

Pokyn k použití daptomycinu pro léčbu enterokokové infekce krevního řečiště a endokarditidy.

Aktualizace březen 2020

Úvod

Vzhledem k nedostatku jiných účinných přípravků se daptomycin stále více používá k léčbě enterokokových infekcí, zejména jsou-li způsobeny kmeny rezistentními k vankomycinu (VRE). Existuje stále více důkazů, že dávkovací režimy daptomycinu (4-6 mg/kg/den), původně navržené pro infekce *Staphylococcus aureus* a schválené EMA, nedostačují pro léčbu enterokokové infekce krve [1].

Při stanovování původních klinických breakpointů daptomycinu neexistovaly dostatečné důkazy pro stanovení breakpointů PK-PD, a breakpointy MIC pro stafylokoky a streptokoky skupiny A, B, C, G byly nastaveny na $C \leq 1$, $R > 1$ mg/l. Soudilo se, že neexistují dostatečné důkazy pro stanovení klinického breakpointu daptomycinu v jakékoli indikaci u enterokoků.

Pokud se má daptomycin použít k léčbě enterokokové infekce krevního řečiště nebo endokarditidy, stanovení klinických breakpointů závisí na dvou důležitých aspektech: na výběru dávkovacího režimu a na laboratorním vyšetření pro podporu léčby.

Výběr dávkovacího režimu

Existuje řada důkazů, které naznačují, že pro léčbu enterokokové infekce krevního řečiště je nezbytné použít dávkovací režimy s více než 6 mg/kg/den: studie PK-PD, distribuce MIC, studie klinických výsledků, studie zkoumající výskyt rezistence během léčby a bezpečnost vysoké dávky.

Studie PK-PD

Určujícím faktorem účinnosti daptomycinu je poměr $fAUC/MIC$ [2]. V nedávné studii na modelu stehna myši byla cílová $fAUC/MIC$ 12,9 pro letalitu 1-log u *E. faecium* (redukce o 90 %) [3]. U *E. faecalis* s cílovým poměrem ($fAUC/MIC$) 7,2 nedošlo k redukci 1-log, ale jen k bakteriostázi. Simulovaný režim u lidí s dávkou 6 mg/kg/den ukázal snížení 1-log₁₀-CFU u 3/3 izolátů *E. faecium* s MIC <4 mg/l a u 0/3 izolátů *E. faecium* s MIC ≥ 4 mg/l.

Nedávno byla provedena CART (Classification And Regression Tree) analýza PK údajů z publikovaných klinických výsledků studií léčby enterokokové infekce krevního řečiště [4]. Přežití po 30 dnech nejlépe predikovala hodnota $fAUC/MIC$ 27,4. Tato hodnota byla statisticky významná u méně závažných pacientů ($n = 77$, $p = 0,006$) a byla téměř statistická významná u všech pacientů ($n = 114$, $p = 0,051$). CART analýza mikrobiologické clearance identifikovala cílovou hodnotu $fAUC/MIC$ 19,9, ačkoli nedosáhla statistickou významnost u všech pacientů ($n = 66$) nebo u podskupiny méně závažných pacientů ($n = 48$). Výsledky simulací Monte Carlo s využitím dat generovaných z těchto analýz jsou uvedeny v tabulce 1. U mužů oproti ženám byly zaznamenány malé rozdíly. Uspokojivé cílové hodnoty byly dosaženy pouze při dávce 12 mg/kg/den u kmenů s MIC do 2 mg/l.

Tabulka 1: Pravděpodobnost dosažení prahu přežití ($fAUC/MIC > 27,43$) pomocí simulace Monte Carlo [4]

MIC (mg/l)	6 mg/kg/den	8 mg/kg/den	10 mg/kg/den	12 mg/kg/den
0.25	100	100	100	100
0.5	100	100	100	100
1	91.0, 97.9	98.7, 99.9	99.9, 100	100
2	32.4, 54.4	60.7, 80.4	80.4, 92.9	91.0, 97.9
4	1.5, 5.5	7.3, 18.1	18.1, 36.2	32.4, 54.4
8	0	0.0, 0.2	0.2, 2.0	1.5, 5.5
16	0	0	0	0

Simulace byla provedena samostatně pro muže a ženy.

