

Daptomisin:

Laboratuvar Yaklaşım

Prof. Dr. Güner Söyletir
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul

Daptomisin: Mikrobiyolojik Yaklaşım

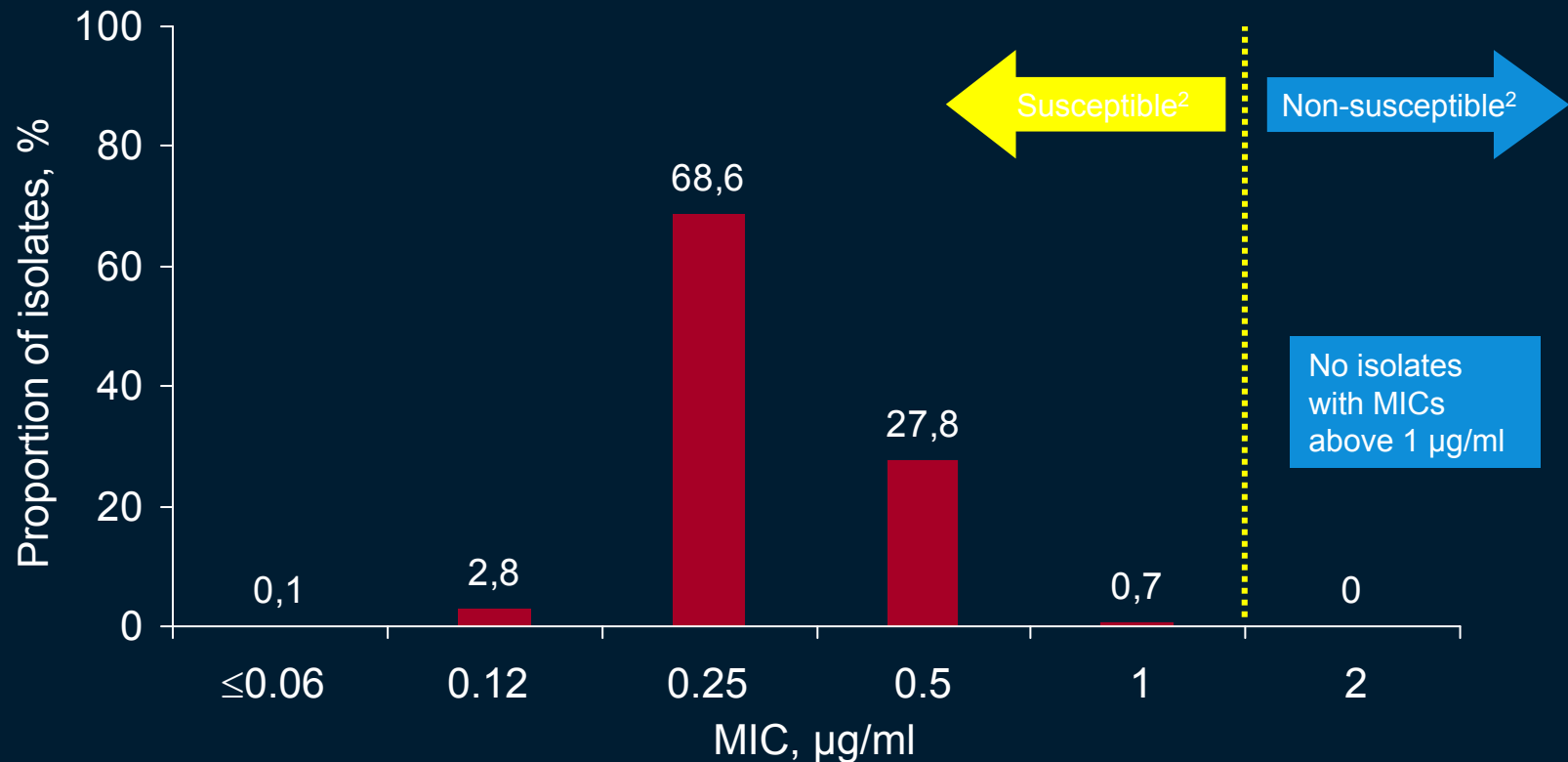
- ✓ İn vitro çalışma sonuçları
- ✓ İn vitro testler
- ✓ Direnç gelişimi

