

# Miejsce lipoglikopeptydów w szpitalnej polityce antybiotykowej.



**Dr n.med. Aneta Guzek**

Pracownia Mikrobiologii Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej  
Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

# Lista WHO – 12 niebezpiecznych patogenów- pilna potrzeba wykrycia nowych antybiotyków



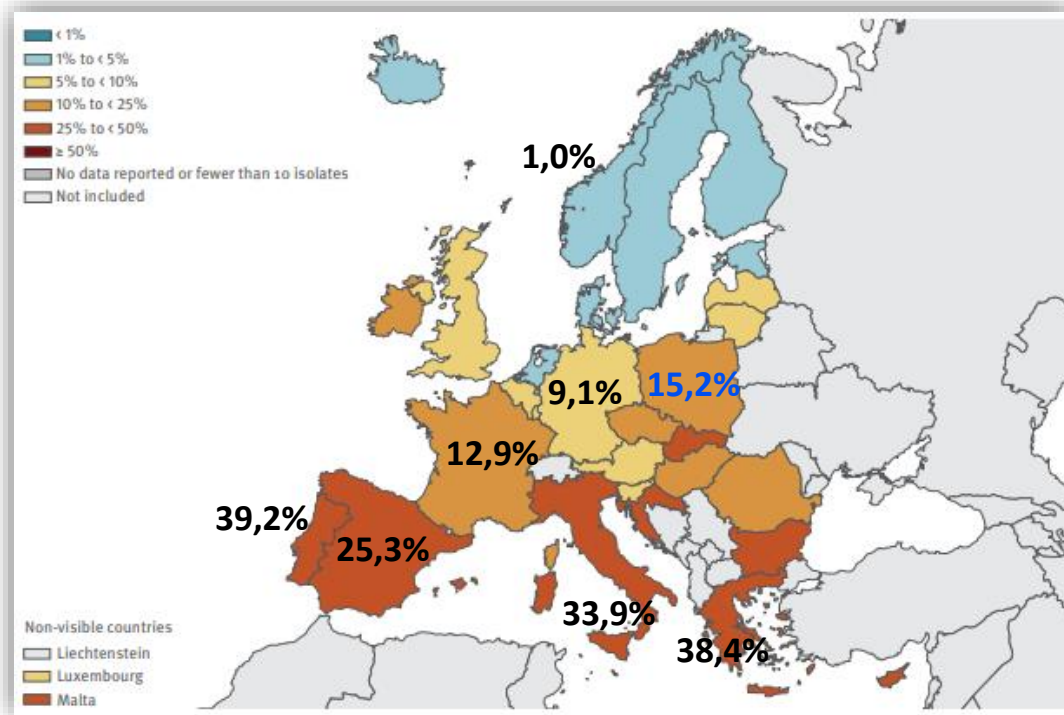
World Health  
Organization



PRIORITY: CRITICAL	PRIORITY 2: HIGH	PRIORITY 3: MEDIUM
<ul style="list-style-type: none"><li>◆ <b>Acinetobacter baumannii</b> carbapenem-resistant</li><li>◆ <b>Pseudomonas aeruginosa</b> carbapenem-resistant</li><li>◆ <b>Enterobacteriaceae</b> carbapenem-resistant, ESBL-producing</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ <b>Enterococcus faecium</b> vancomycin-resistant</li><li>◆ <b>Staphylococcus aureus</b> methicillin-resistant vancomycin-intermediate and resistant</li><li>◆ <b>Helicobacter pylori</b> clarithromycin-resistant</li><li>◆ <b>Campylobacter spp.</b> fluoroquinolone-resistant</li><li>◆ <b>Salmonellae</b> fluoroquinolone-resistant</li><li>◆ <b>Neisseria gonorrhoeae</b> cephalosporin-resistant fluoroquinolone-resistant</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ <b>Streptococcus pneumoniae</b> penicillin-non-susceptible</li><li>◆ <b>Haemophilus influenzae</b> ampicillin-resistant</li><li>◆ <b>Shigella spp.</b> fluoroquinolone-resistant</li></ul>

WHO, 27 February, 2017

# Staphylococcus aureus MRSA w Europie



European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS 2017



2011	24,3%
2012	25,4%
2013	16 %
2014	20,6 %
2015	15,8 %
2016	16,4 %
2017	15,2 %

European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS 2011-2017



# Antybiotyki w zakażeniach MRSA

GLIKOPEPTYDY

WANKOMYCINA →  
TEIKOPLANINA →

LIPOGLIKOPEPTYDY

OKSAZOLIDYNY

LINEZOLID, TEDIZOLID

LINKOZAMIDY

KLINDAMYCINA

CEFALOSPORINY 5 GEN.

