



## Neue Antibiotika

Die Entwicklung neuer antimikrobiell wirkender Substanzen ist heute dringender denn je, da sich in den letzten Jahrzehnten weltweit gravierende Resistenzprobleme entwickelt haben. Lesen Sie hier über zwei interessante neue Antibiotika.

In kaum einem medizinischen Gebiet ist der Wettlauf mit der Evolution so dramatisch wie in der antimikrobiellen Therapie. Nicht zuletzt durch zu breiten und falsch indizierten Gebrauch von Antibiotika haben sich – im gramnegativen Bereich noch mehr als im grampositiven – teils dramatische Resistenzsituationen entwickelt.

Tabelle 1 zeigt Resistenzdaten aus Deutschland aus dem Jahr 2014, sowohl für den grampositiven als auch für den gramnegativen Bereich.

**Tab. 1: Multiresistente Erreger (MRE) in Deutschland**

MRE-Anteil an den getesteten Isolaten in verschiedenen Bereichen			
	Intensivstationen	Periphere Stationen	Ambulanter Bereich
MRSA <sup>1</sup>	18,3%	17,3%	10,8%
VRE <sup>2</sup>	9,4%	10%	n.v. <sup>3</sup>
<b>3MRGN<sup>4</sup></b>			
Escherichia coli	11,5%	8,6%	5,4%
Klebsiella pneumoniae	12,8%	9,8%	7,1%
Pseudomonas aeruginosa	13,4%	6,6%	3,2%
<b>4MRGN<sup>5</sup></b>			
E. coli	<0,1%	<0,1%	<0,1%
K. pneumoniae	1,8%	0,6%	0,1%
P. aeruginosa	7,7%	3,2%	1,5%
VRE bei ~1 v. 250 ICU-Patienten MRSA bei ~1 v. 70 ICU-Patienten 3/4MRGN bei ~1 v. 60 ICU-Patienten			
<b>Gelb</b> = Grampositive Erreger, <b>Blau</b> = Gramnegative Erreger 1) <b>MRSA</b> = Methicillin-Resistenter Staphylococcus aureus; 2) <b>VRE</b> = Vancomycin-Resistente Enterokokken, hier: Enterococcus faecium; 3) <b>n.v.</b> = nicht verfügbar; 4) <b>3MRGN</b> = gegen drei Antibiotikaklassen (Acyllaminopenicilline, z.B. Piperacillin; Cephalosporine 3/4., z.B. Cefotaxim und/oder Ceftazidim; Fluorchinolone, z.B. Ciprofloxacin) resistente gramnegative Erreger; 5) <b>4MRGN</b> = gegen vier Antibiotikaklassen (zusätzlich noch Carbapeneme, z.B. Imipenem und/oder Meropenem) resistente gramnegative Erreger			

Quellen: [1, 2]

Diese Situation wird auch dadurch verschärft, dass es bei der Entwicklung neuer Antibiotika eine längere Lücke gab, die erst heute langsam geschlossen wird. Deshalb ist jedes neue Antibiotikum wertvoll.

Lesen Sie im Folgenden die Daten zu zwei neuen Antibiotika, die in Österreich alle beide aus einer Hand kommen: von A. Menarini Pharma GmbH Österreich.

## 1. Meropenem/Vaborbactam – neuer Player bei multiresistenten Enterobakterien

Univ.-Prof. Dr. Robert **Krause**  
 Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin,  
 Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM), MedUni Graz

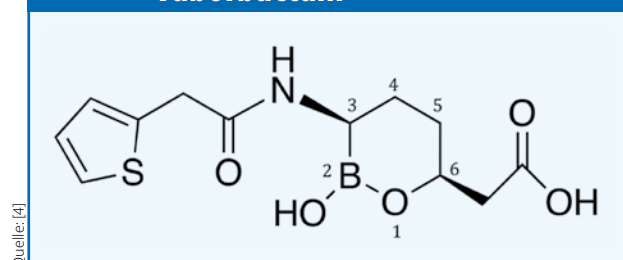
### 1.1 Struktur, Wirksamkeit, Pharmakokinetik

Die Kombination aus dem Carbapenem Meropenem und dem Betalaktamaseinhibitor (BLI) Vaborbactam ist als Vaborem® 1g/1g bereits in der EU zugelassen und wird als i.v. Infusion zu 2g/2g (4g) über 3h dreimal täglich verabreicht [3].

