

Dirençli Gram-negatif Bakteri İnfeksiyonlarının Tedavisi için Neler Yapabiliriz?

Fosfomisin

Dr. Serap Şimşek-Yavuz

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

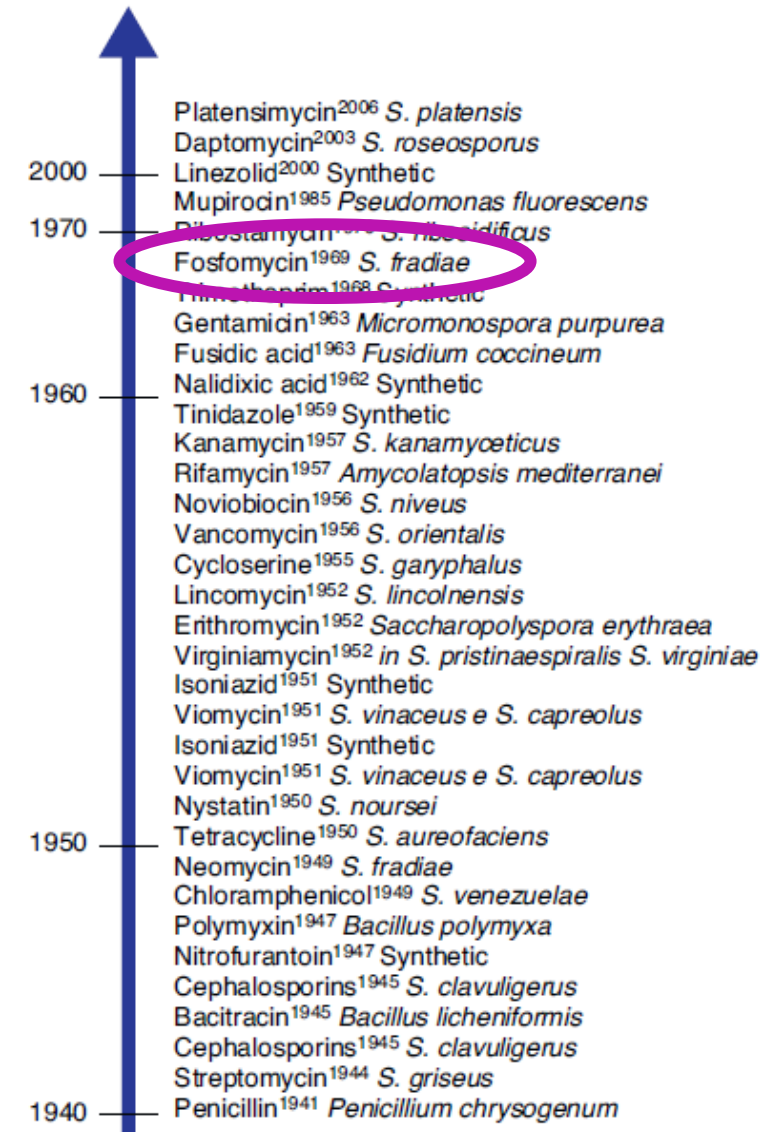
Fosfomisin

- **Sunum Planı**
 - Genel bilgiler
 - Duyarlılık-direnç tanımlanması ve oranlar
 - Oral fosfomisin kullanımı
 - İV fosfomisin kullanımı
 - MDR bakterilerde

Fosfomisin

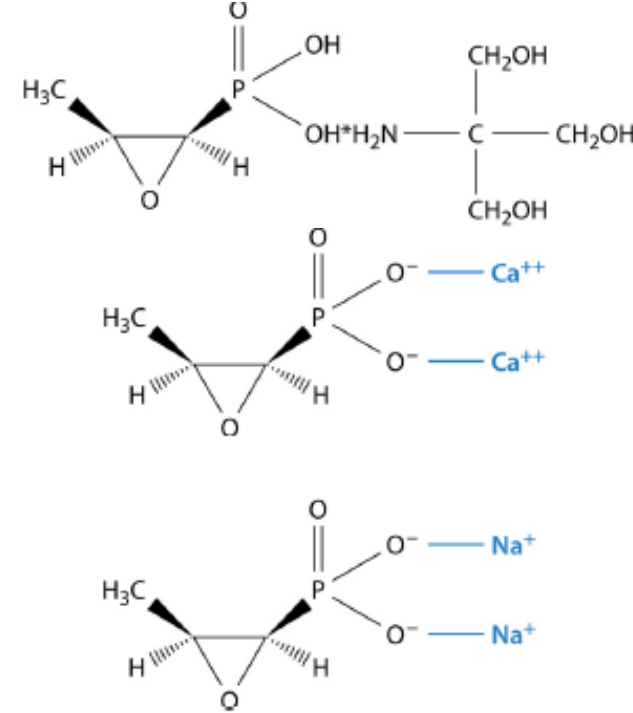
- Keşfi: 1969
- Fosfoenolpiruvat (PEP) analogu
- *Streptomyces* spp. tarafından üretiliyor
 - *Streptomyces fradiae* (ATCC 21096)
 - *S. viridochromogenes* (ATCC 21240)
 - *S. wedmorensis* (ATCC 21239)
- Sentetik olarak da üretilabilir

Streptomyces spp.'nin ürettiği antibiyotikler



Fosfomisin

- 2 oral form
 - Fosfomisin trometamin veya trometamol : **3 gr saşe-14 TL**: Emilim hızı ve miktarı 4-6 kat daha iyi
 - Fosfomisin kalsiyum: 500 mg tablet: Mide asidi hidrolize edebilir
- 1 İV form
 - Fosfomisin disodium: **4 gr flk-68TL**
 - Günlük doz: 12- 24 g/gün/2-4 dozda
 - Klirens<40 ve diyalizde doz ayarlanmalı
 - CVVHF'de doz ayarı gerekemeyebilir
 - Peritondan emilir
- 1 inhaler form (amikasin-fosfomisin-AFIS)
 - Mikrobiyolojik eradikasyon dışında yararı gösterilemedi

