

Impiego terapeutico della fosfomicina nelle infezioni da batteri multiresistenti

Therapeutic use of fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections

E. Concia

Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona

Abstract

This article discusses the role of fosfomicin, an acid antibiotic of natural origin which was isolated in 1969 and is produced by *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* and *Streptomyces wedmorensis*. Fosfomicin is active against many Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* MS and MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *faecium*) and even against vancomycin-resistant bacteria. Moreover, it is active against *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Helicobacter pylori*. Fosfomicin has shown a significant activity against ESBL-producing enterobacteria strains and the majority of multidrug-resistant strains. It distributes rapidly into tissues and body fluids (in particular into aqueous humor, liquor, pleural fluid, bone tissue, prostate, kidneys and myometrium). Intravenous fosfomicin is indicated for the treatment of complicated urinary tract infections, nosocomial lower respiratory tract infections, bacterial meningitis and bacteraemia in association or possibly associated with any of the above-mentioned infections. Fosfomicin have been shown to have significant clinical and microbiological effectiveness versus its comparators, a good activity against multidrug-resistant bacteria (Gram-negative and Gram-positive) as well as a good tolerability. It is indicated for the treatment of HAP/VAP, sepsis, endocarditis, intra-abdominal infections, central nervous system infections, urinary tract infections and MRSA infections.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato il ruolo della fosfomicina, un antibiotico naturale a carattere acido, isolato nel 1969 e prodotto da *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* e *Streptomyces wedmorensis*. Attiva su molti microrganismi Gram-positivi (*Staphylococcus aureus* MS e MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*), anche vancomicina-resistenti è attiva su *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, *Neisseria gonorrhoeae* ed *Helicobacter pylori*. Presenta una significativa attività sui ceppi di enterobatteri produttori di ESBL, sulla gran parte dei ceppi multi-resistenti, diffonde rapidamente nei tessuti e nei fluidi corporei (in particolare nell'umor acqueo, nel liquor, nel liquido pleurico, nel tessuto osseo, nella prostata, nei reni e nel miometrio). Per via endovenosa è indicata per infezioni complicate delle vie urinarie, infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori, meningite batterica e batteriemia in associazione o eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate. Ha una notevole efficacia sia clinica che microbiologica rispetto ai farmaci di confronto, una buona attività sui germi multi-resistenti (Gram-negativi e Gram-positivi) e una buona tollerabilità. È indicata nel trattamento di HAP/VAP, sepsi, endocarditi, infezioni intraddominali, infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni urinarie, infezioni da MRSA.

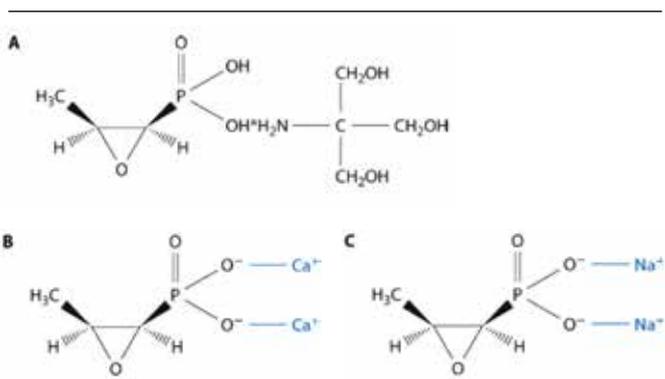
La fosfomicina è un antibiotico naturale a carattere acido, isolato nel 1969 e prodotto da *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* e *Streptomyces wedmorensis*.

Il farmaco è caratterizzato da un basso peso molecolare e da una struttura chimica semplice; attualmente è prodotto per sintesi.

In ambito terapeutico sono oggi utilizzati il sale calcico per via orale (fosfomicina trometamolo) e il sale sodico, molto idrosolubile, per via parenterale (e.v.).

Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete cellulare batterica a uno stadio più precoce di quello a cui agiscono le betalattamine; il farmaco inibisce l'enzima MurA che catalizza la prima tappa della sintesi del peptidoglicano. La fosfomicina presenta una spiccata attività di tipo battericida (Fig. 1).

Figura 1. (A) Struttura molecolare della fosfomicina trometamolo. (B) Struttura molecolare della fosfomicina calcica. (C) Struttura molecolare della fosfomicina disodica.



La fosfomicina ha uno spettro d'azione estremamente ampio. È attiva su molti microrganismi Gram-positivi: *Staphylococcus aureus* MS e MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*, anche vancomicina-resistenti.

Per quanto riguarda i batteri Gram-negativi il farmaco è attivo su *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, nonché su *Neisseria gonorrhoeae* e su *Helicobacter pylori*.

È inattiva su *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Morganella morganii* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Per quanto riguarda *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* molti ceppi sono resistenti ma, se il farmaco viene associato ad altre classi di antibiotici, si può realizzare un effetto sinergico (Tab. I).

