

# Daptomisin; Siklik Lipopeptid Antibiyotiklerin İlk ve Tek Üyesi

## *Daptomycin; First and Only Member of Cyclic Lipopeptide Antibiotics*

Şua Sümer

Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Konya.

### Özet

Daptomisin, siklik lipopeptidler olarak adlandırılan yeni bir antibiyotik sınıfının ilk ve tek üyesidir. Etki spektrumu, gram pozitif aerop ve anaerop bakteriler ile sınırlıdır. Metisiline dirençli S.aureus (MRSA), vankomisin orta duyarlı S.aureus (VISA), vankomisin dirençli S.aureus (VRSA) dahil stafilokoklara, vankomisin direnci bulunan E.faecalis ve E.faecium dahil enterokoklara ve penisilin dirençli S.pneumoniae dahil streptokoklara karşı etkilidir. Dünyada 2003 yılında kullanıma giren daptomisin, ülkemizde 2009'da ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde daptomisin klinik kullanım endikasyonları diğer ülkeler ile aynı olup, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (KDYDE), S.aureus bakteriyemisi ve S.aureus'a bağlı sağ kalp endokarditinden oluşmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** daptomisin, metisilin dirençli S.aureus (MRSA), bakteriyemi, sağ kalp endokarditi, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu

### Abstract

Daptomycin, is currently the first and only member of a new age antibiotics class labeled as cyclic lipopeptides. The spectrum of its effectiveness is limited with gram positive aerobic and anaerobic bacteria. It is effective against; staphylococci including methicillin resistant S.aureus (MRSA), vancomycin intermediately sensitive S.aureus (VISA), vancomycin resistant S.aureus (VRSA), enterococci including E.faecalis and E.faecium, and penicillin resistance streptococci including S.pneumoniae. Daptomycin, first used in the world in 2003, was licensed in our country in 2009. The clinical indications for daptomycin use are the same with other countries; namely, complicated skin and soft tissues infections, and S.aureus bacteremia and S.aureus right sided endocarditis.

**Key words:** daptomycin, methicillin resistant S.aureus (MRSA), bacteremia, right sided endocarditis, complicated skin and soft tissues infections

### GİRİŞ

Son yıllarda tüm dünyada gram pozitif bakteriler ile oluşan dirençli enfeksiyonların artış göstermesi ve bu enfeksiyonlarda kullanılan tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle bakteriyemi ve endokardit gibi metisiline dirençli S.aureus (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan glikopeptidlerde, minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinde izlenen artış sonucu klinik yanıt oranlarında düşmeler görülmektedir (1). Siklik lipopeptidler, bu çalışmaların sonucu olarak 1985'de keşfedilen yeni bir antibiyotik sınıfıdır. Önceleri bu konuda yapılan çalışmalar istenmeyen yan etkiler nedeni ile faz 1 düzeyinde durdurulmuş, bu yan etkilerin önlenmesi ile 1997 yılında çalışmalar tekrar başlatılarak molekül geliştirilmiştir (1,2). Daptomisin, siklik lipopeptidler olarak adlandırılan bu yeni antibiyotik sınıfının ilk ve tek üyesidir. Toprakta yaşayan bir bakteri olan Streptomyces roseosporus tarafından nonribozomal peptid sentez mekanizması ile üretilen doğal bir üründür (1-5). Daptomisin yapısında; 13 aminoasitten oluşan hidrofilik bir kor (çekirdek) ve 10 karbondan oluşan lipofilik (hidrofobik) bir kuyruk bulunur (1-4,6). Ek olarak kalsiyum bağımlı bir antibiyotik olan daptomisin, yapısında kalmodülün benzeri kalsiyum bağlayıcı bir bölge vardır (3).

### Etki Mekanizması

Daptomisinin etki mekanizması, gram pozitif bakterilere etkili diğer

antibiyotiklerden farklıdır. Temel olarak gram pozitif bakterilerin hücre membranlarında oluşturduğu transmembran kanallar ile hücre içi iyon dengesini bozarak membran sentezini bloke eder. Bu etkisini göstermek için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Önce kalsiyum molekülüne bağlanan daptomisin, lipofilik kuyruğu ile gram pozitif bakteri membranında bulunan lipoteikoik asite irreversible olarak bağlanır. Oligomerizasyon sonucu transmembran kanallar oluşturur. Oluşan bu kanallar hücre içi iyonların (K, Mg) ve ATP'nin dışarı sızmasına, ayrıca makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olur. Bu olaylar sonucunda hücre ölümü izlenir (1,2,4-6). Ayrıca daptomisin, bakteri hücrelerinde lizise neden olmadan hızlı hücre ölümüne neden olur. Bunun sonucunda bakteri ölmesine rağmen, hücre duvarı sağlam kaldığı için bakteriyel toksinler ve diğer enflamasyonu indükleyici bileşenler ortama salınmaz (6,7).

