

Antibioottiherkkyysmääritys Cubicin[®] (daptomysiini)

Johdanto

Cubicin (daptomysiini) on syklinen lipopeptidiantibiootti, joka tehoaa grampositiivisiin bakteereihin, ja se on hyväksytty seuraaviin käyttöaiheisiin (ks. valmisteyhtenveto)⁵

- Aikuisten ja pediatrien (1–17-vuotiaiden) potilaiden komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.
- Aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti. On suositeltavaa, että daptomysiinihoitopäätöstä tehtäessä otetaan huomioon organismin herkkyys antibakteerisille aineille, ja konsultoidaan asiantuntijaa. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.
- Aikuisten ja pediatrien (1–17-vuotiaiden) potilaiden *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Aikuispotilailla käytön bakteremiassa on liittyttävä oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin, kun taas pediatrialla potilailla käytön bakteremiassa on liittyttävä komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin.
- Cubicin-valmistetta ei saa antaa alle 1-vuotiaille pediatrialle potilaille mahdollisten lihas-, hermo-lihas ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/ tai keskushermosto)riskin vuoksi, Näitä vaikutuksia on havaittu vastasyntyneillä koirilla.

Daptomysiinilla on yksi herkkyysmääritykseen vaikuttava ominaisuus:

- Tarkkaan *in vitro* -aktiivisuuden määrittämiseen tarvitaan asianmukainen vapaiden kalsiumionien (Ca^{2+}) pitoisuus^{13,12,16}

Ca^{2+} -ionien vaikutus herkkyysmääritykseen

Daptomysiinin aktiivisuus riippuu fysiologisista Ca^{2+} -pitoisuuksista^{13, 12,16}



Muilla kaksi- ja yksiarvoisilla kationeilla on merkityksetön vaikutus aktiivisuuteen¹³

Daptomysiinin pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet (MIC) voidaan määrittää optimaalisesti, kun elatusaineen Ca^{2+} -pitoisuus on 50 µg/ml (1,25 mmol/l). Tämä vastaa fysiologista vapaiden Ca^{2+} -ionien pitoisuutta ihmisen plasmassa (1,15–1,31 mmol/l)^{17, 11}

Näin ollen daptomysiiniherkkyyden luotettava *in vitro* -määritys kliinisissä laboratorioissa vaatii elatusaineen Ca^{2+} -pitoisuuden asianmukaisen standardoinnin tasolle 50 $\mu\text{g/ml}$ (1,25 mmol/l) ^{11,14,18}


Yhteenveto daptomysiiniherkkyyden määrittämenetelmistä

Suosittelavat menetelmät daptomysiiniherkkyyden määrittämiseen

<p>Liemilaimennos (BMD)</p>  <p>✓</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CLSI-instituutti (Clinical and Laboratory Standards Institute) ja EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) suosittelevat liemilaimennosmenetelmää MIC- raja-arvojen ja daptomysiiniherkkyyden määrittämiseen ^{18,15} • Noudata CLSI:n hyväksymää menetelmää käyttäen Müller–Hinton-lientä (voi sisältää 2–5 % hevosen verta, josta punasolut on hajotettu), Ca^{2+} -pitoisuus säädetty tasolle 50 $\mu\text{g/ml}$ (1,25 mmol/l) ^{15,6} • MIC-määrittystä muilla liemillä kuin Müller–Hinton-liemellä ei ole validoitu ¹⁸
<p>E-testi*</p>  <p>✓</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Daptomysiini-E-testiliuskat (bioMérieux SA), joiden Ca^{2+}-pitoisuus on koko daptomysiinigradientin mitalta tasainen, ovat myös suositeltava menetelmä ¹⁴ • Myös agarin Ca^{2+} -pitoisuus on oleellista, ja sen on oltava viitearvojen 25–40 $\mu\text{g/ml}$ (0,62-1 mmol/l) sisällä ¹⁴ • Daptomysiinin E-testiliuskat sopivat käytettäväksi Müller–Hinton-agarissa ¹⁴


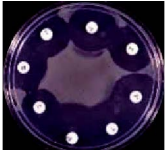
* LISÄTIETOA JA PAIKALLISEN JAKELIJAN YHTEYSTIEDOT, WWW.BIOMERIEUX-DIAGNOSTICS.COM/ETEST

