

19 listopada 2019. Dzień II: miejsce fosfomicyny w terapii zakażeń

Mechanizm działania

Fosfomicyna jest antybiotykiem epoksydowym hamującym tworzenie ściany komórkowej (blokowanie pierwszego etapu syntezy peptydoglikanu) poprzez hamowanie enzymu MurA. Ma ponadto zdolność hamowania adhezji drobnoustrojów do nabłonka dróg moczowych i układu oddechowego oraz zdolność hamowania tworzenia biofilmu i zmiany jego struktury, co wykazano w warunkach doświadczalnych dla takich patogenów jak *Staphylococcus aureus* MR, *S.epidermidis*, *Escherchia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Odkryta już w 1969 roku, przez dłuższy czas stosowana jedynie w formie doustnej (fosfomicyna z trometamolem oraz sól wapniowa fosfomicyny), w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego. W ostatnim czasie wzrasta zainteresowanie fosfomicyną w postaci dożylną (fosfomicyna sodowa) jako opcją terapeutyczną leczenia zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wielolekooporne (MDR, XDR). Rozważa się także wprowadzenie na rynek postaci nadającej się do użycia w formie inhalacji.

Spektrum działania

Fosfomicyna działa bakteriobójczo wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów. Jest aktywna wobec enterokoków (w tym szczepów opornych na wankomycynę), gronkowca złocistego (w tym szczepów metycylinoopornych), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (w tym izolatów opornych na penicylinę), *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aerococcus urinae*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus spp*, *Moraxella catarrhalis*. Działa na pałeczki Gram ujemne w tym *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*. *Morganella morganii* wykazuje oporność na fosfomicynę. Naturalną oporność wykazują pałeczki niefermentujące z rodzajów *Pseudomonas* (obserwowana jest jednak duża zmienność wartości MIC), *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium sp.*, *Mycobacterium tuberculosis*. Fosfomicyna nie działa na beztlenowce za wyjątkiem rodzajów *Peptococcus* i *Peptostreptococcus*.

W badaniu 141 izolatów *P.aeruginosa*, 80% miało MIC dla fosfomicyny ≤ 64 mg/l, niezależnie od tego czy były to szczepy wrażliwe czy odporne na ceftazydym i/lub karbapenemy. W badaniu amerykańskim opartym na kryteriach oznaczania wrażliwości wg CLSI (MIC szczepów wrażliwych ≤ 64 mg/l) obejmującym 2254 szczepy, wrażliwe na fosfomicynę było 100% szczepów *E.coli*, 97% *K.pneumoniae*, 100% *Staphylococcus spp.* (za wyjątkiem *S.saprophyticus*), 99% *E.faecalis*, 79,8% *E.faecium*.

Wrażliwość na fosfomicynę jest lokalnie bardzo zmienna. Wśród badanych szczepów MRSA odsetek szczepów wrażliwych wahał się od 30 do 90%, podobnie, w niektórych pracach jedynie 30% wankomycynoopornych szczepów enterokoków (VRE) było wrażliwych na fosfomicynę. Wśród 10 z 11

przebadanych szczepów *S.pneumoniae* stwierdzono zjawisko heterooporności (obecności małej subpopulacji komórek opornych wśród komórek wrażliwych), jego podstawy molekularne nie są dobrze poznane. Zidentyfikowano szereg mechanizmów oporności na fosfomycynę. Mutacja genu *murA* jest odpowiedzialna za naturalną oporność u *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio fischeri* i *Chlamydia* spp. Mutacje genów *glpT*, *uhpT*, *cyaA* oraz *zptsI* blokują transport leku przez ścianę komórkową bakterii. S-tranferaza glutationu (FosA) jest enzymem zdolnym do inaktywacji fosfomycyny u pałeczek Gram ujemnych. Może ona być przenoszona między drobnoustrojami na plazmidzie łącznie z genami oporności na beta-laktamy, fluorochinolony, aminoglikozydy, tetracykliny, makrolidy i sulfonamidy. Podobną aktywność ma enzym FosB kodowany na plazmidzie u bakterii Gram dodatnich (gronkowców i enterokoków) i FosX u *Listeria monocytogenes*. W warunkach laboratoryjnych łatwo dochodzi do selekcji szczepów opornych na fosfomycynę. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest jednak jeszcze znane. W jednym z badań wzrost zużycia fosfomycyny o 50% w okresie pięciu lat skutkowało zwiększeniem odsetka opornych szczepów *E.coli* z 2,2 do 21,7%.

Oznaczanie wrażliwości

Technika referencyjną oznaczania wrażliwości na fosfomycynę jest metoda rozcieńczeń w agarze. Według EUCAST wartość graniczną szczepów wrażliwych Enterobacterales i *Staphylococcus* spp. stanowi MIC \leq 32 mg/l. W badaniu porównującym wyniki oznaczania wrażliwości na fosfomycynę metodą referencyjną i innymi dostępnymi metodami (Vitek2, Phoenix, Etest, MIC test strip (MTS), metoda krążkowa) stwierdzono dużą zgodność wyników między technikami, jednak żadna z metod alternatywnych nie cechowała się wystarczającą czułością w wykrywaniu szczepów opornych, szczególnie w odniesieniu do *K.pneumoniae*.

