

## GLİKOPEPTİT VE LİPOPEPTİT ANTİBİYOTİKLER

**Dilek ARMAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA  
darman@gazi.edu.tr

### ÖZET

*Son 10 yılda Gram pozitif patojenlerde yaşanan direnç sorunu yanı sıra tedavide yaşanan güçlükler bu mikroorganizmalara etkili yeni ajanların arayışını getirmiştir. Geliştirilen semisentetik glikopeptit molekülleri arasında vankomisin benzeri oritavansin, derivesi televansin ve teikoplanin derivesi dalbavansin günümüzde araştırmaları süren ve bazı endikasyonlarda onay almış ajanlardır. Ortak özellikleri dirençli suşlara etkinlikleri olmasına karşın aralarında bazı farklılıklar söz konusu olup, bu ajanlar içinde dalbavansin haftada bir doz uygulanabilmesi ile özelleşmektedir. Daptomisin ise siklik lipopeptitlerin ilk üyesi olup farklı etki mekanizması ile özellik göstermektedir. Bu ajanların hepsi deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında araştırılan ya da onaylanmamış ajanlar olup, diğer endikasyonlarda faz III araştırmaları sürmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** dalbavansin, daptomisin, glikopeptit, lipopeptit, oritavansin, televansin

### SUMMARY

#### Glycopeptide and Lipopeptide Antibiotics

*During the last decade clinical therapeutic problems along with resistance problems in Gram positive pathogens have led to search for new agents active against these pathogens. New semisynthetic derivatives, vancomycin like oritavancin and telavancin, and dalbavancin derived from teicoplanin are the agents being investigated or approved for limited indications. Shared properties of these are activity against resistant isolates with somewhat differences. Among them dalbavancin is specified with pharmacokinetic properties allowing once weekly administration. On the other hand daptomycin is a cyclic lipopeptide with unique mechanism of action. All of the above-mentioned agents are investigated or approved for skin and soft tissue infections and phase III trials are ongoing on the other indications.*

**Keywords:** dalbavancin, daptomycin, glycopeptide, lipopeptide, oritavancin, telavancin

### GLİKOPEPTİT ANTİBİYOTİKLER

Glikopeptid antibiyotiklerin ilk örneği vankomisin ilk kez 50 yıl önce klinik kullanıma girmiş ve neredeyse 30 yıl boyunca tek üye olarak kalmıştır. 80'li yılların ortalarında Avrupa'da kullanıma sunulan teikoplanin ile birlikte vankomisin, bugün dünyada klinik kullanımda olan üyelerdir. Ancak glikopeptit antibiyotikler hayvancılıkta büyüme hızlandırıcı olarak yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Enterokoklarda ortaya çıkan glikopeptit direncinin yayılımı ve son olarak da stafilokoklarda ortaya çıkan direnç, son 10 yılda yeni ajanlar için aktif arayışları tetikleyici olmuştur<sup>(1)</sup>. Glikopeptidlerin oldukça kompleks yapıları tümünden sentezlenmesini engelleyen bir durumdur. Hem metisilin

dirençli hem de vankomisin dirençli stafilokoklara ve vankomisin dirençli enterokoklara etkili; hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren; tüm organ ve dokulara yüksek penetrasyon gösterebilen; güvenli ve farmakodinamik, farmakokinetik parametrelerle değerlendirildiğinde de ideal olacak glikopeptit (Tablo 1) geliştirmeye yönelik yapılan araştırmalar sonunda bir seri semisentetik derive üretilmiştir. Bunlar içinde vankomisin derivesi oritavansin, televansin ve teikoplanin derivesi dalbavansin günümüzde araştırmaları süren ve bazı endikasyonlarda onay almış ajanlardır<sup>(2)</sup>.

**Tablo 1:** İdeal glikopeptit özellikleri<sup>(22,30)</sup>.

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Mikrobiyoloji<br/>Gram pozitif bakterilere yüksek etkinlik<br/>MRSA<br/>GRSA<br/>VRE</li><li>• Farmakodinami<br/>Hızlı, konsantrasyona bağlı bakterisidal etki</li><li>• Farmakokinetik<br/>Serbest konsantrasyon için hesaplanacak AUC/MİK değerinin hedef patojenler için uygun olması<br/>Uzun yarılanma ömrü<br/>SSS dahil tüm dokulara yüksek penetrasyon</li><li>• Güvenlilik<br/>Düşük yan etki potansiyeli</li></ul> |
|--|

