

Daptomycin (Cubicin®) – aktuelle Diskussion der Einsatzgebiete und Dosierung

Zusammenfassung

Das intravenös anzuwendende Antibiotikum Daptomycin ist wirksam gegen grampositive Bakterien (einschließlich MRSA und VRE) und seit 2006 zugelassen zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI) und der rechtsseitigen infektiösen Endokarditis. Es besteht jedoch Unklarheit hinsichtlich der optimalen Dosierung. Studien weisen darauf hin, dass höhere Dosierungen als nach Fachinformation empfohlen hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzentwicklung vorteilhaft sein könnten. Andererseits besteht der Verdacht, dass der Einsatz von Off-label-Dosierungen mit einem erhöhten Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur einhergeht. Im Folgenden soll der aktuelle Stand zu diesem Thema zusammengefasst werden. Die Recherche wurde im Wesentlichen auf Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien beschränkt.

Abstract

The intravenous antibiotic daptomycin is effective against gram-positive bacteria (including MRSA and VRE) and is approved since 2006 for therapy of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) and right hearted infective endocarditis. The optimal dosage is not clear. Certain studies indicate that higher dosages as recommended in the package leaflet may be favorable regarding efficacy and microbial resistance. On the other hand, the use of higher than recommended dosages (off-label use dosages) might be linked to a higher risk for adverse events in skeletal muscles. The current discussion is summarised in the following article. Research was limited to review articles and guidelines.

Stammschulte, T.

Isner, C.

Kern, W. V.

Wirkpektrum und zugelassene Indikationen

Daptomycin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum und der einzige zugelassene Vertreter aus der Wirkstoffklasse der zyklischen Lipopeptide. Es ist wirksam gegen grampositive Bakterien einschließlich Methicillin- und Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA und VRSA), Vancomycin-resistenten *Enterococcus spp.* (VRE) sowie Penicillin-resistenten *Streptococcus spp.* (einschließlich Pneumokokken), *Corynebacterium spp.* und *Bacillus spp.* (1). Es hat auch in vitro Aktivität gegen bestimmte grampositive Anaerobier wie z. B. *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium perfringens* und sogar *Clostridium difficile*, es gibt aber keine nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) definierten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK/MIC). Gegen gramnegative Bakterien ist es unwirksam.

Daptomycin ist zugelassen zur parenteralen Therapie Erwachsener mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (cSSTI) ohne gleichzeitige *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht einmal alle 24 Stunden. Bei cSSTI mit gleichzeitiger *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie werden 6 mg/kg alle 24 Stunden gegeben. Diese Dosierung wird in der Fachinformation ebenfalls empfohlen für die Indikation bekannte oder vermutete rechtsseitige infektiöse Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus* (2).

Wirkmechanismus und pharmakologische Aspekte

Daptomycin wird aus dem Pilz *Streptomyces roseosporus* aus der Gattung der Actinomyceten als dessen Fermentationsprodukt gewonnen. Dieser Pilz wurde erstmals in einer Bodenprobe vom Berg Ararat in Ostanatolien entdeckt (3). Der Wirkmechanismus von Daptomycin ist noch nicht vollständig geklärt. Es verändert die Zellwandeigenschaften von Bakterien, indem es neue Ionenkanäle bildet (4). Das hydrophile Ende des Moleküls wird zunächst irreversibel in die Zellmembran der Bakterien eingebaut und es kommt zu einer kalziumabhängigen Polymerisierung. Kalium strömt durch die so entstandenen Kanäle aus der Zelle und es kommt zu einer raschen Depolarisation. Das Bakterium stirbt, ohne dass die Zellmembran vollständig zersetzt wird. Dadurch werden Bakterientoxine nicht im selben Maße freigesetzt wie bei anderen Antibiotika (5), was ein Vorteil z. B. hinsichtlich Vermeidung eines Toxic-Shock-Syndroms sein kann.

