

A tigecyclin, egy új glycylicyclin antibiotikum in vitro hatékonyságának vizsgálata Magyarországon — multicentrikus tanulmány 2006 —

Konkoly Thege Marianne dr.*, Nikolova Radka dr.* és a Mikrobiológiai Munkacsoport

Összefoglalás

A tigecyclin a tetracyclin család syntheticus analógjának tekinthető glycylicyclin család első tagja, a minocyclin semisyntheticus származéka. Az anyavegyületen történt változtatás megvédi a tigecyclint azoktól a rezisztencia mechanizmusoktól, amelyek hatástalanítják a tetracyclineket, így megőrzi hatékonyságát a tetracyclin rezisztens törzsekkel szemben is. A várható magyarországi hatékonyság felmérését célozta ez az 5 laboratórium bevonásával 2006-ban végzett vizsgálat, amely olyan infekciókból izolált törzsek tigecyclin érzékenységének meghatározására irányult, amelyek kezelésére már törzskönyvezték (bőr- és légúti fertőzések, intraabdominalis fertőzések), ill. a közeljövőben törzskönyvezeni fogják a tigecyclint (alsó légúti fertőzések). A laboratóriumok összesen 1159 Gram-pozitív és -negatív, aerob és anaerob törzset vizsgáltak, köztük olyan multirezisztens izolátumokat, amelyek a tigecyclin hatásspektrumába tartoznak. A proteusokra és a Pseudomonas aeruginosa-ra nem hatékony a tigecyclin, így ezeket a specioseket nem vizsgálták. A korongdiffúziós és Etest®-tel végzett tigecyclin érzékenységi vizsgálatok eredményét a Food and Drug Administration által jóváhagyott kritériumok szerint értékelték. A tigecyclin hatékony volt a tetracyclin rezisztens törzsek döntő többségére. A Staphylococcus aureus (beleértve a methicillin rezisztent), a methicillin rezisztens coagulase-negatív staphylococcusok, az Enterococcus faecalis, a Streptococcus pyogenes, az Escherichia coli (beleértve a kiterjedt spektrumú β -lactamáz = ESBL termelőt) 100%-ban érzékeny volt tigecyclin iránt. A Streptococcus agalactiae törzsek között csak kivételként fordult elő tigecyclinre nem érzékeny. A klebsielláknál mind az ESBL nem termelők, mind az ESBL termelők között csupán néhány mérsékelten érzékeny törzs (2,7% vs. 4,2%) fordult elő. Az enterobacterek (N=102) közül egyetlen panrezisztens törzs volt tigecyclinre rezisztens. A legtöbb mérsékelten érzékeny és rezisztens törzs a serratiák között fordult elő. A Stenotrophomonas maltophilia-ra és az

acinetobacterekre nincsenek a tigecyclin érzékenység/rezisztencia megítélésére vonatkozó értékelési kritériumok. Ezeknél a specioseknél az Enterobacteriaceae családra elfogadott határértékeket használva az A. baumannii törzsek 76,8%-a, a S. maltophilia izolátumok 98,2%-a volt érzékeny tigecyclinre. A tigecyclinre nem érzékeny A. baumannii törzsek nagy része multirezisztens volt, beleértve a carbapenemeket is. A carbapenemek és a tigecyclin között nem volt teljes a co-rezisztencia. Ugyancsak nincsenek értékelési kritériumok a Streptococcus pneumoniae-ra, az Enterococcus faecium-ra és a Haemophilus influenzae-ra. A tanulmányban alkalmazott értékelés szerint ezen speciosekbe tartozó törzsek között szintén csak kivételesen fordult elő nem érzékeny. A változatos specios megoszlást mutató 81 anaerob baktérium között egyetlen tigecyclin rezisztens fordult elő: egy csak imipenemre érzékeny Bilophila wadsworthia. A tigecyclin az irodalmi adatokhoz hasonlóan tehát kiváló in vitro hatékonyságot mutatott a hazai izolátumok széles körére.

Bevezetés

A mikroorganizmusok antibiotikum rezisztenciájának problémája egyidős az antibiotikumok felfedezésével. Az antibiotikum éra hét évtizede során a gyógyító orvosok nem csak azt tapasztalhatták meg, hogy a korábban érzékeny kórokozók rezisztenssé válnak a csodaszernek tartott antibiotikumokkal szemben, hanem azt is, hogy kórokozó szerepben jelennek meg olyan baktériumok, amelyek számos antibiotikummal szemben eleve rezisztensek, mint például az enterococcusok vagy a Stenotrophomonas maltophilia. A valamennyi, vagy az egyetlen polymyxin kivételével valamennyi rendelkezésre álló antibiotikummal szemben rezisztens, ún. panrezisztens Gram-negatív baktériumok (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae) felbukkanása előrevetíti a postantibiotikum éra lehetőségét.^(4,8) Ugyanakkor az eredendően új hatásmechanizmusú antibakteriális szerek felfedezése már az 1960-as évek végére jelentősen lelassult. Az utolsó új antibiotikum családot 2000 előtt 1968-ban írták le.⁽³⁾ Az újonnan bevezetett antibiotikumok döntő többségét a korábban fel-

*Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

fedezett gyógyszercsoportok kémiai módosításával állították elő. Nem csak arról van szó, hogy nem találunk új, hatékony molekulákat, hanem az antibiotikum kutatás-fejlesztés is drámaian csökkent 2000 óta. Egy 2004-ben lezárult vizsgálat adatai szerint a világ 15 legnagyobb gyógyszergyártó és 7 biotechnológiai cégénél mindössze 7 antimicrobás hatású termék fejlesztése folyik.⁽¹⁰⁾ A washingtoni Institute of Medicine 2003. évi jelentésében a XXI. század legnagyobb fenyegetésének nevezte az antibiotikum rezisztencia terjedését, majd 2004-ben arra hívta fel a figyelmet, hogy amíg az antibiotikum kutatás-fejlesztés stagnál, egy közegészségügyi krízis készülődik (Bad Bugs: No Drugs). Az Amerikai Infektológiai Társaság törvényi intézkedést sürget az antibiotikum kutatás-fejlesztés stimulálására.⁽¹¹⁾

