

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2023 • Volume 22 • N. 3 (Estratto)

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.
DI BIAGIO A.
FERRARA P.

MARZETTI A.
PACE F.
SCAGLIONE F.

VAIRA D.
VERALDI S.

La fosfomicina disodica nei protocolli di antibiotico terapia: evidenze ed esperienza clinica

Contenuto estrapolato dai webinar svolti
nei giorni 18, 21 e 25 ottobre 2022

- **Razionale di utilizzo della fosfomicina disodica
come monoterapia delle infezioni urinarie complicate**
Prof. Carlo Tascini & Dr. Tommaso Cai
- **La fosfomicina nella terapia delle infezioni
da Gram-positivi: focus sulle infezioni osse**
Prof. Pierluigi Viale & Prof. Federico Pea
- **La fosfomicina disodica come “Drug Replacement”
nella terapia delle infezioni difficili da trattare**
Prof. Francesco Giuseppe De Rosa & Prof. Antonio D’Avolio

Razionale di utilizzo della fosfomicina disodica come monoterapia delle infezioni urinarie complicate

La fosfomicina nelle IVU complicate: il parere dell'infettivologo

Carlo Tascini

Direttore Clinica Malattie Infettive, ASUFC – Università di Udine

Negli ultimi trent'anni i vecchi antibiotici sono stati molto utilizzati e, tra questi, anche la fosfomicina endovena. Negli anni '80 la fosfomicina veniva spesso somministrata anche in monoterapia: ricordo nello specifico il caso di un paziente con una meningite nosocomiale post-chirurgica da *Pseudomonas aeruginosa* che trattammo efficacemente con la fosfomicina in monoterapia (1). La fosfomicina è un antibiotico isolato nel 1969 da ceppi di *Streptomyces fradiae*, sul quale abbiamo una notevole esperienza di utilizzo, documentata da numerose pubblicazioni a riguardo (1). È una molecola molto piccola, unico antibiotico della classe degli epossidi utilizzato oggi nella pratica clinica. Le sue ridotte dimensioni spiegano in effetti la sua capacità di penetrare in molti tessuti differenti (2). È un farmaco battericida che agisce sulla sintesi del peptidoglicano con un meccanismo d'azione unico, che è la ragione dell'effetto sinergico e additivo manifestato in associazione a molti altri antibiotici, ai quali peraltro consente, bloccando appunto la sintesi della parete, una maggior penetrazione nella cellula batterica ed un potenziamento della loro attività antimicrobica. Tali meccanismi di resistenza non sono comunque così frequenti, nonostante l'ampio e duraturo uso della fosfomicina negli anni (3-5).

Inoltre, la fosfomicina presenta un legame trascurabile con le proteine plasmatiche, ciò che consentirebbe di evitare la dose di carico per facilitare la penetrazione e distribuzione nei vari tessuti (6-8). Riguardo lo spettro d'azione, la fosfomicina è attiva nei confronti di batteri Gram-negativi e Gram-positivi, anche su ceppi multiresistenti. Questo aspetto è molto importante se consideriamo che i batteri più frequentemente isolati nelle infezioni nosocomiali rientrano proprio nello spettro di attività della molecola (6,9,10). Ad esempio, la curva di distribuzione delle MIC della fosfomicina per *E. coli* fornita da EUCAST mostra come la grande maggioranza dei ceppi presenta MIC < 8 mg/L e rari sono i ceppi la cui MIC sia > 32 mg/L, valore quest'ultimo assunto da EUCAST come breakpoint sia per le *Enterobacterales* che per *S. aureus* (11).

Teniamo invece conto di un cut-off epidemiologico a 128 mg/L per l'utilizzo della fosfomicina nella terapia di infezioni difficili causate per esempio da *P. aeruginosa* o Enterococchi (11).

È importante ricordare che il test di sensibilità validato da EU-

CAST per saggiare la MIC della fosfomicina è l'Agar-diluizione. Oggi esistono in commercio test in Agar diluizione che consentono una valutazione attendibile della MIC della fosfomicina. In ogni caso, pur tenendo conto di una sovrastima delle MIC utilizzando i metodi commerciali di microdiluizione in brodo, tenendo conto della distribuzione complessiva delle MIC della fosfomicina nei ceppi isolati in ospedale e considerando anche la capacità di penetrazione nei tessuti della molecola, siamo comunque portati a valutarne l'utilizzo (11).

Recentemente EUCAST ha disposto una rivalutazione del breakpoint della fosfomicina con particolare riferimento a *E. coli*, proponendo una possibile riduzione del valore da 32 mg/L a 8 mg/L, dettato più che altro dalla mancanza di dati pubblicati a riguardo. Mentre la valutazione è ancora in corso, questo pone l'attenzione sulla necessità da parte di noi clinici di pubblicare ulteriori dati sull'utilizzo della molecola, possibilmente associati a dati di farmacocinetica ed in particolare in monoterapia. Dati utili, anche in monoterapia per il trattamento di infezioni da *E. coli* e *S. aureus* supporterebbero i clinici in un utilizzo più adeguato di questo antibiotico (11).

Grazie alle sue piccole dimensioni, la fosfomicina raggiunge concentrazioni cliniche rilevanti in tanti tessuti differenti, compresi quelli più difficili da raggiungere: nel siero, nel rene, nella vescica, nella prostata, nelle meningi infiammate e in quelle non infiammate, nell'osso, nel muscolo e nella parete dell'aorta, con concentrazioni sempre superiori a 50 mg/L, ovvero ben al di sopra dell'attuale breakpoint a 32 mg/L (7,12-16). La farmacocinetica estremamente favorevole sta alla base delle numerose indicazioni ottenute dal farmaco, compresa la recente integrazione della scheda tecnica con: endocarditi infettive, infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, infezioni intra-addominali complicate (17,18).

Il dosaggio giornaliero varia da 12 g a 24 g; possiamo considerare una corretta gestione della fosfomicina con la somministrazione di 18-24 g/die, in regime di combinazione con altri antibiotici (17,19).

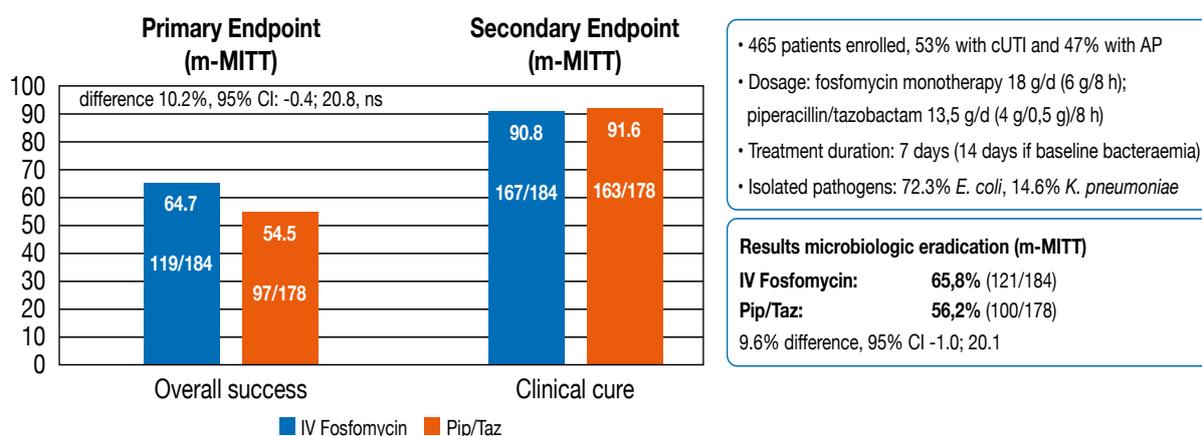
Tra le indicazioni contenute sulla scheda tecnica, vi sono le infezioni complicate delle vie urinarie (17).

Lo studio Zeus, condotto negli USA e pubblicato nel 2020, ha investigato l'utilizzo della fosfomicina ev come monoterapia del-

le infezioni complicate delle vie urinarie, alla dose di 18 g/die; il confronto è stato effettuato con piperacillina/tazobactam, il farmaco più utilizzato empiricamente in Italia (20). Sono stati arruolati 182 pazienti nel braccio di trattamento con fosfomicina (età media 49,9 anni), e 178 nel braccio con piperacillina/tazobactam (età media 51,3 anni) (20). La popolazione studiata era affetta da pielonefriti acute in circa il 50% dei casi e comprendeva anche casi gravi e difficili da trattare (20). I patogeni più frequentemente isolati sono stati *E. coli* (74,6%) e *K. pneumoniae* (14%), ma erano compresi anche altri batteri, compresi ceppi MDR (20). La clinical cure nel braccio con fosfomicina è stata del 91%, dato sovrapponibile a quello ottenuto nel braccio con piperacillina/tazobactam. Mentre i dati sull'eradicazione microbiologica (65% vs 56%) e sull'efficacia di trattamento dei pazienti più gravi (61% vs 41%) sono stati più favorevoli nel braccio di trattamento con fosfomicina, quest'ultimo in misura statisticamente significativa. Inoltre, dati superiori sono stati ottenuti nel braccio con fosfomicina anche nei sottogruppi in cui erano stati isolati batteri MDR: ESBL (55% vs 47%), aminoglicoside-resistenti (67% vs 38%) e anche CRE (56% vs 31%) (20-22). Questi risultati forniscono un'indicazione chiara sull'efficacia della fosfomicina in monoterapia nelle infezioni complicate delle vie urinarie (21). Infine, i tassi di resistenza alla fosfomicina erano assolutamente bassi, a conferma della bassa diffusione di ceppi resistenti, riscontrata nel corso degli anni, nonostante il largo utilizzo

della molecola soprattutto nella sua formulazione orale. Infatti, comportando sovente i meccanismi di resistenza alla fosfomicina una alterazione della parete, l'acquisizione di resistenze è correlata anche ad una ridotta fitness del batterio e ad una sua conseguente scarsa capacità di sopravvivenza, fenomeno largamente descritto proprio in *E. coli* (20-22) (Fig. 1, Tab. I). Quindi l'insorgenza di resistenze è rara, ha un costo biologico per il batterio ed è ancor più difficile che insorga in ambienti con pH acido, com'è nelle vie urinarie, dove addirittura è stata documentata una maggiore efficacia d'azione della fosfomicina (23,24). Lo studio Forest, condotto in Spagna e pubblicato nel 2022, ha invece investigato la non inferiorità del trattamento con fosfomicina rispetto al meropenem (nei ceppi ESBL), e al ceftriaxone (nei ceppi non ESBL) nelle batteriemie a sorgente urinaria causate da *E. coli* (25). Un primo dato importante riguarda il fatto che, analizzando lo stato di colonizzazione rettale dei pazienti, non c'è stata alcuna selezione di resistenze batteriche dovute al trattamento, a conferma che la monoterapia con fosfomicina non seleziona ceppi MDR (25,26). Pur non raggiungendo la non inferiorità, in questo studio randomizzato la fosfomicina ha evidenziato un minor tasso di fallimento, sia clinico che microbiologico, nelle batteriemie a sorgente urinaria da *E. coli* rispetto ai comparator (25,26). Lo studio è stato interrotto prematuramente ed il *sample-size* non ha raggiunto la significatività statistica; le ragioni di questo non stanno nella minor efficacia clinica ma in un maggior