CEFTAROLINA, CEFTOBIPROL

STREPTOGRAMINY

CHINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

LIPOPEPTYDY

DAPTOMYCINA

Inne

TYGECYKLINA, TETRACYKLINA,  
RIFAMPICYNA, KOTRIMOKSAZOL



# Lipoglikopeptydy

Dalbawancyna

Telawancyna

Oritawancyna

# Lipoglikopeptydy

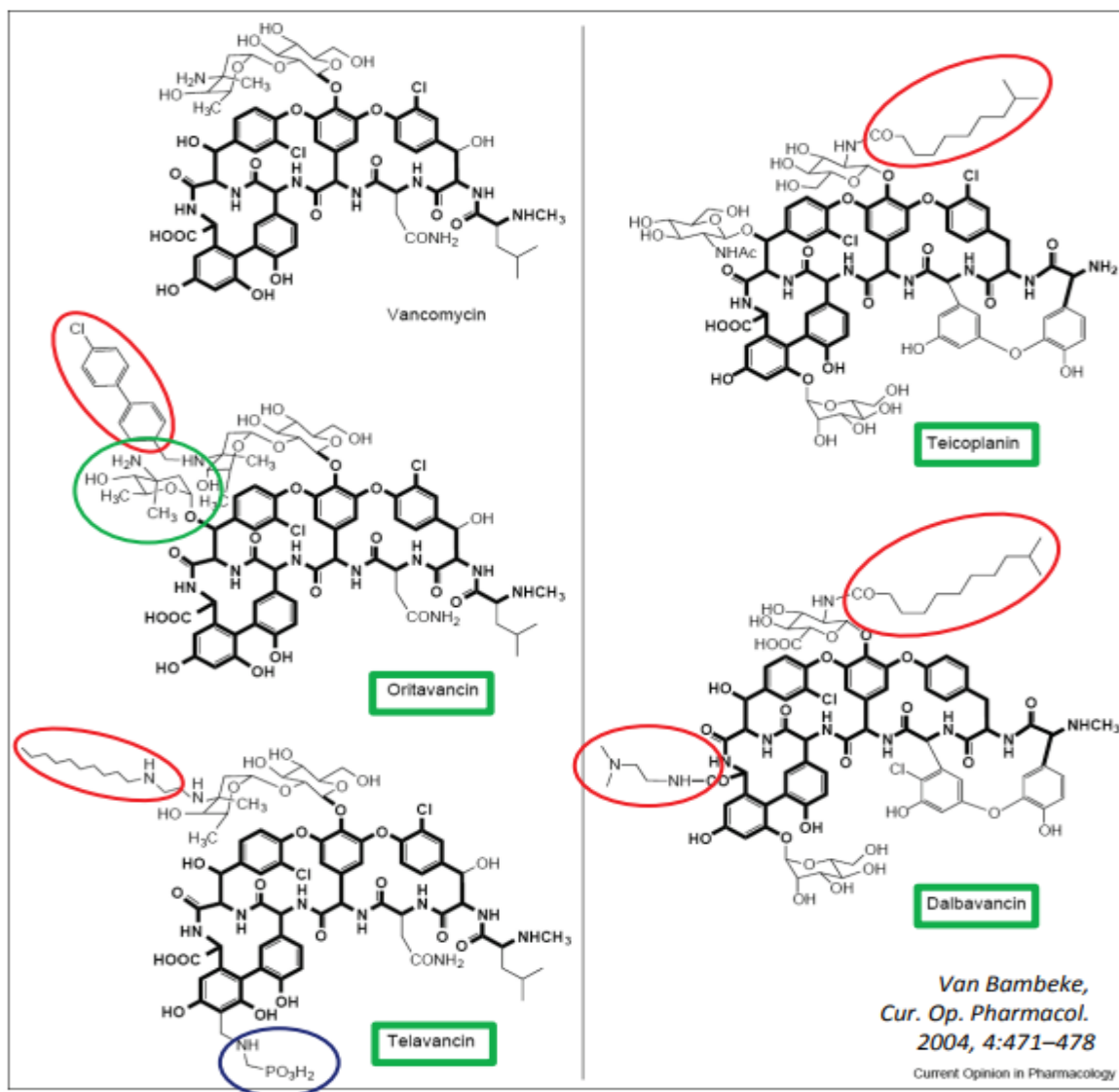
- półsyntetyczne antybiotyki, pochodne glikopeptydów
  - posiadają sześćiopeptydowy rdzeń naturalnych glikopeptydów (typowy dla wankomycyny i teikoplaniny) oraz lipidowy łańcuch boczny – **nowe właściwości**:
1. **wysoki stopień wiązania z białkami**: dalbawancyna 93%, telewancyna 90%  
oritawancyna 85% vs wankomycyna 30-55%, teikoplanina 87,6-90,8%
  2. **wydłużony czas biologicznego półtrwania**: dalbawancyna **346** godz.,  
oritawancyna **245** godz., telewancyna **8** godz. vs wankomycyna 4-6 godz.
- działają bakteriobójczo
  - miejsce docelowego działania: C-terminalny koniec pentapeptydu D-Ala-D-Ala peptydoglikanu
  - szybkość dystrybucji tkankowej, mniejsza nefrotoksyczność – przewaga w stosunku do glikopeptydów
  - aktywność lipoglikopeptydów wobec ziarenkowców Gram(+) jest 4-8 krotnie większa niż wankomycyny

# Lipoglikopeptydy

długi czas  
biologicznego  
półtrwania,  
wysoki stopień  
wiązania z białkami

dimeryzacja->  
zwiększona  
aktywność

umiarkowany  
okres  
biologicznego  
półtrwania,  
wysoki stopień  
wiązania z białkami



czas  
półtrwania

długi czas  
biologicznego  
półtrwania

# Lipoglikopeptydy – TELAWANCYNA (1)

## Rejestracja

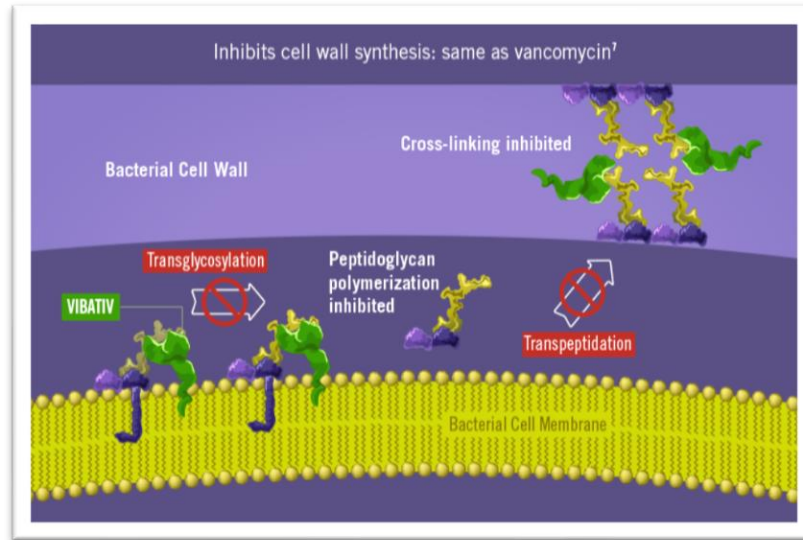
- u dorosłych, szpitalne leczenie zapalenia płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc
- powikłane zakażenie skóry i tkanki podskórnej

