

Fosfomycin v léčbě infekcí močových cest

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Nekomplikované záněty močových cest u dospělých jsou z hlediska etiologického agens nejčastěji vyvolány *E. coli*, s odstupem pak stafylokoky a dalšími bakteriálními agens. V rámci tohoto článku je ve stručnosti pojednáno o molekule fosfomycinu, jež je v této indikaci doporučována jako léčivo první volby. Diskutovány jsou její farmakodynamické vlastnosti, zakotvení v doporučeních EAU, riziko rezistence a compliance k nastavené léčbě.

Klíčová slova: fosfomycin, močové infekce, antibiotika, compliance, rezistence.

Fosfomycin in the treatment of urinary tract infections

Uncomplicated urinary tract infections in adults are predominantly caused by *E. coli*, followed by staphylococci and other bacteria. This article deals in brief the molecule of fosfomycin, which is currently recommended as drug of choice in this indication. Additionally, pharmacodynamic properties, EAU recommendations, risk of resistance and compliance to proposed therapy are discussed.

Key words: fosfomycin, urinary infections, antibiotics, compliance, resistance.

Urol. praxi, 2014; 15(4): 173–174

Fosfomycin (ATC: J01XX01) je antimikrobiálně působící látkou objevenou ve Španělsku koncem 60. let v kulturách *Streptomyces fradiae* a později i *Streptomyces viridochromogenes* a *Streptomyces wedmorensis* (pozn.: původní označení bylo fosfonomycin). Záhy po svém objevení začal být rovněž syntetizován (spol. Cepa v r. 1971) a dostal se do klinického užívání.

Fosfonová kyselina se svými deriváty (tedy i fosfomycin) se vyznačuje především strukturní odlišností od ostatních komerčně využívaných antimikrobiálně působících látek, což je ostatně předpokladem i pro specifický mechanismus účinku, široké antibakteriální spektrum působení a rozvoj rezistence. Komerčně je proto využíván jednak parenterálně k léčbě těžkých infekcí (meningitidy, sepse, infekce měkkých tkání) nebo perorálně k léčbě infekcí močových cest či k profylaxi při diagnostických nebo chirurgických transuretrálních zákrocích.

Mechanismus působení fosfomycinu spočívá v inhibici syntézy bakteriální stěny, respektive interferuje s iniciálními reakcemi v syntéze peptidoglykanu inaktivací enolpyruvyltransferázy, čímž zabráňuje tvorbě kyseli-

ny N-acetylmuramové z N-acetylglukosaminu a fosfoenolpyruvátu.

Antibakteriální, především baktericidní, aktivita fosfomycinu je z farmakodynamického hlediska definována jako tzv. „time-dependent“ – pro výsledný účinek je tedy důležitá doba, po kterou je hladina léčivé látky nad úrovní minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro daný patogen. *In vitro* se vyznačuje aktivitou proti polyrezistentním enterobakteriím, karbapenem-rezistentním klebsiélám či vankomycin-rezistentním enterokokům (1). Vysoká, až 99%, účinnost byla zaznamenána i proti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Citrobacter freundii* za 2,9 h při koncentraci fosfomycinu převyšující dvojnásobně příslušné hodnoty MIC (2).

V jednom z nejnovějších přehledových článků zabývajících se klinickým využitím fosfomycinu v léčbě infekcí močových cest je fosfomycin prezentován jako superiorní ve srovnání s nitrofurantoinem, kombinací amoxicilinu a kyseliny klavulanové, norfloxacinu, ciprofloxacinu, cefuroximu i kotrimoxazolu u *E. coli* a dalších významných patogenů – tabulka 1 (1).

Dle EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) odpovídají MIC breakpointy pro i.v. aplikovaný fosfomycin pro *Enterobacteriaceae* a *Staphylococcus* spp. hodnotě 32 mg/l (bez ohledu na místo infekce); pro *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* tato hodnota stanovena nebyla (2, 3).