Figura 1. IV fosfomicin Vs Piperacillin/tazobactam for the treatment of cUTI including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial (da: Kaye, CID, 2019; mod.).



IV fosfomicin was superior to P/T in the treatment of patients with cUTI and demonstrated superior microbiological eradication rates, across all resistant phenotypes including ESBL producing *E. coli* and *Klebsiella spp.* and carbapenem-resistant (CRE), aminoglycoside-resistant, and MDR Gram-negative bacilli

Tabella I. Effectiveness of fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections. Patients reaching CMC and reasons for not reaching it (da: Sojo-Dorado, JAMA Network Open, 2022; mod.).

	Patients, No./total No. (%)		Risk difference (1-sided 95% CI) ^a	P value 1-sided
	Receiving fosfomicin	Receiving comparator		
CMC at TOC among MITT (measures of success)				
All patients	48/70 (68.6)	57/73 (78.0)	-9.4 (-21.5 to ∞)	0.10
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates ^b	25/31 (80.6)	27/31 (87.0)	-6.4 (-21.7 to ∞)	0.24
Patients with ceftriaxone-resistant isolates ^b	23/39 (59.0)	30/42 (71.4)	-12.4 (-29.8 to ∞)	0.12
Reasons for not reaching CMC at TOC among MITT (measures of failure)				
Clinical or microbiological failure*				
All patients	10/70 (14.3)	14/73 (19.7)	-5.4 (-∞ to 4.9)	0.19
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates ^b	3/31 (9.7)	4/31 (12.9)	-3.2 (-∞ to 10.0)	0.34
Patients with ceftriaxone-resistant isolates ^b	7/39 (17.9)	10/42 (23.8)	-8.9 (-∞ to 6.9)	0.25
Other reasons				
Withdrawn because of adverse events	6/70 (8.5) ^c	0/73 (0)	8.5 (-∞ to 13.9)	0.006
Missed assessment at TOC	3/70 (4.2)	2/73 (2.7)	1.5 (-∞ to 6.5)	0.31
TOC assessed but urine culture at TOC not available	3/70 (4.2)	0/73 (0) ^d	4.2 (-∞ to 8.1)	0.03
*Clinical or microbiological failure was numerically lower with fosfomicin (10 patients [14.3%] vs 14 patients [19.7%])				

numero di interruzioni del trattamento con fosfomicina dovuto ad eventi avversi, rispetto al trattamento con i comparator. Anzi, l'elevato tasso di successo ottenuto con fosfomicina tra i pazienti con sepsi grave, rinforza l'idea che la fosfomicina sia efficace in questo tipo di infezioni, anche da sola (25,26).

In una lettera all'editore, Patrice Nordmann, a commento di questi dati afferma che, dal punto di vista clinico e microbiologico, la fosfomicina risulta efficace quanto il meropenem e può essere di conseguenza un'alternativa carbapenem-sparing, specialmente in quanto non seleziona germi resistenti. Inoltre, ancora Nordmann mostra come la fosfomicina conservi la propria attività anche su 35 ceppi di *E. coli* NDM, supportandone quindi l'utilizzo in monoterapia nelle infezioni urinarie gravi da MDR (27).

Una recente revisione della letteratura mostra come in passato la fosfomicina sia stata usata principalmente per trattare Stafilococchi, oltre che altri patogeni Gram-positivi quali Streptococchi ed Enterococchi. Questo è un altro importante ambito di utilizzo oltre a quello più diffuso come terapia per le infezioni da batteri Gram-negativi. In questa pubblicazione, 1.757 pazienti risultavano trattati in monoterapia, principalmente per infezioni

dell'osso e infezioni delle vie urinarie, sebbene questi dati siano stati raccolti tutti prima del 1990. Inoltre, solo nel 3,4% dei casi la monoterapia ha portato a sviluppo di resistenza, altro dato questo che conferma il suo potenziale utilizzo in monoterapia e che sfata una credenza negativa diffusa su questo argomento (27).

Sono documentati eventi avversi, principalmente sintomi gastrointestinali e alterazioni elettrolitiche. A proposito di questo, riprendendo lo studio Forest presentato precedentemente, gli eventi avversi cui si faceva riferimento erano nella maggior parte dei casi dovuti a scompenso cardiaco su pazienti con più di 70 anni e affetti da cardiopatie (25). Si ricorda che la fosfomicina è un sale disodico e pertanto può portare a peggioramento di uno scompenso preesistente: su questo punto i clinici devono essere attenti nel gestire correttamente il farmaco.

In generale, la fosfomicina ha un ottimo profilo di tollerabilità; si riscontrano problemi gastrointestinali ed interferenze nel metabolismo del calcio, del fosforo ma anche nel metabolismo del sodio, come già commentato (28).

Nell'esperienza italiana, vorrei riportare i dati dei colleghi fiorentini su tre ceppi bene caratterizzati di *K. pneumoniae*: una KPC3, una KPC31 ed una KPC3 over espressa resistente a tut-

Tabella II.

<i>K. pneumoniae</i>		<i>bla</i> _{NDM-1} , <i>bla</i> _{CTX-M-15} , Δ <i>cirA</i>			
Antibiotico molecolare		Fenotipo atteso:		Fenotipo riscontrato:	
CTXM	Non rilevato	Antibiotico	MIC mg/L (S/R)	Antibiotico	MIC mg/L (S/R)
KPC	Non rilevato	Amoxi/Clav	(R)	Amoxi/Clav	>64 R
OXA-48	Non rilevato	Pip/Tazob	(R)	Pip/Tazob	128 R
IMP	Non rilevato	Ceftiazidone	(R)	Ceftiazidone	>4 R
VIM	Non rilevato	Ceftazidime	(R)	Ceftazidime	>64 R
NDM	RILEVATO	Cefepime	(R)	Cefepime	>16 R
		Meropenem	(R)	Meropenem	>16 R
		Ceftol/Tazob	(R)	Ceftol/Tazob	>32 R
		Fosfomicina	?	Fosfomicina	16 S
		Amikacina	?	Amikacina	>16 R
		Gentamicina	?	Gentamicina	>8 R
		Ciprofloxacina	?	Ciprofloxacina	>4 R
		Colistina	?	Colistina	>4 R
		CAZ/AVI	(R)	CAZ/AVI	>64 R
		MER/VBR	(R)	MER/VBR	ND
		IMI/REL	(R)	IMI/REL	ND
		FDC	(S)	FDC	128 R

Cortesía Prof Tommaso Giani
AOUC Lab + Tascini - unpublished results

to; tutti questi ceppi, difficili da trattare e con profilo marcata- mente MDR, conservano la sensibilità alla fosfomicina.

In Toscana, per esempio, dove la sensibilità alla fosfomicina di ceppi di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi è intorno al 70%, questa molecola ha ancora un forte rationale di utilizzo, soprattutto in considerazione della crescente resistenza di questi ceppi ai nuovi beta-lattamici recentemente disponibili (29).

A Udine, invece, è stato caratterizzato un ceppo di *K. pneumoniae* con un fenotipo di resistenza complesso, che esprimeva cioè sia un profilo CTX-M che NDM, e resistente anche al ce- fiderocol (espressione di *cirA*); anche questo ceppo mostrava sensibilità alla fosfomicina. Ceppi *cirA* resistenti a ce- fiderocol ma sensibili alla fosfomicina sono stati caratterizzati anche a Firenze (Tab. II).

Alla luce di questi ultimi dati, occorre fare una seria rifles- sione sull'utilizzo degli antibiotici ed in particolare sulla bon- tà dell'uso sistematico ed empirico dei nuovi beta-lattami- ci anche in monoterapia, ciò che può generare problemi in termini di insorgenza di resistenze. In questo senso, la fo- sfomicina, farmaco con più di cinquant'anni di storia anche come somministrazione in monoterapia, può essere consi- derata una valida alternativa all'uso sistematico, diffuso, a volte non giustificato degli antibiotici beta-lattamici. Inoltre, l'attività sinergica ampiamente dimostrata con gli antibiotici più comunemente utilizzati come i beta-lattamici, la colistina (anche sull'*A. baumannii*), ma anche daptomicina, rifampicina

e linezolid, non deve assolutamente essere trascurata (29). In conclusione, la monoterapia con fosfomicina, storicamente documentata, era completamente uscita dall'immaginario cli- nico degli infettivologi. Invece, le caratteristiche della molecola e le recenti evidenze scientifiche hanno rilanciato questa op- portunità terapeutica, anche in chiave di contrasto all'abuso dei nuovi farmaci.