## ORİTAVANSİN (LY333328)

İkinci kuşak glikopeptit olarak tanımlanan ajanların ilkidir. Eli Lilly tarafından bulunmuş, InterMune tarafından geliştirilmiş; son olarak Targanta Pharmaceuticals tarafından sürümü yapılan bir ajandır<sup>(22,30)</sup>. Kloroeremomisin, 4'-kloro-bifenil-karboksialdehit ile redüktif alkilasyonu sonucu elde edilmiştir<sup>(30)</sup>. Kloroeremomisin de vankomisininden bazı farklılıklar gösteren ve daha potent bir doğal glikopeptittir. Semisentetik bir glikopeptit olup, hidrofobik özellikleri nedeni ile lipoglikopeptit olarak da tanımlanır<sup>(22)</sup>. VISA ve VRSA da dahil glikopeptit duyarlı ya da dirençli Gram pozitif bakterilere in-vitro etkilidir. Glikopeptit dirençli stafilokoklara da duyarlı olanlar kadar etkilidir ve bugüne kadar klinik izolatlarda arasında içinde oritavansine direnç saptanmamıştır<sup>(30)</sup>. Enterokoklara etkinliği vankomisin ve teikoplanininden belirgin şekilde üstündür; MİK değerleri küçük, 1 mg/L'dir. Ancak vanA veya vanB enterokoklarda 8-16 mg/L MİK değerleri ile azalmış duyarlılık gösteren suşlar tanımlanmıştır<sup>(3)</sup>. Penisilin dirençli suşlar da dahil tüm pnömokoklara, oldukça düşük MİK değerleri ile diğer streptokoklara, *Listeria*, *Clostridium* spp. ve korinebakterilere in-vitro etkilidir<sup>(4)</sup>. Gram negatif bakterilere etkili değildir.

Bu mikroorganizmalara hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir<sup>(4,30)</sup>. Duyarlı suşlarında bile vankomisin ve teikoplaninin bakteriyostatik etkili olduğu enterokoklarda oritavansin bakterisidal etkilidir<sup>(22)</sup>. Vankomisin ile 8-24 saatte sağlanacak bakteri sayısında 3-log azalma oritavansin ile 1-8 saatte saptanır. Ancak VRE'ye etkinliği daha yavaştır<sup>(21)</sup>. Etkisi ortam pH'sı ve genel olarak bakterinin üreme fazı ile ilişkili olarak değişiklik göstermez, ancak stasyonier fazdaki enterokoklarda hafif azalabilir; inokulum büyüklüğünden de etkilenir<sup>(3,21,30)</sup>. Konsantrasyona bağlı olarak enterokoklara 2-4 saat; stafilokoklara 8 saatte ulaşabilen postantibiyotik etkisi söz konusudur. Vankomisine benzer şekilde gentamisin ile sinerjistik; ampisilin ile birlikte tam bir sinerjiden söz edilemeye de etkinliği ve enterokoklara

postantibiyotik etkisi artar<sup>(21,31)</sup>.

Farmakokinetik özellikleri teikoplanine benzer. Yüksek proteine bağlanma özelliği yarılanma ömrünün uzun olmasına (18 saat) neden olurken bakterisidal aktivite ve PAE'sinin azalmasına neden olur<sup>(30)</sup>. Hücre içinde belirgin şekilde birikir ve hücre dışınının 400 katına kadar ulaşabilir.

Tedavisi güç infeksiyonlar için oluşturulan hayvan modellerinden elde edilen sonuçlara göre günde tek doz uygulama ile tavşan MRSA endokardit modelinde ve tavşan pnömokoksik menenjit modelinde günde 3 kez uygulanan vankomisin kadar etkili bulunmuştur<sup>(6,30)</sup>. VRE infeksiyonlarından fare santral venöz kateter infeksiyonunda etkili bulunurken, tavşan endokardit modelinde yüksek serum konsantrasyonları ile dahi vejetasyonda sterilizasyon sağlanamamıştır<sup>(17,30)</sup>. Dirençli mutant seçiminin de önlenememesi vejetasyondaki heterojen ilaç konsantrasyonu ile açıklanmıştır<sup>(30)</sup>. Gentamisin ile kombinasyonu dirençli mutant gelişimini önlemektedir.