Distribuce MIC

Distribuce MIC pro populace divokého typu *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium* byly stanoveny metodami EUCAST. Hodnoty epidemiologických předělů (ECOFFs) jsou 4 mg/l, respektive 8 mg/l (Tabulka 2).

Tabulka 2: Distribuce MIC a hodnoty epidemiologických předělů (mg/l) pro *Enterococcus* spp.

Druh	Dist	≤0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	≥16	ECOFF
<i>E. faecalis</i>	16	9	99	524	3794	10066	5148	525	16	10	4
<i>E. faecium</i>	16	5	39	66	198	988	11228	3308	230	7	8

Data z webové stránky EUCAST MIC distribution, duben 2020

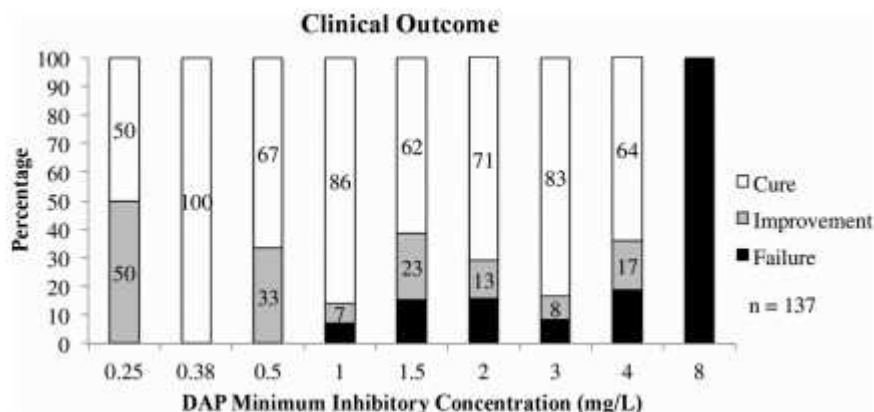
Studie klinických výsledků u infekce krevního řečiště

Foolad et al. hodnotili vztahy mezi dávkovacím režimem daptomycinu a výsledky u pacientů s infekcí krevního řečiště způsobenou enterokoky rezistentními k vankomycinu [1]. Tito autoři vybrali studie, ve kterých byly „standardní“ dávkovací režimy porovnány s „vysokými dávkami“ (> 6-8 mg/kg/den). Ve zprávě z šesti publikovaných studií tito autoři došli k závěru, že dřívější menší studie nebyly schopny prokázat snížení úmrtnosti u režimů používajících vysoké dávky, zatímco pozdější větší studie [5,6,7] byly statisticky významně přínosné, zejména pro dávky > 9–10 mg/kg/den.

Mikrobiologickou clearance v závislosti na dávce také zkoumali Foolad et al. Pouze jedna ze šesti studií prokázala přínos vysokých dávek pro rychlost clearance, avšak na malém počtu pacientů [8]. Jedna studie prokázala rychlejší clearance při vysokých dávkách [6], zatímco jiná nikoli [9]. Nedávno publikovaná studie ukázala pomocí citlivější metody (PCR) pro detekci clearance rychlejší clearance s dávkami ≥ 9 mg/kg/den [10].

Dřívější zkušenosti s vyššími dávkovými režimy vykazovaly obecně dobré odpovědi u řady enterokokových infekcí (z toho 70 % byly infekce krevního řečiště), s 89 % klinickým úspěchem a s 93 % mikrobiologické eradikace [11]. Střední denní dávka daptomycinu byla 8,2 mg/kg s mezikvartilním rozmezím 7,7 až 9,7 mg/kg. Vyšší míra selhání (14,4 %) byla zaznamenána u pacientů s infekcemi *E. faecium* ve srovnání s jinými druhy enterokoků. Tato studie také zkoumala míru klinické úspěšnosti pomocí vyšetření MIC mikrodiluční metodou a/nebo Etestem® (obrázek 1). Míra selhání byla podobná v celém rozsahu MIC 1-4 mg/kg. Na podporu tohoto závěru Chong et al. nyní ukázali rozdíl v míře mikrobiologické odpovědi u pacientů po transplantaci krvevorných kmenových buněk s infekcí VRE v krevním řečišti [12].

