

# Toplumda gelişen pnömonide tigesiklin kullanımı

Aykut ÇİLLİ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.

## ÖZET

### Toplumda gelişen pnömonide tigesiklin kullanımı

*Tigesiklin, yapısal olarak tetrasiklin sınıfına benzeyen glisilsiklin sınıfı bir antibiyotiktir. Gram-pozitif, gram-negatif, anaerop ve atipik mikroorganizmaları da kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu çalışmanın amacı, toplumda gelişen pnömonide tigesiklin kullanımının etkinliğini değerlendiren çalışmaları sunmaktır. İki çok-merkezli, randomize, çift-kör faz III çalışmada, hastaneye yatırılan toplumda gelişen pnömonili hastalarda tigesiklinin en az levofloksasin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tigesiklin genel olarak iyi tolere edilmiştir. Majör yan etkiler primer olarak gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Tigesiklin hastaneye yatırılan hafiforta ağırlıktaki toplumda gelişen pnömonili hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Tigesiklin, toplumda gelişen pnömoni.

## SUMMARY

### The yield of tigecycline in the treatment of community-acquired pneumonia

Aykut ÇİLLİ

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey.

*Tigecycline is a novel antibiotic and it is the first glycylicline of the tetracycline antibiotic class. It exhibits potent in vitro activity against causative pathogens that are most frequently isolated in patients with community-acquired pneumonia. The objective of this study is to review the literature about the efficacy of tigecycline in community-acquired pneumonia. Two randomized clinical studies showed tigecycline was not inferior when compared with levofloxacin for the treatment of patients with bacterial community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Tigecycline was generally well tolerated in patients with community-acquired pneumonia. Major adverse effects were primarily gastrointestinal in nature. Tigecycline offers an antibiotic option that can be used in hospitalized patients with mild to moderate community-acquired pneumonia.*

**Key Words:** Tigecycline, community-acquired pneumonia.

Tuberk Toraks 2013; 61(2): 155-161 • doi: 10.5578/tt.5032

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Aykut ÇİLLİ, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
ANTALYA - TURKEY

e-mail: aykutcilli@hotmail.com

Toplumda gelişen pnömoni (TGP), infeksiyonla ilişkili ölümlerin önde gelen nedenidir ve tıptaki gelişmelere rağmen önemli bir ölüm nedeni olarak kalmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 5-6 milyon yeni olgu ile pnömoni, ölüme yol açan nedenler arasında altıncı sıradadır (1). Türkiye'de alt solunum yolu infeksiyonları, ölüm nedenleri arasında %4.2 ile beşinci sırada görülmektedir (2). Ülkemizde gerçekleştirilen değişik çalışmalarda, pnömoni mortalitesinin, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1 ile %60 arasında değiştiği ve özellikle hastanede tedavi edilen pnömonilerde mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu (%10.3-60) gösterilmiştir (3). Türkiye'de TGP olgularını kapsayan çalışmalara genel olarak bakıldığında, etyolojik ajan saptama oranının %21-62.8 arasında değiştiği görülmektedir (3). Bu çalışmalara göre, ülkemizde TGP'den en sık sorumlu patojenler *Streptococcus pneumoniae*, enterik gram-negatif bakteriler (EGNB), streptokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* olarak görülmektedir.

TGP'de etyolojik ajan çoğunlukla saptanmaz. Bazı klinik ve radyolojik özellikler pnömoniyeye neden olan spesifik mikroorganizmaları düşündürse de güvenilir değildir. Bu nedenle genelde ampirik olarak tedavi edilir. Diğer yandan yetersiz antibiyotik tedavisi istenmeyen klinik sonuçlara ve antibiyotik direnç artışına yol açabilir. Pnömoninin tanı ve tedavisi yeni patojenlerin ortaya çıkışı, antibiyotik direncinin yaygınlaşması, immünsüprese hastaların sayısının artması ve yeni tanılabilir araçlar ve antimikrobiyal ajanlarla bugün daha komplike hale gelmiştir. TGP'nin ampirik tedavisi hastalığın ağırlığına, hastaneye yatış gerekip gerekmediğine, komorbid durumların varlığına, çok ilaca dirençli patojenler için risk faktörlerinin olup olmadığına ve ulusal veya bölgesel direnç paternlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Hastalığın ağırlığını belirlemede en sık kullanılan objektif ölçütler CURB-65 ve PSI'dir. Günümüzde kullanılan pek çok uluslararası rehberde, hastaneye yatırılan TGP'li olguların tedavisinde beta-laktam (örn. ampisilin, amoksisilin veya ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, sefotaksim veya seftriakson) + bir makrolid (örn. azitromisin veya klaritromisin) veya bir solunum florokinolonu (moksifloksasin, levofloksasin veya gemifloksasin) önerilir. Türk Toraks Derneği TGP Rehberinde, klinikte tedavi edilen olgular için üçüncü kuşak antipsödomonal sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + makrolid ya da tek başına bir solunum florokinolonu önerilmektedir (4).

