

Tigecycline: achtergronden en klinische toepassing

Tigecycline: background and clinical use

Auteurs	J.W. Mouton en A.M. Horrevorts
Trefwoorden	glycylcycline, huid- en wekedeleninfectie, intra-abdominale infectie, tigecycline
Key words	glycylcycline, intra-abdominal infection, skin and soft tissue infection, tigecycline

Samenvatting

Tigecycline is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse van antimicrobiële middelen, de glycylcyclines. Deze zijn afgeleid van de tetracyclines. Tigecycline is uitsluitend intraveneus toe te dienen. Na een oplaaddosis van 100 mg is de standaarddosering 50 mg tweemaal daags. Het spectrum van tigecycline is breed, maar kent een paar lacunes. Het betreft een aantal *Enterobacteriaceae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Het indicatiegebied is voornamelijk (ernstige) huid- en wekedeleninfecties en (ernstige) intra-abdominale infecties. Er is nog nauwelijks kruisresistentie beschreven. Hierdoor is tigecycline mogelijk een alternatief in geval van resistentie voor andere middelen.

(*Tijdschr Infect* 2007;2:131-6)

Summary

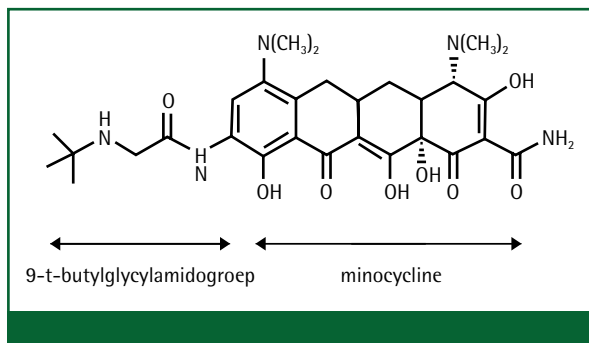
Tigecyclin is the first member of a new class of antimicrobial agents, the glycylcyclines, derived from the tetracyclines. The drug is for intravenous use only, 50 mg twice daily after a loading dose of 100 mg. Tigecyclin has a broad spectrum of activity but is notably less active against several members of the *Enterobacteriaceae* class and *Pseudomonas aeruginosa*. It is approved for complicated skin and soft tissue infections as well as complicated intra-abdominal infections. Cross resistance is barely seen yet. Tigecyclin is therefore a promising alternative in case of multiresistant strains.

Inleiding

Enkele maanden geleden is door de European Medicines Agency (EMA) tigecycline (Tygacil®) geregistreerd voor de Europese Unie.¹ Tigecycline is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse van antimicrobiële middelen, de glycylcyclines, die afgeleid zijn van de tetracyclines. Naar aanleiding van deze registratie worden de eigenschappen en toepassingen van tigecycline in dit artikel besproken. Tigecycline heeft een relatief breed spectrum en is geregistreerd voor (ernstige) huid- en wekedeleninfecties en (ernstige) intra-abdominale infecties, zoals peritonitis.

Ontwikkeling

De tetracyclines, de voorlopers van de glycylcyclines, behoren tot een van de oudst bekende klassen van antimicrobiële middelen. Benjamin Duggar van de firma Wyeth ontdekte de tetracyclines als een product van *Streptomyces aureofaciens*. De eerste beschrijvingen van de klasse dateren uit 1945. De tetracyclines worden in Nederland nog veel gebruikt. Tigecycline kent een lange ontwikkelingsgeschiedenis.² Deze begon in 1988 met als doel het ontwikkelen van een gemodificeerd tetracycline. Dit zou niet alleen actiever moeten zijn, maar ook beter bestand tegen de bestaande resistentiemechanismen. Na een aantal



Figuur 1. Structuur van tigecycline. Tigecycline is afgeleid van minocycline (in de figuur rechts, gekenmerkt door de tetracyclische structuur) door het toevoegen van een 9-*t*-butylglycylamidogroep.

jaren van ontwikkeling werd in 1997 een preparaat geselecteerd dat veelbelovend genoeg leek om verder te ontwikkelen. Het duurde vervolgens nog bijna 10 jaar voor tigecycline kon worden geregistreerd, waarmee nog maar eens wordt aangegeven hoe lang de ontwikkeling van een antimicrobieel middel kan duren.