Využití fosfomycinu v běžné praxi se přirozeně opírá o výsledky klinických studií, jež ostatně byly i podkladem pro recentně vydanou verzi Doporučených terapeutických postupů Evropskou urologickou společností (EAU) v letošním roce. Fosfomycin je zde explicitně uváděn jako léčivo volby u nekomplikovaných zánětů močových cest u dospělých, a to pouze v jednorázové dávce 3 g. Pro úplnost uvedme, že jako další látky mohou být v první linii užity pivmecilinam 400 mg 2 x denně po 3 dny a nebo makrokrytalický nitrofurantoin 100 mg 2 x denně po dobu 5 dnů, a to v závislosti na dostupnosti v jednotlivých evropských zemích. Ve stejné dávce může být fosfomycin podán i těhotným, byť SPC v České republice t.č. schváleného přípravku Rapidnorm 3 000 mg

Tabulka 1. *In vitro* vnímavost (%) vybraných patogenů k fosfomycinu a jiným antimikrobiálně působícím látkám (1).

	fosfomycin	nitrofurantoin	kotrimoxazol	ciprofloxacin	norfloxacin	amoxicilin + kys. klavulanová	cefuroxim
<i>E. coli</i>	97,2–100	66,6–99,2	69,2–81,5	73,5–91,6	80,7–90,2	81,8–94,3	81–95,5
ESBL <i>E. coli</i>	86–100	79,1–95	22,4–26	24–29,1			–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	69,8–84,6	67,7	90,7	96		93,8	94,4
ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i>	57,6–100	13,6–29	18,2–19	37,9–41			–
<i>Proteus mirabilis</i>	80,2–96,7	2,1	63,6	87,3		98	99,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20,6–100	100	97,3	93,5		92,9	86,4

(držitel registračního rozhodnutí: APOGEPHA Arzneimittel GmbH, Německo) doporučuje před nasazením léčby pečlivě zvážení očekávaného přínosu a teoretického rizika pro plodové vejce i matku (4). V rámci uvedených doporučení jej však nalezneme i u kontinuálně vedené profylaxe u žen trpících recidivujícími záněty močových cest, a sice s podáváním 3 g 1 x za 10 dní.

Z klinického pohledu je významný příznivý bezpečnostní profil. Obecně platí, že perorální léčba fosfomycinem je nemocnými povětšinou velmi dobře snášena; nejčastějšími nežádoucími účinky jsou především zažívací potíže (průjem, nevolnost/zvracení). Ve srovnání s kotrimoxazolem je poukazováno na nižší riziko alergických reakcí (5, 6).

Z pohledu antibiotické politiky je významná skutečnost velmi nízké rezistence u *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* i *Enterococcus faecalis*. Dosud nebyl zaznamenán případ zkřížené rezistence k fosfomycinu a jiným antibiotikům (1). V zemích, kde je tato látka běžně užívána, se úroveň rezistence pohybuje pouze okolo 3 %, přičemž tato hodnota se zdá být velmi stabilní (7). Případná rezistence vůči fosfomycinu je nicméně velmi často vyvážena poněkud horší „kondicí“ pato-

genů, resp. jejich nižší virulencí (8, 9). Na straně druhé je přirozená rezistence klinicky prospěšná u laktobacilů, tedy přirozené součásti poševní flóry – aplikací fosfomycinu tak nedochází k jejímu narušení, a je zde proto předpoklad nižšího rizika sekundárně vznikajících kolpitid (10).

Z uvedených informací o účinnosti a bezpečnosti fosfomycinu, společně s přihlédnutím ke způsobu podání, lze při jeho preskripci usuzovat na vysokou míru compliance, neboť nemocný svůj lék užívá pouze v jediné dávce.

Literatura

1. 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. *Drugs* 2013.
2. Parker S, Lipman J, Koulenti D, Dimopoulos G, Roberts JA. What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *Int.J.Antimicrob.Agents* 2013; 42: 289–293.
3. Pasteran F, Lucero C, Rapoport M, et al. Tigecycline and intravenous fosfomycin zone breakpoints equivalent to the EUCAST MIC criteria for Enterobacteriaceae. *J.Infect.Dev. Ctries.* 2012; 6: 452–456.
4. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cek HM. Guidelines on Urological Infections. http://www.uroweb.org/gls/pdf/19_Urological_infections_LR.pdf. 2014. European Association of Urology Ref Type: Electronic Citation

5. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Limitations of and indications for the use of co-trimoxazole. *J.Chemother.* 1994; 6: 3–11.
6. Rosales MJ, Vega F. Anaphylactic shock due to fosfomycin. *Allergy* 1998; 53: 905–907.
7. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J.Antimicrob.Chemother.* 1997; 40: 393–399.
8. Alos JJ, Garcia-Pena P, Tamayo J. [Biological cost associated with fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections]. *Rev.Esp.Quimioter.* 2007; 20: 211–215.
9. De BD, Korinek AM, Bismuth R, Trystram D, Coriat P, Puybasset L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurochir. (Wien.)* 2002; 144: 989–995.
10. Knothe H, Schafer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomycin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection* 1991; 19: 18–20.

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10
slivaj@seznam.cz
