

# Antibiotisk følsomhets- bestemmelse med Cubicin® (daptomycin)



# ANTIBIOTISK FØLSOMHETS- BESTEMMELSE MED CUBICIN® (DAPTOMYCIN)

## Introduksjon

- ▶ Daptomycin har et karakteristiskum som påvirker følsomhetsbestemmelse:
  - nøyaktig bestemmelse av in vitro aktivitet krever hensiktsmessig konsentrasjon av frie kalsiumioner ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>2-4</sup>

## Effekt av kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) på følsomhetsbestemmelse



- ▶ Daptomycin aktiviteten er avhengig av nærvær av fysiologisk kalsiumkonsentrasjon ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>2-4</sup>
- ▶ Andre divalente og monovalente kationer har ubetydelig effekt på aktiviteten<sup>2,5,6</sup>
- ▶ En  $\text{Ca}^{2+}$  konsentrasjon på 50  $\mu\text{g/l}$  (1,25  $\text{mmol/l}$ ) i vekstmediet gir optimal bestemmelse av daptomycin minste hemmende konsentrasjon (MIC) og korrelerer med fysiologiske nivåer av fritt  $\text{Ca}^{2+}$  i humant plasma (1,15-1,31  $\text{mmol/l}$ )<sup>7,8</sup>
- ▶ En pålitelig in vitro følsomhetsbestemmelse av daptomycin i kliniske laboratorier krever derfor standardisering av testmediet til 50  $\mu\text{g}$   $\text{Ca}^{2+}$ .

## Følsomhet overfor Cubicin®


- ▶ Av 2977 europeiske Gram-positive kliniske isolat testet med godkjente følsomhetsmetoder i et europeisk observasjonsprogram i 2011, var 99,9 % følsomme overfor Cubicin®<sup>11</sup>

# Oppsummering metoder for følsomhetsbestemmelse av daptomycin





## Anbefalte metoder

<p>Broth microdilution (BMD)</p>  	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ BMD er den anbefalte metoden for bestemmelse av MIC og følsomhet for mikrober overfor daptomycin (Clinical &amp; Antimicrobial Standards Institute (CLSI), og European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST))</li> <li>▶ Følg CLSI godkjent metode med Mueller-Hinton medium (med eller uten 2-5% lysert hesteblood) tilpasset til 50mg/l Ca<sup>2+</sup></li> <li>▶ MIC bestemmelse med andre medier enn Mueller-Hinton er ikke validert</li> </ul>
<p>Etest*</p>  	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daptomycin E-test strips (Biodisk AB, Sverige), som inneholder et konstant Ca<sup>2+</sup> nivå gjennom hele daptomycin gradienten, er også anbefalt</li> <li>▶ Ca<sup>2+</sup> innholdet i agar er også viktig og bør ligge i området 25-40 mg/l</li> <li>▶ Daptomycin strips er egnet for bruk på Mueller-Hinton agar (BBL™ Mueller-Hinton agar er anbefalt fordi Ca<sup>2+</sup> konsentrasjonen er konstant innenfor det relevante området)<sup>9</sup></li> </ul>

## Automatiske og semi-automatiske systemer

<p>Automatiske og semi-automatiske systemer</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Utvikling av daptomycin paneler og kort til bioMerieux VITEK 1 og VITEK 2; BD Phoenix og Trek SensiTitre er komplett<sup>12</sup></li> <li>▶ Kontakt den lokale representant/kundeservice for nærmere informasjon om disse systemene, også relevante software oppdateringer</li> <li>▶ Andre systemer er under utvikling</li> </ul>
---	--

## Ikke-anbefalte metoder

<p>Agar fortynning</p>  	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Denne metoden kan ikke anbefales fordi det ikke finnes agar med konstant Ca<sup>2+</sup> konsentrasjon som også passer til daptomycin testing. Det er problematisk å tilsette Ca<sup>2+</sup> i agar</li> <li>▶ Variasjon av Ca<sup>2+</sup> konsentrasjon i agar mellom ulike batcher og leverandører gjør denne metoden upålitelig</li> </ul>
<p>Disk diffusjon</p>  	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ En 30µg disk ble trukket tilbake fra det amerikanske markedet på grunn av problemer med å skille resistente fra følsomme stammer</li> <li>▶ Denne metoden anbefales ikke på nåværende tidspunkt</li> </ul>

## EUCAST-godkjente kriterier for tolkning <sup>10</sup> (www.escmid.org)

	Følsom	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 µg/ml	>1 µg/ml
<i>Streptococcus</i> spp. Gruppe A, B, C and G (uten <i>S. pneumoniae</i> )	≤1 µg/ml	>1 µg/ml

\* for mer informasjon og opplysninger om lokale distributører, se [www.biomerieux-diagnostics.com/etest](http://www.biomerieux-diagnostics.com/etest)

## Referanser:

1. Cubicin® SPC
2. Eliopoulos GM et al. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:532–535.
3. Fuchs PC et al. Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:51–58.
4. Fuchs PC et al. Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:557–561.
5. Alborn WE Jr et al. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2282–2287.
6. Eliopoulos et al. In vitro activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:357–362.
7. Barry AL et al. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1919–1922.
8. Wise R et al. Activity of daptomycin against Gram-positive pathogens: a comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:563–567.
9. bioMérieux SA. Etest daptomycin Customer Information Sheet. 2012
10. EUCAST. EUCAST Clinical MIC breakpoints–daptomycin. Available at: <http://www.srga.org/eucastwt/mictab/micdaptomycin.html> [accessed 8 April 2008].
11. Sader HS et al. Update on Daptomycin Activity and Spectrum Tested against Gram-positive Organisms Collected in 2011 from European Medical Centers. JMI Laboratories, Iowa, 2012.
12. 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.

**Oppdatert april 2018.**



**MSD (Norge) AS** • Postboks 458 Brakerøya • 3002 Drammen  
Tlf.: 32 20 73 00 • Faks: 32 20 73 10 • [www.msd.no](http://www.msd.no)

AINF-1252360-0001 04/18