Tigesiklin, yapısal olarak tetrasiklin sınıfına benzeyen glisilsiklin sınıfı bir antibiyotiktir. Gram-pozitif, gram-

negatif, anaerop ve atipik mikroorganizmaları da kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Daha önce yayınlanan kontrollü klinik çalışmalarda, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve komplike intra-abdominal infeksiyonlardaki etkinliği gösterilmiştir. Sözü geçen infeksiyonlar için FDA 2005 yılında onay vermiştir. Geniş etki spektrumu ve iyi akciğer penetrasyonu hastaneye yatırılan TGP'li hastalarda etkili bir antibiyotik olabileceğini düşündürmüştü ve bu nedenle son zamanlarda TGP tedavisinde çalışılmıştır. FDA tigesiklinin TGP'de kullanımı için 2009 yılında onay vermiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı da tigesiklinin TGP'de kullanılabilirliğini 2010 yılında onaylamıştır.

## TİGESİKLİNE GENEL BAKIŞ

### Farmakoloji

Tigesiklinin, tetrasiklin gibi bakteriyel ribozomal alt ünitesi 30S'ye geri dönüşümlü bir şekilde bağlanır ve tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girişini bloke ederek protein sentezini inhibe eder (5). Zamanbağımlı bakteriyostatik etkilidir fakat *S. pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* için bakterisidal aktivite gösterir (5). Tigesiklinin in vitro aktivitesi beta-laktamaz üretiminden, hedef bölgedeki değişikliklerden veya hedef enzimlerden etkilenmez (5). Ayrıca, tetrasiklinleri etkileyen çoğu direnç mekanizmasından da (ribozomal korunma ve seçilmiş akış pompaları) etkilenmediği bildirilmiştir (6-10). Bununla birlikte, tigesiklinle ilişkili en sık görülen direnç mekanizması, akış pompalarıyla ilişkili gibi gözükmektedir (5).

### Mikrobiyoloji

Tigesiklin, birçok fakültatif aerop gram-pozitif, gram-negatif ve anaerop bakteriye karşı in vitro aktivite gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Tablo 1). "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"e göre, *S. aureus* (metisiline dirençli mikroorganizmalar dahil) için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nin  $\leq 0.5$  mg/L, *S. pneumoniae* dışı *Streptococcus* spp. ve *Enterococcus faecalis* izolatları için  $\leq 0.25$  mg/L olması tigesikline duyarlılığı düşündürmektedir (11,12). *S. pneumoniae* için duyarlı MİK kırılım noktası  $\leq 0.06$  mg/L'dir (11,12). *Enterobacteriaceae* ve *H. influenzae* duyarlılığı için MİK kırılım noktaları sırasıyla  $\leq 2$  mg/L ve  $\leq 0.25$  mg/L'dir (11,12). Eğer MİK değerleri  $\leq 4$  mg/L ise anaeroplara tigesikline duyarlı oldukları düşünülür (11).

Tigesiklin, pek çok gram-pozitif mikroorganizma için potent in vitro aktivite gösterir. *S. aureus* (n= 8765) izolatları %99.4 duyarlılık göstermiştir (13). Koagülaz-negatif stafilokok (n= 3570), *Enterococcus* spp. (n= 3258), beta-hemolitik streptokok (n= 769) ve viridans