A tigecyclin az egyik a legújabbban forgalomba került néhány antibiotikum közül, a tetracyclin család szintetikus analógjának tekinthető glycylicyclin család első tagja, a minocyclin semisynthetikus származéka.⁽¹⁶⁾ A glycylicyclin hatásmechanizmusa hasonló a tetracyclinekéhez: a bacterialis fehérjeszintézist, és ezáltal a baktériumok növekedését gátolják azáltal, hogy a ribosoma 30S alegységéhez kötődnek. A tigecyclin annak köszönheti jobb hatékonyságát, hogy mintegy ötször erősebben kötődik a ribosomához, mint a tetracyclin vagy a minocyclin. Ezen túlmenően az anyavegyületen történt változtatás megvédi a tigecyclint azaktól a rezisztencia mechanizmusoktól, amelyek hatástalanítják a tetracyclineket (aktív efflux, ribosoma védelem), így megőrzi hatékonyságát a tetracyclin rezisztens törzsekkel szemben is. A baktériumok különféle *tet* gének megszerzése révén válnak rezisztenssé a tetracyclinekkel szemben. Ezek a gének vagy az aktív effluxot (pl. *tetA* a Gram-negatív, *tetK* a Gram-pozitív baktériumokban) vagy a ribosoma védelmét kódolják (pl. *tetM*). Előfordulhatnak olyan törzsek, amelyekben mindkét rezisztencia mechanizmusért felelős gének kifejeződhetnek. Egyes vizsgálatok szerint a tigecyclin hatását nem befolyásolják a *tet* gének által kódolt efflux pumpák, míg más, főként a Gram-negatív multirezisztenciájáért felelős efflux pumpák csökkenthetik hatékonyságát. A ribosoma védelméért felelős *tet* gének nem befolyásolják a tigecyclin hatékonyságát, feltehetően a molekula rendkívül erős ribosomához való kötődése miatt.

A tigecyclin számos in vitro vizsgálat adatai szerint hat a Gram-pozitív és -negatív aerob és anaerob baktériumokra, az atípusos pneumonia kórokozóra (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), valamint a gyorsan növekvő mycobacteriumokra (a *M. tuberculosis*-ra vonatkozóan még nincs adat).⁽¹⁶⁾ Nem hat a pseudomonasokra és a proteusokra. Különleges tulajdonsága, hogy hatásos a jelenleg legtöbb terápiás gondot okozó, multirezisztens baktériumra is: methicillin rezisztens staphylococcusok (MRSA, MRSE), vancomycin rezisztens enterococcusok (VRE), kiterjedt spektrumú β -lactamase (extended spectrum β -lactamase = ESBL) termelő bélbaktériumok, multirezisztens acinetobacterek, *Stenotrophomonas maltophilia*. In vitro hatásspektruma alapján alternatívája lehet olyan antibiotikumoknak, mint a 3., 4. generációs cephalosporinok, a carbapenemek, a legújabb fluoroqui-

nolonok, a β -lactam/ β -lactamase gátlók, sőt a rezisztens Gram-pozitívokra is hatékony linezolid, daptomycin és quinupristin/dalfopristin.

Az USA-ban elsőként olyan indikációkban törzskönyvezték 2005-ben, amelyben különleges hatásspektrumára manapság nagy szükség van, nevezetesen a komplikált bőr- és lágyrészfertőzésekben, valamint komplikált intraabdominalis infekciókban.⁽¹⁶⁾ Az Európai Unió országai-ban, így Magyarországon is 2006 áprilisában törzskönyvezték ugyanezen indikációkban. A kórházban és területen szerzett pneumoniában várható hatékonyságára vonatkozó klinikai vizsgálatok lezárultak, a törzskönyvezés ebben az indikációban folyamatban van. Várható, hogy a tigecyclint széles hatásspektruma következtében számos más súlyos fertőzés kezelésére is alkalmazni fogják, beleértve az előbbieken felsorolt rezisztens pathogének okozta infekciókat. A tigecyclin előnyös tulajdonsága, hogy monoterápiában is eredményesen alkalmazható lehet.

A tigecyclin hatékonyságát külföldön már számos in vitro vizsgálatban tanulmányozták. A várható magyarországi hatékonyság felmérését célozta ez az 5 laboratórium bevonásával végzett vizsgálat.

Anyagok és módszerek

A vizsgálatban résztvevő laboratóriumokat és a Mikrobiológiai Munkacsoport vezető munkatársait az 1. táblázat tünteti fel.

1. táblázat. A résztvevő laboratóriumok és a Mikrobiológiai Munkacsoport

- | |
|---|
| • Fővárosi Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest
– Dr. Konkoly Thege Marianne |
| • SZTE Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged
– Prof. Dr. Nagy Erzsébet |
| • MH Központi Honvédkórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest
– Dr. Szentandrassy Júlia |
| • DEOEC Mikrobiológiai Intézet, Debrecen
– Dr. Szabó Judit |
| • ÁNTSZ Laboratóriumi Kft., Székesfehérvár
– Dr. Szikra Lenke |

A vizsgálandó törzsek

A tanulmány bőr- és lágyrész, intraabdominalis, valamint területen és kórházban szerzett alsó légúti infekciókban várható kórokozók vizsgálatára irányult. Ennek megfelelően elsősorban a következő mintákból származó törzsek vizsgálatát céloztuk: sebváladék, mély szöveti minta (műtéti), punctatum, haemocultura, mély légutak (köpet, endotrachealis aspiratum, bronchusmosó folyadék, broncho-alveolaris lavage, védett bronchoscopyos kefémtinta, pleura punctatum). A törzsek mintatípusonkénti, ill. kórházi osztály szerint megoszlását foglalja össze az 2. és a 3. táblázat.