MRSA ve diğer Gram pozitif mikroorganizmalarla gelişen komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (DYDİ'de) iki adet faz III araştırmaları tamamlanmış, ruhsat aşamasındadır. 1.5-3 mg/kg, 3-7 gün oritavansin, standart dozda 3-7 gün vankomisin ardından sefaleksil ile tamamlanan 10-14 günlük tedavi kadar etkin bulunmuştur<sup>(23,30)</sup>. Güvenlik profili ile ilgili veriler faz I çalışma sonuçlarından ibaret olup iyi tolere edildiğini göstermektedir; ancak hücrede muhtemelen akümülyasyonu ile ilgili olarak lipit birikimine neden olabilmektedir.

Komplike DYDİ'de iki adet faz III araştırmaları tamamlanmış, ruhsat aşamasındadır. Bakteremide çalışma sürmektedir. Ancak esas olarak VISA ve VRSA infeksiyonları ya da diğer ajanlardan daha etkin olabildiği klinik endikasyonlarda kullanım alanı söz konusu olacaktır.

Altı gün gibi uzun yarılanma ömrü, günde tek doz uygulamaya olanak sağladığı gibi, yan etkilerin kontrolü ve tedavi sonlandırıldıktan sonra subterapötik konsantrasyonlar söz konusu olabileceğinden direnç geliştirme potansiyeli üzerinde tartışılmaktadır.

## DALBAVANSİN

İkinci kuşak lipoglikopeptitler içinde klinikte en fazla yol almış olan dalbavansin (BI-397), Biosearch Italia tarafından bulunmuştur ve Vicuron Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiştir; firmanın satışı ile birlikte Pfizer'a geçmiştir<sup>(22)</sup>.

Doğal bir glikopeptit olan A40926'nın semisentetik derivativesidir<sup>(30)</sup>. A40926 teikoplanine oldukça benzer bir moleküldür. Dalbavansin de teikoplanin gibi vanB enterokoklara etkilidir. Genel olarak stafilokok ve *S.pyogenes*'e vankomisin, teikoplanin ve oritavansinden daha etkili bir antibiyotiktir

(19,22,30). Pnömonoklara da oldukça etkilidir. Vankomisin duyarlı enterokoklara etkinliği teikoplanin ve oritavansine benzer olmakla birlikte glikopeptit dirençli enterokoklara otitavansin kadar etkili değildir. Bu suşlarda MİK<sub>50</sub> değeri teikoplanine göre sadece 4 kat daha düşüktür<sup>(18)</sup>. Sub-MİK konsantrasyonlardaki seri pasajlarda MİK değerlerinde 2-4 kat yükselme gösteren düşük düzeyde dirençli suşlar saptanmıştır<sup>(30)</sup>. Ancak benzer bir durumun in-vivo gerçekleşmesi olasılığı sağlanan serum konsantrasyonları nedeni ile oldukça düşük olduğu gibi başka bir in-vitro çalışmada VRSA ve VISA suşları da dahil direnç gelişimi potansiyelinin düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. Beta-laktam ajanlarla sinerjistik etkilidir.

Bakterisidal etkilidir; MİK/MBK % 30 serum varlığında bile 1'e yakındır<sup>(28)</sup>. Ampisilin ile sinerjistik etkilidir ve bu etkileşim VanA tipi enterokoklar için de geçerlidir. Farmakokinetik-farmakodinamik parametreler serbest fraksiyonu üzerinden hesaplandığında AUC/MİK ve C<sub>max</sub>/MİK değerleri teikoplanine benzer bulunmaktadır. Farmakokinetik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Yarılanma ömrü 9-12 gün olup, sağlıklı gönüllülerde 7 gün boyunca bakterisidal etki sağlanabilmektedir<sup>(5,8)</sup>. Cilt yumuşak doku infeksiyonlarındaki etkinliğinin araştırıldığı çalışmada 1000 mg ilk dozdan sonraki idame konsantrasyonu 30.4 mg/L; 500 mg ikinci dozdan 12 gün sonra ise 21.2 mg/L olarak belirlenmiştir<sup>(24)</sup>. Her ikisi de serum bakterisidal aktivitesini sağlamak için gereken 20 mg/L sınırının üzerinde değerlerdir<sup>(8)</sup>. Karaciğer yetmezliği ile farmakokinetik parametrelerde değişiklik olmamakta, renal yetmezlikten minimal etkilenmektedir<sup>(5)</sup>. Hafif renal yetmezlikte doz değişikliği gerekmemektedir.

Glikopeptit duyarlı Gram pozitif ve GISA suşları ile hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar umut vericidir. PRSP ve MRSA ile fare poş infeksiyonu modelinde, tek doz uygulama ile bakteriyel azalma sağlanmaktadır<sup>(5)</sup>. MRSA ve GISA ile endokardit modelinde ve stafilokok, streptokok ve enterokok sepsisinde vankomisin ve teikoplaninden üstün olduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>.