DAPTOMİSİN

IN -VITRO ÇALIŞMA SONUÇLARI

***In vitro* activity of daptomycin: *S. aureus* from SENTRY surveillance 2008**

Daptomycin MIC distribution of clinical isolates from 28 medical centres in 11 European countries, Turkey and Israel in 2008 (n=3004)¹

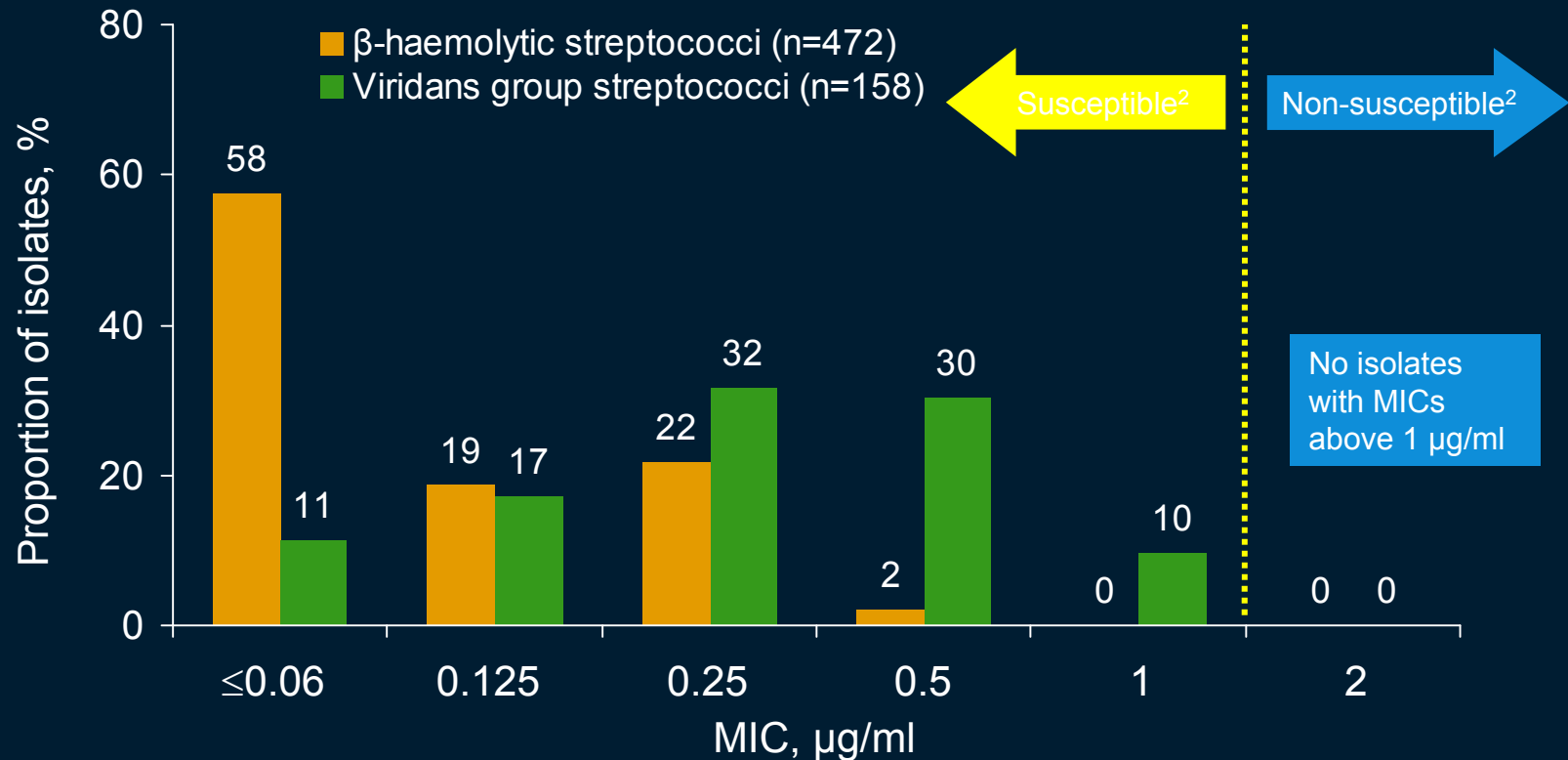


1. Data from JMI Laboratories. Novartis Pharmaceuticals. Data on file. 2009

2. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2009

In vitro activity of daptomycin: *Strep* spp. from SENTRY surveillance 2008

Daptomycin MIC distribution of clinical isolates from 28 medical centres in 11 European countries, Turkey and Israel in 2008¹