Während Meropenem als Monosubstanz bereits seit längerer Zeit im Einsatz ist, kommt mit Vaborbactam (früher als RPX7009 bezeichnet) als BLI eine neue Komponente hinzu.

Vaborbactam (Abb. 1) ist als Boronsäurederivat ein BLI, der selbst keine Betalaktamstruktur aufweist und eine hohe Affinität zu Serin-Betalaktamasen (Ambler-Klassen A und C) einschließlich KPC besitzt [4, 5].

Das therapeutische Rationale besteht darin, dass Vaborbactam die Wirksamkeit von Meropenem gegen z.B.

**Abb. 1: Chemische Struktur von Vaborbactam**


Quellen: [4]



**Tab. 2: Dosierung von Meropenem/Vaborbactam bei eingeschränkter Nierenfunktion**

CrCl <sup>1</sup>	Dosierungsschema	Dosisintervall	Infusionszeit
20–39ml/min	1g/1g	alle 8h	3h
10–19ml/min	1g/1g	alle 12h	3h
<10ml/min	0,5g/0,5g	alle 12h	3h

1) berechnet nach Cockcroft-Gault

Quelle: [3]

durch KPC Carbapenem-resistent gewordene Klebsiella pneumoniae wieder herstellt [5].

Dies zeigte sich in einer In-vitro-Studie, in der KPC-produzierende Stämme von K. pneumoniae, die gegen Meropenem als Monosubstanz resistent waren, auf Meropenem/Vaborbactam Empfindlichkeit zeigten [6]. Dies war jedoch, aufgrund anderer Resistenzmechanismen, bei Acinetobacter baumannii und Pseudomonas aeruginosa nicht der Fall.

Keine Wirksamkeit zeigt Vaborbactam gegen Metallo-beta-laktamasen (Ambler-Klasse B) wie NDM und VIM und Oxacillinasen mit Carbapenemase-Aktivität wie OXA-48 [3]. Wenn Bakterienstämme aufgrund anderer Mechanismen, wie Porinverlust oder Effluxpumpen, resistent gegen Meropenem sind, bringt die Zugabe von Vaborbactam keinen Vorteil [5].

Die gleich hohe Dosierung von Meropenem und Vaborbactam (2g/2g) ist, theoretischen Überlegungen zufolge, ein Vorteil [5]. Hierzu fehlen aber noch klinische Daten. Sicher von Vorteil ist die vergleichbare Pharmako-

kinetik der beiden Kombinationspartner. Sie stellt sicher, dass die synergistische Wirkung während des Dosierungszeitraums vorhanden bleibt.

Die chemische Struktur von Vaborbactam hat zur Folge, dass es bei der Hemmung von Beta-laktamase-Molekülen nicht zerstört wird. Die Halbwertszeit beider Substanzen liegt bei knapp über zwei Stunden, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (Meropenem zu 70%, Vaborbactam zu 80–90%) [3].

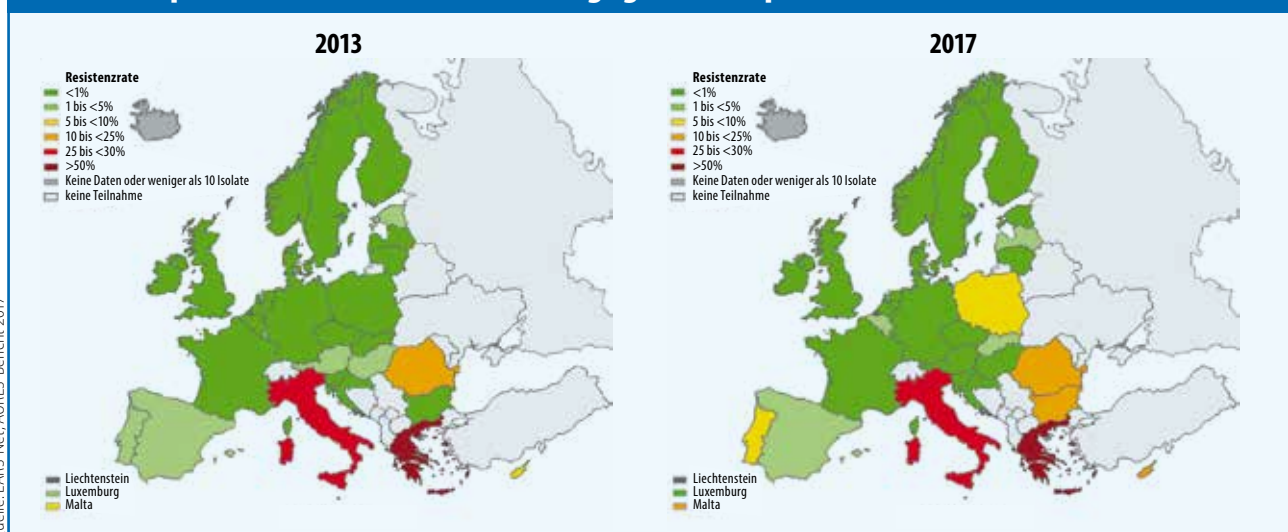
Auch die Penetration in die Lunge ist mit jeweils ca. 60% gut und zwischen den beiden Substanzen annähernd gleich [5].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung von Meropenem/Vaborbactam ab einer Kreatininclearance (CrCl)  $\leq 39$ ml/min reduziert werden. Tabelle 2 zeigt die reduzierten Dosierungen.