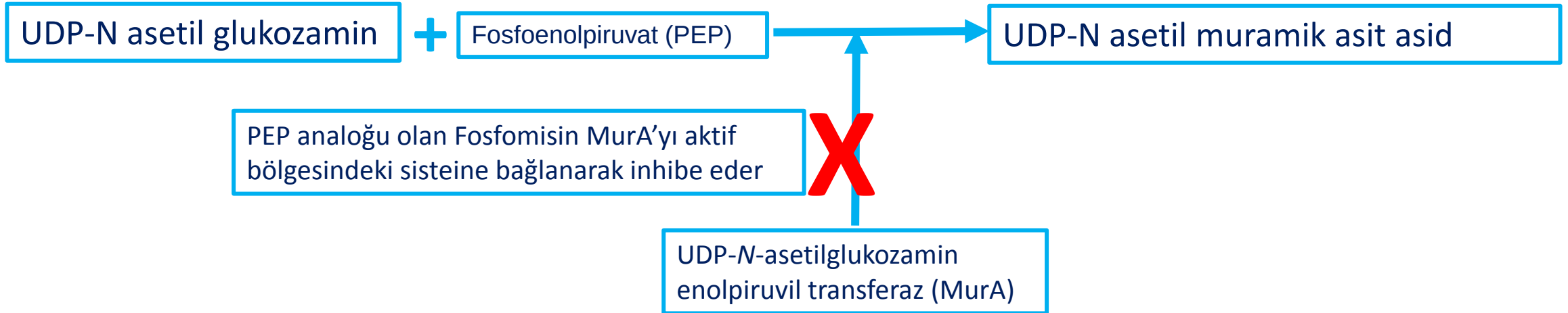


Fosfomisin

- Düşük molekül ağırlıklı
- Oral, 3-gr tek doz fosfomisin trometamol
 - İdrarda 4 saatte pik, 1-2 gün yüksek yoğunlukta , idrar pH <6 ise etkinliği bozulabilir
- İV fosfomisin
 - Dağılımı çok iyi: Subkutan, kemik, kas dokular, akciğerler, periton ve BOS'ta yeterli yoğunluğa ulaşır
 - İdrarla değişmeden atılır

Fosfomisinin Etki Mekanizması

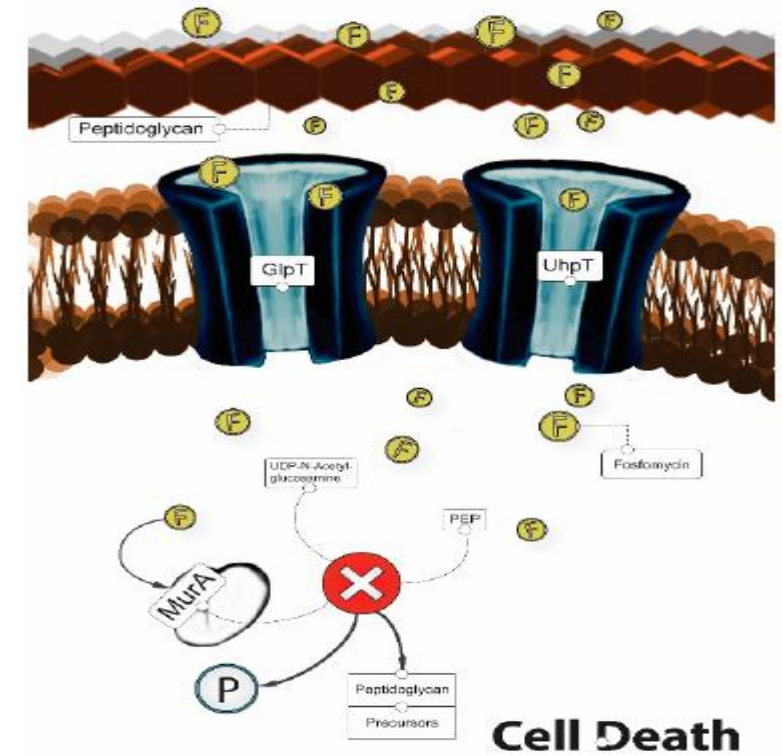
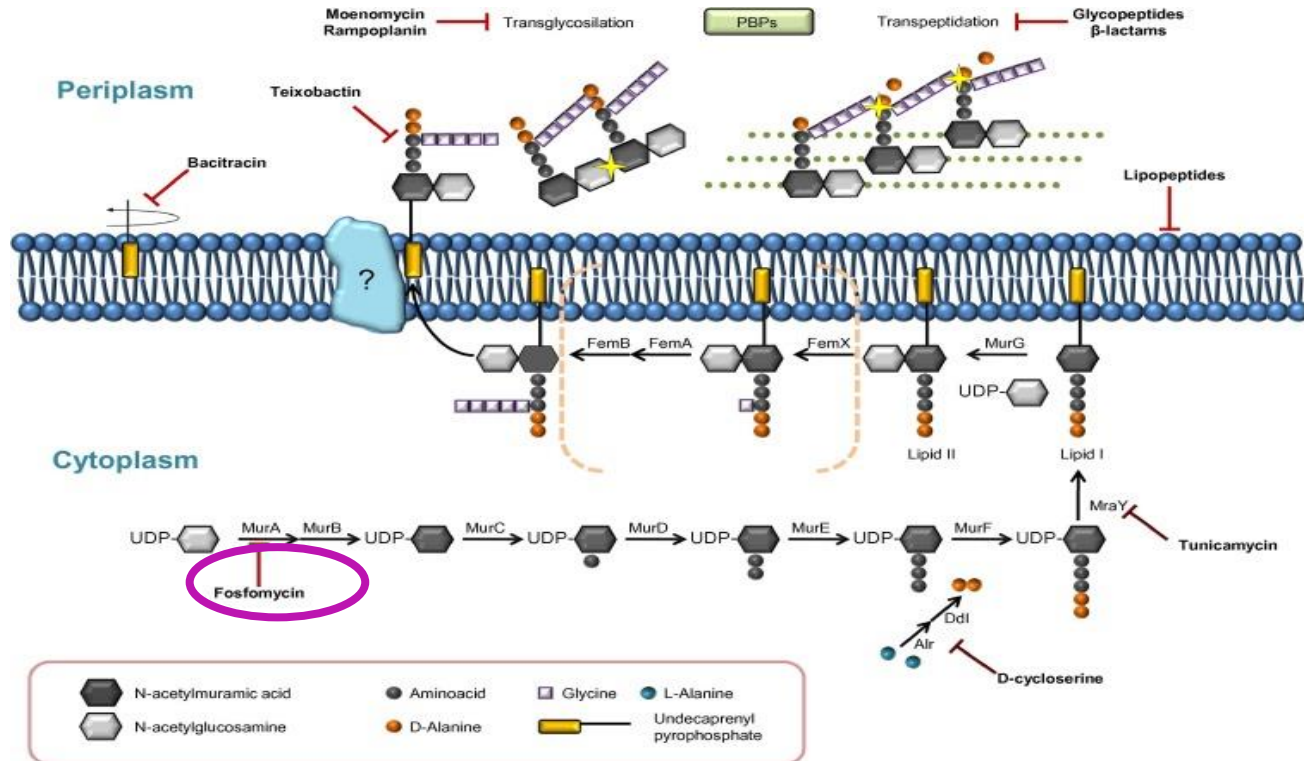
- Bakterisidal, zamana-bağılı öldürme?
- Bakteri hücre duvarı (peptidoglikan) sentezinin sitoplazmadaki ilk basamağını inhibe eder



Fosfomisinin Etki Mekanizması

- Peptidoglikan sentezini, β -laktamlar ve glikopeptidlerden daha erken bir basamakta inhibe eder

- Bakteriye girişte 2 transport yolu
 - L-alfagliserofosfat
 - Heksoz-6-fosfat : G6P'la indüklenir



Fosfomisin

Diğer etkileri: Klinik önemleri???