**Tablo 1. Sık görülen TGP patojenlerine karşı tigesiklinin in vitro aktivitesi.**

Bakteri	İzolat sayısı	MİK <sub>90</sub>	MİK sınırı (mg/L)	Kaynak
Tipik patojenler				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6456	0.06	≤ 0.008-1	35
<i>S. pneumoniae</i> , penisiline orta duyarlı	1077	0.06	R	14
<i>S. pneumoniae</i> , penisiline dirençli	891	0.06	≤ 0.008-0.25	35
<i>Haemophilus influenzae</i>	6070	0.5	≤ 0.008-2	35
<i>H. influenzae</i> , beta-laktamaz pozitif	1346	0.5	≤ 0.008-2	35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10.644	2	≤ 0.008-16	35
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2314	0.5	≤ 0.06-4	17
Atipik patojenler				
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	10	0.125	0.125-0.25	22
<i>Legionella</i> spp.	100	8	0.5-8	36,23
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30	0.25	0.06-0.25	21

TGP: Toplumda gelişen pnömoni, R: Rapor edilmemiş.

grup streptokok (n= 378) için in vitro duyarlılıklar sırasıyla %97.5, %92.7, %99.7 ve %98.1 olarak bildirilmiştir (13). Tigesiklin, TGP'de en sık görülen etken olarak karşımıza çıkan *S. pneumoniae* için potent in vitro aktivite gösterir. Toplam 605 izolatın %92.7'si tigesikline duyarlı saptanmıştır (13). MİK sınırları ≤ 0.12 ve ≤ 0.12-1 mg/L olarak bulunmuştur. Tigesiklinin aktivitesi ayrıca penisiline orta duyarlı ve penisiline dirençli *S. pneumoniae* mikroorganizmalarını da içermektedir ve Kuzey Amerikalı suşlar için sırasıyla %90.2 (n= 1077) ve %91.2 (n= 555) duyarlılık göstermiştir (14). Ek olarak, florokinolona dirençli *S. pneumoniae*'ya karşı tigesiklinin 0.12 mg/L MİK değeri bildirilmiştir (15). Toplumda-gelişen metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarına karşı da tigesiklinin in vitro aktif olduğu gösterilmiştir (%98.2 duyarlılık oranı) (n= 1989) (16).

Tigesiklin, *Proteus* ve *Pseudomonas* spp. hariç pek çok gram-negatif mikroorganizmaya karşı potent in vitro aktivite gösterir (13). Yirmi altı bin izolatı içeren kitalararası bir çalışmada, tigesiklin birçok gram-negatif mikroorganizma için (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) %95'in üzerinde bir duyarlılık göstermiştir (13). Tigesikline duyarlı olan diğer mikroorganizmalar arasında *Serratia* spp. (%93.1 duyarlılık), *Stenotrophomonas maltophilia* (%93.1 duyarlılık) ve *Acinetobacter* spp. (%94.5 duyarlılık) bulunmaktadır (13). Tigesiklin *H. influenzae* (beta-laktamaz üretenler dahil dirençli izolatları da içeren) ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı da potent in vitro aktivite göstermektedir (14,17). Tigesiklin, TGP'de etken ajan olarak görmediğimiz geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* için de yeterli in vitro aktiviteye sahiptir

(18,19). Anaeroplara, TGP olgularında genellikle aspirasyon pnömonilerinde etken olarak karşımıza çıkan mikroorganizmalardır. Tigesiklinin anaeroplara karşı olan in vitro aktivitesi de çalışılmıştır ve *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus micros*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *Bacteroides uniformis*'e karşı oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (20).

*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ve *L. pneumophila*, TGP'de sık karşılaştığımız atipik etkenlerdir. Tigesiklin için MİK<sub>90</sub> ve duyarlılık sınırları *C. pneumoniae* (n= 10) için 0.125 ve 0.125-0.25 mg/L, *Legionella* spp. (n= 100) için 8 ve 0.5-8 mg/L, *M. pneumoniae* için ise 0.25 ve 0.06-0.25 mg/L'dir (21-23).

#### Farmakokinetik/Farmakodinamik

Tigesiklin intravenöz uygulamayı takiben iki-kompartımanlı lineer kinetikleri gösterir (24,25). Sağlıklı yetişkinlerden (n= 103) elde edilen verilere göre, 100 mg yüklenmeyi takiben her 12 saatte bir alınan tigesiklin 0.63 µg/mL maksimum plazma konsantrasyonu (C<sub>max</sub>), 60 dakika infüzyondan sonra 0.13 µg/mL minimum plazma konsantrasyonu (C<sub>min</sub>) gösterir (24). Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan 0'dan 24'e (AUC<sub>0-24</sub>) 4.7 µg.saat/mL olarak ölçülmüştür (24). Hayvan ve insan deneyleri, tigesiklinin pek çok doku ve vücut sıvısına (akciğerler, cilt, periton sıvısı, safra kesesi, kolon, kalp, karaciğer, meninksler ve kemik gibi) dağılabileceğini göstermiştir (5,26-30). En yüksek konsantrasyon safrada bulunmuştur. Tigesiklinin akciğer penetrasyonu, sağlıklı yetişkinlerde (n= 30) 100 mg yükleme ve ardından her 12 saatte bir 50 mg olmak üzere toplam 6 doz tigesiklinden sonra değerlendirilmiştir.

