

Fosfomycin trometamol – staronové antibiotikum v urologické praxi

MUDr. Miroslav Fajfr, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Louda, Ph.D.², MUDr. Pavla Paterová¹, MUDr. Lenka Ryšková, Ph.D.¹

¹Ústav klinické mikrobiologie FN, Hradec Králové

²Urologická klinika FN, Hradec Králové

Od října 2014 je v České republice k dispozici „nový“ perorální lék pro terapii močových infekcí – fosfomycin trometamol. Toto antibiotikum, poprvé popsáno v roce 1969, je velmi účinné na běžné urogenitální patogeny, včetně grampozitivních koků, ale zachovává si účinnost i u bakterií s produkcí širokospektrých betalaktamáz. Ze studie provedené ve Fakultní nemocnici Hradec Králové plyne velmi dobrá účinnost u testovaných uropatogenů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, citlivost k fosfomycinu 78,9%–97,0%). V literatuře je nicméně dobře znám fenomén nárůstu rezistence při hromadném používání tohoto antibiotika. Fosfomycin trometamol by měl být vyčleněn na terapii kmenů, které jsou prokazatelně k nitrofurantoinu necitlivé a zejména pak na kmeny bakterií s produkcí betalaktamáz.

Klíčová slova: fosfomycin, močové infekce, indikace.

Fosfomycin trometamol: re-established antibiotic in urology

From October 2014 there has been available a „new“ per oral antibiotic for urinary tract infection in the Czech Republic - fosfomycin trometamol. This antibiotic, first described in 1969, is very effective to common urogenital pathogens include Gram positive cocci, but also to Gram negative bacteria with extended spectrum beta lactamase production. The study from Faculty hospital Hradec Králové confirms high susceptibility (78.9–97.0 %) of tested urological pathogens (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*). But from the literature there is well known the rapid resistance increase after the fosfomycin wide use Fosfomycin trometamol should be earmarked for the therapy of strains that are proven to nitrofurantoin insensitive and in particular strains of bacteria with the production of beta lactamase.

Key words: fosfomycin, urinary tract infection, treatment indication.

Urol. praxi, 2015; 16(4): 148–150

Úvod

U urologických pacientů, a to zdaleka ne již pouze u hospitalizovaných, se stále více setkáváme s nálezy patogenních bakterií, které vykazují některé fenotypy rezistence k používaným antibiotikům, a to včetně producentů širokospektrých betalaktamáz. Tento fenomén je popisován celosvětově a je spojen se zvýšenou spotřebou vysoce účinných původně záložních antibiotik, zejména karbapenemů a aminoglykosidů. Z důvodu kontroly spotřeby těchto rezervních antibiotik a pro stanovení účinnosti perorálních antibiotik na tyto rezistentní bakteriální kmeny se testovala řada starších antibiotik. Jedním z těchto „starších“ antibiotik byl i fosfomycin, který pro svoje velmi dobré vlastnosti zažívá v posledních letech v mnoha zemích velkou oblibu (1) a dostal se na pozici léků první volby na nekomplikované cystitidy v doporučeních mnoha zemí (European Association of Urology, Guidelines 2012 edition). V České republice nebyl do roku 2014 registrován a jako léčivý přípravek je dostupný teprve od října 2014. Z tohoto důvodu si autoři dovolili shrnutí informací o tomto antibiotiku v přehledovém článku s důrazem na otázku indikace použití.

Klasifikace

Fosfomycin je řazen podle své chemické struktury mezi tzv. fosfonová antibiotika, kam byly kromě něho řazeny ještě dvě látky – fosmidomycin a alafosfalin, které však nedošly klinického využití (2). Fosfomycin byl poprvé popsán ve Španělsku jako produkt bakterie *Streptomyces* v roce 1969. Svým účinkem je fosfomycin řazen mezi širokospektrá baktericidní antibiotika s účinkem na bakteriální stěnu (ireverzibilní blokádou tvorby peptidoglykanu bakteriální stěny). Fosfomycin má velmi malou molekulovou hmotnost kolem 138 kDa (nejmenší ze všech antibiotik), v krvi se neváže na proteiny, a má proto velmi dobrý průnik do tkání, dobře se rozpouští ve vodném prostředí. Fosfomycin je z velké části vylučován v téměř nezměněné formě glomerulární filtrací do moči a pro své farmakokinetické vlastnosti, zejména vysokou a dlouhodobou dostupnost antibiotika v moči (minimálně po 30–40 hodin po podání) byl používán dříve zejména v terapii močových infekcí (2, 3). S nástupem nových skupin antibiotik, zejména chinolonů a betalaktamových antibiotik, se od jeho používání postupně ustoupilo. Fosfomycin je k dispozici v parenterální formuli jako fosfomycin disodná sůl (v ČR není registro-