- Bakterilerin epitel hücrelerine aderensinde azalma
- İmmunomodulator etkiler
- Biyofilm etkisi
- Hücre içi bakterisidal etkinlik
- Nefrotoksik ajanların bu etkisini önleyebilir?

İstenmeyen etkileri: %2-6 arasında,

- En sık gastrointestinal etkiler
- Hipokalemi (%26 bildirilmiş!)
- Sodyum yükü (İV formda 24 gr, 2.5 lt serum fizyolojiğe eşdeğer

Florent A. Int J Antimicrob Agents 2011;37: 82–92

Falagas ME.Clin Microbiol Rev 2016. 29:321–347

Fosfomisinin Etki Spektrumu

Etkili olduğu Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler

- Enterokoklar: *E. faecium* ve VRE dahil
- Stafilokoklar: MSSA, MRSA, KNMRSE
- *E. coli*
- *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp.
- *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*: MIC 64µg/ml civarlarında
- Etkisiz olduğu bakteriler (intrinsik direnç)
 - *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Burkholderia cepacia*
 - *Bacteroides* spp.

Fosfomisin Duyarlılık Testleri

	MIC* sınır değerleri (mg/l)		Zon çapları sınır değerleri (200 µg'lık disklerle)	
	Duyarlı≤	Dirençli >	Duyarlı≥	Dirençli <
CLSI				
<i>E.coli</i>	64	128	16	13
<i>E.faecalis</i>	64	128	16	13
EUCAST				
<i>Enterobacteriaceae</i> (Oral-IV)	32	32	24**	24**
<i>Pseudomonas</i> spp. (Oral-IV)		ECOFF 128		ECOFF 12
<i>Staphylococcus</i> spp. IV	32	32		

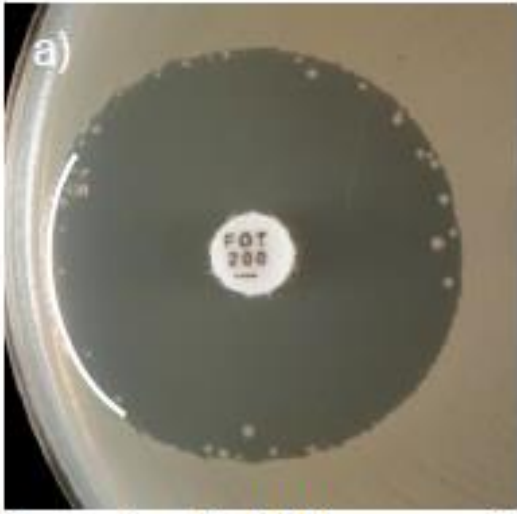
*CLSI agar dilüsyon (+25mg/ml G6P) , EUCAST agar veya mikrodilüsyon öneriyor

E Test ve otomatize mikrodilüsyon yöntemleri önerilmiyor

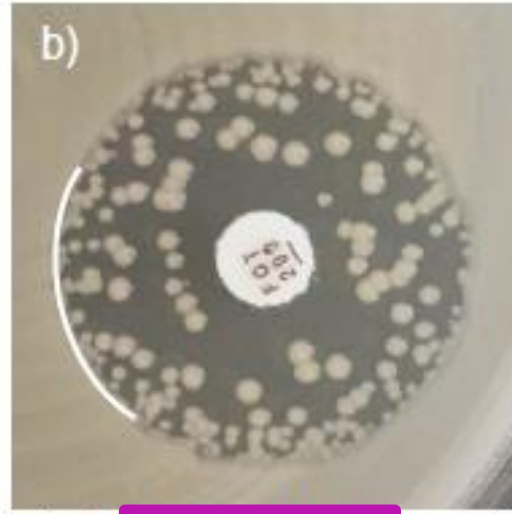
**Zon apı sınır değerleri sadece *E. coli* için geçerli, diğer *Enterobacterales* üyeleri için MIC bakılmalı

Fosfomisin Disk Difüzyon Testi

- Diskler 200 μg 'lık olmalı + 50 μg glukoz-6-fosfat içermeli
- İnhibisyon zonu içindeki izole koloniler dikkate alınmamalı



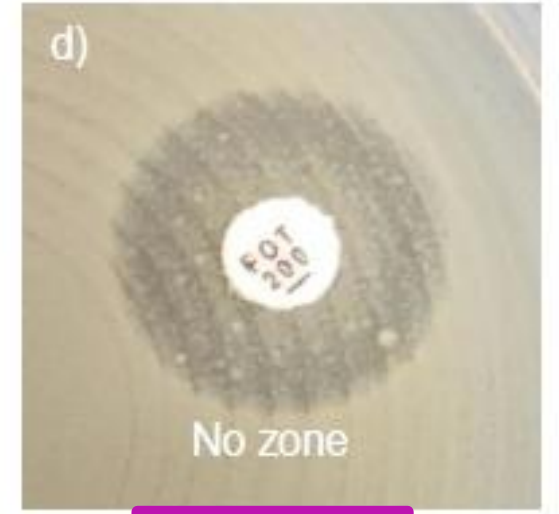
Duyarlı



Duyarlı



Duyarlı



Dirençli

Fosfomisine Duyarlılık Oranları: 2200 ABD Suşu

Organisms/organism groups (no. of isolates) ^a	
<i>Enterobacteriales</i> (1088)	[97.7]
<i>Escherichia coli</i> (135)	[98.5]
Random <i>E. coli</i> (102)	[100.0]
Selected <i>E. coli</i> CRE-phenotype (11)	[81.8]
Selected <i>E. coli</i> ESBL-phenotype (22)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (133)	[97.0]
Random <i>K. pneumoniae</i> (100)	[97.0]
Selected <i>K. pneumoniae</i> CRE-phenotype (12)	[91.7]
Selected <i>K. pneumoniae</i> ESBL-phenotype (21)	
<i>Klebsiella oxytoca</i> (102)	[99.0]
<i>Enterobacter aerogenes</i> (104)	[99.0]
<i>Enterobacter cloacae</i> species complex (104)	[94.2]
<i>Serratia marcescens</i> (101)	[100.0]
<i>Proteus mirabilis</i> (103)	[99.0]
<i>P. vulgaris</i> group (100)	[90.0]
<i>Citrobacter koseri</i> (102)	
<i>Citrobacter freundii</i> species complex (104)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (141)	[80.1]
Random <i>P. aeruginosa</i> (100)	[80.0]
Selected <i>P. aeruginosa</i> CAZ-NS (21)	[85.7]
Selected <i>P. aeruginosa</i> MER-NS (20)	[75.0]
<i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus</i> species complex (101)	[2.0]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (102)	[38.2]
<i>Staphylococcus aureus</i> (204)	[100.0]
MSSA (103)	
MRSA (101)	[100.0]
Coagulase-negative staphylococci excluding <i>S. saprophyticus</i> (105)	[91.4]
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (102)	[23.5]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (100)	[100.0]
<i>Streptococcus agalactiae</i> (104)	[100.0]
<i>Enterococcus</i> spp. (207)	[89.4]
<i>Enterococcus faecalis</i> (103)	[99.0]

