearance im Mittel 36,78 ml/min betrug und der Median bei 31 ml/min lag. Im Therapieverlauf bewegte sich die Clearance zwischen Werten von 0 ml/min und 116

ml/min, lag im Mittel bei 30,76 ml/min und der Median lag bei 8 ml/min.

Nach Beendigung der Daptomycintherapie konnten Clearancewerte zwischen 0 ml/min und 135 ml/min bestimmt werden, die Werte lagen im Mittel bei 29,12 ml/min und der Median war 3 ml/min. Bei der Interpretation dieser Werte muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser Subgruppe schon vor Therapiebeginn mit Daptomycin 7 Patienten dialysepflichtig waren.

Um die Sicherheit und Verträglichkeit von Daptomycin zu eruieren wurden die Kreatinkinasewerte vor, während und nach der Therapie mit Daptomycin bestimmt und im Verlauf beobachtet. Diese Werte wurden sowohl vor als auch während Therapie bei allen Patienten erhoben, nach Therapie jedoch nur bei 94,4% (n=17). Die Kreatinkinasewerte vor Therapie bewegten sich zwischen 13 U/l und 5368 U/l, wobei sie im Mittel bei 567 U/l lagen und der Median sich bei 150 U/l befand. Im Therapieverlauf konnten sinkende Kreatinkinasewerte beobachtet werden, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass die Grund-Operationen zu diesem Zeitpunkt schon länger zurücklagen. Während Therapie war der Kreatinkinasewert im Mittel 247,89 U/l wobei die Spannweite zwischen 30 U/l und 875 U/l und der Median bei 118 U/l lag. Nach Beendigung der Daptomycintherapie konnte noch bei 94,4% (n=17) der Katheterpatienten einen Kreatinkinasewert bestimmt werden, weil ein Patient unter Therapie in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde und von

dort keine Informationen verfügbar waren. Nach Therapieende lagen die Kreatinkinasewerte der Patienten zwischen 13 U/l und 3505 U/l mit einem Median bei 45 U/l und einem Mittelwert von 292,59 U/l. Auch bei diesen Ergebnissen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Werte vor der Therapie im Vergleich zu den Werten während ($T=1,288$, $df=17$, $P=0,215$) und nach Therapie ($T=0,884$, $df=16$, $P=0,390$), so dass man auch hier feststellen kann, dass Daptomycin die Kreatinkinasewerte nicht beeinflusst.

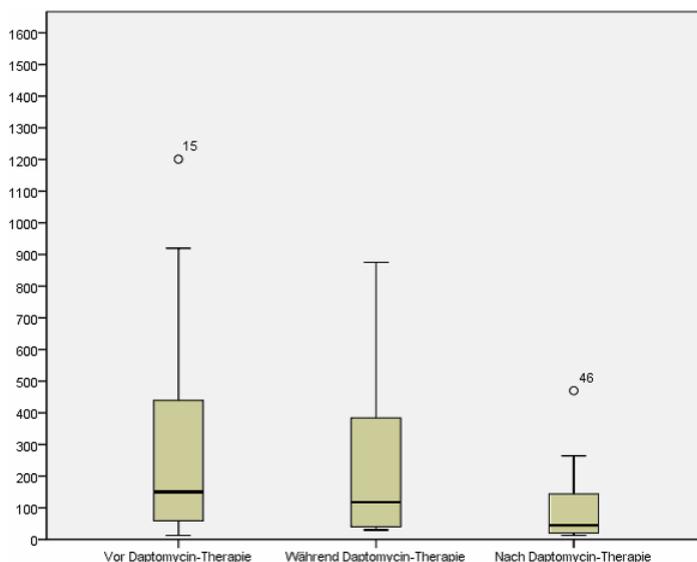


Abb.15: Kreatinkinase bei Patienten mit infizierten Kathetern unter Therapie mit Daptomycin (nicht dargestellt: CK-Werte über 1500 U/l)

Als zusätzlichen Parameter für die Sicherheitsaspekte im Bezug auf Daptomycin wurden die Werte der Leukozyten vor der Therapie, deren Verlauf während Therapie und ihre minimale Konzentration bestimmt. Diese Werte konnten bei allen Patienten erhoben werden.

Vor der Daptomycintherapie lag der Leukozytenwert der Patienten dieser Subgruppe zwischen 6,5 G/l und 29,6 G/l, wobei die Leukozyten im Median bei 12,4 G/l lagen. Während der Therapie mit Daptomycin konnte bei den Leukozytenwerten keine signifikante Veränderung festgestellt werden, so lagen die Werte zwischen 6,3 G/l und 27,2 G/l, mit einem Median bei 13,2 G/l. Die minimale gemessene Anzahl an Leukozyten bei den Patienten mit Katheterinfektion lag zwischen 4,5 G/l und 14,5 G/l mit Median bei 9,05 G/l, was auch hier zeigt, dass kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den minimalen Werten und den Werten vor und während der Verabreichung von Daptomycin ($T= 0,587$, $df=17$, $P=0,565$).

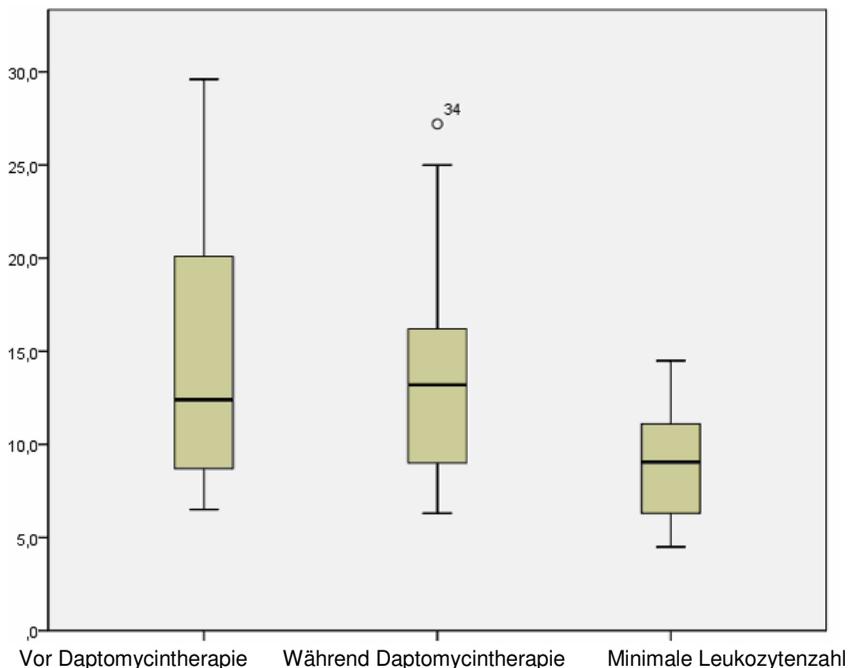


Abb.16: Leukozytenwerte bei Patienten mit infizierten Kathetern unter Therapie mit Daptomycin

Ein weiterer Indikator für die Sicherheit der Therapie mit Daptomycin ist die Dialysebehandlung. Von den Patienten mit infizierten peripheren Kathetern waren 38,9% (n=7) schon vor der ersten Dosis Daptomycin dialysepflichtig. Auch nach der Therapie mit Daptomycin waren noch genauso viele Patienten dialysepflichtig wie vor der Therapie (38,9%, n=7).

Kein Patient der Daptomycin erhielt hatte unerwünschte Effekte oder Nebenwirkungen die direkt in Zusammenhang mit der Daptomycintherapie gebracht werden konnten oder die

dazu führten, dass die Therapie vorzeitig beendet werden musste. Alle Patienten konnten Daptomycin in geplanter Dauer und Dosierung einnehmen.

3.5.2 Patienten mit sternalen Wundinfektionen

Sternale Wundinfektionen (SWI) sind seltene (1-2 %) aber schwerwiegende Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen [51]. Sie gehen mit einer deutlich erhöhten Frühmortalität einher und sind oft nur schwer behandelbar. Eine chirurgische Intervention ist unumgänglich, jedoch kommt es selbst nach primär erfolgreicher operativer Revision in bis zu 12 % der Fälle zu einem Rezidiv der Infektion [51]. Zu den wichtigsten patientenbezogenen Risikofaktoren zählen: Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, periphere Gefäßerkrankung, dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz und die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) [51]. An operativen Risikofaktoren sind die Verwendung beider Brustwandarterien, die Re-Thorakotomie und die notfallmäßige Thorakotomie zu nennen [51]. Entwickelt sich die Infektion zur Mediastinitis, so ist sie mit einer sehr hohen Mortalität (bis zu 50 %) vergesellschaftet.

Studien über die optimale antibiotische Therapie existieren zurzeit nicht.

In der beschriebenen Beobachtung wurden zehn Patienten mit SWIen erfasst, die als antibiotische Therapie Daptomycin erhalten hatten.

3.5.2.1 Demographie

Acht Patienten (acht Männer, keine Frau) mit sternalen Wundinfektionen wurden mit Daptomycin behandelt. Die Patienten waren zwischen 23 und 75 Jahre alt (Median: 65,5). Das Gewicht dieser Patienten lag zwischen 63 und 102 Kilogramm, mit einem Median bei 80,0 Kilogramm (Mittelwert: 83,86). Die gewichtsadaptierte Dosis von Daptomycin lag bei diesen Patienten zwischen 5mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden und 8mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden, wobei der Median bei 6mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden lag. 25% (n=2) der Patienten mit sternaler Wundinfektion hatten eine Vorerkrankung, wobei einer dieser Patienten einen Diabetes mellitus vom Typ II hatte und der andere Patient an einem Diabetes mellitus Typ II und einer COPD litt.

