



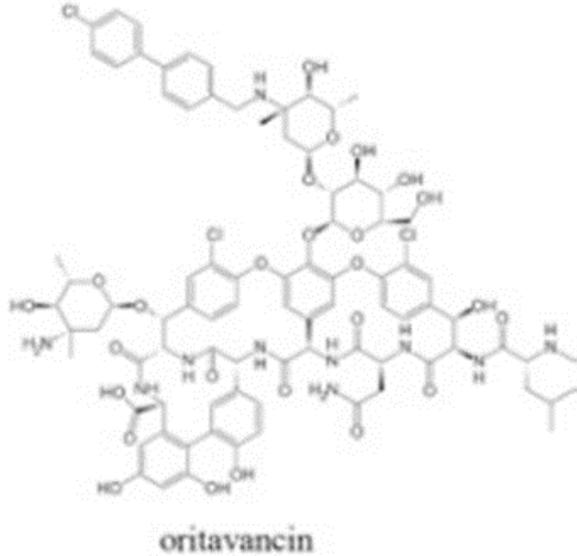
**12° CONGRESSO  
NAZIONALE**  
CATANIA | 17-18 novembre 2022

## Oritavancina

**Guido Granata, MD, PhD**

**Clinical and Research Department for Infectious Diseases  
Severe and Immunodepression-Associated Infection Unit  
National Institute for Infectious Diseases  
"L. Spallanzani"  
Rome, Italy**

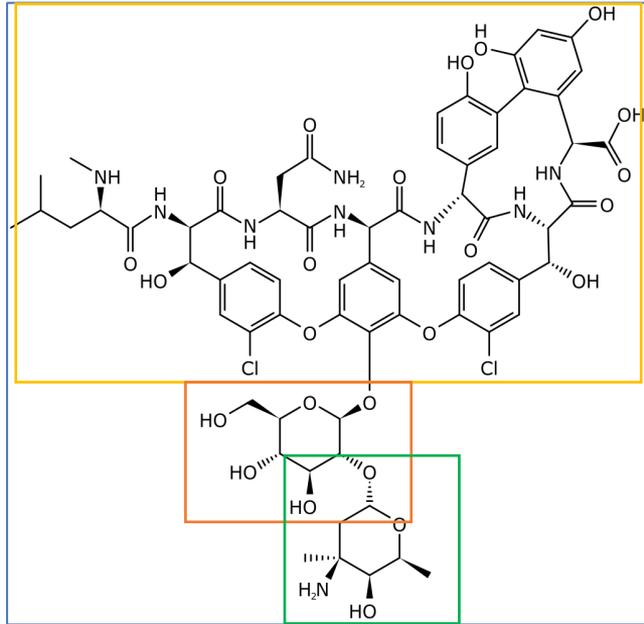
# Oritavancina



- lipoglicopeptide semisintetico
- analogo della vancomicina
- peculiarità nella struttura chimica
- peculiarità farmacologiche
- rapida attività battericida anche vs MRSA e VRE (VanA e VanB)

**Autorizzata in Italia esclusivamente per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e delle strutture cutanee** negli adulti causate da *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus* group, *Enterococcus faecalis*

# GLICOPEPTIDI



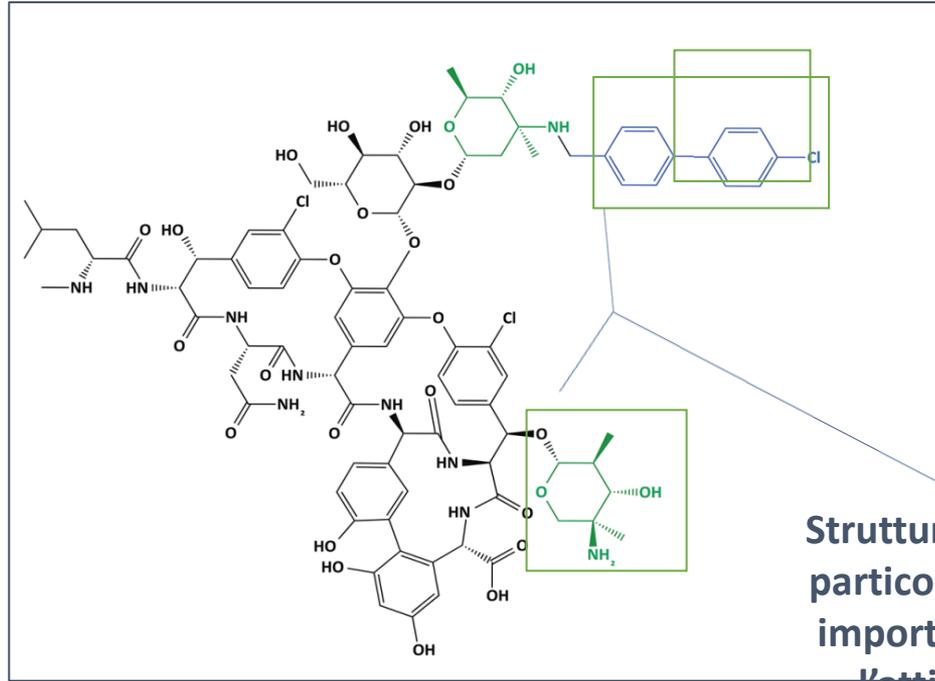
**Vancomicina**

Il capostipite è la Vancomicina, la cui struttura è caratterizzata da:

- Core eptapeptidico
- Una molecola di glucosio
- Una molecola di vancosamina

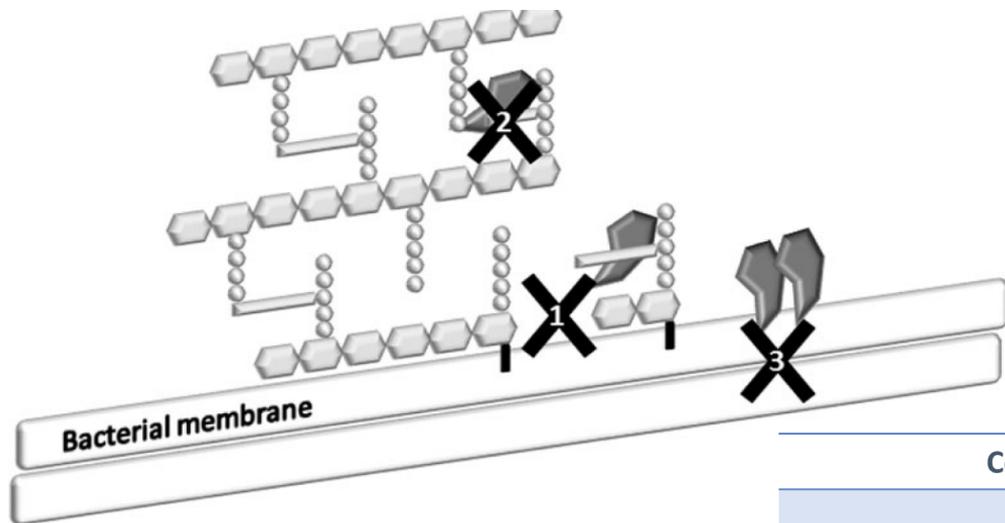
# Oritavancina vs Vancomicina

- aggiunta di un monosaccaride, la **4-epi-vancosamina**
- sostituzione della vancosamina con il suo **(epi)-isomero ottico**
- aggiunta di un sostituente 4'-clorobifenilmetilico sullo zucchero disaccaridico (**catena idrofobica**)



Struttura a tasca particolarmente importante per l'attività di Oritavancina

# Oritavancina possiede **tre** differenti meccanismi di azione



- 1** Inhibition of transglycosylation
- 2** Inhibition of transpeptidation
- 3** Disruption of bacterial membrane integrity



Oritavancin



Oritavancin (dimerized)

## Confronto meccanismi di azione dei glicopeptidi

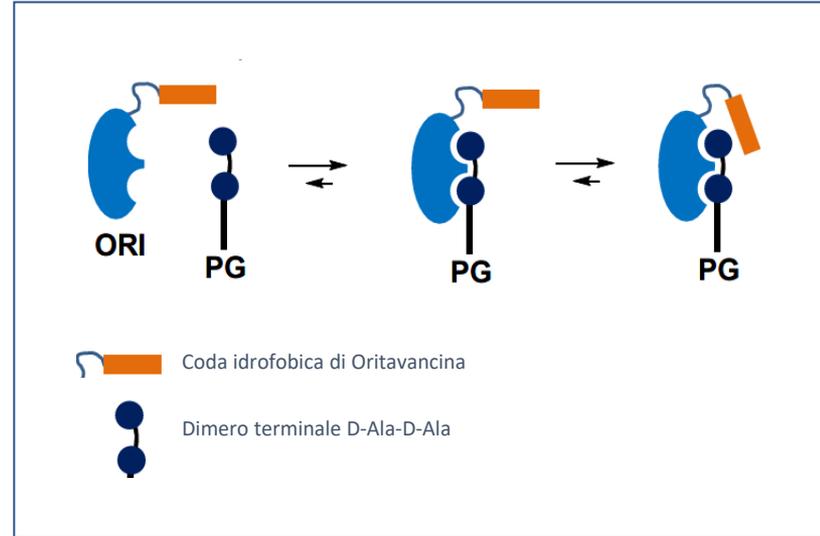
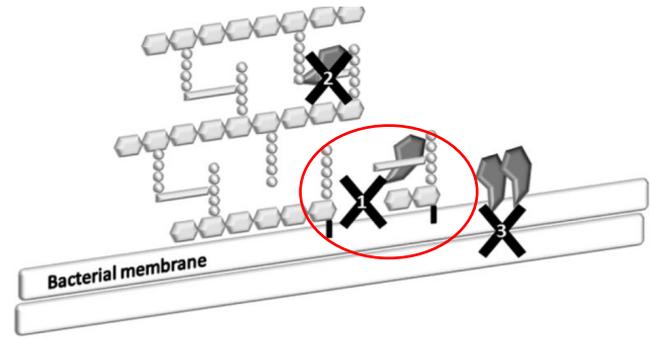
Antibiotico	Legame con il Lipide II		Transpeptidatione (enzimatica)	Membrana (permeabilizzazione - depolarizzazione)
	Dimerizzazione	Ancoraggio alla membrana		
Vancomicina	Yes	No	No	No
Teicoplanina	No	Yes	No	No
Dalbavancina	No	Yes	No	No
Oritavancina	Yes	Yes	Yes	Yes
Telavancina	Yes	Yes	Unknown	Yes

# ORITAVANCINA

## 1 - Inibizione della transglicosilazione:

*L'inibizione della transglicosilazione è dovuta a:*

- legame con il dimero terminale D-Ala-D-Ala
- Interazione della tasca (che si forma tra la coda idrofobica e la 4 epi-vancosamina) con alcuni residui amminoacidici vicini al dimero terminale D-Ala-D-Ala

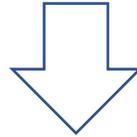


# ORITAVANCINA

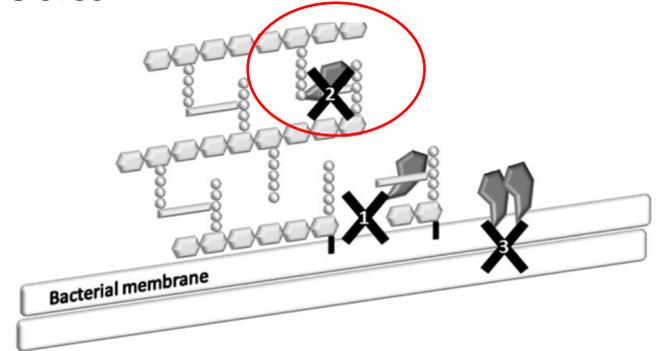
## 2 - Inibizione della transpeptidazione:

*L'attività dell'enzima transpeptidasi viene ostacolata*

- **Dall'ingombro sterico** dovuto alla presenza della coda idrofobica
- **Interazione diretta** tra Oritavancina e l'enzima



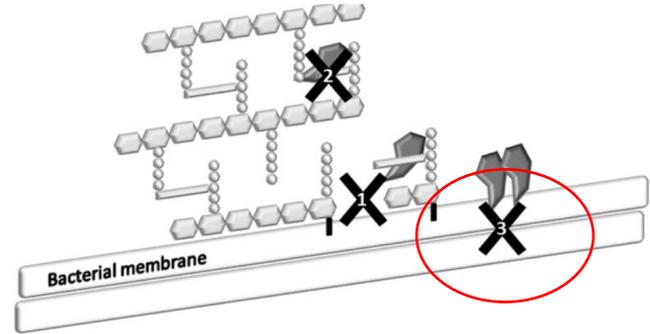
inibizione dei legami crociati



# ORITAVANCINA

## 3 – Alterazione dell'integrità di membrana:

depolarizzazione e aumento della permeabilità della membrana stessa grazie alla sua coda idrofobica

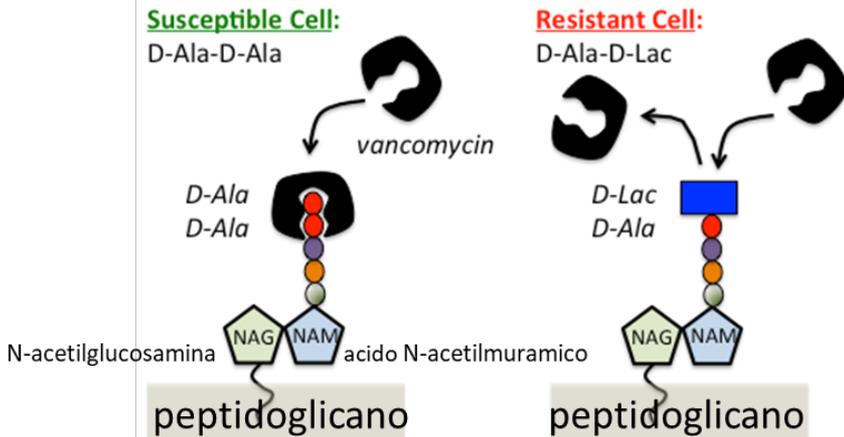


# Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE): **vanA** e **vanB** i cluster più frequenti

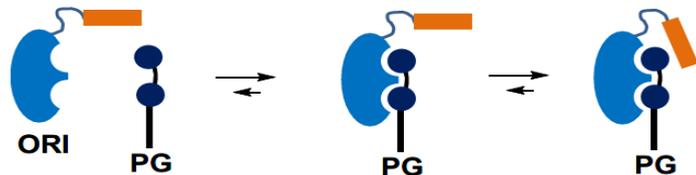
Almeno sette tipi di resistenza (VanA, -B, -C, -D, -E, -G e -L) responsabili della sostituzione del dimero D-Ala-D-Lac con D-Ala-D-Ser

Oritavancina **inibisce** la **transglicosilazione** anche in **batteri** che esprimono un **dimero terminale alterato**

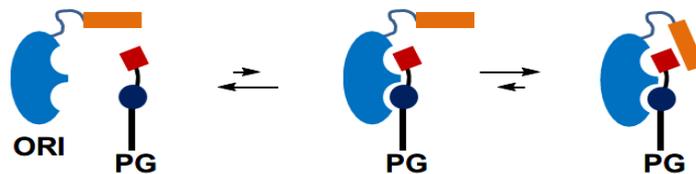
grazie all'**Interazione della tasca** che si forma tra la coda idrofobica e la 4 epi-vancosamina con **alcuni residui amminoacidici vicini al dimero terminale D-Ala-D-Ala**



VAN-susceptible cell wall



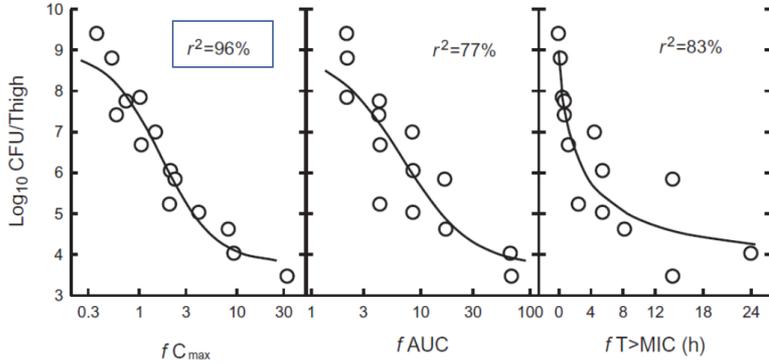
VAN-resistant cell wall



-  Coda idrofobica di Oritavancina
-  Dimero terminale D-Ala-D-Ala
-  Dimero terminale D-Ala-D-Lac

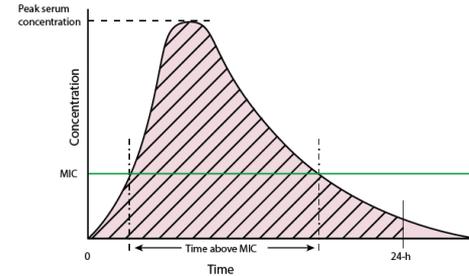
# Farmacocinetica

I glicopeptidi sono antibiotici **concentrazione dipendente** la cui attività è caratterizzata anche da un certo grado di **tempo dipendenza**



## Profilo PK/PD

Il parametro che correla meglio con la attività battericida dei glicopeptidi è il rapporto **AUC/MIC**



Antimicrobial

Main PD parameter correlating with efficacy

Suggested AUC/MIC value against MRSA

Vancomicina	AUC/MIC	> 400-severe infections > 200-cSSTIs
Teicoplanina	AUC/MIC	> 900
Dalbavancina	AUC/MIC	> 100 – 300
Oritavancina	AUC/MIC	> 90 – 110

Parametro	Vancomicina (15mg/kg BID)	Telavancina (10 mg/kg)	Oritavancina (1200 mg)	Dalbavancina (1g on day 1, 500mg on day 8)
Volume di distribuzione (l/kg)	0.3	0.1 – 0.12	1	0.11
Legame alle proteine (%)	10 – 55	93	86	90
Emivita terminale (h)	4 – 8	7 – 9	245	187

- **Volume di distribuzione di Oritavancina = 1 compartimento intracellulare**
- **legame proteico <90%** Oritavancina ha una
- **Emivita >245 ore, sufficientemente lunga da**
- **Oritavancina è in grado di penetrare:**  
All'interno delle cellule, particolarmente im  
All'interno di tessuti difficilmente accessibili

Antibiotic	Cancellous bone (mg/l)	Cortical bone (mg/l)	Joint conc. (mg/l)
Linezolid	6.4 <sup>a</sup>		> 4
Daptomycin	21.4 <sup>a</sup>		21.6
Vancomycin	3.8	4.5	NA
Dalbavancin	13.4 <sup>b</sup>	4.2	NA
Oritavancin	27 <sup>b,c</sup>	65.6	NA

# Spettro di attività degli antibiotici utilizzati nei confronti di batteri Gram+

Lipopeptides		Lipoglycopeptides		Oxazolidinones	
Daptomycin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin	Linezolid	Tedizolid
MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>
	VRE <i>vanA</i>	VRE <i>vanA</i>			
Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Protein synthesis	Protein synthesis
ABSSSI 4 mg/kg/day IV BSI/IE 6 mg/kg/day IV	10 mg/kg/day IV	1500 mg IV single dose Alternative: 1000 mg IV single dose at day 1, followed by 500 mg IV single dose at day 8	1200 mg IV single dose	600 mg b.i.d. IV / PO	200 mg q.d. IV / PO

## MIC breakpoint EUCAST per MRSA

Vancomycin	2 mg/l
Teicoplanin	2 mg/l
Telavancin	0.125 mg/l
Oritavancin	0.125 mg/l
Dalbavancin	0.125 mg/l

# Adverse Effects

- **Oritavancin should be infused over 180 minutes to avoid vancomycin-like “red man syndrome”**
- **Mild taste disturbance, nausea, vomiting, and mild renal impairment have been reported.**
- **The use of intravenous heparin is contraindicated with oritavancin for 120 h because of false elevations of the activated partial prothrombin time**
- **Taste disturbances, nephrotoxicity, and occasional prolongation of the QT interval have been reported with oritavancin.**
- **Oritavancin and dalbavancin are associated with GI disturbances and hepatotoxicity**

## Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: a systematic review, network meta-analysis and cost analysis

- ✓ A systematic review, network meta-analysis, and cost analysis comparing the **new lipoglycopeptides** with **standard care** and with each other for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections (cSSTIs) found that **dalbavancin and oritavancin demonstrate efficacy and safety as compared with standard of care in RCTs (OR, 1.09; 95% CI, 0.90-1.33).**
- ✓ Seven RCTs were included in the analysis.
- ✓ Moreover, no difference in clinical response between oritavancin and dalbavancin was seen (OR, 1.36; 95% CI, 0.85-1.18).

Agarwal R et al. Clin Microbiol Infect 2018;24(4):361-368.

# Oritavancina - evidenze scientifiche disponibili sull'uso "off-label"

- *Lehoux: Analisi farmacocinetica in modello animale di penetrazione di Oritavancina a livello del tessuto osseo. La concentrazione di oritavancina nell'osso, dopo somministrazione 20 mg/kg paragonabili a una dose di 1200 mg nell'uomo, si è mantenuta sopra la MIC90 di SA per tutte le 168h di durata dell'analisi*
- *Kiem 2014: Review sulla capacità di penetrazione nell'ELF (epithelial lining fluid) di diversi antibiotici anti-MRSA. I dati che emergono da un'analisi condotta su soggetti sani a cui sono stati somministrati 800 mg di Oritavancina ogni 24h per 5 giorni hanno mostrato*
  - *rapporto AUC<sub>elf</sub>/AUC<sub>fc</sub> (Rapporto AUC elf e AUC farmaco libero nel plasma) di 4.6*
  - *concentrazione massima nell'ELF 106 mg/l*
  - *concentrazione nei macrofagi alveolari: 3.297 mg/l*
- *Saleh Mcghir: Analisi in vitro e in vivo su modello animale sull'attività di Oritavancina nei confronti di endocarditi causate da ceppi di Enterococcus Faecalis con diversi pattern di resistenza. Oritavancina ha mostrato attività in vitro e efficacia nel modello animale nei confronti sia di E. Faecalis sensibile ai glicopeptidi, sia sui ceppi di VRE vanA e vanB. Nei modelli animali analizzati con endocardite da Enterococco, Oritavancina ha dimostrato di distribuirsi eterogeneamente a livello delle vegetazioni cardiache*

# Oritavancina - evidenze scientifiche disponibili sull'uso "off-label"

- *VanHise 2020: Studio retrospettivo multicentrico della durata di 2 anni che ha analizzato i dati di **134 pazienti trattati con Oritavancina per osteomieliti acute***
- *Chastain 2018: Analisi retrospettiva di **9 pazienti trattati con Oritavancina per Osteomielite cronica***
- *Brownell 2020: Analisi retrospettiva di 75 pazienti trattati con almeno una dose di Oritavancina per diverse indicazioni (ABSSSI, osteomieliti e **artriti settiche**)*
- *Stewart 2017: Report di 10 casi clinici di pazienti trattati con Oritavancina per diversi tipi di infezioni invasive da batteri Gram+*
- *Johnson 2015: Case report di **un paziente con endocardite su protesi valvolare** trattato con Oritavancina*
- *Salcedo 2018: **case series di 5 pazienti che facevano uso di doghe per via endovenosa con diagnosi di endocardite***
- *Scoble 2020: Comprehensive literature review sull'utilizzo di oritavancina per il trattamento di osteomieliti acute e croniche*
- *Ahiskali 2020: Analisi retrospettiva di **23 pazienti che facevano uso di droghe per via endovenosa trattati con Oritavancina per diversi tipi di infezioni complicate da Gram+***

