

İntravenöz Fosfomisin: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

Güncel sürüm	1.0	Kasım 2023
---------------------	------------	-------------------

Giriş

Fosfomisin bir organik fosfonat molekülüdür. Hızlı bakterisidal etki gösterir ve peptidoglikan biyosentezinin ilk adımını katalizleyen enol-piruvil transferazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek hücre duvarı sentezini inhibe eder.

Fosfomisin, özellikle *Escherichia coli* ve bazı diğer *Enterobacterales* türlerine karşı etkili, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ayrıca *S. aureus*'a (metisiline dirençli *S. aureus* dahil) ve koagülaz negatif stafilokokların çoğuna etkilidir. *Enterococcus* spp. ve izolatlar arasında geniş bir MİK aralığı gözlenen *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha az etkilidir. İçsel (i ve ii) veya kazanılmış (iii) direncin üç mekanizması vardır: i) fosfomisinin bakteriyel enzim *fosA* tarafından yıkılarak inaktivasyonu, ii) fosfomisinin antibakteriyel etki göstermek için bağlanması gereken bakteriyel enzim MurA'nın modifikasyonu iii) fosfomisin taşıyıcısının ifadesinden sorumlu genin mutasyonu sonucunda patojen tarafından fosfomisinin alımının azalması. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp.'nin çoğu *fosA* enzimlerine sahiptir. MİK'leri 8 mg/L'nin üzerinde olan *Escherichia coli* izolatları *fosA* genini barındırmaktadır. Her ne kadar in vitro direnç oluşumu hızlı bir şekilde gerçekleşse de klinik izolatlardaki direnç oranları hala oldukça düşüktür. İn vitro dirençli mutantlar 10^4 ila 10^5 sıklığında ortaya çıkmaktadır. İn vivo direnç, özellikle GSBL üreten *E. coli*'de giderek daha fazla gözlenmektedir. Kritik hastalarda İV fosfomisin genellikle kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu gerekçe dökümanı, monoterapi olarak kullanılan İV fosfomisin için geçerlidir.

Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

Standart doz: 4g x 4 iv veya 6g x 3 iv

Yüksek doz: Yok

MİK dağılımları ve epidemiyolojik sınır değerler (ECOFF)

MİK dağılımları ve ECOFF değerlerine <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init> adresinden ulaşılabilir.

Farmakokinetik özellikler

FK parametre	Kritik olmayan hasta (N=11) Sauerman ve ark., 2005	Kritik olmayan hasta (N=6) Pfausler ve ark., 2004		Kritik olmayan hasta (N=16) Merino-Bohórquez ve ark., 2018	Kritik olmayan hasta (N=14) Dorn ve ark., 2019	Sağlıklı (n=27) Wenzler ve ark., 2017	Kritik hasta Parker ve ark., 2015	
	8 g (tek doz)	8g q8h (tek doz)	8g q8h (çoklu dozlar)	4g q6h (kararlı durum)	8g (tek doz)	8g (tek doz)	6g q6h (ilk doz)	6g q6h (2. gün)
C _{max} (mg/L)	446 ±128	260 ± 85	307 ± 101	422.6 ± 86.8	594+149	370 ± 61.9		
	0.47± 0.12	1.2 ± 0.4	1.5 ± 1.2			1.08 ± 0.01		
C _{min} (mg/L) (aralık)				178.7 (106.11-246.93)			84.3 (41-172)	250 (76-684)
Total vücut klirensi (L/sa)	7.56 ± 4.08	7.4 ± 2.3	5.0 ± 2.0	2.43±1.64	5.55 ±1.19	7.8 ± 1.4	2.06	5.57
Eliminasyon T _{1/2} (sa), ortalama (aralık)	3.7 ± 2.2	3.0 ± 1.0	5.0 ± 2.0		2.74 ± 0.47	2.8 ± 0.6		
AUC ₀₋₈ (mg.sa/L)	1,029 ± 398	929 ± 280	1,035 ± 383					
AUC ₀₋₂₄ (mg.sa/L)				5,215.08 ± 1972.27				
AUC _{0-∞} (mg.sa/L)					1,515 ± 352	1,060 ± 192		
Dağılım hacmi _{iss} (L)	28.6 ± 9.9	30.8 ± 10.2	26.3 ± 9.7		19.0 ± 3.1	31.5 ± 10.4	49.5	48.8

Fosfomisinine proteine bağlanma oranı %0'dır.