Aufgrund schlechter oraler Bioverfügbarkeit muss Daptomycin parenteral verabreicht werden (2). Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert. Da Daptomycin größtenteils in unveränderter Form renal eliminiert wird, muss die Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen angepasst werden. Die Ausscheidung erfolgt weitgehend unverändert über den Urin. Daptomycin ist ein konzentrationsabhängiges Antibiotikum, weshalb bei Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) sowie Hämodialyse das Dosierungsintervall auf 48 Stunden verlängert werden sollte. Das sehr geringe Verteilungsvolumen (0,1 l/kg) bei hoher Plasmaproteinbindung (92 %) spricht für eine geringe Anreicherung im Gewebe (6). Aufgrund der Interaktion mit Surfactant werden keine ausreichenden Konzentrationen in der Lunge erreicht, ebenso aber auch keine relevanten Spiegel in Liquor und Galle. Die Halbwertszeit von Daptomycin liegt bei 8 (bis 9) Stunden. Es wirkt stark bakterizid und die Konzentration verläuft bis zu einer Dosierung von 12 mg/kg einmal täglich linear zur Dosis (4) mit sehr geringer Akkumulationsgefahr (7). Daptomycin übt einen postantibiotischen Effekt aus, d. h. die antibakterielle Wirkung hält auch nach Absinken unter die MHK bzw. auf nicht mehr messbare Werte in der Umgebung des Erregers noch an. Es wird durch Surfactant abgebaut und ist daher bei Pneumonie unwirksam. Eine In-vivo-Wirksamkeit gegen Biofilmbildner konnte bisher nicht bewiesen werden, obwohl in vitro gezeigt werden konnte, dass Daptomycin gegen *Staphylococcus aureus* in der stationären Phase wirksam ist (8).

Historie

Daptomycin wurde 2006 in der EU zugelassen, die Substanz wird jedoch bereits seit den 1980er Jahren geprüft. Wohl aufgrund zu niedriger Dosierungen kam es nach ersten erfolgreichen Studien zu unerwartetem Therapieversagen bei Patienten mit Endokarditis und Bakteriämie. Andererseits traten Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur bei zweimal täglicher Gabe von 3 mg oder 4 mg Daptomycin/kg Körpergewicht auf (4;9). Der erste Patentinhaber stellte daraufhin die Untersuchungen ein und verkaufte die Rechte an der Substanz. In den 1990er Jahren führte die Resistenzzunahme bei grampositiven Erregern zur Wiederaufnahme der klinischen Entwicklung von Daptomycin. Es zeigte sich, dass bei einmal täglicher Gabe Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur seltener auftreten (3).

Behandlung mit hochdosiertem Daptomycin (Off-Label-Use)

Die antibakterielle Wirksamkeit von Daptomycin ist konzentrationsabhängig, während die Verträglichkeit im Hinblick auf die Skelettmuskulatur (Myopathie) vermutlich vorwiegend ein Problem persistierend erhöhter Talspiegel ist (Kumulationseffekte bei mehrfach täglicher Gabe). Die optimale Dosierung von Daptomycin bei schwerwiegenden Infektionen ist jedoch nicht endgültig geklärt. Auch existiert keine genaue Definition einer hohen Dosis von Daptomycin, in Studien hierzu wurden Dosierungen zwischen 6 und 12 mg/kg eingesetzt (5). Aufgrund der konzentrationsabhängigen bakteriziden Aktivität könnten höhere Dosierungen auch im Hinblick auf Resistenzentwicklungen günstiger sein (10).

Sowohl experimentelle als auch klinische Studien weisen darauf hin, dass bei einigen Krankheitsbildern und Erregern höhere als die zugelassenen Dosierungen notwendig sein können (5). So zeigte sich z. B. sowohl bei Daptomycin-empfindlichen als auch -unempfindlichen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen eine bessere Wirksamkeit einer 10 mg/kg Dosis gegenüber der aktuell zugelassenen 6 mg/kg Dosis (11). Bei kritisch kranken Patienten kann zudem die Clearance von Daptomycin erhöht sein, sodass höhere Dosierungen eingesetzt werden müssen, um adäquate Wirkspiegel zu erreichen (12). In diesem Zusammenhang wurde z. B. vorgeschlagen, in den ersten 96 Stunden eine feste (nicht gewichtsadaptierte) hohe Dosis einzusetzen (12). In einer multizentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie an 64 Patienten mit Endokarditis durch MRSA oder VRE zeigten sich klinische Erfolgsraten von über 85 % unter Daptomycin in einer Dosierung von 10 mg/kg (in einem Drittel der Fälle in Kombination mit anderen Antibiotika), ohne dass Behandlungen aufgrund von Kreatinkinase(CK)-Erhöhungen abgebrochen werden mussten (13). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus einer Studie, in welcher eine höhere Daptomycin-Dosierung (Median 8,3 mg/kg) bei Schrittmacherinfektionen durch Staphylokokken eingesetzt wurde. Hierbei zeigte sich eine klinische Heilungsrate von 80 %, ohne dass die Therapie aufgrund von schweren Nebenwirkungen insbesondere Muskeltoxizität abgebrochen werden musste (14). Auch Daten aus der European Cubicin® Outcomes Registry (EU-CORE), einem herstellergesponserten multizentrischen, nichtinterventionellen Patientenregister, weisen darauf hin, dass Dosierungen > 6 mg/kg täglich effektiv und sicher sind (10).