### 1.2 Epidemiologie

Der Bereich, in dem Meropenem/Vaborbactam dringend gebraucht wird, sind Infektionen mit multiresistenten

**Abb. 2: K. pneumoniae: Resistenzraten gegen Carbapeneme**



Quelle: EARS-Net, AURES-Bericht 2017

gramnegativen Stäbchen, wie z.B. *Klebsiella pneumoniae*. Die Resistenzraten dieses Erregers gegen Drittgenerations-Cephalosporine (zum Teil bedingt durch ESBL-Bildung) und Carbapeneme (Abb. 2) sind klar im Vormarsch. Das Problem ist im Süden und Südosten Europas besonders ausgeprägt, wandert aber langsam auch nach Norden.



**Univ.-Prof.  
Dr. Robert Krause**

Betrachtet man die in Tabelle 1 aufgelisteten deutschen Daten, so finden sich z.B. auf Intensivstationen 1,8% Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* und auf peripheren Stationen immerhin auch 0,6%. Anders berechnet, finden sich 3/4MRGN bei jedem 60.

Patienten auf einer Intensivstation [1, 2].

Dramatischer klingen die Daten einer 2018 publizierten Studie, in der für Europa im Jahr 2015 671.689 Infektionen mit resistenten Bakterienstämmen errechnet wurden, davon 63,5% im Zusammenhang mit Gesundheitseinrichtungen. Diese Infektionen führten zu 33.110 Todesfällen und dem Verlust von 874.541 DALYs („Disability-Adjusted Life-Years“) [7]. Innerhalb dieser resistenten Erreger spielen die gramnegativen Stämme eine große Rolle.

Am stärksten betroffen sind Kinder unter einem Jahr und Menschen über 65 Jahre. Die Infektionszahlen steigen seit 2007 stetig an und sind in Italien und Griechenland am höchsten.

Österreich liegt hier eher im unteren Mittelfeld Europas (am besten schneiden Island, Estland und die Niederlande ab).

