



## REVISIONES

# Dosis superior a 6 mg/kg/día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*

J. M.<sup>a</sup> Gutiérrez Urbón<sup>1</sup>, P. Linares Mondéjar<sup>2</sup> y I. Martín Herranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Unidad de Infecciosos. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña.

### Resumen

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico cuya dosis autorizada es de 4 a 6 mg/Kg/día. Actualmente se debate la utilización de dosis mayores de daptomicina, en un rango de 8 a 12 mg/Kg/día, para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*, justificado por su acción concentración dependiente y su perfil de tolerancia y seguridad, pero los estudios disponibles no son concluyentes.

Se realiza una estratificación, por grupos de pacientes, de la recomendación de utilizar dosis superiores a 6 mg/Kg/día en función de los parámetros pk/pd predictores de eficacia y seguridad.

Se concluye que dosis de 8 a 12 mg/Kg/día pueden ser beneficiosas en pacientes con sepsis grave, pacientes con hipoalbuminemia y en infecciones que conlleven una carga bacteriana potencialmente elevada o en las que se produzca un secuestro bacteriano. Sin embargo no es adecuado sobrepasar la dosis de 6 mg/Kg/día en pacientes con obesidad y/o con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

### PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Dosis altas; SARM; Farmacocinética; Farmacodinámica

### Daptomycin dosing greater than 6 mg/kg/day depending on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters infections by *Staphylococcus aureus*

### Abstract

Daptomycin is a cyclic lipopeptide antibiotic whose approved dose is 4 to 6 mg/kg/day. Today it is a matter of controversy the use of higher doses of daptomycin in a range of 8-12 mg/kg/day, for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections, justified by its concentration-dependent action and its tolerability and safety profile, but the available studies are inconclusive.

Stratification is performed by groups of patients, on the recommendation of using doses above 6 mg/kg/day based on the PK/PD parameters predictive of efficacy and safety.

We conclude that doses of 8-12 mg/kg/day may be beneficial in patients with severe sepsis, patients with hypoalbuminemia and infections involving potentially high bacterial load or where there is a bacterial kidnapping. However it is not suitable to exceed the dose of 6 mg/kg/day in patients with obesity and/or creatinine clearance less than 50 ml/min.

### KEYWORDS

Daptomycin; High dose; MRSA; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

Farm Hosp. 2013;37(6):534-538

Farm Hosp. 2013;37(6):534-538

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es (José M<sup>a</sup> Gutiérrez Urbón).

## Introducción

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico que tiene acción bactericida concentración dependiente al insertarse, en presencia de iones  $\text{Ca}^{++}$ , en la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas en fase de crecimiento y estacionario, causando su despolarización y bloqueando la síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

Su espectro de actividad engloba la práctica totalidad de las bacterias grampositivas, tanto aerobios (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* sp., *Bacillus* sp., *Listeria* spp., *Corynebacterium* spp) como anaerobios (*Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Propionibacterium* spp.), incluyendo cepas resistentes a penicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos<sup>1,2</sup>.

Daptomicina está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), en la endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*, y en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando está asociada con EID o IPPBc<sup>3</sup>.

La dosis autorizada es de 4 mg/kg en dosis única diaria en IPPBc sin bacteriemia y de 6 mg/kg en dosis única diaria en EID e IPPBc asociadas a bacteriemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min se mantiene la misma dosis prolongando el intervalo posológico a 48 horas<sup>3</sup>.

Sin embargo es un tema de debate la utilización de dosis mayores de daptomicina, en un rango de 8 a 12 mg/kg/día.

La justificación de la utilización de dosis altas ( $\geq 8$  mg/kg/día) de daptomicina se basa en su acción concentración dependiente, en la consecución, en modelos experimentales *in vitro* que simulan una endocarditis por SARM, de una acción bactericida más rápida<sup>4</sup> y una prevención de la selección de mutantes menos sensibles<sup>5</sup> respecto a dosis menores, y en el perfil de tolerancia y seguridad en voluntarios sanos que recibieron una dosis diaria de hasta 12 mg/kg durante 14 días<sup>6</sup>.