Bibliografia

1. Theuretzbacher U et al., J Antimicrob Chemother 2015; 70:2177-81.
2. Cohen J et al., Infectious Diseases 2016.
3. Castañeda-García A et al., Antibiotics 2013; 2:217-36.
4. Borisova M et al., Microb. Drug Resist. 2014; 20, 231-237.
5. Sharma A et al., J. Antimicrob. Chemother. 2017, 72, 68-74.
6. Falagas ME et al., Clin Microbiol Rev 2016, 29:321-347.
7. Michalopoulos AS et al., Int J Infect Dis 2011, 15:e732-e739.
8. Dijkmans AC et al., Antibiotics 2017, 6, 24.
9. InfectoFos® Summary of product characteristics
10. Vardakas KZ et al, Int J Antimicrob Agents 2016, 47:269-285.
11. EUCAST: MIC distribution for Fosfomycin update 2022-09-11 (www.eucast.org).
12. Frossard M et al., Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2728-2732.
13. Schintler MV et al., J Antimicrob Chemother 2009, 64:574-578.
14. Pfausler B et al., J Antimicrob Chemother 2004, 53:848-852.
15. Matzi V et al., J Antimicrob Chemother 2010, 65:995-998.
16. Joukhadar C et al, J Antimicrob Chemother 2003, 51:1247-1252.
17. RCP InfectoFos® 40 mg/ml polvere per soluzione iniettabile.
18. Fosfomicin CHMP Assessment Report – 2020.
19. Lepak AJ et al., Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e00476-17.
20. Kaye KS et al., Clin. Infect. Dis. 2019;69, 2045-2056.
21. Zhanel GG, Can J Infect Dis Med Microbiol 2020; 2020: 8513405.
22. Portsmouth S et al., Open Forum Infect Dis. 2021;8(3):ofab045. doi:10.1093/ ofid/ofab045.
23. Martín-Gutiérrez G et al., Antimicrob Agents Chemother 2017;62:e01899- 17. 10.1128/AAC.01899-17.
24. Karageorgopoulos DE et al., J Antimicrob Chemother 2012;67:255-68. 10.1093/jac/dkr466.
25. Sojo-Dorado J et al., JAMA Netw Open. 2022; 5e2137277.
26. Tamma PD et al., JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2138691.
27. Nordmann P et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2022, 41, 689-690.
28. Grabein B et al., Clin Microbiol Infect 2017, 23:363-372.
29. Dati interni: Prof. Giani T.

La fosfomicina nelle IVU complicate: il parere dell'urologo

Tommaso Cai

Direttore FF U.O. Multizonale di Urologia, Ospedale Santa Chiara
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari

Dal punto di vista dell'urologo, considerando il ruolo delle infezioni complicate delle vie urinarie (IVUc) nella nostra pratica clinica, la partnership con l'infettivologo è necessaria e fondamentale. La cura di queste infezioni, infatti, per eziologia e tipologia dei pazienti, non può essere affidata soltanto all'urologo, ma necessita di un rapporto di collaborazione stretta proprio con l'infettivologo.

Occorre innanzitutto cominciare dalle linee guida delle società scientifiche di urologia e considerare inoltre il ruolo emergente della fosfomicina ev come terapia di infezioni complicate, partendo dall'esperienza dell'urologo in particolare con la fosfomicina orale.

L'antibiotic stewardship nasce soprattutto dalla necessità di impostare terapie antibiotiche adeguate a trattare i nostri pazienti. Infatti, se consideriamo la storia degli antibiotici degli ultimi 40 anni, l'antibiotico-resistenza è emersa come problema per il quale urge una soluzione, che non può essere soltanto quella di produrre nuovi farmaci, i cui costi rendono l'immissione sul mercato insufficiente alle necessità cliniche e sono spesso autorizzati con indicazioni di nicchia e per specifici patogeni.

Un approccio corretto deve essere invece quello di considerare il problema nella sua complessità, partendo dal dato epidemiologico che tenga conto anche dei pattern di resistenza acquisiti. Ad esempio, nella mia realtà ho constatato un aumento significativo di isolati Gram-positivi nelle prostatiti croniche che potrebbe essere correlato all'eccessivo utilizzo di fuoroquinoloni. L'inadeguatezza della prescrizione degli antibiotici, spesso utilizzati quando non necessari, è una realtà con cui purtroppo dobbiamo fare i conti, soprattutto in considerazione dell'alto rischio di contrarre infezioni ospedaliere, le quali spesso sono causate da germi multiresistenti (1,2).

Le linee guida della società europea di urologia (European Association of Urology) si occupano fra l'altro delle raccomandazioni all'uso degli antibiotici nelle IVUc. Queste infezioni avvengono abitualmente in soggetti nei quali esiste un fattore che rende l'infezione difficile da eradicare: ad esempio, una calcolosi dell'uretere con idronefrosi, con stasi e retrostasi che rendono l'infezione complicata da gestire a causa dell'interessamento del rene. Inol-

tre, occorre riflettere se non considerare complicate tutte quelle infezioni delle vie urinarie che, pur non aggravate da un'anomalia congenita, strutturale o acquisita come una calcolosi, sono però sostenute da germi multiresistenti (MDR: Multi Drug Resistant). Tra i fattori che nella pratica clinica si considerano associati ad infezioni complicate, c'è sicuramente lo stato di gravidanza, il diabete mellito non compensato, l'immunosoppressione, la calcolosi urinaria, il catetere vescicale che costituisce, quest'ultimo, uno dei maggiori fattori di rischio a sviluppare un'infezione (3).

Le linee guida della Società Europea di Urologia si fondano sulle evidenze scientifiche pubblicate e selezionate sulla base della metologia Cochrane. Tra le terapie ad oggi raccomandate, vi sono amoxicillina e aminoglicosidi, mentre l'utilizzo dei fuoroquinoloni non è consigliato. La relazione del Prof. Tascini ha però aperto le porte all'utilizzo della fosfomicina ev nel trattamento in monoterapia delle IVUc e ha sottolineato come questa indicazione sia supportata da evidenze scientifiche forti e studi clinici pubblicati (3).

L'esperienza dell'urologo con la fosfomicina comincia senz'altro con la fosfomicina trometamolo, utilizzata nelle infezioni urinarie non complicate e nelle biopsie prostatiche: nella nostra esperienza, si possono citare due pubblicazioni in cui la fosfomicina orale è stata utilizzata come terapia di infezioni associate a catetere urinario e prostatiti croniche difficili da trattare (4-8).

Da un punto di vista clinico, la fosfomicina è un antibiotico in grado di penetrare nella prostata ma ha anche la capacità di penetrare nel biofilm: caratteristica quest'ultima molto importante quando si ha a che fare con infezioni associate a catetere con produzione di biofilm. Inoltre, i tassi di resistenza alla fosfomicina sono ad oggi ancora molto bassi, intorno al 6-8%, nonostante l'utilizzo costante nel corso degli anni, specie nella sua forma orale. In particolare, la resistenza di *E. coli* si è mantenuta sostanzialmente invariata negli anni (9,10). A questo proposito, le più recenti linee guida ESCMID sull'utilizzo degli antibiotici raccomandano la fosfomicina ev, come anche gli aminoglicosidi, nel trattamento in monoterapia delle IVUc (11).

Inoltre, come emerge dallo studio Zeus, la fosfomicina ha un impatto minimo sul microbiota e questo è un aspetto molto impor-

tante soprattutto nel trattamento delle infezioni urinarie, dove la scelta ricade frequentemente sull'utilizzo di antibiotici che, al contrario, rappresentano un rischio per gli effetti collaterali potenziali a danno sia del microbiota intestinale che di quello vaginale (12).

Riepilogando, abbiamo evidenze sull'attività della fosfomicina ev, conservata anche su ceppi difficili ed in particolare su *E. coli*; sull'efficacia della fosfomicina ev, come dimostrato dai più recenti studi clinici pubblicati; ed infine, sull'impatto ridotto sulla flora batterica intestinale, soprattutto rispetto ad altri antibiotici frequentemente utilizzati (13).

Quindi, i dati disponibili sull'efficacia chimica e microbiologica della fosfomicina, nonché i bassi tassi di resistenza associati a questa molecola, la rendono un'interessante presidio terapeutico per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie.

Infine, sarebbe opportuno proseguire nella realizzazione di studi clinici eseguiti con una metodologia appropriata e di concerto tra urologi ed infettivologi, che consentano di dare ancora più spazio alla fosfomicina ev nelle linee guida urologiche e nella pratica clinica di tutti i giorni.

A supporto di quanto finora descritto, si riporta un caso clinico: una paziente di 68 anni che ha subito una cistectomia radicale per un tumore infiltrante della vescica, a cui è stata asportata e ricostruita la vescica con tecnica bricker. In ottava giornata, la paziente sviluppa febbre e materiale purulento dalla vagina, da cui sono stati isolati un ceppo di *E. coli* ed un ceppo di *E. faecium*.

Dopo analisi dell'antibiogramma, si è deciso di trattare la pa-

ziente con una associazione di tigeciclina (mirata verso *E. faecium*) e la fosfomicina ev (per trattare *E. coli*).

Dopo tre giorni di trattamento il materiale si è schiarito e dopo sette giorni la paziente è stata dimessa senza sintomi.

È improprio definire questa terapia una monoterapia, giacché sia la fosfomicina che la tigeciclina hanno attività potenziale su entrambi i germi isolati.

Emerge però la possibilità di utilizzare la fosfomicina sia come strategia di risparmio dei carbapenemi che, più in generale, per sostituire i beta-lattamici evitandone un potenziale impatto ecologico sulla flora batterica.