Tabella I. Fosfomicina: specie sensibili.

Specie comunemente sensibili	Specie nelle quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi	Microrganismi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi	Microrganismi Gram-negativi
<i>Citrobacter</i> spp. <i>Edwardsiella</i> spp. <i>Enterobacter cancerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus penneri</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus inconstans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
Microrganismi anaerobi	Specie intrinsecamente resistenti
<i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Microrganismi Gram-negativi
	<i>Morganella morganii</i>
	Microrganismi anaerobi
	<i>Bacteroides</i> spp.
	Microrganismi anaerobi non patogeni
	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.

Una recente rassegna di Falagas, relativa all'attività di fosfomicina sui ceppi multi-resistenti, dimostra che il farmaco presenta una significativa attività sui ceppi di enterobatteri produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL).

In generale fosfomicina è più attiva sui ceppi di *Escherichia*

coli, con un range di attività variabile dall'82 al 100%, mentre l'attività su *Klebsiella pneumoniae* varia dal 15 al 100%. Su altri enterobatteri il farmaco presenta una buona attività, variabile dal 72 al 97%. Ovviamente l'attività sui ceppi isolati da infezioni di comunità è maggiore rispetto ai ceppi nosocomiali.

L'attività del farmaco è stata anche valutata sui ceppi produttori di carbapenemasi (CRE). I dati sperimentali dimostrano che sui ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di KPC le CMI₅₀ e le CMI₉₀ presentano valori simili o con una diluizione di differenza rispetto ai ceppi produttori di ESBL.

La tabella II seguente evidenzia i valori di breakpoints di EUCAST e CLSI relativi alla fosfomicina.

Tabella II. Concentrazioni minime inibitorie (MIC) disponibili di fosfomicina e breakpoint dei diametri delle zone secondo i più recenti criteri EUCAST e CLSI^f (da: Falagas ME 2016; mod.).

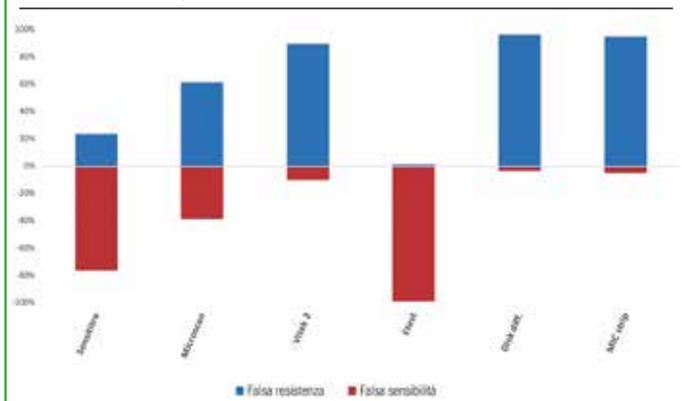
Criteri ^b	Organismo(i) e via di somministrazione	MIC (mg/l)			Diametro della zona (mm)		
		S	I	R	S	I	R
EUCAST	<i>Enterobacteriaceae</i> Endovenosa	≤32		>32	NR		NR
	Orale ^c	≤32		>32	NR		NR
	<i>Pseudomonas</i> spp. Endovenosa ^d						
	Orale	NR		NR	NR		NR
CLSI ^f	<i>Staphylococcus</i> spp. Endovenosa	≤32		>32	- ^e		-
	Orale	NR		NR	NR		NR
CLSI ^f	<i>Escherichia coli</i> ^g	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12
	<i>Escherichia faecalis</i> ^h	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12

^aS=sensibile, I=intermedia, R=resistente; NS=non segnalato. ^bI criteri EUCAST sono tratti dalla versione 5.0, 2015 (http://www.eucast.org/filcadministrsc/mc/ia/PDFstEUCAST_filcsiBreakpoint_tablesiv5.0_Breakpoint_Table_01.pdf); i criteri CLSI sono tratti dalla versione del 2015 (48). ^cPer infezioni non complicate del tratto urinario. ^dCut-off epidemiologico per ceppi wild-type isolati, ≤128 mg/l. ^eLe MIC sono raccomandate. ^f*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *B. cepacia* complex, *S. maltophilia*, *S. saprophyticus* e *S. capitis* si ritiene abbiano una resistenza intrinseca, definita come resistenza antimicrobica inerente o innata (non acquisita), che si riflette nei modelli antimicrobici wild-type di tutti o di quasi tutti i rappresentanti di una specie. La resistenza intrinseca è tanto comune da rendere non necessario il test di sensibilità. ^gTestati e riportati solo per gli isolati urinari di *Escherichia coli*. ^hTestati e riportati solo per gli isolati urinari di *Enterococcus faecalis*.

Fosfomicina, in generale, è quindi attiva sulla gran parte dei ceppi multi-resistenti.

