

TİGESİKLİN

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR
sercan.ulusoym@ege.edu.tr

ÖZET

Tigesiklin, Gram pozitif, Gram negatif, anaerop ve atipik bakterilere, ayrıca metisiline dirençli Staphylococcus aureus, vankomisine dirençli enterokoklar, penisiline dirençli Streptococcus pneumoniae gibi dirençli bakterilere etkili, geniş spektrumlu, glisilsiklinler grubundan yeni bir antibiyotiktir. Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu efluks ve ribozomal korunma gibi her iki tip direnç genlerini taşıyan kökenlere de etkilidir. Klinik çalışmalarda tigesiklinin genellikle iyi tolere edildiği, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile komplike intra-abdominal infeksiyonlarda etkili olduğu gözlenmiştir. Tigesiklinin sadece intravenöz formu mevcut olup, günde iki kez uygulanır.

Anahtar sözcük: tigesiklin

SUMMARY

Tigecycline

Tigecycline, is a novel broad-spectrum glycycline antibiotic, which has activity against a broad range of Gram-positive, Gram-negative, atypical, anaerobic and antibiotic resistant bacteria including methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci and penicillin resistant Streptococcus pneumoniae. This drug is active against strains that carry any of the two major types of tetracycline resistance genes for ribosomal protection and efflux-mediated resistance. In clinical trials, tigecycline appears to be generally well tolerated, safe, and effective in treating complicated skin and soft tissue, as well as complicated intra-abdominal infections. Tigecycline is only available as an intravenous preparation, and is administered twice daily.

Keyword: tigecycline

Glisilsiklinler, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analoglarıdır. Tigesiklin, glisilsiklinler adı verilen bu yeni antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki 9 pozisyonunda yapılan N-alkyl-glycylamido modifikasyonu bu yeni moleküle çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Yapısal olarak tigesiklin, minosiklinin semisentetik bir derivativesidir. Ancak, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır (2,3,7). Bakterilerde tetrasiklin direncinden sorumlu iki farklı genetik mekanizmaya (ribozomal korunma ve efluks mekanizmaları) karşı dirençli olması en önemli özelliğidir. Tigesiklinin, bu özelliği, 9 pozisyonundaki modifikasyonun sağladığı üç boyutlu engellemeye bağlanmaktadır(2,3,6).

Tigesiklin bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe eden tek antibiyotik grubudur. Tigesiklin, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve amino-acyl transfer RNA'nın hedefine girişini engelleyerek etkisini gösterir. Böylece

protein sentezi engellenir ve bakteriyel üreme durur(2,3,6,7,8).

Etki spektrumu

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplara dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahiptir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakteriler de etki alanına girmektedir(1-4,6,7).

Tigesiklinin in-vitro etkinliği 1997-2004 yılları arasında yapılan çok sayıda çalışmada ve çok sayıda klinik izolat ile araştırılmıştır. Test edilen tüm stafilokok kökenleri 2 mg/L ve altındaki tigesiklin konsantrasyonlarında inhibe olmuştur. MSSA ve MRSA kökenlerine karşı tigesiklinin MİK90 değerleri sırasıyla 0.12 ve 0.25 mg/L olarak bulunmuştur. Metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus epidermidis*

kökenleri için MİK90 değerleri iki grup için de 0.5 mg/L olarak saptanmıştır. Penisiline duyarlı, orta düzey dirençli ve yüksek düzey dirençli tüm *S.pneumoniae* kökenleri için tigesiklinin MİK90 değerleri 0.06 mg/L olarak saptanmıştır. *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* dahil tüm streptokoklar için tigesiklin MİK90 değerleri 0.06 mg/L olarak bulunmuştur. Tigesiklin tüm enterokok türlerine karşı aktif olup, vankomisine duyarlı ve dirençli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türleri için MİK90 değerleri 0.12 mg/L'dir⁽²⁾.

Tigesiklin enterik Gram negatif bakteriler ve non-fermentatif bakteriler dahil bir çok Gram negatif bakteriye karşı çok iyi in-vitro etkinliğe sahiptir. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* kökenleri için MİK90 değerleri 0.5 mg/L olarak bulunmuştur. AmpC ve GSBL pozitif kökenler dahil olmak üzere *K.pneumoniae* kökenlerine karşı MİK90 değerleri 2 mg/L olarak saptanmıştır. *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae* için MİK90 değerleri sırasıyla 1 ve 0.5 mg/L'dir. *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* için tigesiklinin MİK90 değerleri 2 mg/L olarak saptanmıştır. Tigesiklinin *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkinliği ise daha düşüktür. Bu bakteri için MİK90 değeri 16 mg/L olarak saptanmıştır. Solunum yolu patojenlerinden *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* için MİK90 değerleri sırasıyla 0.5 ve 0.12 mg/L olarak belirlenmiştir⁽²⁾.

Tigesiklin ayrıca, peptostreptokoklar, *Clostridium* türleri, *Prevotella* türleri ve bir çok *Bacteroides* türü dahil olmak üzere Gram pozitif ve negatif anaerob bakterilere karşı da in-vitro etkinliğe sahiptir. Bunların dışında *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*'ye karşı in-vitro etkinliği gösterilmiştir. Hızlı üreyen mikobakterilere karşı etkili olduğu bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır^(2,7,8).

The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışması 2004 yılında ABD'de farklı coğrafi bölgelerden soyutlanmış 3989 Gram negatif ve Gram pozitif klinik kökenin incelendiği ve tigesiklinin 13 farklı antibiyotikle in-vitro etkinliğinin karşılaştırıldığı yeni bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tigesiklin, *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı imipenem kadar etkili bulunmuştur. Aynı çalışmada tigesiklinin metisilin ve vankomisin duyarlılığına bakılmaksızın *S.aureus* kökenlerine ve enterokoklara, penisilin duyarlılığına bakılmaksızın pnömokoklara etkinliğinin çok iyi olduğu sonucuna varılmıştır⁽¹⁾.