dirilmiştir (26). Serumda  $AUC_{0-12}$  1.73 µg.saatt/mL, alveoler sıvıda 134 µg.saatt/mL ve epitelyal sıvıda 2.28 µg.saatt/mL olarak saptanmıştır. Tigesiklinin primer eliminasyon yolu feçes (%59) ve safra yoludur. Terminal yarı ömrü 37-67 saat ve toplam sistemik klerensi 0.2-0.3 L/saatt/kg'dır (24).

Tigesiklinin farmakokinetik profili birçok farklı hasta popülasyonunda değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve ırka göre bir farklılık saptanmamıştır (31,32). Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\leq 30$  mL/dakika) ve hemodiyaliz hastalarında da farmakokinetik özelliklerinde bir farklılık görülmemiştir (33). Tigesiklin hemodiyaliz ile belirgin bir şekilde uzaklaştırılmamaktadır (33). Ağır karaciğer yetmezliğinde yarı ömründe %43 ve tigesiklin klerensinde %55 azalma saptanmıştır (34). Bu kişilerde tigesiklinin idame dozunun her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmesi önerilmektedir (5,34). Tigesiklinin, olası teratojenik etkileri nedeniyle gebelik kategorisi D olarak sınıflandırılmıştır, bu nedenle gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Çocuk ve adolesanlarda ve emziren kadınlarda güvenlik ve etkinliği ile ilgili veriler mevcut değildir (5). Tigesiklin, sitokrom P450 yoluyla metabolize edilmez, bu nedenle bu yolla oluşabilecek ilaç etkileşimleri beklenmez. Tigesiklin eğer warfarin ile birlikte kullanılacaksa, warfarin klerensi azalacağı için protrombin zamanının monitörize edilmesi gerekir (5).

Tigesiklin kötü oral biyoyararlanımı nedeniyle sadece intravenöz olarak uygulanır. Önerilen doz şeması başlangıçta 100 mg, takiben her 12 saatte bir 50 mg şeklindedir. Uygulama süresinin 30-60 dakika arasında olması gerekir.

#### TGP TEDAVİSİNDE TİGESİKLİNİN ETKİNLİĞİ

Tigesiklinin TGP'deki etkinliği iki çok-merkezli, randomize, çift-kör faz III çalışmada değerlendirilmiştir (37,38). Bu çalışmalarda tigesiklin, levofloksasin ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Sekonder amaçlar ise, tigesiklinin mikrobiyolojik etkinliği ve TGP patojenlerinin duyarlılıklarını saptamaktır. Çalışmalara alınan hastalar TGP nedeniyle hastaneye yatırılan ve intravenöz antibiyotik tedavi gereksinimi olan 18 yaş üstü yetişkin hastalardır. Daha önce florokinolon tedavisinin başarılı olmadığı hastalar, huzurevinde kalan hastalar, yoğun bakım ünitesine yatış gereken hastalar veya bazı infeksiyon ajanlarından (*P. aeruginosa*, *L. pneumophila*, *Pneumocystis jiroveci* veya aktif tüberküloz) şüphe edilen veya tanısının konulduğu durumdaki hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Hastalar ya tigesiklin (100 mg IV yükleme, daha sonra günde iki kez 50 mg IV) ya da levofloksasin [günlük 500 mg IV (bir çalışmada, araştırmacının takdirine göre günde iki kez 500 mg IV opsiyonu da var)] için randomize edil-

mişlerdir. İki çalışmanın birinde, üç gün IV antibiyotikten sonra araştırmacının takdirine göre iki grupta da oral levofloksasine geçiş yapılabildiği görülmüştür. Her iki çalışmada da hastaların aldığı toplam antibiyotik süresi 7-14 gündür.