Un problema di rilievo è costituito dalle modalità di valutazione della sensibilità di fosfomicina; la metodica di riferimento, secondo EUCAST, è rappresentata dall'agar diluizione. Al contrario altri metodi di studio (E test ecc.) danno luogo a risultati contrastanti (Fig. 2).

Figura 2. Test della fosfomicina: diluizione in agar di riferimento vs altri metodi N=78 *K. pneumoniae* produttore KPC (45 S, 33 R) (da: Parisio et al. AMCLI 2017; mod.).



La comparsa di resistenza al farmaco, sia *in vitro* che *in vivo*, è relativamente frequente; pertanto l'impiego in associazione è assolutamente consigliabile se si prescinde dall'uso della fosfomicina trometamolo nelle infezioni delle vie urinarie.

Il farmaco presenta spesso sinergismo d'azione con diversi antibiotici quali betalattamine, aminoglicosidi, colimicina, tigeciclina, aztreonam.

Uno studio recente dimostra che, *in vitro*, la sinergia è prevalente, sui Gram-negativi, con i carbapenemi (Tab. III).

Tabella III. Terapia antibiotica di associazione con fosfomicina: Gram-negativi
A) Sinergia della fosfomicina con i carbapenemi, la colistina, la netilmicina e la tigeciclina rispetto a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* multiresistenti (da: Samonis G 2012; mod.).

Antibiotico combinato con fosfomicina	<i>K. pneumoniae</i> KPC (N=50)	<i>P. aeruginosa</i> MDR (N=15)	<i>E. coli</i> ESBL (N=20)	<i>K. pneumoniae</i> ESBL (N=14)	<i>K. pneumoniae</i> KPC+ MBL+ESBL (N=14)
Isolati che manifestano una sinergia, n%					
IMP	37 (74,0)	7 (46,7)	11 (55,0)	11 (78,6)	4 (75,4)
MPM	35 (70,0)	8 (53,3)	5 (25,0)	6 (42,9)	41 (63,1)
DPM	37 (74,0)	11 (73,3)	6 (30,0)	6 (42,9)	43 (66,2)
Tigeciclina	15 (30,0)	2 (13,3)	5 (25,0)	3 (21,4)	18 (27,7)
Colistina	18 (36,0)	2 (13,3)	3 (15,0)	1 (7,1)	19 (29,2)
AG (netilmicina)	21 (42,0)	2 (13,3)	5 (25,0)	6 (42,9)	27 (41,5)

Per quanto riguarda i Gram-positivi, la sinergia si evidenzia sugli MSSA con cefalosporine (ceftriaxone), linezolid, rifampicina.

Sugli MRSA si dimostra un effetto sinergico con vancomicina, linezolid, minociclina, tigeciclina, daptomicina.

Per quanto attiene alla farmacodinamica non è ancora del tutto chiaro se il farmaco sia concentrazione-dipendente o tempo-dipendente; il farmaco è stato a lungo considerato tempo-dipendente, ma studi recenti indicano che su *Escherichia coli* il rapporto AUC/MIC è predittivo di efficacia. Dati simili si riscontrano su *Proteus* spp. e su *Streptococcus pneumoniae*. Verosimilmente l'attività varia da un microrganismo all'altro. Su *Staphylococcus aureus* l'attività battericida sembra tempo-dipendente (Tab. IV).

Tabella IV. Parametro PK-PD ottimale per le opzioni di trattamento per gli enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) (da: Neuner EA 2017; mod.).

Opzioni di trattamento per CRE	Parametro PK-PD ottimale
Carbapenemi	T>MIC
Polimixine	AUC/MIC
Fosfomicina	AUC/MIC
Tigeciclina	AUC/MIC
Aminoglicosidi	C _{max} : MIC
Ceftazidima-avibactam	T>MIC

Per quanto riguarda la farmacocinetica fosfomicina diffonde rapidamente nei tessuti e nei fluidi corporei, in particolare nell'umor acqueo, nel liquor, nel liquido pleurico, nel tessuto osseo, nella prostata, nei reni e nel miometrio. La tabella seguente evidenzia la cinetica della fosfomicina nel liquor, nel tessuto polmonare e nel tessuto cerebrale (Figg. 3-5).

Figura 3. Profili della concentrazione-tempo della fosfomicina per plasma (cerchi vuoti) e CSF (quadrati pieni) dopo somministrazione di dosi singole e multiple per via endovenosa di 8 g per 30 min. nei pazienti in Terapia Neurointensiva (n=6). Ciascuna freccia indica la somministrazione endovenosa di fosfomicina. Le linee continue orizzontali rappresentano i valori MIC per gli agenti patogeni. I dati sono mostrati come media±DS (da: Plausler B 2004; mod.).