ván) nebo v perorální formuli jako fosfomycin kalciová sůl (v ČR není registrován) a fosfomycin trometamol (tromethamin), který má jako jediný registraci pro ČR, a to ve formě granulátu pro přípravu perorálního roztoku. Výše zmiňované farmakokinetické vlastnosti fosfomycinu trometamolu umožňují jeho podání v jedné dávce pro terapii komunitních nekomplikovaných uroinfekcí.

Antimikrobiální účinnost

Jak je již zmíněno v předchozí části, fosfomycin je řazen mezi širokospektrá antibiotika. Obecně je toto antibiotikum vysoce účinné na nejběžnější gramnegativní bakterie, které způsobují infekce močových cest jako *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.* (hladina minimální inhibiční koncentrace (MIC) antibiotika pro uvedené bakterie nejčastěji ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$). Pro některé další gramnegativní bakterie (*Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*, *Providentia sp.*) platí dobrá citlivost k fosfomycinu (MIC zpravidla v rozmezí 8–32 $\mu\text{g/ml}$) a pro zástupce rodů *Pseudomonas*, *Acinetobacter* a *Morganella* platí nejistý účinek (MIC nejčastěji v rozmezí 4–512 $\mu\text{g/ml}$). Antimikrobiální spektrum fosfomycinu zasahuje také mezi gram-

Tabulka 1. Souhrn indikací dostupných v literárních zdrojích pro podání fosfomycinu trometamolu u pacientů s uroinfekcí

	Indikace (číslo citace)	Dávkování
Nekomplikované infekce dolních cest močových	SPC ⁺ – pouze pro ženy 12–65 let SPC ⁺ – pro muže i ženy	1 dávka (účinek min. 3 dny)
Profylaxe při transuretrálních výkonech	SPC ⁺ (11)	1 dávka při diagnostickém zákroku 2 dávky při chirurgickém zákroku (3 hod před výkonem, 24 hod po výkonu)
Komplikované infekce dolních a horních močových cest	(16)	3 dávky (s podáním léku každý druhý den)
Hospitalizační infekce močových cest (multirezistentní patogeny)	(12) (13) (14) (15) (16)	1–3 dávky (každý druhý den) podle závažnosti obtíží
Prostatitidy, včetně chronické	(2) (17)	Délka terapie 3–4 týdny (dávkování každé 2–3 dny)

* Souhrn údajů o přípravku Rapidnorm 3 000 mg

* Souhrn údajů o přípravku Fosfomycin LadeePharma 3 g (registrován, ale nedostupný)

pozitivní bakterie. Dle dostupných zdrojů vykazuje fosfomycin zpravidla dobrou účinnost k *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*, poněkud horší k *Staphylococcus saprophyticus* a *Streptococcus agalactiae* a nejistou účinnost na *Enterococcus faecium*. Fosfomycin nemá prokázanou účinnost proti anaerobním bakteriím (2–6). In vitro hodnocení antimikrobiální účinnosti fosfomycinu může být z několika důvodů problematické. Jednak metabolismus některých bakterií vyžaduje přídavek glukóza-6-fosfátu v médiu (suplement je vyžadován pro bakteriální endogenní transportní systém, jinak fosfomycin nepronikne do bakterie). Dále jsou ve světě uznávány dvě doporučení pro hodnocení citlivosti s mírně rozdílnou interpretací (dle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) nebo dle doporučení CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)). Navíc se ukázalo, že v některých případech i přes hladinu MIC v zóně intermediální nebo rezistentní při in-vitro testování, může fosfomycin vykazat klinickou účinnost u močových infekcí z důvodu vysoké koncentrace účinné látky v moči (3).