İlk çalışma Kuzey, Güney ve Orta Amerika/Meksika'da yapılmış ve iki yıl sürmüştür (37). İkinci çalışma ise bir yıl sürmüş ve Avrupa, Afrika ve Asya-Pasifik bölgesinde yapılmıştır (38). Bütünleştirilmiş sonuçlar 2008 yılında Tanaseanu ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (39). Her iki çalışmada hastalar başlangıçtaki taramadan sonra tedavi ilaçlarını almak üzere randomize edilmişlerdir [tedavi edilmesi planlanan (ITT) hastalar]. Bir veya daha fazla doz çalışma ilacı alan hastalar modifiye ITT (mITT) popülasyonunu oluşturmuştur. Klinik mITT popülasyonu, TGP'nin klinik kanıtı olan mITT hastalarından oluşmuştur. Klinik olarak değerlendirilebilir (CE) bireyler dahil edilme ve hariç bırakılma kriterlerinin bulunduğu klinik-mITT hastalar, TGP epizodu için bir dozdan fazla antibiyotik almayan hastalar, kür veya tedavi yetersizliği için kür-testi (TOC) değerlendirmesi olan hastalar ve çalışma boyunca kör kalan hastalardan oluşmuştur. Sağlık kaynaklarının kapsamlı kullanımı her iki çalışmada da değerlendirilmiştir. Eğer TGP bulgu ve semptomları iyileşti veya düzeldiyse, akciğer grafisinde iyileşme varsa veya kötüleşme yoksa ve ek antibiyotik tedavi gerekmediyse klinik yanıt kür olarak değerlendirilmiştir. Yetersizlik, TGP semptom ve bulgularında persistans veya kötüleşme varsa düşünülmüştür. Tigesiklinin güvenilirliği mITT popülasyonunda değerlendirilmiştir.

ITT popülasyonundaki hastaların (n= 846) ortalama yaşı 52 yıl idi ve %60'ı erkekti. Fine PSI skorlarına göre hastaların %21.9'u I, %31.3'ü II, %27'si III, %19.3'ü IV ve %0.6'sı V. gruba girmektedir. PSI skoru I-III arasındaki hastaların genellikle hastaneye yatırılmadıkları gözönüne alındığında bu çalışmalara katılan hastaların çoğunluğunun hafif ve orta ağırlıkta pnömonili olgular olduğu söylenebilir. CURB-65'e göre dağılımlarına bakıldığında hastaların; %34.2'si 0, %36.8'i 1, %20.9'u 2, %7.2'si 3, %0.9'u ise 4. grupta yer almaktadır. mITT popülasyonunun yaklaşık %13'ünde diabetes mellitus, %11'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %7'sinde konjestif kalp yetmezliği bulunduğu ve %30'unun 65 yaş üzeri olduğu saptanmıştır.

Klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde, her iki çalışma için de tigesiklin levofloksasinden aşağı bulunmamıştır. CE popülasyonunda TOC vizitte kür olan hastaların oranı tigesiklin için %89.7, levofloksasin için %86.3 olarak saptanmıştır [tam fark %3.4 (%95 GA -2.2, 9.1)] (Tablo 2). Klinik-mITT popülasyonundaki kür oranı

**Tablo 2. Klinik olarak değerlendirilebilir hastalardaki klinik kür oranları.**

	Tigesiklin grubu	Levofloksasin grubu	Ayarlanmış farklılık	Farklılık için %95 güven aralığı
Bergallo ve ark <sup>37</sup>	%90.6	%87.2	%3.4	%-4.4-%11.2
Tanaseanu ve ark <sup>38</sup>	%88.9	%85.3	%3.6	%-4.5-%11.8

**Tablo 3. Klinik modifiye ITT hastalarındaki klinik kür oranları.**

	Tigesiklin grubu	Levofloksasin grubu	Ayarlanmış farklılık	Farklılık için %95 güven aralığı
Bergallo ve ark <sup>37</sup>	%78	%77.8	%0.2	%-8.5-%8.9
Tanaseanu ve ark <sup>38</sup>	%83.7	%81.5	%2.0	%-5.5-%9.6