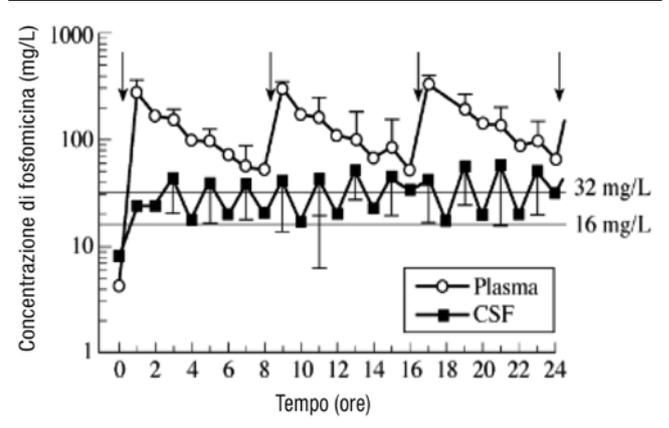


Figura 4. Profili farmacocinetici medi della fosfomicina nel plasma, nel tessuto polmonare infetto e nel tessuto polmonare sano in otto pazienti dopo somministrazione singola per via endovenosa di 4,0 g. I margini di errore rappresentano le deviazioni standard. Le righe orizzontali indicano differenti MIC che variano da 8 a 32 mg/l (da: Matzi V 2010; mod.).

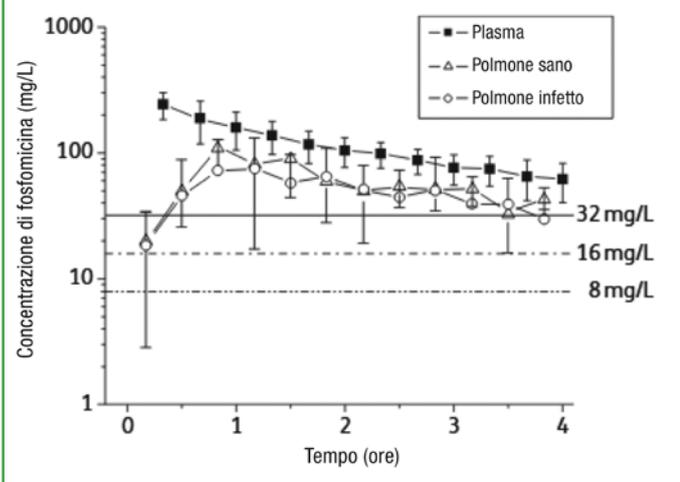
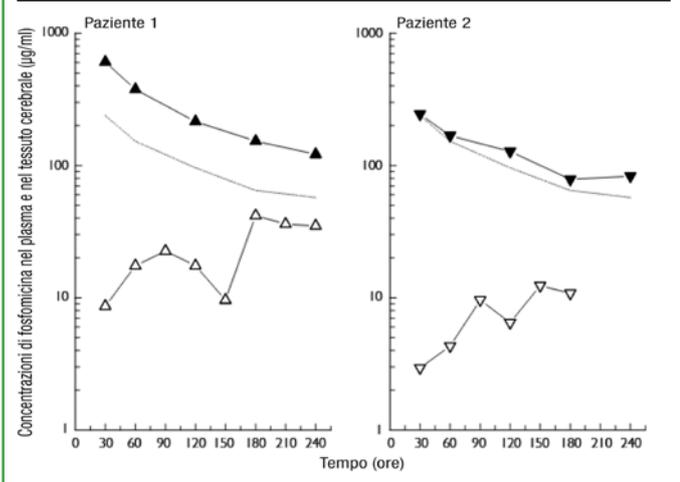


Figura 5. Concentrazione della fosfomicina vs i profili temporali per plasma (▲) e tessuto cerebrale (△) dopo somministrazione endovenosa in bolo di 4 g di fosfomicina in due pazienti neurochirurgici. Per il terzo paziente la fosfomicina non poteva essere quantificata. (La linea punteggiata indica le concentrazioni stimate di fosfomicina in un tessuto periferico sulla base dei dati tratti da Fossard et al. 5). (da: Brunner M 2002; mod.).



Il farmaco non subisce significative biotrasformazioni, essendo quasi completamente escreto dai reni per filtrazione glomerulare in forma imm modificata.

Fosfomicina ha un prolungato effetto postantibiotico (PAE), *in vitro*, su ceppi di *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* variabile

da 3,4 a 4,7 ore. Nei riguardi di *Staphylococcus aureus* l'effetto post-antibiotico è nettamente più breve (0,5-1,4 ore).

Il farmaco in questione è una molecola altamente idrofila, il legame siero-proteico è dell'ordine del 3%.

Il volume di distribuzione, allo steady-state, varia fra 18 e 27 L. Con un'infusione di 4 g per via venosa si raggiunge una concentrazione massima (C_{max}) variabile da 200 a 250 mcg/ml, mentre con una somministrazione di 8 g il picco varia da 260 a 450 mcg/ml. Circa il 90% e più del farmaco è eliminato, in forma attiva, per via renale per filtrazione glomerulare.