# Activity of Oritavancin against Gram-Positive Pathogens Causing Bloodstream Infections in the United States over 10 Years: Focus on Drug-Resistant Enterococcal Subsets (2010–2019)

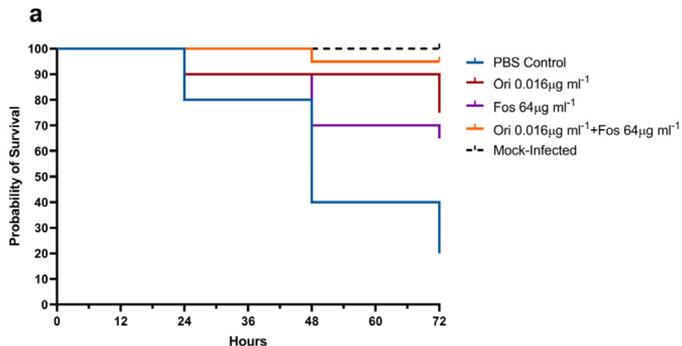
- ✓ Oritavancin displayed potent and stable activity (MIC 90 range of 0.06 to 0.5 mg/L) over a 10-year period (2010 to 2019) against Gram-positive pathogens that cause bloodstream infections (BSI), including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and resistant subsets of *Enterococcus* spp.
- ✓ Daptomycin and linezolid were also active against methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE).
- ✓ Only oritavancin and linezolid remained active against *Enterococcus faecium* isolates displaying an elevated daptomycin MIC (i.e., 2 to 4 mg/L).

Carvalhoes CG et al. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(2):e0166721

In the studies presented here, **we tested five vanA and five vanB clinical isolates of *Enterococcus faecium* using a combination of oritavancin + fosfomicin both in vitro (checkerboard, time killing) and in vivo (*Galleria mellonella*).**

**The combination of oritavancin and fosfomicin increased drug susceptibility, showing a synergistic effect in 80% of isolates and an additive effect in the remaining isolates.**

***In vivo* higher survival rate of the larvae treated with the combination therapy compared to monotherapy (fosfomicin or oritavancin alone).**



**Study provides preclinical evidence to support trials combining oritavancin and fosfomicin for VRE BSI in humans, even when biofilm is involved**

Lagatolla C et al. In Vitro and In Vivo Studies of Oritavancin and Fosfomicin Synergism against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Antibiotics*. 2022.

Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin: A systematic review

- In total, 38 studies (18 randomized controlled trials/case series and 20 case reports)

**Table 6**

Oritavancin dosing regimens [19,29,30].

Regimen	Number of patients, <i>n</i> (%)	
Initial dose	1200 mg	36 (100%)
Repeat doses	1200 mg	16 (55%)
	800 mg	13 (45%)
Frequency of dosing	Weekly	14 (45%)
	Alternate weeks	4 (13%)
	Other <sup>a</sup>	13 (42%)

Thomas G et al. Int J Antimicrob Agents 2020;56(3):106069

# Pharmacoeconomic Outcomes

- **With regard to Pharmacoeconomic Outcomes, cost analyses demonstrated that, when compared with standard of care, dalbavancin and oritavancin were less costly in the scenarios evaluated**
- **Per cSSTI, third-party payers saved between \$1442 and \$4830 and between \$3571 and \$6932 with the use of dalbavancin and oritavancin, respectively**
- **Furthermore, with increasing pressure to reduce avoidable hospitalizations and the associated costs of inpatient care, these agents serve as an attractive treatment option**

Chen AY et al. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):853-863.

Agarwal R et al. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(4):361-368.

Koziatek C et al. *Am J Emerg Med* 2018;36(7):1312-1314

..We sought to **compare adult ED patients with skin and soft tissue infections who received oritavancin to those who required IV antibiotics/hospitalization but left against medical advice and therefore received oral antibiotics**

**82 patients were included (51 oritavancin, 31 oral antibiotics)**

Clindamycin mono-therapy was prescribed most often at discharge for OAB patients (45%)

Thirty-day ED revisit and **hospitalization for worsening infection was lower in oritavancin compared to Oral Antibiotics** patients, 16% vs. 36% ( $p = 0.06$ ) and **12% vs. 26% ( $p = 0.13$ )**, respectively, representing clinically significant, but not statistically significant findings

Mean ED length of stay was longer for oritavancin patients,  $529 \pm 126$  vs.  $448 \pm 231$  min ( $p = 0.04$ )

Sacdal, JPA et al. Oritavancin versus oral antibiotics for treatment of skin and skin structure infections in the emergency department. The American journal of emergency medicine. 2022.

# CONCLUSIONI

- ✓ Oritavancina è un lipoglicopeptide caratterizzato da tre meccanismi di azione
- ✓ La lunga emivita, l'elevato volume di distribuzione e il legame proteico permettono la somministrazione di Oritavancina in un'unica dose
- ✓ Oritavancina è caratterizzata da una rapida attività battericida
- ✓ Oritavancina è attiva nei confronti di batteri gram+ inclusi enterococchi e stafilococco aureo vancomicina-resistenti
- ✓ A differenza di Dalbavancina, Oritavancina è attiva su enterococchi vancomicina-resistenti sia vanA e che vanB



Società Italiana di Terapia Antinfettiva  
Antibatterica Antivirale Antifungina

**12° CONGRESSO  
NAZIONALE**  
CATANIA | 17-18 novembre 2022

## Oritavancina

**Guido Granata, MD, PhD**

**Clinical and Research Department for Infectious Diseases  
Severe and Immunodepression-Associated Infection Unit  
National Institute for Infectious Diseases  
"L. Spallanzani"  
Rome, Italy**

**Table 1. Administration Considerations for Dalbavancin and Oritavancin**

DRUG	DALBAVANCIN	ORITAVANCIN
Half-life dosing	147-258 hours	393 hours
Dosing	Single dose: 1500 mg IV x 1 Two doses: 1000 mg IV x 1 initially, followed by 500 mg IV x 1, 1 week later	Single dose: 1200 mg IV x 1
Dose adjustment for renal impairment	If CrCl <30 mL/min: Single dose: 1225 mg IV x 1 Two doses: 750 mg IV x 1, followed by 375 mg IV x 1, 1 week later ESRD on iHD: No dose adjustment necessary; administer without regard to timing of hemodialysis	No dose adjustment for renal impairment Not studied for CrCl <30 mL/min Not removed by hemodialysis
Dose adjustment for hepatic impairment	No dose adjustment for mild hepatic impairment Not studied in moderate to severe hepatic impairment	No dose adjustment for Child-Pugh class A or B Not studied in Child-Pugh class C
Contraindications	Hypersensitivity	Hypersensitivity Use of IV unfractonated heparin should not occur for 120 hours (5 days) after oritavancin administration
Warnings/Precautions	Hypersensitivity Infusion reactions: Red man syndrome Superinfection: CDAD or pseudomembranous colitis Hepatic effects: Patients may have ALT elevation >3x ULN during therapy	Hypersensitivity Infusion reactions: Red man syndrome Superinfection: CDAD or pseudomembranous colitis Osteomyelitis
Common adverse drug events	Headache, pyrexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation	Phlebitis at injection site, fever, nausea, vomiting, diarrhea
Administration	Infuse over 30 minutes*	Infuse over 3 hours*

ALT indicates alanine transaminase; CDAD, *Clostridium difficile*-associated diarrhea; CrCl, creatinine clearance; ESRD, end stage renal disease; iHD, intermittent hemodialysis; IV, intravenous; ULN, upper limit of normal.

\*If infusion-related reaction occurs, consider slowing or interrupting infusion.

Tong SY et al. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):603-661

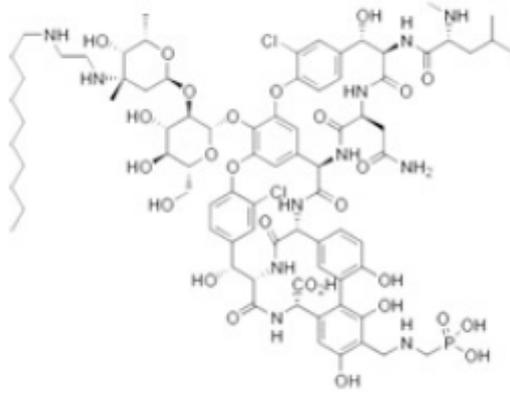
**Table 2.** Advantages and Disadvantages of the Use of Long-Acting Anti-MRSA Agents<sup>5</sup>

ADVANTAGES	DISADVANTAGES
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1-dose administration assures compliance</li><li>• Targets common organisms in ABSSSI</li><li>• Convenience: no hospital admission and fewer pharmacy visits</li><li>• No drug-level monitoring</li><li>• Central catheter not needed</li><li>• Safety and efficacy levels comparable with those of vancomycin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Expensive</li><li>• Delayed hypersensitivity reactions</li><li>• Only compatible with 5% dextrose in water</li><li>• Limited data for oritavancin in patients with severe renal insufficiency</li><li>• Use of IV heparin is contraindicated within 120 hours of oritavancin use</li></ul>

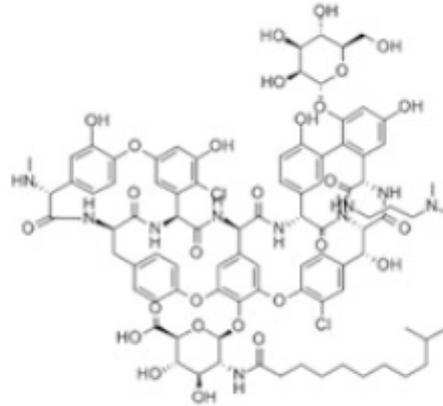
ABSSSI indicates acute bacterial skin and skin structure infection; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Adapted from: Stanton M. Orbactiv and dalbavancin: one and done. *Pharmacy Times* website, [pharmacytimes.com/link/183](http://pharmacytimes.com/link/183). March 22, 2016. Accessed February 15, 2018.