Patienten	Männer	Frauen	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Vorer- krankung- en	Dosis [mg/kgKG]
8	8 (100%)	0 (0 %)	65,5 (23-75)	83,86 (63-102)	2/8	6mg/24h

Tab.17: Demographie der Subgruppe mit sternaler Wundinfektion

87,5% (n=7) der Patienten die mit Daptomycin behandelt wurden bekamen zusätzlich noch andere Medikamente verabreicht. Sechs Patienten (75%) nahmen nichtsteroidale Antiphlogistika ein, die als Basisstufe zur Schmerztherapie

verordnet wurden um den durch die Sternumdehiszenz, die bei Patienten mit SWIen häufig auftritt ausgelösten atemabhängigen Schmerz zu lindern. Zwei Patienten nahmen zusätzlich zu den NSAIDs Steroide ein, was erwiesenermaßen als wundheilungsverzögernd wirkt.[36, 83]

Ein Patient war herztransplantiert und wurde mit Prednisolon immunsupprimiert, der zweite Patient erhielt Hydrokortison in Stressdosierungen zur Therapie einer überschießenden postoperativen Entzündungsreaktion.

3.5.2.2 Infektsituation

Der Infektionsherd war bei allen Patienten dieser Subgruppe die Sternumwunde. Die Diagnose SWI wurde bei allen Patienten nach sorgfältiger klinischer Untersuchung primär als Verdachtsdiagnose gestellt. Bei sieben (87,5%) Patienten bestätigte sich der Verdacht durch Keimnachweis in Abstrichen, bei einem Patienten war die Blutkultur positiv. Das Spektrum bei den sternalen Wundinfektionen beschränkte sich auf *Staph. epidermidis* (62,5%, n=5) und *MRSA* (25%, n=2). Bei einem Patienten konnte kein Keim nachgewiesen werden. (Abb. 17)

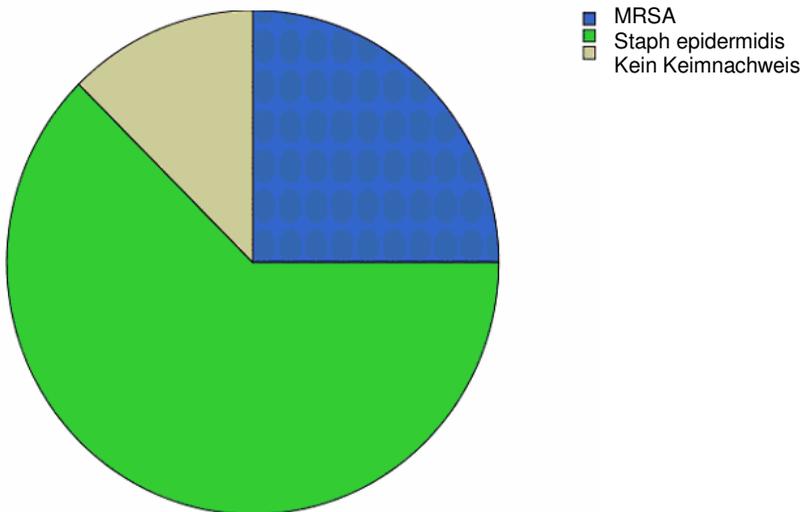


Abb.17: Nachgewiesene Infektionserreger bei sternaler Wundinfektion

Der Graphik kann entnommen werden, dass die nachgewiesenen Pathogene in allen Fällen gegen Methicillin resistent waren. Somit war eine De-Eskalierung der antibiotischen Therapie in keinem Fall gerechtfertigt.

25% (n=2) der mit Daptomycin behandelten Patienten hatten zusätzlich eine Sekundärinfektion, wobei diese bei einem Patienten durch koagulase-negative Staphylokokken bei dem anderen Patienten durch Pilze verursacht war.

Die Indikation zur antimikrobiellen Therapie wurde auf der Basis der Verdachtsdiagnose SWI gestellt und war somit bei allen Patienten kalkuliert. Aufgrund der hohen Inzidenz multiresistenter gram-positiver Erreger im herzchirurgischen

Patientenkollektiv allgemein und auch auf der Intensivstation, auf der die Untersuchung durchgeführt wurde, musste eine Substanz mit guter Gewebepenetration gewählt werden. Speziell die systematische Übersichtsarbeit von Bliziotis et al.[84] beeinflusste die Entscheidung der behandelnden Ärzte, Daptomycin zu den möglichen Therapieoptionen (neben Vancomycin, Linezolid und Moxifloxacin) zu ergänzen. In dieser Anwendungsbeobachtung werden nur Patienten dargestellt, die ausschließlich mit Daptomycin (als Substanz, die gegen multiresistente gram-positive Keime wirksam ist) behandelt wurden.

3.5.2.3 Therapiedaten

Alle Patienten mit sternalen Wundinfektionen wurden mit einer Dosierung von Daptomycin zwischen 5mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden und 8mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden behandelt, wobei auch in dieser Subgruppe der Median der Dosierung genau wie in der Gesamtgruppe bei 6mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden lag.

Bei 75% (n=6) der Patienten mit sternaler Wundinfektion wurde chirurgisch interveniert und zwar indem ein Wunddebridement (33,33%, n=2) durchgeführt wurde oder eine Drainage (16,66%, n=1) eingelegt wurde oder eine Kombination von beidem (50%, n=3).

Die Dauer der Therapie mit Daptomycin betrug zwischen 7 und 47 Tagen, wobei der Median bei 9,5 Tagen lag. Insgesamt konnte bei 87,5% (n=7) der mit Daptomycin

behandelten Patienten eine Verbesserung der Infektsituation (anhand des Lokalbefundes und des Verlaufs der Entzündungszeichen) festgestellt werden. Ein Patient war nicht evaluierbar, weil er vor Ende der Therapie an eine andere Klinik verlegt wurde. Das endgültige Outcome der Patienten mit sternalen Wundinfektionen gestaltete sich genau wie die initiale Verbesserung, wobei 87,5% (n=7) ohne Residuen geheilt werden konnten und ein Patient weiterhin aufgrund seiner vorangegangenen Verlegung unevaluierbar blieb.

3.5.2.4 Sicherheitsaspekte

Bei allen Patienten mit sternaler Wundinfektion wurde die Kreatinin-Clearance vor dem primären Eingriff bestimmt. Die Werte lagen dabei zwischen 24 ml/min und 149 ml/min mit einer mittleren Clearance von 77,88 ml/min und einem Median von 69 ml/min. Im Therapieverlauf bewegte sich die Clearance bei diesen Patienten zwischen 7 ml/min und 149 ml/min mit einem Mittelwert von 72,12 ml/min und dem Median bei 71,50 ml/min. Nach Ende der Therapie mit Daptomycin lag die Clearance im Mittel bei 68,38 ml/min (0 ml/min- 149 ml/min) und im Median bei 72 ml/min.

Um weitere Aspekte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit von Daptomycin zu beachten wurden bei 87,5% (n=7) der Patienten die Werte der Kreatinkinase sowohl vor und während als auch nach der Therapie mit Daptomycin

kontrolliert (Abb.15). Die Kreatinkinasewerte waren vor Therapiebeginn zwischen 17 U/l und 332 U/l mit einem Mittelwert von 147 U/l und einem Median bei 52 U/l. Der Median zeigte eine leicht abfallende Tendenz (während Therapie: 18 U/l- 6969 U/l, Mittelwert 1053 U/l, Median 44 U/l; nach der Therapie: 6 U/l- 53 U/l, Mittelwert 27,71 U/l, Median 24 U/l).

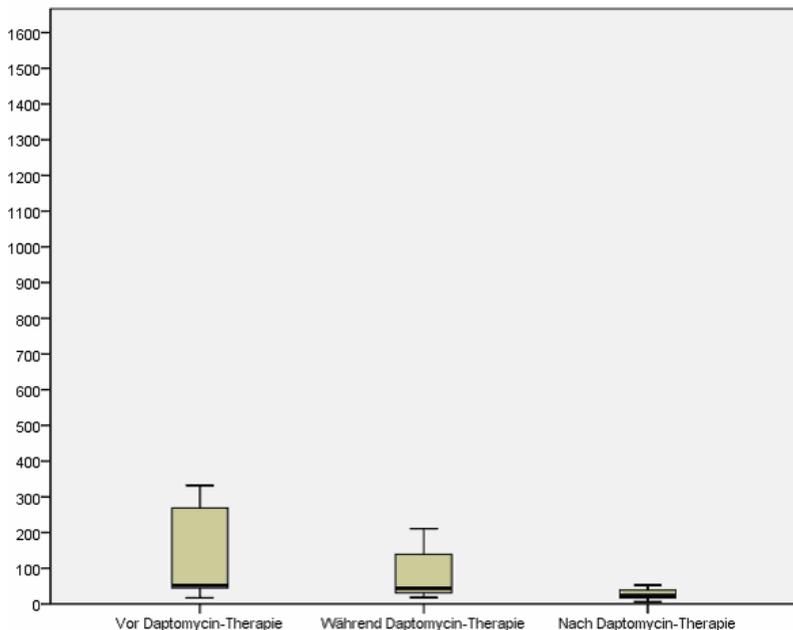


Abb.18: Kreatinkinasewerte unter Daptomycintherapie bei Patienten mit sternaler Wundinfektion (nicht dargestellt: CK-Werte über 1500 U/l)

Als weiteren Laborparameter zur Verträglichkeitstestung von Daptomycin wurden die Werte der Leukozytenanzahl vor und

während der Therapie mit Daptomycin und deren geringste gemessene Konzentration im Blut erhoben. Auch hier konnte beobachtet werden, dass dieser Parameter sich in Bezug auf die Werte vor Therapiebeginn (8,4 G/l- 14,2 G/l, Mittelwert 11,58 G/l, Median 11,8 G/l) zu den Werten unter Therapie (6,4 G/l- 21,6 G/l, Mittelwert 10,67 G/l, Median 9,25 G/l) nicht im Sinne einer Leukopenie veränderte, dass sich jedoch die Entzündungswerte unter Therapie verbesserten. Auch die minimale gemessene Anzahl der Leukozyten (5,8 G/l- 10,0 G/l, Mittelwert 7,57 G/l, Median 7,3 G/l) erreichte keine kritischen Werte, wie in Abbildung 16 graphisch dargestellt.