Concentrazioni simili si ottengono nei pazienti critici con gravi infezioni (Tab. V).

Tabella V. Fosfomicina: farmacocinetica e farmacodinamica (da: Roussos N 2009; mod.).

Autore	Dose	T _{1/2}	C _{max}
Berthelot	4 g	NR	120±36
Forestier	4 g	2,98	252±97
Frossard	4 g	NR	202±20
Brunner	4 g	NR	244
Joukhadar	8 g	3,9	357±28
Gattringer	8 g	12,1 (anurici)	442±124
Sauermann	8 g	3,7	446±128

In pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (Tab. VI).

Tabella VI. Dose della fosfomicina nei pazienti con danno renale.

Clearance della creatinina	Dose giornaliera raccomandata
40 ml/min.	70%*
30 ml/min.	60%*
20 ml/min.	40%*
10 ml/min.	20%*

*Percentuale della dose considerata idonea in paziente con funzione renale normale

L'emofiltrazione veno-veno continua (CVVH in post-diluizione) consente un'eliminazione efficace della fosfomicina; nei pazienti sottoposti a CVVH non è necessario alcun adattamento posologico. In pazienti sottoposti a dialisi intermittente cronica è raccomandata una dose di 2-4 grammi al termine della seduta dialitica.

La somministrazione di 4 grammi di fosfomicina per via intraperitoneale può essere usata nel trattamento di una peritonite o di un'infezione sistemica; al contrario concentrazioni insufficienti di farmaco si riscontrano nel fluido peritoneale dopo somministrazione di 4 grammi per via venosa in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Non vi sono dati che rendano necessario un adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica. Anche nei pazienti anziani non sono necessarie variazioni posologiche.

La fosfomicina, per via venosa, è stata reintrodotta in commercio nel mese di maggio del 2016 (Infectofos-Nordic Pharma) con le seguenti indicazioni terapeutiche:

- osteomielite;
 - infezioni complicate delle vie urinarie;
 - infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori;
 - meningite batterica;
 - batteriemia, che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate.
- Ovviamente la fosfomicina può essere impiegata nella terapia delle infezioni sostenute da enterobatteri produttori di ESBL (Tab. VII).

Tabella VII. Terapia degli Enterobatteri produttori di ESBL.

1. Imipenem 500 mg x 4, 1 g x 3
2. Meropenem 1 g x 3-4, 2 g x 3
3. Ertapenem 1 gr / die
4. Tigeciclina (solo per infezioni cute e tessuti molli complicate e per infezioni intraddominali) 100 mg poi 50 mg x 2, nelle sepsi occorre raddoppiare la dose
5. Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g x 3 (3 g x 3 nelle HAP)
6. Ceftazidime/Avibactam 2,5 g x 3
7. Fosfomicina ev (in associazione) 16-24 g/die
8. Fosfomicina os e Nitrofurantoina nelle UTI

Parimenti fosfomicina può essere impiegata nella terapia dei germi produttori di KPC (Tab. VIII).

La dose giornaliera di fosfomicina viene determinata in base alla gravità e alla sede di infezione; in generale le dosi utilizzate variano da un minimo di 12 g sino a 24 g/die; le dosi singole non devono superare gli 8 g.

Falagas, in una ampia rassegna pubblicata nel 2010 su *Lancet Infectious Disease* analizza l'attività del farmaco su 5.057 isolati clinici, in larga misura multi-resistenti, l'efficacia clinica si attestava sull'81,1% (Tab. IX).

Tabella VIII. Terapie delle sepsi da KPC.

<ul style="list-style-type: none"> • Colimicina + meropenem + tigeciclina • Colimicina + meropenem + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina + meropenem + tigeciclina • Gentamicina + meropenem + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Colimicina o gentamicina + tigeciclina • Colimicina o gentamicina + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime/avibactam • Ceftazidime/avibactam + gentamicina • Ceftazidime/avibactam + fosfomicina

Tabella IX. Sensibilità alla fosfomicina di Enterobacteriacee ESBL+isolate in corso di infezioni diverse da UTI e tratto gastro-enetrico (da: Falagas ME 2010; mod.).