Faz II çalışmaya ait ilk veriler 2 doz uygulama ile (1. gün 1000 mg ve 8. gün 500 mg), MSSA ve MRSA'ya bağlı

DYDİ'de 7-21 gün süreli karşılaştırma tedavilerinden (klindamisin, seftriakson, vankomisin veya sefazolin) daha yüksek olma eğilimindedir<sup>(24)</sup>. Komplike DYDİ'de linezolid ile benzer etkinlik oranları saptanmıştır<sup>(16)</sup>.

Kateter ilişkili bakteriyemide gerçekleştirilen faz II, açık etiketli çalışmada 2 doz dalbavansin, 14 günlük vankomisin tedavisi ile karşılaştırılmış ve % 87 başarı oranı ile vankomisinden belirgin olarak üstün bulunmuştur (% 95 GA: 73.2-100)<sup>(23)</sup>. Aynı çalışmada ortaya çıkan yan etkiler genelde hafif nitelikte ve karşılaştırma ilacı ile benzer oranlardadır.

Fare ve köpeklerde, insanda uygulanandan çok daha yüksek bolus dozlarla gerçekleştirilen çalışmalarda iyi tolere edildiği görülmüştür. Faz I ve faz II çalışmalarda kullanılan etkin dozlarda da belirgin bir yan etki gösterilmemiştir<sup>(24,28)</sup>.

Dalbavansin, genel olarak teikoplanine benzer ancak KNS'ye daha etkili olup yüksek serum düzeyleri ile daha iyi bir farmakodinamik etki sağlamak ve haftada bir doz uygulaması ile iki haftalık tedaviye olanak sağlama ile üstünlük göstermektedir. Son özelliği ayaktan tedaviye olanak sağlamaktadır.

## TELAVANSİN

Telavansin (TD 6424), bir diğer ikinci kuşak lipoglikopeptit molekülüdür. Geniş bir yelpazedeki Gram pozitif bakteriye in-vitro etkilidir. Transglikozilaz aktivitesini inhibe ederek hücre duvar sentezini inhibe etmesinin yanı sıra, hücre membran potansiyelini değiştirerek permeabilite değişikliğine yol açar. Sinerjistik çalışan bu mekanizmalar ile geniş yelpazede Gram pozitif bakteriye hızlı bakterisidal etkilidir. Diğer glikopeptitlerden farklı olarak, konsantrasyona bağlı etki gösterir. VRE dahil enterokok suşlarına, VRSA dahil stafilokoklara, streptokok ve pnömonoklara etkilidir. Vankomisine oranla oldukça uzun bir postantibiyotik etki süresi söz konusudur. İn-vitro stafilokokkal biyofilm modelinde diğer glikopeptitlerden çok daha belirgin bakteriyel azalma olduğu, GISA suşları dahil, gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Hayvan modellerinde bakterisidal etkisi vankomisine göre MRSA'da

**Tablo 2:** Glikopeptitlerin farmakokinetik özellikleri<sup>(22)</sup>.

| Parametre                  | Vankomisin<br>15 mg/kg | Teikoplanin<br>6 mg/kg | Oritavansin<br>3 mg/kg | Dalbavansin<br>15 mg/kg |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Pik konsantrasyon (mg/L)   | 20-50                  | 43                     | 31                     | 300                     |
| İdame konsantrasyon (mg/L) | 5-12 (24 saat)         | < 5 (24 saat)          | 1.7 (24 saat)*         | 40 (168 saat)           |
| Proteine bağlanma (%)      | 10-55                  | 90                     | 90                     | 98                      |
| Dağılım hacmi (L/kg)       | 0.3                    | 0.9-1.6                |                        | 0.16                    |
| Yarılanma ömrü (saat)      | 4-8                    | 83-168                 | 360                    | 257                     |
| Klirens (L/saat/kg)        | 0.058                  | 0.011                  |                        | 0.0006                  |
| Renal ekskresyon (%)       | 80-90                  | 80                     | 14 günde <5*           | 42                      |
| AUC (hesaplanan)(mg.sa/L)  | 260                    | 550                    | 152                    | 23250                   |

\* Üretici firma bilgisi, InterMune Inc.

5-30; MSSA'da 16-40 kat fazla bulunmuştur<sup>(15)</sup>. *Actinomyces* spp, *Lactobacillus* spp. dahil çok sayıda anaerob Gram pozitif bakteriye de in-vitro düşük konsantrasyonda etkili bulunmuştur (14).