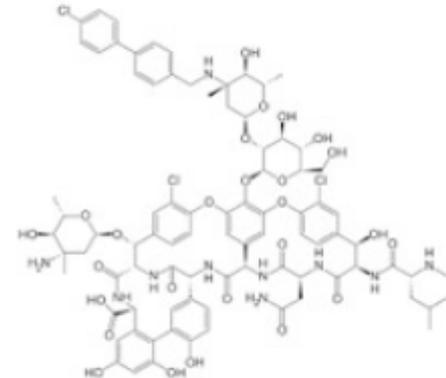
# Oritavancin, dalbavancin, and telavancin are structurally similar to vancomycin.



telavancin hydrochloride



dalbavancin



oritavancin

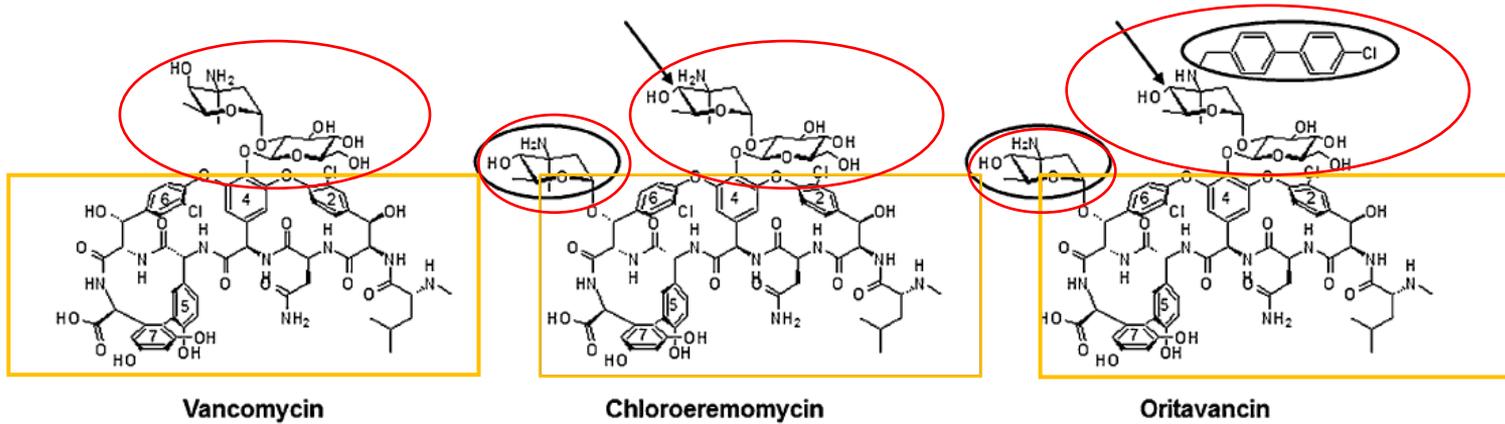
slowly effective after initial dosage, but maintaining its effects over a long period of time, being slowly absorbed and persisting in the tissues before being excreted.



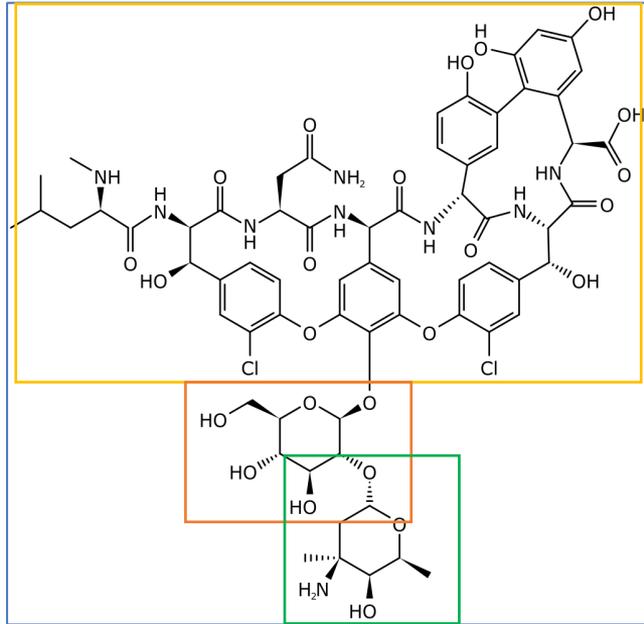
# GLICOPEPTIDI

# GLICOPEPTIDI

- core eptapeptidico comune
- zuccheri, atomi di cloro e catene lipidiche



# GLICOPEPTIDI



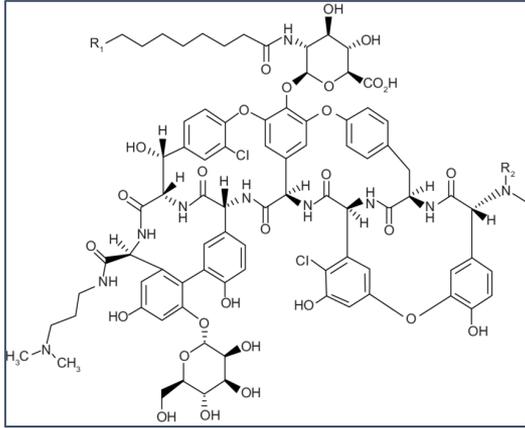
**Vancomicina**

**Il capostipite è la Vancomicina, la cui struttura è caratterizzata da:**

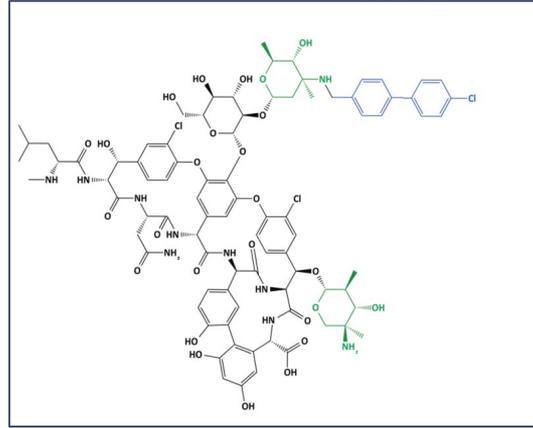
- **Core eptapeptidico**
- **Una molecola di glucosio**
- **Una molecola di vancosamina**

# LIPOGLICOPEPTIDI

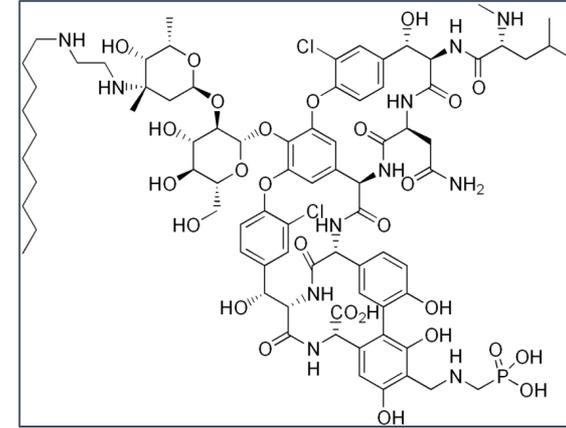
# LIPOGLICOPEPTIDI



**Dalbavancina**



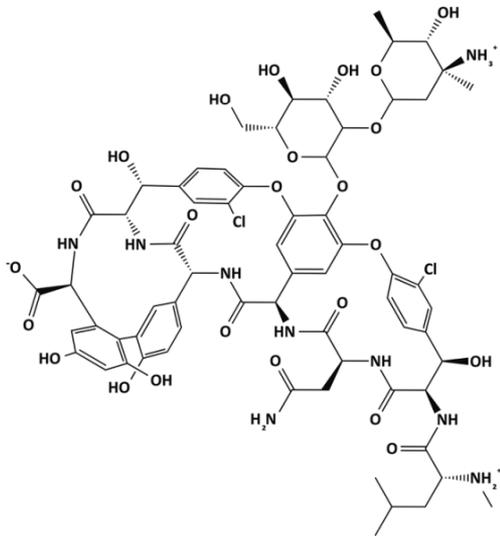
**Oritavancina**



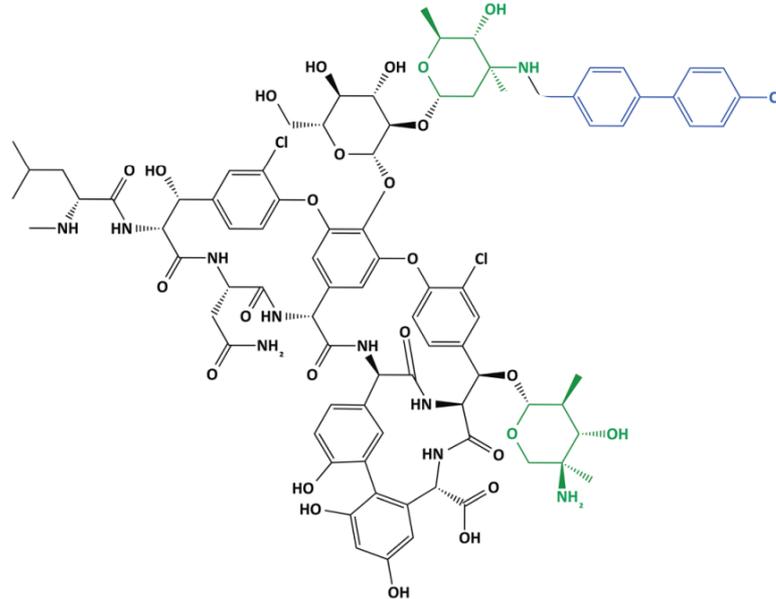
**Telavancina**

# ORITAVANCINA

Oritavancina è un derivato sintetico della Vancomicina



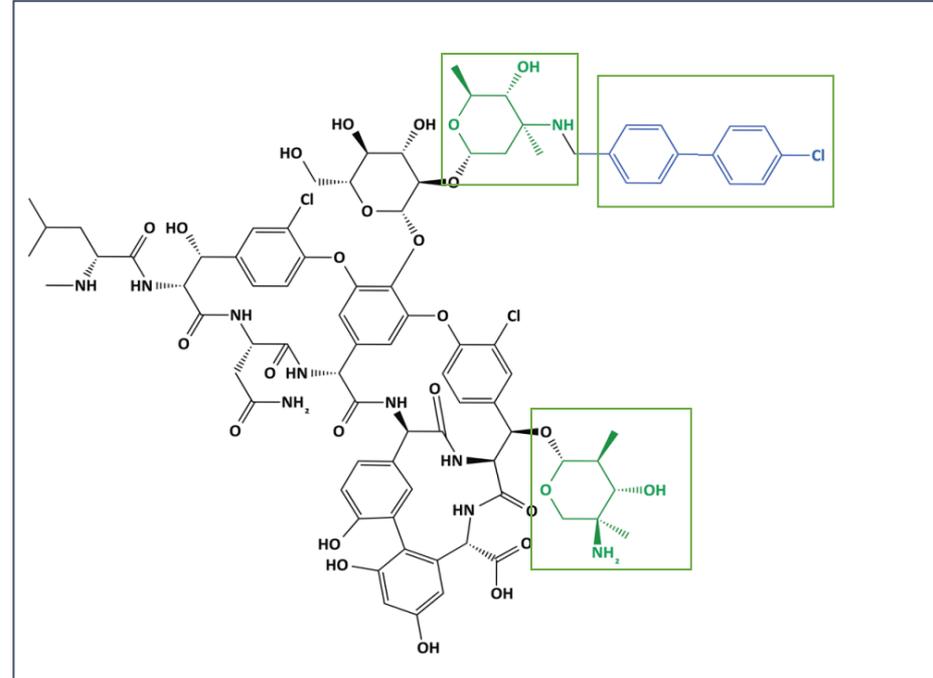
**Vancomicina**

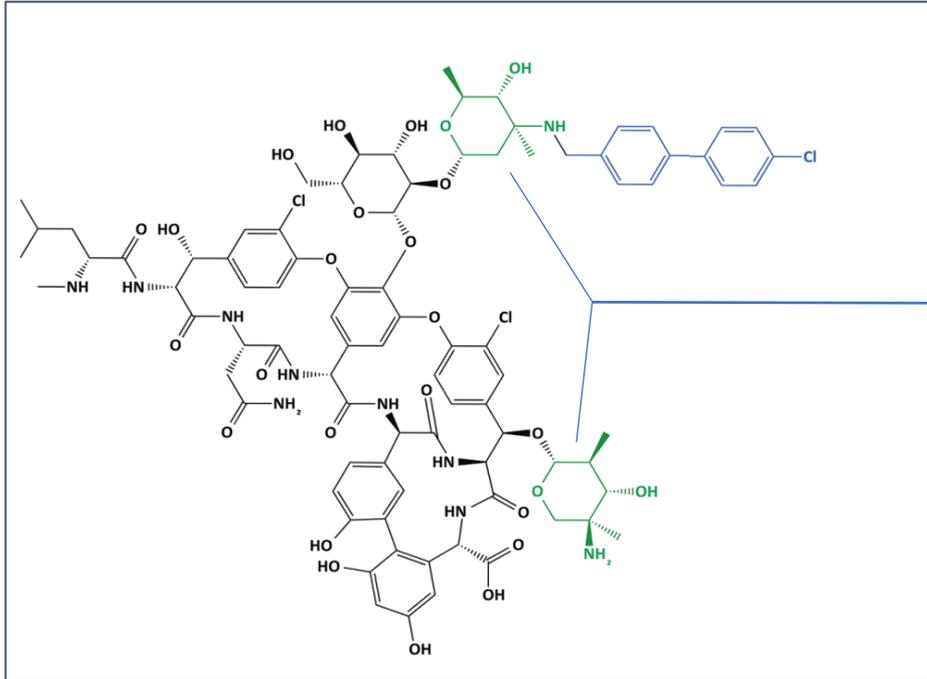


**Oritavancina**

# Oritavancina vs Vancomicina

- aggiunta di un monosaccaride, la **4-epi-vancosamina**
- sostituzione della vancosamina con il suo **(epi)-isomero ottico**
- aggiunta di un sostituito 4'-clorobifenilmetilico sullo zucchero disaccaridico (**catena idrofobica**)