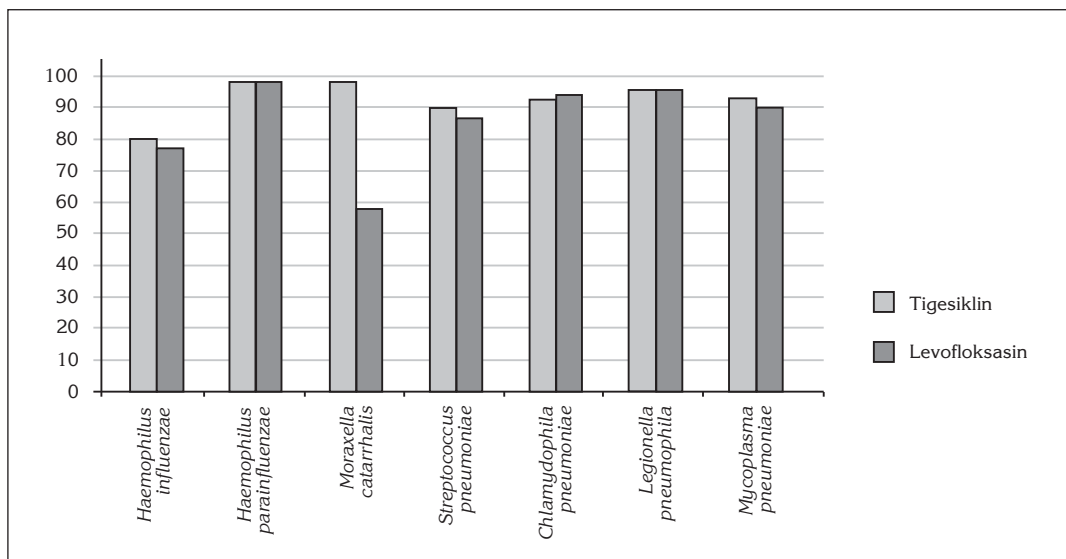
ITT: Tedavi edilmesi planlanan.

%81.0'a karşı %79.7 olarak bulunmuştur [tam fark %1.3 (%95 GA -4.5, 7.1)] (Tablo 3). Demografik özellikler ve risk faktörlerine dayalı alt grup analizi sonuçları genellikle primer analiz sonuçlarına benzer özellikler gösterdiği; değerlendirilen tüm alt grup analizinde tigesiklinin levofloksasinden aşağı olmadığı saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir 40 hastadaki *S. pneumoniae* bakteremisi için klinik kür oranları tigesiklin için %90.9, levofloksasin için %72.2 olarak bulunmuştur. Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir popülasyonda, solunum patojenlerine göre kategorize edilen alt gruplardaki klinik kür oranlarının her iki grupta benzer olduğu belirtilmektedir (Şekil 1). Mikrobiyolojik yanıt oranları açısından tigesiklin ve levofloksasin grubunda belirgin bir farklılık görülmemiştir. Sadece dokuz penisiline-dirençli *S. pneumoniae* izole edilmiş

ve iki tedavi kolunda da klinik etkinlik açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

Sağlık kaynaklarının kullanımı açısından tigesiklin ve levofloksasin kullanan hastalar arasında bir farklılık saptanmamıştır; ortalama hastanede kalış süresi her iki grupta da 9.8 gün, ortalama antibiyotik kullanım süresi tigesiklin grubunda 9.8 gün, levofloksasin grubunda 10 gün, ortalama intravenöz tedavi süresi tigesiklin grubunda 4.6, levofloksasin grubunda 4.3 gün ve parenteral tedaviden oral tedaviye geçişten sonraki oral tedavi süresi tigesiklin grubunda 5.2, levofloksasin grubunda ise 5.5 gün olarak saptanmıştır.

Taburculuktan sonra tigesiklin ve levofloksasin gruplarında yeniden hastaneye yatış, yoğun bakıma başvuru, acil servise başvuru, evde sağlık bakımı gereksinimi

**Şekil 1. Solunum patojenlerine göre klinik kür oranları.**



veya bakımevi başvurusu açısından bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, ilk hastaneye başvuruda veya taburculuktan sonra tigesiklin grubunda belirgin olarak daha az hasta eş zamanlı antibiyotik tedavi gereksinimi göstermiştir (%5.6'ya karşı %11.7;  $p=0.002$ ).

