

# DALBAVANCIN UND ORITAVANCIN, ZWEI NEUE GLYCOPEPTID-ANTIBIOTIKA ZUR THERAPIE VON HAUT- UND WEICHTEIL-INFEKTIONEN

## 1. Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

H. W. Boucher, M. Wilcox, G. H. Talbot; NEJM 370; 23 5-VI-2014

## 2. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections

G. R. Corey, H. Kalber, P. Mehra et al; NEJM 370; 23 5-VI-2014

### Einleitung

Haut- und Weichteil-Infekte sind häufige Gründe für eine Hospitalisation (Sozioökonomie)

Häufig bedingt durch Streptokokken und *S. aureus* (MSSA und MRSA)

Aktive Antibiotika gegen MRSA: Toxizität, eingeschränkte Therapieoptionen, Monitoring

| DALBAVANCIN  | ORITAVANCIN   |
|--|---|
| <b>Einführung</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Glycopeptid-Antibiotikum</li> <li>● Aktiv gegen grampos. Keime (auch MRSA!)</li> <li>● Halbwertszeit: zwei Wochen<br/>93 % am Protein gebunden</li> <li>● Dosierung: 1x/Woche</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Glycopeptid-Antibiotikum</li> <li>● Aktiv gegen grampos. Keime (auch MRSA!)</li> <li>● Halbwertszeit: 16 Tage<br/>Ausscheidung renal und hepatische</li> <li>● Keine Dosis Anpassung nötig<br/>(Alter, NI, leichte bis mittelschw. Leberinsuff.)</li> </ul>  |
| <b>Methodik</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>DISCOVER 1 und DISCOVER 2</b><br/>identische doppelblinde internationale Multicenter-Studie, vom 2011-2012</li> <li>● Vergleich Dalbavancin versus Vancomycin</li> <li>● <u>Einschluss</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zellulitis, Abszess, Wundinfektion (min. 75 cm<sup>2</sup> Erythem)</li> <li>- Systemische Entzündungszeichen: Fieber (&gt; 38 °C), Leukozytose</li> <li>- Lokale Entzündungszeichen: Überwärmung, Erythem, Schwellung, purulente Sekretion</li> </ul> </li> <li>● Indikation für mindestens 3-tägige intravenöse Antibiotikum-Therapie</li> <li>● <u>Intervention</u><br/>1 gr Dalbavancin; 500 mg am Tag 8 Placebo-Infusionen/Tabletten</li> <li>● <u>Kontrolle</u><br/>Vancomycin 1 gr alle 12 Std. für min 3 Tage<br/>Möglichkeit eines Wechsels auf Linezolid p.o.</li> <li>● Therapiedauer 10-14 Tage</li> <li>● Möglichkeit einer stationären und/oder ambulanten Therapie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>SOLO I</b><br/>doppelblinde internationale Multicenter-Studie; Januar 2011 bis November 2012</li> <li>● Vergleich Oritavancin versus Vancomycin</li> <li>● <u>Einschluss</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zellulitis, Erysipel, Abszess, Wundinfektion (traumatische oder chirurgisch; min 75 cm<sup>2</sup>)</li> <li>- Systemische Entzündungszeichen</li> <li>- Lokale Entzündungszeichen: Erythem, Ödem</li> <li>- Alter als 18 Jahre</li> </ul> </li> <li>● Indikation für mindestens 7-tägige intravenöse Antibiotikum-Therapie</li> <li>● <u>Intervention</u><br/>1200 mg Oritavancin i.v. Einzeldosis) Placebo-Infusion</li> <li>● <u>Kontrolle</u><br/>Vancomycin 1 gr alle 12 Std für 7 bis 10 Tage</li> <li>● Therapiedauer 7-10 Tage</li> </ul> |