Sağlıklı gönüllülerde artan dozlar ile yapılan çalışmalar 7.5 g/kg dozun 30 dk infüzyonu ile 96.7 mg/L tepe konsantrasyonu sağlanmış; kararlı serum düzeyine 3-4. günde ulaşılmış; bu sırada AUC 700 mg.h/ml bulunmuştur. Yarılanma ömrü bu dozda 6.9 saat iken 15 mg/kg dozda 9.1 saat olarak bulunmuştur<sup>(25)</sup>. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar en iyi aktivite göstergesi PK/PD parametresinin AUC/MİK olduğunu göstermektedir<sup>(15)</sup>.

Hayvan modellerinde yapılan çalışma, televansin etkinliğinin konağın immün durumundan etkilenmediğini gösterse de immünkompromise hayvan ve endokardit modelinde minimal doz değişikliği gerekmiştir<sup>(15,20)</sup>.

Komplike deri-yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisin/oksasilinle karşılaştırılmıştır. Randomize, çift kör, ve çok merkezli gerçekleştirilen bu faz II çalışmada 167 hasta yer almış ve günde tek doz 7.5 mg/kg televansin ile % 82 klinik düzelmeye ve % 84 bakteriyel eradikasyon sağlanarak en az standart tedaviler kadar etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(29)</sup>. Kateter ilişkili bakteriyemi ve nozokomiyal pnömonide faz III çalışmaları sürmektedir.

## LİPOPEPTİT ANTİBİYOTİKLER

### DAPTOMİSİN

ABD'de 2003 yılı sonunda DYDİ endikasyonunda kullanıma giren, siklik lipopeptit sınıfının ilk üyesidir. Etkisini bakteri hücre duvarına bağlandığında hızla membran depolarizasyonu ve hücreden potasyum pompalanmasını sağlayarak gösterir. Ardından protein, DNA ve RNA sentezlerinin bozulması sonucu hücre ölümü gerçekleşir<sup>(27)</sup>. Vankomisine dirençli suşlar da dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızla bakterisidal etki gösterir, enterokok suşlarının inhibisyonu için biraz daha yüksek konsantrasyonları gereklidir<sup>(10)</sup>. Etkinliğinin in-vitro olarak gösterilebilmesi için ortama 45-55 mg/L Ca<sup>++</sup> eklenmesi gereklidir<sup>(12)</sup>. Stafilokok ve enterokok suşları üzerine doza bağlı olmak üzere 1-6 saatlik postantibiyotik etkisi söz konusudur. Yirmidört saatte % 99 bakteri ölümü ile gösterilen hızlı bakterisidal etkisi endokardit vejetasyon modelinde durağan fazdaki bakteriler için de geçerlidir<sup>(27)</sup>. Laboratuvar ve klinik çalışmalarda direnç gelişimi çok nadir bildirilmiştir<sup>(10,26,27)</sup>.

Konsantrasyona bağlı etki gösterir ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar etkinlik değerlendirmesi için geçerli, parametrenin AUC/MİK olduğunu göstermektedir<sup>(7)</sup>. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda 4 mg/kg i.v. 30 dakikalık infüzyon sonunda tepe konsantrasyonu 54.7 mg/L'ye

ulaşılmakta; 1. günde AUC 425 mg.h/L olarak saptanmaktadır. Ortalama idame serum düzeyi 6.37 olup 7-14 günlük tedavi için akümülyasyon indeksi 1.2 olarak belirlenmiştir<sup>(9)</sup>. Serum proteinlerine bağlanma oranı % 92'dir, bu nedenle yarılanma ömrü 7.5-8 saat ve inflamatuvar sıvıda sağlanan AUC değerleri seruma göre düşük olmaktadır. Esas olarak böbreklerle değişmeden elimine olmaktadır. Kreatin klirens 30-80 mg/L olan hastalarda farmakokinetik parametrelerde değişiklik saptanmaz ancak ağır renal yetmezlikte yarılanma ömrü 29 saate kadar uzadığından doz ayarlaması gereklidir<sup>(10)</sup>. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği gerektirmez ancak, ağır yetmezlikte araştırılmamıştır.