Structuur, werkingsmechanisme en in-vitroactiviteit

De glycylicyclines zijn afgeleid van de tetracyclines door toevoeging van een grote restgroep op de 9-positie aan het cyclische skelet. Door de additie van deze 9-*t*-butylglycylamidogroep is tigecycline een afgeleide van minocycline (zie *Figuur 1*). Deze butylglycylamidogroep bleek essentieel in het overkomen van de 2 belangrijkste resistentiemechanismen tegen de tetracyclines, namelijk actieve efflux uit de bacteriële cel en veranderingen van de aangrijpingspunten op ribosomaal niveau.

Het werkingsmechanisme van tigecycline is redelijk goed opgehelderd.³ Door binding aan de 30S- en de 70S-subunit van het ribosoom wordt de eiwitsynthese geremd.

Wat het spectrum betreft zijn grampositieve micro-organismen gevoeliger dan gramnegatieve micro-

organismen. Voor stafylokokken en streptokokken is de minimaal remmende concentratie (MRC) 0,5 mg/l of lager. De MRC voor *Escherichia coli* ligt relatief lager dan die voor de meeste andere *Enterobacteriaceae*. Dit geldt niet voor *Proteus* speciës (spp), *Morganella* spp. en *Providencia* spp. De MRC's van deze 3 speciës zijn 4 mg/l of hoger en daarmee vallen ze buiten het indicatiegebied van tigecycline. Dit kan van belang zijn bij de keuze van blinde therapie. *Pseudomonas aeruginosa* is intrinsiek resistent.

Tigecycline is actief tegen de meeste anaëroben, hoewel de gevoeligheid van *Bacteroides* spp. relatief lager is.⁴⁻⁷ De betekenis hiervan is echter vooralsnog onduidelijk.⁸ Indien in het laboratorium een microdilutiegevoeligheidsbepaling wordt verricht, is het van belang gebruik te maken van vers medium en/of van een zuurstofreductor. Als dit niet gebeurt, dan kan voor de MRC een te hoge waarde worden gevonden.⁹

Farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen

De klinische activiteit van tigecycline, dat wil zeggen de bestudering van de relatie tussen het concentratie-tijdprofiel en de antimicrobiële activiteit, is in eerste instantie op kleine schaal onderzocht in een proefdiermodel.¹⁰ De resultaten waren niet conclusief, hoewel er een relatie leek te bestaan tussen de AUC/MRC-ratio en het effect. AUC staat hier voor 'area under the curve' (oppervlakte onder de tijd-concentratiecurve) en de MRC voor het te bestrijden micro-organisme. Eenzelfde relatie werd gevonden tussen de dagdosis/MRC-ratio, wat ook volgt uit het nagenoeg lineaire verband tussen de dosis en de AUC. Gaandeweg waren echter humane studies gestart met het middel. Tot dan toe was van nieuwe middelen de relatie tussen de expositie en de effectiviteit meestal redelijk goed bekend voor aanvang van de humane studies, zoals bijvoorbeeld van daptomycine.^{11,12} Deze relatie is van belang, omdat aan de hand van de expositie-effectiviteitsrelaties adequate doseringsschema's kunnen worden opgesteld voor de humane toepassing.

Kader. Eigenschappen van tigecycline.

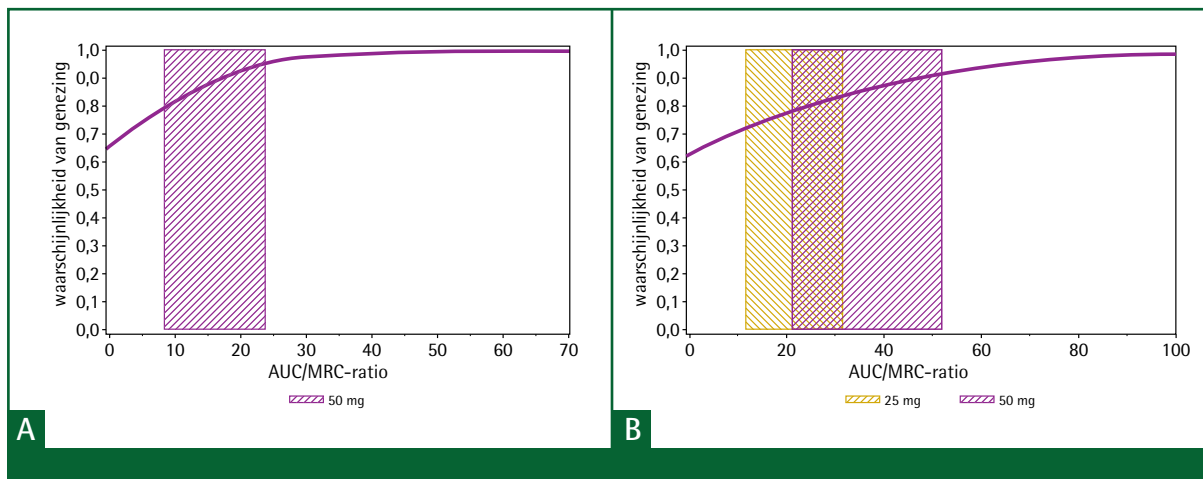
Tigecycline behoort tot de glycylicyclines en is afgeleid van minocycline.