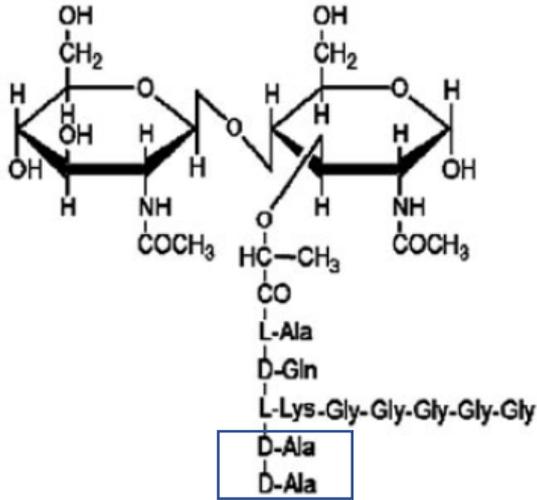




Struttura a **tasca**  
particolarmente  
importante per  
l'attività di  
Oritavancina

# **MECCANISMO AZIONE DEI GLICOPEPTIDI**

# Sintesi del peptidoglicano – Fase intracellulare



+

Trasportatore  
lipidico

=

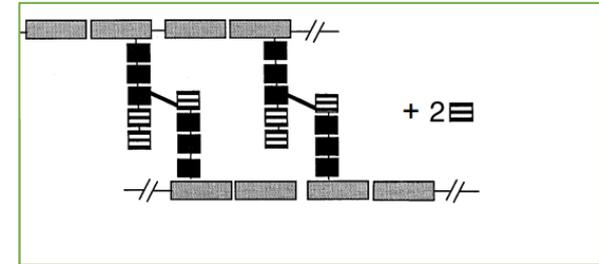
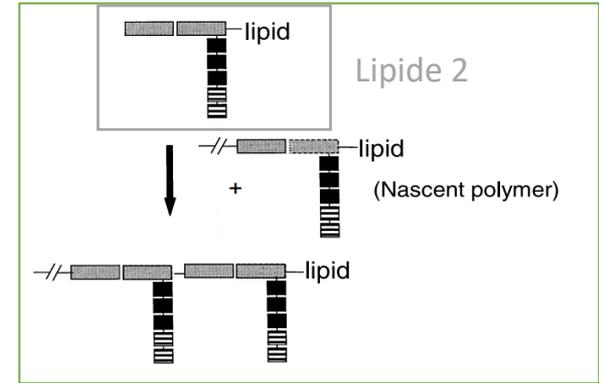
Lipide II

Dimero terminale  
D-Ala-D-Ala  
dello stelo peptidico

# Sintesi del peptidoglicano – Fase extracellulare

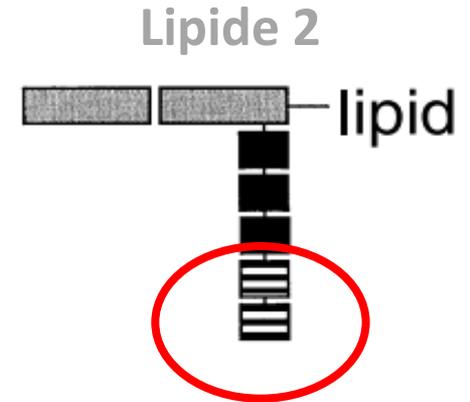
*Assemblamento delle singole unità del peptidoglicano:*

- **Transglicosilazione:** le unità disacchardiche si legano tra loro con legami Beta 1-4 glicosidici tra NAM e NAG
- **Transpeptidazione:** lo stelo peptidico legato ad un NAM si lega, attraverso un ponte pentaglicidico, con stelo peptidico di un altro NAM (**legami crociati**)



# Meccanismo di Azione dei Glicopeptidi

I glicopeptidi legano il  
**dimero terminale D-Ala D-Ala**  
dello stelo peptidico del lipide II



# Meccanismo di Azione dei Glicopeptidi

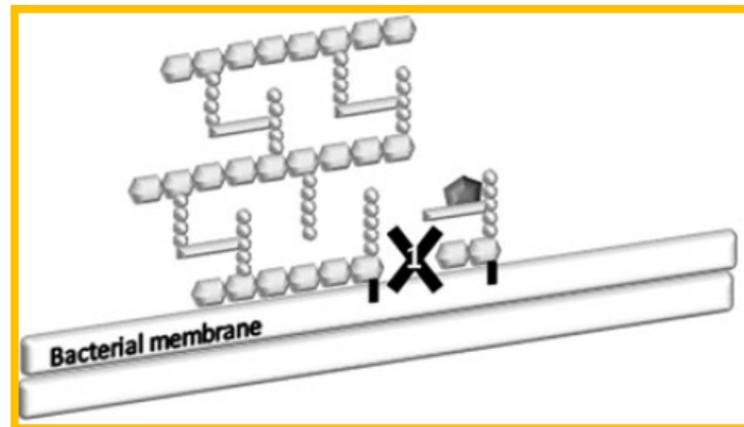
*Il legame dei glicopeptidi con il dimero D-Ala-D-Ala:*

- **Inibisce la transglicosilazione**

per ingombro sterico

- **Inibisce la transpeptidazione**

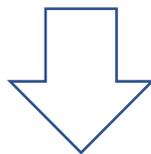
per sequestro del substrato(non per inibizione enzimatica)



 Vancomycin



Inhibition of transglycosylation

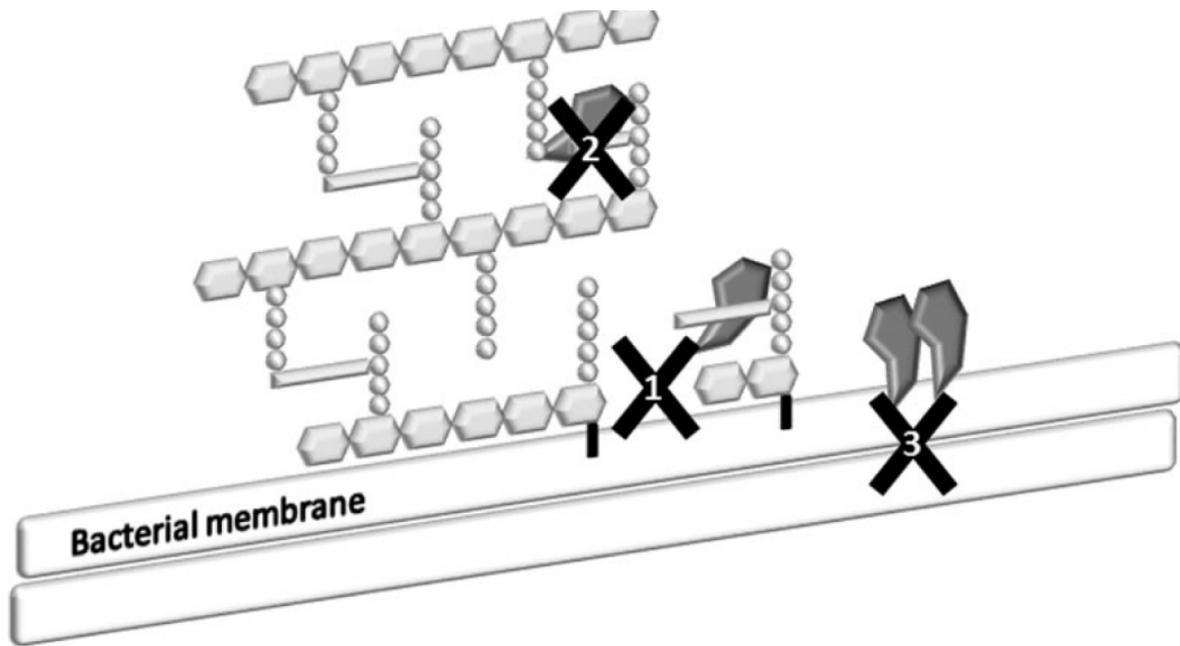


**Inibizione sintesi parete cellulare**

# **ORITAVANCINA**

## **Meccanismo di Azione**

# Oritavancina possiede tre differenti meccanismi di azione



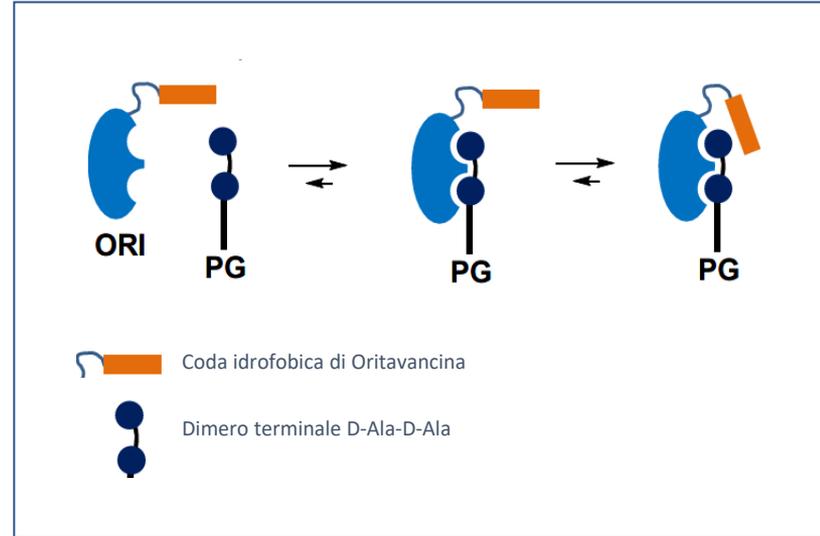
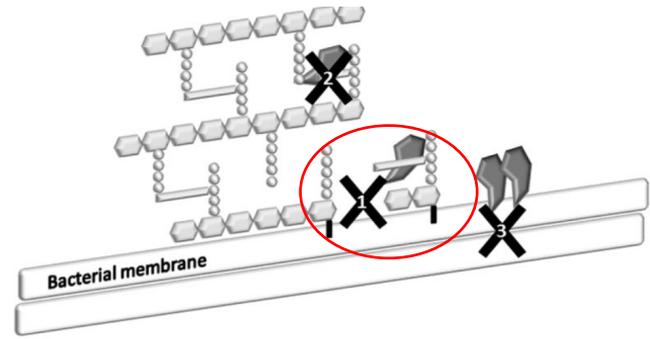
-  Oritavancin
-  Oritavancin (dimerized)
-  1 Inhibition of transglycosylation
-  2 Inhibition of transpeptidation
-  3 Disruption of bacterial membrane integrity