Indikace (souhrn v tabulce 1): v SPC (Summary of Product Characteristics) přípravku Rapidnorm[®] je uvedena pouze jediná indikace pro použití léku, a to terapie nekomplikované cystitidy u žen od 12 do 65 let, a to jednodávkovým schématem (podání pouze jedné dávky antibiotika) (7). V souladu s tímto je i řada recentních publikací zabývajících se léčbou nekomplikovaných infekcí dolního močového traktu pomocí perorální formy fosfomycinu s velmi dobrým efektem (6, 8, 9). V ČR je nicméně registrován i druhý přípravek se stejnou účinnou látkou (Fosfomycin LadeePharma), který má indikaci rozšířenou o mužskou populaci a také o profylaktické podání při diagnostických a chirurgických transuretrálních výkonech (10). Mimo SPC (tedy mimo schválené použití léku v rámci jeho registrace Státním

ústavem pro kontrolu léčiv) lze však literatuře nalézt i další možné indikace. V rešeršní práci německých autorů je diskutováno použití perorálního fosfomycinu v profylaxi u urologických intervenčních výkonů. Závěrem je konstatován dobrý efekt použití schématu s jednou dávkou u diagnostických výkonů a schématu se dvěma dávkami (3 hodiny před výkonem a 24 hodin po) u výkonů intervenčních (11). Další často diskutovanou indikací je použití fosfomycinu na léčbu zpravidla nemocničních močových infekcí způsobených rezistentními bakteriemi. Fosfomycin dle mnoha studií vykazuje velmi dobrý účinek na kmeny bakterií, které jsou producenty betalaktamáz, včetně betalaktamáz s rozšířeným spektrem (ESBL) a dokonce i na kmeny bakterií produkující karbapenemázy nebo jiné multirezistentní gramnegativní bakterie (12–15). V odborné literatuře jsou taktéž zmínky o možnosti využití fosfomycinu trometamolu u závažnějších nebo rekurentních močových infekcí při podání tří dávek ve schématu 1.–3.–5. den s velmi dobrými výsledky (16). Další možnou indikací pro podání fosfomycinu trometamolu může být i terapie prostatitidy, kdy je popisováno dlouhodobé schéma terapie v celkové délce 3–4 týdnů s podáváním antibiotika každé 2–3 dny, nicméně je informací k této indikaci obecně velmi málo a nelze se tak vyjádřit k oprávněnosti tohoto použití (2, 17).

Diskuze

Fosfomycin trometamol je účinným antibiotikem pro terapii urogenitálních infekcí, ale je nezbytné se zamyslet nad jeho racionálním používáním. Podle výsledků dosud nepublikované studie na téměř 4 000 bakteriálních kmenech, která proběhla ve FN Hradec Králové, jsou kmeny nejčastějších patogenů urogenitálního traktu (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp.) k fosfomycinu velmi dobře citlivé (ze 78,9–97,0 %) se zachováním velmi dobré citli-

vosti i u kmenů s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, což odpovídá situaci i z jiných zemí (6, 8, 9, 12–15). Velkou výhodou fosfomycinu je, že se neprokázala doposud žádná zkřížená rezistence s jinými antibiotiky, což je dáno jeho značně rozdílnou chemickou strukturou v porovnání s ostatními antibiotiky (3). Nicméně i k fosfomycinu jsou popisovány dva hlavní mechanismy vzniku rezistence. Jedním z nich jsou chromozomální mutace, které jsou spojeny se zábranou průniku látky přes bakteriální stěnu. Druhou závažnější skupinou jsou plazmidové přenosné typy rezistence (geny *fosA*, *fosB* a *fosX*), které jsou spojeny s enzymovou degradací antibiotika a jsou schopné přenosu mezi jednotlivými druhy bakterií (3, 18). Právě pro riziko druhého typu rezistence je nezbytné racionální používání fosfomycinu, protože v literatuře je dobře zdokumentován pokles citlivosti bakterií k fosfomycinu při jeho frekventním používání. Ve španělské studii došlo ke zvýšení rezistence na fosfomycin u kmenů *E. coli* z 0 % v roce 2005 na 14,4 % v roce 2011 (19), nebo v jiné studii ze stejné země vzrostla u bakterií *Escherichia coli* produkujících ESBL rezistence k fosfomycinu z 4,4 % v roce 2005 na 11,4 % v roce 2009, a to v důsledku nárůstu spotřeby tohoto antibiotika v ambulantní praxi (ve sledovaném období o 340 %) (20). Výše uvedené změny v citlivosti bakterií k tomuto antibiotiku vedou k otázce jeho účelného používání, lze totiž předpokládat, že při nárůstu jeho používání v České republice dojde také u nás k poklesu jeho účinnosti. Autorský kolektiv se tak domnívá, že v zájmu zachování účinnosti fosfomycinu trometamolu pro terapii infekcí močových cest způsobených patogeny s produkcí širokospektrých betalaktamáz bude nezbytná revize indikační skupiny. Jako nevhodné považujeme použití fosfomycinu trometamolu pro empirickou terapii nekomplikovaných močových infekcí komunitního charakteru. Naprostá většina těchto infekcí je způsobena kmeny *Escherichia coli*, které si zachovávají velmi dobrou citlivost k nitrofurantoinu (94,2–99,4 %) (8, 9) a měly by být tímto antibiotikem také empiricky léčeny. Fosfomycin trometamol by měl být vyčleněn na terapii kmenů, které jsou prokazatelně k nitrofurantoinu necitlivé a zejména pak na kmeny bakterií s produkcí betalaktamáz.