İki faz III çalışmada da tigesiklinin genel olarak iyi tolere edildiği söylenebilir. Bununla birlikte, mITT popülasyonunda tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda belirgin olarak daha fazla ilaçla ilişkili yan etkiler görülmüştür (%47.9'a karşı %37.4;  $p<0.01$ ). Tigesiklin kullanan hastalarda belirgin olarak daha yüksek insidanda bulantı ve kusma saptanırken, levofloksasin grubunda belirgin olarak daha sık ALT ve AST yüksekliği görülmüştür. Tigesiklin ve levofloksasin alan gruplar arasında ciddi yan etki (%9.9'a karşı %10.9) veya yan etki nedeniyle ilaç bırakan hasta oranları (%6.1'e karşı %8.1) açısından belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Her iki gruptaki ölüm oranları da benzer görülmüş (%2.8'e karşı %2.6) ve ilaçla ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç olarak, solunum patojenlerini kapsayan geniş etki spektrumu ve yüksek akciğer konsantrasyonu nedeniyle tigesiklin, hastaneye yatırılan TGP'li hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Yapılan klinik çalışmalarda, hastaneye yatırılan hafif-orta ağırlıktaki TGP olgularında en az levofloksasin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ağır TGP'li hastalarda kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından, bu hastalarda kullanılmaması gerekir.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyeti Etkinlik Projesi, 2004.
- Özlü T, Bülbül Y, Özsu S. Community-acquired pneumonia with national data. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 191-212.
- Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Turkish Thoracic Society Community-Acquired Pneumonia Guideline. *Turk Toraks Derg* 2009; 10: 3-16.
- Wyeth Pharmaceuticals. Tygacil (Package Insert). Philadelphia (PA): Wyeth Pharmaceuticals; 2010.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 232-60.
- Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 387-99.
- Rasmussen BA, Gluzman Y, Tally FP. Inhibition of protein synthesis occurring on tetracycline-resistant, TetM-protected ribosomes by a novel class of tetracyclines, the glycylyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1658-60.
- Tally FT, Ellestad GA, Testa RT. Glycylyclines: a new generation of tetracyclines. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 449-52.
- Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycylyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004; 64: 63-88.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, 8<sup>th</sup> ed. Wayne (PA): CLSI; 2009.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing-19<sup>th</sup> Informational Supplement*. Wayne (PA): CLSI; 2009.
- Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 181-6.
- Darabi A, Hocquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 78-86.
- Garrison MW, Nuemiller JJ. In vitro activity of tigecycline against quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 191-6.
- Mendes RE, Sader HS, Deshpande L, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from North American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 433-6.
- Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Low DE, Hoban DJ; CROSS Study Group. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1875-81.
- Ko KS, Song JH, Lee MY, Park S, Kwon KT, Heo ST, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 337-41.
- Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylycline antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3479-84.

20. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 5): 315-32.
21. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalbapristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalbapristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2604-8.
22. Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro activity of GAR-936 against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 61-3.
23. Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MA. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 533-40.
24. 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.
25. Rubino CM, Forrest A, Bhavnani SM, Dukart G, Cooper A, Korth-Bradley J, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in patients with community- or hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5180-6.
26. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 523-9.
27. Gotfried MH, Rodvold KA, Cwik M, Troy SM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. An open-label clinical evaluation of tigecycline concentrations in selected tissues and fluids. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(Suppl 2): 98.
28. 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.
29. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1221-9.
30. Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2064-7.
31. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycolcyclic antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 165-71.
32. 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.
33. Troy SM, Muralidharan G, Micalizzi M, Mojavarian P, Salacinski L, Raible D. The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936). 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [meeting abstract]; September 14-17, 2003; Chicago, IL.
34. Saunders S, Baird-Bellaire SJ, Patat AA, et al. Pharmacokinetics of tigecycline (TGC) in patients with hepatic impairment. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics [meeting abstract]; June 24-29, 2005; Poznan, Poland.
35. Garrison MW, Mutters R, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparator agents against a global collection of gram-negative and gram-positive organisms: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 288-99.
36. Wyeth Pharmaceuticals. Response Letter for Tigecycline Inquiry Regarding *Legionella pneumophila* in vitro Data (Data on File). Philadelphia (PA): Wyeth Pharmaceuticals; 2010.
37. Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, Oliva ME, Lentnek A, de Wouters L, et al.; 308 Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 52-61. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.09.001. Epub 2008 Nov 5.
38. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI, Strausz J, Zolubas M, Chernyak V, et al.; 313 Study Group. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 44.
39. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al.; 308 Study Group; 313 Study Group. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 329-38.