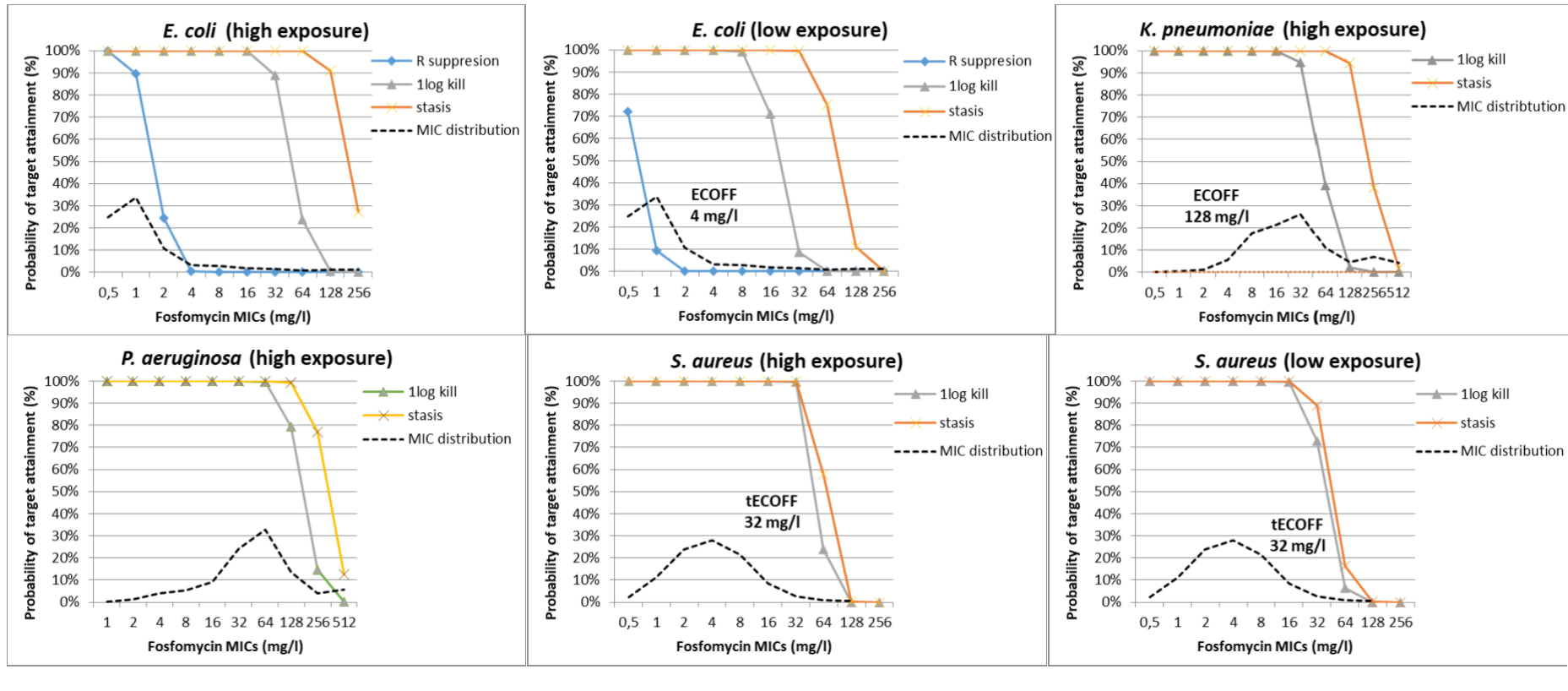
Farmakodinamik özellikler

İndeks*	Nötropenik uyluk enfeksiyonu modeli Lepak ve ark., 2017			In vitro boş fiber modeli		
	<i>E. coli</i> (N=5)	<i>K. pneumoniae</i> (N=3)	<i>P. aeruginosa</i> (N=2)	<i>E. coli</i> (N=1) Docobo-Peréz ve ark., 2015	<i>E. coli</i> (N=3) Van Scoy ve ark., 2015	<i>S. aureus</i> (N=5) Noel ve ark., 2020
$fAUC_{0-24}/MİK$ bakteriyostaz	23.7±15.3	21.1±19.5	11.3/17.9			
$fAUC_{0-24}/MİK$, 1- \log_{10} öldürme için	98.9±78.4 ¹	21.6 (1 suş) ¹	15.6/40.8 ¹			
$fAUC_{0-24}/MİK$, direnç baskılama				3136		
$fC_{max}/MİK$, staz için					11.9 x ~20	6.2±2.4
$fC_{max}/MİK$, 1- \log_{10} öldürme için					20.9 x ~20	7.5±2.4
$fC_{max}/MİK$, 2- \log_{10} öldürme için					32.8 x ~20	9.2±3.4