Los estudios que describen la utilización de dosis altas de daptomicina son series de casos, estudios no controlados y estudios observacionales que muestran un perfil de seguridad similar a los que emplean dosis autorizadas y datos de eficacia prometedores<sup>7-13</sup>. Las Guías de Práctica Clínica contemplan estas dosis en bacteriemia persistente o complicada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) e infecciones por SARM con CMI  $> 1$  mg/L a vancomicina, aunque otorgan niveles de evidencia y grados de recomendación menores<sup>14-16</sup>. Un reciente documento de consenso recomienda utilizar dosis entre 8 y 10 mg/kg/día para el tratamiento de endocarditis e infecciones sobre prótesis articular o material de osteosíntesis por *S. aureus*, sepsis grave y otras situaciones que cursen con un aumento del volumen de distribución<sup>17</sup>.

De hecho estas dosis se utilizan en la «vida real» como recoge el estudio pos-autorización EU-CORE, en cuyo regis-

tro de más de 3.700 pacientes hasta junio de 2011, incluye a 230 en los que se utilizó una dosis  $\geq 8$  mg/kg/día durante al menos 2 semanas, con una tasa de respuesta clínica superior que la media global del registro (88% frente a 80,2%) y un perfil de tolerancia y seguridad comparable<sup>13</sup>.

En el siguiente documento se va a profundizar en el análisis de la farmacocinética (pk) y farmacodinamia (pd) de daptomicina para realizar una estratificación, por grupos de pacientes, de la recomendación de utilizar dosis superiores a 6 mg/kg/día, en función de los parámetros pk/pd predictores de eficacia y seguridad, para el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus*.

## Farmacocinética y eficacia

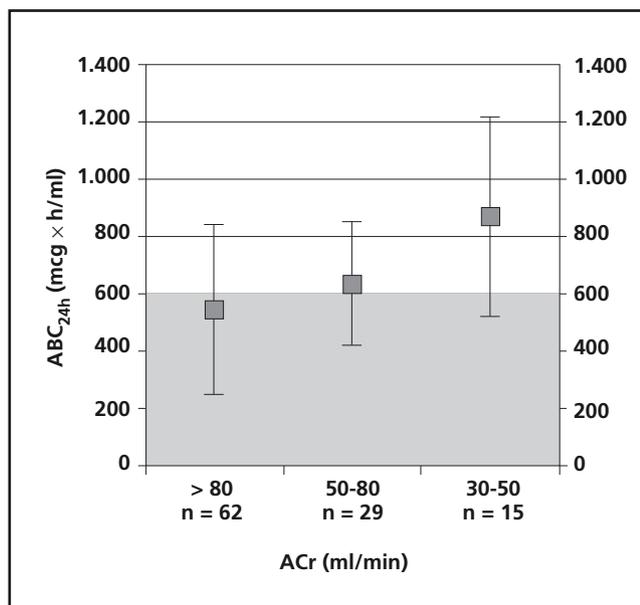
La farmacocinética de daptomicina muestra un comportamiento lineal en un rango de dosis de 6 a 12 mg/kg<sup>6</sup>. No se producen mecanismos de saturación en la distribución y eliminación del fármaco y las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de 24 horas ( $ABC_{24h}$ ) son predecibles a una dosis dada.

Las curvas de letalidad en modelos *in vivo* establecen que el parámetro pk/pd que mejor se correlaciona con la actividad bactericida para *S. aureus* es el cociente entre el  $ABC_{24h}$  y la concentración mínima inhibitoria ( $ABC_{24h}/CMI$ ), siendo 600 el valor del punto de inflexión<sup>18</sup>. Como el punto de corte de susceptibilidad de daptomicina para *S. aureus* es 1 mg/L<sup>19</sup> el  $ABC_{24h}$  coincide con el valor  $ABC_{24h}/CMI$ .