Obrázek 1 Klinická úspěšnost podle MIC daptomycinu [11]



Závěry těchto studií potvrzují, že lepší výsledky se obvykle dosahují při režimech s vysokou dávkou ≥ 9 –10 mg/ kg/den.

Studie klinických výsledků u endokarditidy

Původcem většiny enterokokových endokarditid je *E. faecalis*. Publikované zkušenosti s léčbou endokarditidy jsou omezenější než zkušenosti s bakteriemií. V malé studii (n = 6) prokázali Cerón et al. účinnou léčbu daptomycinem v dávce 6-10 mg/kg/den [13]. Jiná mezinárodní studie endokarditidy *E. faecalis* (n = 9) s dávkami 7,7-10,0 mg/kg/den poskytla podobné výsledky [14]. Kullar et al. vykazovali dobrou úspěšnost léčby endokarditidy způsobené *E. faecium* s rezistencí na vankomycin (n = 5) při podávání 8,2-10,0 mg/ kg/den [15].

Bezpečnost vysokých dávek

Hlavním příčinou toxicity daptomycinu je zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy (CPK) a v její závažnější formě rhabdomyolýza. Nicméně kolektivní zkušenost u 1097 pacientů léčených > 6 mg/kg/den nezvýšila riziko závažných nežádoucích účinků [16].

Britt et al. nebyli schopni prokázat vztah mezi dávkou a zvýšením CPK u kohorty 595 pacientů [6]. Chuang et al. měli podobné nálezy u 112 pacientů [7]. Britt et al. dále nepotvrdili vztah mezi dávkou a akutním poškozením ledvin, dalším potenciálním nežádoucím účinkem daptomycinu.

Z dosavadních důkazů vyplývá, že použití vyšších dávek nezvyšuje výskyt nežádoucích účinků.

Vznik rezistence během léčby

Stále častěji se objevuje výskyt rezistence u enterokoků během léčby daptomycinem nebo jako doprovodný jev při léčbě infekcí způsobených jinými původci léčenými daptomycinem [17,18]. Většina z toho je připisována mutacím LiaFSR v systému stresové odpovědi vedoucím k substituci aminokyselin [19], ačkoli nedávná studie naznačuje, že příčinou může být i jiná stresová odpověď [20]. Údaje *in vitro* naznačují, že vzniku těchto typů rezistence brání expozice dávkám 10–12 mg/kg/den [21], včetně kmenů s mutacemi LiaFSR avšak s MIC divokého typu [22].