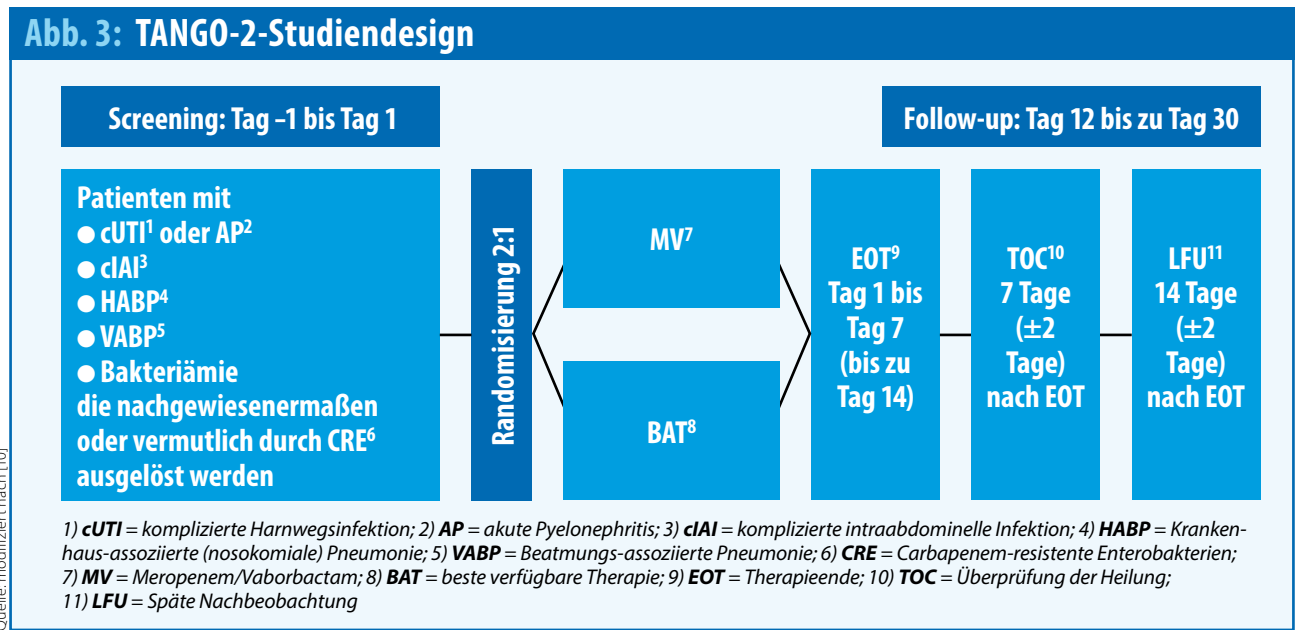
### 1.3 Zulassung und Studiendaten

Vaborem® ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen zugelassen:

- Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis
- Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)
- Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP – „Hospital-Acquired Pneumonia“) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP – „Ventilator-Associated Pneumonia“), weiters auch zur
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Darüber hinaus besitzt jedoch Vaborem® auch eine Erregerbezogene Zulassung, nämlich „zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten“ [3].

In der TANGO-1-Studie wurden über 500 Patienten (ca. zwei Drittel Frauen) mit komplizierten Harnwegsinfekten einschließlich akuter Pyelonephritis randomisiert entweder mit Meropenem/Vaborbactam (M/V) 2g/2g oder Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz) 4g/0,5g, jeweils alle acht Stunden, für





mindestens fünf Tage behandelt [8]. Danach war eine Umstellung auf 1x 500mg Levofloxacin möglich. 192 Patienten unter M/V und 182 unter Pip/Taz (n=374) konnten mikrobiologisch ausgewertet werden. Die klinische und mikrobiologische Heilungsrate (Verschwinden oder Besserung der Symptome plus Eradikation der Erreger) lag unter M/V bei 98%, unter Pip/Taz bei 94%. Die Nichtunterlegenheit von Meropenem/Vaborbactam gegenüber Pip/Taz bei cUTI war damit unter Beweis gestellt. Wie geplant wurde daraufhin auch eine Überlegenheitsprüfung durchgeführt [9]. Tatsächlich erwies sich Meropenem/Vaborbactam gegenüber Pip/Taz nicht nur als nicht unterlegen, sondern auch als signifikant überlegen, und zwar hinsichtlich des primären FDA-Endpunkts. Dieser war definiert als Gesamt-Behandlungserfolg am Ende der intravenösen Therapie in der mikrobiologischen MITT-Population („Modified Intention-To-Treat“) [8, 9].

Einen anderen, erregerbezogenen Ansatz verfolgte die nicht gänzlich verblindete TANGO-2-Studie [10]. Zwar waren die Hauptuntersucher und Hilfspersonen nicht verblindet, sehr wohl aber die lokalen Untersucher; darüber hinaus gab es ein verblindetes „Adjudication Committee“, das dann herangezogen wurde, wenn es Meinungsverschiedenheiten zwischen verblindeten und nicht verblindeten Untersuchern gab [10].

In TANGO-2 wurden 77 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) randomisiert. Bei 47 Patienten wurde die Infektion bestätigt; sie bildeten die primäre Analysepopulation. Bei den Infektionen handelte es sich um Bakteriämien, Hospital- bzw. Beatmungsassoziierte Pneumonien, komplizierte intraabdominelle oder Harnwegsinfektionen einschließlich akuter Pyelonephritis. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder mit 3x 2g/2g M/V oder mit der „besten verfügbaren Therapie“ („Best Available Therapy“ – BAT) behandelt. Die BAT bestand aus Mono- oder Kombinationstherapien mit Polymyxinen, Carbapenemen, Aminoglykosiden, Tigecyclin oder Monotherapie mit Ceftazidim/Avibactam. Die Behandlung dauerte sieben bis 14 Tage. Ein Überblick des Studiendesigns findet sich in Abbildung 3.