	Studi che mostrano una sensibilità del 90% o maggiore alla fosfomicina rispetto al numero totale degli studi condotti	Sensibilità cumulativa degli isolati secondo i criteri CSI
Tutti gli isolati di Enterobacteriaceae		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	11 di 17 (64,7%)	3891 di 4478 (86,9%)
Produttori ESBL	11 di 17 (64,7%)	3569 di 3911 (91,3%)
Isolati dalle vie urinarie	8 di 10 (80,0%)	2061 di 2227 (92,5%)
Isolati dai siti misti [§]	5 di 8 (62,5%)	1508 di 1684 (89,5%)
Isolati da pazienti ambulatoriali	3 di 3 (100,0%)	292 di 297 (98,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	4 di 8 (50,0%)	1344 di 1519 (88,5%)
Isolati di Escherichia coli		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	11 di 12 (91,7%)	1672 di 1725 (96,9%)
Produttori ESBL	11 di 12 (91,7%)	1604 di 1657 (96,8%)
Isolati dalle vie urinarie	6 di 7 (85,7%)	704 di 721 (97,6%)
Isolati dai siti misti [§]	5 di 6 (83,3%)	900 di 936 (96,2%)
Isolati da pazienti ambulatoriali	3 di 3 (100,0%)	292 di 297 (98,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	4 di 5 (80,0%)	864 di 909 (95,0%)
Isolati di Klebsiella pneumoniae		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	3 di 6 (50,0%)	608 di 748 (81,3%)
Produttori ESBL	3 di 6 (50,0%)	608 di 748 (81,3%)
Isolati dai siti misti [§]	2 di 5 (40,0%)	608 di 748 (81,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	2 di 4 (50,0%)	480 di 610 (78,7%)
ESBL=β-lattamasi a spettro esteso. CLSI=Clinical and Laboratory Standards Institute. *Multiresistenza, resistenza ai carbapenemi o produzione di ESBL. β-lattamasi di tipo AmpC, serina carbapenemasi o metallo-β-lattamasi. [§] I criteri CLSI di sensibilità alla fosfomicina si riferiscono specificamente agli isolati urinari <i>Escherichia coli</i> . ^{§§} Gli isolati del tratto urinario sono potenzialmente inclusi.		

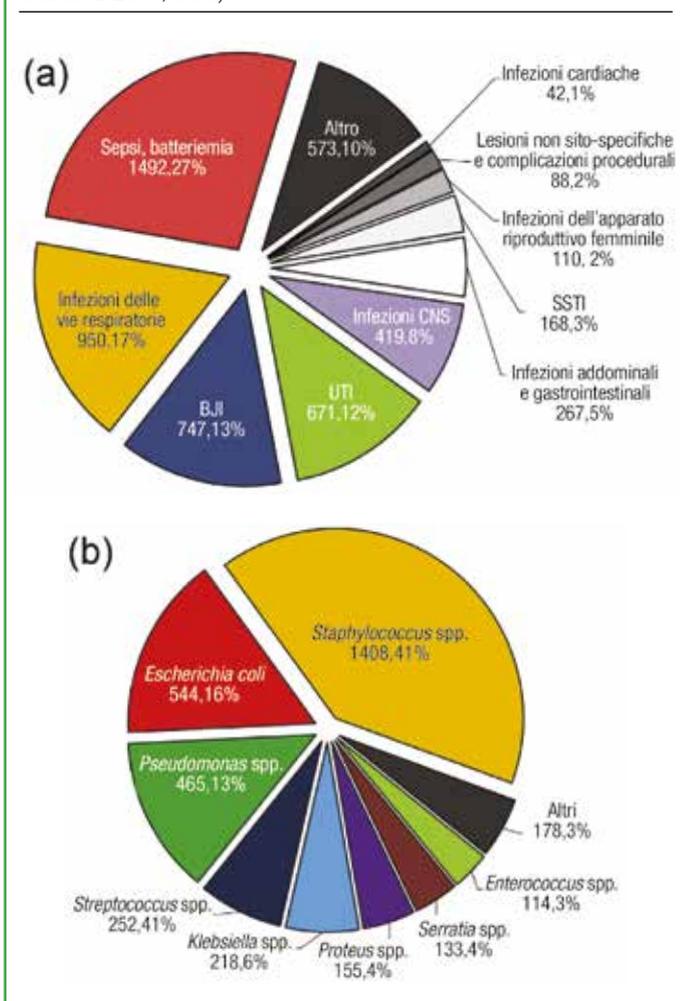
SUCCESSO CLINICO: Pts trattati 1604
 - guariti 81,1%
 - migliorati 2,9%

RIDOTTO rischio di selezionare R in corso di trattamento

Grabein ha analizzato, in una rassegna sistematica e in una metanalisi, i risultati dei principali studi clinici sulla fosfomicina somministrata per via parenterale.

Sono stati analizzati 128 studi con 5.527 pazienti valutabili. Il farmaco è stato prevalentemente usato nelle sepsi, nelle batteriemie, nelle infezioni delle vie urinarie, nelle infezioni respiratorie, nelle osteomieliti e nelle infezioni del sistema nervoso centrale (Fig. 6, Tab. X).

Figura 6. Descrizione sommaria degli studi qui esaminati. (a) Numero di pazienti trattati con somministrazione di fosfomicina per via endovenosa secondo indicazione di trattamento in accordo a MedDRA versione 19.0. (b) Numero assoluto di isolati microbiologici riportati per patogeno (da: Grabein B 2017; mod.).