2. táblázat. A vizsgált minták megoszlása

Mély szöveti minta (genny, sebváladék, punctatum, epe, ascites, műtéti minta)	563
Haemocultura	312
Mély légúti minta	142
Felső légúti minta	86
Kanül	23
Vizelet	20
Liquor	11
Hüvely	2
Összesen	1159

3. táblázat. A minták származási helye kórházi osztályonként

Sebészet	403
Intenzív	220
Belgyógyászat	184
Haematológia	49
Bőrgyógyászat	46
Pulmonológia	45
Infektológia	20
Egyéb	192
Összesen	1159

A vizsgálatba 2006. március 1. – 2006. augusztus 31. között frissen izolált törzseket vontak be. Olyan speciekbe tartozó törzsek vizsgálatát is céloztuk, amelyek napjainkban terápiás gondot jelentenek és a tigecyclin hatásspektrumába tartoznak: MRSA, MRSE, ESBL termelő *E. coli* és *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Nem vizsgálták a tigecyclinnel szemben természetes rezisztenciát mutató pseudomonasokat és proteusokat. Annak érdekében, hogy minél több haemoculturából izolált, valamint multi-rezisztens törzs kerüljön a tanulmányba, megengedett volt a 2005. december 31. után izolált és a laboratóriumokban fenntartott törzsek vizsgálata is, ha azok megfelelték a bevételi kritériumoknak. Egy beteg ugyanazon speciesbe tartozó és megegyező rezisztenciaképet mutató izolátumai nem kerülhettek a tanulmányba. A vizsgált törzsek megoszlását és számát mutatja a 4. táblázat.

4. táblázat. A vizsgált törzsek megoszlása N=1159

Gram-pozitívok:	<i>Staphylococcus aureus</i>	76
	MSSA	77
	MRSA	
	<i>Staphylococcus coagulase-negatív</i>	49
	MRSE	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	77
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	57
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70
	<i>Enterococcus</i> spp. (VRE is)	107
Gram-negatívok:	<i>Haemophilus influenzae</i>	39
	<i>Escherichia coli</i> (ESBL termelő is)	126
	<i>Klebsiella</i> spp. (ESBL termelő is)	100
	<i>Enterobacter</i> spp.	102
	<i>Serratia</i> spp.	36
	<i>Acinetobacter</i> spp.	99
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	55
	<i>Burkholderia cepacia</i>	4
	Egyéb	4
Anaerobok:		81

A vizsgálat módszere

A species, ill. esetenként genus szintig identifikált izolátumok érzékenységét korongdiffúziós módszerrel vizsgálták a comparator antibiotikumok iránt a Magyarországon irányadónak tekintett standard, a CLSI⁽²⁾ (korábban NCCLS) szerint. Az anaerob baktériumok valamennyi antibiotikum iránti érzékenységét Etest®-tel határozták meg. A tigecyclin érzékenységet az aerob baktériumok esetében a többi antibiotikummal való összehasonlításra alkalmasnak ítélt korongdiffúziós módszerrel vizsgálták. A tigecyclin érzékenység interpretálására az alábbi, a vizsgálat megkezdésekor rendelkezésre álló, előzetes határértékek (breakpoint) voltak az irányadók:

Érzékeny: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, ill. ≥ 19 mm

Mérsékelt érzékeny: 4 $\mu\text{g/ml}$, ill. 15-18 mm

Rezisztens: ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$, ill. ≤ 14 mm

A tigecyclinre az előzetes határértékek szerint mérsékelt érzékeny vagy rezisztens izolátumok eseté-

5. táblázat. A tigecyclin érzékenységi vizsgálat értékelése

Baktérium	MIC mg/L			Zónaátmérő mm		
	Érzékeny (E)	Mérsékelt érzékeny (M)	Rezisztens (R)	Érzékeny (E)	Mérsékelt érzékeny (M)	Rezisztens (R)
<i>S. aureus</i> (beleértve az MRSA-t)	$\leq 0,5^a$	–	–	≥ 19	–	–
<i>Streptococcus</i> spp. (kivéve <i>S. pneumoniae</i>)	$\leq 0,25^a$	–	–	≥ 19	–	–
<i>E. faecalis</i> (csak vancomycin érzékeny)	$\leq 0,25^a$	–	–	≥ 19	–	–
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15-18	≤ 14
Anaerobok ^c	≤ 4	8	≥ 16	c	c	c

^aJelenleg nem találtak rezisztens izolátumokat, ezért csak az „érzékeny” kategória interpretálható. A „nem-érzékeny” kategóriára utaló MIC érték esetén további vizsgálatokra van szükség.

^bA tigecyclin csökkent hatékonyságot mutat a *Proteus*, *Morganella* és *Providencia* speciekkel szemben.

^cKorongdiffúziós módszerrel nem vizsgálható.

6. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága a staphylococcusokra (%)

Antibiotikum	MSSA (N=76)			MRSA (N=77)			MRSE (N=49)		
	E	M	R	E	M	R	E	MR	
Tigecyclin	100	*	*	100	*	*	100	*	*
Tetracyclin	77,6	0	22,4	79,2	0	20,8	67,4	4	28,6
Erythromycin	93,4	0	6,6	5,2	0	94,8	6	0	94
Clindamycin	95	0	5	5,2	0	94,8	36,7	0	63,3
Sulphameth./trimethoprim	96	0	4	76,6	0	23,4	40,8	0	59,2
Ciprofloxacin	98,7	0	1,3	2,6	0	97,4	24,5	8,1	67,4
Gentamicin	98,7	0	1,3	46,7	1,3	52	45	1,9	53,1
Vancomycin	100	0	0	100	0	0	100	0	0

MSSA=Methicillin/oxacillin érzékeny *Staphylococcus aureus*

MRSA=Methicillin/oxacillin rezisztens *Staphylococcus aureus*

MRSE=Methicillin/oxacillin rezisztens coagulase-negatív *Staphylococcus*

* Nincs értékelési kritérium

ben (zónaátmérő ≤ 19 mm) MIC meghatározást végeztek Etest®-tel (AB Biodisk, Solna, Svédország). A laboratóriumok adatlapokon rögzítették a vizsgált törzsekre vonatkozó demográfiai és érzékenységi adatokat. A vizsgálat eredményeinek értékelésekor már rendelkezésre álltak az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által jóváhagyott értékelési szempontok⁽¹⁵⁾ (5. táblázat), így a rögzített mérési eredményeket eszerint értékeltük.

Eredmények és megbeszélés

A tigecyclin és a comparatorként vizsgált antibiotikumok Gram-pozitív baktériumokkal szembeni hatékonyságát foglalja össze a 6., 7., 8. és 9. táblázat.

7. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága a streptococcusokra (%)

Antibiotikum	<i>S. pyogenes</i> (N=77)			<i>S. agalactiae</i> (N=57)		
	E	M	R	E	M	R
Tigecyclin	100	*	*	98,2	*	*
Tetracyclin	71,4	6,6	22	35,1	10,5	54,4
Erythromycin	93,5	0	6,5	82,5	1,7	15,8
Clindamycin	96,1	0	3,9	87,7	1,8	10,5

*Nincs értékelési kritérium.

8. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága az enterococcusokra

Antibiotikum	<i>E. faecalis</i> (N=91)			<i>E. faecium</i> (N=15)			<i>E. gallinarum</i> (N=1)		
	E %	M %	R %	E %	M %	R %	E	M	R
Tigecyclin	100	0	0	*(100**)	*	*	*(1**)	*	*
Tetracyclin	51,7	6,6	41,7	13,3	53,4	33,3	1	0	0
Ampicillin	100	0	0	0	0	100	1	0	0
Levofloxacin	64,8	4,4	30,8	33,3	6,7	60	0	1	0
Gentamicin***	0	57,1	42,9	0	26,7	73,3	0	1	0
Vancomycin	100	0	0	100	0	0	0	0	1

*Nincs értékelési kritérium.

**Az *E. faecalis*-ra vonatkozó kritériumok szerint értékelve.

***M=alacsony szinten rezisztens; R=magas szinten rezisztens.

9. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága a *Streptococcus pneumoniae*-ra (%)

Antibiotikum	<i>S. pneumoniae</i> (N=70)		
	E	M	R
Tigecyclin	*(100**)	*	*
Tetracyclin	82,9	5,7	11,4
Penicillin	72,9	25,7	1,4
Amoxicillin	100	0	0
Cefotaxim/ceftriaxon	100	0	0
Levofloxacin	97,1	0	2,9
Erythromycin	71,4	1,5	27,1
Clindamycin	75,7	0	24,3

*Nincs értékelési kritérium.

** Az egyéb streptococcusokra vonatkozó kritériumok szerint értékelve.

A tigecyclin csaknem valamennyi vizsgált Gram-pozitív baktériumra hatékonyan bizonyult, függetlenül a tetracyclin rezisztencia nagyarányú előfordulási gyakoriságától. A staphylococcusoknál az oxacillin/methicillin rezisztencia nem befolyásolta a tigecyclin 100%-os hatékonyságát. Tigecyclinre nem érzékeny Gram-pozitív baktérium csak kivételként fordult elő (lásd 7. táblázat, *S. agalactiae*). Az 5. táblázatban leírt értékelési iránymu-

tató szerint ezen törzsek utánvizsgálatára lenne szükség. Mivel az újonnan kialakított értékelési szempontokat csak a vizsgálat lezárása után ismerhettük meg, utánvizsgálatra egyetlen tigecyclinre nem érzékeny törzs esetében sem került sor. Az *E. faecium*-ra, az *E. gallinarum*-ra és a *S. pneumoniae*-ra vonatkozó adatok csak tájékoztató jellegűek, mert ezekre a speciemekre nincs értékelési kritérium (8., 9. táblázat). Az enterococcusok tigecyclin érzékenységét a vancomycin érzékeny *E. faecalis*-ra vonatkozó kritériumok szerint értékelve 100%-osnak találtuk. Vancomycin rezisztens *E. faecalis*-t és *E. faecium*-ot egy laboratórium sem izolált, a vancomycinnel szemben természetes rezisztenciával rendelkező *E. gallinarum* speciest képviselő egyetlen törzs érzékeny volt tigecyclinre. A tigecyclin tehát a leghatékonyabb antibiotikumnak ígérkezik az *Enterococcus* infekciók kezelésében, külön-

nösen ha figyelembe vesszük, hogy a vizsgált törzsek között nagy arányban fordultak elő gentamicinre magas szinten rezisztensek, sőt a 3. generációs fluoroquinolonok képviselőjében vizsgált levofloxacinra az *E. faecalis*-ok egyharmada, az *E. faecium*-ok kétharmada rezisztens volt. A *S. pneumoniae* törzsek között sem fordult elő tigecyclin iránt nem érzékeny törzs, ha a streptococcusokra vonatkozó határértékeket alkalmaztuk.