Sowohl die Heilungsraten als auch das Auftreten einer Nephrotoxizität waren signifikant unterschiedlich zugunsten von Meropenem/Vaborbactam. Auch die 28-Tage-Mortalitätsrate wies eine Reduktion unter Meropenem/Vaborbactam gegenüber der Vergleichstherapie auf. Aufgrund des Unterschieds in der Mortalitätsrate zugunsten von Vaborem® wurde die TANGO-2-Studie frühzeitig – und daher mit noch relativ kleiner Patientenzahl – gestoppt.

Die TANGO-3-Studie, die sich weitergehend mit den Indikationen HAP und VAP beschäftigen sollte, musste aufgrund der bereits erfolgten Zulassung durch die FDA für diese beiden Indikationen nicht mehr durchgeführt werden.

## 2. Oritavancin

*Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer*

*Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien*

### 2.1 Wirkmechanismus, Verabreichung, Erregerspektrum

Oritavancin ist ein Lipoglykopeptid mit bakterizider Wirkung gegen grampositive Erreger und in der EU als Orbactiv® 400mg zur i.v. Verabreichung zugelassen [11].

Von der chemischen Struktur her betrachtet, ist Oritavancin ein Derivat des Vancomycin [12].

Oritavancin zeigt einen dreifachen Wirkmechanismus an der bakteriellen Zellwand: es greift in die Lipid-II-Bindung (Hemmung der Transglykosylierung), die Transpeptidierung und die Membranfunktion (Permeabilität und Depolarisierbarkeit) ein [12, 13] (Abb. 4). Im Gegensatz dazu weist Vancomycin nur einen dieser Wirkmechanismen, nämlich die Hemmung der Transglykosylierung, auf [13].

Die Dosierung beträgt 1.200mg als Einmalgabe. Das liegt daran, dass Oritavancin über eine sehr lange mittlere terminale Halbwertszeit von 245 Stunden verfügt [11] (s. Abb. 5).

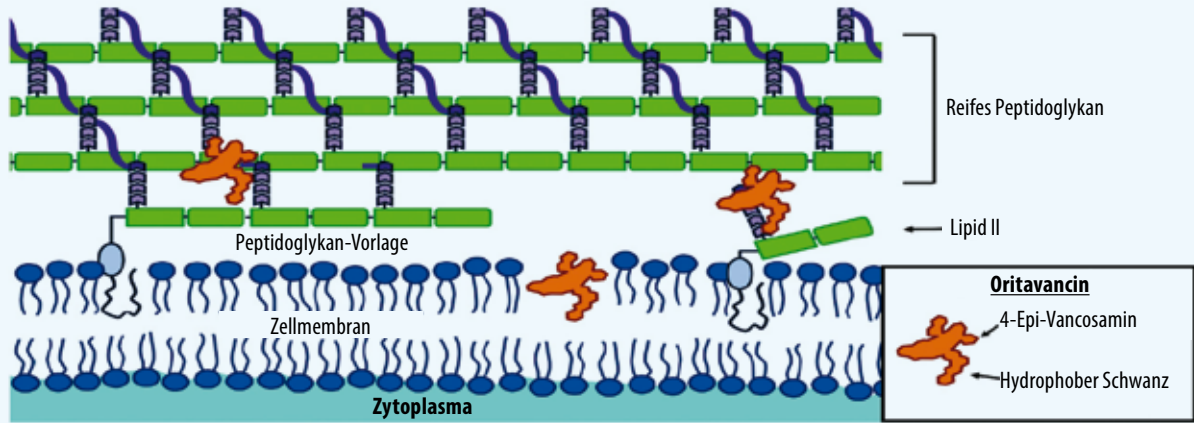
Das Medikament wird als i.v. Infusion über drei Stunden verabreicht, dabei soll die Infusionsdauer nicht unterschritten werden. Der Parameter, der am besten mit der Wirkung korreliert, ist der Quotient aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der MHK, also AUC/MHK [11]. Die bakterizide

Aktivität von Oritavancin ist konzentrationsabhängig. Wenn die Maximalkonzentration viermal so hoch wie die MHK ist, kann Oritavancin bei einem Inoculum von  $10^5$  Erregern deren Konzentration um drei Log-Stufen reduzieren [15-19]. Eine Dosisreduktion bei milder und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich [11]; eine systematische Untersuchung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung liegt allerdings nicht vor.