## Dawkowanie

- raz na dobę [10 mg/kg wagi ciała/dobę] (7-21 dni) w powolnym wlewie (60 min) lub 7,5 mg/kg wagi ciała/dobę, gdy CrCl 30-50 mL/min

## Mechanizm działania

- bakteriobójcze zależne od stężenia
- hamuje biosyntezę ściany komórkowej oraz depolaryzuje potencjał błonowy zwiększając przepuszczalność błony, co prowadzi do zahamowania syntezy białek, RNA, lipidów





# Lipoglikopeptydy – TELAWANCYNA (2)



## Nazwa handlowa

Vibativ® Theravance Biopharma

## Spektrum aktywności

- *S.aureus* MSSA, MRSA
- *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, *S.pneumoniae*
- *S. viridans* grup
- *E.faecalis*, *E.faecium* VSE\*; Van B\*\*

- wysoka toksyczność
- wiele działań niepożądanych



**Antybiotyk powinien być stosowany jedynie, gdy inne leki nie mogą być podawane**

\* MSSA (ang. Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*); metycylino-wrażliwy *Staphylococcus aureus*

\*\* MRSA (ang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*); metycylino-oporny *Staphylococcus aureus*

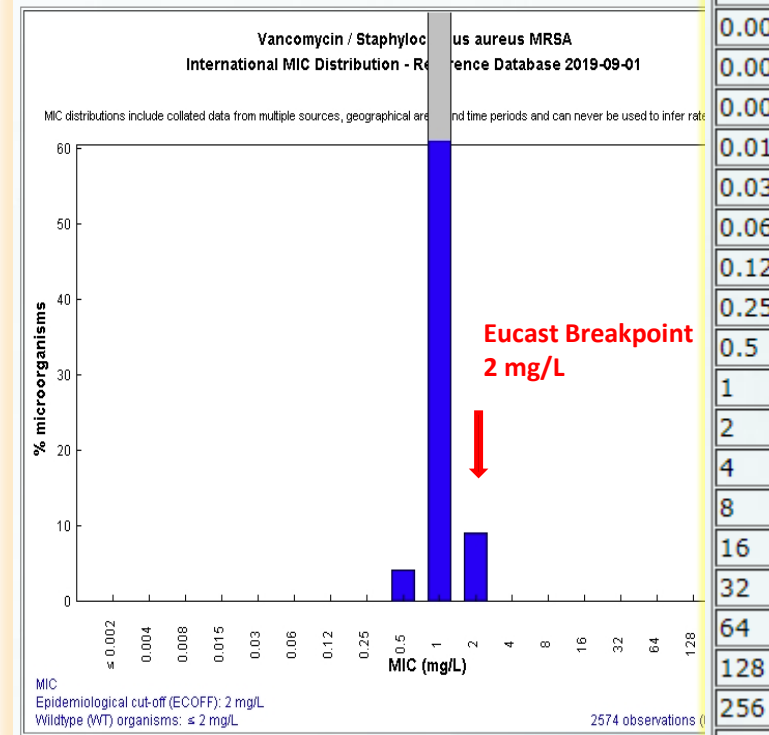
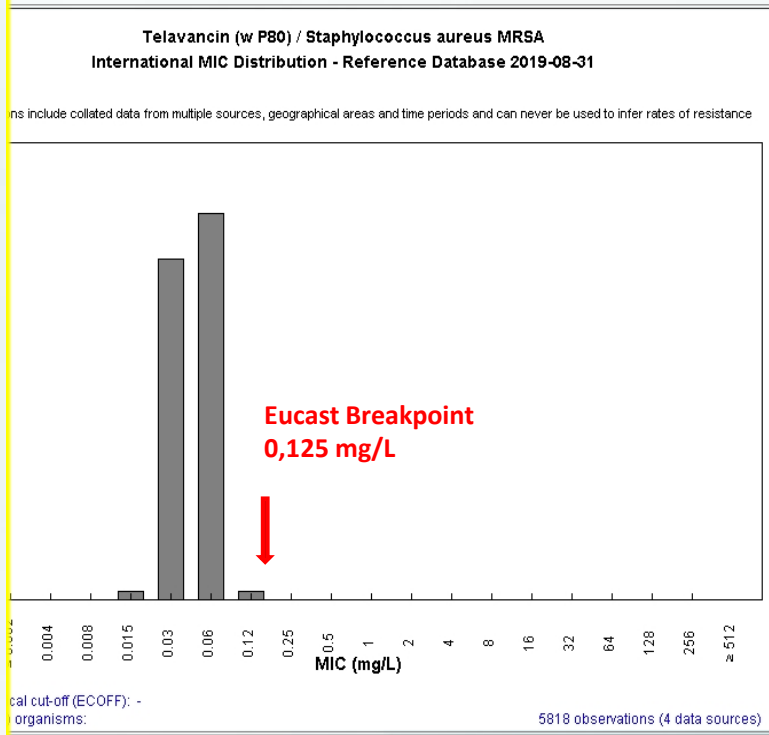
\*\*\* VSE (ang. Vancomycin Susceptible *Enterococcus*); enterokoki wrażliwe na wankomycynę