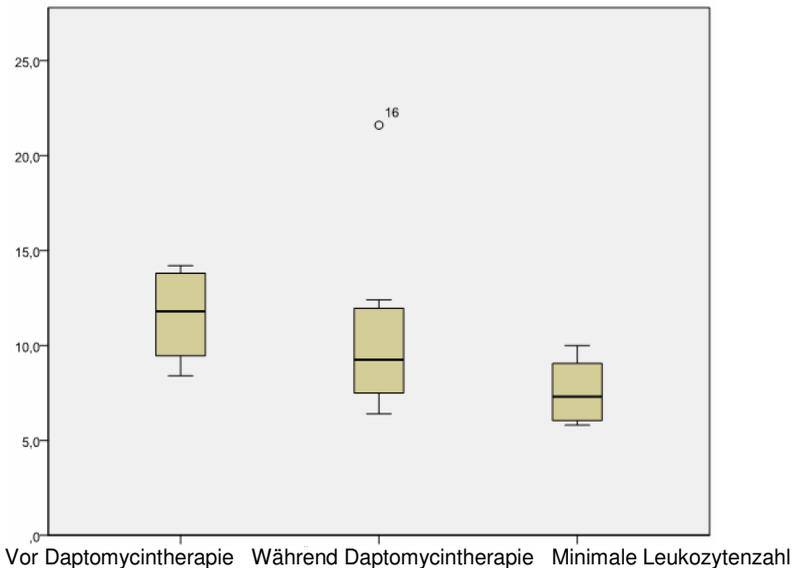


Abb.19: Leukozytenwerte unter Daptomycinthherapie bei Patienten mit sternaler Wundinfektion

Zusätzlicher Indikator für die Sicherheit von Daptomycin war die Dialysepflichtigkeit der Patienten vor und nach Therapie. In der Patientengruppe mit den sternalen Wundinfektionen war bereits ein Patient (12,5%) vor Beginn der Therapie mit Daptomycin dialysepflichtig. Nach der Therapie mit Daptomycin waren zwei (25%) Patienten dialysepflichtig, wobei sich bei einem dieser Patienten die Nierenfunktion im Zeitverlauf wieder erholte.

Bei keinem Patienten mit sternalen Wundinfektionen wurden Nebenwirkungen beobachtet die in direkten Zusammenhang mit der Daptomycintherapie gebracht werden konnten. Des Weiteren wurden alle Nebenwirkungen als leicht bis mäßig definiert, so dass es dadurch bei keinem Patienten zu einem verfrühten Therapieabbruch kam.

4. Diskussion

Die klinische Entdeckung von Penicillin (1928-1940) war ein Durchbruch für die Behandlung einer großen Anzahl schwerer Infektionen (z.B. komplizierte Hautinfektionen, Pneumonie und andere) [85]. Die ersten Penicillin-resistenten Kokken wurden schon 1944 isoliert und der Mechanismus der Penicillinasen entdeckt [6]. 1956 wurde Methicillin für den klinischen Gebrauch zugelassen und nur zwei Jahre später wurde der erste Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus* isoliert [7]. Seit damals ist die Prävalenz von *MRSA* und *MRSE* ständig angestiegen. In einer aktuellen Studie aus den USA die 422

Notaufnahmepatienten einschließt waren 59% der von der Haut oder aus Wundinfektionen entnommenen *S.aureus*-Isolate Methicillin-resistent (Variationen von 20%-72%) [86]. Die *MRSA*-Prävalenz differiert stark zwischen einzelnen Ländern in Europa. Sie ist niedrig in Frankreich, England und Wales und hoch in Griechenland und Algerien. Waren 1995 noch weniger als 40% aller Infektionen auf nordamerikanischen Intensivstationen durch *MRSA* verursacht, so lag die Rate 2004 schon bei über 60%. Im selben Jahr waren 22,6% aller *S. aureus*-Isolate in Deutschland *MRSA*.

Vancomycin, ein tricyclisches Lipopeptid das von *Streptomyces orientalis* produziert wird wurde 1956 entdeckt und stellte Jahrzehntlang das Mittel der Wahl bei der Behandlung von *MRSA*-verursachten Infektionen dar [11]. Vancomycin ist ein Antibiotikum mit zahlreichen Einschränkungen bei der Verabreichung beginnend mit niedriger Wirkstoffanreicherung in vielen Geweben und zahlreichen Nebenwirkungen wie Nephro- und Ototoxizität oder Autoimmunthrombozytopenie [12]. Zudem ist es schwierig korrekt zu dosieren so dass Wirkspiegelbestimmungen notwendig sind. Aktuelle Daten zeigen, dass insbesondere bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Hämodialyse eine kontinuierliche Infusion die beste Applikationsform darstellt [14-16]. Allerdings stieg die MIC im letzte Jahrzehnt kontinuierlich an und die Sensibilität der Erreger nahm ab [87]. So wurde 1996 der

erste Vancomycin intermediär empfindliche und 1998 der erste komplett resistente *S. aureus* beschrieben [18]. Da die Verwendung von Vancomycin stetig ansteigt, wird es auch immer notwendiger, neue Antibiotika mit besserem Nebenwirkungsprofil gegen diese Keime zu finden.

Vor diesem Hintergrund sind die in vitro Daten zur Resistenz gegen Daptomycin vielversprechend. Silverman et al. fanden eine spontane Resistenzrate für *S. aureus* von $< 10^{-10}$, und für *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* and *S. pneumoniae* von $< 10^{-9}$ [40]. Seit Verwendung im klinischen Alltag haben mehr als 120.000 Patienten Daptomycin verabreicht bekommen und es wurden nur 13 Fälle mit einer Resistenzentwicklung dokumentiert [38].

Zusätzlich ist aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung das Gesundheitswesen mit zusehends älteren Patienten mit einer wachsenden Anzahl an Co-Morbiditäten konfrontiert. Aktuelle Arbeiten belegen, dass diese Patientengruppe dafür prädestiniert ist, im Verlaufe des Klinikaufenthalts Infektionen mit zum Teil multiresistenten Keimen wie zum Beispiel *MRSA* zu erwerben.[71] Des Weiteren hat dieses Patientenkollektiv aufgrund des erhöhten Alters häufig Vorerkrankungen wie COPD, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus welche alle Risikofaktoren für die Infektion mit *S. aureus* darstellen. Bei diesen Patienten steigt das Mortalitätsrisiko bei Infektionen mit steigendem Alter, Nierenversagen, dem Vorhandensein von Fremdkörpern

und einer Methicillinresistenz des *S. aureus* deutlich an.[71] Da im Bereich der klinischen Behandlung dieser Infektionen sehr häufig Antibiotika angewandt werden, ist es in den letzten Jahren und Jahrzehnten zum vermehrten Auftreten von multiresistenten Keimen gekommen [88]. Insbesondere steigt die Anzahl an Infektionen mit grampositiven Keimen die in einem hohen Prozentsatz resistent gegen gängige Antibiotika sind [89-91]. Diese Umstände bekräftigen erneut die Notwendigkeit, wirksame und gut verträgliche Substanzen gegen diese Erreger zu erforschen und verfügbar zu machen. Bis heute ist bei multiresistenten Keimen und vor allem *MRSA* Vancomycin das Mittel der ersten Wahl. Jedoch wurden auch gegen dieses Antibiotikum in den letzten Jahren vermehrte klinische Resistenzen festgestellt und mikrobiologisch bestätigt. So wurde im 1997 erstmals ein Vancomycin intermediär empfindlicher *Staphylococcus aureus* (*VISA*) beschrieben und 2002 schon ein komplett resistenter (*VRSA*).[92]

Dies erklärt die diversen Versuche, neue Antibiotikasubstanzklassen mit einem Wirkprofil gegen diese grampositiven multiresistenten Kokken zu generieren und schnellstmöglich für den Klinikalltag zugänglich zu machen. In den letzten Jahren wurden in diesem Sinne vier neue Substanzen zugelassen die gegen multiresistente gram-positive Keime wirken, nämlich Quinupristin/Dalfopristin, Tigecyclin, Linezolid und das in dieser Arbeit näher untersuchte Daptomycin.

In der herzchirurgischen Klinik in Großhadern wurden im Laufe der letzten zwei Jahre (2007-2009) 49 Patienten mit Daptomycin behandelt. Der Grund für den Einsatz von Daptomycin war, dass die meisten dieser Patienten sich einer großen und risikobehafteten Operation (VAD, Herztransplantation, Ersatz der Aorta ascendens durch künstliches Interponat und kombinierte Eingriffe) unterzogen hatten und in der postoperativen Phase steigende Entzündungsparameter oder lokale Infektionszeichen entwickelten. Deshalb wurde noch vor dem definitiven Keimnachweis empirisch mit der antibiotischen Therapie mit Daptomycin begonnen, um das Risiko einer systemischen Infektion oder die Infektion von körperfremden Implantaten mit einem multiresistenten Keim zu vermindern. Dabei eignet sich Daptomycin bei dieser Indikationsstellung sehr gut, da Patienten mit diesen speziellen Eingriffen gehäuft Infektionen mit grampositiven Keimen erleiden. Des Weiteren empfiehlt sich Daptomycin bei diesen Patienten, da es eine sehr gute Gewebegängigkeit und Biofilmpenetration aufweist und ein breites Keimspektrum, inklusive *MRSA*, *MSSA*, *GISA*, *CoNS* und *VRE* umfasst [30, 93-101].