Bakteri	Duyarlılık %
• <i>Enterobacteriales</i>	97
• KR olanlarda	90
• <i>P. aeruginosa</i>	80
• <i>A. baumannii</i>	2
• <i>S. maltophilia</i>	38
• MSSA-MRSA	100
• <i>E. faecalis</i>	99
• <i>E. faecium</i>	79

Fosfomisinin oęul Dirençli Bakterilerdeki in-vitro Duyarlılıkları

<i>Bakteri adı</i>	<i>Duyarlılık %</i>
• <i>E. coli</i> (ESBL +)	81-100
• <i>K. pneumoniae</i> (ESBL +)	46-100
• <i>K. pneumoniae</i> (KPC+ KR)	39-99 (MIC, ESBL pozitiflerden bir dilüsyon daha yüksek)
• Diğer <i>Enterobacterales</i>	72-98 (<i>P. mirabilis</i> en düşük)
• <i>P.aeruginosa</i> (KR)	80

Karbapenemlere Dirençli GNÇ'lerde Fosfomisin Duyarlılık Oranları

International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 240–249

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin

Matthew E. Falagas^{a,b,c,*}, Sofia Maraki^d, Drosos E. Karageorgopoulos^a, Antonia C. Kasteris^a, Emmanuel Mavromanolakis^e, George Samonis^f

Enterobacteriaceae species	MIC (mg/L)										MIC ≤ 32 mg/L (% of isolates)	MIC ≤ 64 mg/L (% of isolates)
	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>												
All isolates (N = 116)	1	1	2	2	6	35	44	14	8	3	78.4	90.5
Resistance pattern												
XDR (n = 75)	0	1	1	0	4	25	28	9	5	2	78.7	90.7
MDR (n = 41)	1	0	1	2	2	10	16	5	3	1	78.0	90.2
Expression of specific β-lactamase												
MBL (n = 21)	0	0	1	1	0	4	7	4	3	1	61.9	81.0
Carbapenemase (n = 74)	1	0	1	1	5	28	26	8	3	1	83.8	94.6
Carbapenemase + ESBL (n = 2)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	50.0	50.0
ESBL (n = 10)	0	0	0	0	1	2	3	2	1	1	60.0	80.0
<i>Escherichia coli</i>												
All isolates (N = 26)	2	12	5	5	0	1	1	0	0	0	100	100
Expression of specific β-lactamase												
ESBL (n = 24)	2	11	5	4	0	1	1	0	0	0	100	100
All Enterobacteriaceae [†]												
All isolates (N = 152)	5	14	7	10	7	36	46	16	8	3	82.2	92.8
Resistance pattern												
XDR (n = 85)	2	2	1	5	4	25	28	11	5	2	78.8	91.8
MDR (n = 67)	3	12	6	5	3	11	18	5	3	1	86.6	94.0
Expression of specific β-lactamase												
MBL (n = 24)	0	1	1	1	1	4	7	5	3	1	62.5	83.3
Carbapenemase (n = 79)	2	1	1	3	5	28	27	8	3	1	84.8	94.9
Carbapenemase + ESBL (n = 2)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	50.0	50.0
ESBL (n = 34)	2	11	5	4	1	3	4	2	1	1	88.2	94.1

Karbapenemlere Dirençli GNÇ'lerde Fosfomisin Duyarlılık Oranları

Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* from 83 Hospitals in Spain Reveals High *In Vitro* Susceptibility to Colistin and Meropenem

Jesús Oteo,^a Adriana Ortega,^a Rosa Bartolomé,^b Germán Bou,^c Carmen Conejo,^d Marta Fernández-Martínez,^e Juan José González-López,^b Laura Martínez-García,^f Luis Martínez-Martínez,^{g,h} María Merino,^c Elisenda Miró,^h Marta Mora,ⁱ Ferrán Navarro,^h Antonio Oliver,^j Álvaro Pascual,^{k,k} Jesús Rodríguez-Baño,^{k,l} Guillermo Ruiz-Carrascosa,^m Patricia Ruiz-Garbajosa,ⁿ Laura Zamorano,^j Verónica Bautista,ⁿ María Pérez-Vázquez,ⁿ José Campos,^{a,n} on behalf of GEIH-GEMARA (SEIMC) and REPI

Antimicrob Agents Chemother 59:3406–3412.

Fosfomycin Susceptibility in Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* from Germany

Martin Kaase,^a Florian Szabados,^b Agnes Anders,^a Sören G. Gatermann^a

Department of Medical Microbiology, Ruhr-University Bochum, Germany^a; Leibniz-Praxis Osnabrück, Georgsmarienhütte, Germany^b

Species (no. of isolates)	MIC data (mg/liter)			Resistance (per EUCAST criteria)	
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	No. of isolates	% (95% CI) ^a
All species (107)	≤0.25 to >1,024	8	512	30 ^b	28.0 (19.8–37.5)
<i>K. pneumoniae</i> (50)	0.5 to >1024	16	256	16	32.0 (19.5–46.7)
<i>E. coli</i> (24)	≤0.25 to 256	1	256	4	16.7 (4.7–37.4)
<i>E. cloacae</i> (17)	0.5 to >1,024	16	512	4	23.5 (6.8–49.9)

^a CI, confidence interval.

^b *E. coli*: carbapenemase negative (*n* = 1), KPC-3 (*n* = 1), VIM-1 (*n* = 1), and OXA-48 (*n* = 1); *E. cloacae*: VIM-1 (*n* = 3) and OXA-48 (*n* = 1); *K. oxytoca*: carbapenemase negative (*n* = 2) and VIM-1 (*n* = 1); *K. pneumoniae*: carbapenemase negative (*n* = 4), KPC-2 (*n* = 3), KPC-2 and VIM-1 (*n* = 1), KPC-3 (*n* = 1), VIM-4 (*n* = 1), OXA-48 (*n* = 5), and OXA-162 (*n* = 1); *P. mirabilis*: carbapenemase negative (*n* = 1); *S. marcescens*: VIM-1 (*n* = 2).