### Etki Spektrumu

Daptomisinin etki spektrumu, gram pozitif aerop ve anaerop bakteriler ile sınırlıdır. MRSA, vankomisin orta duyarlı S.aureus (VISA), vankomisin dirençli S.aureus (VRSA) dahil stafilokoklara, vankomisin direnci bulunan E.faecalis ve E.faecium dahil enterokoklara ve penisilin dirençli S.pneumoniae dahil streptokoklara karşı etkilidir. Ayrıca Lactobacillus, Pediococcus ve Leuonostoc türleri gibi vankomisin direnci bulunan bakterilere Clostridium, Bacillus gibi anaeroplara karşı da etkindir (1,4-6).

**Tablo 1.** Daptomisin farklı referans laboratuvarlarına göre MIC değerleri (µg/ml)

	CLSI		EUCAST	
	S	R	S	R
Staphylococcus spp.	≤1	>1	≤1	>1
Streptococcus spp. (Grup A,B,C ve G)	≤1	>1	≤1	>1
S.pneumoniae hariç Enterococcus spp	≤4	>4		Veri yok

CLSI: National Committee for Clinical Laboratory Standards (USA)

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

### İn Vitro Duyarlılık

Daptomisin MIC değerleri, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından belirlenmiştir. Staphylococcus spp. ve Streptococcus spp. için her iki referans laboratuvarının belirlemiş olduğu MIC değerleri aynı iken, Enterococcus spp. için duyarlılık sınırı sadece CLSI tarafından saptanmıştır. CLSI, buyyon mikrodilüsyon yöntemi ile MIC değerlerini belirlemekle birlikte Staphylococcus spp., Streptococcus spp. ve Enterococcus spp. dışında diğer gram pozitif aerob ve anaerob bakteriler için bir duyarlılık sınırı bildirmemiştir (Tablo 1) (6,8).

### Farmakodinamik

Farmakodinamik olarak daptomisin hızlı bakterisidal etkili olup, konsantrasyona bağlı antimikrobiyal aktivite gösterir. Daptomisin bir diğer avantajı da hem büyüme hem de dinlenme fazındaki bakterilere karşı etkili olmasıdır (2). Linezolid ve vankomisin ile karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada daptomisin hızlı bakterisidal aktivite ile 13.2 sa.'de bakterilerin %99.9'unu öldürmüştür (9). Ayrıca daptomisin postantibiyotik etkinliği de vardır. Bu etki yapılan bir hayvan çalışmasında 5 sa. olarak bildirilmiştir (10). Bir başka çalışmada ise postantibiyotik etki süresi S.aureus için 1-6.3 sa., E.faecalis için ise 0.6-6.7 sa. olarak rapor edilmiştir (11). Bakteriler tarafından oluşturulan biyofilm tabakaya yüksek penetrasyon göstermesi, tedavi etkinliğini sağlayan bir diğer özelliğidir. Yapılan in vitro çalışmalarda biyofilm tabakasında bulunan S.aureus ve S.epidermidis'e etkili olduğu gösterilmiştir (12). Linezolid, tigesiklin ve vankomisin ile yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmada, biyofilm tabakaya etki ederek bakterileri öldürme oranı daptomisinde %96 iken tigesiklinde bu oran %57, linezolidde %55 ve vankomisinde ise %81 olarak bulunmuştur (13).