Zu den hohen Dosierungen von Daptomycin sind bislang jedoch kaum Daten aus kontrollierten klinischen Studien verfügbar oder Studien wurden teilweise in nicht zugelassenen Indikationen durchgeführt (5). Trotzdem werden höhere als die zugelassenen Dosierungen auch in einer Reihe von Leitlinien empfohlen: So sieht z. B. die europäische Leitlinie zur Behandlung von infektiöser Endokarditis Daptomycin als alternative Therapieoption und empfiehlt eine hohe Dosierung (10 mg/kg einmal täglich) und die Kombination mit einem zweiten Antibiotikum, um die Aktivität zu verbessern und Resistenzbildung zu vermeiden (15). Gerade bei Infektionen mit *Enterococcus spp.* (einschließlich VRE) empfehlen bereits einige Experten aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung, der relativ hohen Daptomycin-MHK von *Enterococcus spp.* und der möglichen Resistenzentwicklung unter Therapie eine höhere Daptomycin-Dosierung (16).

Die von den Autoren dieses Artikels modifizierten aktuellen Empfehlungen einer französischen Gruppe zur Dosierung von Daptomycin in verschiedenen Situationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Dosierungsvorschläge für Daptomycin bei verschiedenen Indikationen in Anlehnung an Senneville et al. (5)

In der mittleren Spalte sind klinische Situationen aufgeführt, in denen nach gültigen Leitlinien die Anwendung von Daptomycin in Betracht kommt. MHK = minimale Hemmkonzentration.

Indikation	Klinische Situation, in der Behandlung mit Daptomycin in Betracht kommt	Vorschlag für Dosierung von Daptomycin
komplizierte Haut- und Weichteilinfektion (cSSTI) durch Staphylokokken	Infektionen durch MRSA (Mittel der Wahl: Vancomycin) chirurgische Wundinfektionen bei hohem Risiko für MRSA (weitere Optionen: Vancomycin, Linezolid, Telavancin, Ceftarolin) bei nekrotisierenden Infektionen der Haut, Faszien oder Muskeln durch Streptokokken und Betalaktam-Allergie (weitere Optionen: Vancomycin, Linezolid (25))	6 mg/kg (einmal täglich)
Endokarditis, Bakteriämie einschließlich solcher durch intravasale Katheter und Implantatinfektionen	bei Endokarditis/Endoplastitis durch MSSA oder Koagulase-negative Staphylokokken, wenn Betalaktame nicht indiziert sind (Resistenz, Allergie, UAW) bei Endokarditis/Endoplastitis durch Methicillin-resistente Staphylokokken wenn Vancomycin nicht indiziert ist (Allergie, UAW) bei Endokarditis/Endoplastitis durch Vancomycin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)	10–12 mg/kg wenn MHK unbekannt oder > 0,25 mg/l 6–10 mg/kg wenn MHK ≤ 0,25 mg/l
schwere Infektionen durch Enterokokken	Alternative zu Vancomycin bei Osteomyelitis oder Infektionen von Gelenkprothesen mit Ampicillin-resistenten Enterokokken (17;26) Alternative zu Linezolid bei Infektionen mit VRE	10–12 mg/kg und Kombination mit anderem Antibiotikum (vorzugsweise Gentamicin falls keine High Level Resistance (HLR) besteht)

Tabelle 2: Auflistung von Wirkstoffen, für die es eine Zulassung in der aufgeführten Indikation Endokarditis bzw. Knocheninfektionen gibt

Zulassung für Behandlung einer Endokarditis	Zulassung für Behandlung von Knocheninfektionen
Vancomycin	Vancomycin
Penicillin G	Penicillin G
Gentamicin	Gentamicin
Cefazolin	Cefazolin
Clindamycin	Clindamycin
Cefotaxim	Cefotaxim
Piperacillin	Ceftazidim
Fosfomycin	Ciprofloxacin
Metronidazol	Ofloxacin
Tobramycin	Piperacillin
Teicoplanin	Fosfomycin
Ceftriaxon	Metronidazol
Daptomycin	Tobramycin
	Teicoplanin
	Ceftriaxon

