

# Tigesyklin – et nytt antibiotikum

Tigesyklin tilhører en ny klasse antibiotika – glycylysyklinene – som er en videreutvikling fra tetrasyklinerne. Det har effekt overfor grampositive og gramnegative bakterier samt aerobe og anaerobe bakterier, inkludert bakterier som har utviklet resistens mot klassiske tetrasykliner. Selv om preparatet er forbundet med økt tendens til alvorlige bivirkninger, har det en plass i behandlingen av pasienter ved kompliserte infeksjoner av moderat alvorlighetsgrad der andre antibiotika ikke kan anvendes.

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

## Venke Skibeli

[venke.skibeli@legemiddelverket.no](mailto:venke.skibeli@legemiddelverket.no)

## Ingvild Aaløkken

Statens legemiddelverk  
Sven Oftedalsvei 8  
0950 Oslo

## Egil Lingaas

Avdeling for sykehushygiene  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## Tore Midtvedt

Mikrobiologisk og tumorbiologisk centrum  
Karolinska Institutet  
Stockholm

## Claus Ola Solberg

Institutt for indremedisin  
Haukeland universitetssykehus

## Kjetil K. Melby

Mikrobiologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Ullevål  
og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

På grunn av den stadig økende forekomsten av antibiotikaresistente mikroorganismer er behovet for nye antimikrobielle midler større i dag enn noen gang tidligere.

Tidlig i 1990-årene ble det klart at resistensutvikling mot tetrasykliner kunne reduseres ved å modifisere D-ringen i minosylinmolekylet (et tetrasyklin) med en tert-butyl-glycylylamido-sidekjede (fig 1) (1–3). Denne modifikasjonen av minosylinet førte til fremstillingen av en ny klasse antibiotika – glycylysyklinene. I april 2006 ble det første glycylysyklinet – tigesyklin – godkjent for det europeiske markedet, inkludert det norske, for behandling av pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner og kompliserte intraabdominale infeksjoner (1, 4–6). Tigesyklin er vist å være aktiv mot

mikroorganismer som har utviklet resistens mot de klassiske tetrasyklinerne (1–3, 7, 8).

## Materiale og metoder

Artikkelen er basert på dokumentasjon innsendt til European Medicines Agency (EMA) fra søker av markedsføringstillatelsen (1, 9) og et utvalg publikasjoner funnet ved søk i PubMed frem til mars 2010 (2–8, 10–12) valgt ut på grunnlag av forfatterens erfaring i feltet.

## Farmakokinetikk

Tigesyklin gis intravenøst (1, 9). Det utskilles vesentlig uendret via leveren (2, 3, 10). En mindre del utskilles via nyrene. Gjennomsnittlig terminal halveringstid er ca. 42 timer, men varierer mye fra individ til individ. Midlet kan passere blod-hjerne-placenta-barrieren (7). Det elimineres ikke ved dialyse (3). Proteinbindingen er betydelig, 71–89% (2). Serumkonsentrasjonen av tigesyklin er doseavhengig og fordelingen i vevene meget god. Den lange halveringstiden og de høye vevskonsentrasjonene tilsier at midlet er velegnet for behandling av hud- og bløtdelsinfeksjoner og intraabdominale infeksjoner.

## Interaksjoner

Samtidig administrering av tigesyklin og warfarin til friske individer fører til redusert utskilling av R-warfarin (40%) og S-warfarin (23%), og tilsvarende økning av arealet under kurven (AUC) på henholdsvis 68% og 29%, samt betydelig økt INR-verdi (1). På grunn av tigesyklinets beskjedne levermetabolisme, anses faren for interaksjoner med medikamenter som metaboliseres i leveren beskjeden. Det er ikke nødvendig med dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon, men tige-

syklin bør ikke gis til pasienter med alvorlig leversvikt.