Tigesiklinin aktivitesi oksijenden etkilendiğinden aerob bakteriler için duyarlılık testlerinin taze (12 saati geçmeyecek şekilde) Mueller-Hinton sıvı besiyerinde, anaerob bakteriler içinse *Brucella* agarında standart dilüsyon testleri kullanılarak yapılması gerekmektedir. Disk difüzyon testi için 15 mikrogramlık diskleri kullanılmaktadır. 19 mm ve üzerindeki zon çapına sahip olan kökenler duyarlı, 14 mm ve altı ise dirençli olarak kabul edilir. Dilüsyon testlerinde ise MİK

değeri 2 mg/L ve daha düşük olan kökenler duyarlı, 8 mg/L ve üstündeki değerler dirençli olarak kabul edilir⁽²⁾.

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Tigesiklin; enterokoklar, stafilokoklar, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etki gösterir. *S.pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir^(6,7). İn-vitro çalışmalarda 3 mg/kg tigesiklin dozundan sonra *S.pneumoniae* için 8.8 saat, *E.coli* için 4.9 saat süren post-antibiyotik etkiye (PAE) sahip olduğu gösterilmiştir. Yarılanma ömrü 36 saat olup, proteinlere % 68 oranında bağlanır. Hemen tüm vücut sıvılarına iyi dağılım gösterir. Tigesiklin belirgin olarak vücutta metabolize olmaz. Çok yavaş olarak dışkı ile atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. İleri dönem hariç, karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmez. Yaş ve cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir^(2,3,6,7,8). Klasik tetrasiklinlerden farklı olarak sadece intravenöz yoldan uygulanmaktadır. İnfüzyon süresi bir saattir. Günlük doz iki defada uygulanmakla beraber, uzun yarılanma ömrü ve PAE'si nedeniyle günde tek doz kullanılabileceğinin olası olduğunu düşünenler vardır^(3,6).

Klinik kullanımı

Tigesiklinin iki tane faz II, bir tane faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Biri komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (KDYDİ), diğer komplike intraabdominal infeksiyonlarda (KİAİ) olmak üzere iki faz II çalışması bulunmaktadır. KDYDİ çalışmasında 25 ve 50 mg'lık iki farklı tigesiklin dozunun klinik ve mikrobiyolojik etkinlikleri, farmakokinetik özellikleri ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada 160 hospitalize hasta tigesiklinin her 12 saatte bir 25 mg ve 50 mg (başlangıçta sırasıyla 50 ve 100 mg yükleme dozunu takiben) dozları için randomize edilmişlerdir. 50 mg doz uygulanan hastalarda tedavi sonu klinik kür ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları, 25 mg doz uygulanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla klinik kür % 85 - % 78, mikrobiyolojik eradikasyon % 74 - % 62). Bulantı ve kusma en sık raslanan yan etkiler olarak göze çarpmıştır^(8,9).

KİAİ çalışmasında 111 hastaya 100 mg İV yükleme dozunu takiben 50 mg/gün, 14 gün süre ile tigesiklin uygulanmıştır. Tedavi sonu gerek klinik kür, gerekse mikrobiyolojik eradikasyon oranları, % 75.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da bulantı ve kusma en sık görülen yan etkiler olmuştur⁽⁵⁾.

Tigesiklinin, KDYDİ'da vankomisin ve aztroenam kombinasyonu ile karşılaştırıldığı faz III çalışmasında klinik etkinlik yönünden eşdeğer olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. İlk olarak 15 Haziran 2005 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı almıştır.

Yan etki

Üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında tigesiklinin en önemli yan etkisi bulantı ve kusma olarak belirlenmiştir^(5,9,10). Ancak, daha önemlisi bu yan etkinin hiçbir hastada tedavinin yarıda bırakılmasına neden olmamasıdır. Bir tane tigesikline bağlı olması muhtemel *Clostridium difficile* enfeksiyonu bildirilmiştir. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. 18 yaş altında ve laktasyonda kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Amfoterisin-B, klorpromazin metilprednizolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır⁽⁴⁾.

Prelinik çalışmaların sonuçlarına göre, tigesiklin ciddi enfeksiyonu olan yatan hastaların intravenöz tedavisi için uygun bir antibiyotik olarak konumlanmaktadır.

Tigesiklin, geniş etki alanı, önemli yan etkilerinin olmayışı ve direnç sorunu nedeniyle tedavisinde sıkıntılar yaşanan ve hastanede yatırılarak tedavisi gereken komplike deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Yapılacak daha fazla sayıda çalışma ile başka endikasyonlarda da kullanılabilmesi düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM et al: In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program;2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):173-9.
2. Bradford PA: Tigecycline: A first in class tygecycline, Clin Microbiol Newsletter 2004;26(21):163-8.
3. Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM: Tigecycline: An investigational glycylyccline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, Clin Therapeutics 2005;27(1):12-22.
4. <http://www.tygacil.com>
5. Murray J, Wilson S, Klein S et al: The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial (Abstract L-739), 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Program and Abstracts p.416, Chicago (2003).
6. Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, Int J Antimicrob Agents 2005;25(3):185-92.
7. Noskin GA: Tigecycline: A new glycylyccline for treatment of serous infections, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):303-14.
8. Pankey GA: Tigecycline, J Antimicrob Chemother 2005;56(3):470-80.
9. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E, Tigecycline 200 Study Group: Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients, Clin Ther 2004;26(5):704-14.
10. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztroenam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial, Int J Infect Dis 2005;9(5):251-61.