En voluntarios sanos el valor medio de  $ABC_{24h}$  con una dosis de 6 mg/kg/día es de 729,8 mcg  $\times$  h/ml (coeficiente de variación de 32,2%)<sup>6</sup>. En pacientes con bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* el valor medio  $\pm$  desviación estándar del  $ABC_{24h}$  en los sujetos con aclaramiento de creatinina (ACr) superior a 80 ml/min y entre 50 y 80 ml/min es de  $545 \pm 296$  y  $637 \pm 215$  mcg  $\times$  h/ml respectivamente<sup>20</sup>. Por tanto una proporción importante de esta población no alcanza el parámetro predictor de eficacia de  $ABC_{24h}/CMI > 600$  (Figura 1).

En un estudio en el que se monitorizaron las concentraciones plasmáticas de daptomicina en 24 pacientes que recibieron una dosis de 6 mg/kg/día, el valor medio  $\pm$  desviación estándar del  $ABC_{24h}/CMI$  fue de  $692 \pm 210$ , significativamente inferior al que se obtuvo en 11 pacientes que recibieron una dosis de 8 mg/Kg/día,  $ABC_{24h}/CMI = 903 \pm 280$  ( $p = 0,01$ )<sup>21</sup>. En este estudio 4 pacientes murieron (2 que recibieron 6 mg/kg/día y 2 que recibieron 8 mg/kg/día) todos con un  $ABC_{24h}/CMI < 666$ . La infección adquirida en UCI, la hipoalbuminemia y la consecución de un  $ABC_{24h}/CMI < 666$  fueron factores independientes asociados a mortalidad.

La consecución de concentraciones subóptimas de daptomicina puede agudizarse en pacientes con sepsis grave/shock séptico donde se produce un incremento del agua extracelular y del volumen de distribución que disminuyen el  $ABC_{24h}$  del antibiótico. También en pacientes



**Figura 1.** Relación entre el aclaramiento de creatinina (ACr) y el área bajo la curva de 24 h (ABC<sub>24h</sub>) de daptomicina (dosis 6 mg/kg/día) expresado como valor medio (cuadrado negro) y valor máximo y mínimo de la desviación estándar. El área no sombreada expresa el umbral predictor de eficacia para infección por *S. aureus* con CMI = 1 mg/L. (ABC >600 mcg × h/ml). Datos extraídos de cita<sup>20</sup>.

con hipoalbuminemia se produce un descenso del ABC<sub>24h</sub> al existir un mayor Vd y ACr consecuencia del desplazamiento de la extensa pero lábil unión de daptomicina a proteínas plasmáticas hacia una mayor fracción de fármaco libre.

Otras variables pueden afectar a la disposición y actividad del antibiótico en el lugar de acción como la formación de biopelículas que actúa como una barrera de difusión que dificulta la penetración del antibiótico<sup>22</sup> y el tamaño del inóculo elevado que puede incrementar la CMI del antibacteriano<sup>23,24</sup>.

Estas situaciones que propician un descenso de la exposición de daptomicina (rápida eliminación renal, reducción del ABC<sub>24h</sub>, dificultades de acceso en el foco infeccioso) son las que se beneficiarán de forzar la dosis hasta donde podamos asegurar al máximo la eficacia del antibiótico si no existe riesgo de la seguridad.

El efecto contrario se produce en pacientes con sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal entre 25 y 39,9 kg/m<sup>2</sup>). En estos pacientes la administración de daptomicina en dosis ajustada al peso corporal real origina una ABC<sub>24h</sub> superior en un 30% al de la población sin sobrepeso<sup>25</sup>. Este porcentaje supera el 60% en casos de obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>)<sup>26</sup>. La ficha técnica de daptomicina no recomienda ningún ajuste posológico en base a la obesidad<sup>3</sup>, pero hay que asumir una mayor exposición de daptomicina en relación a personas no obesas, por tanto no parece aconsejable un incremento adicional por la utili-

zación de dosis superiores a la autorizada. Un estudio describe una posible relación entre la obesidad y el aumento de creatinina fosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados durante al menos 14 días con dosis mayores a 6 mg/kg/día de daptomicina<sup>9</sup>.

