

## Tigecyclin (Tygacil®)

Cephalosporine der 3. Generation in Kombination mit Metronidazol und die Kombination von Acylaminopenicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sind bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen gut wirksam und kostengünstig. Das teurere Tigecyclin kann bei fehlender Wirksamkeit oder resistenten Erregern Mittel der Reserve sein.

### Indikation

- Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSSI) und komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) sind eine wichtige Ursache für infektionsbedingte Morbidität und Letalität. Die antibiotische Therapie ist Bestandteil einer erfolgreichen Behandlung. Wirkstoffe sind bei der zu erwartenden polymikrobiellen Ätiologie entsprechend dem Erreger, der Resistenzlage und dem Kosten-Nutzen-Verhältnis einzusetzen.
- Die antiinfektiöse Behandlung der cSSSI und cIAI sollte stets durch eine mikrobiologische Diagnostik und Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Antiinfektiva einschließlich einer fachkundigen Bewertung der Ergebnisse begleitet werden, um die Therapie rasch an die Sensibilität und Resistenzlage der Erreger anpassen zu können. Eine intravenöse (i.v.) Behandlung ist so bald wie möglich auf eine per os Gabe umzustellen (Sequenztherapie).
- Kostengünstigere i.v. applizierte Cephalosporine der 3. Generation plus Metronidazol und i.v. Kombinationen von Acylaminopenicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sind aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums in Abhängigkeit des Erregerspektrums bei cSSSI und cIAI gut wirksam (1–4).
- Das teurere Tigecyclin ist hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit anderen Kombinationstherapien nicht überlegen. Unter Tigecyclin werden Therapien aufgrund von Nebenwirkungen etwa gleich häufig abgebrochen wie unter anderen Wirkstoffen. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei Tigecyclin häufiger beobachtet als bei den im Vergleich angewandten Kombinationstherapien mit Imipenem/Cilastatin bzw. Vancomycin plus Aztreonam (5;6).
- Tigecyclin hat keine Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und eine nur reduzierte Aktivität gegenüber *Proteus spp.*, *Providencia spp.* und *Morganella morganii*.
- Bei durch methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder vancomycinresistenten *Enterococcus* (VRE) sowie bei durch Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL) produzierenden Klebsiellen verursachten cSSSI und cIAI zeigt Tigecyclin eine gute Wirksamkeit. Dort kann es wie auch andere Wirkstoffe Mittel der Reserve sein, ebenso bei bekannter Penicillinallergie und Kreuzallergie gegen Cephalosporine sowie bei Niereninsuffizienz (7).
- Bei schwerer lebensbedrohlicher cSSSI und cIAI mit Verdacht auf Problemkeime kann Tigecyclin zur empirischen Initialtherapie geeignet sein.

### Wirkungsweise

Tigecyclin, ein von den Tetracyclinen abgeleitetes Glycylcyclin-Antibiotikum, hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese, in dem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung der Aminoacyl-t-RNA-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle verhindert. Damit wird die Verlängerung der wachsenden Peptidkette verhindert. Im Allgemeinen besitzt Tigecyclin eine bakteriostatische Wirkung. Es wirkt gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern. Zu dem Spektrum gehören auch methicillinresistente Staphylokokken (MRSA). Auch gegen vancomycinresistente *E. faecalis*-Stämme (VRE) und Beta-Laktamasen (ESBL, extended spectrum beta-lactamases) bildende *E. coli*-Stämme besteht ebenso wie gegen *Acinetobacter spp.* eine hohe Aktivität. Tigecyclin ist aber weniger wirksam gegen *Proteus*-Arten und weist keine ausreichende

Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf. Gegen therapeutisch wichtige Anaerobier wie Clostridium- oder Bacteroides-Arten besteht eine ausreichende Wirksamkeit. Die zur Hemmung von *Bacteroides fragilis* notwendigen Konzentrationen sind variabel. Unter der Standarddosis (initial 100 mg i.v., dann alle 12 Stunden 50 mg i.v.) wird ein Steady state nach drei bis vier Tagen erreicht. Die Gewebegängigkeit des Antibiotikums ist gut, das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 600 Litern, 70–90 % des Wirkstoffes sind konzentrationsabhängig in vitro an Plasmaproteine gebunden. Tigecyclin reichert sich in neutrophilen Granulozyten an, die intrazellulären Konzentrationen sind etwa 20- bis 30fach höher als in der extrazellulären Flüssigkeit. Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert mit dem Stuhl. Im Urin werden ca. 32 % nachgewiesen (7;8).