Az *E. coli* izolátumok éppúgy kivétel nélkül érzékenyek voltak tigecyclinre, mint a carbapenemekre, függetlenül attól, hogy termeltek-e ESBL-t, vagy sem (10. táblázat). Az ESBL termelő *E. coli*-k multirezisztenciája várható volt, azonban korábbi felméréseinkhez képest tovább nőtt a ciprofloxacin rezisztens, nem ESBL termelő törzsek aránya (17,8%), amely 2000-ben csupán 1% volt.⁽⁹⁾

10. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága az *Escherichia coli*-ra (%)

Antibiotikum	<i>E. coli</i> nem ESBL termelő (N=107)			<i>E. coli</i> ESBL termelő (N=19)		
	E	M	R	E	M	R
Tigecyclin	100	0	0	100	0	0
Tetracyclin	62,6	0	37,4	26,3	0	73,7
Ampicillin	51,4	0,9	47,7	0	0	100
Amoxicillin/clavulansav	84,1	3,7	12,2	0	0	100
Ampicillin/sulbactam	82,2	4,7	13,1	0	0	100
Cefuroxim	95	0	5	0	0	100
Cefotaxim/ceftriaxon	100	0	0	0	0	100
Ceftazidim	100	0	0	0	0	100
Cefepim	100	0	0	0	0	100
Piperacillin/tazobactam	100	0	0	0	15,8	84,2
Imipenem	100	0	0	100	0	0
Meropenem	100	0	0	100	0	0
Gentamicin	97,2	0	2,8	52,6	0	47,4
Tobramycin	97,2	0,9	1,9	21,1	21,1	57,8
Amikacin	99,1	0	0,9	94,7	0	5,3
Ciprofloxacin	81,3	0,9	17,8	26,3	0	73,7

11. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága a klebsiellákra (%)

Antibiotikum	<i>Klebsiella</i> spp. nem ESBL termelő (N=76)			<i>Klebsiella</i> spp. ESBL termelő (N=24)		
	E	M	R	E	M	R
Tigecyclin	97,3	2,7	0	95,8	4,2	0
Tetracyclin	86,8	4	9,2	54,2	0	47,8
Amoxicillin/clavulansav	90,8	0	9,2	0	0	100
Ampicillin/sulbactam	90,8	0	9,2	0	0	100
Cefuroxim	94,7	1,3	4	0	0	100
Cefotaxim/ceftriaxon	100	0	0	0	0	100
Ceftazidim	100	0	0	0	0	100
Cefepim	100	0	0	0	8,3	91,7
Piperacillin/tazobactam	100	0	0	0	16,7	83,3
Imipenem	100	0	0	100	0	0
Meropenem	100	0	0	100	0	0
Gentamicin	97,4	0	2,6	45,8	2,5	41,7
Tobramycin	97,4	0	2,6	29,2	20,8	50
Amikacin	97,4	0	2,6	95,8	0	4,2
Ciprofloxacin	96,1	0	3,9	62,5	4,2	33,3

Mind az ESBL termelő, mind az ESBL nem termelő klebsiellák között előfordultak tigecyclinre mérsékeltén érzékeny törzsek, rezisztens nem izoláltunk (11. táblázat). A carbapenemek az ESBL termelő klebsiellákra is 100%-ban hatékonyak voltak.

A 12. táblázatban egymás mellett tüntettük fel az egymáshoz rendszertanilag közelálló nosocomialis pathogenek, az enterobacterek és a serratiák érzékenységét/rezisztenciáját. Az egy tigecyclin rezisztens *Enterobacter* törzs panrezisztensnek tekinthető, a vizsgált antibiotikumok közül csak amikacinra volt érzékeny, a carbapenemekre is rezisztens volt. Egy ilyen törzs izolálása arra figyelmeztet, hogy a bélbaktériumok között is számítaniunk kell a panrezisztens törzsek felbukkanására. *Serratia* törzseket viszonylag csekély számban (36) gyűjtötték a laboratóriumok, azonban az az óvatos következtetés levonható, hogy ezek a tetracyclinre legnagyobb arányban rezisztens (80%) izolátumok voltak a legkisebb arányban érzékenyek tigecyclinre. Két, a CLSI szerint kimutathatóan ESBL termelő *Enterobacter* törzs érzékeny volt tigecyclinre, tetracyclinre, carbapenemekre, aminoglycosidokra és ciprofloxacinnra. Egy, a CLSI szerint kimutathatóan ESBL termelő *Serratia* törzs rezisztens volt tigecyclinre, ugyanakkor érzékeny volt carbapenemekre és amikacinra.

Ugyancsak egy táblázatban tüntettük fel a tigecyclin hatásspektrumába tartozó két nem-fermentáló, Gram-negatív, multirezisztenciája miatt terápiás problémát jelentő species, az *A. baumannii* és a *S. maltophilia* tigecyclin és a szóbajóvó comparator antibiotikumok iránti érzékenységét/rezisztenciáját. A tigecyclin érzékenységi vizsgálat értékelésére egyik species esetében sem állnak rendelkezésre határértékek, ezért az összehasonlítás céljából az *Enterobacteriaceae*-ra vonatkozó „breakpoint”-okat alkalmaztuk. A *S. maltophilia* esetében a CLSI csak a

12. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága az enterobacterekre és a serratiákra (%)