| DALBAVANCIN  | ORITAVANCIN  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Endpunkte               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1° Endpunkt nach 48-72 Std<br/>Klinisches Ansprechen: Regredienz von Erythems und Fiebers</li> <li>- 2° Endpunkt<br/>Klinischer Zustand bei Therapieende</li> <li>- Langzeit-Follow-up bis 70 Tage (Medikamentensicherheit)</li> </ul> </li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Endpunkte               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1. Evaluation nach 48-72 Std<br/>Klinisches Ansprechen: Regredienz von Erythem und Fieber</li> <li>- 2. Evaluation nach 7-10 d (Therapieende)<br/>Heilung, Rückgang der lokalen Klinik</li> <li>- Follow-up bis 60 Tage nach Therapieende (Medikamentensicherheit)</li> </ul> </li> <li>● Medikamentensicherheit:<br/>Vitalparameter, EKG, Labor (Chemie, BB), Erfassung der Nebenwirkungen</li> </ul>   |
| <b>Resultate</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Therapie mit Dalbavancin (2 Dosen im Abstand von einer Woche) ist gleich effizient wie Vancomycin (2x/Tag) für 7-10 Tage</li> <li>● Auch in Subgruppen-Analysen: Infektionstyp, Schwere der Infektion und initialer AZ</li> <li>● Alle Patienten mit Bakteriämie sind nach der Dalbavancin-Therapie nicht mehr bakteriäm.</li> <li>● Alle isolierten <i>S. aureus</i> und Streptokokken waren sensibel.</li> <li>● <i>S. aureus</i> MRSA 89,2%; MSSA 91,5%</li> <li>● Therapiedauer insgesamt etwas kürzer</li> <li>● Häufigster Grund für Therapieversagen: Fehlende Daten, pers. Überwärmung</li> <li>● Weniger unerwünschte Wirkungen bei Dalbavancin<br/>Meist mild (Nausea, Diarrhoe, Pruritus)</li> <li>● Absetzten der Antibiotika in 2%               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dalbavancin: Zellulitis, Anaphylaxie, 1 †</li> <li>- Vancomycin: Zellulitis, tox. Nephropathie, akutes Nierenversagen, GI-Probleme, 7 †</li> </ul> </li> <li>● Mittlere Dauer der UAW Dalbavancin 4 Tage, Vancomycin 3 Tage</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Therapie mit Oritavancin (1200 mg als Einmaldosis) ist gleich effizient wie mit Vancomycin (2x/Tag) für 7-10 Tage</li> <li>● Auch in Subgruppen-Analysen: Alter, Rasse, BMI, Diabetes, MRSA, Infektionstyp</li> <li>● Kein Einfluss demographischer Faktoren auf pharmakokinetische Aktivität von Oritavancin</li> <li>● In 60% Keimnachweis:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigster Keim <i>S. aureus</i> (81%), davon ca. 40% MRSA</li> </ul> </li> <li>● Häufigster Grund für Therapieversagen: Fehlende Daten bei der 2. Evaluation</li> <li>● Gleich viele unerwünschte Nebenwirkungen, meist mild (Nausea, Kopfsz, Durchfall)<br/>Weniger Therapieabbrüche bei Oritavancin</li> <li>● Abnormale Leberwerte:<br/>ORV 2,3 % versus VAN 1,0 % (keine schweren Leberfunktionsstörungen)</li> <li>● Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Laborabnormalitäten, Vitalparameter und EKG</li> </ul> |
| <b>Zusammenfassung</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dalbavancin ist gleich gut zur Behandlung akuter bakteriellen Haut- und Weichteil-Infektionen im Vergleich zu Vancomycin.</li> <li>● Weniger unerwünschte Wirkungen mit Dalbavancin als mit Vancomycin</li> <li>● Langzeit-Nebenwirkungen selten</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Oritavancin ist gleich gut zur Behandlung akuter bakteriellen Haut- und Weichteil-Infektionen im Vergleich zu Vancomycin.</li> <li>● Keine Unterschiede bezgl. Nebenwirkungen, Labor- und klinischen Parametern</li> </ul>  |

### Diskussion

- Lange Halbwertszeit (Anaphylaxie; keine prolongierten NW im 60 Tage-Follow-up)
- Keine Möglichkeit einer resistenzgerechten Anpassung > Resistenzen!
- Auswirkung auf ambulante Management  
Überwachung, Ausbreiten der Infektionen, Bakteriämien
- Möglichkeit der AB-Gabe per Perfusor
  
- Effekt auf andere Infektionen unklar (Bakteriämien, Osteomyelitis oder Protheseninfekte)