1. Data generated by JMI Laboratories. Novartis Pharmaceuticals. Data on file. 2009

2. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2009

Daptomycin European Surveillance Study 2007

Katılan ülke ve merkez sayısı

- 22 Ülkeden 145 merkez
- Türkiye'den 6 Merkez

Daptomisin Avrupa

	N	% S	MIC (mg/L)		
			50%	90%	Aralık
MRSA	721	99.7	0.5	0.5	0.25 - 2
MSSA	481	100	0.5	0.5	0.12 - 1
MR-CoNS	726	99.7	0.5	0.5	≤0.03 - 4
MS-CoNS	398	100	0.5	0.5	0.12 - 1

Daptomisin Avrupa

	N	% S	MIC (mg/L)		
			50%	90%	Aralık
<i>E. faecalis</i> VR	82	100	1	2	0.12 -2
<i>E. faecalis</i> VS	548	99.8	1	2	0.06 -8
<i>E. faecium</i> VR	218	100	2	4	0.25 -4
<i>E. faecium</i> VS	454	100	4	4	0.12 -4

Daptomisin Avrupa

	N	% S	50%	MIC (mg/L)	
				90%	Aralık
β -haemolytic streptococci	1082	100	0.12	0.5	$\leq 0.03 - 1$
Viridans Group Streptococci	480	99.0	0.5	1	$\leq 0.03 - 4$
Corynebacterium	228	100	0.12	0.5	$\leq 0.03 - 1$

Daptomisin Türkiye 2009

- MRSA
- Vankomisin MİK $\geq 1\mu\text{g/mL}$
- Toplam izolat sayısı: 260
- Katılan Merkez : 7
- E-test

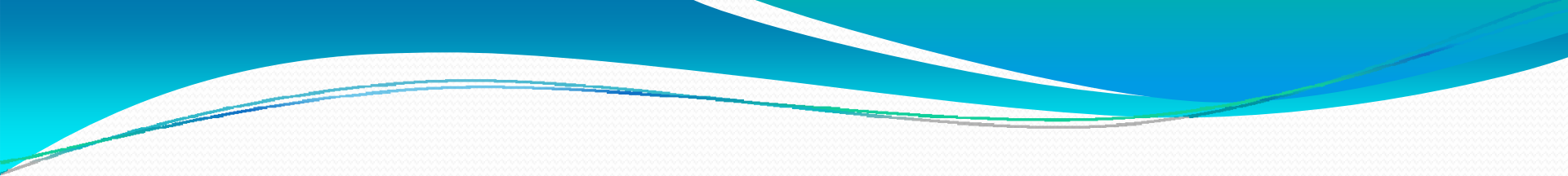
- Dokuz Eylül Üniv.
- Erciyes Üniv.
- Hacettepe Üniv.
- İstanbul Üniv.
- Karadeniz Teknik Üniv.
- Marmara Üniv.
- Selçuk Üniv.

S. aureus

Dağılım, MİK₅₀ ve MİK₉₀ (µg/mL)

	Dağılım	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Sınır d.
Daptomisin	0.064-1.5	0.5	1	≤ 1
Vankomisin	0.75-4.0	2	2	≤ 4*
Teikoplanin	0.125-16	4	8	≤ 8
Linezolid	0.50-4.0	1	2	≤ 4

* ≤ 2 (2010 CLSI)



DAPTOMISIN

IN -VITRO TESTLER

Daptomisin MİK Sınır değerleri

Staphylococcus spp.,
Streptococcus spp.

(β ve viridans grup)

Corynebacterium

$\leq 1\mu\text{g/mL}$	Duyarlı(S)
-	Orta (I)*
-	Dirençli(R)*

Enterococcus spp.