Monte Carlo simülasyonları

E. coli, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da yüksek ve düşük temasa bağlı olarak staz, 1-log₁₀ öldürme ve günlük 16 g dozda her bir fosfomisin MİK'inde direnç baskılaması için FK/FD hedefleri ve hedefe ulaşma olasılığı sırasıyla Merinos-Bohorquez ve ark. 2018 (AUC₂₄ 5,215,08±1972,27 mg.saat/L, C_{maks}=423±86,8) ve Pfausler ve ark. 2004 (AUC₀₋₂₄=2070±766 mg.saat/L, C_{maks}=307±101 mg/l) tarafından gösterilmiştir. 1-log öldürme etkisine yalnızca bir hayvanda ulaşıldığından, *K. pneumoniae* için *Enterobacterales* FK/FD hedefi (83,3 fAUC/MİK) kullanılmıştır.

S. aureus'da her bir fosfomisin MİK'inde staz, 1-log ve 2-log öldürme etkilerinin (fC_{max}/MIC 6.2, 7.5, 9.2, Noel ve ark. 2020) hedefe ulaşma olasılığı, Merino-Bohórquez ve ark.(2018)'nın popülasyon farmakokinetik modellerine dayalıdır. Düşük temas Monte Carlo simülasyonlarına dayanarak, *E. coli* için 8 mg/l'lik bir FK/FD sınır değeri belirlenmiştir. Diğer türler için FK/FD sınır değerleri, yüksek maruziyette bile sokak tipi popülasyonu bölmektedir.



Klinik çalışmalar

Tek başına kullanılan intravenöz fosfomisin için, duyarlılık ve sonuçlanımla ilgili veriler yalnızca bir çalışmada (ZEUS çalışması) mevcuttur (Kaye ve ark., 2019). Intravenöz fosfomisinin diğer aktif antimikrobiallerle kombinasyon halinde kullanıldığı çok çeşitli klinik çalışmalar vardır (Falagas ve ark., 2016).

ZEUS çalışması, hastanede yatan yetişkinlerde çoklu ilaç direnci olan patojenlerin neden olduğu, akut piyelonefrit de dahil olmak üzere (%54), komplike idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, intravenöz fosfomisinin (her 8 saatte bir 6g) piperasilin/tazobaktam (4,5g/8saat) ile karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmadır. Sonuçları 19. günde değerlendirilmiştir. Fosfomisin grubunda %90,8 oranında klinik iyileşme elde edilirken, piperasilin-tazobaktam grubunda bu oran %91,6 olmuştur. Mikrobiyolojik eradikasyon piperasilin/tazobaktam grubunda %54,5, fosfomisin grubunda %64,7 oranlarında (%10,2 fark, %95 GA: -0,4, 20,8) gözlenmiştir. Çalışmadaki *E. coli* izolatlarının çok azında MİK değerleri 2 mg/L'nin üzerinde bulunmuştur. *Klebsiella pneumoniae* için MİK ile sonuçlanım arasında bir ilişki görülmemiştir.

Başlangıç Patojeni ve MİK'e göre Klinik ve Mikrobiyolojik Sonuçlar aşağıda gösterilmektedir.

Baseline Pathogen	Clinical Cure		Microbiologic Eradication	
	ZTI-01, n/N (%)	PIP-TAZ, n/N (%)	ZTI-01, n/N (%)	PIP-TAZ, n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	120/133 (90.2)	120/133 (90.2)	97/133 (72.9)	84/133 (63.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25/27 (92.6)	25/25 (100)	18/27 (66.7)	14/25 (56.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	8/9 (88.9)	3/5 (60.0)	8/9 (88.9)	1/5 (20.0)
<i>Enterobacter cloacae</i> species complex	8/9 (88.9)	3/3 (100)	6/9 (66.7)	3/3 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/3 (66.7)	2/2 (100)	2/3 (66.7)	2/2 (100)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Serratia marcescens</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
<i>Morganella morganii</i>	0/0 (...)	1/1 (100)	0/0 (...)	1/1 (100)
<i>Citrobacter amalonaticus/farmer</i>	1/1 (100)	0/0 (...)	1/1 (100)	0/0 (...)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/8 (100)	9/9 (100)	3/8 (37.5)	4/9 (44.4)
<i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus</i> species complex	2/2 (100)	0/0 (...)	2/2 (100)	0/0 (...)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2/3 (66.7)	6/7 (85.7)	1/3 (33.3)	4/7 (57.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1 (100)	0/0 (...)	1/1 (100)	0/0 (...)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0/0 (...)	1/1 (100)	0/0 (...)	1/1 (100)