Des Weiteren besitzt Daptomycin eine lange HWZ und einen verlängerten postantibiotischen Effekt [102]. Die mit Daptomycin behandelten Patienten wurden hinsichtlich der Wirksamkeit von Daptomycin und dessen Verträglichkeit eingehend beobachtet und die Ergebnisse dokumentiert. Mit Hilfe einer Tabelle in die alle relevanten Parameter

eingetragen wurden, wurden alle Patientendaten erfasst. Die so begutachteten Parameter waren Demographie, Infektsituation, Therapiedaten und Sicherheitsaspekte der Behandlung. Des Weiteren wurden zwei Subgruppen dieser Patienten gesondert betrachtet, nämlich die Patienten mit infizierten intravasalen Kathetern und die Patienten mit sternalen Wundinfektionen.

4.1 Gesamtpatientenkollektiv

Bei der Identifizierung des Infektionsherdes fanden sich als eindeutig zuordenbare Infektionen am häufigsten Infektionen von peripheren Kathetern (venös und arteriell) (36,7%, n=18) oder die Infektion der operativen Sternumwunde (16,3%, n=8) im Sinne einer cSSSI. Diese zwei Infektionsherde wurden aufgrund der Häufigkeit in eigenen Subgruppen begutachtet.

Bei der Analyse der infektverursachenden Keime konnte in 67,3% (n=33) der Fälle ein Problemkeim (*Staphylococcus aureus*, multiresistenter *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*) mit multiresistenten Bakterien nachgewiesen werden. Am häufigsten konnte *S. epidermidis* (54,5%, n=18), am zweithäufigsten *MRSA* (21,2%, n=7), am dritthäufigsten *E.faecium* (18,2%, n=6) und am vierthäufigsten *MSSA* (6,1%, n=2) nachgewiesen werden. *S.epidermidis* weist vor allem im Klinikum Großhadern im Vergleich mit anderen Kliniken eine hohe Resistenzrate auf und gilt deshalb als nosokomialer Problemkeim. In 10,2% (n=5) wurden

unproblematische Keime wie *MSSA*, *Enterococcus faecalis* oder gramnegative Stäbchen isoliert. Bei 22,4% (n=11) konnte kein positiver Keimnachweis erbracht werden.

Fowler et al. beschreiben, dass Daptomycin in der klinischen Anwendung bei der Therapie von Bakteriämie der Standardtherapie (Gentamicin + Penicillin oder Vancomycin) nicht unterlegen ist und vor allem gegen multiresistente Erreger ein gutes Wirkspektrum aufweist[36]. Die Schlussfolgerung dass Daptomycin bei multiresistenten Erregern sehr gut wirksam ist, kann auch bei der Betrachtung der Keim- und Antibiogrammdifferenzierung anhand der Studienteilnehmer gezogen werden, da kein einziger Keim eine Resistenz gegen Daptomycin aufwies und 75,5% (n=37) aller Patienten komplette Heilung erfuhren.

Odero et al. und Abraham et al. beschreiben ein akutes Nierenversagen bei Patienten die Daptomycin verabreicht bekamen[5, 103]. Zur Überprüfung dieser These wurde bei den Studienpatienten die Nierenfunktion durch regelmäßige Bestimmung der Kreatinin-Clearance beobachtet. Hierbei wurde festgestellt, dass diese Werte sich im Verlauf der Therapie nicht signifikant veränderten wenn man sie in Bezug zu den Werten vor der Therapie mit Daptomycin setzt. Bei einigen Patienten konnte sogar eine Verbesserung der Kreatinin-Clearance im Verlauf festgestellt werden. Wir vermuten, dass diese Verbesserung auf die beginnende Wundheilung mit einer Reduktion des anfallenden Kreatinins

aus Entzündungsprozessen (der Wunde, mit Muskelabbau verbunden) zurückzuführen ist, so dass die Nieren nicht mehr so viel Kreatinin ausscheiden mussten und sich in ihrer Funktion erholen konnten.

Zusätzlich zur Kreatinin-Clearance wurde bei 42 Patienten (85,7%) der Verlauf der Kreatinkinase als Marker für die bei der Therapie mit Daptomycin mögliche Nebenwirkung Rhabdomyolyse, wie sie von Papadopoulos et al. beschrieben wurde, kontrolliert[104]. Bei den beobachteten Patienten in unserer Studie zeigte sich bei einigen eine zwischenzeitliche Erhöhung der Kreatinkinase die wir jedoch bei diesem speziellen Patientengut auf eine Ischämie und damit den Zelltod von Herzmuskelzellen oder das Myokardtrauma bei extensiver Chirurgie und nicht auf die Verabreichung von Daptomycin zurückführen.

Bei der Beurteilung der Dialysepflichtigkeit der Patienten konnte keine wesentliche Veränderung der Patientenzahl die dialysiert werden musste festgestellt werden. Vor Therapiebeginn mit Daptomycin waren 15 von 49 (30,6%) Patienten auf eine chronisch venovenöse Hämodialyse angewiesen und nach Therapie waren noch 14 von 46 (30,4%) Patienten dialysepflichtig. Die anderen Patienten entzogen sich der Datenerhebung, da sie entweder in andere Krankenhäuser verlegt worden waren oder vorzeitig verstarben. Im Hinblick auf die dauerhafte Schädigung der Niere mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit kann in dieser

Studie kein Zusammenhang mit der Einnahme von Daptomycin hergestellt werden.

Odero et al. beschreiben, dass akutes Nierenversagen durch Rhabdomyolyse durch die gleichzeitige Verabreichung von Daptomycin mit einem Statin hervorgerufen werden kann[103]. Bei Betrachtung der Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs stellte sich heraus, dass acht Patienten (16,3%) zusätzlich zur Behandlung mit Daptomycin ein Statin verabreicht bekamen, wobei es bei keinem dieser Patienten im Hinblick auf Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) eine deutliche Verschlechterung dieser gab und im Bezug auf Rhabdomyolyse (Kreatinkinase-Spiegel) bei sechs Patienten die CK-Werte unter Therapie mit Daptomycin rückläufig waren, genau wie im Gesamtpatientenkollektiv (siehe Abb.11). Bei den anderen beiden Patienten wurden keine Kreatinkinase-Werte erhoben. Eine Interaktion zwischen Daptomycin und Statinen im Sinne einer erhöhten CK als Ausdruck einer Rhabdomyolyse trat nicht auf.[13] Allerdings ist dieser Wert bei dem untersuchten Patientengut nur eingeschränkt beurteilbar, da sich auf der herzchirurgischen Station die meisten der Patienten einer großen Operation unterzogen oder an einer ischämischen Herzkrankheit litten, was per se aufgrund des großen Gewebetraumas schon eine konsekutive Erhöhung der Kreatinkinase mit sich bringt. Trotzdem konnte bei den Patienten keine eindeutige Veränderung der Kreatinkinase im Zusammenhang mit der

Gabe von Daptomycin festgestellt werden. Vor allem unterschieden sich die Werte der Kreatinkinase nach Therapieende nicht signifikant von denen vor Therapiebeginn (Abb.11).

In 61,2% (n=30) wurde zusätzlich zur antibiotischen Therapie interventionell/chirurgisch gegen die Infektion vorgegangen. Dabei war der häufigste Eingriff die Entfernung von infizierten Kathetern. (Für Details siehe Ergebnisteil 3.3.2 Chirurgische Interventionen)

Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da alle Patienten die sich auf herzchirurgischen Stationen befinden mit einem Zentralen Venenkatheter versorgt werden, um die intravenöse Zufuhr von Medikamenten und Volumen für einen längeren Zeitraum zu gewährleisten. Diese Katheter sind anfällig für eine bakterielle Besiedelung im Laufe des oft lang andauernden Klinikaufenthalts dieser Patienten. [41] Die häufigsten Infektionsverursacher sind hierbei *Staphylococcus aureus* und *Staph. epidermidis* [42, 43] und beide Keime können speziell unter den Bedingungen des stationären Krankenhausaufenthaltes eine relevante Rate an Methicillin-Resistenzen aufweisen und bilden häufig Biofilme, die für diverse antibiotische Substanzen schlecht zu penetrieren sind.[45] Dies erschwert die Therapie Katheter-assoziiierter Infektionen zusätzlich, weil initial vor allem Glykopeptid-sensible *MRSA*-Stämme in diesen Biofilmen resistent werden und für Standardantibiotika nicht mehr angreifbar sind. [44] Da

alle Patienten, die sich herzchirurgischen Operationen unterziehen mit mindestens einem zentralvenösen Katheter versorgt werden und diese Katheter aufgrund häufig eher pragmatischer Gründe (häufige Blutentnahme, längerfristige Gaben intravenöser Substanzen mit dem Risiko der Thrombophlebitis) auch nach der intensivmedizinischen Betreuung belassen werden, stellt diese Infektion eine häufige Komplikation in diesem Patientenkollektiv dar. Ruiz et al. zeigten, dass Daptomycin bei Keimen die zur Biofilmbildung fähig sind eine sichere und potente Therapieoption darstellt.[105] Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten, hat sich insbesondere in der Subgruppe der Katheter-assoziierten Infektionen, wo eine gute Gewebegängigkeit und Biofilmpenetration von essentieller Wichtigkeit ist, gezeigt, dass Daptomycin bei dieser Art von Infektion und dem oftmals multiresistenten Erregerspektrum gut wirksam ist.

Arbeit et al. zeigten, dass die durchschnittliche Verabreichungsdauer von Daptomycin i.v. bis zur Symptomverbesserung bei 4-7 Tagen lag. Die durchschnittliche Dauer bis eine Verbesserung der Infektsituation eintrat, betrug bei den beobachteten Patienten am Klinikum Großhadern 4,75 Tage.