TABLE 3 Susceptibility to antibiotics in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates

Antibiotic	Total susceptibility (%) (<i>n</i> = 379)	Susceptibility (%) of indicated isolate		<i>P</i> value
		OXA-48-group producing (<i>n</i> = 270)	VIM-group producing (<i>n</i> = 97)	
Colistin	95.5	95.2	95.9	1
Amikacin	81.3	84.8	73.2	0.014
Meropenem	74.7	80	63.9	0.002
Tigecycline	71	72.6	67	0.30
Imipenem	67.6	74.8	49.5	<0.0001
Fosfomycin	48	44.8	57.7	0.03
Chloramphenicol	39.6	46.7	23.7	<0.0001
Gentamicin	33.2	37.4	22.7	0.008
Aztreonam	20.1	12.2	40.2	0.0001
Tobramycin	16.4	20.7	5.2	0.0002
Trimethoprim-sulfamethoxazole	16.1	13.7	18.6	0.25
Ciprofloxacin	12.7	9.3	23.7	0.0007
Ceftazidime	9.5	13.3	0	<0.0001
Cefotaxime	7.7	10.8	0	0.0001
Ertapenem	7.1	4.1	16.5	0.0002

J Clin Microbiol 2014;52: 1893–1897.

Fosfomisinin Çoğul Dirençli Bakterilerdeki in-vitro Duyarlılıkları

Author	Place	Microorganisms (N)	Resistance/non-susceptibility to fosfomycin	MurA n/N (%)	Transporters n/N (%)	fos group n/N (%)	Remarks
White et al 2017 ⁶⁸	USA	KPC-producing <i>Enterobacter</i> (19)	26% CLSI 42% EUCAST	NR	NR	fosA 8/19 (42.1)	4/8 of <i>fosA</i> producers were susceptible to fosfomycin
Bi et al 2017 ⁶⁹	China	ESBL <i>E. coli</i> (356)	6.7% (CLSI)	3/24 (12.5)	3/24 (12.5)	fosA3 20/24 (83.3)	14/20 <i>fosA3</i> in transferable plasmids
Ohkosi et al 2017 ⁷⁰	Japan	<i>E. coli</i> (211)	0.4% (CLSI)	None	9/10 (90)*	none	reduction of <i>uhpT</i> expression was responsible for the reduced susceptibility
Lu et al 2016 ⁷¹	Taiwan	ESBL <i>K. pneumoniae</i> (108)	27.8% (CLSI)	20/30 (70)	29/30 (97)	none	NA
Fu et al 2016 ⁷²	China	MRSA (96)	69.8% (EUCAST)	2/67 (7.3)	60/67 (89.6)	fosB 9/67 (13.4)	5 and 29 fosfomycin susceptible isolates carried <i>murA</i> and transporter mutations, respectively
Tseng et al 2015 ⁷³	Taiwan	ESBL <i>E. coli</i> (145)**	9% (CLSI)	3/13 (23.1)	9/13 (69.2)	fosA3 4/13 (30.8)	NA
Jiang et al 2015 ⁷⁴	China	KPC and ESBL <i>K. pneumoniae</i> (278 and 80)	60.8% and 12.5% (EUCAST)	Not done	Not done	fosA3 93/94 (98.9) and 10/10 (100)	Clonal dissemination
Li et al 2015	China	<i>E. coli</i> (1109)***	7.8% (CLSI)	4/86 (4.7)	7/86 (8.1)	fosA3 69/86 (80.2)	29/69 <i>fosA3</i> in transferable plasmids
Takahata et al 2010 ¹⁹	Japan	<i>E. coli</i> (6)	100% (CLSI)	2/6 (33)	4/6 (67)	NA	
Oteo et al 2009 ⁷⁵	Spain	ESBL <i>E. coli</i> (26)	100% (NA)	0/4 (0)	2/4	NA	NA

* *E. coli* (4/10) had reduced susceptibility to fosfomycin (MIC=8 mg/L)

Türkiye’de Fosfomisin Direnci Çalışmaları

- İdrardan izole edilmiş *E.coli*’lerde fosfomisin direnci 2006-2012

Pullukçu H. Turk J Med Sci 2013; 43: 537-541

Studies			<i>E. coli</i> strains			
Investigator (reference)	Year	Province	Overall number N	Resistance		
				Non-ESBL-producing	ESBL-producing n/N (%)	Total
Total	2006–2012	Turkey	6439	24/4512 (0.5)	97/1927 (5.0)	121/6439 (1.9)

- UAMDS’de yer alan KR *Enterobacteriaceae* suşlarında

- Kolistin direnci: %76

Süzük S. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 2018. DOI: 10.1556/030.65.2018.042

- Fosfomisin direni: %67 (EUCAST’a göre)

Table 1. Distribution of isolates according to their resistance properties

Bacteria	Number (%)	ESBL	AmpC	OXA-48	NDM-1	KPC	OXA-48 and NDM-1	OXA-48 and KPC
<i>K. pneumoniae</i>	134 (91.16)	26 (86.67)	5 (62.5)	115 (92.00)	3	1	13 (81.25)	1
<i>E. coli</i>	11 (7.48)	3 (10.00)	2 (25.00)	8 (6.4)			3 (18.75)	
<i>E. cloacae</i>	1 (0.68)	1 (3.33)	1 (12.5)	1 (0.8)				
<i>S. marcescens</i>	1 (0.68)			1 (0.8)				
Total	147	30 (20.41)	8 (5.44)	115 (78.23)	3 (2.04)	1 (0.68)	16 (10.88)	1 (0.68)

Fosfomisine Direnç Mekanizmaları

- Permeabilitenin azalması
 - Gliserol-6-P veya heksoz P taşıyıcıların modifikasyonu veya azalması, kromozomal
- İlacın inaktivasyonu
 - Fosfomisin modifiye eden enzim (FosA, B, X) üretimi, kromozomal veya plazmidler
 - FosA: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *P. stuartii* ve *P. aeruginosa* genomlarında FosA homologları saptanmış. İntrensek veya azalmış duyarlılıktan sorumlu olabilir : Foskarnetle inhibe edilebilir
- Hedef değişikliği
 - MurA afinitesinin azaltılması, kromozomal

Fosfomisine Direnç

- Direnç mutasyonu sıklığı *P. aeruginosa* - *Klebsiella* spp. > *E. coli* ve fosfomisin konsantrasyonu ile ilişkili
- ESBL+*E.coli* ve diğer GNÇ'lerde kullanımla direncin arttığını gösteren çalışmalar var
 - 5 yılda %2.2'den %21.7'ye
- Fazla kullanılan yerlerde ve MDR bakterilerde risk fazla
- Özellikle MDR olan bakterilere olmak üzere monoterapiyle direnç gelişebiliyor: Kombine kullanılmalı

Fosfomisin'in in-vitro Kombinasyonlardaki Etkinliği

Antibiotics with activity in combination with fosfomycin (reference[4])

- *Enterobacterales*'de (direnç sağlayan enzimle ilişkili)
- ESBL +: Karbapenem %43-78 (en iyi imipenem), kolistin %7, netilmisin %43, tigesiklin %21 sinerjik
- KR *K. pneumoniae*: Karbapenem %70, kolistin %36, tigesiklin %30 ve netilmisin %42 sinerjik
 - KPC + *K. pneumoniae*: Meropenem %65, kolistin %12 sinerjik , gentamisin indiferant
 - 2 VIM ve 2 NDM + *K. pneumoniae*: Fosfomisin-kolistin ve fosfomisin-kolistin-meropenem sinerjik
 - KR OXA-48 + *K. pneumoniae*'da: Kolistin kombinasyonu antagonistik