\*\*\*\* Van B (ang. Resistant to vancomycin but susceptible to teicoplanin *Enterococcus*); wankomycynooporne enterokoki przy wrażliwości na teikoplaninę

# Lipoglikopeptydy – TELAWANCYNA (3)



X	Y
0.002	0
0.004	0
0.008	0
0.016	105
0.032	2638
0.064	2976
0.125	95
0.25	4
0.5	0
1	0
2	0
4	0
8	0
16	0
32	0
64	0
128	0
256	0
512	0



X	Y
0.002	0
0.004	0
0.008	0
0.016	0
0.032	0
0.064	0
0.125	0
0.25	0
0.5	103
1	2222
2	248
4	1
8	0
16	0
32	0
64	0
128	0
256	0
512	0

# Lipoglikopeptydy – ORITAWANCYNA (1)

## Rejestracja

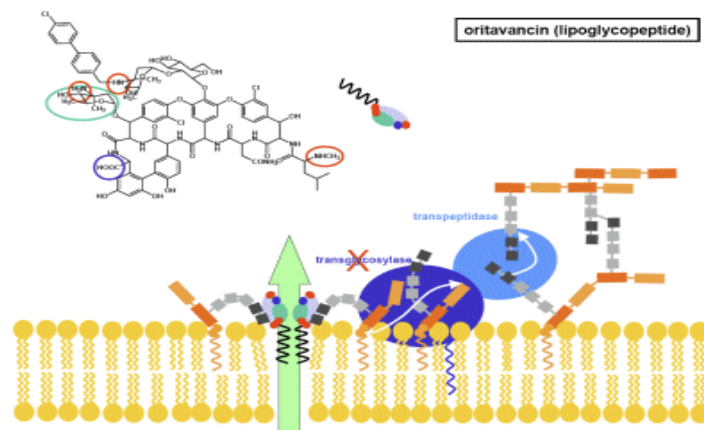
- ostre, bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej u dorosłych

## Dawkowanie

- postać dożylna (*iv*) 1200 mg jednorazowo, wlew co najmniej 3-godzinny (niezależnie stanu nerek, wątroby)

## Działanie

- bakteriobójcze zależne od stężenia
- hamowanie biosyntezy ściany komórkowej na etapie polimeryzacji
- przerwanie ciągłości błony cytoplazmatycznej -> aktywność wobec szczepów opornych na wankomycynę



# Lipoglikopeptydy – ORITAWANCYNA (2)

## Nazwa handlowa

Orbactiv® The Medicines Company

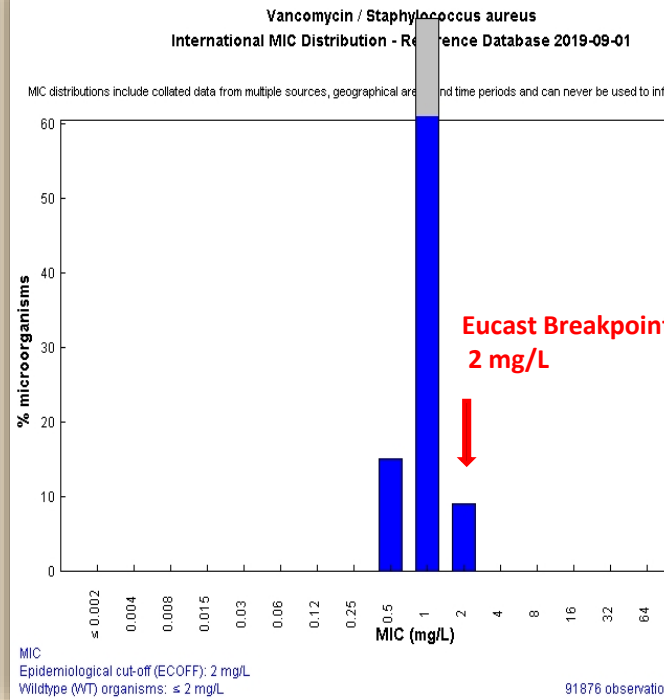
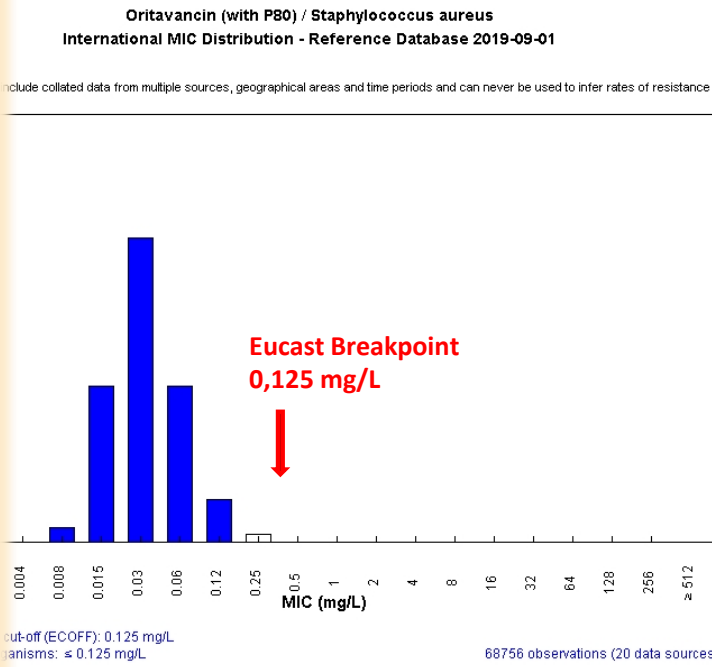
## Spektrum aktywności

- *S.aureus* MSSA, MRSA, hVISA, VISA, VRSA
- *Staphylococcus* koagulazo-negatywne
- *Streptococcus spp.*
- *Enterococcus* VSE, VRE o fenotypie Van A i Van B
- Gram (+) beztlenowce
- *L.monocytogenes*
- *Corynebacterium spp*



