

Cubicin® (Daptomycin): Durchführung von Empfindlichkeitstests



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Daptomycin wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt, um das Risiko des Auftretens von falschen Ergebnissen bei Labortests zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Daptomycin zu erhöhen. Diese Broschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung.

EINFÜHRUNG

Bei Cubicin® (Daptomycin) handelt es sich um ein gegen Gram-positive Bakterien aktives zyklisches Lipopeptid-Antibiotikum, das für die folgenden Indikationen zugelassen ist (siehe Fachinformation¹):

- Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI)
- Erwachsene Patienten mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) aufgrund von *Staphylococcus aureus*. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung über die Anwendung von Daptomycin die antibakterielle Empfindlichkeit des Erregers zu berücksichtigen. Die Entscheidung sollte von Fachleuten getroffen werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
- Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB). Während für die Behandlung Erwachsener die Bakteriämie mit einer RIE oder einer cSSTI assoziiert sein sollte, sollte sie bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer cSSTI assoziiert sein.
- Pädiatrischen Patienten im Alter von unter einem Jahr sollte Daptomycin aufgrund des Risikos möglicher Effekte auf das Muskelsystem, das neuromuskuläre System und/oder das (periphere und/oder zentrale) Nervensystem nicht gegeben werden. Derartige Effekte wurden bei neugeborenen Hunden beobachtet.

Daptomycin hat eine charakteristische Eigenschaft, die bei der Durchführung von Empfindlichkeitstests zu berücksichtigen ist:





- Für die korrekte Bestimmung der *in-vitro*-Aktivität werden geeignete Konzentrationen von freien Calcium-Ionen (Ca²⁺) benötigt.^{2,3,4}

WIRKUNG VON CA²⁺-IONEN AUF DIE EMPFINDLICHKEITSTESTUNG

- Die Aktivität von Daptomycin hängt von der Gegenwart physiologischer Ca²⁺-Konzentrationen ab.^{2,3,4}
- Andere ein- und zweiwertige Kationen haben einen vernachlässigbaren Effekt auf die Aktivität.²
- Eine Ca²⁺-Konzentration von 50 µg/ml (1,25 mmol/l) im Nährmedium entspricht der physiologischen Konzentration an freien Ca²⁺-Ionen im humanen Plasma (1,15 – 1,31 mmol/l)^{5,6} und bietet somit optimale Bedingungen für die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Daptomycin.
- Daher erfordert eine zuverlässige *in-vitro*-Empfindlichkeitstestung von Daptomycin eine korrekte Standardisierung von Testmedien auf 50 µg/ml Ca²⁺ (1,25 mmol/l).^{6,7,8}

METHODEN

Empfohlene Methoden für Daptomycin-Empfindlichkeitstests:





<p>Bouillon-Mikrodilution (broth microdilution, BMD)</p>  	<ul style="list-style-type: none"> • BMD ist die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) und Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) empfohlene Methode zur Bestimmung der MHK und der Erregerempfindlichkeit auf Daptomycin.^{8,9} • Die vom CLSI anerkannte Methode empfiehlt die Verwendung von Mueller-Hinton-Bouillon (mit oder ohne 2-5 % lysiertem Pferdeblut), eingestellt auf 50 µg/ml Ca²⁺ (1,25 mmol/l).^{9,10} • Eine MHK-Bestimmung, die andere Nährlösungen als die Mueller-Hinton-Bouillon verwendet, ist nicht validiert.⁸
<p>Etest®*</p>  	<ul style="list-style-type: none"> • Ebenfalls empfohlen sind Daptomycin-Etest-Streifen (bioMerieux SA), die eine konstante Ca²⁺-Konzentration über den Daptomycin-Gradienten hinweg enthalten.⁷ • Ca²⁺-Ionen im Agar sind ebenfalls erforderlich; der Gehalt sollte zwischen 25–40 µg/ml (0.62–1 mmol/L)⁷ betragen. • Daptomycin-Etest-Streifen sind mit Mueller-Hinton-Agar zu verwenden.⁷

* Weitere Informationen: www.biomerieux-diagnostics.com/etest

Weitere Methoden:

<p>Automatisierte und halbautomatisierte Systeme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Entwicklung von Daptomycin-Platten und -Karten für bioMerieux VITEK 1, VITEK 2, BD Phoenix und Trek SensiTitre ist abgeschlossen.⁸ • Kontaktieren Sie Ihren lokalen Kundenservice des Herstellers, um geeignete Systeme und Software-Updates zu beziehen. • Weitere Systeme befinden sich in der Entwicklung.
---	--

Nicht empfohlene Methoden für Daptomycin-Empfindlichkeitstests:

<p>Agar-Lösung</p>  	<ul style="list-style-type: none"> • Diese Methode wird nicht empfohlen, da kein Agar mit konstantem Calcium-Gehalt zur Verfügung steht, der für einen Test der Daptomycin-Empfindlichkeit geeignet ist. Eine Ergänzung des Agar mit Ca²⁺ ist problematisch.^{8,10} • Der je nach Charge und Hersteller schwankende Ca²⁺-Gehalt des Agar macht diese Methode unzuverlässig.¹⁰
<p>Plättchen-Diffusion</p>  	<ul style="list-style-type: none"> • Ein 30 µg-Plättchen wurde wegen Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen resistenten Isolaten und empfindlichen Stämmen vom US-Markt genommen.¹⁰ • Diese Methode wird derzeit nicht empfohlen.¹⁰

EUCAST BREAKPOINTS⁹ (www.escomid.org)

EUCAST ¹⁰	Empfindlich (mg/l)	Resistent (mg/l)
Staphylokokken	≤ 1	> 1
Streptokokken Gruppen A, B, C und G	≤ 1	> 1

EMPFINDLICHKEIT

Von 2.977 getesteten Gram-positiven klinischen Isolaten im Rahmen eines Europäischen Surveillance Programms waren 99,9 % empfindlich gegenüber Cubicin®.¹¹

WEITERE INFORMATIONEN

Bitte kontaktieren Sie das MSD Infocenter: Tel. 0800 673 58 38, Fax 0800 673 673 329, E-Mail infocenter@msd.de

Bitte beachten Sie die Fachinformation (SmPC) vor der Verordnung von Cubicin®.



MSD SHARP & DOHME GMBH | Lindenplatz 1 | 85540 Haar | www.msd.de

Quellenangaben

- 1 Fachinformation Cubicin®, Stand Januar 2018
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 bioMerieux. Etest Customer Information Sheet: Etest Daptomycin (DPC) – technical variables that may cause discrepancies in MIC results [Internet]. France: bioMerieux; 2012. Available from: [https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhshykla.nsf/5e-27f2e5a88c898e00256500003c98c2/2030bf44cbec6e0e00256f23003f2169/\\$FILE/Etest_Daptomycin_MIC_variables.pdf](https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhshykla.nsf/5e-27f2e5a88c898e00256500003c98c2/2030bf44cbec6e0e00256f23003f2169/$FILE/Etest_Daptomycin_MIC_variables.pdf)
- 8 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.
- 9 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters version 8.0 [Internet]. Basel: EUCAST; 2018. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf
- 10 Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):759-80.
- 11 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.