## Farmacocinética y seguridad

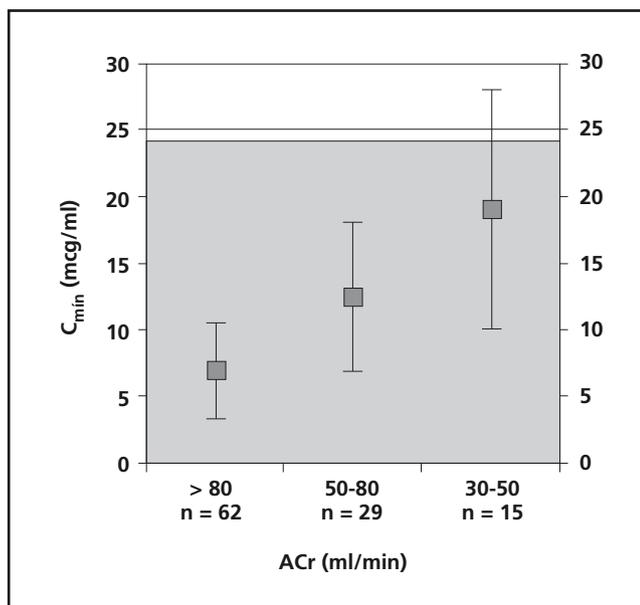
El efecto adverso más significativo de daptomicina es el incremento de los niveles de CPK en el plasma, que puede estar asociado a síntomas musculares. Se ha observado una relación significativa entre la elevación de CPK y la concentración mínima plasmática (C<sub>min</sub>) de daptomicina, de forma que la probabilidad de elevación de CPK con una C<sub>min</sub> ≥24,3 mg/L y <24,3 mg/L fue de 0,5 y 0,029 respectivamente (p = 0,002)<sup>27</sup>. En el estudio pivotal de sepsis y endocarditis por *S. aureus* con dosis de 6 mg/kg/día se produjo un aumento significativo de CPK en el 6,7% de los pacientes<sup>28</sup>. Una estimación mediante farmacocinética poblacional predice una tasa de elevación de CPK y toxicidad muscular asociada del 3,7 y el 1,2%, respectivamente, para dosis de 4 mg/kg/día y del 19,5 y el 6,5%, respectivamente, para dosis de 12 mg/kg/día<sup>27</sup>. Sin embargo, en los estudios clínicos con dosis altas de daptomicina no se observan estas elevaciones tan significativas de CPK<sup>6,7,9-12</sup>.

Daptomicina se elimina fundamentalmente por vía renal y en pacientes con deterioro de la función renal se produce una disminución del ACr y por tanto un incremento de la C<sub>min</sub> de daptomicina.

En los pacientes con bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* que reciben 6 mg/Kg/día de daptomicina los valores medios y desviaciones estándar de C<sub>min</sub> en el estado de equilibrio por intervalos de ACr son: 6,9 ± 3,5 mcg/ml para un ACr >80 ml/min, 12,4 ± 5,6 mcg/ml para un ACr entre 50 y 80 ml/min y 19,0 ± 9,0 mcg/ml para un ACr entre 30 y 50 ml/min<sup>20</sup>. Estos datos indican que en pacientes con ACr inferior a 50 ml/min no tenemos margen de incremento de dosis sin sobrepasar la C<sub>min</sub> asociada a elevación de CPK (Figura 2). En este estudio sólo 2 pacientes tenían un ACr inferior a 30 ml/min, pero en este grupo de pacientes la recomendación es administrar 6 mg/kg y prolongar el intervalo posológico a 48 horas.

El informe EPAR de autorización de daptomicina por la EMA expone que en los pacientes con un ACr entre 30 y 50 ml/min la exposición a daptomicina con una dosis de 6 mg/kg/día es similar a la que se obtendría con una dosis de 8-12 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. En la discusión del informe se consideró en estos pacientes una reducción de dosis a 4 mg/kg/día que finalmente se desestimó porque podría ser insuficiente en bacteriemia por SARM<sup>20</sup>. Esto supone un reconocimiento tácito de que dosis superiores a 6 mg/kg/día no deben ser utilizadas en pacientes con ACr inferior a 50 ml/min.