OXA-23-producing *Acinetobacter* Colistin (59, 89),^a sulbactam (89)
Pan-drug-resistant *Acinetobacter* Polymyxin B (90),^b minocycline (90)^b
N. gonorrhoeae Ceftriaxone (44)

Cefixime (159, 253), ceftriaxone (159, 253),
azithromycin (253), colistin (253), ertapenem
(253), gentamicin (253), minocycline (253),
oxifloxacin

Falagas ME. Clin Microbiol Rev 2016. 29:321–347

Evren E. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Jul; 76(3):335-8

Fosfomisinin in-vitro Kombinasyonlardaki Etkinliği

Organism(s)	Antibiotics with activity in combination with fosfomycin (reference[s])		
	Synergy	Indifference	Antagonism
MSSA	Linezolid (174), ciprofloxacin (24), ceftriaxone (137), ciprofloxacin (137), rifampin (137)	Vancomycin (137), ceftriaxone (137), gentamicin (137)	
MRSA	Cefamandole (138, 139, 268), cefazolin (138, 139, 268), vancomycin (29, 137, 229),	Aminoglycosides (268), fusidic acid (268),	Rifampin (139)

• MDR *A. baumannii* suşlarında

- Kolistinle %12-50 suшта sinerjik , sulbaktamla %75 suшта sinerjik. Polimiksin-B veya minosiklinli kombinasyonlarda %16 ve %12 sinerjik

• KR/MDR *P. aeruginosa* suşlarında

- Kolistinle %15-22, karbapenemle %40-70 suшта sinerjik
- Aminoglikozidler (amikasin ve isepamisin en yüksek oranda), piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, ve siprofloksasinle de sinerji bildirilmiş
- Karbapenemler veya aminoglikozidlerle sinerji bildirmeyen çalışmalar da var

CR <i>P. aeruginosa</i>	(137), ^a piperacillin (137), ^a ceftazidime (137), ^a imipenem (137) ^a Colistin (149), ^a carbapenems (149, 150), ^a aminoglycosides (27, 40), piperacillin-tazobactam (40), ceftazidime (40), cefepime (40), ciprofloxacin (40)	ciprofloxacin (137), gentamicin (137)
MDR <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i>	Carbapenems (84), colistin (189), ^b tigecycline (84), ^b netilmicin (84) ^b Amikacin (137) ^a	Carbapenems (152), aminoglycosides (168) Imipenem (137), ceftazidime (137), ciprofloxacin (137)
OXA-23-producing <i>Acinetobacter</i> Pan-drug-resistant <i>Acinetobacter</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	Colistin (59, 89), ^{a,b} sulbactam (89) Polymyxin B (90), ^b minocycline (90) ^b Ceftriaxone (44)	Cefixime (159, 253), ceftriaxone (159, 253), azithromycin (253), colistin (253), ertapenem (253), gentamicin (253), minocycline (253), oxifloxacin (253)

Synergistic Activity of Colistin/Fosfomycin Combination against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in an *In Vitro* Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model

- Kolistin H -Fosfomisin H suşlarda: 3 yoğunluktaki (0.5, 2 ve 5mg/l) kolistin+ fosfomisin, monoterapiden daha etkili; en güçlü etki ve kolistin direncinin engellenmesi 5mg/l kolistinle
- Kolistine heterorezistan ve fosfomisine H suşlarda: Düşük doz kolistin (0.5mg/l) olan kombinasyonda sinerji veya aditif etki yok, 2 ve 5 mg/l kolistinle kombinasyonda bakterisidal etkinlik devam ediyor
- Kolistine heterorezistan, fosfomisine R suşlarda: Kombinasyonla bakterisidal etki yok
- Kolistin-fosfomisin kombinasyonları yapmadan önce *K. pneumoniae*'nin direnç özellikleri bilinmeli

In vitro antibacterial effect of fosfomycin combination therapy against colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

- Kolistine dirençli Kp'de fosfomisin-amikasin kombinasyonu, fosfomisin-kolistinden daha etkili. Her iki kombinasyon, tek başına fosfomisinden daha etkili
 - F+AK>F+COL>F

Oral Fosfomisinin Klinik Kullanımı

- 3gr/tek doz: Komplike olmayan sistitlerde ilk tedavi seçeneklerinden
 - RCT meta-analizinde karşılaştırıldığı ajanlarla benzer etkinlikte bulundu
 - *E.coli*'de % 90 civarı klinik, %98 mikrobiyolojik başarı ve %4'lük yineleme
 - Yineleyen alt ÜSi'da %77 klinik, %94 mikrobiyolojik başarı
 - Komplike alt ÜSi'de %63 klinik, %84 mikrobiyolojik başarı
- MDR bakterilerde (ESBL, KPC + *K. pneumoniae* ve *E. coli*, *P. aeruginosa* ve VRE): Mikrobiyolojik kür oranı daha düşük (%59)

Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women A Randomized Clinical Trial

- 513 sistit olan kadında nitrofurantoin 3X100mg/gün-5gün vs 3gr tek doz fosfomisin karşılaştırılması

Özellik	Nitrofurantoin 244 Hasta	Fosfomisin 241 Hasta	p
Klinik yanıt,%	70	58	0.04
Mikrobiyolojik yanıt, %	74	63	0.04

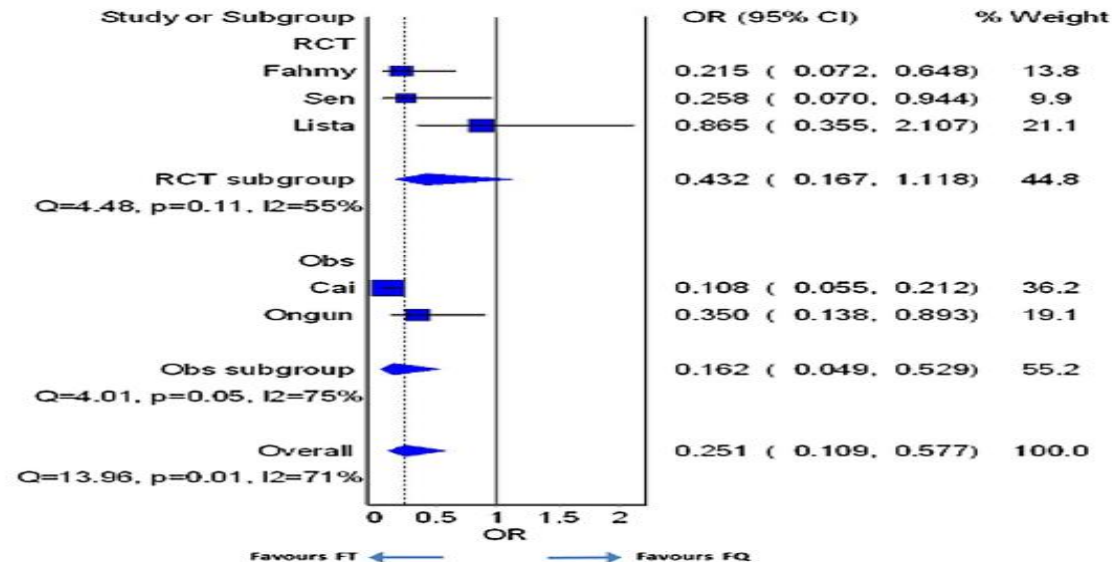
- Alternatif fosfomisin dozları: 3gr/gün,3 günde bir 3-6-9 kez değerlendirilmeli