İki ayrı çalışmada DYDİ'de vankomisin ve semisentetik penisilinlerle karşılaştırılmış ve benzer oranlarda etkin bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Pnömoni olgularındaki etkinliğin değerlendirildiği çalışmada düşük etkinlik nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Pnömonide etkin olmamasında bronşiyal-alveolar yüzey sıvısı ve akciğer parankiminde ulaştığı düşük düzeylerin yanı sıra olası surfaktana bağlanma özelliği de etkili gibi görülmektedir<sup>(1)</sup>. Uygulama dozu DYDİ'de 4 mg/kg'dır. Endokardit ve bakteriyemide 6-8 mg/kg dozlarda araştırmalar sürmektedir.

Genel olarak iyi tolere edilirse de klinik öncesi çalışmalar rabdomiyolize neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle klinik çalışmalar sırasında yapılan serum CPK düzeyinin izlemi ile ancak % 2.8 CPK düzey yüksekliği görüldüğü bildirilmiştir<sup>(10,27)</sup>.

Maliyet, klinik endikasyon kısıtlılığı, endikasyona uygun oral formun bulunmaması, pulmoner penetrasyon zayıflığı ve rabdomiyoliz en önemli dezavantajları olarak görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Anstead GM, Owens AD: Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17 (6):549-55.
2. Arbeit RD, Maki D, Tally FP et al: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections, *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673-81.
3. Arthur M, Depardeiu F, Reynolds P et al: Moderate level resistance to glycopeptide LY333328 mediated by genes of vanA and vanB clusters in enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):1875-80.
4. Biavasco F, Vignaroli C, Lupidi R et al: In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(10):2165-72.
5. Buckwalter M, Dowell JA: Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide, *J Clin Pharmacol* 2005;45(11): 1279-87.
6. Cabellos C, Fernandez A, Maiques JM et al: Experimental study of LY333328 (oritavancin), alone and in combination, therapy of cephalosporin-

- resistant pneumococcal meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(6):1907-11.
7. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P et al: Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(3):405-11.
  8. Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M et al: Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide, *J Antimicrob Chemother* 2005;55 (Suppl 2):25-30.
  9. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF et al: Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1318-23.
  10. Fenton C, Keating G M, Curran MP: Daptomycin, *Drugs* 2004;64 (4): 445- 55.
  11. Flamm RK: Dalbavancin demonstrates a low potential for in vitro selection of resistance in staphylococci, 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. C1-140816, Washington (2005).
  12. Fucs PC, Barry AL, Brown SD: Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38(1):51-8.
  13. Gander S, Kinnaird A, Finch R: Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model, *J Antimicrob Chemother* 2005;56 (2):337-43.
  14. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV et al: In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (td-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp., *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2149-52.
  15. Hegde SS, Reyes N, Wiens T et al: Pharmacodynamics of telavancin (td- 6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):3043-50.
  16. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E et al: Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1407-15.
  17. Lefort A, Saleh-Mghir A, Garry L et al: Activity of LY333328 combined with gentamicin in vitro and in rabbit endocarditis due to vancomycin-susceptible or -resistant *Enterococcus faecalis*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3017-21.
  18. Lin G, Credito K, Ednie LM, Appelbaum PC: Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(2):770-2.
  19. Lopez S , Hackbarth C, Romano G: In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide, *J Antimicrob Chemother* 2005;55 (Suppl 2):21-4.
  20. Madrigal AG, Basuino L, Chambers HF: Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3163-5.
  21. Mercier RC, Houlihan HH, Rybak MJ: Pharmacodynamic evaluation of a new glycopeptide, LY333328, against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(6):1307-12.
  22. Pace JL, Yang G: Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class, *Biochem Pharmacol* 2006;71(7): 968-80.
  23. Raad I, Darouiche R, Vazquez J: Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens, *Clin Infect Dis* 2005;40(3):374-80.
  24. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP et al: Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections, *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1298-303.
  25. Shaw JP, Seroogy J, Kaniga K et al: Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity, and safety of telavancin in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(1):195-201.
  26. Skiest DJ: Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin, *J Clin Microbiol* 2006;44(2):655-6.
  27. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP: Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections, *Antimicrob Chemother* 2005;55(3):283-8.
  28. Steiert M, Schmitz FJ: Dalbavancin, *Curr Opin Invest Drugs* 2002;3 (2):229-33.
  29. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK et al: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria, *Clin Infect Dis* 2005;40(11): 1601-7.
  30. van Bambeke F, van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens P: Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives, *Drugs* 2004;64(9):913-36.
  31. Zelenitsky SA, Booker B, Laing N, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG: Synergy of an investigational glycopeptide, LY333328, with once-daily gentamicin against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a multiple-dose, in vitro pharmacodynamic model, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):592-7.