Bibliografia

1. PCAST Report to the President on Combating Antibiotic Resistance.
2. Cai T et al., Uro 2022, 2, 55–64.
3. Bonkat G et al., EAU guidelines on urological infections. Eur Assoc Urol 2020:22–6.
4. Tutone M et al., Int J Antimicrob Agents 2022; 106574.
5. Cai T et al., Int. J. Antimicrob. Agents 2020, 56, 105966.
6. Cai T et al., J Urol. 2020;203:570–8.
7. Cai T et al., World J Urol. 2017;35:221–8.
8. Pilatz A et al., J Urol. 2020; 204(2):224–230.
9. Cai T et al., Int J Antimicrob Agents 2020; 56(1):105935.
10. Cai T et al., J Chemother 2018;30(5):290–295.
11. Paul, M et al., Clin. Microbiol. Infect. 2022, 28, 521–547.
12. Kaye KS et al., Clin. Infect. Dis. 2019;69, 2045–2056.
13. Tamma PD et al., JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2138691.

La fosfomicina nella terapia delle infezioni da Gram-positivi: focus sulle infezioni ossee

Ruolo della fosfomicina nella terapia delle infezioni da patogeni Gram-positivi

Pierluigi Viale

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna

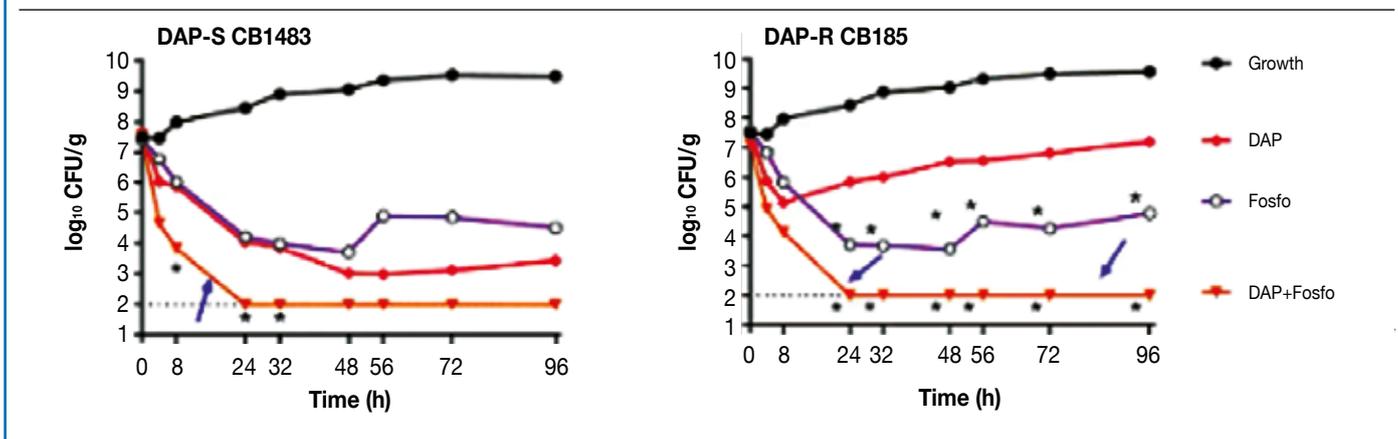
Con riferimento all'utilizzo della fosfomicina nelle infezioni osteoarticolari, è possibile affermare che esista un razionale forte sul suo utilizzo, basato su più evidenze scientifiche. È infatti dimostrata la sua efficacia nelle infezioni correlate a device nei modelli animali, dove emerge una maggiore attività battericida rispetto a vancomicina, considerato antibiotico di riferimento (1). Grazie ad una buona efficacia *in vitro* su uno spettro antimicrobico assai ampio ed alla significativa capacità di penetrazione nel tessuto osseo, fosfomicina si propone come potenziale farmaco di riferimento e soprattutto come eccellente attore di regimi di combinazione: studi su modelli animali evidenziano infatti come le combinazioni fosfomicina-rifampicina o fosfomicina-daptomicina inducano, su modelli di infezione da *Staphylococcus spp* una riduzione della conta batterica molto più marcata degli stessi antibiotici presi singolarmente (2,3) (Fig. 1). Questo importante sinergismo è peraltro riportato con più antibiotici anche sui batteri Gram-negativi quali carbapenemi e ceftazidime/avibactam su ceppi di *P. aeruginosa* produttore di metallo beta-lattamasi (4).

Quindi, la significativa penetrazione tissutale e l'elevata attività sinergica di fosfomicina su un'ampia gamma di microrganismi

spiegano perché questo farmaco sia considerato molto utile nella gestione delle infezioni osteo-articolari.

Nella terapia antimicrobica di tali infezioni, dove *Staphylococcus spp* è il genere dominante, si devono altresì considerare la tossicità a medio-lungo termine e la maneggevolezza dei farmaci prescelti. Infatti i tempi di trattamento in tale setting sono spesso prolungati e questo influisce sulla scelta degli antibiotici: ad esempio, un farmaco potenzialmente molto efficace come linezolid si associa ad un alto rischio di tossicità midollare correlata al tempo di esposizione, se il farmaco non viene gestito con il supporto del Therapeutic Drug Monitoring (5). Daptomicina, considerata il farmaco di riferimento nel trattamento delle infezioni causate da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA), se usata in regimi di combinazione si associa ad una maggiore efficacia e, per lunghi tempi di trattamento, ad un minor rischio di selezione di ceppi resistenti. In questo senso, l'associazione della fosfomicina e daptomicina si propone come una delle opzioni più qualificate per efficacia, batteriocidia, sinergismo e tollerabilità (5,6). Occorre ricordare che, trattandosi di sale disodico della fosfomicina, è necessario riservare una maggiore attenzione al monitoraggio degli elettroliti: questo pone l'attenzione sull'importanza che la fo-

Figura 1. Synergy mechanisms of daptomycin-fosfomicin combinations in daptomycin susceptible and -resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vitro*, *in vivo*, and *in vivo* metrics (da: Mishra NM et al. 2022; mod.).



fosfomicina sia maneggiata da personale esperto nella gestione delle terapie antibiotiche in ospedale; infatti, una corretta gestione del farmaco rende molto bassa l'incidenza di effetti collaterali che possano indurre la sospensione.

In una recente pubblicazione che mette a confronto l'effetto sinergico/additivo di differenti regimi di combinazione con daptomicina nei confronti di ceppi di MRSA, l'associazione fosfomicina-daptomicina risulta quella più frequentemente sinergica, in grado di fornire più garanzie di successo e minori rischi di selezione di ceppi resistenti (6).

Analogamente un'altra esperienza *in vitro* riporta sinergismo della combinazione fosfomicina-daptomicina anche su ceppi di MRSA daptomicina-resistenti (5,6).

Purtroppo la letteratura abbonda di dati sperimentali, mentre è molto meno ricca di dati *in vivo*. Tuttavia uno studio randomizzato recentemente pubblicato, ancorché soggetto ad alcune critiche metodologiche, ha evidenziato i vantaggi, in termini di risposta clinica e microbiologica, dell'associazione fosfomicina-daptomicina nelle batteriemie causate da MRSA, ambito di peculiare complessità ed incidenza (7). Occorre sottolineare la presenza di una quota rilevante di batteriemie CVC-correlate, per le quali la rimozione del CVC incide significativamente sull'outcome: questo potrebbe essere un bias in grado di mascherare parzialmente la reale efficacia della terapia, ma nonostante ciò il risultato è molto confortante (7).

Un ulteriore studio di rilevante interesse ha esaminato l'associazione di fosfomicina e cloxacillina nel trattamento di infezioni causate da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA). Esso mostra un potenziale vantaggio della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con sola cloxacillina, aprendo una importante riflessione su una potenziale migliore attività delle combinazioni includenti fosfomicina, indipendente dalla meticillino resistenza del ceppo isolato (7).

Spostandoci nel setting delle infezioni osteoarticolari, la letteratura disponibile è limitata e gravata da difetti metodologici che rendono difficile comprendere l'efficacia dei farmaci studiati: in particolare vanno rimarcate l'inclusione nello stesso sample size di patologie completamente diverse tra loro, il diverso tempo di follow-up, la variabilità di approccio chirurgico. In questo contesto, la fosfomicina non fa eccezione: una recente revisione della letteratura riguardante l'utilizzo di tale farmaco nelle infezioni dell'osso ha estratto dati da 19 articoli, per un totale di 365 pazienti trattati (8). Ma le patologie considerate erano estremamente eterogenee: artriti, osteomieliti acute in pazienti pediatriche, osteomieliti croniche in adulti, infezioni periprotetice, pseudoartrosi infette; si tratta di patologie completamente diverse tra loro da un punto di vista patogenetico e dei principi di trattamento, che hanno soltanto in comune il sito d'infezione (8).

È quindi difficile trarre delle conclusioni definitive, ma alcuni dati di interesse emergono comunque: a fronte del fatto che fosfomicina è stata somministrata in combinazione più spesso con beta-lattamici, su un range posologico decisamente ampio (4-24 g/die) e che *Staphylococcus aureus* è stato il patogeno più frequentemente isolato, il successo terapeutico è stato riscontrato nell'82% dei casi. Questo è certamente un riscontro molto positivo pur con i limiti predetti (8). Resta perciò forte il supporto all'utilizzo di fosfomicina in regimi di combinazione, anche perché dalla revisione emerge una bassa incidenza di effetti collaterali, dato tutt'altro che trascurabile in una popolazione trattata per lunghi periodi (8).

Meritano poi attenzione alcuni report molto esaustivi; il primo documenta il successo terapeutico di un regime fosfomicina più daptomicina nel trattamento di un'artrite coxo-femorale con successiva protesizzazione (9). Il secondo descrive l'utilizzo di una combinazione di imipenem-cilastatina/fosfomicina come terapia di rescue di un'osteomielite vertebrale con ascesso dello psoas, causata da un ceppo di MRSA con MIC intermedia ai glicopeptidi e non sensibile alla daptomicina (10). Uno dei massimi esperti di terapia antistafilococcica, quale George Sakoulas, nel commentary al secondo caso afferma che il paradigma della monoterapia per il trattamento delle infezioni da stafilococchi, sostenuto nelle linee guida di importanti società scientifiche internazionali, dovrebbe essere profondamente rivalutato in favore della combinazione, maggiormente garantista di efficacia (11). Viene sostanzialmente affermata l'opportunità di trattare un genere "difficile", mediante una terapia di combinazione, ed in tal senso fosfomicina si propone come co-trattamento universale sia nei confronti di daptomicina sia verso i beta-lattamici (11).