Otro de los aspectos relacionados con la seguridad es la publicación de casos de neumonía eosinofílica asocia-



**Figura 2.** Relación entre el aclaramiento de creatinina (ACr) y la concentración mínima plasmática ( $C_{min}$ ) de daptomicina (dosis 6 mg/kg/día) expresado como valor medio (cuadrado negro) y valor máximo y mínimo de la desviación estándar. El área no sombreada expresa el umbral predictor de elevación de creatinina fosfoquinasa (CPK). Datos extraídos de cita<sup>20</sup>.

dos a la administración de daptomicina<sup>29,30</sup>. La mayoría de los casos se produjeron después de más de dos semanas de tratamiento y mejoraron cuando se interrumpió, pero recurren cuando se someten a re-exposición del fármaco. Se desconoce si está relacionado con dosis altas. En los 7 casos probados notificados a la FDA hasta diciembre de 2010 el rango de dosis utilizadas fue de 4,4 a 8 mg/Kg/día<sup>31</sup>.

## Conclusiones

Es probable que dosis superiores a la autorizada (en un rango de 8 a 12 mg/kg/día) produzcan beneficio en pacientes con sepsis grave y shock séptico y pacientes con déficit de albúmina, así como en infecciones que conlleven una carga bacteriana potencialmente elevada o en las que se produzca un secuestro bacteriano (ej. endocarditis, osteomielitis, infecciones asociadas a material protésico...).

Sin embargo no sería adecuado sobrepasar la dosis de 6 mg/kg/día de peso real en pacientes con obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) y/o cuando existe un deterioro de la función renal (ACr en orina recogida en 24 horas o filtrado glomerular estimado según la ecuación MDRD-4 inferior a 50 ml/min) porque estos pacientes ya presentan una exposición mayor a daptomicina respecto a población no obesa o con función renal normal.

Son necesarios estudios clínicos bien diseñados metodológicamente que evalúen la eficacia y seguridad de daptomicina utilizada en dosis superiores a 6 mg/kg/día. Hay

un ensayo clínico en marcha —NCT01287832— que compara vancomicina frente a daptomicina a dosis de 8 mg/kg/día en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI >1 mg/L a vancomicina (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287832>).

## Bibliografía

- Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(4):669-74.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 *Corynebacterium* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):337-41.
- Cubicin: EPAR-Product Information. European Medicines Agency. 2012.
- Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):334-40.
- Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3061-7.
- Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3245-9.
- Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy.* 2011;31(6):527-36.
- Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):347-54.
- Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):177-80.
- Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or = 8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(7):1211-9.
- Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(5):459-61.
- Parra-Ruiz J, Peña-Monje A, Tomás-Jiménez C, Pomares-Mora J, Hernández-Quero J. [Efficacy and safety of high dose (≥8 mg/kg/day) daptomycin]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(6):425-7.
- Utili R TU, Gaugalianos-Kakolyris P, Nacinovich F, Floriot C, Almirante Gragera B, et al. Safety of high-dose long-term daptomycin treatment (≥8 mg/Kg/day) over more than 2 or 4 weeks) in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE<sup>SM</sup>). [Abstract] In 22<sup>nd</sup> European Congress of ESCMID. London 31 March - 3 April 2012.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. [Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):105-15.
16. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(3):202-9.
  17. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *S. aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(Suppl.1):1-84.
  18. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):63-8.
  19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. URL: <http://www.eucast.org>. 2013.
  20. Cubicin-H-C-637-II-05: EPAR-Scientific-Discussion-Variation. European Medicines Agency. 2007.
  21. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettoire G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother*. 2013.
  22. Smith K, Pérez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):374-8.
  23. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4665-72.
  24. Michiels MJ, Bergeron MG. Differential increased survival of staphylococci and limited ultrastructural changes in the core of infected fibrin clots after daptomycin administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(1):203-11.
  25. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(1):48-56.
  26. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2741-7.
  27. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1568-74.
  28. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653-65.
  29. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Loverdos D, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Eosinophilic pneumonia associated with daptomycin: a case report and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2011;5:13.
  30. Miller BA, Gray A, Leblanc TW, Sexton DJ, Martin AR, Slama TG. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):e63-8.
  31. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Topping JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf*. 2012;35(6):447-57.