$\leq 4\mu\text{g/mL}$	Duyarlı(S)
-	Orta (I)*
-	Dirençli (R)*

* I veya R çıkan izolatlarda bakteri tanımlaması ve duyarlılık testi tekrarlanmalı

Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

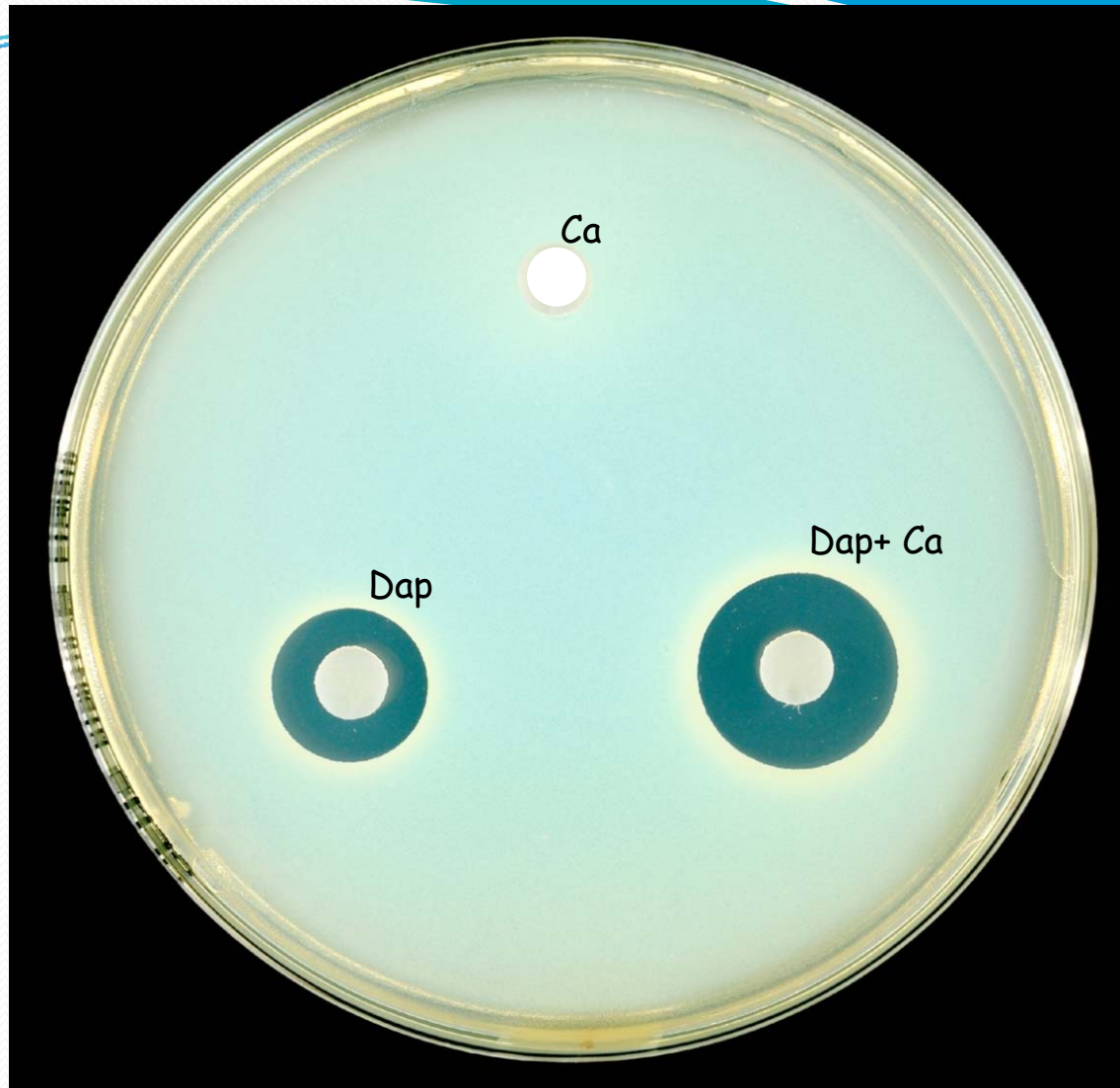
- Disk diffuzyon
- Agar Dilusyon
- Sıvı Dilusyon
- E test
- Otomatize sistemler

