

Tigesiklin: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

Güncel sürüm	3.0	Nisan 2023
Önceki sürümler	2.0 1.0	Temmuz 2022 Mart 2006

Giriş

Tigesiklin, tetrasiklin türevi, glisilsiklin sınıfı enjekte edilebilir bir antibiyotiktir. İn vivo potensi, mevcut tetrasiklinlere dirençli birçok bakteri suşuna karşı etkili olması dışında tetrasiklinlere benzemektedir. Sadece intravenöz formülasyonu mevcuttur. Tigesiklin, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (KDYDE) ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda (kİAE) kullanım için lisans almıştır.

Bu sürüm, sürüm 2.0'den oluşturulmuştur ve gelecek güncellemelerdeki biçim olacaktır. Önceki sürümler istek üzerine mevcuttur.

Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

Standart doz: 50 mg x 2 iv, öncesinde 100 mg yükleme dozu

Yüksek doz: Kılavuz dökümana bakınız.

(https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Tigecycline_Guidance_document_v2_20220720.pdf)

MİK dağılımları ve epidemiyolojik sınır değerler (ECOFF)

MİK dağılımları ve ECOFF değerlerine <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init> adresinden ulaşılabilir.

Farmakokinetik özellikler

FK parametre	Farmakolojik çalışmalar		Etkililik çalışmaları	
	100mg	50mg	50mg	100mg x2*
Doz				
C _{max} (mg/L)	1.45 ± 0.32	0.87 ± 0.23	0.80 ± 0.46	0.34 [0.15-1.03]
C _{min} (mg/L)	0.90 ± 0.27	0.63 ± 0.10	0.49 ± 0.28	0.09 [0.05-0.26]
Total vücut klirensi (L/sa)	NA	0.13 ± 0.08	0.16 ± 0.09	42.1
T _{1/2} (sa), ortalama (aralık)	21.8 ± 8.9	23.8 ± 7.8	19.9 ± 8.1	7.2
AUC ₀₋₁₂ (mg.sa/L)	27.1 ± 14.3	42.4 ± 35.3	NA	
AUC ₀₋₂₄ (mg.sa/L)	NA	4.70 ± 1.70	5.85 ± 2.48	3.61 [2.55-10.39]
AUC _{0-∞} (mg.sa/L)	5.19 ± 1.86	NA	NA	
Serbest fraksiyon (%)	13-29	13-20	NA	
Dağılım hacmi _{ss} (L)	568 ± 244	639 ± 307	NA	438.6

* Değerler ortanca ve [çeyrekler arası aralık] olarak ifade edilmiştir.

Farmakodinamik özellikler

İndeks	In vitro FD	Nötropenik fare uyluğu		Nötropenik fare uyluğu		Hastane-kökenli pnömoni
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		
	Ortanca (Aralık)	Ortanca (Aralık)	Ortalama ± SS	Ortanca (Aralık)	Ortalama ± SS	
fAUC/MİK bakteriyostaz için	İnokulum: 10 ⁷ = 69 (54-133) 10 ⁶ = 40 (25-172) 10 ⁵ = 35 (21-63)	5.96 (3.88-7.50)	5.79 ± 1.48	5.27 (2.02-6.53)	4.61 ± 1.69	
fAUC/MIC başarı için						Klinik: 0.9 Mikrobiyolojik: 0.35

Tsala ve ark. 0.125-2 mg/L'ye arası MİK'lere sahip *K. pneumoniae* izolatlarına karşı in vitro bir model kullanarak bir maruz kalma-yanıt ilişkisi göstermiştir. Maruz kalmalar 50 mg x 2 doz için simüle edilmiştir. $fAUC_{24}/MİK$ değerleri inokulum miktarından etkilenmektedir. Simüle edilmiş serbest akciğer konsantrasyonlarında ($fC_{max} = 0,125$ mg/L), serum konsantrasyonlarına ($fC_{max} = 1,25$ mg/L) kıyasla daha iyi yanıtlar görülmüştür.

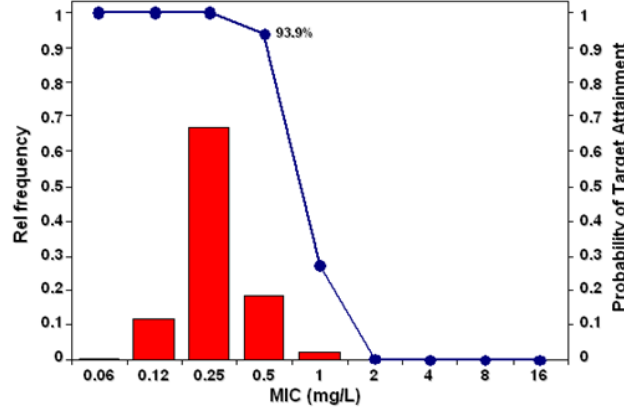
Bhavnani ve ark. hastane kökenli pnömonide maruz kalma ($fAUC_{24}/MIC$) ile sonuçlar arasındaki farmakodinamik ilişkiyi incelemiştir. $fAUC_{24}/MİK$ 'in $>0,9$ olması klinik başarıyla, $>0,35$ olması mikrobiyolojik başarı ile ilişkilendirilmiştir; bu, $fAUC_{24}/MİK$ değerlerinin altındaki hastalar için ~%30'a kıyasla %78'lik yanıt oranları olarak tanımlanmıştır