In più, allargando il campo di interesse a *Enterococcus spp* viene descritto il valore dell'utilizzo della fosfomicina nel trattamento di 64 episodi di infezioni protesiche; i 75 ceppi isolati avevano una MIC alla fosfomicina molto favorevole e questo conforta sulle potenzialità della molecola anche nelle infezioni da enterococchi (12). A questo proposito, recenti dati *in vitro* riportano buoni livelli di batteriocidia per la combinazione della fosfomicina e linezolid, superiore a quella garantita dagli stessi farmaci usati singolarmente, specie quando ci si confronti con un ceppo resistente al linezolid ovvero, sia pur con minore evidenza, di un ceppo resistente a fosfomicina (13).

In tema di resistenze, i dati raccolti da EUCAST confermano una bassa circolazione di stafilococchi resistenti alla fosfomicina in Europa: la distribuzione delle MIC dei ceppi di *Staphylococcus aureus* analizzati risulta essere in larghissima maggioranza all'interno dell'area di chemiosensibilità, mentre una lieve maggiore incidenza di resistenza si riscontra inve-

ce sugli stafilococchi non aurei, in particolare *Staphylococcus epidermidis* (14).

Contrariamente all'Europa, in Asia è segnalato un incremento della resistenza alla fosfomicina, soprattutto nei ceppi di stafilococchi coagulasi-negativi; questo dato fa riflettere sull'importanza di avere sempre a disposizione il dato sulla MIC alla fosfomicina che occorrerebbe richiedere ai laboratori di microbiologia sia per ceppi Meticillino-S che meticillino-R (15). Questo aspetto è particolarmente importante se alla luce delle evidenze descritte e dei trial in corso sarà confermata l'ipotesi di utilizzare fosfomicina come "compagna di viaggio" universale nel trattamento di infezioni causate da MRSA e MSSA.

L'esperienza maturata nel nostro centro è certamente in linea con tale ipotesi di lavoro (Figg. 2-4). Da alcuni anni l'associazione di fosfomicina a dose standard (12-16 g/die in infusione continua) con daptomicina ad alte dosi (8-10 mg/kg/die) rappresenta il trattamento di prima linea per le pseudoartrosi infette, per una vasta gamma di osteomieliti post traumatiche e come terapia di rescue nelle infezioni protesiche, specie nel contesto delle ri-protesizzazioni secondarie al fallimento della prima fase terapeutica. Indipendentemente dal sito di infezione, viene utilizzata anche su base microbiologica, quando ci si trovi di fronte un ceppo di *Staphylococcus spp* resistente a rifampicina, ovvero nei casi in cui si isoli un batterio Gram-negativo, in cui fosfomicina diventa il partner del beta-lattamico usato.

Ovviamente nessuna terapia antimicrobica viene somministrata prima dell'atto chirurgico sia esso di toilette chirurgica sia di rimozione della protesi.

Nella nostra gestione delle pseudo-artrosi infette infatti mandatorio non intervenire con terapia antibiotica prima della fase chirurgica, tanto quanto è fondamentale inserire il paziente in una lista operatoria a tempistica breve che preveda un intervento di debridement chirurgico con rimozione dei mezzi di sintesi, entro un mese dalla prima osservazione; successivamente a questo ed alla stabilizzazione provvisoria si dà corso a terapia antimicrobica di alta aggressività, per portare nel più breve tempo possibile il paziente all'intervento correttivo definitivo.

Se la pseudo-artrosi infetta è conseguenza di una frattura non esposta si procede con una terapia di associazione fosfomicina/daptomicina orientata verso *Staphylococcus spp*; se invece si tratta di frattura esposta, con conseguente elevato rischio di contaminazione polimicrobica, includente anche batteri Gram-negativi (in primis *Enterobacterales*), si associa ertapenem alla dose di 1 g/die. Fosfomicina diventa quindi centrale per migliorare la performance terapeutica sia verso Gram-positivi che Gram-negativi. Tale fase terapeutica ha una

Figura 2. Fosfomicin and septic non unions.

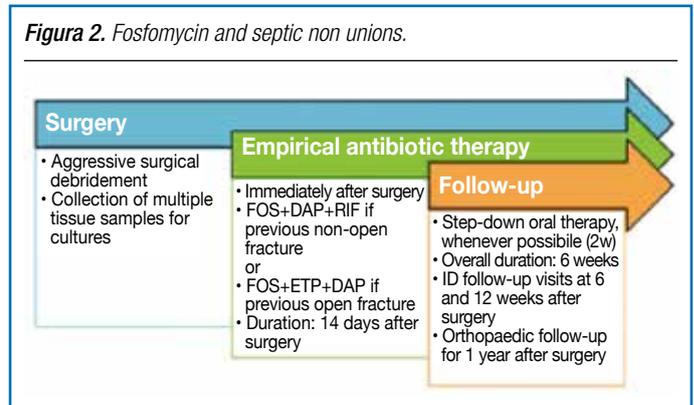


Figura 3. Fosfomicin and septic non unions: case series.

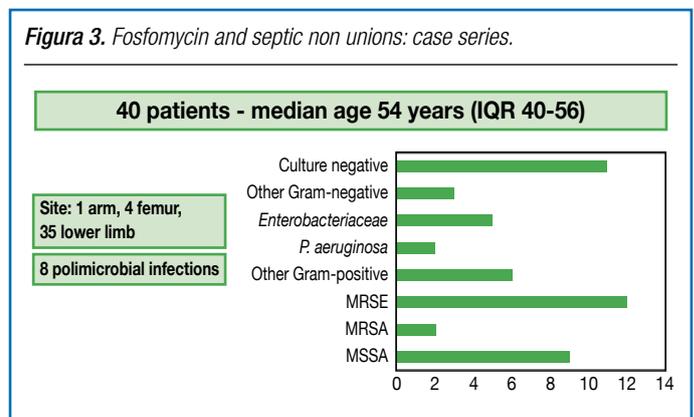
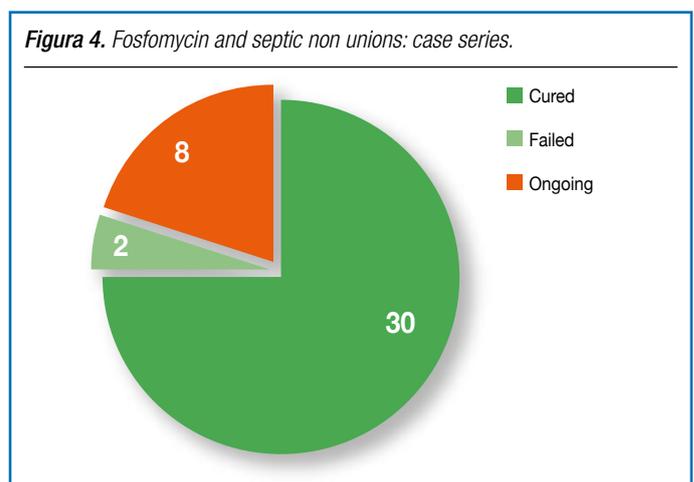


Figura 4. Fosfomicin and septic non unions: case series.



durata di circa due settimane, dopo le quali, se l'evoluzione clinica è favorevole, il regime terapeutico viene aggiornato sui dati microbiologici e possibilmente semplificato per garantire una gestione extra ospedaliera. Nella fase ospedaliera di terapia antimicrobica è centrale il raggiungimento del target farmacodinamico per cui le posologie iniziali vengono poi individualizzate in base ai dati del Therapeutic Drug Monitoring.

Le dosi standard iniziali sono le seguenti:

- fosfomicina: 16 g/die;
- daptomicina: 8-10 mg/kg/die;
- ertapenem: 1 g/die;

Nei 40 pazienti per i quali si dispone di un follow up sufficientemente lungo, su infezioni causate prevalentemente da stafilococchi la percentuale di successo è pari a 75%, con tasso di amputazione largamente inferiore a 10%. Questo dato è estremamente positivo ed esprime al meglio il valore dell'approccio multidisciplinare e di una equipe chirurgica, infettivologica e farmacologica altamente specializzata. La percentuale di successi riscontrata è in effetti superiore ad una nostra precedente esperienza coinvolgente 80 pazienti, trattati con regimi basati su glicopeptidi, che non aveva superato il 65%. Ciò testimonia il valore di una terapia antimicrobica di qualità, nel contesto della quale fosfomicina si propone come un riferimento sicuro.

Bibliografia

1. Poepl W et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2014;58, 5111-5116.
2. Garrigos C et al., *Antimicrob. Agents Chemother* 2013;57:606-610.
3. Lee YC et al., *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2019, 20, 25.
4. Papp-Wallace KM et al., *J Infect Dis* 2019.
5. Mishra NN et al., *Antimicrob. Agents Chemother* 2022;66:e01649-21.
6. Pujol M et al., *Clin Infect Dis.* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa1081.
7. Grillo S et al., *BMJ Open* 2021, 11, e051208.
8. Tsegka KG et al., *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2022;20, 33-43.
9. Luengo G et al., *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):207-211.
10. Nakamura I et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;65(1):1.
11. Sakoulas G et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 65.
12. Renz N et al., *BMC Infect. Dis.* 2019, 19, 1083.
13. Xie N et al., *Infect Drug Resist.* 2021;14:639-649.
14. EUCAST: Fosfomicin MIC values for Staphylococcus update 2022-05-29 (www.eucast.org).
15. Depypere M et al., *J Orthop Trauma.* 2019.