Tigecycline is werkzaam tegen zowel grampositieve als gramnegatieve micro-organismen.

Tigecycline is niet actief tegen *Proteus* speciës, *Providencia* spp., *Morganella* spp. en *Pseudomonas aeruginosa*.

Tigecycline heeft een relatief groot verdelingsvolume van 5-10 l/kg en lage serumconcentraties.

De effectiviteit van tigecycline is gerelateerd aan de 'area under the curve'.



Figuur 2. De relatie tussen de waarschijnlijkheid van genezing voor A. intra-abdominale infecties en B. huid- en weke-deleninfecties na toediening van tigecycline, zoals afgeleid uit fase III klinische studies. De gearceerde gedeelten geven het AUC/MRC-bereik aan voor de doseringen van 25 mg en 50 mg. AUC='area under the curve', MRC=minimaal remmende concentratie.

Door de fabrikant werden de vergelijkende studies tijdens het fase III-onderzoek echter zo opgezet dat deze relatie voor tigecycline goed kon worden onderzocht tijdens deze studies. De kennisachterstand die er op dat moment was - het ontbreken van een dosis-effectrelatie - werd daarmee omgebogen in een voorsprong. Tigecycline is het eerste middel waarbij de tijdens het fase III-onderzoek gevonden dosis-effectrelatie danwel de concentratie-effectrelatie in deze context richtinggevend is geweest bij de registratie van het middel. Dit gold met name voor het vaststellen van klinische breekpunten voor het categoriseren van gevoelig en ongevoelig.⁸ Het initiële gebrek aan kennis verklaart achteraf wel waarom het middel tweemaal daags gedoseerd werd (en wordt). Op basis van de farmacodynamische eigenschappen was een eenmaal daagse dosering logischer geweest.

De farmacokinetiek van tigecycline wordt, net zoals de andere tetracyclines, gekenmerkt door een groot verdelingsvolume tussen 5 en 10 l/kg.¹³⁻¹⁵ Het is niet geheel duidelijk waar tigecycline stapelt, maar waarschijnlijk gebeurt dat met name in het bot.¹⁶ Tigecycline bevindt zich daar in gebonden vorm en van een lokaal hogere effectiviteit door deze lokaal hoge concentraties is geen bewijs. De halfwaardetijd ligt tussen 37 en 67 uur.¹⁷ De concentraties in serum zijn relatief laag, met een AUC in 'steady state' van 3 tot 4 mg x uur/l na een dosering van 50 mg per 12 uur.^{13,15} In blaarstudies waren de concentraties 74% ten opzichte van serum.¹⁵ De expositie van micro-organismen aan tigecycline is derhalve niet bijzonder hoog. Bovendien bedraagt de eiwitbinding ongeveer 80% bij de mens, waardoor de beschikbare vrije fractie van

het middel nog een stuk lager is.¹³ Aangezien de effectiviteit afhankelijk is van zowel de expositie als de MRC van het micro-organisme, is de hoogte van de MRC sterk medebepalend. Tigecycline wordt vooral geklaard door metabolisatie. Slechts 15% wordt teruggevonden in de urine. De metabolieten worden deels in de urine en deels in de feces uitgescheiden.^{18,19} Zoals reeds vermeld zijn de data die verzameld zijn tijdens de fase II- en III-studies, gebruikt om een relatie te kunnen leggen tussen de expositie van het middel en het effect. Omdat het middel initieel 2 indicatiegebieden had, huid- en weke-deleninfecties en intra-abdominale infecties, werden deze apart geanalyseerd. *Figuur 2* laat de relatie zien tussen de AUC/MRC-ratio en het effect voor beide indicaties. Door middel van een statistische techniek, de 'classification and regression tree' (CART)-analyse, kan hieruit bepaald worden welke AUC/MRC-ratio onderscheidend is voor een respons die waarschijnlijk hoger of waarschijnlijk lager ligt. Uit de analyse voor huid- en weke-deleninfecties bleek dat patiënten die een AUC/MRC-ratio van meer dan 12,5 hadden, een significant betere kans op genezing hadden. Hieruit kan afgeleid worden wat het klinische breekpunt zou moeten zijn, gegeven de farmacokinetische eigenschappen en dosering van tigecycline en de MRC-verdeling van de micro-organismen.²⁰