Die Erfolgsraten unter Daptomycintherapie werden zwischen 11,1% (Linksherzendokarditis) [36] und 100% (cSSSI mit *S. dysgalactiae*) [35] angegeben. Im Klinikum Großhadern konnte bei 87,8% (n=43) aller Patienten im Verlauf der Behandlung mit Daptomycin eine eindeutige Verbesserung

der klinischen Infektsituation erzielt werden. Die restlichen Patienten waren nicht evaluierbar, da sie unter laufender antibiotischer Therapie an nicht infektiösen Ursachen verstarben. Dies legt die Vermutung nahe, dass die antibiotische Therapie bei allen Patienten adäquat war.

Bezüglich des dauerhaften Therapieerfolgs konnte bei 75,5% aller Patienten eine Heilung ohne Residuen erzielt werden, bei 8,1% immerhin eine dauerhafte Ausheilung mit Residualsymptomatik oder zumindest eine klinische Symptomverbesserung herbeigeführt werden. 16,3% der Behandelten waren nicht evaluierbar, da sie noch während antibiotischer Therapie in andere Krankenhäuser verlegt wurden. (Siehe Abb.11) Daraus lässt sich im Allgemeinen schließen, dass die Infektionstherapie mit Daptomycin bei den behandelten Infektionsherden sehr wirksam gegen die getesteten Erreger ist und damit eine gute Alternative bei der Behandlung von Problemkeimen darstellt.

Im Bezug auf die Leukozytenzahl unter Daptomycintherapie und um eine therapieinduzierte Leukopenie auszuschließen wurde bei allen Patienten die minimal gemessene Leukozytenanzahl unter Therapie bestimmt. Diese lag zwischen 4,1 G/l und 19,4 G/l, was dazu führt, dass die durch Liang et al. vorbeschriebene, [82] durch Daptomycin verursachte Leukopenie in dieser Studie nicht bestätigt werden kann.

Zusätzlich konnte bei keinem Patienten eine unerwünschte Reaktion oder Nebenwirkung des Medikaments beobachtet

werden, was dazu führte, dass alle Patienten Daptomycin in geplanter Dauer und Dosierung einnehmen konnten und keine Therapie vorzeitig beendet werden musste.

Auch in den Ergebnissen beider Subgruppen ergaben sich kaum merkliche Unterschiede in allen beobachteten Parametern im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv. Dies kann daran liegen, dass die gesamte Stichprobe und somit auch die beiden Subgruppen sehr klein waren.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass Daptomycin ein sicheres und effektives Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen mit Problemkeimen in der Herzchirurgie ist.

5. Zusammenfassung / Summary

An 49 Patienten der Herzchirurgischen Klinik in Großhadern wurden die ersten klinischen Erfahrungen mit Daptomycin in diesem Spezialgebiet untersucht.

Daptomycin ist ein neues Lipopeptidantibiotikum mit guter Wirksamkeit vor allem gegen grampositive Problemkeime. Daptomycin ist bisher nur für cSSSI, *Staphylococcus aureus* Bakteriämien und Rechtsherzendokarditis zugelassen.

Alle Patienten wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes aufgrund einer bakteriellen Infektion mit Daptomycin behandelt. Daptomycin wurde empirisch ausgewählt, da man aufgrund der Multimorbidität und der

Schwere der Infektionen bei diesen Patienten von multiresistenten grampositiven Keimen ausging.

Zusätzlich wurden alle Patienten aufgrund der Behandlung mit Daptomycin in die EU-CORE-Studie aufgenommen.

Die behandelten Patienten wurden im Bezug auf Sicherheit, Verträglichkeit, Nutzen und Outcome der Daptomycintherapie beobachtet.

Hierbei zeigte sich, dass Daptomycin ein sehr sicheres und nebenwirkungsarmes Antibiotikum ist.

Insbesondere konnten keine vorbeschriebenen Nebenwirkungen wie Einschränkung der Nierenfunktion, Leukopenie oder Rhabdomyolyse beobachtet werden und es musste keine Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten abgebrochen werden.

83,6% der mit Daptomycin behandelten Patienten erfuhren eine Heilung oder eine Symptomverbesserung.

Aufgrund der Beobachtungen in dieser Studie gehen wir davon aus, dass Daptomycin für die zugelassenen Indikationen ein gut wirksames und sicheres Antibiotikum in der Behandlung von multiresistenten grampositiven Keimen darstellt.

Für weitere Indikationen wie Linksherzendokarditis, Osteomyelitis oder andere Infektionen sind noch weitere Studien mit Daptomycin notwendig.

The first clinical experiences with Daptomycin in the heart surgery were examined in 49 patients of the Departement for Heart Surgery in Großhadern.

Daptomycin is a new lipopeptide antibiotic with good activity especially against grampositive microorganisms with multi-drug resistance. So far Daptomycin is only indicated for cSSSI, *Staphylococcus aureus* bacteremia and right-sided endocarditis.

All patients were treated with Daptomycin because of a bacterial infection during their hospitalisation. Daptomycin was empirically chosen because we assumed a multi-drug resistant grampositive infection, because of the multimorbidity and severity of infection of these patients.

In addition all patients were admitted to the EU-CORE study due to their Dapptomycin treatment.

All treated patients were observed related to security, compatibility, use and outcome of the Daptomycin therapy.

Daptomycin showed to be a very secure antibioticum which is poor of side effects.

No former described side effects like renal impairment, leukopenia or rhabdomyolysis could be observed and no therapy had to be cancelled because of side effects or uncompatibility.

83.6% of the patients treated with Daptomycin were cured or had their symptoms improved.

Because of these observations we assume Daptomycin to be a well active and secure antibiotic in therapy of multiresistant grampositive infections for its indications.

For further indications like left-sided endocarditis, osteomyelitis and other infections there are future studies required.

6. Literaturverzeichnis

1. Fleming, A., *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*. 1929. Bull World Health Organ, 2001. **79**(8): p. 780-90.
2. Ogston, A., *Report upon microorganisms in surgical diseases*. Br Med J 1881. **1**: p. 369-375.
3. Rosenbach, F., *Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen*. JF Bergmann's Verlag Wiesbaden, 1884.
4. Peters G., P.G., *Die Familie der Micrococcaceae*, in *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*, E.H. Brandis H., Köhler W., Pulverer G., Editor. 1994, Eds. Gustav Fischer Verlag. p. 350-60.
5. Abraham, G., D. Finkelberg, and L.M. Spooner, *Daptomycin-induced acute renal and hepatic toxicity without rhabdomyolysis*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(5): p. 719-21.
6. Gots, J.S., *The Detection of Penicillinase-Producing Properties of Microorganisms*. Science, 1945. **102**(2647): p. 309.
7. Smith, J.T., J.M. Hamilton-Miller, and R. Knox, *Isoxazolyl penicillins and penicillinase*. Nature, 1962. **195**: p. 1300-1.
8. SYSTEM:, C.O.D.C.A.P.N.N.I.S. *MRSA among ICU patients*. 1995-2004 [cited].
9. Weis, F., A. Beiras-Fernandez, and G. Schelling, *Daptomycin, a lipopeptide antibiotic in current clinical practice*.
10. McGowan, J.E., Jr. and F.C. Tenover, *Control of antimicrobial resistance in the health care system*. Infect Dis Clin North Am, 1997. **11**(2): p. 297-311.
11. Micek, S.T., *Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections*. Clin Infect Dis, 2007. **45 Suppl 3**: p. S184-90.

12. Von Drygalski, A., et al., *Vancomycin-induced immune thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2007. **356**(9): p. 904-10.
13. Cubist-Pharmaceuticals-Inc., *Cubicin - Full prescribing information*. 2007.
14. Blot, S., *MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin?* Crit Care Med, 2005. **33**(9): p. 2127-8.
15. Byl, B., et al., *Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(6): p. 2015-7.
16. Di Filippo, A., et al., *Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection*. Chemotherapy, 1998. **44**(1): p. 63-8.
17. Sivagnanam, S. and D. Deleu, *Red man syndrome*. Crit Care, 2003. **7**(2): p. 119-20.
18. Tenover, F.C., et al., *Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(4): p. 1020-7.
19. Kirst, H.A., D.G. Thompson, and T.I. Nicas, *Historical yearly usage of vancomycin*. Antimicrob Agents Chemother, 1998. **42**(5): p. 1303-4.
20. Tally, F.P. and M.F. DeBruin, *Development of daptomycin for gram-positive infections*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46**(4): p. 523-6.
21. Tedesco, K.L. and M.J. Rybak, *Daptomycin*. Pharmacotherapy, 2004. **24**(1): p. 41-57.
22. Kern, W.V., *Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(3): p. 370-8.
23. Pound, M.W. and D.B. May, *Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions*. J Clin Pharm Ther, 2005. **30**(3): p. 291-5.
24. Silverman, J.A., N.G. Perlmutter, and H.M. Shapiro, *Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(8): p. 2538-44.

25. Dvorchik, B.H., et al., *Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(4): p. 1318-23.
26. Ribes, S., et al., *Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae ATCC 51916*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(5): p. 979-82.
27. Hawkey, P.M., *Pre-clinical experience with daptomycin*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62 Suppl 3**: p. iii7-14.
28. Cha, R., *In vitro activity of cefepime, imipenem, tigecycline, and gentamicin, alone and in combination, against extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(3): p. 295-300.
29. Trotman, R.L., et al., *Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(8): p. 1159-66.
30. Raad, Il, et al., *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. **49**(12): p. 5046-50.
31. Sader, H.S., et al., *Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004)*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(9): p. 844-52.
32. Pulverer, G., *[Carriers of staphylococci causing nosocomial infections]*. Zentralbl Hyg Umweltmed, 1993. **194**(1-2): p. 144-51.
33. Aldeyab, M.A., et al., *Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a time-series analysis*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 593-600.