Profilo PK/PD di fosfomicina nel trattamento delle infezioni ossee

Federico Pea

Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

In questa sessione, vorrei condividere alcuni aspetti caratterizzanti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di fosfomicina, specificamente nell'ambito delle infezioni ossee ed in particolare in quelle causate da batteri Gram-positivi.

Il presupposto fondamentale da cui è opportuno partire è che sta alla base dell'attività di un antibiotico utilizzato per il trattamento delle infezioni ossee è la necessità di raggiungere concentrazioni terapeutamente efficaci in questo distretto.

Prendo spunto da un editoriale che scrissi qualche anno fa, per riflettere sulla corretta interpretazione dei dati negli studi di farmacocinetica, soprattutto quando il sito di infezione considerato non sia il plasma. In generale, è opportuno disporre di dati che fotografino in maniera esaustiva e completa tutto il periodo di valutazione dell'intervallo posologico.

In un lavoro pubblicato nel 2009, l'esposizione a fosfomicina nel tessuto osseo, valutata in un arco temporale di 6 ore dopo somministrazione di una dose ev di 100 mg/kg, ha superato il 40% di quella riscontrata a livello plasmatico, garantendo quindi un profilo farmacocinetico molto interessante in questo specifico distretto (1) (Figg. 1,2).

Ovviamente questi dati devono essere corroborati anche da dati di farmacodinamica, che, nei modelli sperimentali, sono predit-

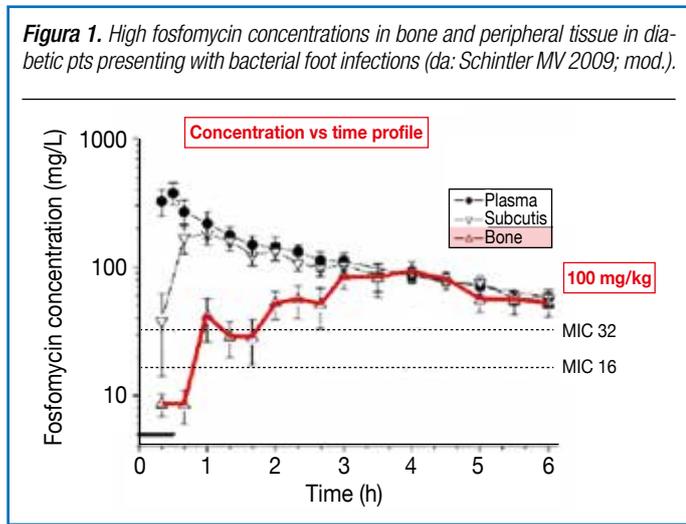
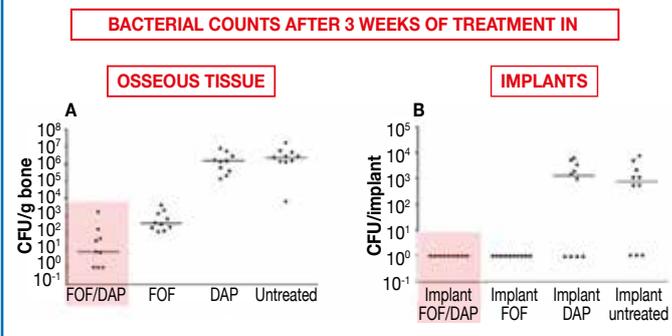
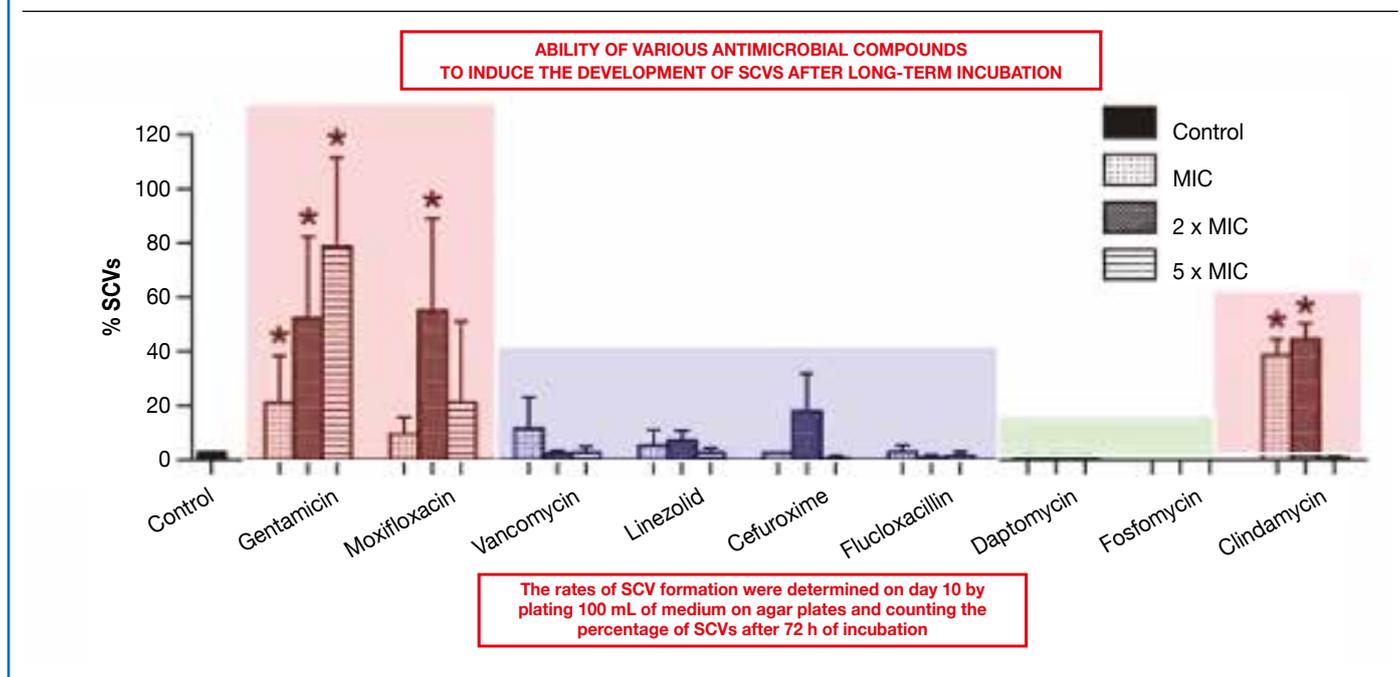


Figura 2. Daptomycin plus fosfomicin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to MRSA in rats (da: Lingscheid T 2015; mod.).



tivi dell'efficacia terapeutica. A questo proposito, vorrei focalizzare l'attenzione su due setting che ritengo particolarmente interessanti. Il primo si riferisce ad un modello sperimentale animale con cui si è valutato il ruolo della combinazione fosfomicina-daptomicina sia nelle infezioni ossee tout court che nelle infezioni su impianto protesico, in cui è stata documentata una risposta significativamente migliore in termini di riduzione del numero di unità formanti colonie con la combinazione rispetto ai due farmaci considerati singolarmente (2). Il secondo invece emerge da un recentissimo lavoro non specificamente rivolto all'ambito delle infezioni ossee, ma basato su un modello predittivo molto interessante soprattutto dal punto di vista della sfida terapeutica, che è quello dell'endocardite, in cui l'infezione era stata indotta con ceppi di MRSA che erano resistenti anche a daptomicina (3). Questo modello sperimentale è in grado non soltanto di causare una carica microbica rilevante a livello endocardico, ma anche di generare una disseminazione ematogena con localizzazioni a livello renale e a livello splenico. In questo modello sperimentale, la fosfomicina era in grado di esercitare un'azione potente anche quando utilizzata da sola, ottenendo una riduzione statisticamente significativa di almeno tre logaritmi della conta batterica. La combinazione di fosfomicina con daptomicina ad alte dosi quali quelle solitamente utilizzate nella pratica clinica, risultava molto efficace anche nel garantire la

Figura 3. *S. aureus* develops increased resistance to antibiotic by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis (da: Tuchscher L et al. 2016; mod.).

sterilizzazione delle vegetazioni endocardiche negli animali (2,4). Un'altra problematica presente nelle infezioni dell'osso, soprattutto se causate da *Staphylococcus aureus*, è quella della formazione delle cosiddette "small colony variants", ovvero di fenotipi in grado di assumere una localizzazione intracellulare, mediante una riduzione della loro naturale aggressività e l'induzione di una iper-espressione di adesine. Queste colonie hanno inoltre la capacità di formare biofilm e quindi di diventare meno accessibili all'azione degli antibiotici (5) (Fig. 3).

In questo contesto, la scelta degli antibiotici più appropriati può essere guidata dalla loro propensione o meno nell'indurre la formazione di small colony variants. Alcuni modelli sperimentali hanno dimostrato che, mentre alcune molecole hanno un'elevata propensione ad indurre lo sviluppo di queste colonie, fosfomicina e daptomicina rivelano al contrario una propensione molto bassa, il che può rendere preferibile il loro utilizzo nei confronti di questi fenotipi particolarmente difficili da trattare (6).

Il biofilm può senz'altro svolgere un ruolo importante in queste infezioni, soprattutto nel caso di infezioni protesiche. In tale contesto, è pertanto prioritario impostare una strategia terapeutica basata sulla scelta di antibiotici che siano cost-effective anche in termini di prevenzione, controllo e sviluppo del biofilm (7). Non vi è dubbio che la rifampicina sia da sempre considerata il back-bone del trattamento delle infezioni con produzione di biofilm, con evidenze basate sia su modelli sperimentali che in ambito clinico (8). Tuttavia, la combinazione fosfomicina-daptomicina ha dimo-

strato risultati comparabili a quelli delle combinazioni fosfomicina-rifampicina o daptomicina-rifampicina in termini di riduzione delle CFU e decisamente superiori a quelli di altre combinazioni di antibiotici normalmente utilizzate in questo ambito clinico.