Závěr

Fosfomycin trometamol patří mezi velmi účinné širokospektré antibiotikum pro terapii uroinfekcí. Pro zachování jeho účinnosti bude však pravděpodobně nutné revidovat jeho indikační použití.

Publikace vznikla za podpory MZČR – RVO (FNHK, 00179906)

Literatura

1. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol* 2014; 20; 5: 551.
2. Raz R. Fosfomycin: an old-new antibiotic. *Clin Mikrob Infect*. 2012; 18(1): 4–7.
3. Frimondt-Møller N. Chapter 73 – Fosfomycin, in Kucers' The Use of Antibiotics, 6th Edition. Lead Editor M. Lindsay Grayson, ASM Press 2010.
4. Chlabicz S, Leszczynska K, Lukas W, et al. Uncomplicated lower urinary tract infections in females – clinical aspects, aetiology and antimicrobial resistance epidemiology. Results of the ARES (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) study in Poland and their implications for empiric therapy. *Przegl Epidemiol* 2011; 65(2): 345–351.
5. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kasse M, et al. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infection. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(24): 415–423.
6. Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drug* 2013; 73(17): 1951–1966.
7. SÚKL, Souhrn údajů o přípravku Rapidnorm 3 000 mg, available in: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0179093&tab=texts>.
8. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidom J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observation study. *BMC Urology* 2012; 12:33.
9. Seo MR, Kim SJ, Kim Y, et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(8): 1178–1181.
10. SÚKL, Souhrn údajů o přípravku Fosfomycin LadeePharma 3g, available in: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0186190&tab=texts>.
11. Wagenlehner FM, Thomas PM, Naber KG. Fosfomycin trometamol (3,000 mg) in perioperative antibiotic prophylaxis of healthcare-associated infections after endourological interventions: a narrative review. *Urol Int*. 2014; 92(2): 125–130.
12. Gupta V, Rani H, Singla N, Kaisha N, Chander J. Determination of Extended-Spectrum- β -Lactamases and AmpC production in uropathogenic isolates of *Escherichia coli* and susceptibility to Fosfomycin. *J Lab Physicians* 2013; 5(2): 90–93.
13. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11): 5744–5748.
14. Perdigão-Neto LV, Oliveira MS, Rizek CF, et al. Susceptibility of multiresistant gram-negative bacteria to fosfomycin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(3): 1763–1767.
15. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann SG. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6): 1893–1897.
16. Qiao LD, Zheng B, Chen S, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multi-centre study. *BMJ Open* 2013; 3(12): e004157.
17. Hagiya H, Ninagawa M, Hasegawa K, et al. Fosfomycin for the treatment of prostate infection. *Intern Med*. 2014; 53(22): 2643–2646.
18. Thomson MK, Keithly ME, Harp J, et al. Structural and chemical aspects of resistance to antibiotic, fosfomycin, conferred by FosB from *Bacillus cereus*. *Biochem* 2013; 52(41): 7350–7362.
19. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26(1): 43–46 [Abstract].
20. Oteo J, Bautista V, Lara N, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(11): 2459–2463.

Článek přijat redakcí: 2. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2015

Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností.

MUDr. Miroslav Fajfr

Ústav klinické mikrobiologie FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
miroslav.fajfr@fnhk.cz