	<i>Enterobacter</i> spp.* (N=102)			<i>Serratia</i> spp.** (N=36)		
	E	M	R	E	M	R
Tigecyclin	98	1	1	71,4	25,7	2,9
Tetracyclin	80,4	4,9	14,7	20	0	80
Cefuroxim	42,2	4,9	52,9	14,3	0	85,7
Cefotaxim/ceftriaxon	54,9	5,9	39,2	91,4	2,9	5,7
Ceftazidim	55,9	4,9	39,2	91,4	2,9	5,7
Cefepim	69,6	1,9	28,4	94,3	0	5,7
Piperacillin/tazobactam	58,8	11,8	29,4	100	0	0
Imipenem	99	0	1	100	0	0
Meropenem	99	0	1	100	0	0
Gentamicin	96,1	0	3,9	100	0	0
Tobramycin	90,2	1,9	7,8	82,9	11,4	5,7
Amikacin	98	1	1	100	0	0
Ciprofloxacinn	92,2	2,9	4,9	97,1	0	2,9

sulphamethoxazol/trimethoprimre és a levofloxacinra határoz meg értékelési kritériumokat.

Az utóbbi években világszerte megjelentek az olyan acinetobacterek, amelyek a választhatóak közül csak egy-két antibiotikumra érzékenyek, vagy panrezisztensek.^(3,6,7,12) Jelen vizsgálatunkban is azt tapasztaltuk, hogy a korábbi felmérésekhez⁽⁹⁾ képest meglepően nagy arányban, 14,4%-ban izoláltak a laboratóriumok carbapenem rezisztens acinetobactereket: 2000-ben és 2004-ben csak 1-1 ilyen törzset izoláltak. A jelenleg alkalmazott határértékek szerint interpretálva a tigecyclinre nem érzékeny törzsek aránya is meglehetősen nagy volt (23,2%). A carbapenem rezisztens törzsek 3 centrumban fordultak elő,

13. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága az *Acinetobacter baumannii*-ra és a *Stenotrophomonas maltophilia*-ra (%)

Antibiotikum	<i>A. baumannii</i> (N=90)			<i>S. maltophilia</i> (N=55)		
	E	M	R	E	M	R
Tigecyclin	*(76,7**)	*(14,4**)	*(8,8**)	*(98,2**)	*(1,8**)	*(0**)
Tetracyclin	55,6	3,3	41,1	*(76,4**)	*(0**)	*(23,6**)
Ampicillin/sulbactam	75,6	6,7	17,8	.	.	.
Cefotaxim/ceftriaxon	15,6	3,3	81,1	.	.	.
Ceftazidim	23,3	4,4	72,2	.	.	.
Cefepim	47,8	10	42,2	.	.	.
Piperacillin/tazobactam	60	12,2	27,8	.	.	.
Imipenem	85,6	0	14,4	.	.	.
Meropenem	84,4	1,1	14,4	.	.	.
Gentamicin	40	2,2	57,8	.	.	.
Tobramycin	56,7	7,8	35,6	.	.	.
Amikacin	84,4	2,2	13,3	.	.	.
Ciprofloxacinn	28,9	0	71,1	.	.	.
Levofloxacin	.	.	.	92,7	1,8	5,5
Sulfamethoxazol/trimethoprim	.	.	.	96,4	0	3,6

*Nincs értékelési kritérium.

**Az *Enterobacteriaceae*-ra vonatkozó értékhatárok szerint értékelve.
. Nem vizsgált.

és hasonlóan az angol⁽³⁾ és görög⁽¹²⁾ tapasztalatokhoz, feltehetően a törzsek clonalis terjedése egy-egy intézményben. Egy olyan törzset izoláltak, amely a vizsgált antibiotikumok közül, beleértve a tigecyclint egyre sem volt érzékeny. (A feltehetően hatékony polymyxin/colistin iránti érzékenységet nem vizsgáltuk, mivel nem számítottunk a panrezisztens törzsek megjelenésére). Néhány izolatum csak egy-két szerre volt érzékeny:

amikacin E	2
ampicillin/sulbactam E	1
amikacin+ ampicillin/sulbactam E	3
tigecyclin+ ampicillin/sulbactam E	3

A carbapenem és tigecyclin rezisztencia együttesen 7 törzsnél fordult elő, 11 tigecyclinre nem érzékeny törzs carbapenem érzékeny volt, míg 7 carbapenem rezisztens izolatum érzékeny volt tigecyclinre. A tigecyclin acinetobacter-ellenes in vitro⁽⁷⁾ és in vivo^(3,13) hatékonyságának tisztázása még további vizsgálatokat igényel. A multi- és panrezisztens törzsek elterjedése miatt nagy szükség lenne egy újabb antiacinetobacter aktivitással rendelkező szerre. Az eddig leghatékonyabbnak bizonyuló carbapenemekkel és az ampicillin/sulbactammal szemben rezisztens törzsek esetenként érzékenyek lehetnek tigecyclinre. Egy belga munkacsoport⁽¹³⁾ biztató eredményről számol be: egy panrezisztens *A. baumannii* okozta septicus shockban szenvedő beteg meggyógyult, amikor az eredménytelenül adott colistin+meropenem kombinációs terápiát tigecyclinnel egészítették ki.

Az *A. baumannii*-n kívül 8 *A. lwoffii* törzset is vizsgáltak a laboratóriumok: ezek valamennyi vizsgált antibiotikumra érzékenyek voltak, beleértve a tigecyclint. Az egyetlen vizsgált *A. haemolyticus* törzs érzékeny volt tigecyclinre, viszont rezisztens volt a carbapenemekre.