**Univ.-Prof.  
Dr. Florian  
Thalhammer**

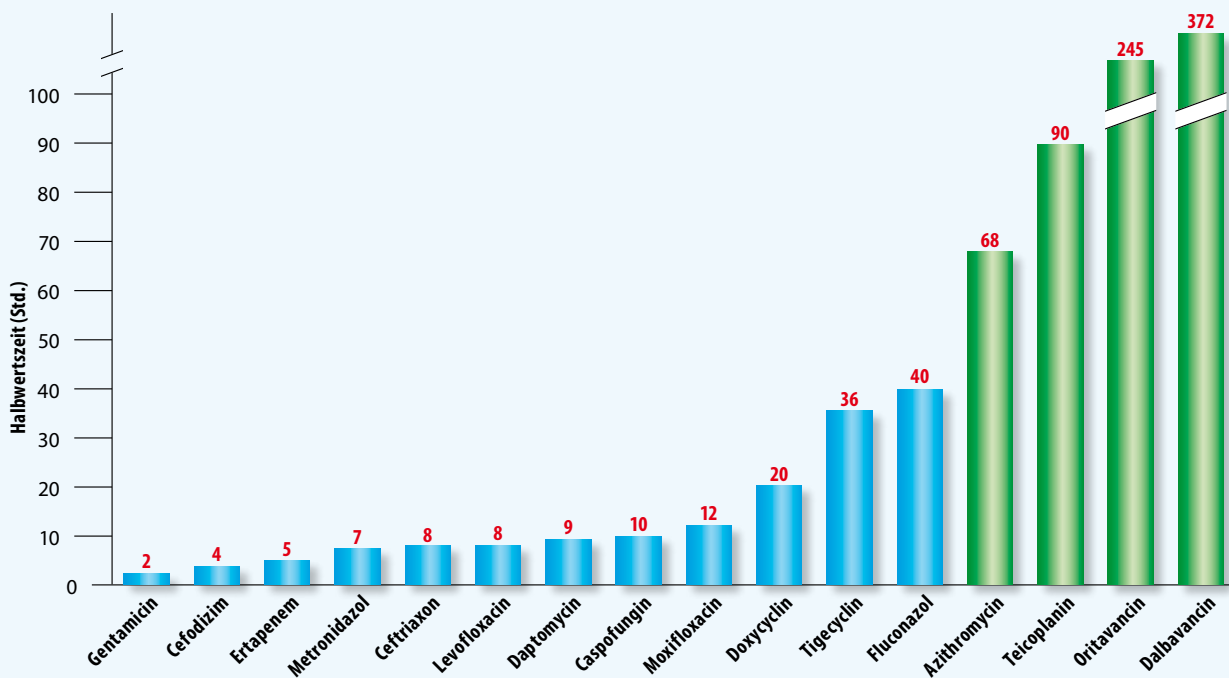
**Abb. 4: Wirkmechanismen von Oritavancin**



Antibiotikum	Lipid-II-Bindung			Permeabilisierung und Depolarisation der Membran
	Dimerisierung	Verankerung in der Membran	Transpeptidierung (enzymatisch)	
Vancomycin	ja	nein	nein	nein
Teicoplanin	nein	ja	nein	nein
Dalbavancin	nein	ja	nein	nein
<b>Oritavancin</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>
Telavancin	ja	ja	unbekannt	ja

Quellen: adaptiert nach [12] und [28]

**Abb. 5: Halbwertszeiten möglicher APAT-Antibiotika**



Quelle: modifiziert nach [14]



Oritavancin zeigt in vitro hervorragende Wirkung über ein breites Spektrum von grampositiven Kokken einschließlich Enterokokken inklusive der Vancomycin-resistenten Stämme (VRE), wo Dalbavancin eine Lücke aufweist [19-21].

## 2.2 Zulassung und Studiendaten

Oritavancin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeinfektion (ABSSSI) zugelassen.

In der Zulassungsstudie SOLO-1 wurde bei über 900 Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen die i.v. Einmalgabe von 1.200mg Oritavancin mit einer zweimal täglichen Gabe von i.v. Vancomycin durch sieben bis zehn Tage verglichen [22]. Der zusammengesetzt primäre Endpunkt bestand aus Nichtvergrößerung bzw. Verkleinerung der Läsionen, Fehlen von Fieber und fehlender Notwendigkeit, innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Oritavancin-Gabe ein Rescue-Antibiotikum zu verabreichen. In dieser Studie erwies sich Oritavancin als nicht unterlegen gegenüber Vancomycin. Die SOLO-2-Studie hatte ein sehr ähnliches Design und zeigte ebenfalls die Nichtunterlegenheit von Oritavancin gegenüber Vancomycin bei Haut- und Weichteilinfektionen [23].