Monte Carlo simülasyonları

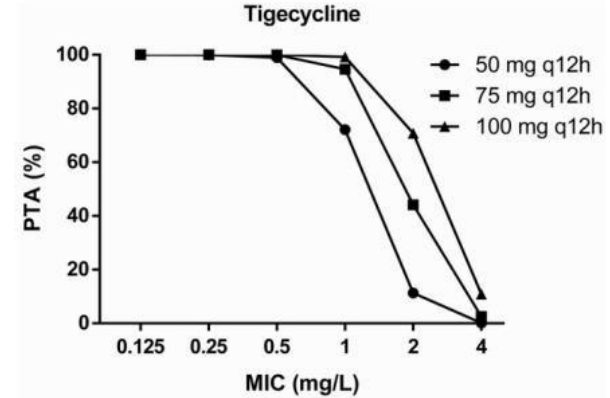
Soldaki şekil *E. coli* için hedefe ulaşma olasılığını göstermektedir. Hedef, komplike intraabdominal enfeksiyona ilişkin klinik çalışmadan alınmıştır. Bu hedefin Monte Carlo simülasyonlarında kullanılması, $\leq 0,25-0,5$ mg/L'lik bir FK/FD sınır değerini önermektedir. Benzer şekilde, Gram pozitifler için simülasyonlar, klinik kDYDE çalışmasından elde edilen 12,5 hedefini kullanarak $\leq 0,25$ mg/L olan bir FK/FD sınır değerini önermektedir (veriler gösterilmemiştir).

Sağdaki şekil, 2012'de Bhavnani ve ark. tarafından hastane kökenli pnömoninin tedavisi için belirlenen 0,9'luk $fAUC/MİK$ hedefine dayalı olarak, farklı dozlarda (Ni ve ark., 2018) hedefe ulaşma olasılığını göstermektedir.

Probabilities of target attainment for tigecycline. Probability of Target Attainment Against *E. coli* at the CART-Identified Serum total $fAUC_{24}/MIC$ Ratio of 6.96. Data on file, Pfizer Inc.



Probabilities of target attainment for tigecycline. Probability of Target Attainment given at different doses (Ni et al, 2018) using a target value for $fAUC_{24}/MIC$ of 0.9 (Bhavnani et al, 2012) identified in patients with hospital-acquired pneumonia (Friere et al., 2010)



Klinik alışmalar

Tigesiklinin ruhsatlandırma ve ruhsat sonrası alışmaları, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, komplike intraabdominal enfeksiyonlarda ve toplum kökenli pnömonide yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğuna 2011'de meta-analiz yapılmış (Cai ve ark.) ve karşılaştırılan antibiyotiklere göre düşük olmayan etkinlik görülmüştür. En sık izolatlar KDYDE'de *S. aureus* (MSSA ve MRSA), KIAE'de *E. coli*, *B. fragilis* grubu, *S. anginosus*, *K. pneumoniae* ve *E. faecalis* ve toplum kökenli pnömonide *S. pneumoniae*'dir. Kritik hastalarda ESBL reten *Enterobacterales*'in neden olduğu enfeksiyonlar için tigesiklin monoterapisine ilişkin 2020 yılında yapılan bir alışma, *K. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda, *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında, daha başarısız sonuçlar olduğunu göstermiştir (Yu ve ark., Antibiotics 9,231).

Hastane kökenli pnömoni konusunda çalışmalar yapılmıştır, ancak sonuçlar optimalin altında olmuştur ve tigesiklin bu durumun tedavisi için ruhsat alamamıştır. Tigesiklin, Kuzey Amerika'da toplum kökenli pnömoninin tedavisi için lisans almıştır, ancak bu endikasyonda kullanımı sınırlıdır.

Klinik sınır değerler

Tigesiklin için klinik sınır değerlerine Sınır Değer Tabloları'nın en güncel versiyonundan ulaşılabilir: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

Tigesiklin *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. ve *Pseudomonas* spp.'ye karşı yetersiz aktiviteye sahiptir.

Enterobacterales'in neden olduğu enfeksiyonlar için bazı klinik durumlarda daha yüksek (ruhsatsız) dozlar kullanılmaya başlanmıştır, Kılavuz dökümana bakınız (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Tigecycline_Guidance_document_v2_20220720.pdf)

Kaynaklar

- Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4):1629-32.
- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S333-40.
- 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 Jan;49(1):220-9.
- De Pascale G, Lisi L, Ciotti GMP, Vallecoccia MS, Cutuli SL, Cascarano L, Gelormini C, Bello G, Montini L, Carelli S, Di Gravio V, Tumbarello M, Sanguinetti M, Navarra P, Antonelli M. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. Ann Intensive Care. 2020 Jul 13;10(1):94.
- Tsala M, Vourli S, Daikos GL, Tsakris A, Zerva L, Mouton JW, Meletiadiis J. Impact of bacterial load on pharmacodynamics and susceptibility breakpoints for tigecycline and *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2017 Jan;72(1):172-180.
- Nicasio AM, Crandon JL, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamic profile of tigecycline against phenotypically diverse *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):2756-61.
- Docobo-Pérez F, Nordmann P, Domínguez-Herrera J, López-Rojas R, Smani Y, Poirel L, Pachn J. Efficacies of colistin and tigecycline in mice with experimental pneumonia due to NDM-1-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents. 2012 Mar;39(3):251-4
- Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, Korth-Bradley J, Ambrose PG. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Feb;56(2):1065-72.
- Ni W, Li G, Zhao J, Cui J, Wang R, Gao Z, Liu Y. Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Infect Dis (Lond). 2018 Jul;50(7):507-513.
- Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H; 311 Study Group. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Oct;68(2):140-51
- Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Mar;55(3):1162-72
- Yu WL, Lee NY, Wang JT, Ko WC, Ho CH, Chuang YC. Tigecycline Therapy for Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Critically Ill Patients. Antibiotics (Basel). 2020 May 5;9(5):231.