A számos antibiotikummal szemben természetes rezisztenciát mutató *S. maltophilia* infekciók kezelésében ígéretesnek mutatkozik a tigecyclin, mivel az alkalmazott értékelési kritériumok szerint in vitro egyetlen törzs sem volt rezisztens vele szemben, mérsékelt érzékenységet is csak egy törzs mutatott. A vizsgálat során még néhány, antibiotikumokkal szemben multirezisztens speciesbe tartozó törzs tigecyclin érzékenységét is megvizsgáltuk, mivel a *S. maltophilia* esetében tapasztalt kiváló hatékonysága arra enged következtetni, hogy hatásos lehet ilyen kórokozókval szemben is. A vizsgált 4 *Burkholderia cepacia* izolatum közül 2 érzékeny, míg 2 rezisztens volt tigecyclinre. Ugyancsak érzékeny volt tigecyclinre 1-1 *Chromobacterium* sp., *Comamonas testosteroni* és *Chryseobacterium indologenes* törzs.

A *H. influenzae* törzsek tigecyclin érzékenységét a szer mély légúti infekciókban várható törzskönyvezése miatt vizsgáltuk. Az *Enterobacteriaceae*-ra vonatkozó értékelési kritériumokat alkalmazva mindössze 1 tigecyclinre mérsékelt érzékeny törzset izoláltunk, a többi érzékeny volt.

Az aerob baktériumokra vonatkozó eredményeinket a Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T) elnevezésű tanulmány amerikai centrumokból származó adataival hasonlítottuk össze⁽¹⁴⁾ azoknál a baktériumoknál, amelyekre vonatkozóan rendelkezésre állnak az FDA értékelési kritériumok. A 15. táblázatban

14. táblázat. A *H. influenzae* tigecyclin érzékenysége

Antibiotikum	<i>H. influenzae</i> N=39		
	E	M	R
Tigecyclin	*(97,4**)	*(2,6**)	*(0**)
Tetracyclin	89,7	0	10,3
Ampicillin	92,3	0	7,3
Amoxicillin/clavulansav	100	0	0
Azithromycin	100	0	0
Levofloxacin	100	0	0

*Nincs értékelési kritérium.

**Az *Enterobacteriaceae*-re vonatkozó kritériumok szerint értékelve.

15. táblázat. A tigecyclin in vitro hatékonysága a hazai és a T.E.S.T* tanulmány adatai szerint (érzékenység %)

Species	Hazai tanulmány	TEST
<i>S. aureus</i> MSSA	100	100
<i>S. aureus</i> MRSA	100	100
<i>E. faecalis</i>	100	100
<i>S. agalactiae</i>	98,2	99,5
<i>E. coli</i> nem ESBL termelő	100	99,8
<i>E. coli</i> ESBL termelő	100	
<i>Klebsiella</i> spp. nem ESBL termelő	97,3	95
<i>Klebsiella</i> spp. ESBL termelő	95,8	92,1
<i>Enterobacter</i> spp.	98	93,0-95,7
<i>Serratia</i> spp.	71,4	97

*Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial.

összefoglalt adatok szerint a tigecyclin in vitro hatékonysága a hazai törzseken vizsgálva a T.E.S.T tanulmány során tapasztaltakhoz hasonló.

Ugyancsak a T.E.S.T tanulmány keretében külön elemezték a ≥ 3 vagy több antibiotikum családra rezisztens acinetobacter, *E. coli*-k, klebsiellák és enterobacterek tigecyclin érzékenységét.⁽⁶⁾ Az ilyen definíció szerint multirezisztens *E. coli*-k 98,2%-a, a klebsiellák 82,5%-a és az enterobacterek 44,5%-a volt érzékeny tigecyclinre. Az acinetobacterekre nem lévén értékelési kritérium nem adtak meg százalékos értéket, de a tendencia a MIC értékekből következtetve hasonló.

A vizsgált anaerob baktériumok közel egyharmada a leggyakrabban előforduló *B. fragilis* csoportba tartozott. A többi izolatum 12 különféle Gram-pozitív és -negatív speciést képviselt. Tigecyclinre egy *Bilophila wadsworthia* törzs kivételével valamennyi érzékenynek bizonyult. Eltérően a többi anaerob fajtól, erre a speciesre jellemző a multirezisztencia, még carbapenemekre sem érzékeny. Goldstein és munkacsoportja⁽⁵⁾ 396 ritkán előforduló anaerob speciesbe tartozó törzset vizsgálva egyetlen *Prevotella oralis*-t talált tigecyclin rezisztensnek, *B. wadsworthia*-t nem vizsgáltak.

A hazai törzseken végzett vizsgálat eredményei jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal, tehát a tigecyclin in vitro kiválóan hat azoknak a kórokozónak széles körére, amelyek által okozott infekciók kezelésére

16. táblázat. Az anaerob baktériumok (N=81) speciesto-
kénti megoszlása és tigecyclin érzékenysége

Gram-negatívok		Gram-pozitívok	
<i>Bacteroides fragilis</i> csoport	33	<i>Clostridium perfringens</i>	6
<i>Fusobacterium</i> sp.	6	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3
<i>Prevotella</i> sp.	18	<i>Propionibacterium</i> sp.	3
<i>Bilophila wadsworthia</i> *	1	<i>Fingoldia magna</i>	3
<i>Porphyromonas</i> sp.	1	<i>Micromonas micros</i>	3
<i>Veillonella</i> sp.	1	<i>Anaerococcus prevotii</i>	1
<i>Gemella morbillorum</i>	2		

Antibiotikum	E	M	R
Tigecyclin	98,8	0	1,2
Amoxicillin/clavulansav	97,6	1,2	1,2
Piperacillin/tazobactam	98,8	0	1,2
Metronidazol	92,6	0	7,4
Clindamycin	81,5	3,7	14,8
Imipenem	100	0	0

*A *Bilophila wadsworthia* törzs az imipenem kivételével valamennyi vizsgált szerre rezisztens volt.

törzskönyvezték vagy törzskönyvezni fogják. Fontos alternatívája lehet számos jelenleg használatos, széles spektrumú antibiotikumnak, különös tekintettel a multi-rezisztens kórokozók (MRSA, MRSE, ESBL termelő bélbaktériumok, acinetobacterek, *S. maltophilia*) által okozott infekciókban.