Daptomycin wird darüber hinaus (off-label) zur Behandlung von Knocheninfektionen und Infektionen von Knochen- und Gelenkimplantaten eingesetzt (17;18). Da Daptomycin keine sehr hohen Konzentrationen im Knochen erreicht, raten einige Experten, höhere Dosierungen (8–10 mg/kg) anzuwenden, um Resistenzen zu vermeiden. In Tabelle 2 ist dargestellt, welche Antibiotika in Deutschland für die Indikation Endokarditis bzw. die Indikation Knocheninfektionen zugelassen sind. Dass Daptomycin inzwischen häufig hochdosiert (off-label) angewendet wird, zeigen auch Studiendaten: In einer europäischen Untersuchung zur Behandlung von Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen durch MRSA erhielten 80 % der first-line mit Daptomycin behandelten Patienten eine Dosis, die höher war als die zugelassene (19). Auch Daten aus dem oben angesprochenen europäischen sowie dem internationalen CORE-Register zeigen einen zunehmenden Trend zum Einsatz hoher Dosierungen (20).

Sicherheitsaspekte von hochdosiertem Daptomycin

In frühen klinischen Studien wurde Daptomycin zweimal täglich verabreicht, hierunter zeigte sich jedoch bei einer Dosis von 4 mg/kg alle zwölf Stunden ein Signal für Nebenwirkungen am Skelettmuskel in Form von Muskelschmerzen und -schwäche mit rascher Erhöhung der CK im Serum (3;21). In späteren tierexperimentellen und klinischen Studien traten diese Nebenwirkungen unter einmal täglicher Gabe der Gesamtdosis seltener auf (22). Es besteht ein Zusammenhang zwischen der minimalen Serumkonzentration (C_{min}) – also dem Talspiegel – von Daptomycin und dem Auftreten von CK-Erhöhungen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei längeren Phasen mit niedrigen Daptomycin-Serumspiegeln Reparaturmechanismen an geschädigten Muskelfasern greifen können (21). Obwohl demnach das Risiko von CK-Erhöhungen (als Marker für Schäden am Skelettmuskel) mit höherer Daptomycin-Dosis ansteigen müsste, lässt sich dieser Zusammenhang in Studien an Patienten nicht durchgängig nachweisen (5). Jedoch ist zu bedenken, dass die Sicherheit von Daptomycin in hohen Dosierungen bislang nur in kleinen oder retrospektiven Studien untersucht wurde.

Die Empfehlungen aus der Fachinformation zu Kontrollen der CK im Serum bei Anwendung der zugelassenen Dosierungen von Daptomycin sind in Tabelle 3 aufgeführt. Verbindliche Empfehlungen zu Kontrollintervallen bei Dosierungen über 6 mg/kg existieren

Tabelle 3: Empfehlungen zu Kontrollen der Kreatinkinase (CK) im Serum laut Fachinformation

Patienten	Messung der CK-Werte
alle Patienten	zu Behandlungsbeginn und anschließend mindestens einmal wöchentlich
Patienten mit erhöhtem Myopathie-Risiko (Nierensuffizienz, Komedikation mit anderen Medikamenten mit Myopathie-Risiko wie z. B. Statine, Ciclosporin)	zu Behandlungsbeginn und anschließend alle zwei bis drei Tage
Patienten mit CK-Ausgangswerten oberhalb des Fünffachen der oberen Normgrenze	zu Behandlungsbeginn und anschließend häufiger als einmal pro Woche
Patienten, bei denen es zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen unklarer Genese kommt	alle zwei Tage, Daptomycin absetzen bei $CPK > \text{Fünffache}$ der oberen Normgrenze

nicht. Hinsichtlich des möglicherweise erhöhten Risikos für Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur ist eine Messung zu Behandlungsbeginn und anschließend alle zwei bis drei Tage empfehlenswert, analog zu anderen Patienten mit erhöhtem Myopathie-Risiko.