Daptomisin: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

- Disk ~~diffuzyon~~
- Agar ~~Dilusyon~~

Yüksek molekül ağırlığı

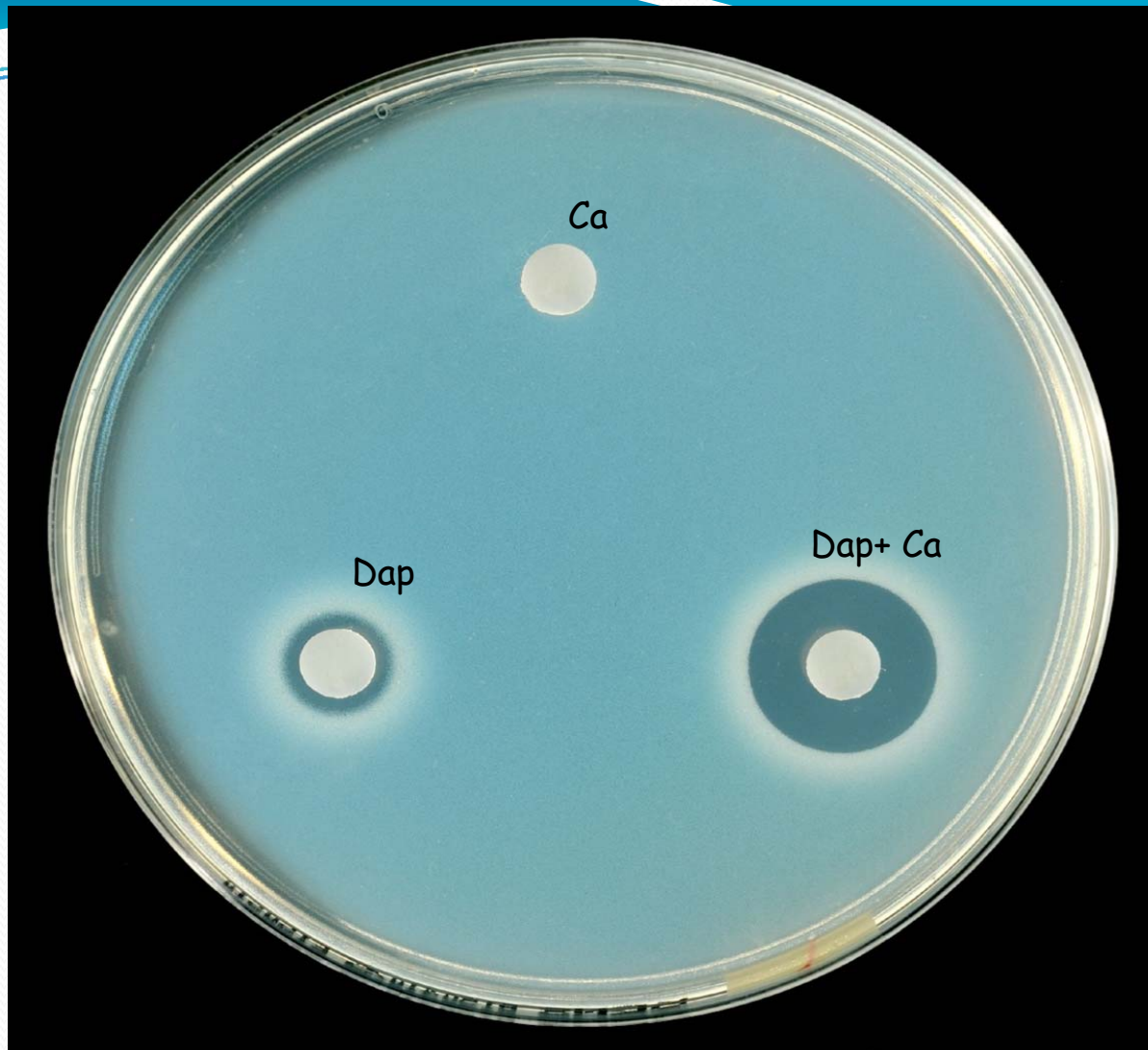
Ca^{++} bağımlı aktivite
(Besiyerinde sabit Ca^{++} yok)



S. aureus ACM 5190 reference strain

Ca: CaCl_2 250 μg disc

Dap: daptomycin 30 μg disc



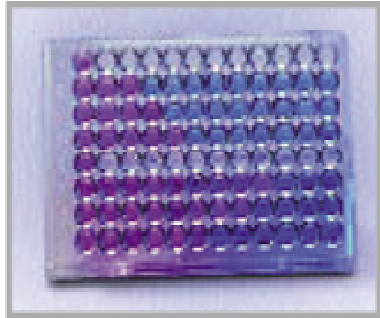
E. faecalis ACM 5184

Ca: CaCl_2 250 μg

Dap: daptomycin 30 μg

Daptomisin: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Sıvı Mikrodilüsyon



50 μ g/mL Ca^{++} eklenmiş
CAMHB

Referans yöntem (CLSI)