Automaattiset ja puoliautomaattiset järjestelmät

<p>Automaattiset ja puoliautomaattiset järjestelmät</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • BioMérieux ViTeK 1- ja VITEK 2-järjestelmille sekä BD Phoenix- ja Trek SensiTitre -järjestelmille on kehitetty daptomysiinipaneelleja ja –koritteja ¹⁸ • Ota yhteys järjestelmän valmistajan paikalliseen edustajaan/asiakaspalveluun näiden järjestelmien ja ohjelmistopäivitysten hankkimiseksi tarpeen mukaan • Muita järjestelmiä on kehitteillä
---	---

Ei-suositeltavat herkkyysmäärittämenetelmät

<p>Agarlaimennus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tätä menetelmää ei suositella, sillä ei ole olemassa agaria, jonka Ca^{2+} - pitoisuudet olisivat johdonmukaiset ja joka myös soveltuisi daptomysiinimäärityksiin. Ca^{2+} -ionien lisääminen agariin on ongelmallista ^{6,18}
----------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Ca²⁺-pitoisuuksien vaihtelu eri agar-erien ja valmistajien välillä tekee menetelmästä ennustamattoman⁶
<p>Kiekkomenetelmä</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg kiekko vedettiin Yhdysvaltain markkinoilta resistenttien isolaattien ja herkkien kantojen erotusongelmien vuoksi⁶ • Menetelmää ei tällä hetkellä suositella⁶

EUCAST-toimikunnan hyväksymät tulkintakriteerit¹⁵ (www.escmid.org)

	Herkkä (mg/l)	Resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1	>1
<i>Streptococcus</i> spp. ryhmät A, B, C ja G (paitsi <i>S.pneumoniae</i>)	≤1	>1

Herkkyys Cubicin-valmisteelle

Vuonna 2011 eurooppalaisen valvontaohjelman puitteissa tutkittiin 2 977 eurooppalaista grampositiivista kliinistä isolaattia, ja niistä 99,9 % oli herkkiä Cubicin-valmisteelle¹⁰

HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

Haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan MSD Finland Oy:lle soittamalla puhelinnumeroon (09) 804 650 tai sähköpostitse finland.pharmacovigilance@merck.com.

Haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle (www.fimea.fi).

Lisätietoja

MSD Finland Oy, Keilaranta 3, 02150 Espoo. Lääkeinformaatiopalvelu:
msdfinland_info@clinicaltesting.se, puh. (09) 804 650

Viitteet

1. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetics of a Single Dose Of Daptomycin (4 mg/kg) in Pediatric Patients Aged Two to Seventeen Years Who Are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-Positive Infection (Protocol 028).
2. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetic Profile and Safety of a Single Dose of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged Two to Six Years Who are

Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-positive Infection (Protocol 023).

3. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetic Profile and Safety of a Single Dose of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged 3 Months to Twenty-four Months Who are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Bacterial Infection (Protocol 018).
4. Clinical Study Report, Multicenter Study: A Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard of Care in Pediatric Subjects One - Seventeen Years of Age with Bacteremia Caused by *Staphylococcus aureus* (Protocol 005).
5. Clinical Study Report: An Evaluation of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged one to Seventeen Years with Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-positive Pathogens (Protocol 017).
6. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):759-80.
7. Kirkpatrick P, Raja A, LaBonte J, Lebbos J. Daptomycin. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Dec;2(12):943-4.
8. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr;44(4):1062-6.
9. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy.* 2004 Jan;24(1):41-57.
10. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against Gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific Region (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Apr;75(4):417-22.
11. Wise R, Andrews JM, Ashby JP. Activity of daptomycin against Gram-positive pathogens: a comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Oct; 48(4):563-7.
12. 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 Sep; 38(1):51-8.
13. Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC Jr. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Oct;30(4):532-5.
14. bioMérieux. Etest Customer Information Sheet: Etest Daptomycin (DPC) – technical variables that may cause discrepancies in MIC results [Internet]. France: bioMérieux; 2012. Available from: [https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhsykla.nsf/5e27f2e5a88c898e0025650003c98c2/2030bf44c9bec6e0e00256f23003f2169/\\$FILE/Etest_Daptomycin_MIC_variables.pdf](https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhsykla.nsf/5e27f2e5a88c898e0025650003c98c2/2030bf44c9bec6e0e00256f23003f2169/$FILE/Etest_Daptomycin_MIC_variables.pdf)
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters version 6.0 [Internet]. Basel: EUCAST; 2016. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf
16. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Oct;48(4):557-61.
17. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jun;45(6):1919-22.
18. Koeth LM, Thorne GM. Daptomycin in vitro susceptibility methodology: a review of methods, including determination of calcium in testing media. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2010 Nov 1;32(21):161-9.

Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen Cubicinin määräämistä.

AINF-1260474-0000 05/2018