## Wirksamkeit

Die Wirksamkeit bei cSSSI und cIAI wurde jeweils in Phase III-Studien untersucht (9–12). Die Auswertung der Studien wurde für jede der beiden Indikationen in Übersichtsarbeiten zusammengefasst (5;6). In zwei randomisierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von Tigecyclin mit der Kombination von Vancomycin plus Aztreonam bei hospitalisierten Patienten mit cSSSI verglichen. In einer Gruppe erhielten die Teilnehmer initial 100 mg Tigecyclin i.v., gefolgt von 50 mg i.v. alle 12 Stunden, in der anderen 1 g Vancomycin i.v. plus 2 g Aztreonam i.v. alle 12 Stunden jeweils bis zu 14 Tagen. Die *klinische Erfolgsrate* betrug mit Tigecyclin 86,5 % (365/422),

mit Vancomycin/Aztreonam 88,6 % (364/411), der statistische Test auf Nichtunterlegenheit der Tigecyclin-Behandlung ergab  $p < 0,001$  (9;12). Bei den cIAI wurde Tigecyclin nach demselben Schema appliziert mit der Gabe von Imipenem/Cilastatin i.v. in einer Dosis zwischen 200/200 mg und 500/500 mg je nach Körpergewicht und Kreatinin-Clearance verglichen. Bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten lag die *klinische Erfolgsrate* bei 91,3 % (242/265) der Fälle, bei denen, die Imipenem/Cilastatin erhielten bei 89,9 % (Test auf Nichtunterlegenheit  $p < 0,0001$ ) (10;11).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (8)

- Abszess, Infektionen,
- Sepsis, septischer Schock,
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen,
- verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), verlängerte Prothrombinzeit (PT),
- Schwindel,
- Phlebitis,
- Pruritus,
- Kopfschmerzen,
- erhöhte Serumamylasen,
- erhöhte Transaminasen, Hyperbilirubinämie,
- Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes bei Kindern unter acht Jahren,
- keine Verwendung von Tigecyclin während der Schwangerschaft und Stillzeit.

## Kosten

Tigecyclin verursacht mehr als doppelt so hohe Behandlungskosten wie gleich wirksame Antiinfektiva, deshalb ist sein

Einsatz nur bei durch resistente Erreger verursachten Infektionen gerechtfertigt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI) Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSSI)			
Wirkstoff	Präparat	Dosis i.v.	Kosten 14 Tage [€]
Ceftriaxon + Metronidazol <sup>1,2</sup>	Ceftriaxon-Generikum + Metronidazol-Generikum	1 x 2 g/Tag + 3 x 500 mg/Tag	ab 509,50
Cefotaxim + Metronidazol <sup>1,2</sup>	Cefotaxim-Generikum + Metronidazol-Generikum	3 x 2 g/Tag + 3 x 500 mg/Tag	ab 993,09
Imipenem/Cilastatin <sup>1,2</sup>	Zienam®	4 x 500 mg/Tag	1362,48
Piperacillin/Tazobactam <sup>1,2</sup>	Tazobac®	3 x 4,5 g/Tag	1342,81
Ciprofloxacin + Metronidazol <sup>1,2</sup>	Ciprofloxacin-Generikum + Metronidazol-Generikum	2 x 400 mg/Tag + 3 x 500 mg/Tag	ab 732,21
Aztreonam + Metronidazol <sup>1</sup>	Azactam® + Metronidazol-Generikum	2 x 2 g/Tag + 3 x 500 mg/Tag	ab 1671,61
Vancomycin + Aztreonam <sup>2</sup>	Vancomycin-Generikum + Azactam®	2 x 1 g/Tag + 2 x 2 g/Tag	ab 2354,69
Tigecyclin <sup>1,2</sup>	Tygacil®	2 x 50 mg/Tag <sup>3</sup>	1809,56

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2007 – <sup>1</sup>cIAI, <sup>2</sup>cSSSI, <sup>3</sup>1. Tag initial 100 mg nach 12 Stunden 50 mg, ab 2. Tag alle 12 Stunden 50 mg

## Literatur

1. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al.: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 997-1005.
2. Sunderkötter C, Herrmann M, Jappe U: Antimikrobielle Therapie in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 10-27.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-1406.
4. Vogel K, Bodmann, K-F und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004; 13: 46-105.
5. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N et al.: 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-S367.
6. 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-S353.
7. Frampton JE, Curran MP: Tigecycline. *Drugs* 2005; 65: 2623-2635.
8. Wyeth: Fachinformation "Tygacil®". Stand: April 2006.
9. Bredt 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: 4658-4666.
10. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A et al.: Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surgery* 2005; 3: 35-47.
11. 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 [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 88.
12. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al.: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 251-261.