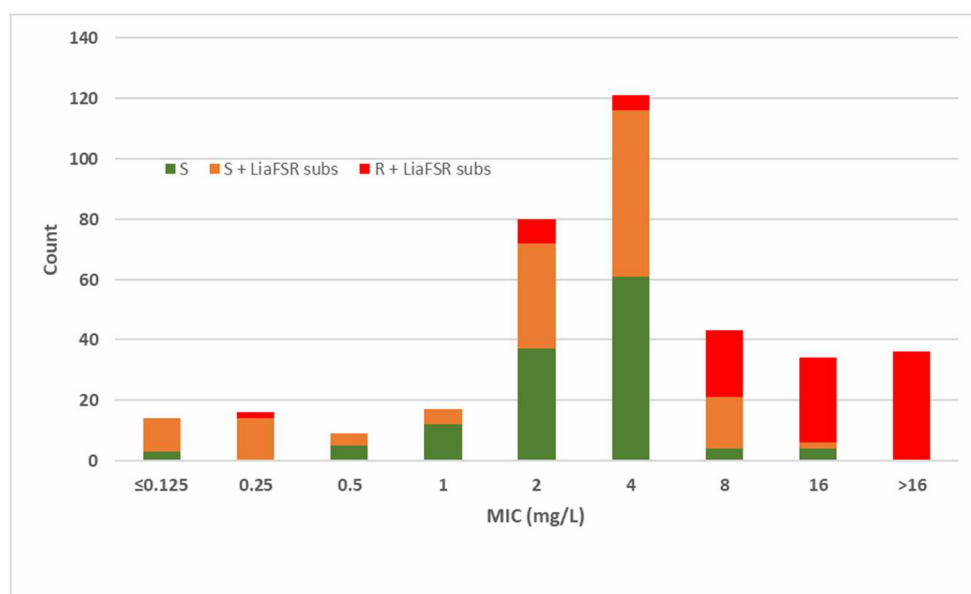
Laboratorní testování pro podporu léčby

Testování citlivosti k daptomycinu vyžaduje přítomnost fixních koncentrací dvojmocných iontů vápníku (Ca ++). V současné době nelze použít diskovou difúzní metodu, neboť v Mueller Hinton agaru nelze upravit koncentraci Ca ++ a pro vyšetření citlivosti proto musí být použita metoda MIC. Pro tento účel vyhovuje bujónový referenční standard ISO, který musí být upraven tak, aby byla zajištěna konečná koncentrace 50 mg/l Ca ++. Gradientní testy vyhovují pro rutinní vyšetření MIC, protože správná koncentrace Ca ++ je zajištěna v samotném proužku.

V nedávné studii prokázali Campeau et al., že i referenční testy MIC (BMD) podléhají

variabilitě mezi laboratořemi a mezi výrobci bujónu Mueller-Hinton [17]. To platí pro izoláty s MIC v širokém rozmezí hodnot (<0,15 až > 16 mg/l). Do této studie bylo dále zahrnuto mnoho kmenů s mutacemi LiaFSR, z nichž mnohé vykazovaly MIC v domnělém rozmezí divokého typu (obrázek 2). Podobná zjištění byla nalezena u MIC vyšetřených gradientními testy, konkrétně se jednalo o mezilaboratorní variace a variace různých šarží Mueller-Hinton agaru, podle nichž mnoho mutantů LiaFSR vykazovalo distribuci MIC divokého typu. Zdá se tedy, že současné testy pro vyšetření citlivosti nejsou schopny odlišit genetické izoláty divokého typu od izolátů nesoucích mutace LiaFSR.

Obrázek 2 Distribuce MIC ve srovnání s mutacemi LiaFSR [11]



Čtyřicet kmenů, referenční BMD, tři laboratoře, tři šarže půdy, opakované vyšetření

Pokud jsou mutace LiaFSR prediktorem vzniku rezistence, nemohou být detekovány současnými fenotypovými testy, protože tyto mutace nejsou fenotypově vyjádřeny.

Souhrn

Vysoké dávky daptomycinu byly pokládány za účinné pro léčbu enterokokové infekce krevního řečiště a endokarditidy, nicméně publikované zkušenosti s endokarditidou jsou omezené. Přestože se daptomycin v těchto případech stále častěji používá, zejména pokud jsou infekce způsobeny izoláty rezistentními na vankomycin, podle Řídícího výboru EUCAST přetrvávají nejistoty ohledně schopnosti dosáhnout nejvyššími publikovanými dávkami (12 mg/kg/den) odpovídající expozici u divokých izolátů *E. faecalis* a *E. faecium*. Zdokumentovaná odchylka v testování citlivosti tyto nejistoty zesiluje. EUCAST proto nenavrhl klinické breakpointy pro daptomycin u enterokoků, ale uvedl pro breakpoint „IE“ = nedostatečný důkaz. Toto rozhodnutí je částečně ovlivněno dávkovacím režimem vyžadovaným pro infekce krevního řečiště, který vysoce převyšuje dávkovací režim schválený EMA.