# ORITAVANCINA

## 1 - Inibizione della transglicosilazione:

*L'inibizione della transglicosilazione è dovuta a:*

- legame con il dimero terminale D-Ala-D-Ala
- Interazione della tasca (che si forma tra la coda idrofobica e la 4 epi-vancosamina) con alcuni residui amminoacidici vicini al dimero terminale D-Ala-D-Ala

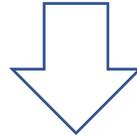


# ORITAVANCINA

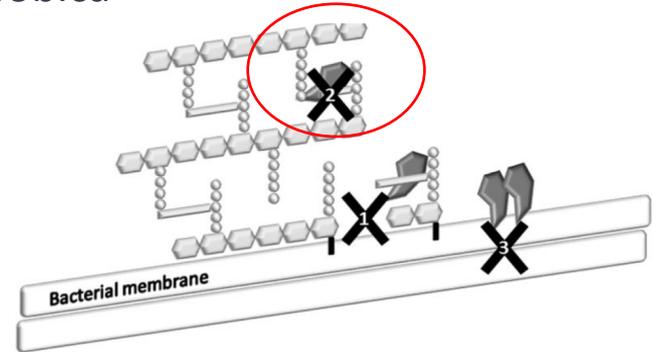
## 2 - Inibizione della transpeptidazione:

*L'attività dell'enzima transpeptidasi viene ostacolata*

- **Dall'ingombro sterico** dovuto alla presenza della coda idrofobica
- **Interazione diretta** tra Oritavancina e l'enzima



inibizione dei legami crociati

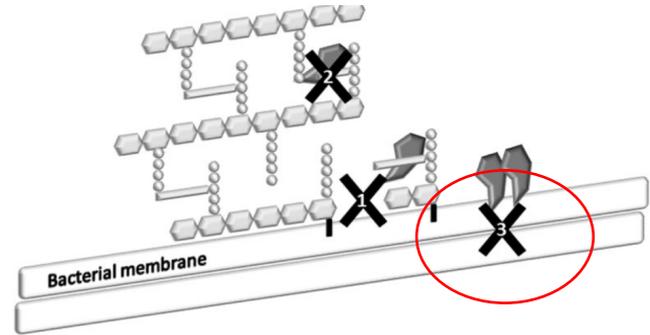


# ORITAVANCINA

## 3 – Alterazione dell'integrità di membrana:

depolarizzazione e aumento della permeabilità  
della membrana stessa

grazie alla sua coda idrofobica



## Confronto meccanismi di azione dei glicopeptidi

Antibiotico	Legame con il Lipide II		Transpeptidazione (enzimatica)	Membrana (permeabilizzazione - depolarizzazione)
	Dimerizzazione	Ancoraggio alla membrana		
Vancomicina	Yes	No	No	No
Teicoplanina	No	Yes	No	No
Dalbavancina	No	Yes	No	No
Oritavancina	Yes	Yes	Yes	Yes
Telavancina	Yes	Yes	Unknown	Yes

## Il triplice meccanismo di azione di Oritavancina consente:

- Rapida attività battericida
- Attività anche nei confronti di batteri in fase stazionaria (es. biofilm e SCV)
- Attività battericida anche nei confronti di batteri resistenti alla

vancomicina:

- Stafilococco aureo resistente alla vancomicina
- Enterococchi resistenti alla vancomicina van A e vanB

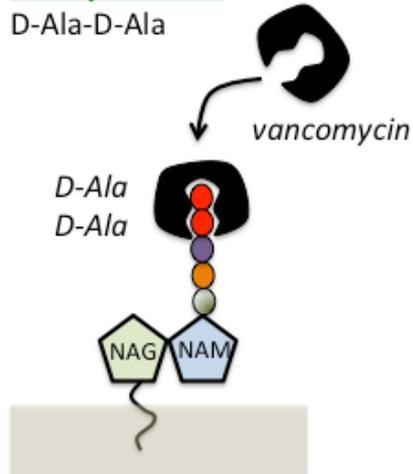
# RESISTENZA AI GLICOPEPTIDI

**Enterococchi**  
resistenti alla  
Vancomicina  
(VRE)

Almeno sette tipi di resistenza  
(VanA, -B, -C, -D, -E, -G e -L) responsabili  
della sostituzione del dimero D-Ala-D-Lac con D-Ala-D-Ser

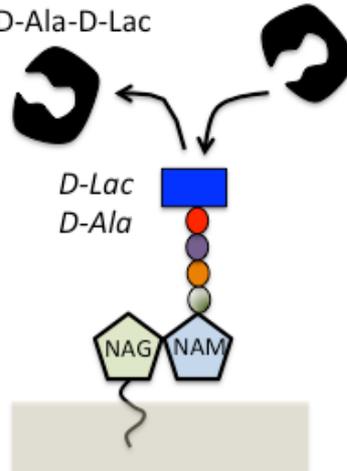
**Susceptible Cell:**

D-Ala-D-Ala



**Resistant Cell:**

D-Ala-D-Lac



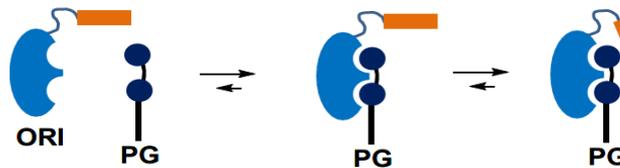
I dimeri **D-Ala-D-LAC** o **D-Ala-D-Ser**  
non sono riconosciuti come bersagli  
da parte dei glicopeptidi

# Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE): **vanA** e **vanB** i cluster più frequenti

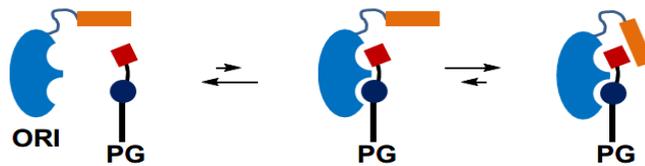
Oritavancina **inibisce** la transglicosilazione anche in batteri che esprimono un dimero terminale alterato

*grazie all'Interazione della tasca che si forma tra la coda idrofobica e la 4 epi-vancosamina con alcuni residui amminoacidici vicini al dimero terminale D-Ala-D-Ala*

VAN-susceptible cell wall



VAN-resistant cell wall



 Coda idrofobica di Oritavancina

 Dimero terminale D-Ala-D-Ala

 Dimero terminale D-Ala-D-Lac

# Attività nei confronti di enterococchi resistenti

## Dalbavancina vs Oritavancina

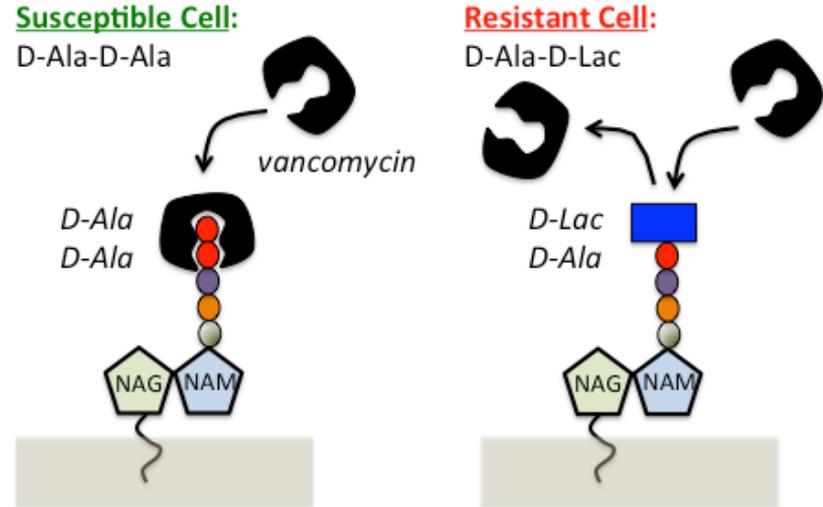
- **Oritavancina** ha dimostrato attività nei confronti di **enterococchi vancomicino-resistenti vanA e vanB**
- **Dalbavancina** ha dimostrato attività nei confronti di **enterococchi vancomicino-resistenti vanB** , **ma non enterococchi vancomicino-resistenti vanA**

**Stafilococcus Aureus**  
resistente alla  
Vancomicina  
(VRSA)

Resistenza dovuta all'acquisizione  
dell'operone vanA  
dell'enterococco.



Sostituzione del dimero  
terminale D-Ala-D-Ala con il  
dimero terminale D-Ala-D-Lac

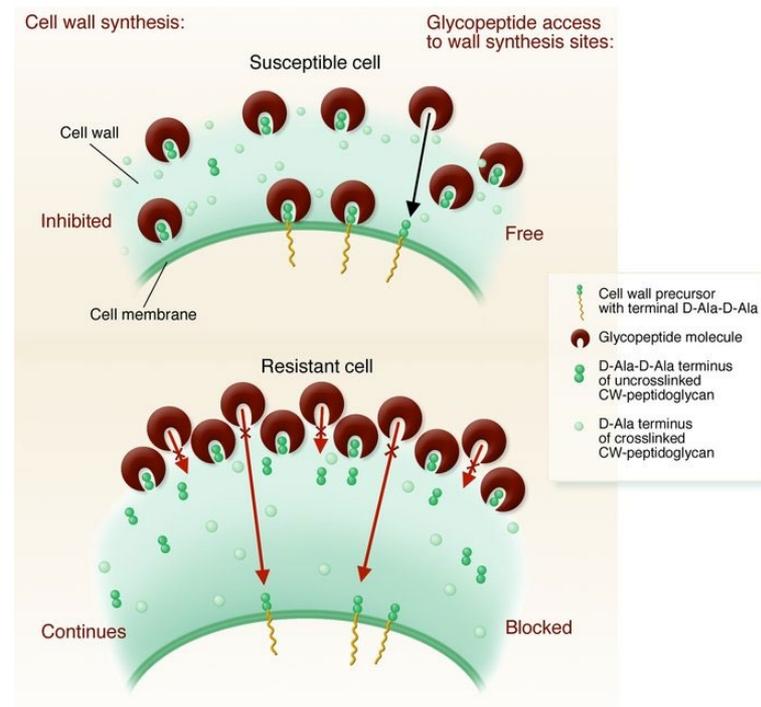


**Stafilococcus Aureus**  
con resistenza intermedia alla  
Vancomicina  
(VISA)

# Stafilococcus Aureus con resistenza intermedia alla Vancomicina (VISA)

Stafilococcus Aureus con resistenza intermedia alla vancomicina è caratterizzato da

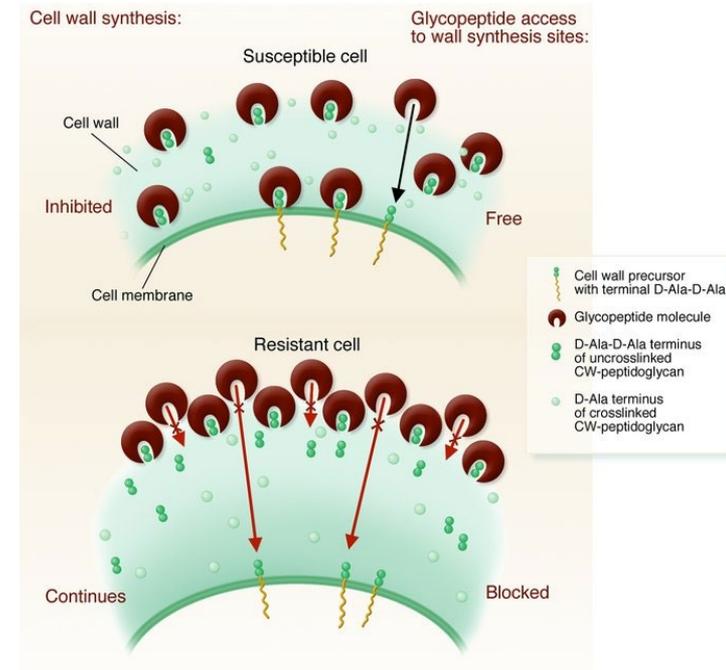
- una parete cellulare ispessita
- ridotti legami crociati tra le subunità del peptidoglicano
- Massiccia espressione di dimeri D-Ala-D-Ala liberi nella porzione periferica della parete