Prendo spunto dall'esperienza multidisciplinare dell'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Orsola di Bologna, che è stata pubblicata su *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* nel 2021, per introdurre l'argomento relativo alla gestione della posologia di fosfomicina ev nelle infezioni osteo-articolari (9).

Sulla base dei dati clinici raccolti, abbiamo impostato un modello di cinetica di popolazione utilizzando la "Monte Carlo Simulation" al fine di poter predire le posologie idonee a trattare in modo adeguato le infezioni osteo-articolari causate sia da Gram-positivi che da Gram-negativi. Si è trattato quindi di verificare quali posologie potessero essere idonee a promuovere una risposta ottimale da un punto di vista farmacodinamico. Quale target farmacodinamico da soddisfare, è stato scelto quello relativo al mantenimento di una concentrazione di fosfomicina superiore alla MIC del patogeno isolato per almeno il 70% del tempo di somministrazione ($t_{MIC>70\%}$) (9).

Sono stati quindi considerati i dati relativi a 48 pazienti affetti prevalentemente da osteomieliti delle ossa lunghe, sostenute per lo più da batteri Gram-positivi, trattati con fosfomicina nella maggioranza dei casi associata a daptomicina, o a piperacillina/tazobactam nei casi in cui fosse stato isolato un Gram-negativo (9).

Dal modello emerge l'importanza che riveste la funzionalità renale nel consentire un adeguato aggiustamento della dose di questo farmaco, che è eliminato per via renale.

Un altro elemento da considerare è relativo ai clinical breakpoint EUCAST, che è pari a 32 mg/L sia per gli stafilococchi che per gli *Enterobacterales*. Da un punto di vista clinico, diviene però ancor più rilevante riuscire a definire quelle situazioni in cui i patogeni siano "aggredibili in base al profilo farmacologico clinico". In tal senso, dalla simulazione emerge che patogeni con MIC fino a 64 mg/L sono sicuramente aggredibili (10).

Nel modello elaborato, è stato considerato quale indice fortemente predittivo di efficacia terapeutica una probabilità dell'80-90% di poter raggiungere il target farmacodinamico ($t_{MIC} > 70\%$). In tal senso, sono stati valutati diversi schemi posologici, con differenti modalità di somministrazione – infusione intermittente, infusione estesa ed infusione continua. È emerso che l'utilizzo di fosfomicina in infusione estesa o ancor meglio in infusione continua consente di raggiungere i target farmacodinamici più efficacemente rispetto ad un'infusione intermittente (9) (Tabb. I,II).

Il 10% circa della nostra casistica era rappresentato da pazienti con "augmented renal clearance" (ARC). In questi casi, l'eliminazione più rapida del farmaco può essere efficacemente compensata da una modalità di somministrazione più aggressiva come ad esempio l'infusione continua (9).

In generale, utilizzando schemi di infusione continua, partendo da 8 g ogni 24 ore ed aumentando progressivamente il dosaggio, possiamo garantire un'esposizione ottimale anche nei confronti di patogeni difficili da trattare, ovverosia di batteri con MIC di 64 mg/L o addirittura fino a 128 mg/L. Naturalmente, per poter applicare efficacemente un simile modello predittivo è opportuno tener conto dell'epidemiologia locale e della relativa distribuzione delle MIC dei patogeni nei confronti di fosfomicina al fine di poter impostare terapie appropriate basate su dosaggi efficaci. Valutando le frazioni cumulative di risposta (CFR) del nostro modello nei confronti di una collezione di oltre 800 ceppi di isolamento clinico, si evince che le posologie di fosfomicina considerate (da 8 a max. 16 g ogni 24 ore), risultano idonee a garantire un'esposizione efficace sia nei confronti di

Tabella I. PTA of 70% $T > MIC$ of incremental dosages of fosfomycin administered by *II, EI, or CI* for patients with CRCL of 130 to 300 mL/min/1.73 m².

PTA (%) by MIC (mg/liter) at 48 h													
Fosfomycin dose	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
2 g q6h <i>II</i>	99.9	99.7	99.6	99.2	98.3	96.9	95.3	93.6	89.3	76.7	39.8	11.6	2.2
2 g q6h <i>EI</i>	100	100	100	99.8	99.4	98.5	97.4	96.3	93.5	83.4	48.5	13.1	2.3
4 g q12h <i>II</i>	99.6	99.5	99.1	98.3	96.9	95.0	92.5	89.2	83.5	67.8	37.0	10.6	1.7
4 g q12h <i>EI</i>	99.9	99.6	99.4	99.1	98.2	96.4	94.7	92.2	87.6	74.4	41.4	11.4	1.8
8 g 24h <i>CI</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	99.6	97.9	68.9	19.3	2.7
3 g q6h <i>II</i>	99.9	99.8	99.6	99.4	98.6	97.7	96.2	94.3	92.5	86.0	63.5	25.9	5.2
3 g q6h <i>EI</i>	100	100	100	99.8	99.4	99.0	97.9	97.0	95.4	90.6	70.8	28.6	7.1
6 g q12h <i>II</i>	99.6	99.5	99.1	98.5	97.3	95.6	93.5	91.1	88.2	79.4	57.3	23.6	5.5
6 g q12h <i>EI</i>	99.9	99.7	99.4	99.1	98.4	97.2	95.8	93.7	90.6	83.3	63.4	26.4	6.0
12 g 24h <i>CI</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	99.8	99.3	93.0	42.1	9.2
4 g q6h <i>II</i>	99.9	99.8	99.6	99.4	99.1	97.9	96.7	95.2	93.7	89.4	76.7	40.1	11.6
4 g q6h <i>EI</i>	100	100	100	99.9	99.7	99.1	98.1	97.3	96.5	93.5	83.4	48.6	13.1
8 g q12h <i>II</i>	99.6	99.5	99.1	98.6	97.8	96.2	94.6	92.4	89.1	83.5	67.7	37.1	10.6
8 g q12h <i>EI</i>	99.9	99.7	99.5	99.2	98.6	97.7	96.3	94.6	92.2	87.6	73.7	41.6	11.4
16 g 24h <i>CI</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.6	97.2	67.9	18.1
5 g q6h <i>II</i>	99.9	99.8	99.7	99.5	99.1	98.2	97.0	95.8	94.0	91.1	82.9	52.9	18.5
5 g q6h <i>EI</i>	100	100	100	100	99.8	99.2	98.3	97.7	96.9	94.8	88.9	60.7	21.0
10 g q12h <i>II</i>	99.6	99.5	99.1	98.7	97.8	96.3	95.0	92.8	90.6	85.9	73.8	47.4	16.7
10 g q12h <i>EI</i>	99.9	99.8	99.5	99.3	98.6	98.0	96.6	95.0	93.0	89.2	79.9	53.6	18.5
20 g 24h <i>CI</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.8	98.8	83.8	28.4

^aGray areas identify PTA $\geq 90\%$

Tabella II. CFR of incremental dosages of fosfomicin administered by *II*, *EI*, or *CI* against of MRSA and known susceptibility distribution of ESBL-EC, ESBL-KP, and KPC-KP.

Fosfomicin dose	CFR (%)			MRSA			ESBL-EC			ESBL-KP			KPC-KP		
	CR _{CL} ³ 60-89	CR _{CL} ³ 90-129	CR _{CL} ³ >130	CR _{CL} ³ 60-89	CR _{CL} ³ 90-129	CR _{CL} ³ >130	CR _{CL} ³ 60-89	CR _{CL} ³ 90-129	CR _{CL} ³ >130	CR _{CL} ³ 60-89	CR _{CL} ³ 90-129	CR _{CL} ³ >130			
2 g q6h <i>II</i>	92.8	92.1	90.0	97.4	97.1	96.1	89.0	87.3	84.2	79.8	75.3	68.5			
2 g q6h <i>EI</i>	93.9	92.9	91.5	98.1	97.6	96.9	91.4	89.1	86.8	83.7	78.3	72.6			
4 g q12h <i>II</i>	92.3	90.8	88.3	97.2	96.3	95.0	88.3	85.9	80.6	78.7	73.7	63.7			
4 g q12h <i>EI</i>	93.1	92.0	89.7	97.6	97.1	95.9	89.8	87.5	83.2	80.8	76.2	67.3			
8 g 24h <i>CI</i>	95.0	94.6	93.5	98.8	98.3	97.7	94.5	92.2	90.9	89.2	84.7	80.6			
3 g q6h <i>II</i>	94.7	93.5	91.7	98.8	97.9	96.9	94.7	91.0	87.1	89.9	83.3	75.9			
3 g q6h <i>EI</i>	95.14	94.2	93.0	99.1	98.6	97.7	95.7	93.0	89.5	92.3	86.8	79.4			
6 g q12h <i>II</i>	93.7	92.3	89.9	98.2	97.2	95.9	92.6	89.3	84.1	87.3	81.1	71.8			
6 g q12h <i>EI</i>	94.4	93.5	91.3	98.6	97.9	96.7	94.0	90.9	86.4	89.4	83.8	74.8			
12 g 24h <i>CI</i>	96.0	95.4	94.9	99.7	99.3	98.6	98.5	96.7	93.6	96.9	93.5	87.4			
4 g q6h <i>II</i>	95.9	94.4	92.8	99.3	98.5	97.6	96.9	93.8	89.4	94.1	88.6	81.0			
4 g q6h <i>EI</i>	96.3	95.1	94.1	99.5	99.1	98.4	97.4	95.4	92.1	95.4	91.6	85.4			
8 g q12h <i>II</i>	94.6	93.4	91.1	98.6	97.7	96.5	94.4	91.8	86.5	90.6	86.4	76.5			
8 g q12h <i>EI</i>	95.4	94.4	92.4	98.9	98.5	97.3	95.9	93.3	88.9	92.9	88.6	80.1			
16 g 24h <i>CI</i>	97.4	96.3	95.6	99.9	99.8	99.2	99.5	99.1	96.5	98.9	98.1	93.1			
5 g q6h <i>II</i>	96.9	95.3	93.7	99.5	98.9	98.0	97.7	95.5	91.3	95.7	92.0	84.6			
5 g q6h <i>EI</i>	97.4	96.1	94.8	99.7	99.4	98.8	98.2	96.7	93.8	96.8	94.2	88.7			
10 g q12h <i>II</i>	95.7	94.2	91.8	98.9	98.3	96.9	95.4	93.2	88.3	92.7	89.3	80.2			
10 g q12h <i>EI</i>	96.5	95.2	93.3	99.1	98.8	97.7	96.8	94.9	90.7	94.6	91.4	83.7			
20 g 24h <i>CI</i>	98.5	97.4	96.3	99.9	99.9	99.6	99.6	99.6	98.2	99.2	99.1	96.7			