Daptomisin: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

E-test®



Ca^{++} E-testte var,
b.y.ine eklemeye gerek yok

$\geq 1 \mu\text{g/ml}$ çıkan izolatlarda duyarlılık testi
sıvı mikrodilasyon ile tekrarlanmalı

S.aureus
(n:279)

Jevitt et al JCM 2006; 44

Rathe et al APMIS. 2010;118

Sıvı mikrodilusyon ($\mu\text{g/ml}$)

	< 1	1	2
< 1	151	22	-
1	3	41	10
2	-	9	43
	154	72	53

E test ($\mu\text{g/ml}$)

%18.5 Çok büyük hata

%12.5 Büyük hata

Sıvı mikrodilusyon

En iyi korelasyon
Becton Dickinson
MHA ile

E test

Daptomisin: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Otomatize sistemler

- Vitek II
 - Phoenix (Becton Dickinson)
 - Microscan (Siemens)
- / > % 95 ??

Daptomisin: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Kuru MİK plakları

- Sensititre (Trek Diagnostics)



SMD ile >% 98 uyum ?

Tipik Sensititre plağı

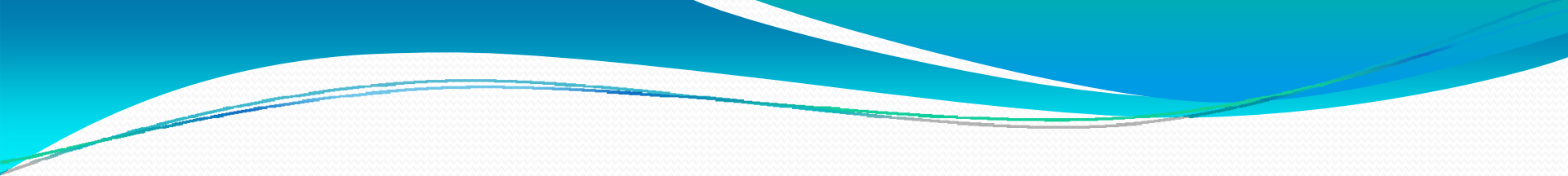
Plate Code:		GPN3F				Plate Type:		MIC/BP				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	ERY	ERY	ERY	ERY	ERY	CLIND	CLIND	CLIND	CLIND	CLIND	GEN	STR
	0.25	0.5	1	2	4	0.12	0.25	0.5	1	2	500	1000
B	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	DAP	DAP	DAP	DAP	DAP	DAP
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	0.25	0.5	1	2	4	8
C	VAN	VAN	VAN	VAN	VAN	VAN	VAN	VAN	TET	TET	TET	TET
	1	2	4	8	16	32	64	128	2	4	8	16
D	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	GEN	GEN	GEN	GEN
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	2	4	8	16
E	RIF	LEVO	LEVO	LEVO	LEVO	LEVO	LEVO	LZD	LZD	LZD	LZD	LZD
	0.5	0.25	0.5	1	2	4	8	0.5	1	2	4	8
F	RIF	PEN	PEN	PEN	PEN	PEN	PEN	PEN	PEN	CIP	CIP	CIP
	1	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	0.5	1	2
G	RIF	SXT	SXT	SXT	AXO	AXO	AXO	AXO	GAT	GAT	GAT	GAT
	2	1/19	2/38	4/76	8	16	32	64	1	2	4	8
H	RIF	SXT	OXA+	OXA+	OXA+	OXA+	OXA+	OXA+	NEG	POS	POS	POS
	4	0.5/9.5	0.25	0.5	1	2	4	8	CON	CON	CON	CON

Rutin Lab. ve Daptomisin Duyarlılık



Otomatize sistemler ?
E test ?
Sensititre ?

SMD
ile doğrula !