### Farmakokinetik

Farmakokinetik açıdan daptomisin plazma proteinlerine özellikle de albümine %90-93 oranında geri dönüşümlü olarak bağlanır (1,4,5). Sadece intravenöz yoldan uygulanan doripenemin yarı ömrü ise 8-9 sa.'dir. Molekül yapısı büyük olduğu için gastrointestinal sistemden emilimi mümkün değildir. Böbrekler yolu ile eliminasyona uğrayan daptomisin %60'ı değişmeden idrarla atılmaktadır. Karaciğerde bulunan sitokrom P450 sistemi ile veya ilaçlarla etkileşimi yoktur (1,4). Fakat nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçların ve siklooksigenaz 2 (COX 2) inhibitörlerinin kullanımında böbrek filtrasyonunun azalmasına bağlı olarak, daptomisin düzeyi kanda artabilir. Statinlerle birlikte

kullanımı da dikkatle izlenmelidir (6). Daptomisin dokulardaki etkinliği ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir (3). Daptomisin hücre membranını geçemez. Bunun sonucu olarak eritrosit içine giremez ve beyin omurilik sıvısında istenilen düzeyde bulunamaz (1,5,6). Ek olarak pulmoner sürfaktan tarafından inaktive edildiği için akciğerde gerekli konsantrasyona ulaşamaz (1,6).

### Klinik Kullanım

Dünyada 2003 yılında kullanıma giren daptomisin, ülkemizde 2009'da ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde daptomisin klinik kullanım endikasyonları diğer ülkeler ile aynı olup, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (KDYDE), S.aureus bakteriyemisi ve S.aureus'a bağlı sağ kalp endokarditinden oluşmaktadır. Bu konularda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Daptomisin KYDE tedavisindeki etkinliği uluslararası, çok merkezli, randomize kontrollü faz 3 klinik çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmaya yara enfeksiyonu, abse, diyabetik ayak enfeksiyonu ve diğer ülseler dahil KYDE olan 902 hasta alınmış, bu hastalara daptomisin 4 mg/kg dozunda uygulanmış ve standart tedavi kollarında randomize edilmiş. Standart tedavide penisilinaza dirençli penisilinler ve MRSA varlığında ise vankomisin kullanılmış. Daptomisin kolunda klinik başarı oranı %83.4 iken, standart tedavi kolunda başarı oranı %84.2 saptanmış. Daptomisin ile tedavi olan hastaların %63'ünde tedavi süresi kısa (4-7 gün) iken, standart tedavi uygulanan hastaların sadece %33'ünün tedavi süresi kısa olarak belirlenmiş. Daptomisin KYDE tedavisinde standart tedavi kadar etkin bulunurken, tedavi süresinde istatistiksel kısalma sadece daptomisin ile görülmüş (14). Endokarditteki etkinliğine yönelik yapılan bir hayvan çalışmasında ise, yüksek S.aureus bakteri yükü olan endokarditli vakalarda kloksasilin ve vankomisine göre daha yüksek bakterisidal aktiviteye sahip olduğu, kardiyak vejetasyonlarda homojen dağıldığı saptanmış. Ayrıca vejetasyonda serum konsantrasyonunun %50'sine ulaşarak vankomisinden daha iyi geçiş gösterdiği bulunmuştur (15). Kateter ilişkili bakteriyemide daptomisin etkinlik ve güvenilirliğinin irdelendiği bir çalışmada, daptomisin ile erken klinik ve mikrobiyolojik cevap alındığı gösterilmiştir (16).

Bir başka çalışmada da vankomisin MIC değeri 2 mg/L'nin altında ve üstünde olan toplam 547 hasta değerlendirilmiş. MIC değeri 2 mg/L'nin üstünde olan grupta vankomisin ile tedavi başarıları %18 iken, daptomisin kullanımında bu oran %94 olarak saptanmıştır (17). Daptomisin ilk tercih olarak veya standart tedaviye yanıtız olan vakalarda ikinci tercih olarak kullanımına yönelik olarak yapılan çalışmalar mevcut olup ilk veya ikinci tercih kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (18). Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki MRSA, vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve VISA enfeksiyonlarında daptomisin etkinliği vankomisin, linezolid, quinopristin ve dalpofristin ile kıyaslanabilir düzeydedir (2). Daptomisin VRE bakteriyemisi tedavisinde etkinliği retrospektif bir çalışmada irdelenmiş ve 30 hastalık bir seride %59 klinik başarı bildirilmiştir (19). Bir başka çalışmada retrospektif olarak VRE'de linezolid ve daptomisin etkinlikleri karşılaştırılmış, bu iki ilacın etkinlikleri benzer bulunmuştur (20). Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından 2011 yılında yayımlanan erişkin ve çocuklarda MRSA enfeksiyonları tedavi rehberinde, MRSA'nın etken olduğu bakteriyemi ve infektif endokardit tedavisinde daptomisin 6 mg/kg/gün dozunda kullanımı kanıt düzeyi A1 olarak bildirilmiştir (21). Bunların dışında üriner sistem enfeksiyonlarında, prostetik kapak enfeksiyonlarında, intraabdominal enfeksiyonlarda, osteomyelit, kemik ve eklem enfeksiyonlarında daptomisin etkinliğinin araştırıldığı yeni çalışmalar yapılmaktadır (1,4-6).