Ein weiteres Sicherheitsproblem im Zusammenhang mit Daptomycin ist die eosinophile Pneumonie (EP). Hierzu wurde 2011 ein Rote-Hand-Brief versendet (23). Es handelt sich dabei um eine eosinophile Infiltration der Lunge, deren Schweregrad sehr variabel ist: von nahezu asymptomatischen Infiltrationen bis zum respiratorischen Versagen mit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (24). Die EP präsentiert sich häufig als fieberhaftes Krankheitsbild mit nicht produktivem Husten und Luftnot. Diagnostische Befunde beinhalten erhöhte Eosinophilenzahlen in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit zusammen mit diffusen Infiltraten im Röntgenthorax. Wenn die periphere Eosinophilenzahl bei gleichzeitigem Vorhandensein von Lungeninfiltraten erhöht ist, besteht Verdacht auf eine EP. Es sind jedoch auch Fälle von EP mit normalen peripheren Eosinophilenzahlen beschrieben worden. Bei einer medikamenteninduzierten EP führt das Absetzen des auslösenden Mittels und gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden häufig zu einer raschen Besserung.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von T. Stammschulte und von C. Isner verneint.

W.V. Kern hat Zuwendungen für Forschungszwecke durch BMS, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, ViiV sowie Vergütungen für Gutachter-tätigkeit von Roche und Stiftung Warentest erhalten.

Die Autoren danken den Mitarbeitern des Fachgebietes 32 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Recherchen zu zugelassenen Antibiotika in verschiedenen Indikationen.

Fazit für die Praxis

Daten aus experimentellen Untersuchungen und Studien an Patienten sprechen dafür, dass in einigen Indikationen die hochdosierte Gabe von Daptomycin (> 6 mg/kg) den zugelassenen, niedrigeren Dosierungen hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzentwicklungen überlegen ist. Zu diesen Indikationen zählen Endokarditis, Bakteriämie (einschließlich solcher durch intravasale Katheter) und Situationen, in denen Daptomycin zur Behandlung von Enterokokken eingesetzt wird oder (off-label) bei Knocheninfektionen und Infektionen von Knochen- und Gelenkimplantaten.

Ob unter höheren Dosierungen das bekannte Risiko für Nebenwirkungen an der Skelettmuskulatur deutlich ansteigt, lässt sich anhand der bislang vorliegenden Studien nicht abschließend klären. Vor allem bei Anwendung höherer Dosierungen sowie bei einer Therapiedauer von mehr als sieben bis zehn Tagen ist daher die Überwachung durch Kontrolle der Kreatinkinase von Bedeutung. Weitere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von hochdosiertem Daptomycin sind erforderlich. Ggf. ist eine Anpassung der Zulassung anzustreben, damit die Behandlung mit Daptomycin nicht im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgen muss.

Literatur

- 1 Hawkey PM: Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 3: iii7-14.
- 2 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Cubicin®". Stand: November 2015.
- 3 Eisenstein BI, Oleson FB, Jr., Baltz RH: Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 1: S10-S15.
- 4 Sauermaier R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhardar C: Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology* 2008; 81: 79-91.
- 5 Senneville E, Caillon J, Calvet B, Jehl F: Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47: 12-19.
- 6 Estes KS, Derendorf H: Comparison of the pharmacokinetic properties of vancomycin, linezolid, tigecyclin, and daptomycin. *Eur J Med Res* 2010; 15: 533-543.
(Zitate 7–25 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

Dr. med. Caroline Isner, Berlin
caroline.isner@charite.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern, Freiburg
winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

- 7 Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G: Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3245-3249.
- 8 Mascio CT, Alder JD, Silverman JA: Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4255-4260.
- 9 Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM et al.: Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1223-1238.
- 10 Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G et al.: Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin ((R)) Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther* 2015; 32: 1192-1205.
- 11 Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ: Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3061-3067.
- 12 Falcone M, Russo A, Venditti M et al.: Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1568-1576.
- 13 Kullar R, Casapao AM, Davis SL et al.: A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2921-2926.
- 14 Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M et al.: High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 347-354.
- 15 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128.
- 16 Arias CA, Murray BE: Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 637-655.
- 17 Malizos K, Sarma J, Seaton RA et al.: Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 111-118.
- 18 Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al.: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61: e26-e46.
- 19 Lawson W, Nathwani D, Eckmann C et al.: Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 Suppl 2: S40-S46.
- 20 Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO et al.: Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 18.
- 21 EMA: Cubicin® (Daptomycin): European Public Assessment Report – Scientific Discussion: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000637/WC500036046.pdf. Stand: 11 August 2006. Zuletzt geprüft: 20. Mai 2016.
- 22 Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL: Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1568-1574.
- 23 Novartis Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zum Zusammenhang von Daptomycin (Cubicin®) und eosinophiler Pneumonie. Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011.
- 24 Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT et al.: Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf* 2012; 35: 447-457.
- 25 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-e52.
- 26 Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al.: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e1-e25.