## Antimikrobiell virkning og spektrum

Tigesyklin har et bredere antibakterielt spektrum enn klassiske tetrasykliner og virker på tetrasyklinresistente mikroorganismer, meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermidis*, vankomycinresistente enterokokker (VRE), penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae*, bredspektrert betalaktamase (ESBL)-produserende *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*, samt multiresistente *Acinetobacter baumannii* (2, 3, 7–9, 11). Tigesyklin har imidlertid ingen eller bare moderat virkning på artene *Pseudomonas* og *Proteus*.

Tigesyklin og tetrasyklinerne bindes sannsynligvis til samme sted på bakterienes ribosomer og hemmer proteinsyntesen ved å blokkere inkorporeringen av aminosyrer i den voksende polypeptidkjeden (2, 3). Flere studier tyder på at tigesyklin pga. sin lange sidekjede har større affinitet for de ribosomale bindingssetene enn tetrasyklinerne og dermed klarer å opprettholde sin bakteriostatisk effekt.

For gule stafylokokker er det ikke påvist kryssresistens mellom tigesyklin og meticillin eller vankomycin. Andre grampositive kokker, som hvite stafylokker, pneumokokker, streptokokker og enterokokker, er vanligvis fullt følsomme (8). Selv om det er få kliniske data om bruk av tigesyklin ved infeksjoner med *A. baumannii*, artene *Stenotrophomonas* og *Burkholderia*, og disse ofte har en rekke resistensgener, kan tigesyklin

## Hovedbudskap

- Tigesyklin er et nytt antibiotikum med virkning på gramnegative, grampositive, aerobe og anaerobe bakterier
- Midlet gis intravenøst og utskilles primært via gallen
- Indikasjoner er kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner eller kompliserte intraabdominale infeksjoner
- Midlet bør forbeholdes pasienter med kompliserte infeksjoner av moderat alvorlighetsgrad når ingen andre midler kan anvendes
- Tigesyklin tolereres godt, men kan medføre økt risiko for septisk sjokk

også være et terapeutisk alternativ ved infeksjoner med disse mikroorganismene (11).

Tarmfloraen er spesielt utsatt for påvirkning av tigesyklin, siden medikamentet hovedsakelig utskilles til tarmen (12).

**Klinisk effekt**

*Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner*

Godkjenningen av tigesyklin for behandling av pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner bygger i hovedsak på to dobbeltblinde, fase 3-multisenterundersøkelser med til sammen 1 116 pasienter (1, 5, 6). Pasientene hadde underliggende sykdommer som diabetes mellitus, vaskulær insuffisiens eller perifer nerveskade, og mange hadde så dype infeksjoner at de måtte behandles kirurgisk. Pasientene var over 18 år (7% > 74 år), og hadde så alvorlige infeksjoner at sykehusinnleggelse og intravenøs antibiotikabehandling var nødvendig. I begge undersøkelsene ble pasientene randomisert til behandling med enten tigesyklin (initialdose 100 mg intravenøst, etterfulgt av 50 mg intravenøst hver 12. time) eller vankomycin/aztreonam (1 g vankomycin og 2 g aztreonam intravenøst hver 12. time) i inntil 14 dager. Samlet analyse av de to undersøkelsene viste helbredelse hos 82,1% av pasientene i tigesyklingruppen og 86,2% i kontrollgruppen, dvs. ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

*Kompliserte intraabdominale infeksjoner*

Godkjenningen av tigesyklin til behandling av pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner er vesentlig basert på to dobbeltblinde, fase 3-multisenterundersøkelser med til sammen 1 642 pasienter (1, 4). Pasienter med perforert appendisitt med eller uten abscess forekom hyppigst (51% i begge materialer til sammen), fulgt av kolecystitt med empyem, perforasjon eller gangren (14%). Andre pasienter hadde postoperative sårinfeksjoner med abscessdannning, perforerte ventrikel- eller duodenalsår, divertikulitt eller tarmperforasjon med abscessdannning/forurensning. Undersøkelsene omfattet pasienter over 18 år (8% > 74 år). I begge undersøkelsene ble pasientene randomisert til behandling med enten tigesyklin (initialdose 100 mg intravenøst, etterfulgt av 50 mg intravenøst hver 12. time) eller imipenem/cilastatin (500 mg/500 mg intravenøst hver 6. time; dosering justert for vekt og kreatininclearance). Behandlingstiden var 5–14 dager. Analyse av de to undersøkelsene samlet viste 86,1% helbredelse hos pasientene i tigesyklingruppen og 86,2% i kontrollgruppen, dvs. ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