34. Harbarth, S., et al., *Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus surgical site infection*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(9): p. 890-3.
35. Arbeit, R.D., et al., *The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(12): p. 1673-81.
36. Fowler, V.G., Jr., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 653-65.
37. Oleson, F.B., Jr., et al., *Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(11): p. 2948-53.
38. Wiedemann, B., *Test results: characterising the antimicrobial activity of daptomycin*. Clinical Microbiology and Infection, 2006. **12**(s8): p. 9-14.
39. Rose, W.E., *In Vitro Activity of Daptomycin in Combination with Gentamycin and Rifampicin against Staphylococcus aureus Isolates with reduced Susceptibility from the Bacterial Endocarditis trial [abstract]*. ICAAC, 2007. **A-794**.
40. Silverman, J.A., et al., *Resistance studies with daptomycin*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(6): p. 1799-802.
41. Ramritu, P., et al., *Catheter-related bloodstream infections in intensive care units: a systematic review with meta-analysis*. J Adv Nurs, 2008. **62**(1): p. 3-21.
42. Sadoyama, G. and P.P. Gontijo Filho, *Comparison between the jugular and subclavian vein as insertion site for central venous catheters: microbiological aspects and risk factors for colonization and infection*. Braz J Infect Dis, 2003. **7**(2): p. 142-8.
43. Nagashima, G., et al., *To reduce catheter-related bloodstream infections: is the subclavian route better than the jugular route for central venous catheterization?* J Infect Chemother, 2006. **12**(6): p. 363-5.
44. Raad, I., 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**(5): p. 1656-60.
45. Furuya, E.Y. and F.D. Lowy, *Antimicrobial strategies for the prevention and treatment of cardiovascular infections*. Curr Opin Pharmacol, 2003. **3**(5): p. 464-9.
 46. Owens, R.C., Jr., et al., *Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin*. Am J Med, 2007. **120**(10 Suppl 1): p. S6-12.
 47. Roberts, S. and S. Chambers, *Diagnosis and management of Staphylococcus aureus infections of the skin and soft tissue*. Intern Med J, 2005. **35 Suppl 2**: p. S97-105.
 48. Bunescu, D.M., et al., *Coronary heart disease and cardiovascular risk factors among people aged 25-65 years, as seen in Romanian primary healthcare*. Eur J Gen Pract, 2008. **14**(2): p. 56-64.
 49. Bower, W.F., et al., *An audit of risk factors for wound infection in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve replacement*. Hong Kong Med J, 2008. **14**(5): p. 371-8.
 50. Graf, K., et al., *Decrease of deep sternal surgical site infection rates after cardiac surgery by a comprehensive infection control program*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009. **9**(2): p. 282-6.
 51. Eifert, S., et al., *Omental flap for recurrent deep sternal wound infection and mediastinitis after cardiac surgery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **55**(6): p. 371-4.
 52. Vaska, P.L., *Sternal wound infections*. AACN Clin Issues Crit Care Nurs, 1993. **4**(3): p. 475-83.
 53. Lamp, K.C., et al., *Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis*. Am J Med, 2007. **120**(10 Suppl 1): p. S13-20.
 54. *[Annual report 2005 of the German pacemaker register]*. Herzschriltmacherther Elektrophysiol, 2007. **18**(3): p. 166-93.
 55. Conklin, E.F., S. Giannelli, Jr., and T.F. Nealon, Jr., *Four hundred consecutive patients with permanent*

- transvenous pacemakers*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **69**(1): p. 1-7.
56. Bluhm, G., *Pacemaker infections. A clinical study with special reference to prophylactic use of some isoxazolyl penicillins*. Acta Med Scand Suppl, 1985. **699**: p. 1-62.
57. Moss, A.J., et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 877-83.
58. Mela, T., et al., *Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter- defibrillator implants*. Am J Cardiol, 2001. **88**(7): p. 750-3.
59. Ferguson, T.B., Jr., et al., *The additional hospital costs generated in the management of complications of pacemaker and defibrillator implantations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **111**(4): p. 742-51;discussion 751-2.
60. Baddour, L.M., et al., *Nonvalvular cardiovascular device-related infections*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 2015-31.
61. Sohail, M.R., et al., *Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(1): p. 46-53.
62. Arber, N., et al., *Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(6): p. 299-305.
63. Byrd, C.L., *Advances in device lead extraction*. Curr Cardiol Rep, 2001. **3**(4): p. 324.
64. Sohail, M.R., et al., *Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(18): p. 1851-9.
65. Nagachinta, T., et al., *Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery*. J Infect Dis, 1987. **156**(6): p. 967-73.

66. Simon, D., et al., *Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(8): p. 1108-15.
67. Weis, F., et al., *Daptomycin for eradication of a systemic infection with a methicillin-resistant-Staphylococcus aureus in a biventricular assist device recipient*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(1): p. 269-70.
68. Mohan, S.S., B.P. McDermott, and B.A. Cunha, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin*. Heart Lung, 2005. **34**(1): p. 69-71.
69. Falagas, M.E., et al., *Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(1): p. 7-19.
70. Laube, S. and A.M. Farrell, *Bacterial skin infections in the elderly: diagnosis and treatment*. Drugs Aging, 2002. **19**(5): p. 331-42.
71. Malani, P.N., et al., *Staphylococcus aureus bloodstream infections: the association between age and mortality and functional status*. J Am Geriatr Soc, 2008. **56**(8): p. 1485-9.
72. Noreddin, A.M. and V. Haynes, *Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly*. Drugs Aging, 2007. **24**(4): p. 275-92.
73. Horan, T.C., M. Andrus, and M.A. Dudeck, *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control, 2008. **36**(5): p. 309-32.
74. Wang, F.D., et al., *Risk factors and mortality in patients with nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia*. Am J Infect Control, 2008. **36**(2): p. 118-22.
75. Kreft, B., et al., *Experimental studies on nephrotoxicity and pharmacokinetics of LY 146032 (daptomycin) in rats*. J Antimicrob Chemother, 1990. **25**(4): p. 635-43.

76. Vinh, D.C. and J.M. Embil, *Severe skin and soft tissue infections and associated critical illness*. Curr Infect Dis Rep, 2007. **9**(5): p. 415-21.
77. Hubner, J. and A. Kropec, *Cross infections due to coagulase-negative staphylococci in high-risk patients*. Zentralbl Bakteriол, 1995. **283**(2): p. 169-74.
78. Agvald-Ohman, C., et al., *ICU stay promotes enrichment and dissemination of multiresistant coagulase-negative staphylococcal strains*. Scand J Infect Dis, 2006. **38**(6-7): p. 441-7.
79. Martone, W.J. and K.C. Lamp, *Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant Staphylococcus aureus: results from the CORE Registry*. Curr Med Res Opin, 2006. **22**(12): p. 2337-43.
80. Kresken, M., et al., *Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2001*. Int J Antimicrob Agents, 2004. **23**(6): p. 577-81.
81. *Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (2) in Zeitschrift für Chemotherapie*
2004: Berlin. p. 11.
82. Liang, S.H., et al., *Pharmacokinetics and safety of multiple intravenous doses of daptomycin in a Taiwanese adult population*. Chemotherapy, 2009. **55**(2): p. 91-6.
83. Alrich, E.M., J.P. Carter, and E.P. Lehman, *The effect of ACTH and cortisone on wound healing; an experimental study*. Ann Surg, 1951. **133**(6): p. 783-9.
84. Bliziotis, I.A., et al., *Daptomycin Versus Other Antimicrobial Agents for the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections: A Meta-Analysis(January)*. Ann Pharmacother, 2009.
85. Fielding, J., *History of penicillin*. Lancet, 1980. **1**(8158): p. 43-4.
86. Moran, G.J., et al., *Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 666-74.

87. Steinkraus, G., R. White, and L. Friedrich, *Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant S. aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(4): p. 788-94.
88. Rogues, A.M., et al., *Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa isolates from 47 French hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(12): p. 1389-95.
89. Bell, J.M. and J.D. Turnidge, *High prevalence of oxacillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998-1999*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(3): p. 879-81.
90. Stefani, S. and P.E. Varaldo, *Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2003. **9**(12): p. 1179-86.
91. Fluit, A.C., et al., *Epidemiology and susceptibility of 3,051 Staphylococcus aureus isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(10): p. 3727-32.
92. Conly, J.M. and B.L. Johnston, *VISA, hetero-VISA and VRSA: The end of the vancomycin era?* Can J Infect Dis, 2002. **13**(5): p. 282-4.
93. Barry, A.L., P.C. Fuchs, and S.D. Brown, *In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(6): p. 1919-22.
94. Critchley, I.A., et al., *Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(3): p. 639-49.
95. Fluit, A.C., et al., *In vitro activity of daptomycin against gram-positive European clinical isolates with defined*

- resistance determinants*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(3): p. 1007-11.
96. Fluit, A.C., et al., *Daptomycin in vitro susceptibility in European Gram-positive clinical isolates*. Int J Antimicrob Agents, 2004. **24**(1): p. 59-66.
97. Petersen, P.J., et al., *In vitro and in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus and other resistant gram-positive pathogens*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(8): p. 2595-601.
98. Richter, S.S., et al., *The in vitro activity of daptomycin against Staphylococcus aureus and Enterococcus species*. J Antimicrob Chemother, 2003. **52**(1): p. 123-7.
99. Rybak, M.J., et al., *In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin- intermediate and -resistant strains*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(4): p. 1062-6.
100. Snyderman, D.R., et al., *Comparative In vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(12): p. 3447-50.
101. Streit, J.M., R.N. Jones, and H.S. Sader, *Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms*. J Antimicrob Chemother, 2004. **53**(4): p. 669-74.
102. Safdar, N., D. Andes, and W.A. Craig, *In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(1): p. 63-8.
103. Odero, R.O., K.O. Cleveland, and M.S. Gelfand, *Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(6): p. 1299-300.
104. Papadopoulos, S., et al., *Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(12): p. e108-10.