Allerdings besteht in Europa und auch in Österreich im Hinblick auf die – hierzulande recht niedrige und zudem stabile – MRSA-Rate eine andere Situation als in den USA. Hierzulande könnte Oritavancin mit seiner langen Halbwertszeit auch ein wichtiges Medikament für den Einsatz in der Ambulanten Parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) werden.

## 2.3 Nebenwirkungen und Interaktionen

Bezüglich der Nebenwirkungen ist Oritavancin etwa ver-

gleichbar mit Dalbavancin, wobei einzelne Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Kopfschmerzen unter Oritavancin etwas häufiger auftreten. Im Vergleich zur Muttersubstanz Vancomycin weist Oritavancin jedoch eine deutlich bessere Verträglichkeit auf [24].

Im Zulassungstext heißt es, dass in den Phase-III-Studien bei Haut- und Weichteilinfektionen unter Oritavancin mehr Fälle von Osteomyelitis auftraten als in den Vergleichsgruppen [11]. Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf fünf Fälle von Osteomyelitis in der SOLO-2-Studie [23] – in SOLO-1 wird Osteomyelitis gar nicht erwähnt [22]. Alle diese Fälle traten nach ein bis neun Tagen Therapie auf, was dafür spricht, dass die Osteomyelitis schon vor Beginn der Behandlung mit Oritavancin vorhanden war. In der gepoolten Sicherheitsanalyse wurde in keinem Fall eine Osteomyelitis in kausalen Zusammenhang mit Oritavancin gebracht [25].

Zu beachten ist, dass Oritavancin an Phospholipid-Reagenzien, die in gängigen Gerinnungstests im Labor die Koagulation aktivieren, bindet und dadurch deren Wirkung hemmt [11]. So werden z.B. die Prothrombinzeit (PTZ) und die International Normalized Ratio (INR) für etwa zwölf Stunden, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) für bis zu 120 Stunden beeinflusst [11]. Bis 48 Stunden nach Verabreichung von Oritavancin soll den Patienten deswegen kein unfraktioniertes Heparin verabreicht werden. Dies muss bei Einsatz des Antibiotikums in Betracht gezogen werden, stellt jedoch per se keine Kontraindikation dar [26].

Tabelle 3 zeigt Art und Dauer der durch Oritavancin beeinflussten Gerinnungstests.

Im Zeichen der „Bad Bugs Need Drugs 10x20“-Kampagne, die sich zum Ziel gesetzt hat, bis 2020 zehn neue Anti-

**Tab. 3: Durch Oritavancin beeinflusste Gerinnungstests**

Test	Dauer der Beeinflussung
Prothrombinzeit (PTZ)	bis zu 12h
International Normalized Ratio (INR)	bis zu 12h
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	bis zu 120h
Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)	bis zu 24h
Silica Clotting Time (SCT)	bis zu 18h
Diluted Russell's Viper Venom Time (dRVVT)	bis zu 72h

Quellen: [11]

biotika zu entwickeln [27], stehen mit Vaborem® und Orbactiv® zwei neue Substanzen zur Verfügung, die ihren Beitrag zur Behandlung multiresistenter Bakterien leisten werden. ■

Quelle: „Neue Antibiotika ante portas“  
Symposium 3 des 13. Österreichischen Infektionskongresses  
28. März 2019, Brandhof - Saalfelden