**Bivirkninger og sikkerhet**

Tigesyklin tolereres vanligvis godt, men i de kliniske studiene var det signifikant flere pasienter i tigesyklingruppen som rapporterte kvalme, oppkast, superinfeksjoner, appetittløshet, dyspepsi, tarmperforasjoner, icterus, økt aktivert partiell tromboplastintid

(aPTT), økt protrombintid (PT), økte amylaseverdier, økte verdier ved blod-urea-nitrogen-test (BUN) i serum, bilirubinemi, hypoproteinemi og/eller pneumoni (1).

I de fire fase 3-studiene var også alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger hyppigere hos pasienter i tigesyklingruppen (6,7%) enn i kontrollgruppen (4,6%) (1, 4–6). Signifikant flere pasienter utviklet sepsis/septisk sjokk i tigesyklingruppen enn kontrollgruppen (1,5% mot 0,5%), og flere pasienter i tigesyklingruppen enn i kontrollgruppen døde (2,3% mot 1,6%), selv om forskjellen ikke var signifikant. De fleste dødsfallene forekom hos pasienter med intraabdominale infeksjoner. Dette har medført følgende advarsel i preparatomtalen: Det er begrenset erfaring med bruk av tigesyklin ved behandling av infeksjoner hos pasienter med alvorlige, underliggende sykdommer (1, 9).

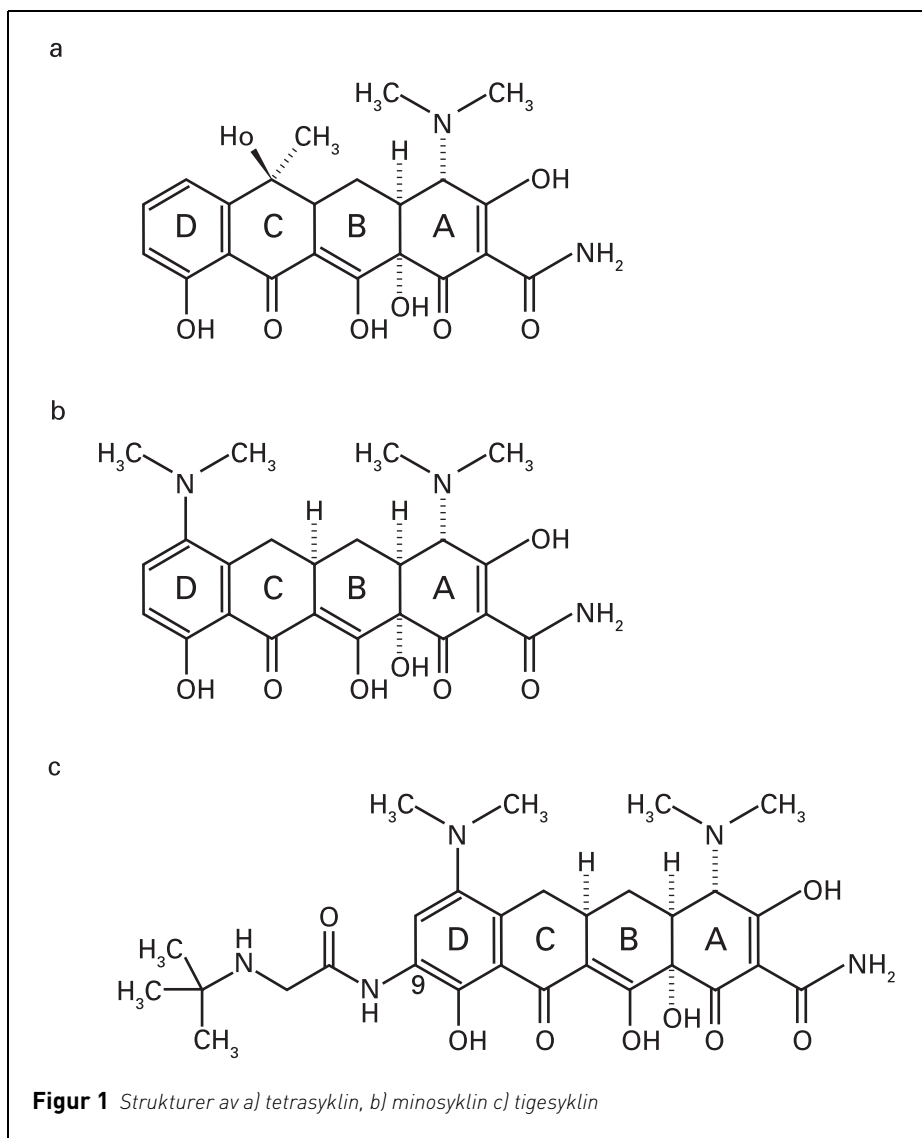
I likhet med alle tetrasyklinene kan tigesyklin også forårsake varig tannskade (misfarging og emaljeskader). Tigesyklin er ikke anbefalt til ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. Det skal heller ikke anvendes av gra-