105. Parra-Ruiz, J., et al., *Activities of high-dose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of Staphylococcus aureus biofilm.* Antimicrob Agents Chemother. **54**(10): p. 4329-34.

7. Anhang

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID Center No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Subject No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	CCBC134A2403
---	--	---------------------

I. Registry entry criteria

1. Does your center have IRB/EC approval for this study?

<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<i>If no, patient is not eligible. STOP</i>
<input type="checkbox"/> 2 Not required		

2. If informed consent is required by your IRB/EC, has it been obtained?

<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<i>If no, patient is not eligible. STOP</i>
<input type="checkbox"/> 2 Not required		

3. Was this patient treated with at least one dose of CUBICIN®?

<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<i>If no, patient is not eligible. STOP</i>
--------------------------------	-------------------------------	---

4. Was this patient in a CUBICIN® clinical trial?

<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<i>If yes, patient is not eligible. STOP</i>
--------------------------------	-------------------------------	--

5. In which reporting period did the patient complete CUBICIN® therapy?

<input type="checkbox"/> 1 January 2006 - July 31, 2008	=> Please submit completed CRF by August 31, 2008
<input type="checkbox"/> 2 August 01, 2008 - July 31, 2009	=> Please submit completed CRF by August 31, 2009
<input type="checkbox"/> 3 August 01, 2009 - July 31, 2010	=> Please submit completed CRF by August 31, 2010

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	_____	_____	CCBC134A2403
		Center No.	Subject No.	

II. Patient data

1. Gender 1 Male 0 Female
2. Weight: _____
kg
3. Age at start of CUBICIN® therapy: _____
years
4. Race: 1 White/Caucasian 3 Black or African American 77 Unknown
(Check only one box) 2 Asian/Oriental 88 Other

III. Medical history/Background information

1. In which setting was the patient located 48 hours prior to initiating CUBICIN® therapy? 1 Hospital 3 Community
 2 Nursing Home/Extended Care 88 Other
2. Did the patient have any known significant underlying disease(s)? 1 Yes 0 No
- 2a. If yes, please indicate all that apply. (see Appendix 3)
1. _____ 3. _____ 5. _____
2. _____ 4. _____
3. Did the patient receive a HMG-CoA reductase inhibitor (statin) with CUBICIN®? 1 Yes 77 Unknown
 0 No
4. Was the patient known to be pregnant at the start of CUBICIN® therapy? 1 Yes *If yes, please fill out a Clinical Trial Pregnancy form*
 0 No

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	[][] [][] Center No. Subject No.	CCBC134A2403
---	-----------	---	---------------------

IV. Laboratory results

1. At the initiation of CUBICIN® therapy, what was the patient's Creatinine Clearance in mL/min?	<input type="checkbox"/> 1 <30 <input type="checkbox"/> 2 30 - <50	<input type="checkbox"/> 3 50 - 80 <input type="checkbox"/> 4 >80	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
2. Was the patient on dialysis at initiation of CUBICIN® therapy?	<input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown	
2a. If yes, please indicate type of dialysis:	<input type="checkbox"/> 1 Hemodialysis <input type="checkbox"/> 2 Peritoneal dialysis (all forms)	<input type="checkbox"/> 3 CRRT <input type="checkbox"/> 88 Other	
3. At the end of CUBICIN® therapy, what was the patient's Creatinine Clearance in mL/min?	<input type="checkbox"/> 1 <30 <input type="checkbox"/> 2 30 - <50	<input type="checkbox"/> 3 50 - 80 <input type="checkbox"/> 4 >80	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
4. Was the patient on dialysis at the end of CUBICIN® therapy?	<input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown	
4a. If yes, please indicate type of dialysis:	<input type="checkbox"/> 1 Hemodialysis <input type="checkbox"/> 2 Peritoneal dialysis (all forms)	<input type="checkbox"/> 3 CRRT <input type="checkbox"/> 88 Other	
5. What was the serum CPK measured at baseline?	<input type="checkbox"/> 1 ≤1xULN <input type="checkbox"/> 2 >1 to 2xULN	<input type="checkbox"/> 3 >2 to 5xULN <input type="checkbox"/> 4 >5 to 10xULN	<input type="checkbox"/> 5 >10xULN <input type="checkbox"/> 6 Not measured
6. Did the patient have a serum CPK measured during CUBICIN® therapy?	<input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown	
6a. If yes, when were serum CPKs measured? (check all that apply)	<input type="checkbox"/> 1 Day 1 - 7 <input type="checkbox"/> 2 Day 8 - 14	<input type="checkbox"/> 3 Day 15 - 21 <input type="checkbox"/> 4 Day 22 - 28	<input type="checkbox"/> 5 Day >28
6b. If yes, what was the highest CPK measured during CUBICIN® therapy?	<input type="checkbox"/> 1 ≤1xULN <input type="checkbox"/> 2 >1 to 2xULN	<input type="checkbox"/> 3 >2 to 5xULN <input type="checkbox"/> 4 >5 to 10xULN	<input type="checkbox"/> 5 >10xULN
6c. If yes, when was the highest CPK measured?	On day [][] after starting CUBICIN® therapy		
7. Was the patient neutropenic at baseline or while receiving CUBICIN® therapy?	<input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown	
7a. If yes, please provide lowest absolute neutrophil count (ANC) [per mm ³].	<input type="checkbox"/> 1 ≤100 <input type="checkbox"/> 2 101 - 499	<input type="checkbox"/> 3 500 - 1000	

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	Center No.	Subject No.	CCBC134A2403

V. Prior antibiotic therapy

1. Was the patient allergic to/intolerant of/contraindicated for the following? (Check all that apply)
- | | | |
|---|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Beta-Lactams | <input type="checkbox"/> 4 Teicoplanin | <input type="checkbox"/> 0 None |
| <input type="checkbox"/> 2 Vancomycin | <input type="checkbox"/> 88 Others | <input type="checkbox"/> 77 Unknown |
| <input type="checkbox"/> 3 Linezolid | | |
2. Were antibiotics used for this infection prior to CUBICIN® therapy?
- | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Yes | <input type="checkbox"/> 77 Unknown |
| <input type="checkbox"/> 0 No | |

2a. If yes, please indicate type of antibiotic below, duration (days), discontinuation reason, and whether given within 48 hours prior to starting CUBICIN® (See Appendix 7 for Antibiotic Codes, Appendix 8 for Route and Appendix 9 for Discontinuation Reason)

Antibiotic	Route	Duration (days)	Discontinuation Reason	Given within 48 hours prior to starting CUBICIN®?		
1. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
2. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
3. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
4. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
5. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
6. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
7. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
8. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
9. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown
10. [][][][]	[]	[][][]	[][][]	<input type="checkbox"/> 1 Yes	<input type="checkbox"/> 0 No	<input type="checkbox"/> 77 Unknown

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 50%; text-align: center;"> _ _ _ _ </td> <td style="border: 1px solid black; width: 50%; text-align: center;"> _ _ _ _ </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Center No.</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Subject No.</td> </tr> </table>	_ _ _ _	_ _ _ _	Center No.	Subject No.	CCBC134A2403
_ _ _ _	_ _ _ _						
Center No.	Subject No.						

VI. Current infection details

1. For which infection(s) did the patient receive CUBICIN®?
(See Appendix 4) Primary |_|_|_| Secondary |_|_|_|

1a. Please list the anatomic site(s) for each infection listed. (Check all that apply)

	Primary infection	Secondary infection
Head, neck	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Upper extremity	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Elbow	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
Hand	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
Chest	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
Back	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
Abdomen	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7
Groin	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 8
Hip	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9
Lower extremity	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 10
Knee	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 11
Foot/ankle	<input type="checkbox"/> 12	<input type="checkbox"/> 12
Other	<input type="checkbox"/> 88	<input type="checkbox"/> 88
Does not apply	<input type="checkbox"/> 99	<input type="checkbox"/> 99
Unknown	<input type="checkbox"/> 77	<input type="checkbox"/> 77

1b. What criteria were used to diagnose the infection? (Check all that apply)

Published criteria (FDA, IDSA, Duke, etc.)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Clinical signs and symptoms	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Diagnostic test	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
Blood cultures	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
Specify number of positive blood cultures:	_ _	_ _
Non-blood cultures	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
Echocardiogram	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7
Unknown	<input type="checkbox"/> 77	<input type="checkbox"/> 77

1c. Please list surgical interventions as part of the infection treatment during CUBICIN®.
(Check all that apply)

Tissue debridement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Bone debridement	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Foreign device removed	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
Heart valve replaced	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
Incision and drainage	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
Amputation	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
Other	<input type="checkbox"/> 88	<input type="checkbox"/> 88
Unknown	<input type="checkbox"/> 77	<input type="checkbox"/> 77
None	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID Center No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Subject No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	CCBC134A2403
---	--	---------------------

VII. Antibiotic dosing

	Dose (please check one)	Frequency (please check one)
1. What was the initial CUBICIN® dose and frequency that was administered?	<input type="checkbox"/> 1 4mg/kg <input type="checkbox"/> 2 6mg/kg <input type="checkbox"/> 77 Unknown <input type="checkbox"/> 88 Other, specify <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/kg	<input type="checkbox"/> 1 Q24hrs <input type="checkbox"/> 2 Q48hrs <input type="checkbox"/> 3 3x week <input type="checkbox"/> 77 Unknown <input type="checkbox"/> 88 Other, specify (hours or provide units) <input type="text"/>
2. What was the final CUBICIN® dose and frequency that was administered?	<input type="checkbox"/> 1 4mg/kg <input type="checkbox"/> 2 6mg/kg <input type="checkbox"/> 77 Unknown <input type="checkbox"/> 88 Other, specify <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/kg	<input type="checkbox"/> 1 Q24hrs <input type="checkbox"/> 2 Q48hrs <input type="checkbox"/> 3 3x week <input type="checkbox"/> 77 Unknown <input type="checkbox"/> 88 Other, specify (hours or provide units) <input type="text"/>
3. In which year was CUBICIN® therapy completed?	<input type="checkbox"/> 2006 <input type="checkbox"/> 2007 <input type="checkbox"/> 2008 <input type="checkbox"/> 2009 <input type="checkbox"/> 2010	