Gli Autori concludono che fosfomicina presenta una notevole efficacia, sia clinica che microbiologica, rispetto ai farmaci di

Tabella X. Metanalisi di Grabein sui risultati dei principali studi clinici sulla fosfomicina per via parenterale (da: Grabein M 2017; mod.).

Autore(i) e anno	Fosfomicina		Farmaco comparatore		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Efficacia	Totale	Efficacia	Totale		
Monoterapia						
Zhang 2003	49	59	45	59	1.52 [0.62, 3.78]	
Sano 1979	33	57	27	50	1.17 [0.54, 2.52]	
Ode 1988	7	16	6	22	2.07 [0.53, 8.10]	
Albano 1978	38	38	26	26	Non stimabile	
Modello RE per sottogruppo						1.41 [0.83, 2.39]
Terapia combinata						
Sirijatuphat 2014	30	47	27	47	1.31 [0.57, 3.00]	
Shimokata 1988	33	41	27	32	0.76 [0.22, 2.61]	
Nissen 1986	16	17	12	15	4.00 [0.37, 43.38]	
Matsumoto 1993	5	5	4	7	8.56 [0.34, 212.94]	
Kobashi 2002	17	18	15	17	2.27 [0.19, 27.58]	
Baron 1987	16	17	14	18	4.57 [0.46, 45.86]	
Modello RE per sottogruppo						1.48 [0.81, 2.71]
Modello RE per tutti gli studi						1.44 [0.96, 2.15]

Eterogeneità: Tau2 = 0; I2 = 0 (df = 9); p = 0.87
 Test di valutazione dell'effetto complessivo Z = 1.78; p = 0.07
 RE: modello a effetti casuali

confronto; da rilevare anche la buona attività sui germi multi-resistenti, sia sui Gram-negativi che sui Gram-positivi anche la buona tollerabilità del farmaco.

Falagas nel 2016, in una rassegna sul farmaco, evidenzia come l'attività in corso di HAP/VAP, sepsi, endocarditi, infezioni intraddominali, infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni urinarie, varia dal 59,2% all'87%.

Da rilevare che fosfomicina penetra nei biofilm; numerosi studi sperimentali *in vitro* e su modelli di infezione con biofilm hanno dimostrato che il farmaco, in monoterapia o in associazione con altri antibiotici, è in grado di eradicare le infezioni, modificando la struttura del biofilm. Fosfomicina, in associazione con vancomicina, ha ridotto in modo significativo il biofilm da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Mihalescu ha dimostrato, in un modello sperimentale, che l'associazione fosfomicina-rifampicina ha un'attività dell'83% sui ceppi di MRSA indovati nel biofilm, attività paragonabile a quella di rifampicina + alte dosi di daptomicina.

In sintesi fosfomicina deve essere considerata come terapia anche delle infezioni da Gram-positivi, e in particolare nelle infezioni da MRSA.

Shaw dimostrò che nelle batteriemie da MRSA l'associazione fosfomicina + daptomicina dava luogo a guarigioni cliniche maggiori rispetto a quelle trattate con daptomicina in ionoterapia.

L'introduzione in commercio del ceftazidime/avibactam, farmaco attivo sulle KPC e sulle OXA pone tale antibiotico come prima scelta nella terapia delle infezioni sostenute da batteri produttori di KPC.

Il farmaco potrebbe essere usato in monoterapia ma, per prevenire l'insorgenza di resistenze, sarebbe, a mio avviso auspicabile l'uso in associazione con aminoglicoside o con fosfomicina. Nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* il farmaco d'elezione è rappresentato da ceftolozane/tazobactam in ionoterapia o in associazione ad amikacina o colimicina.

Un'alternativa è l'associazione fra colimicina e rifampicina o colimicina e fosfomicina (Tabb. XI,XII).

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono i disturbi gastrointestinali e le reazioni in sede di iniezione (Tab. XIII).

Uno dei problemi relativi all'uso della fosfomicina per via endovenosa è rappresentato dall'apporto di sodio; ogni grammo di farmaco contiene 14,35 mEq di sodio.

Tabella XI. Terapia delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

1. Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g x 3/die (3 g x 3 nelle HAP)
2. Colimicina (9 milioni dose da carico poi 4,5 milioni x 2/die) + Rifampicina 600-900 mg/die (l'uso prescinde dalla sensibilità <i>in vitro</i>)
2. Colimicina (dose come sopra) + Fosfomicina (4 g x 4-6/die) (solo se è dimostrata una sensibilità <i>in vitro</i>)

Tabella XII. La massima %PTA per la fosfomicina (FOF) raggiunge, più del 70% delle volte, un valore superiore alla MIC₉₀ e per i carbapenemi (doripenem (DOM), imipenem (IPM), meropenem (MEM) raggiunge, il 40% delle volte, un valore superiore alla MIC₉₀ dei non MDR-PA quando in combinazione (da: Asuphon O et al. Int J Inf Dis 2016; mod.).