# Lipoglikopeptydy – ORITAWANCYNA (3)

X	Y
0.002	46
0.004	60
0.008	1590
0.016	15434
0.032	30222
0.064	15701
0.125	4708
0.25	969
0.5	14
1	8
2	2
4	2
8	0
16	0
32	0
64	0
128	0
256	0
512	0



X	Y
0.002	0
0.004	0
0.008	0
0.016	0
0.032	0
0.064	1
0.125	69
0.25	539
0.5	13997
1	68601
2	8445
4	218
8	3
16	0
32	1
64	1
128	1
256	0
512	0

# Lipoglikopeptydy - DALBAWANCYNA

## Rejestracja

- ostre bakteryjnie zakażenia skóry i tkanek miękkich: zapalenie tkanki łącznej, ropnie skórne, zakażenia ran u dorosłych

## Mechanizm działania

- bakteriobójcze zależne od stężenia
- przyłączenie do terminalnej D-ala-D-ala peptydu
- zaburzenie tworzenia wiązań krzyżowych
- uszkodzenie ściany komórkowej

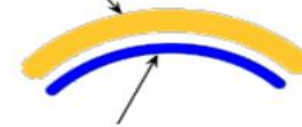
## Nazwa handlowa

- Xydalaba® Angelini

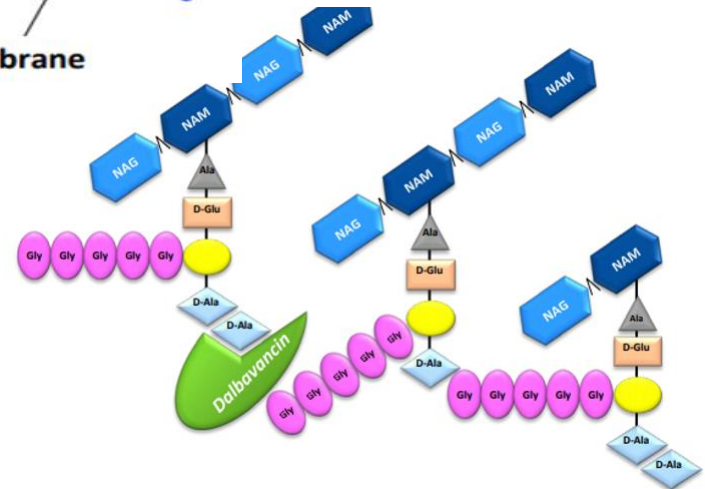


## Gram-positive

### Peptidoglycan



### Membrane

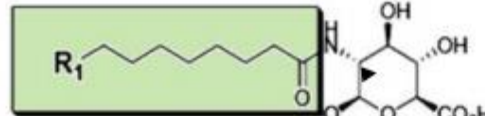


# Struktura Dalbawancyny

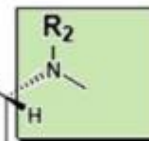
wydłużony  
okres  
półtrwania



Fatty  
acid  
chain



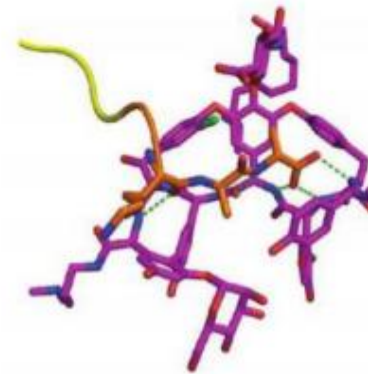
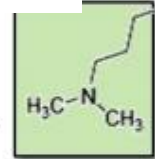
definiuje całą  
rodzinę  
homologów z  
aktywnością  
antybakteryjną



wzmacnia  
aktywność  
antybakteryjną



3,3-dimethylaminopropyl amide



# Lipoglikopeptydy- spektrum aktywności



*Staphylococcus aureus* MSSA\*, MRSA\*\*

*Staphylococcus* CNS\*\*\*, w tym odporne na metycylinę

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus anginosus* group (*S.anginosus*,  
*S.intermedius*, *S.constellatus*)

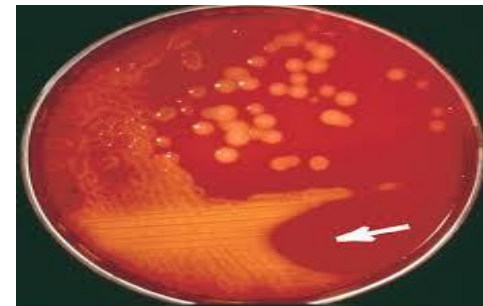
*Enterococcus faecalis*, *E.faecium* VSE,

*Enterococcus* VRE o fenotypie Van B

aktywność wobec beztlenowych bakterii Gram-  
dodatnich, w tym dla rodzaju *Clostridium* spp.,  
*Peptostreptococcus* spp. i *Actinomyces* spp.