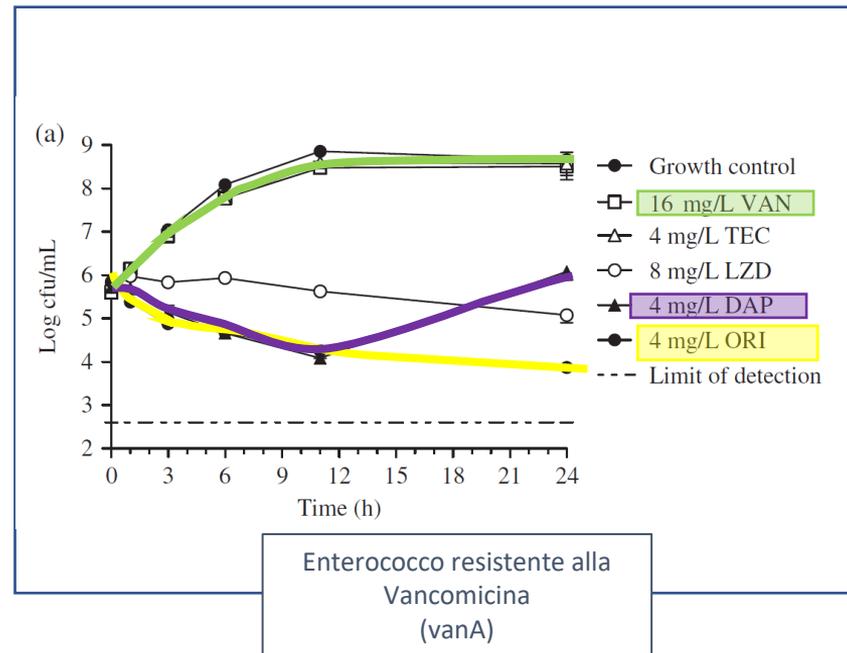
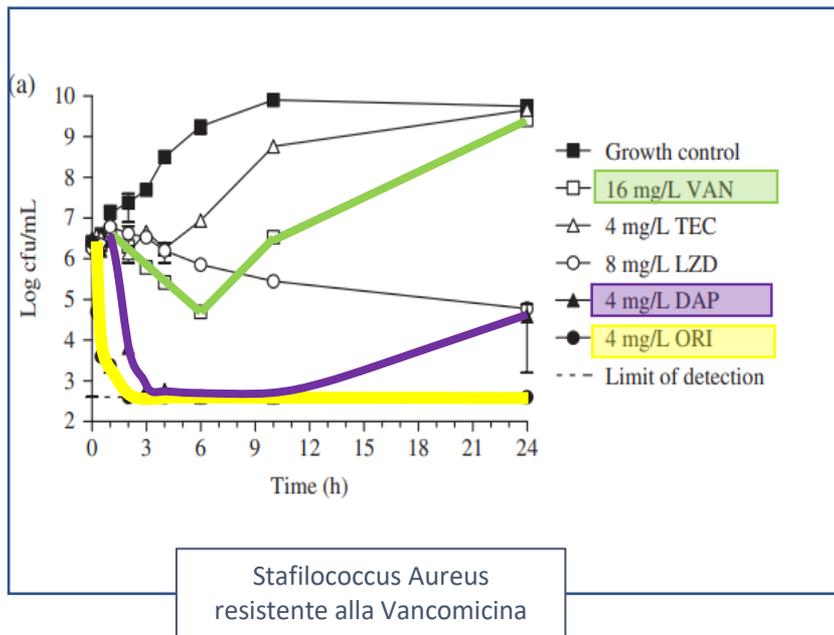
# Stafilococcus Aureus con resistenza intermedia alla Vancomicina (VISA)

Le alterazioni strutturali della parte batterica comportano:

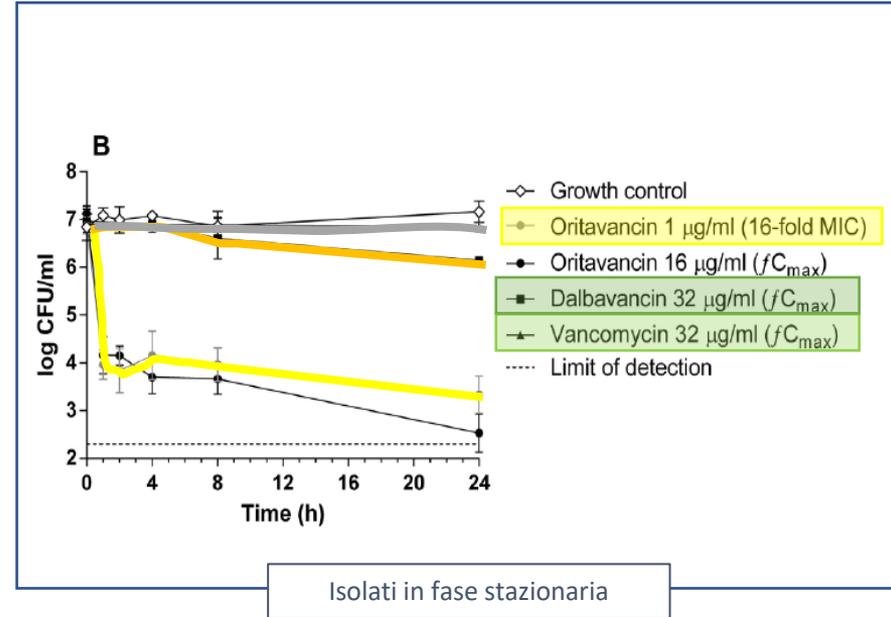
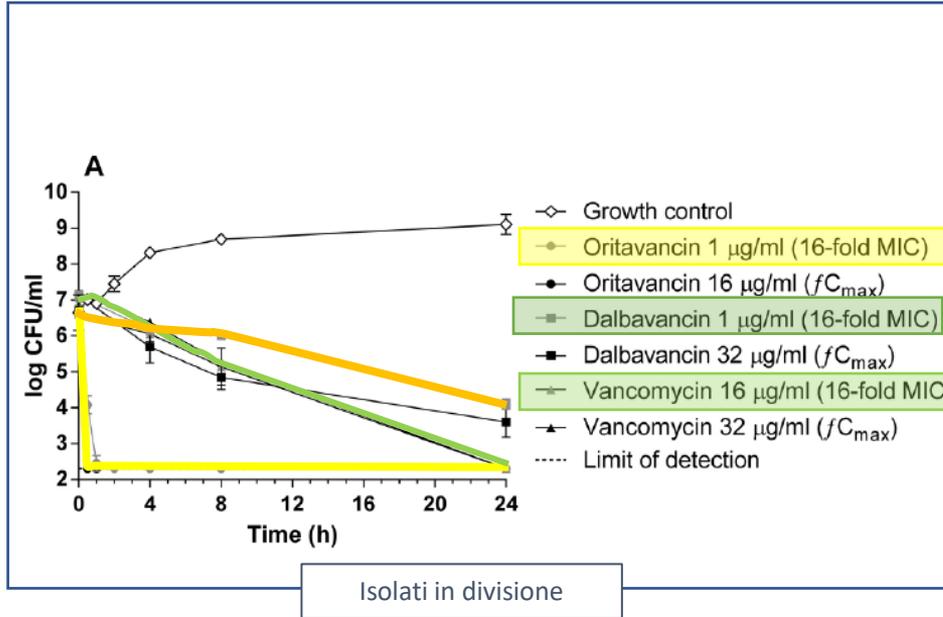
- La presenza di **falsi bersagli per vancomicina** che si lega in periferia e non arriva a livello della membrana cellulare
- **L'intrappolamento delle molecole di vancomicina** all'interno della parete cellulare con conseguente **ostruzione del reticolo di peptidoglicano** e **formazione di una barriera fisica** contro ulteriori molecole di vancomicina in arrivo.



# La distruzione della membrana plasmatica da parte di Oritavancina comporta una **rapida attività battericida** anche nei confronti di batteri resistenti

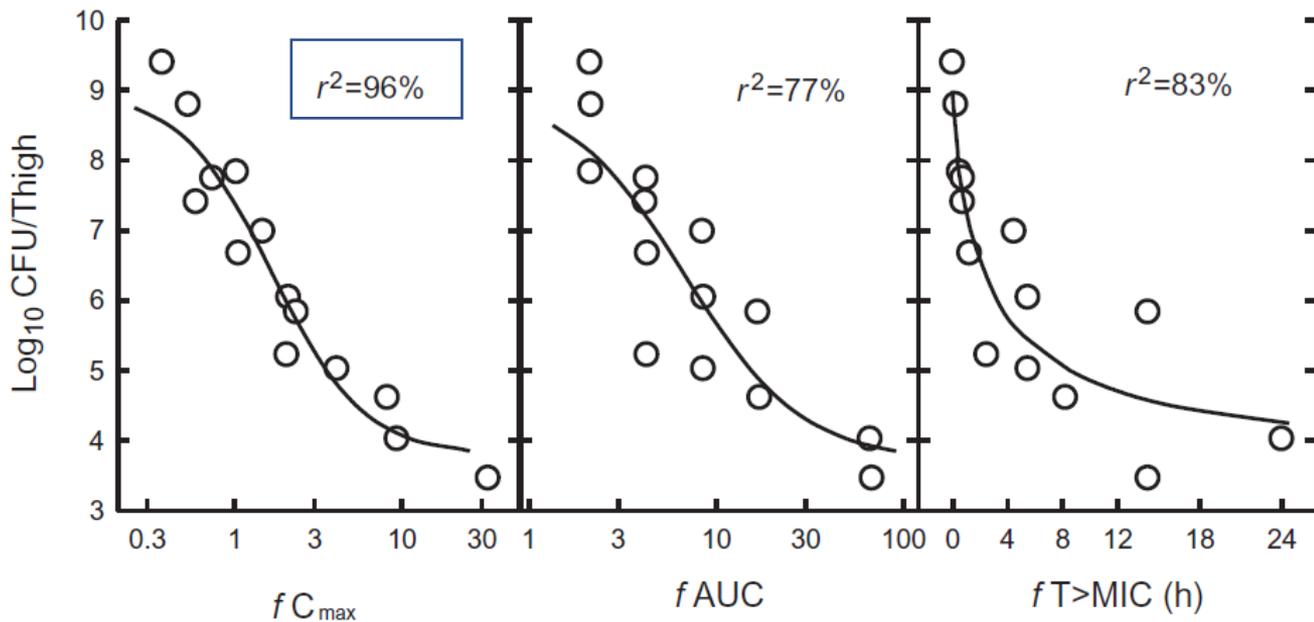


La distruzione della membrana plasmatica comporta la capacità di Oritavancina di agire nei confronti anche di **batteri in fase stazionaria** (Biofilm o SCV)