%PTA delle combinazioni	IPM 1 g q 8 h	IPM 1 g in 3 h q 8 h	DOM 1 g q 8 h	DOM 1 g in 4 h q 8 h	MEM 1 g q 8 h	MEM 1 g in 3 h q 8 h	MEM 2 g q 8 h	MEM 2 g in 3 h q 8 h
FOF 4 g q 12 h	0	0	0	0	0	0	0	0
FOF 8 g q 12 h	0	0	0	0	0	0	0	0
FOF 4 g q 8 h	1	2	2	3	3	3	3	3
FOF 4 g q 6 h	11	23	23	24	24	24	24	24
FOF 8 g q 8 h	30	30	49	49	49	49	50	50
FOF 16 g infusione continua	32	33	77	80	80	80	80	80
FOF 8 g in 6 h q 8 h	34	35	93	95	95	96	96v	96

*La fosfomicina combinata con i carbapenemi aveva una MIC₉₀ pari a 12 µg/ml per l'imipenem combinato con la fosfomicina, 3 µg/ml per il meropenem combinato con la fosfomicina e 2 µg/ml per il doripenem combinato con la fosfomicina e 128 µg/ml per la fosfomicina combinata con i carbapenemi. Una PTA ≥90% è stata ritenuta ottimale verso una popolazione batterica, mentre una PTA tra 80% e 90% è stata associata a moderate probabilità di successo.

Tabella XIII. Eventi avversi associati con la somministrazione parenterale di fosfomicina in 15 trial non-comparativi (18-32) (da: Larikov D 2015; mod.).

Evento avverso	Fosfomicina N = 578 n (%)
Ipocalemia	28 (5%)
Aumento delle transaminasi	10 (2%)
Disturbi GI	12 (2%)
Rash	11% (2%)
Flebite periferica	7 (1%)
Morti	5 (1%)
Ipernatremia e insufficienza cardiaca	5 (1%)
Neutropenia (non definita)	5 (1%)
Dolore nella sede di iniezione)	4 (1%)
Trombocitopenia	4 (1%)
Tossicità renale	3 (<1%)
Insufficienza cardiaca	2 (<1%)
Iperensione	2 (<1%)

Tabella XIV. Vantaggi e limiti della fosfomicina.

Vantaggi	Limiti
Ampio spettro	Ampio spettro
Attività su ceppi MDR/XDR	Dosaggio ottimale non stabilito
Cross resistenza limitata	Necessità di infusioni multiple
Attività intracellulare	Necessità di associazione
Penetrazione nel biofilm	Esperienza clinica limitata
Buona penetrazione tissutale	

In sintesi fosfomicina per via parenterale è un farmaco che trova una collocazione terapeutica in diverse patologie, anche gravi, sostenute da germi Gram-negativi e Gram-positivi.

La fosfomicina, oggi, trova indicazioni elettive nella terapia di infezioni sostenute da microrganismi multi-resistenti (MRSA,

ESBL, KPC, XDR e PDR). Il farmaco può essere associato con diverse classi di antibiotici: carbapenemi, colimicina, vancomicina, daptomicina.

Nella tabella XIV sono sintetizzati i vantaggi e i limiti del farmaco.

Bibliografia

- Asuphon O, Montakantikul P, Houngsitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combinations with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Inf Dis* 2016;23-29.
- Brunner M et al. Penetration of fosfomicin into the parenchyma of human brain: a case study in three patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 548-550.
- Concia E, Azzini AM, Conti M, Mazzaferrri F. Terapia empirica delle infezioni batteriche. Profilassi antibiotica in medicina e chirurgia. Ed. Cortina Verona 2018.
- E.M. Parisio AMCLI XLVI Congr. Nazionale 2017.
- Falagas ME, Roussos N, Kgekkes JD, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;921-944.
- Falagas M, Voulloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microb Rew* 2016;29:321-345.
- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Inf Dis* 2010;43-50.
- Gattringer R, Meyer B, Heinz G et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2006;367-371.
- Grabein M, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomicin – back to future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microb Inf* 2017;363-372.
- Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S; Adverse events associated with fosfomicin use: review of the literature and analyses of the FDA adverse event reporting system database. *Inf Dis Ther* 2015;433-458.
- Joukhadar C, Klein N, Dittrich P et al. Target site penetration of fosfomicin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1247-1252.
- Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C et al. Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;995-998.
- Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017;440-452.
- Pfausler B, Spiss H, Dittrich P et al. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004;848-852.
- Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas MG. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;506-515.
- Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Voulloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin and tigecycline against multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas Aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microb Inf Dis* 2012 695-701.
- Schmidt JJ, Bode-Boger SM, Wilhelmi M, Omar M et al. Pharmacokinetics and total removal of fosfomicin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *J Antimicrob Chemother* 2016;1-2.
- Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomicin in automated peritoneal dialysis without peritonitis. *Ant Agents Chemother* 2012 3992-3995.