vide eller ammende med mindre det er strengt nødvendig (9).

**Konklusjon**

Antibiotikaresistente mikroorganismer er et stort helseproblem i de fleste land, og den beskjedne fremstillingen av antibiotika med nye egenskaper de siste 20–25 årene har i betydelig grad bidratt til å øke resistensproblemet. Det er derfor positivt at et nytt antibiotikum med bredt antibakterielt spektrum er tilgjengelig for behandling både av pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner og kompliserte intraabdominale infeksjoner. For å bevare bakterienes følsomhet overfor tigesyklin lengst mulig bør medikamentet forbeholdes behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av bakterier som er resistente mot vanlig antibiotika. Fordi det ble observert en økning i septisk sjokk og tendens til høyere dødelighet hos pasienter med meget alvorlige, kompliserte infeksjoner, bør medikamentet heller ikke brukes for de mest alvorlige infeksjonene.

Midlet har i tillegg en del bivirkninger som tilsier forsiktig bruk.



Figur 1 Struktur av a) tetrasyklin, b) minosyklin c) tigesyklin

*Oppgitte interessekonflikter: Ingvild Aaløkken har vært ansatt i AstraZeneca. Kjetil Melby har mottatt reisestøtte fra AstraZeneca til en konferanse om infeksjonssykdommer og mikrobiologi. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.*

### Litteratur

1. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) – Tygacil. [www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tygacil](http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tygacil) [30.7. 2010].
2. Doan T-L, Fung HB, Mehta D et al. Tigecycline: A glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006; 8: 1079–106.
3. Peterson LR. A review of tigecycline – the first glycylicycline. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (suppl 4): S215–22.
4. Oliva ME, Rekha A, Yellin A et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 88.
5. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 5): S341–53.
6. Breedt J, Teras J, Gardovskis J et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4658–66.
7. Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. Tigecycline: A novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 965–72.
8. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylicycline. *Drugs* 2005; 65: 1317–36.
9. Legemiddelverket. Legemiddelsøk. Tygacil (tigecyclin). [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) [27.5.2010].
10. Barbour A, Schmidt S, Ma B et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 575–84.
11. Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 583–5.
12. Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3375–80.

*Manuskriptet ble mottatt 5.6. 2009 og godkjent 27.5. 2010. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.*