## İlaç Etkileşimi

Daptomisin diğer antibiyotikler ile kombine kullanımına yönelik araştırmalar da vardır. Enterokoklara karşı aminoglikozit ve rifampisin, stafilkoklara karşı aminoglikozitler ile sinerjistik etkisi bulunmuştur (2). Ayrıca daptomisin MRSA'ya karşı beta laktam antibiyotikler ile sinerjistik etkisi olduğunu gösteren bir çalışma da vardır. Fakat bu etkinin mekanizması henüz net değildir (22). Daptomisin florokinolonlar ile kombinasyonunun etkinliği ise (her iki antibiyotiğin de tendinopati ve miyopati potansiyeli olduğu düşünülünce) henüz belli değildir (5).

## Direnç Mekanizması

Daptomisin kullanımına bağlı direnç gelişimi yavaştır, çünkü antibiyotik hücre duvarına rRNA üzerinden etki eder. Aynı zamanda daptomisine karşı çapraz direnç gelişimi de, aynı etki mekanizmasını kullanan herhangi bir antibiyotik olmadığı için beklenen bir durum değildir (2). Daptomisin bağlandığı spesifik sitoplazmik membran proteinlerinin kaybına veya hücre membran kalınlığındaki değişime bağlı olarak direnç oluşabilir (6). Stafilkoklarda daptomisine karşı direnç gelişimi için; mprF (lizilfosfolidilgliserol sentetaz kodlayan), yycG (histidin kinaz kodlayan) ile rpoB ve rpoC (RNA polimeraz subüniti kodlayan) genlerinde mutasyon varlığı gerekir (1). Bu şekilde direnç gelişen (mprF'de mutasyon) daptomisine dirençli izolat, tedaviye yanıtız bir endokarditli hastada gösterilmiştir (23). Detroit Medical Center 2008'de S.aureus için daptomisin direnç oranını %0.3 (MIC >1 µg/ml, microscan system) olarak bildirmiştir (1).

## Kullanım Şekli

Daptomisin ülkemizde Haziran 2009 tarihinde ruhsat almıştır (Cubicin 350 ve 500 mg, flak iv – Novartis). Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde dozu 4-6 mg/kg olup intravenöz olarak, tek dozda verilir. S.aureus bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditinde 6 mg/kg dozunda, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ise 4 mg/kg dozunda kullanımı onaylıdır. Kreatinin klerensi 30 ml/dak.'ya düşünceye kadar doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altında ise 4-6 mg/kg dozunda, 48 saatte bir verilmesi önerilmektedir (1,4,5). Diyaliz hastalarında ilacın mümkünse diyalizden sonra verilmesi uygundur (5,24). Gebelik kategorisi B'dir (4). Sadece intravenöz formu bulunan daptomisin steril enjeksiyonluk su veya %0.9 NaCl ile hazırlanabilir. Dekstroz veya glukoz içeren sıvılarla geçimsizlik gösterir. Hazırlanması sırasında hızlı çalkalanmasından kaçınılmalı, yavaş döndürme hareketleri ile 10-15 dak.'da hazırlanmalıdır. Köpük oluşumu ve çalkalama aktivitesinde azalmaya neden olur. Daptomisin 30 dak.'lık infüzyonla verilmelidir. Ayrıca 2011 yılı itibarı ile aynı form 2 dak.'lık enjeksiyon şeklinde verilebileceğine dair onay almıştır. Avrupa'da 2 dak.'lık enjeksiyon formu ayakta parenteral tedavi amacıyla kullanılmakta olup, ülkemizde henüz ayakta parenteral antibiyotik tedavisi onayı yoktur. Gerek 30 dak.'lık infüzyon şeklinin, gerekse de 2 dak.'lık enjeksiyon şeklinin güvenilirlik profili benzerdir. Daptomisin sulandırılmış çözeltisi oda ısısında 12 sa., buzdolabında ise 48 sa. stabil olarak etkinliğini korur (1,4).