Baseline Pathogen	ZTI-01		Piperacillin/Tazobactam	
	MIC (µg/mL)	(N=184) n/N1 (%)	MIC (µg/mL)	(N=178) n/N1 (%)
Gram-negative Enterobacteriaceae				
<i>Escherichia coli</i>	0.25	1/2 (50.0)	1	29/42 (69.0)
	0.5	42/59 (71.2)	2	41/67 (61.2)
	1	46/61 (75.4)	4	7/9 (77.8)
	2	8/8 (100.0)	8	5/7 (71.4)
	4	0/1 (0.0)	16	0/3 (0.0)
	32	0/1 (0.0)	32	1/1 (100.0)
			64	1/1 (100.0)
			>64	0/2 (0.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0/3 (0.0)	1	2/3 (66.7)
	8	3/3 (100.0)	2	2/4 (50.0)
	16	6/8 (75.0)	4	3/4 (75.0)
	32	4/6 (66.7)	8	3/6 (50.0)
	128	3/3 (100.0)	16	1/1 (100.0)
	512	1/1 (100.0)	64	1/1 (100.0)
	>512	0/2 (0.0)	>64	2/5 (40.0)

	ESBL		Amino-R		CRE		MDR	
	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)
ZTI-01	93 (52/56)	55 (32/58)	97 (29/30)	67 (20/30)	100 (9/9)	56 (5/9)	92 (34/37)	54 (20/37)
PIP-TAZ	93 (51/55)	47 (27/57)	94 (29/31)	38 (12/32)	85 (11/13)	31 (4/13)	90 (28/31)	36 (12/33)

Kısaltmalar: ZTI-01 = fosfomisin iv; PIP-TAZ = piperasilin-tazobaktam

Klinik sınır değerler

Intravenöz fosfomisin için klinik sınır değerlerine Sınır Değer Tabloları'nın en güncel versiyonundan ulaşılabilir: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

Not: Intravenöz fosfomisin için yayınlanmış sınır değerler yalnızca monoterapi olarak kullanıldığı durumlar için geçerlidir.

Kaynaklar

- Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martín V, Ballester-Tellez M, Rodriguez-Martinez JM, Conejo MC, van Guilder M, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Hope WW. Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Sep;59(9):5602-10. doi: 10.1128/AAC.00752-15.
- Dorn C, Petroff D, Neumann N, Kratzer A, El-Najjar N, Dietrich A, Kloft C, Zeitlinger M, Kees MG, Kees F, Wrigge H, Simon P. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2335-2340. doi: 10.1093/jac/dkz203.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
- Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, Das AF, Skarinsky D, Eckburg PB, Ellis-Grosse EJ. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 27;69(12):2045-2056. doi: 10.1093/cid/ciz181.
- Lepak AJ, Zhao M, VanScoy B, Taylor DS, Ellis-Grosse E, Ambrose PG, Andes DR. In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 May 24;61(6):e00476-17. doi: 10.1128/AAC.00476-17.
- Merino-Bohórquez V, Docobo-Pérez F, Sojo J, Morales I, Lupión C, Martín D, Cameán M, Hope W, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomycin in non-critically ill patients with bacteremic urinary infection caused by multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Nov;24(11):1177-1183. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.005
- Noel A, Attwood M, Bowker K, MacGowan A. The pharmacodynamics of fosfomycin against *Staphylococcus aureus* studied in an in vitro model of infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105985. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105985.
- Parker SL, Frantzeskaki F, Wallis SC, Diakaki C, Giamarellou H, Koulenti D, Karaiskos I, Lipman J, Dimopoulos G, Roberts JA. Population Pharmacokinetics of Fosfomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6471-6. doi: 10.1128/AAC.01321-15.
- Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):848-52. doi: 10.1093/jac/dkh158.
- Wenzler E, Ellis-Grosse EJ, Rodvold KA. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single-Dose Intravenous (ZTI-01) and Oral Fosfomycin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24;61(9):e00775-17. doi: 10.1128/AAC.00775-17.