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID Center No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Subject No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	CCBC134A2403
---	--	--------------

VIII. Inpatient information

1. Please provide the duration of inpatient CUBICIN® therapy: days
 77 Unknown
2. How long was the length of stay in the hospital?
 Before CUBICIN® therapy: day(s) 77 Unknown
 After completion of CUBICIN® therapy: day(s) 77 Unknown
3. Did the patient receive CUBICIN® while in any type of Intensive/Critical Care Unit?
 1 Yes 77 Unknown
 0 No

3a. If yes, please provide the duration of CUBICIN® therapy in the ICU/CCU. days

4. Were other antibiotics used concomitantly with inpatient CUBICIN®?
 1 Yes 77 Unknown
 0 No

4a. If yes, please indicate type of antibiotic and duration in days. (See Appendix 7 for Antibiotic Codes)

Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	4. <input type="text"/>	<input type="text"/>

IX. Outpatient information

1. Did the patient receive CUBICIN® in an outpatient setting?
 1 Yes 77 Unknown
 0 No
- 1a. If yes, please provide the duration of outpatient CUBICIN® therapy: day(s)
 77 Unknown
2. Were other antibiotics used concomitantly with outpatient CUBICIN®?
 1 Yes 77 Unknown
 0 No

2a. If yes, please indicate type of antibiotic and duration in days. (See Appendix 7 for Antibiotic Codes)

Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration	Antibiotic	Duration
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	4. <input type="text"/>	<input type="text"/>

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	[][] [][] Center No. Subject No.	CCBC134A2403
---	-----------	---	--------------

X. Outcomes and discharge information

1. On what day following the start of CUBICIN® did the patient show a clinical improvement? On day [][][][]

1 No improvement
 2 Unable to determine

2. What was the clinical outcome of these infection(s) at the end of CUBICIN® therapy?

1 Cured 3 Failure
 2 Improved 4 Non-evaluable

2a. What criteria were used to determine clinical outcome? (Check all that apply)

1 Signs and/or symptoms 4 Diagnostic test
 2 Blood culture results 88 Other
 3 Nonblood culture results 77 Unknown

3. When CUBICIN® was stopped, what was the primary reason? (Please check only one)

1 Completed CUBICIN® therapy 4 Failure
 2 Switched therapy 5 Unable to determine
 3 Adverse Event (Complete Adverse events section) 88 Other

4. Were antibiotics used after CUBICIN® therapy was stopped? 1 Yes 0 No 77 Unknown

4a. If yes, which antibiotic(s) were administered immediately after CUBICIN® therapy was stopped? (See Appendix 7 for Antibiotics and Appendix 10 for Reasons)

	Antibiotic	Duration (days)	Reason
1.	[][][][]	[][][][]	[][][][][]
2.	[][][][]	[][][][]	[][][][][]
3.	[][][][]	[][][][]	[][][][][]
4.	[][][][]	[][][][]	[][][][][]
5.	[][][][]	[][][][]	[][][][][]

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Center No.</td> <td style="font-size: 8px;">Subject No.</td> </tr> </table>			Center No.	Subject No.	CCBC134A2403
Center No.	Subject No.						

XI. Adverse events

List all Adverse Events (AEs) that had onset from the first dose of CUBICIN® through 30 days after the last dose of CUBICIN®. Any event meeting the definition of serious requires notification to Novartis as described in the protocol and completion of the Serious adverse events report form.

1. Did the patient have any adverse events? 0 No 1 Yes

1a. If yes, please complete below:

Adverse event _____	Previously reported to: <input type="checkbox"/> C Novartis <input type="checkbox"/> D Health Authority	SAE <input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes	Reason for SAE <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
1	2	3	4	5	6																																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																					
Severity <input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe	Relationship to CUBICIN® <input type="checkbox"/> 0 Not related <input type="checkbox"/> 1 Possibly related	Action taken with CUBICIN® <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other action taken (Check all that apply) <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>96</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	0	1	2	96	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
0	1	2	3																																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																							
0	1	2	96																																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																							
Outcome <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>99</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1	2	3	4	99	<input type="checkbox"/>	Onset Day of onset relative to CUBICIN® start <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td colspan="5">Day</td> </tr> </table>											Day					Resolution Day of resolution OR day of last contact relative to CUBICIN® start <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td colspan="5">Day</td> </tr> </table>											Day								
1	2	3	4	99																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
Day																																										
Day																																										
Reason for SAE 1=Death 2=Life-threatening 3=Disability/Incapacity 4=Hospitalization 5=Congenital Anomaly/ Birth Defect 6=Important Medical Event	Action taken with CUBICIN® 0=None 1=Stopped Permanently 2=Dose Reduced 3=Stopped Temporarily	Other action taken 0=None 1=Concomitant Medication 2=Procedure Performed 96=Other	Outcome 0=Resolved 1=Resolved with residual effects 2=Death 3=Ongoing 99=Unknown																																							

2. Is an additional Adverse events page used? 0 No 1 Yes *If yes, how many additional pages were used:*

XII. Investigator's statement

I verify that I have reviewed all data collected on these case report forms for completeness and accuracy.

Investigator's signature: _____ Date:

day	month	year			

CUBICIN® (Daptomycin for injection)	ID Center No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Subject No. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	CCBC134A2403
---	--	--------------

XIII. Adverse events - continued

List all Adverse Events (AEs) that had onset from the first dose of CUBICIN® through 30 days after the last dose of CUBICIN®. Any event meeting the definition of serious requires notification to Novartis as described in the protocol and completion of the Serious adverse events report form.

Adverse event <hr/>	Previously reported to: <input type="checkbox"/> C Novartis <input type="checkbox"/> D Health Authority	SAE <input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes	Reason for SAE 1 2 3 4 5 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Severity <input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe	Relationship to CUBICIN® <input type="checkbox"/> 0 Not related <input type="checkbox"/> 1 Possibly related	Action taken with CUBICIN® 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Other action taken (Check all that apply) 0 1 2 96 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Outcome 1 2 3 4 99 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Onset Day of onset relative to CUBICIN® start <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Day	Resolution Day of resolution OR day of last contact relative to CUBICIN® start <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Day	

Adverse event <hr/>	Previously reported to: <input type="checkbox"/> C Novartis <input type="checkbox"/> D Health Authority	SAE <input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes	Reason 1 2 3 4 5 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Severity <input type="checkbox"/> 1 Mild <input type="checkbox"/> 2 Moderate <input type="checkbox"/> 3 Severe	Relationship to CUBICIN® <input type="checkbox"/> 0 Not related <input type="checkbox"/> 1 Possibly related	Action taken with CUBICIN® 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Other action taken (Check all that apply) 0 1 2 96 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Outcome 1 2 3 4 99 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Onset Day of onset relative to CUBICIN® start <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Day	Resolution Day of resolution OR day of last contact relative to CUBICIN® start <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Day	

Reason for SAE 1=Death 2=Life-threatening 3=Disability/Incapacity 4=Hospitalization 5=Congenital Anomaly/ Birth Defect 6=Important Medical Event	Action taken with CUBICIN® 0=None 1=Stopped Permanently 2=Dose Reduced 3=Stopped Temporarily	Other action taken 0=None 1=Concomitant Medication 2=Procedure Performed 96=Other	Outcome 1=Resolved 2=Resolved with residual effects 3=Death 4=Ongoing 99=Unknown
--	--	---	---

Is an additional Adverse events page used?	<input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes
--	---

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Andres Beiras-Fernandez für die Überlassung dieses Themas und sein großes Engagement zur Lösung aller im Laufe der Zeit auftauchenden Fragen und Probleme die ich mit diesem Thema hatte.

Weiters gilt mein Dank meinem Mitbetreuer Dr. Florian Weis der mir dieses Thema nahe gebracht hat, mich beraten und mit mir diskutiert hat und mich bei all meinen Fragen und Problemen immer tatkräftig unterstützt hat und ohne den ich diese Doktorarbeit niemals zu Ende gebracht hätte.

Danken möchte ich auch meiner gesamten Familie und meinem Freund Moritz, die für mich immer ein Rückhalt in schwierigen Situationen und auf Durststrecken sind und die mich unermüdlich motivieren und antreiben.

Publikationen und Präsentationen:

1. A. Beiras-Fernandez, S. Kiefer, F. Kur, R. Sodian, M. Weis, F. Weis, B. Reichart. Daptomycin for multi-drug resistant gram (+) infections in heart surgery patients: a single centre experience. 39. Jahrestagung DGTHG; Stuttgart 2/2010
2. A. Beiras-Fernandez, S. Kiefer, F. Kur, R. Sodian, M. Weis, F. Weis, B. Reichart. Daptomycin for multi-drug resistant gram (+) infections in heart surgery patients: a single centre experience. Thorac cardiovasc Surg 2010 S1; p. 74
3. Beiras-Fernandez, A, Kiefer S, Kaczmarek I, Kur F, Schmoeckel M, Weis M, Reichart B, Weis F. Multidrug resistant gram (+) infections in patients with ventricular assist devices: the role of Daptomycin. 17. Jahrestagung der Deutschen Transplantation-gesellschaft. Bochum 11/2008
4. Beiras-Fernandez A, Kur F, Kiefer S, Sodian R, Schmoeckel M, Weis M, Reichart B, Weis F. Multidrug-resistant gram-positive infections in patients with ventricular assist devices: the role of daptomycin. Transplant Proc. 2009 Jul-Aug;41(6):2589-91

Burghausen, den 08.01.2011