Klinische indicaties en toepassingen

De klinische effectiviteit werd in de registratiestudies onderzocht bij huid- en weke-deleninfecties en intra-abdominale infecties. In de studies naar huid- en

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Tigecycline is geregistreerd voor (ernstige) huid- en wekedeleninfecties en (ernstige) intra-abdominale infecties.
2. De dosering van tigecycline is 50 mg intraveneus 2 dd, na een inlooptijd van 1 uur met een oplaaddosis van 100 mg.
3. Kruisresistentie is nauwelijks beschreven. Tigecycline is daarom toepasbaar als alternatief bij resistentie voor andere middelen.
4. Bij nierfunctiestoornissen en/of hemodialyse is dosisaanpassing niet noodzakelijk. Dit geldt ook bij leverfunctiestoornissen, met uitzondering van Child-Pugh C.

wekedeleninfecties werd tigecycline vergeleken met de combinatie vancomycine en aztreonam.²¹ De studieopzet was zodanig - zoals bij de meeste van dit soort studies - om aan te tonen dat tigecycline niet inferieur was aan het vergelijkende middel. Zowel de microbiologische als de klinische effectiviteit lag tussen 85 en 90% en was vergelijkbaar voor beide behandelingen. Deze percentages zijn goed vergelijkbaar met resultaten uit andere studies met vergelijkbare patiëntengroepen. In de studies naar intra-abdominale infecties werd tigecycline vergeleken met imipenem 4 x 500 mg.²² Om het type patiënten aan te geven: van de 1.382 evalueerbare patiënten had 50% een gecompliceerde appendicitis. De effectiviteit was in beide groepen vergelijkbaar (86%). In alle studies kwamen misselijkheid en braken significant vaker voor in de tigecyclinegroep dan in de controlegroepen.

Omdat tigecycline pas kort geregistreerd is, zijn er nog weinig ervaringen mee. Vooral nog worden vooral de vele mogelijkheden besproken in tal van overzichtsartikelen en productbeschrijvingen: met een zoekopdracht op Pubmed met de zoekwoorden tigecycline en 'treatment' werden 123 hits gevonden, waarvan 56 overzichten (mei 2007). Tigecycline wordt vooral toegepast indien (multi)resistentie tegen andere middelen bestaat, en is onder andere effectief gebleken tegen MRSA-infecties.^{23,24} Met name tegen grampositieve bacteriën zijn de laatste jaren echter een flink aantal alternatieven beschikbaar gekomen, zoals daptomycine en linezolid.

Een mogelijk toepassingsgebied kan een (ernstige) infectie met *Acinetobacter* spp. zijn. Veel *Acinetobacter*-stammen lijken in vitro gevoelig te zijn. Tigecycline zou, gezien het vaak multiresistente karakter

van deze stammen, een welkome aanvulling kunnen zijn op het bestaande arsenaal. Goede klinische data ontbreken echter nog. Tevens zijn inmiddels resistente stammen tijdens de behandeling beschreven.²⁵ Een andere toepassing is het gebruik van tigecycline bij multiresistentie, zoals bijvoorbeeld bij de behandeling van infecties veroorzaakt door 'extended spectrum betalactamase' (ESBL)-producerende, gramnegatieve micro-organismen, die ook in Nederland in opkomst zijn.²⁶⁻²⁸ Bij deze micro-organismen kan tigecycline een alternatief zijn voor de carbapenems en quinolonen.