EUCAST podrobně popsal své stanovisko k použití daptomycinu při infekcích způsobených *Enterococcus faecalis* a *E. faecium* v publikaci v CMI

[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30235-4/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30235-4/pdf)

Reference

1. Foolad F, Taylor BD, Shelburne SA, Arias CA, Aitken S. Association of daptomycin dosing regimen and mortality in patients with VRE bacteraemia: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(9):2277-2283
2. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:63-8\
3. Kidd JM, Abdelraouf K, Asempta TE, Humphries RM, Nicolau DP. Pharmacodynamics of Daptomycin against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in the Murine Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10). pii: e00506-18
4. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, Arias CA, Contreras GA, Chong PP, Aitken SL, DiPippo AJ, Wang JT, Britt NS, Nicolau DP. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-Treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):1650-7.
5. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):890.e1-890.e7.
6. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):605-613
7. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2017;64(8):1026-1034.
8. Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, Kamboj M, Lewis JD, Rincon SL, Reyes J, Carvajal LP, Panesso D, Sifri CD, Zervos MJ, Pamer EG, Tran TT, Adachi J, Munita JM, Hasbun R, Arias CA. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1514-1520
9. King EA, McCoy D, Desai S, Nyirenda T, Bicking K. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia and daptomycin: are higher doses necessary? *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2112-8
10. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Chen YC, Wang JT, Chang SC. Survival of Patients With Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated With Conventional or High Doses of Daptomycin or Linezolid Is Associated With the Rate of Bacterial Clearance. *Crit Care Med.* 2018;46(10):1634-1642.
11. Casapao AM1, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, Goff DA, Crank CW, Segreti J, Sakoulas G, Cosgrove SE, Rybak MJ. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(9):4190-6.
12. Chong PP, van Duin D, Bangdiwala A, Ivanova A, Miller WC, Weber DJ, Gilligan PH, Shea TC. Vancomycin-resistant Enterococcal Bloodstream Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Patients with Hematologic Malignancies: Impact of Daptomycin MICs of 3 to 4 mg/L. *Clin Ther.* 2016;38(11):2468-2476.
13. Cerón I, Muñoz P, Marín M, Segado A, Roda J, Valerio M, Bouza E; on behalf of the Group for the Management of infective endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital (GAME). Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5-year comparison with conventional therapy. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1669-74
14. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, Fortes CQ, Durante-Mangoni E, Hannan MM, Nacinovich F, Fernández-Hidalgo N, Grossi P, Tan RS, Holland T, Fowler VG Jr, Corey RG, Chu VH. International collaboration on endocarditis. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6213-22
15. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, Sakoulas G, Cosgrove SE, Rybak MJ. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2921-6.



16. Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, Hamed K. Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther.* 2015;32(12):1192-205.
17. Egli A, Schmid H, Kuenzli E, Widmer AF, Battegay M, Plagge H, Frei R, Achermann R, Weisser M. Association of daptomycin use with resistance development in *Enterococcus faecium* bacteraemia—a 7-year individual and population-based analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):118.e1-118.e7
18. Herc ES, Kauffman CA, Marini BL, Perissinotti AJ, Miceli MH. Daptomycin nonsusceptible vancomycin resistant *Enterococcus* bloodstream infections in patients with hematological malignancies: risk factors and outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2852-2858
19. Campeau SA, Schuetz AN, Kohner P, Arias CA, Hemarajata P, Bard JD, Humphries RM. Variability of Daptomycin MIC Values for *Enterococcus faecium* When Measured by Reference Broth Microdilution and Gradient Diffusion Tests. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9). pii: e00745-18.
20. Miller WR, Tran TT, Diaz L, Rios R, Khan A, Reyes J, Prater AG, Panesso D, Shamoo Y, Arias CA. LiaR-independent pathways to daptomycin resistance in *Enterococcus faecalis* reveal a multilayer defense against cell envelope antibiotics. *Mol Microbiol.* 2019;111(3):811-824
21. Werth BJ, Steed ME, Ireland CE, Tran TT, Nonejuie P, Murray BE, Rose WE, Sakoulas G, Pogliano J, Arias CA, Rybak MJ. Defining daptomycin resistance prevention exposures in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *E. faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5253-61
22. Kebriaei R, Rice SA, Singh KV, Stamper KC, Dinh AQ, Rios R, Diaz L, Murray BE, Munita JM, Tran TT, Arias CA, Rybak MJ. Influence of Inoculum Effect on the Efficacy of Daptomycin Monotherapy and in Combination with β -Lactams against Daptomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* Harboring LiaSR Substitutions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8). pii: e00315-1