*S.aureus* MRSA



*S.pyogenes*

\*\*\* CNS (*ang.Coagulase-Negative Staphylococcus*); koagulazoujemne gronkowce

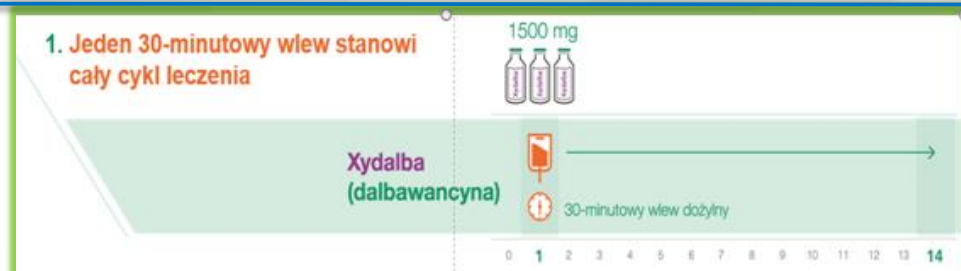


# Prostota dawkowania Dalbawancyny

## Jedna dawka

§ 1500 mg *iv* we wlewie 30 minutowym

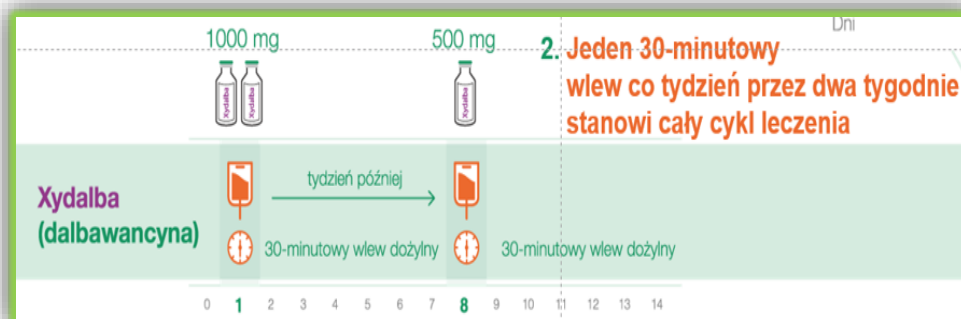
Lub



## Dwie dawki

§ 1000 mg *iv* we wlewie 30 min 1 dnia

§ 500 mg *iv* we wlewie 30 min 8 dnia



- Krótki czas wlewu – 30 minut



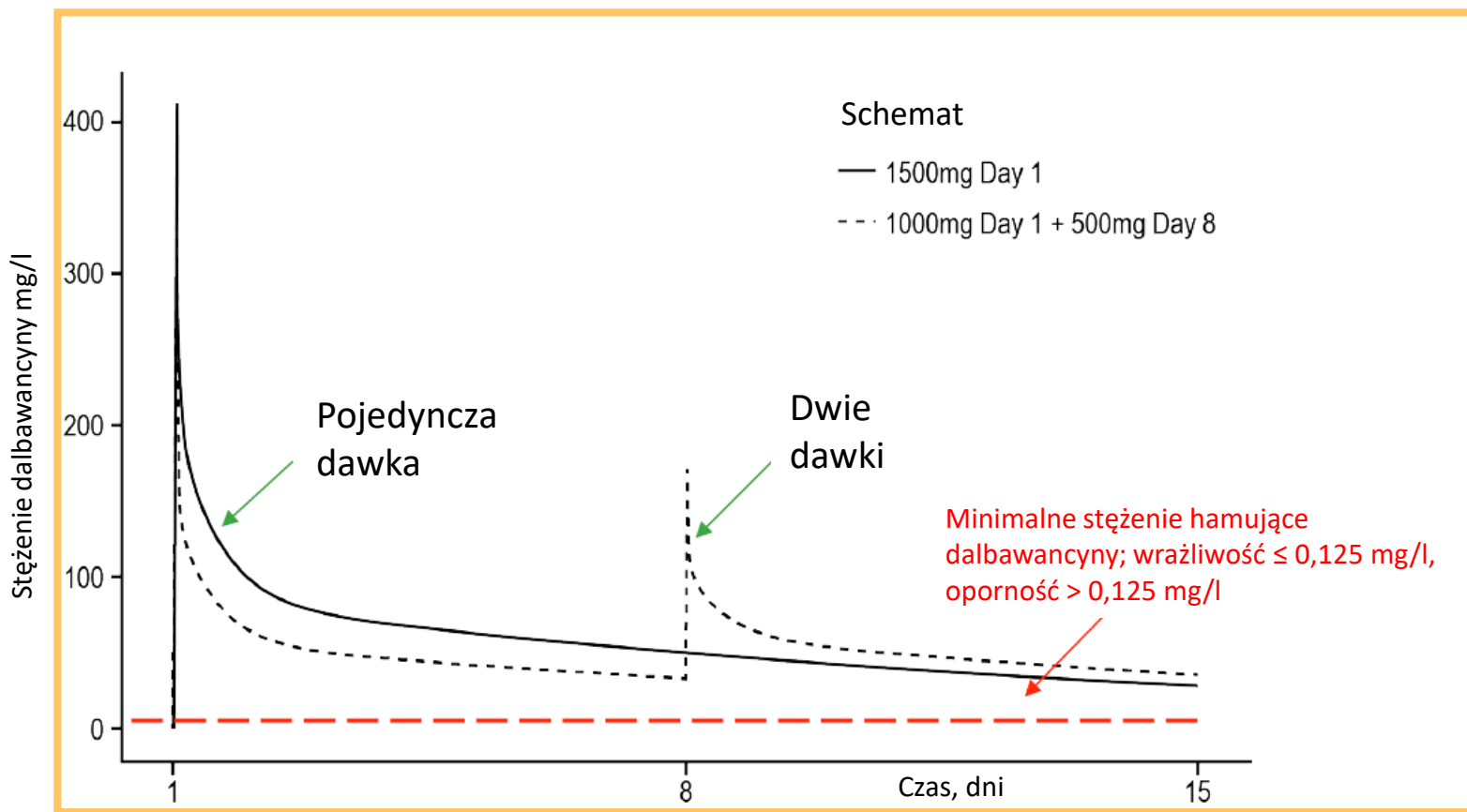
- Nie wymaga zakładania cewnika PICC ani innego rodzaju centralnego dostępu żylnego



- Nie wymaga laboratoryjnego monitorowania stężenia w osoczu



# Unikatowy profil farmakokinetyczny Dalbawancyny



- Efektywny okres półtrwania leku wynosi 8,5 dnia
- Końcowy półokres eliminacji aż 14,4 dnia
- Nie zaobserwowano kumulacji w wyniku wielokrotnych wlewnów raz w tygodniu przez max 8 tyg.