Resistentieontwikkeling

De 2 belangrijkste resistentiemechanismen van tetracyclines zijn de efflux en de ribosomale bescherming. De betrokken genen worden in het algemeen aangeduid met *tet*, gevolgd door een letter die het specifieke gen aanduidt. Inmiddels zijn er vele varianten beschreven en is het alfabet ruimschoots opgebruikt. Voor de meeste van deze resistentiemechanismen is tigecycline echter ongevoelig, zowel bij grampositieve als gramnegatieve bacteriën. Er zijn (nog) geen aanwijzingen dat er op ribosomaal niveau resistentie voor tigecycline bestaat. Wel zijn verschillende varianten beschreven van resistentie op het effluxniveau, met name van multidrug effluxpompen, maar voornamelijk komt dit weinig voor.^{29,30}

Conclusie

Tigecycline is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe groep antimicrobiële middelen, de glycyly-

clines, die is afgeleid van de tetracyclines. In een relatief korte tijd is daarmee een tweede middel beschikbaar gekomen uit een nieuwe antibioticaklasse (het andere middel is daptomycine). Het spectrum van tigecycline is breed, maar kent wel een paar lacunes, zoals bepaalde *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Morganella* spp. en *Providencia* spp.) en *Pseudomonas aeruginosa*. Kruisresistentie is nog nauwelijks beschreven. Tigecycline is hierdoor een mogelijk alternatief in geval van resistentie voor andere middelen, bijvoorbeeld bij infecties door MRSA of door ESBL-producerende, gramnegatieve micro-organismen.

Referenties

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Tygacil. EMEA/H/C/644. Te raadplegen op: www.emea.europa.eu (2 juli 2007)
2. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycolcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004;64:63-88.
3. Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush TS, O'Connell J, Bradford PA. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2156-66.
4. Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Snyderman DR. In vitro activities of tigecycline against the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1034-6.
5. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. Evaluation of the in vitro activity of NVP-LMB415 against clinical anaerobic isolates with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:1024-8.
6. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Comparative in vitro activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2747-51.
7. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strains to tigecycline and eight other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3507-13.
8. EUCAST. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1147-9.
9. Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M, O'Connell J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3903-9.
10. Van Ogtrop ML, Andes D, Stamstad TJ, Conklin B, Weiss WJ, Craig WA, et al. In vivo pharmacodynamic activities of two glycolcyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:943-9.
11. Mouton JW, Horrevorts AM. Daptomycine: achtergronden en klinische toepassingen. *Tijdschr Infect* 2006;1:115-121.
12. Mouton JW, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC. Monte Carlo predictions of dosage regimens for BAL5788, a new broad-spectrum cephalosporin active against MRSA. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 27-30 Sept 2002. San Diego, Verenigde Staten.
13. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:220-9.
14. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M, Raible DG, Troy SM. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1656-9.
15. Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1629-32.
16. Tombs NL. Tissue distribution of GAR-936, a broad spectrum antibiotic in male rats. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 26-29 Sept 1999. San Francisco, Verenigde Staten. pp. 302.
17. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S333-40.
18. Troy SM, Muralidharan G, Micalizzi M, Mojavarian P, Salacinski L, Raible D. The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936) (A-22). 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 14-17 Sept 2003. Chicago, Verenigde Staten.
19. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycolcycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:165-71.
20. Mouton JW. Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:579-98.
21. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. 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.
22. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-67.
23. Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Four cases of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

infections treated with tigecycline. *Scand J Infect Dis* 2006;38:1081-4.

24. Saner FH, Heuer M, Rath PM, Gensicke J, Radtke A, Druhe N, et al. Successful salvage therapy with tigecycline after linezolid failure in a liver transplant recipient with MRSA pneumonia. *Liver Transpl* 2006;12:1689-92.

25. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:128-31.

26. Mouton JW, Voss A, Arends J, Bernards AT, and the ONE study group. Prevalence of ESBL in the Netherlands: the ONE study. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 31 March-3 Apr 2007. Munich, Germany. Abstract 435.

27. Gruteke P, Goessens W, Van Gils J, Peerbooms P, Lemmens-den Toom N, Van Santen-Verheuver M, et al. Patterns of resistance associated with integrons, the extended-spectrum beta-lactamase SHV-5 gene, and a multidrug efflux pump of *Klebsiella pneumoniae* causing a nosocomial outbreak. *J Clin Microbiol* 2003;41:1161-6.

28. Al Naiemi N, Bart A, De Jong MD, Vandenbroucke-Grauls CM, Rietra PJ, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Widely distributed and predominant CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2006;44:3012-4.

29. Ruzin A, Visalli MA, Keeney D, Bradford PA. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1017-22.

30. Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:791-3.

Ontvangen 31 januari 2007, geaccepteerd 23 mei 2007.

Correspondentieadres

Dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog
Dr. A.M. Horrevorts, arts-microbioloog

Canisius-Wilhelmina ziekenhuis
Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid
Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten
(C-70)

Postbus 9015
6500 GS Nijmegen
Tel.: 024 365 75 14
E-mailadres: mouton@cwz.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.