## Yan Etkiler

Daptomisin kullanımında sık görülen yan etkiler; ishal, döküntü, baş dönmesi, bulantı, kusma, dispne, baş ağrısı, lokal reaksiyon ve hipotansiyondur (1,2,5,6). Daha az olarak görülmekle birlikte daptomisin primer toksisitesi miyopatidir. Bu yan etki kendini kas ağrısı, kas güçsüzlüğü kreatin kinaz (CPK) enziminde (MM izoenzimi) artış ile gösterir. Nadiren parestezi ve geri dönüşümlü paralişi olur (1,5). Geri dönüşümlü bir yan etki olan kas toksisitesi, daptomisin ile birlikte hidroksimetilglutaril redüktaz (HMGCo A) enzim inhibitörlerinin

kullanılması, kişide renal yetmezlik varlığı ve ağır hastalık durumlarında artış gösterir (1). Yapılan bir prospektif çalışmada CPK artışı daptomisin tedavisi alan grupta %6.7 iken, kontrol grubunda %0.9 bulunmuştur (25). Nadir de olsa daptomisin kullanımına bağlı rabdomyoliz vakaları bildirilmiştir. Bu durum daha çok beraberinde HMGCo A redüktaz enzim inhibitörü kullananlarda görülmüştür (1). Myopati riski daptomisin kullanımında dikkatle izlenmelidir. Hastaların CPK düzeylerinin haftada bir kez kontrolü önerilir. Tedavi sırasında hastalarda açıklanamayan miyopati bulguları varsa ve CPK düzeyi 1000 U/L'nin üzerinde ise veya semptom olmaksızın CPK düzeyi üst sınırın 5 katına çıktıysa ilacın kesilmesi önerilmektedir (5). Daptomisin onaylı dozu 4-6 mg/kg olmakla birlikte, 8-10 mg/kg dozu ile ve hatta 12 mg/kg dozu ile yapılmış çalışmalar da vardır (1). Bir çalışmada 12 mg/kg dozunda, 14 günden uzun süre kullanımda yan etki profilinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (26). Daptomisin kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da international normalized ratio (INR) değerlerinde görülebilen yalancı yüksekliklerdir. Daptomisin, INR ölçümlerinde kullanılan bir reaktif olan rekombinant tromboplastin ile etkileşebilir. Bu durum klinik ile uyumlu olmayan yalancı INR yüksekliğine neden olabilir (1,27). Bunların dışında periferik nöropati, renal yetmezlik, hepatotoksitesite ve eozinofilik pnömoni gibi daptomisin kullanımı sonucu izlenen yan etkiler bildirilmekle birlikte kesin kanıtlanmamıştır (5).

## Sonuç

Daptomisin, dirençli gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren yeni bir antibiyotik sınıfının ilk üyesidir. Yapılan çalışmalar, gram pozitif bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):615-25.
2. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(1):24-32.
3. Baltz RH. Biosynthesis and genetic engineering of lipopeptide antibiotics related to daptomycin. *Curr Top Med Chem* 2008;8(8):618-38.
4. Schriever CA, Fernández C, Rodvold KA, Danziger LH. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(11):1145-58.
5. Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology* 2008;81(2):79-91.
6. Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and Staphylococcus aureus bacteraemia. *Drugs* 2007;67(10):1483-512.
7. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(1):60-5.
8. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38(1):51-8.
9. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum Staphylococcus aureus on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4665-72.
10. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):63-8.
11. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on Enterococcus faecalis and Staphylococcus aureus demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca<sup>2+</sup> and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1710-6.
12. Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg* 2006;192(3):344-54.

13. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(4):374-8.
14. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673-81.
15. Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(12):2348-53.
16. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(2):182-6.
17. Crompton JA, North DS, Yoon M, Steenbergen JN, Lamp KC, Forrest GN. Outcomes with daptomycin in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections with a range of vancomycin MICs. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1784-91.
18. Sakoulas G, Brown J, Lamp KC, Friedrich LV, Lindfield KC. Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin Outcomes Registry and Experience. *Clin Ther* 2009;31(9):1936-45.
19. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29(7):792-9.
20. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):175-80.
21. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011;1-38. DOI: 10.1093/cid/ciq146.
22. Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):2871-5.
23. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA, Sahl HG, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* Infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):269-78.
24. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1159-66.
25. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
26. 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(10):3245-9.
27. Webster PS, Oleson FB Jr, Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE, et al. Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(1):32-8.