Irodalom

1. Brenner, R., Ellis-Grosse, E.J.: The pharma company view. *Nature Biotechnology*. 2006, **24**, 1515-19. — 2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA., USA, 2006. — 3. Coelho, J.M., Turton, J.F., Kaufmann, M.E. et al.: Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J. Clin. Microbiol.* 2006, **44**, 3623-27. — 4. Falagas, M.E., Bliiziotis, I.A.: Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the postantibiotic era? *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007 in press — 5. Goldstein, E.J.C., Citron, D.M., Merriam, C.V. et al.: Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strains to tigecyclin and eight other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, **50**, 3507-13. — 6. Halstaed, D.C., Abid, J., Dowzicky, M.J.: Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the tigecyclin evaluation and surveillance trial. *J. Inf.* 2007. in press — 7. Jones, R.N., Ferraro, M.J., Reller, L.B. et al.: Multicenter studies of tigecyclin disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J. Clin. Microbiol.* 2007, **45**, 227-230. — 8. Konkoly Thege, M.: Hiperrezisztens *P. aeruginosa*: a postantibiotikum éra előhírnöke. *Infektol. Klin. Mikrobiol.* 2003, **10**, 89-93. — 9. Konkoly Thege, M., Bán, É., Ludwig, E. és a Mikrobiológiai Munkacsoport: A nosokomialis Gram-negatív patogének érzékenységének változása a meropenem és komparátorai iránt 2000-2004 között. *LAM.* 2005, **15**(Suppl.3.), S2-S10. — 10. Livermore, D.M.: The need for new antibiotics. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004, **10** (Suppl. 4.), 1-9. — 11. Powers, J.H.: Antimicrobial drug development – the past, the present and the future. *Clin. Microbiol. Inf.* 2004, **10**, 23-31. — 12. Souli, M., Kontopidou, F.V., Koratzanis, E. et al.: In vitro activity of tigecyclin against multiple-drug-resistant,

including pan-resistant, Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, **50**, 3166-69. — 13. Taccone, F.S., Rodriguez-Villalobos, H., De Backer, D.: Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecyclin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006, **25**, 257-60. — 14. Waites, K.B., Duffy, L.B., Dowiczky, M.J.: Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecyclin, a new glycylicyclin antimicrobial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, **50**, 3479-84. — 15. Wyeth Pharmaceuticals <http://www.tygacil.com> — 16. Zhanel, G.G., Karlowsky, J.A., Rubinstein, E., Hoban, D.J.: Tigecyclin: a novel glycylicyclin antibiotic. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2006, **4**, 9-25.

Konkoly Thege, M., Nikolova, R. and the Microbiology Study Group: In vitro activity of tigecyclin, a novel glycylicyclin antibiotic in Hungary – a multicentre study 2006

Summary

Tigecyclin is the first-in-class glycylicyclin, a synthetic analog of the tetracycline family, a semisynthetic derivative of minocycline. Due to the chemical modification tigecyclin appears to circumvent resistance mechanisms that commonly affect the tetracyclines, thus retaining activity against tetracycline-resistant strains. The purpose of this multicentre study was to determine the in vitro activity of tigecyclin in Hungary. Tigecyclin sensitivity of bacterial strains originated from skin and skin structure (SSSI), intra-abdominal (IAI) and lower respiratory tract (LRTI) infections was tested, because this new drug had been approved (SSSI and IAI) or would be approved (LRTI) for this indications. A total of 1159 aerobic and anaerobic Gram-positive and Gram-negative isolates including multiresistant strains were investigated for sensitivity to the tigecyclin and the comparator antibiotics in 5 laboratories in 2006. *Proteaeae* and *Pseudomonas aeruginosa* are inherently non-susceptible to tigecyclin, therefore they were excluded. Tigecyclin sensitivity was tested by disc diffusion and Etest® methods, results were interpreted according to the criteria approved by Food and Drug Administration. The great majority of tetracycline resistant strains were sensitive to tigecyclin. *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* (including extended spectrum β -lactamase = ESBL producers) were sensitive to tigecyclin in 100%. Except some intermediate isolates *Streptococcus agalactiae* strains proved sensitive. Only few moderately sensitive strains were isolated among both ESBL-producing and non-producing *Klebsiella* spp. (2.7% vs. 4.2%). All but one panresistant *Enterobacter* spp. were sensitive to tigecyclin. The most intermediate and resistant strains occurred among *Serratia* spp. There are no interpretive criteria for *Acinetobacter* spp. and *Stenotrophomonas maltophilia*. Using the criteria for *Enterobacteriaceae* 76.8% of *A. baumannii* and 98.2% of *S. maltophilia* proved susceptible to tigecyclin. Tigecyclin non-

susceptible *A. baumannii* strains were multiresistant (sensitive to 1-3 drugs only). The co-resistance was not complete between carbapenems and tigecycline. Although there are no interpretive criteria approved for *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* and *Haemophilus influenzae*, according to the interpretation applied for this study only, non-susceptible isolates were found scarcely. All but one multiresistant *Bilophila wadsworthia* strain the 81 anaerobic isolates belonging to several species were sensitive to tigecycline. This study revealed that tigecycline had an excellent in vitro activity against a broad spectrum of local isolates.