DAPTOMİSİN

DİRENÇ GELİŞİMİ

DAPTOMİSİN direnci

S. aureus → % 0.2-0.9

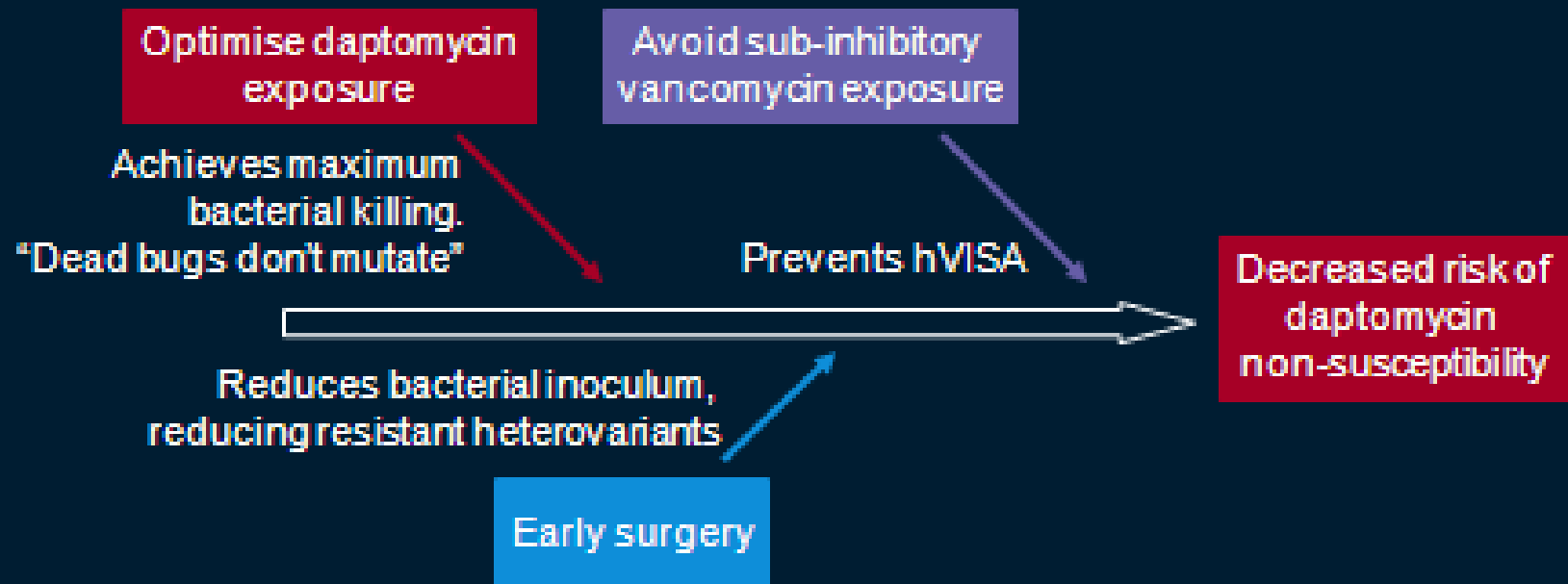
Olgu bildirimleri

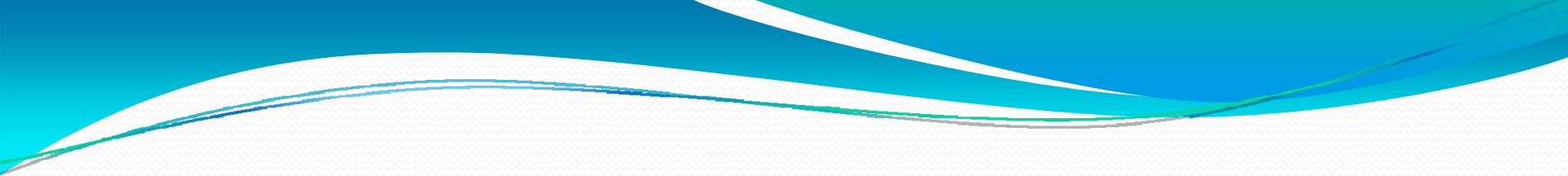
Vankomisin kullanımı-

hVISA → hücre duvarı kalın

→ yüksek mol.ağ. Daptomisin girişi ?

Decreasing the risk of daptomycin resistance in *S. aureus*





Teşekkür Ederim

Predifüzyon Yöntemi

NEO-SENSITABS™
ROSCO
DIAGNOSTICA

Disk b.y. üzerine konuyor

Oda ısısında 2 saat sonra kaldırılıyor

18 saat oda ısısına tutulduktan sonra

bakteri inokulasyonu

Stafilokok için (Daptomycin 30 µg Neo-Sensitabs):

Duyarlı zon > 22 mm (MIC < 1 µg/ml eşdeğer).

Katz B.D. et al: A new pre-diffusion method for the detection of Daptomycin (DAP) non-susceptible strains using Neo-Sensitabs. Presentation D-226, ICAAC september 2007, Chicago , USA.



Predifüzyon Yöntemi

NEO-SENSITABS™
ROSCO
DIAGNOSTICA