Oznaczenie lekowrażliwości – oznaczenie wartości MIC (wg EUCAST v.9.0)

1. Metoda referencyjna – oznaczenie MIC fosfomycyny metodą mikrorozcieńczeń w podłożu Mueller-Hinton Agar zawierającym 25 mg/L glukozy-6-fosforan.
2. Metoda pasków gradientowych - paski muszą zawierać glukozy-6-fosforan.
3. Wartości graniczne MIC dla fosfomycyny *in vitro* określono dla *Enterobacterales* oraz *Staphylococcus* spp. – szczepy wrażliwe MIC \leq 32 mg/L; szczepy odporne MIC > 32 mg/L
4. Kontrola oznaczenia:
 - a. *E. coli* ATCC 25922 - MIC 0,5-2,0 mg/L
 - b. *S. aureus* ATCC 29213 – MIC 0,5-4 mg/L

Synergizm z innymi antybiotykami

W badaniach *in vitro* wykazano synergizm fosfomycyny z kolistyną i z sulbaktamem dla odpowiednio 12,5-50% i 75% szczepów *A.baumannii* OXA-48. Stwierdzono też synergizm w połączeniu z kolistyną (22% izolatów), z karbapenemami (do 40% izolatów), aminoglikozydami, ceftazydymem, cefepimem, ciprofloksacyną i piperacyliną z tazobaktamem dla opornych na karbapenemy szczepów *P.aeruginosa*. W badaniach nad *K.pneumoniae* (w tym CPE) wykazano u części izolatów synergizm między fosfomycyną a karbapenemami, aztreonamem, netylmocyną, tigecykliną. W badaniu 49 szczepów Enterobacterales CPE synergizm stwierdzono najczęściej między fosfomycyną a ceftolozanem z tazobaktamem, przy czym dla szczepów NDM i VIM wykazano jedynie synergizm w przypadku połączenia fosfomycyny z aztreonamem. W przypadku bakterii Gram dodatnich wykazano synergizm fosfomycyny z doripenemem, linezolidem, kwasem fusydowym, minocykliną, chinuprystyną-dalfoprystyną, vankomocyną, tygecykliną i ryfampicyną.

Wyniki badań znacząco różniły się w zależności od stosowanych technik badawczych oraz współistniejących mechanizmów oporności badanych drobnoustrojów. Brak też w chwili obecnej badań wykazujących czy zjawisko synergizmu fosfomycyny z innymi antybiotykami ma znaczenie kliniczne.

Penteracja tkankowa

Fosfomycyna dobrze penetruje do skóry i tkanek miękkich, kości, płynu otrzewnowego, żółci, stężenie w tkance płucnej wynosi około 50% stężenia w surowicy, a w wydzielinie oskrzelowej ok. 13% stężenia w surowicy. Penetracja do ropni jest bardzo zmienna. Fosfomycyna przekracza barierę krew-mózg, szczególnie w obecności stanu zapalnego, jednak wyniki niektórych badań sugerują, że jej stężenie może być niewystracające dla stosowania w monoterapii u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez MRSA i *S.pneumoniae*. Lek wydzielany jest w postaci niezmienionej przez nerki, w przypadku niewydolności nerek konieczna jest redukcja dawki. Ze względu na małą cząsteczkę lek jest usuwany z krążenia w trakcie hemodializy. Postać doustna ma biodostępność w granicach 30-37% i czas półtrwania w surowicy 5,7 godzin. Po podaniu dożylnym dawki 4-8 g, stężenie szczytowe w surowicy wynosi 200-400 mg/l.

Wskazania rejestracyjne

W Polsce postać doustna fosfomycyny jest zarejestrowana do leczenia ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego, bezobjawowej bakteriurii oraz jako profilaktyka zakażeń układu moczowego przed wybranymi procedurami urologicznymi. Zwykle stosowana jest w jednorazowej dawce 3 g. Część autorów sugeruje stosowanie fosfomycyny w powikłanych zakażeniach układu moczowego w dawkach powtarzanych co 2-3 dni (do 3 dawek). Postać dożylna ma w kraju rejestrację do leczenia zapalenia szpiku kostnego, powikłanych zakażeń układu moczowego, szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, bakteriemii wtórnej do wyżej wymienionych zakażeń. Sugerowane dawkowanie wynosi 12-24 g w 2-4 dawkach podzielonych w zależności od rodzaju zakażenia. Fosfomycyna jest rekomendowana w leczeniu gronkowcowego infekcyjnego zapalenia wsierdza przez European Society of Cardiology, natomiast jej skuteczność w IZW wywołanym przez paciorkowce zieleniące okazała się niewystarczająca.