# Unikatowy profil farmakokinetyczny Dalbawancyny

- nie jest metabolizowana przez enzymy CYP w warunkach *in vitro*
- wygodne dawkowanie
- stężenia w osoczu były równe wartościom MIC<sub>90</sub> dla patogenów Gram-dodatnich 12 dni po podaniu drugiej dawki
- przedłużona fala eliminacji antybiotyku (możliwość podania pojedynczej dawki, stabilne stężenie, mniejsze ryzyko nieskuteczności, mniejsze ryzyko presji selekcyjnej)
- wiązanie z białkami 93% (głównie z albuminą)
- doskonała penetracja do skóry, tkanki podskórnej, w tym ropni



# Dalbawancyna – antybiotyk trójkompartmentowy

- szybkie przejście z układu krążenia (kompartament centralny) do tkanek obwodowych, w tym w szczególności do skóry i tkanki podskórnej (kompartament obwodowy)
- wysoka efektywność kliniczna i mikrobiologiczna
- brak fluktuacji stężenia antybiotyku w stanie stacjonarnym ( $C_{ss}$ )- mniejsze ryzyko indukowania oporności, wyższa skuteczność kliniczna
- optymalny compliance
- lipofilność dalbawancyny; wysoka objętość dystrybucji ( $V_d$ ) zapewnia penetrację dystrybucyjną do miejsc, gdzie antybiotyki docierają w mniejszych stężeniach, w tym także do miejsc niedokrwiennych oraz z tkanką martwiczą



# Dalbawancyna

- wykazano *in vitro*, że dalbawancyna w dawkach subinhibicyjnych prowadzi do zahamowania wytwarzania toksyn (PVL\*, TSST\*\*) przez szczepy MRSA (efekt ten może być ważny w leczeniu zakażeń skóry i tkanki podskórnej)

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2017 Nov; 61(11): e01090-17.

PMCID: PMC5655096

Published online 2017 Oct 24. Prepublished online 2017 Sep 5. doi: [10.1128/AAC.01090-17](https://doi.org/10.1128/AAC.01090-17)

PMID: [28874375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874375/)

## Subinhibitory Dalbavancin Attenuates Exotoxin Production from Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* *In Vitro*

[Sarah E. Hobdey](#),<sup>a,b</sup> [Eva J. Katahira](#),<sup>b</sup> [Pamela Dockstader](#),<sup>a,\*</sup> [Stephen M. Davidson](#),<sup>a,\*</sup> [Laura Bond](#),<sup>d</sup> [Devin D. Bolz](#),<sup>a,t</sup> [Amy E. Bryant](#),<sup>a,b</sup> and [Dennis L. Stevens](#)<sup>a,b,c</sup>

**PVL\*** Panton–Valentine leukocidin, Panton – Valentine leukocydyna, ważny czynnik wirulencji gronkowców

**TSS \*\*** Toxic Shock Syndrome, toksyna szoku toksycznego

# Elastyczna możliwość leczenia Dalbawancyną

Nie ma konieczności modyfikacji dawki w wielu populacjach pacjentów

Typ pacjenta	W podeszłym wieku	Płeć	Zaburzenia czynności nerek* <u>CrCl <math>\geq</math>30–79 ml/min</u>	Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A w skali <u>Childa-Pugha</u> )**	Pacjent regularnie poddawany hemodializie (3 razy w tygodniu)
<b>Nie ma konieczności modyfikacji dawki</b>	✓	✓	✓	✓	✓
<p>* U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek i <u>klirensiem kreatyniny</u> <math>&lt;</math>30 ml/min, którzy nie są regularnie poddawani hemodializie, w zalecanym schemacie podawania <u>dalbawancyny</u> raz w tygodniu dawkę należy zmniejszyć do 750 mg i 375 mg tydzień później.</p>			<p>** Przepisując <u>dalbawancynę</u> pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B i C w skali <u>Childa-Pugha</u>) należy zachować ostrożność, ponieważ nie są dostępne dane umożliwiające ustalenie odpowiedniego dawkowania.</p>		

Charakterystyka produktu, \_Angelini Pharma Polska Sp.z o.o.

Doświadczenia  
własne



# Badanie własne *in vitro* (1)

## ***In vitro* Analysis of the Minimal Inhibitory Concentration Values of Different Generations of Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Antibiotics**

Aneta Guzek, Zbigniew Rybicki<sup>1</sup>, Dariusz Tomaszewski<sup>2</sup>

Departments of Microbiology and <sup>1</sup>Anaesthesiology and Intensive Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland





# Badanie własne *in vivo* (1)

---

# Dalbawancyna\_publicacje



NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed dalbavancin  
Create RSS Create alert Advanced

Article types  
Clinical Trial  
Review  
Customize ...

Text availability  
Abstract  
Free full text  
Full text

Publication dates  
5 years  
10 years  
Custom range...

Species  
Humans  
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to

**Best matches for dalbavancin:**

[Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience.](#)  
Bouza E et al. Int J Antimicrob Agents. (2018)

[Review of the pharmacokinetics of dalbavancin, a recently approved lipoglycopeptide antibiotic.](#)  
Dash RP et al. Infect Dis (Lond). (2017)

[Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection.](#)  
Boucher HW et al. N Engl J Med. (2014)

Switch to our new best match sort order

**Search results**  
Items: 1 to 20 of 400

<< First < Prev Page 1 of 20 Next > Last >>

[Activity of dalbavancin against gram-positive cocci isolated from skin and soft tissue infections in Poland.](#)  
1. Stefaniuk EM, Dudek M, Hryniewicz W.  
Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Aug 6;114881. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114881. [Epub ahead of print]  
PMID: 31477408  
[Similar articles](#)

# Dalbawancyna – potwierdzona skuteczność

## Osteomyelitis

[Open Forum Infect Dis](#), 2018 Dec 10;6(1):ofy331. doi: 10.1093/ofid/ofy331. eCollection 2019 Jan.

**Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety.**

Rapoo U<sup>1</sup>, Puttagunta S<sup>1</sup>, Shevchenko V<sup>2</sup>, Shevchenko A<sup>2</sup>, Jandourek A<sup>1</sup>, Gonzalez PL<sup>3</sup>, Suen A<sup>1</sup>, Mas Casullo V<sup>1</sup>, Melnick D<sup>1</sup>, Miceli R<sup>1</sup>, Kovacevic M<sup>1</sup>, De Bock G<sup>1</sup>, Dunne MW<sup>1</sup>.

**Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue**

Michael W. Dunne,<sup>a</sup> Sailaja Puttagunta,<sup>a</sup> Craig R. Sprenger,<sup>c\*</sup> Chris Rubino,<sup>b</sup> Scott Van Wart,<sup>b</sup> James Baldassarre<sup>a</sup>

Durata Therapeutics, Inc., Branford, Connecticut, USA<sup>a</sup>; Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA<sup>b</sup>; PRACS Institute, Ltd, Fargo, North Dakota, USA<sup>c</sup>

[Rev Esp Quimioter](#), 2018 Sep 5. pii: vates05sep2018. [Epub ahead of print]

**[Clinical experience on a case of osteomyelitis treated with dalbavancin].**

[Article in Spanish]

Vates R<sup>1</sup>, Rodríguez SJ, Martínez ME, Martínez JA.

[Emerg Microbes Infect](#), 2018 Dec 5;7(1):202. doi: 10.1038/s41426-018-0205-z.

**Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis.**

Kussmann M<sup>1</sup>, Karer M<sup>1</sup>, Obermueller M<sup>1</sup>, Schmidt K<sup>2</sup>, Barousch W<sup>3</sup>, Moser D<sup>4</sup>, Nehr M<sup>3</sup>, Ramharter M<sup>1,5</sup>, Poepl W<sup>1,6</sup>, Makrathitis A<sup>3</sup>, Winkler S<sup>1</sup>, Thalhammer F<sup>1</sup>, Burgmann H<sup>1</sup>, Lagler H<sup>7</sup>.

## Endocarditis



[J Antimicrob Chemother](#), 2019 Feb 7. doi: 10.1093/jac/dkz006. [Epub ahead of print]

**Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive organisms isolated from patients with infective endocarditis in US and European medical centres.**

Sader HS<sup>1</sup>, Mendes RE<sup>1</sup>, Pfaller MA<sup>1</sup>, Flamm RK<sup>1</sup>.

[J Clin Pharm Ther](#), 2018 Feb;43(1):101-103. doi: 10.1111/jcpt.12580. Epub 2017 Jun 19.

**Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin.**

Steele JM<sup>1,2</sup>, Seabury RW<sup>1</sup>, Hale CM<sup>3</sup>, Moogle BT<sup>1</sup>.

## Bacteriemia

[Int J Infect Dis](#), 2018 Nov;76:4-5. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.016. Epub 2018 Jul 24.

**Successful treatment of *Enterococcus faecalis* bacteremia with dalbavancin as an outpatient in an intravenous drug user.**

Jones BM<sup>1</sup>, Keedy C<sup>2</sup>, Wynn M<sup>3</sup>.

# Wskazania do podania danego antybiotyku zawarte

**Charakterystyka  
produktu Leczniczego  
(ChPL)**



**Dokumenty  
porejestracyjne  
np. towarzystw  
naukowych**



**Rekomendacje  
towarzystw naukowych  
oparte o EBM**

**Terapia  
ratunkowa**



# Terapia ratunkowa



- Podawana gdy:
  - zastosowanie standardowej terapii nie przynosi poprawy (leczenie empiryczne)
  - cechy oporności drobnoustrojów uniemożliwiają jej zastosowanie w terapii celowanej
- Jest terapią dalszego rzutu („ostatniej szansy”), terapią eksperymentalną
- Nie jest oparta na wynikach randomizowanych, zaślepionych badań klinicznych
- Pojedyncze przypadki, grupy przypadków często niejednorodnych
- Oparta na analizie prawdopodobieństwa skuteczności leczenia u danego chorego (indywidualna terapia) oparta o PK/PD, MIC, dane toksyczności, indywidualne parametry chorego, literaturę
- Izolacja drobnoustroju, oznaczenie gatunku, oznaczenie MIC, przegląd literatury

**PK/PD** - Pharmacokinetic (PK) / Pharmacodynamic (PD), Farmakokinetyka/Farmakodynamika

**MIC** - Minimal Inhibitory Concentration, Minimalne stężenie antybiotyku hamujące wzrost drobnoustrojów



Dziękuję za uwagę



## Lipoglikopeptydy charakteryzują się:

- A. lipidowym łańcuchem bocznym w strukturze cząsteczki
- B. wysokim stopniem wiązania z białkami
- C. wydłużonym czasem biologicznego półtrwania
- D. działaniem bakteriobójczym
- E. wszystkie odpowiedzi prawidłowe



**Miejscem docelowego działania lipoglikopeptydów jest:**

- A. ściana komórkowa**
- B. błona komórkowa**
- C. podjednostka 50 S rybosomu**
- D. gyraza**
- E. polimeraza DNA**





**Lipoglikopeptydem dostępnym w Polsce jest:**

**A. wankomycyna**

**B. telawancyna**

**C. dalbawancyna**

**D. oritawancyna**

**E. teikoplanina**