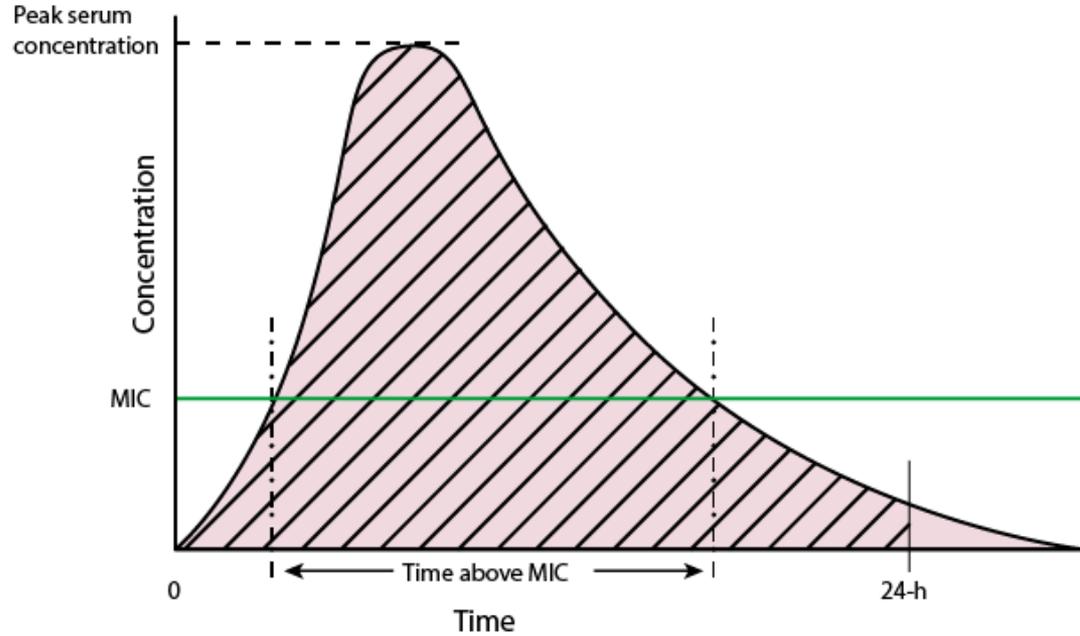
# Farmacocinetica

I glicopeptidi sono  
antibiotici **concentrazione dipendente** la cui attività è caratterizzata  
anche da un certo grado di **tempo dipendenza**



# Profilo PK/PD

Il parametro che correla meglio con  
la attività battericida dei  
glicopeptidi è il rapporto  
**AUC/MIC**



# Profilo PK/PD

<b>Antimicrobial</b>	<b>Main PD parameter correlating with efficacy</b>	<b>Suggested AUC/MIC value against MRSA</b>
<b>Vancomicina</b>	<b>AUC/MIC</b>	<b>&gt; 400-severe infections &gt; 200-cSSTIs</b>
<b>Teicoplanina</b>	<b>AUC/MIC</b>	<b>&gt; 900</b>
<b>Dalbavancina</b>	<b>AUC/MIC</b>	<b>&gt; 100 – 300</b>
<b>Oritavancina</b>	<b>AUC/MIC</b>	<b>&gt; 90 – 110</b>

# Caratteristiche farmacocinetiche dei glicopeptidi

Parametro	Vancomicina (15mg/kg BID)	Telavancina (10 mg/kg)	Oritavancina (1200 mg)	Dalbavancina (1g on day 1, 500mg on day 8)
Volume di distribuzione (l/kg)	0.3	0.1 – 0.12	1	0.11

Volume di distribuzione di Oritavancina = 1 l/kg



Oritavancina ha la capacità di diffondere in tutta l'acqua corporea totale.  
Oritavancina ha quindi la capacità di diffondere sia nel compartimento extracellulare che nel compartimento intracellulare

# Caratteristiche farmacocinetiche dei glicopeptidi

Parametro	Vancomicina (15mg/kg BID)	Telavancina (10 mg/kg)	Oritavancina (1200 mg)	Dalbavancina (1g on day 1, 500mg on day 8)
Volume di distribuzione (l/kg)	0.3	0.1 – 0.12	1	0.11
Legame alle proteine (%)	10 – 55	93	86	90

Oritavancina è caratterizzata da un  
legame proteico < 90 %



Oritavancina ha una buona capacità di diffondere dal plasma nei diversi tessuti

## Caratteristiche farmacocinetiche dei glicopeptidi

Parametro	Vancomicina (15mg/kg BID)	Telavancina (10 mg/kg)	Oritavancina (1200 mg)	Dalbavancina (1g on day 1, 500mg on day 8)
Volume di distribuzione (l/kg)	0.3	0.1 – 0.12	1	0.11
Legame alle proteine (%)	10 – 55	93	86	90
Emivita terminale (h)	4 – 8	7 – 9	245	187

Oritavancina ha un'emivita > 245 ore, sufficientemente lunga da sostenere la singola infusione

# Penetrazione cellulare e tissutale di Oritavancina

Grazie alle sue proprietà farmacocinetiche, Oritavancina è in grado di penetrare:

- **All'interno delle cellule**, particolarmente importante è la capacità di penetrazione all'interno dei **macrofagi**
- **All'interno di tessuti difficilmente accessibili** da altre molecole come il **tessuto osseo**

Antibiotic	Cancellous bone (mg/l)	Cortical bone (mg/l)	Joint conc. (mg/l)
Linezolid	6.4 <sup>a</sup>		> 4
Daptomycin	21.4 <sup>a</sup>		21.6
Vancomycin	3.8	4.5	NA
Dalbavancin	13.4 <sup>b</sup>	4.2	NA
Oritavancin	27 <sup>b,c</sup>	65.6	NA

# **Analisi farmacocinetiche di popolazione**

# Compromissione renale

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata esaminata negli studi di Fase 3 a singola dose sulle ABSSSI nei pazienti con funzione renale normale, compromissione renale lieve (n=59), compromissione renale moderata (n=22) e compromissione renale grave (n=3).

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che:

- **La compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina.**
- **Non** sono stati condotti studi dedicati nei pazienti dializzati.
- **L'aggiustamento** del dosaggio di oritavancina **non è necessario** nei pazienti con **compromissione renale lieve o moderata.**
- La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione renale grave non è stata valutata (campione poco rappresentativo)

# Compromissione epatica

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata valutata in uno studio di soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B, n=20) e confrontata con soggetti sani (n=20) corrispondenti per sesso, età e peso.

**Non sono emersi cambiamenti rilevanti nella farmacocinetica dell'Oritavancina  
nei soggetti con compromissione epatica moderata.**

# Effetti di età, peso, sesso e razza

L'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione dagli studi dell'ABSSSI di Fase 3 a singola dose nei pazienti ha indicato che il sesso, l'età, il peso o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina.

L'aggiustamento del dosaggio non è richiesto in queste sottopopolazioni

# **SPETTRO DI ATTIVITA'**

## Spettro di attività degli antibiotici utilizzati nei confronti di batteri GRAM +

Lipopeptides		Lipoglycopeptides		Oxazolidinones	
Daptomycin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin	Linezolid	Tedizolid
MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>	MSSA, MRSA, CoNS, streptococchi, enterococchi including VRE <i>vanA, vanB</i>
	VRE <i>vanA</i>	VRE <i>vanA</i>			
Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Cell wall synthesis	Protein synthesis	Protein synthesis
ABSSSI 4 mg/kg/day IVBSI/IE 6 mg/kg/day IV	10 mg/kg/day IV	1500 mg IV single dose Alternative: 1000 mg IV single dose at day 1, followed by 500 mg IV single dose at day 8	1200 mg IV single dose	600 mg b.i.d. IV / PO	200 mg q.d. IV / PO

# Attività di Oritavancina vs altri antibiotici utilizzati nei confronti di batteri GRAM +

- **Oritavancina** ha dimostrato attività nei confronti di **VRSA, VISA ed enterococchi vancomicina-resistenti vanA e vanB**
- **Dalbavancina** ha dimostrato attività nei confronti di **VRSA, VISA ed enterococchi-vancomicina-resistenti vanB ma non enterococchi vancomicina-resistenti vanA**
- Nei confronti di MRSA, Oritavancina ha dimostrato, in vitro, di essere **8 volte più potente di daptomicina** e **dalle 16 alle 32 volte più potente di Vancomicina e Linezolid**

# Glicopeptidi

MIC breakpoint EUCAST per MRSA

<b>Vancomycin</b>	<b>2 mg/l</b>
<b>Teicoplanin</b>	<b>2 mg/l</b>
<b>Telavancin</b>	<b>0.125 mg/l</b>
<b>Oritavancin</b>	<b>0.125 mg/l</b>
<b>Dalbavancin</b>	<b>0.125 mg/l</b>

## Analisi in vitro di suscettibilità di alcuni GRAM + nei confronti dei glicopeptidi

	Vancomycin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin
<b><i>Staphylococcus</i></b>				
MSSA/MRSA	1	0.25 – 0.5	0.06	0.06 – 0.12
VISA	8	0.75	N/A	1 – 2
VRSA	> 64 – 512	6	N/A	0.5 – 2
<i>S. epidermidis</i>	2	0.5	0.06	0.06 – 0.25
<b><i>Streptococcus</i></b>				
<i>S. pneumoniae</i>	0.25 – 1	0.03 – 0.06	0.03	≤ 0.008
Viridans	0.5 – 1	0.06	0.03	0.03 – 0.06
<i>S. pyogenes</i>	0.25 – 0.5	0.06	≤ 0.03 – 0.06	0.12 – 0.25
<i>S. agalactiae</i>	0.5	N/A	N/A	0.12 – 0.25

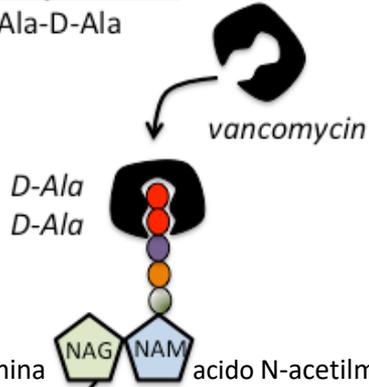
## Analisi in vitro di suscettibilità di alcuni GRAM + nei confronti dei glicopeptidi

<i>Enterococcus</i>	Vancomycin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin
<b>Vancomycin susceptible</b>				
<i>E. faecalis</i>	2	0.5	0.03 – 0.06	0.03 – 0.06
<i>E. faecium</i>	1	0.12	0.06 – 0.12	≤ 0.008 – 0.03
<b>Van A</b>				
<i>E. faecalis</i>	> 16 – 256	> 2	32	0.25 – 1
<i>E. faecium</i>	> 16 – 256	> 2	32	0.12 – 1
<b>Van B</b>				
<i>E. faecalis</i>	> 16 – 256	N/A	32	0.03 – 0.06
<i>E. faecium</i>	> 16 – 256	0.5	0.12 – 32	≤ 0.008 – 0.06

Almeno sette tipi di resistenza  
(VanA, -B, -C, -D, -E, -G e -L) responsabili  
della sostituzione del dimero D-Ala-D-Lac con D-Ala-D-Ser

**Susceptible Cell:**

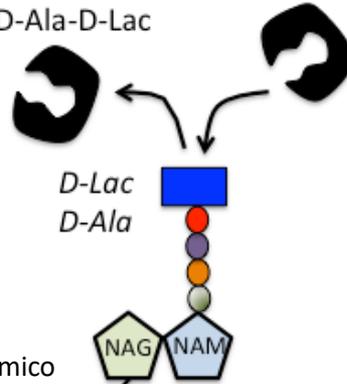
D-Ala-D-Ala



peptidoglicano

**Resistant Cell:**

D-Ala-D-Lac



peptidoglicano

I dimeri **D-Ala-D-LAC** o **D-Ala-D-Ser**  
non sono riconosciuti come bersagli  
da parte dei glicopeptidi

# Profilo PK/PD

Il parametro che correla meglio con  
la attività battericida dei  
glicopeptidi è il rapporto  
**AUC/MIC**