Badania kliniczne

Doustnie stosowana fosfomycyna w zakażeniach dolnego odcinka układu moczowego ma porównywalną skuteczność z innymi antybiotykami stosowanymi w tym wskazaniu. W badaniu obejmującym 47 pacjentów z zakażeniem układu moczowego wywołanym przez drobnoustroje MDR (w tym 15 zakażeń wywołanych przez CPE) ustąpienie objawów zakażenia uzyskano u 87 i 94% chorych po odpowiednio 48 godzinach i 14 dniach. W innych badaniach wykazano niższą skuteczność w zakażeniach układu moczowego wywołanych przez CPE niż przez inne patogeny (33 vs. 52%), oraz niższą skuteczność w leczeniu zakażeń u biorców przeszczepów (36 v. 65%). Skuteczność fosfomycyny wykazano w zakażeniach o innej lokalizacji, zazwyczaj w terapii skojarzonej, jednak większość danych pochodzi z badań bez randomizacji, przy zastosowaniu zróżnicowanych dawek i schematów leczenia. Wiele z tych badań opublikowano jeszcze przed rokiem 1989. Utrudnia to obecnie określenie klinicznej skuteczności fosfomycyny. Ze względu na łatwe nabywanie

oporności in vitro (spontaniczne mutacje z częstością 10^6 - 10^8) wydaje się, że poza przypadkami zakażeń układu moczowego, powinna ona być raczej stosowana w terapii skojarzonej niż w monoterapii. Określenia wymaga także rola fosfomicyny w zakażeniach wywołanych przez *P.aeruginosa*. Mimo, że patogen ten uważany jest za naturalnie odporny na fosfomicynę, dane kliniczne wskazują na skuteczność leczenia zakażeń wywołanych przez *P.aeruginosa* u dzieci z mukowiscydozą (terapia skojarzona fosfomicyną z aminoglikozydem).

Wskazania do stosowania – propozycja Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej

1. W terapii empirycznej trometamol fosfomicyny może być zastosowany jedynie w niepowikłanych zapaleniach pęcherza moczowego (u poza tym zdrowych pacjentek)
2. W terapii celowanej powodowanej przez wielolekooporne szczepy *Enterobacterales* i *Pseudomonas aeruginosa*, wrażliwych na trometamol fosfomicyny, antybiotyk może być zastosowany gdy brak innych opcji terapii doustnej, w celu uniknięcia hospitalizacji lub ułatwienia wypisania pacjenta ze szpitala
3. Fosfomicyna w postaci dożylniej może być stosowana w terapii celowanej (po potwierdzeniu wrażliwości) w następujących zakażeniach
 - zapalenia szpiku kostnego
 - powikłane zakażenia układu moczowego
 - szpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych
 - bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
 - wtórnych bakteriemii do tych zakażeń
4. Terapia skojarzona przy zastosowaniu fosfomicyny dożylniej może być prowadzona głównie w celu:
 - zastąpienia toksyczności związanej ze stosowaniem innych antybiotyków, w tym kolistyny , aminoglikozydu, tygocykliny
 - zastąpieniu innych antybiotyków stosowanych w terapii skojarzonej o słabszej penetracji w miejsce zakażenia, głównie w zakażeniach kości, stawów i ośrodkowego układu nerwowego
 - gdy brak jest odpowiedzi klinicznej na antybiotyki pierwszego lub drugiego rzutu
 - gdy pacjent nie toleruje antybiotyku pierwszego lub drugiego rzutu
5. Monoterapia przy zastosowaniu fosfomicyny dożylniej może być prowadzona jedynie w zakażeniach układu moczowego ze stabilnym obrazem klinicznym w przypadku bardzo ograniczonej wrażliwości na inne antybiotyki (głównie szczepy ESBL, CPE)

Wykorzystana literatura:

1. Avery L., Sutherland C., Nicolau D, i wsp.: In vitro investigation of synergy among fosfomicin and parenteral antimicrobials against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Diagnost Microbiol Infect Dis* 2019; 95:216–220.
2. Babiker A., Clarke L., Doi Y, I wsp.: Fosfomicin for treatment of multidrug-resistant pathogens causing urinary tract infection: A real-world perspective and review of the literature. *Diagnost Microbiol Infect Dis*, in press.
3. Bijllaardt W., Schijffelen MJ., Bosboom R., i wsp.: Susceptibility of ESBL *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomicin in the Netherlands and comparison of several testing methods including Etest, MIC test strip, Vitek2, Phoenix and disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2380–7.
4. Falagas M., Vouloumanou E., Samonis G., i wsp.: Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:321–347
5. Falagas M., Athanasaki F., Voulgaris G. i wsp.: . 2019. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Intern J Antimicrob Agent* 2019; 53; 22–28.

6. Flamm R., Rhomberg P., Watters A. i wsp.: Activity of fosfomicin when tested against US contemporary bacterial isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2019; 93: 143–146.
7. Oteo J., Orden B., Bautista V., i wsp.: CTXM-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomicin. *J Antimicrob Chemother* 2009 64:712–717.
8. Zhanel G., Zhanel M., Karlowsky J., i wsp.: . Intravenous Fosfomicin: An Assessment of Its Potential for Use in the Treatment of Systemic Infections in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019 Jun 25;2018:8912039
9. Bassetti M., Graziano E., Berruti M., i wsp.: The role of fosfomicin for multidrug-resistant gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:000

Opracowanie: lek. Grzegorz Dubiel, mgr Anna Mól, dr med. Tomasz Ozorowski