Akut-Kronik Prostatitte Oral Fosfomisin

- 1 doz oral fosfomisinle prostatta, 17 saat süren terapötik konsantrasyonlar elde ediliyor
- Yaklaşık 30 olgu serisi içeren 2 çalışma
 - Uygulama şekli: 3gr/gün/oral, 7 gün; sonra 3gr/48 saatte bir, 6-12 hafta
 - Dirençli (kinolon ve SXT'ye), genelde ESBL+ *E. coli* 'lerin neden olduğu prostatitlerde %50-77 klinik kür, >%50 mikrobiyolojik eradikasyon

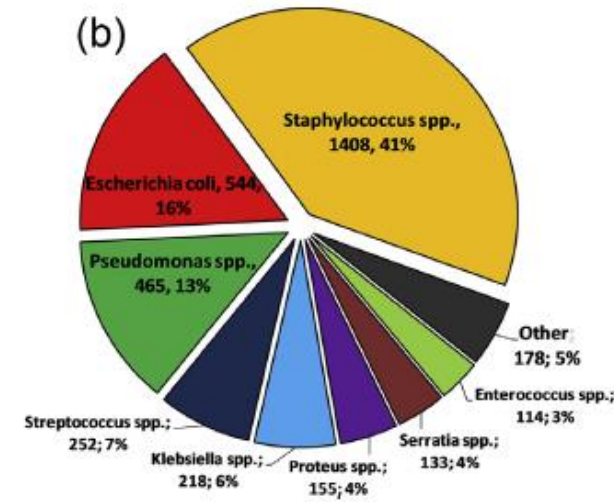
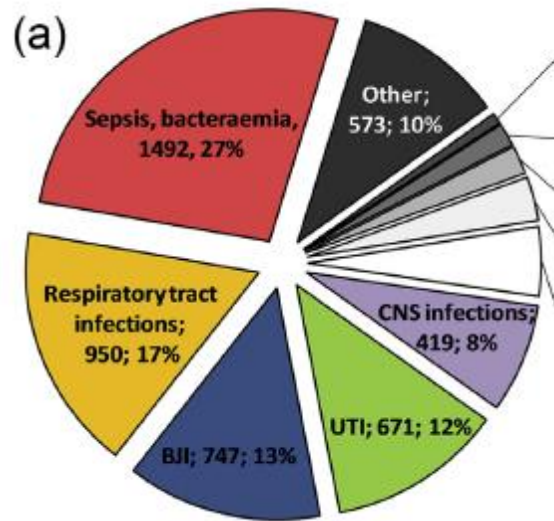
Transrektal Prostat Biyopsilerinde Oral Fosfomisin Profilaksisi

- Florokinolon ve fosfomisini karşılaştıran çalışmaların meta-analizi
- Toplam 3112 hasta içeren, 5 çalışma var, 3'ü RCT, 2'si retrospektif kohort
- Fosfomisinle herhangi bir infeksiyöz komplikasyon (OR 0.22, %95 CI 0.09–0.54) ve ciddi infeksiyon (OR 0.13, % 95CI 0.07–0.26) riski belirgin olarak daha düşük



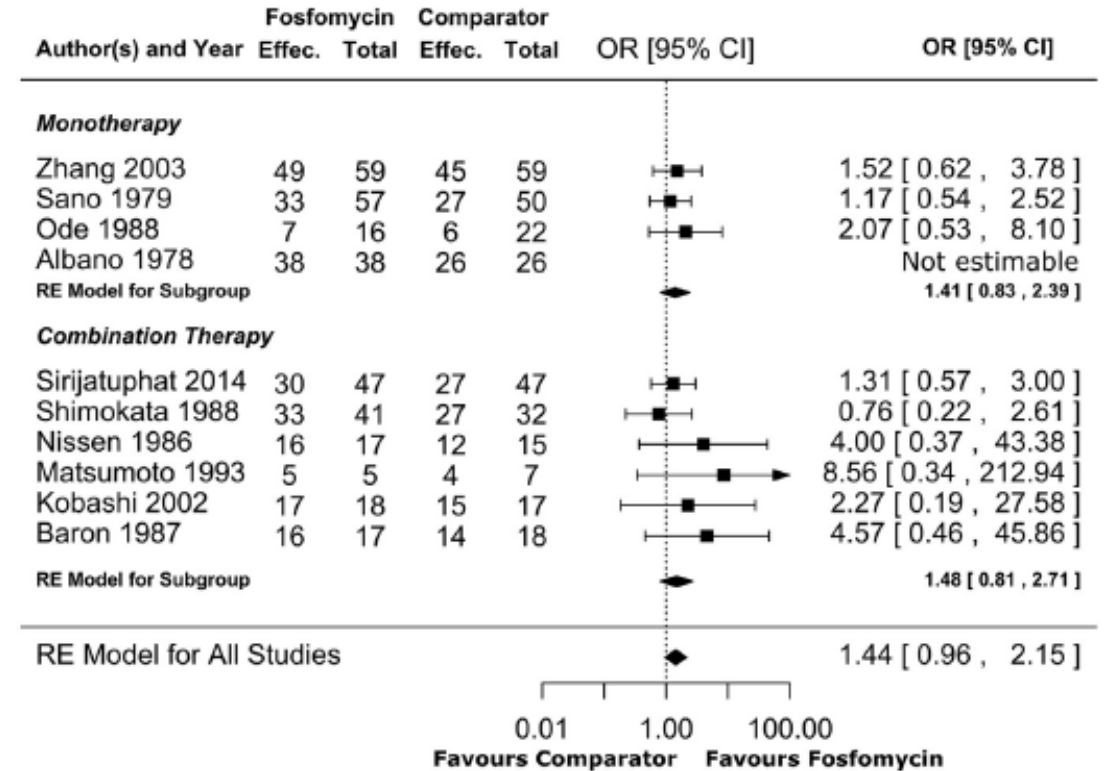
Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

- İV fosfomisin kullanılmış klinik çalışmaların değerlendirilmesi ve meta-analizi
- Toplam 128 çalışmada yer alan 5527 hastada İV fosfomisin kullanılmış
- 1990 yılında sonra yapılan çalışmalarda genellikle MDR infeksiyonlar için ve kombinasyon (β -laktam veya aminoglikozidlerle) halinde kullanılmış



Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

- Karşılaştırmalı çalışmalarda fosfomisin ve diğer antibiyotikler arasında klinik veya mikrobiyolojik etkinlik farklı değil
- Fosfomisin monoterapisi sırasında direnç gelişme riski %3.4
- İstenmeyen etkiler hafif ve tedavi bırakılmasını gerektirmemiş
- RCT gerekli



MDR Bakterilerde İV Fosfomisinli Klinik Çalışmalar

- KR *P.aeruginosa* pnömonisi olan 50 hastalık retrospektif çalışmada (Tayland): Doripenem-Fosfomisin vs Kolistin-Fosfomisin benzer etkinlikte (60 vs %58) bulunmuş

Apisarnthanarak A. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 263– 272

- İV fosfomisin kullanılmış 116 hastada yapılmış prospektif kohort (Fransa):
 - En sık osteoartrit, AC inf, ÜSİ ve bakteriyemi
 - En sık etkenler MDR *P. aeruginosa* ve MRSA
 - Hepsinde kombine kullanılmış
 - Olumlu sonuç: %77 hastada

Dinh A . Scand J Infect Dis 2012, 44:3, 182-189

MDR Bakterilerde İV Fosfomisinli Klinik Çalışmalar

- KR *Acinetobacter baumannii* infeksiyonu olan 94 hasta, kolistin veya kolistin-fosfomisin uygulanmak üzere randomize edilmiş (Tayland)
 - Klinik sonuçlar farklı değil, fosfomisinli grupta mikrobiyolojik eradikasyon daha iyi
Sirijatuphat R. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5598–5601
- XDR-PDR-fosfomisine duyarlı mikroorganizmalarla infekte ve İV fosfomisinle tedavi edilmiş 48 YBÜ hastasında yapılmış, prospektif, gözlemsel çalışma (Yunanistan)
 - KR *K. pneumoniae* (41) ve KR *P. aeruginosa* (17)
 - Genellikle kolistin veya tigesiklinle kombine
 - Klinik başarı: %54, Bakteriyel eradikasyon %56, Mortalite %37
 - Fosfomisin direnci: 3 olguda

1845. Intravenous Fosfomycin (ZTI-01) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): Results from a Multi-center, Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study in Hospitalized Adults (ZEUS)

- **465 komplike ÜSİ veya akut pyelonefritli hastada yapılmış RCT**
 - Fosfomisin, 3X6gr/gün/İV, 184 hasta
 - Piperasilin-tazobaktam (TZP), 3X4.5gr/gün/İV, 178 hasta
 - Bakteriyemi varsa 14, yoksa 7 gün

Sonuçlar	Fosfomisin	TZP
Mikrobiyolojik+klınık başarı, %	65	55
Klinik kür, %	91	92
İstenmeyen etki, %	42	32

Fosfomycin Versus Meropenem or Ceftriaxone in Bacteriemic Infections Caused by Multidrug Resistance in E.Coli (FOREST)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02142751

Study Design

Go to

Study Type ⓘ: Interventional (Clinical Trial)Estimated Enrollment ⓘ: 198 participantsAllocation: RandomizedIntervention Model: Parallel AssignmentMasking: None (Open Label)Primary Purpose: TreatmentOfficial Title: Phase 3, Randomized, Controlled Multicentric, Open-label Clinical Trial to Prove Non-Inferiority of Fosfomycin vs Meropenem or Ceftriaxone in the Treatment of Bacteriemic Urinary Infection Due to Multidrug Resistance in E.ColiStudy Start Date ⓘ: July 2014Estimated Primary Completion Date ⓘ: March 2019

Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-negative microorganisms: synergy with meropenem

- Beta-laktamlara ve kolistine dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonu olan 13 hastada (11 bakteriyemi, 9 Kp) tedavide 16gr/gün fosfomisin, 10-14 gün kullanılmış
- Suşlara antimikrobiyal duyarlılık ve fosfomisin-meropenem sinerji testleri yapılmış
- Direnç genleri tanımlanmış ve PCR ve WGS ile tiplendirme de yapılmış

Patient	Microorganism (specimen)	ST (PFGE pattern)	β -Lactam resistance genes	MEM MIC alone/in combination (mg/L)	No. of possible CST resistance polymorphisms	CST MIC (mg/L)	FOF resistance gene	FOF MIC alone/in combination (mg/L)	Treatment	FOF and MEM (chequerboard)	FOF and MEM (time-kill assays)
1	<i>K. pneumoniae</i> (blood)	340 (A)	<i>bla</i> _{TEM-1B} , <i>bla</i> _{SHV-11} , <i>bla</i> _{CTX-M15} , <i>bla</i> _{KPC-2}	>128/16	9	32	<i>fosA</i>	1024/64	FOF + MEM	SYN	SYN

- 8/13 hastada kür
- 11 suşta fosfomisin –meropenem sinerjik
- %62 istenmeyen etki ama tedavi kesilmemiş
- Pan-rezistan GNÇ'lerde Fos-Mem alternatif olabilir

Dirençli GNÇ İnfeksiyonlarının Tedavisinde Ne Zaman Fosfomisin?

- Duyarlılığı gösterilmesi halinde
 - Karbapenem ve β -laktamlara dirençli, kolistine duyarlı *Enterobacterales*'te, seftazidim-avibaktam yoksa ve karbapenem MIC > 8'se, kolistin, tigesiklin, aminoglikozidlerden bir veya ikisiyle kombine olarak
 - Kolistine de dirençli, PDR veya tek antibiyotiğe duyarlı *Enterobacterales*'te, Meropenem+ Ertapenem veya Seftazidim-Avibaktam+Aztreonamla kombine olarak
 - *Acinetobacter* spp.'de, başka seçenek olmaması halinde kurtarma tedavisi şeklinde kolistin veya sulbaktamla kombine olarak
 - *P.aeruginosa*'da, başka seçenek olmaması halinde kurtarma tedavisi şeklinde kolistin veya β -laktamlarla kombine olarak

Aklımızda Kalsın

- Fosfomisin

- Komplike olan ve olmayan, MDR-PDR olanlar dahil alt ÜSİ'lerinde-belki daha fazla dozlarla kullanılması gereken- önemli bir alternatif
- *E.coli* suşları dışında disk difüzyon yapılamaz, MIC belirlenmeli, E test iyi değil
- MDR/PDR *Enterobacterales*'te direnç %50 kadar yüksek olabilir, *E.coli* dışı suşlarda dikkat!!
- İV formu, sadece kurtarma tedavisi olarak ve diğer antimikrobiklerle kombinasyon halinde kullanılmalı, bu suşlarda in-vitro kombinasyon çalışmaları, direncin moleküler tanımlanması vb, ne yapılabiliriyorsa yapılmalı
 - β -laktamlı, özellikle karbapenemli kombinasyonlar daha iyi, aminoglikozid veya kolistin de olabilir