#### LITERATUR:

1. Geffers C et al.: Multiresistente Erreger - Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung., *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51(2):104-110. doi:10.1055/s-0041-103348
2. Robert-Koch-Institut: Antibiotika-Resistenz-Surveillance, Multiresistenz. Stand 1. Juli 2015. Adresse: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>. Zuletzt aufgerufen: 2019/05/26.
3. Fachinformation: Vaborem 1g/1g - Plv f.e.Konz.z.Herst.e. Inf-Lsg. Adresse: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1334.htm>. Zuletzt aufgerufen: 2019/07/03.
4. Zhanel GG et al.: Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase Inhibitor Combinations, *Drugs* 2018;78(1):65-98. doi:10.1007/s40265-017-0851-9
5. Jorgensen SCJ und Rybak MJ: Meropenem and Vaborbactam: Stepping up the Battle against Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Pharmacotherapy* 2018;38(4):444-461. doi:10.1002/phar.2092
6. Lapuebla A et al.: Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel beta-Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City, *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(8):4856-4860. doi:10.1128/aac.00843-15
7. Cassini A et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis, *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):56-66. doi:10.1016/s1473-3099(18)30605-4
8. Kaye KS et al.: Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial, *JAMA* 2018;319(8):788-799. doi:10.1001/jama.2018.0438
9. Loutit J et al.: Meropenem-Vaborbactam (M-V) Compared With Piperacillin-Tazobactam (P-T) in the Treatment of Adults With Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), Including Acute Pyelonephritis (AP) in a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial (TANGO 1), *Open Forum Infect Diseases* 2016;3(suppl\_1):Abstract #LB-7. doi:10.1093/ofid/ofw195.07
10. Wunderink RG et al.: Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial, *Infect Dis Ther* 2018;7(4):439-455. doi:10.1007/s40121-018-0214-1
11. Fachinformation: Orbactiv 400 mg - Plv f.e.Konzentrat zur Herst.e. Inf-Lsg. Adresse: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h989.htm>. Zuletzt aufgerufen: 2019/05/26.
12. Zeng D et al.: Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(12). doi:10.1101/cshperspect.a026989
13. Zhanel GG et al.: Oritavancin: mechanism of action, *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 3:S214-219. doi:10.1093/cid/cir920
14. Thalhammer F et al.: Medical Dialogue/ÖGIT-Konsensusstatement: APAT – Ambulante parenterale Antibiotikatherapie, Beilage zur Österreichischen Ärztezeitung Februar 2016 (Unter Patronanz der ÖGIT und der ÖGAM)
15. Boylan CJ et al.: Pharmacodynamics of oritavancin (LY333328) in a neutropenic-mouse thigh model of *Staphylococcus aureus* infection, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1700-1706. doi:10.1128/aac.47.5.1700-1706.2003
16. Allen NE und Nicas TI: Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics, *FEMS Microbiol Rev* 2003;26(5):511-532. doi:10.1111/j.1574-6976.2003.tb00628.x
17. Seral C et al.: Quantitative analysis of gentamicin, azithromycin, tetracycline, ciprofloxacin, moxifloxacin, and oritavancin (LY333328) activities against intracellular *Staphylococcus aureus* in mouse J774 macrophages, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(7):2283-2292. doi:10.1128/aac.47.7.2283-2292.2003
18. Ambrose PG et al.: In vivo activity of oritavancin in animal infection models and rationale for a new dosing regimen in humans, *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 3:S220-228. doi:10.1093/cid/cis001
19. Saravolatz LD und Stein GE: Oritavancin: A Long-Half-Life Lipoglycopeptide, *Clin Infect Dis* 2015;61(4):627-632. doi:10.1093/cid/civ311
20. Billeter M et al.: Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic, *Clin Infect Dis* 2008;46(4):577-583. doi:10.1086/526772
21. Mendes RE et al.: Oritavancin microbiologic features and activity results from the surveillance program in the United States, *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 3:S203-213. doi:10.1093/cid/cir923
22. Corey GR et al.: Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections, *N Engl J Med* 2014;370(23):2180-2190. doi:10.1056/NEJMoa1310422
23. Corey GR et al.: Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study, *Clin Infect Dis* 2015;60(2):254-262. doi:10.1093/cid/ciu778
24. Cada DJ und Baker DE: Oritavancin diphosphate, *Hosp Pharm* 2014;49(11):1049-1060. doi:10.1310/hjp4911-1049
25. Corey GR et al.: Single Intravenous Dose of Oritavancin for Treatment of Acute Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-Positive Bacteria: Summary of Safety Analysis from the Phase 3 SOLO Studies, *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4). doi:10.1128/aac.01919-17
26. Belley A et al.: Evaluation of Oritavancin Dosing Strategies against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates with or without Reduced Susceptibility to Daptomycin in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model, *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(1). doi:10.1128/aac.01873-17
27. Infectious Diseases Society of America: The 10 x, 20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020, *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1081-1083. doi:10.1086/652237
28. Trade KD et al.: Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther* (2016) 5:1-15. DOI 10.1007/s40121-016-0103-4

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- & PublikationsgmbH, Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, E-Mail: [office@medicaldialogue.at](mailto:office@medicaldialogue.at); Geschäftsführung: Karl Buresch; **Redaktion dieser Ausgabe:** Dr. Norbert Hasenöhrli; **Grafik & Design:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** Archiv; Titelbild: shutterstock.com; **Auflage:** 8.100 Stück. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung von Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma A. Menarini Pharma GmbH Österreich AT-AIF-04-08-2019