AAC Accepted Manuscript Posted Online 22 February 2021; Antimicrob Agents Chemother doi:10.1128/AAC.02038-20; Copyright © 2021 American Society for Microbiology. All Rights Reserved

patogeni Gram-positivi (sia *Staphylococcus aureus* che coagulasi-negativi), sia nei confronti dei patogeni Gram-negativi (9). Per quanto riguarda le situazioni più “challenging”, ovverosia quelle correlate a ceppi MDR (Multi-Drug-Resistant), sia la meticillino-resistenza che la produzione di ESBL non alterano significativamente la sensibilità a fosfomicina e conseguentemente non impattano su posologia e modalità di somministrazione. Per trattare ceppi produttori di carbapenemasi, invece, la somministrazione in infusione continua di 16 g nelle 24 ore consente di garantire un’esposizione ottimale (9).

In conclusione, sulla base dell’esperienza acquisita possiamo affermare che fosfomicina rappresenta un ottimo partner nella gestione delle infezioni osteo-articolari sostenute sia da patogeni Gram-positivi che da patogeni Gram-negativi. La somministrazione di fosfomicina in infusione continua può essere eseguita anche mediante pompa elastomerica tenendo conto della stabilità del farmaco in soluzione acquosa per almeno 24 ore.

L’infusione continua può permettere l’utilizzo di fosfomicina anche in contesti clinici complessi caratterizzati da patogeni con MIC elevate, garantendo una buona esposizione, che rappresenta un requisito indispensabile al fine di garantire un’elevata probabilità di efficacia terapeutica.

Bibliografia

1. Pea F, Clin. Pharmacokinet. 2009, 48, 125-127.
2. Lingscheid T et al., Antimicrob Agents Chemother 2015;59:859-863.
3. Schintler MV et al., J Antimicrob Chemother 2009;64:574-578.
4. Mishra NN et al., Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(1):e0164921.
5. Sendi P et al., Clin. Infect. Dis. 43, 961-967 (2006).
6. Tuchscher L et al., J Antimicrob Chemother 2016;71:438-448.
7. O’Toole G et al., Nat Biotechnol 2005;23: 1378-1379.
8. Mihailescu R et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2014;58, 2547-2553.
9. Rinaldi M et al., Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(5):e02038-20.
10. EUCAST: Fosfomicin Clinical breakpoints update 2013-02-15 (www.eucast.org).

La fosfomicina disodica come “Drug Replacement” nella terapia delle infezioni difficili da trattare

Ruolo della fosfomicina ev nelle infezioni correlate all’assistenza

Francesco Giuseppe De Rosa

Professore associato, Malattie Infettive, Università di Torino

Fellow, Infectious Diseases Society of America

La fosfomicina è l’unico antibiotico del gruppo degli epossidi e da qualche anno è disponibile in Italia anche per via endovenosa (1). Questa formulazione consente di utilizzare la molecola in base alle sue ottime caratteristiche di diffusibilità, di battericida e di sinergismo con altri farmaci antimicrobici (1). L’ampio spettro d’azione, che comprende batteri Gram-positivi e Gram-negativi, posiziona la fosfomicina in un contesto di utilizzo molto più ampio rispetto ad altre molecole, pur sempre nel rispetto delle indicazioni contenute sulla scheda tecnica (1).

Nella pratica clinica, occorre ricordare che si tratta di un sale disodico e che ad ogni grammo di farmaco somministrato, corrispondono 14 mmol/l di sodio. Questo ha particolare rilevanza in ambito intensivistico (1).

La fosfomicina fu scoperta nel 1969 quando fu isolata da ceppi di *Streptomyces* (1).

Per quanto riguarda il meccanismo d’azione, la fosfomicina inibisce la sintesi della parete cellulare batterica interferendo con il primo step enzimatico di formazione del peptidoglicano; la molecola esercita infatti la sua azione all’interno della cellula e precocemente rispetto a beta-lattamici e glicopeptidi, ciò che giustifica il sinergismo proprio con queste classi di antibiotici (1). C’è quindi da aggiornare una certa cultura di utilizzo della fosfomicina ev partendo proprio dalla nostra attività clinica costituita principalmente da terapie di combinazione, ma perlustrando anche nell’ambito dell’antimicrobial stewardship dosaggi, modalità di somministrazione e monoterapia sia in ambienti internistici che intensivistici, compresa l’esperienza su pazienti immunocompromessi, pazienti chirurgici (inclusi gli ortopedici) e biofilm, ambito quest’ultimo particolarmente interessante se si considera come questi pazienti siano sempre più spesso anziani, con comorbidità e device: pazienti complessi la cui cura incide in misura sempre più significativa sui budget della sanità pubblica (1).

Dal punto di vista microbiologico, sappiamo che la fosfomicina è dotata di un ampio spettro d’azione che comprende patogeni Gram-negativi e Gram-positivi. Inoltre, la sua attività è spesso conservata anche su ceppi MDR. A questo proposito, dati re-

centi ne rivalutano perfino l’utilizzo in terapia di combinazione su quei batteri, come *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, considerati resistenti o intrinsecamente resistenti alla molecola (2).

L’efficacia riscontrata nelle infezioni causate da *A. baumannii* è particolarmente significativa. È noto, infatti, quanto problematica sia stata la gestione di queste infezioni nel corso della pandemia da Covid19. Infine, la letteratura riporta anche un’eccellente attività contro stafilococco aureo, anche in monoterapia (2).

Si è accennato al contenuto di sodio e al rischio potenziale di ipersodiemie (2). È altresì vero che questo fenomeno normalmente può essere controllato e gestito, quando anche fosse correlato a pochi giorni di trattamento con il farmaco. Per il resto, occorre ricordare che il profilo di tollerabilità è buono e che l’incidenza degli effetti collaterali è ampiamente sotto l’1% (2).

Utilizzando un ideale semaforo per descrivere l’attività della fosfomicina, lo troviamo verde su stafilococchi, su qualche enterococco e su *E. coli*, così come su alcuni Gram-negativi (3). Ma anche laddove lo troviamo rosso, dobbiamo in realtà rivedere l’utilizzo della fosfomicina in termini di terapia di combinazione sulla base della revisione delle cartelle cliniche e delle casistiche che hanno definitivamente chiarito il ruolo della fosfomicina come partner efficace nel trattamento di questi patogeni (3).

Una nota sugli enterococchi: l’aumento dell’età media dei pazienti, le comorbidità e la presenza di dispositivi protesici sono problematiche che riscontriamo sempre più frequentemente nella pratica clinica; in questo senso, occorre ricordare che l’attività della fosfomicina in vari tipi di enterococchi è sempre stata associata ad una efficacia non trascurabile (4).

Questo aspetto risulta tanto più importante se consideriamo infezioni associate alla produzione di biofilm, soprattutto se causate da ceppi resistenti o estremamente resistenti agli antibiotici tra cui, ricordiamo, patogeni Gram-negativi come le *Enterobacterales* produttrici di carbapenemasi, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi e tutti i microrganismi che producono betalattamasi a spettro esteso (ESBL), così come, tra i germi Gram-positivi, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (5). L’attività della fosfomicina sui

biofilm, documentata anche con la microscopia elettronica, è degna di nota (6-9).

Una revisione della letteratura sulla fosfomicina ci consente di approfondirne gli ambiti di utilizzo; il titolo è suggestivo: "Intravenous fosfomycin: back to the future" (2), ed in effetti, nonostante la molecola sia stata scoperta nel 1969, la formulazione per via endovenosa ci apre nuove finestre sul suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana, che comprende sepsi, infezioni del torrente circolatorio, del tratto respiratorio, osteo-articolari e protesiche, delle vie urinarie, del sistema nervoso centrale (2). Quindi parliamo di un'ampia serie di infezioni di vari organi e apparati che già dicono molto sull'estrema diffusibilità e sull'attività intracellulare della fosfomicina e sono di assoluto rilievo per il clinico, come anche l'ampio spettro dei patogeni trattati, con un dosaggio medio di circa 16 g/die (2).

Altro dato interessante è quello che riguarda gli studi di confronto, che troviamo documentati in letteratura sia in ambito di monoterapia che in ambito di terapia di combinazione, nei quali si evidenzia una sostanziale non inferiorità dei regimi a base della fosfomicina rispetto ai comparator; l'analisi degli intervalli di confidenza mostra addirittura, in alcuni contesti, un dato a favore della fosfomicina (10).

A favore della fosfomicina vi sono anche dati recenti sulle infezioni del tratto urinario in pazienti con infezioni complicate, pielonefriti acute incluse, in cui il farmaco di confronto era la piperacillina/tazobactam. In questo specifico setting, il trattamento con la fosfomicina, somministrata in monoterapia alla dose di 18 g/die (6 g ogni 8 ore), è stato valutato e confrontato con una monoterapia di piperacillina/tazobactam alla dose di 13,5 g/die (10). Il trend, favorevole alla fosfomicina sia nella risposta clinica che in quella microbiologica, deve farci riflettere su un ambito di utilizzo, la monoterapia, che potrebbe cambiare le nostre abitudini di utilizzo del farmaco.

Abitudini fondate in passato sull'utilizzo della fosfomicina in una strategia di de-escalation e quindi di semplificazione terapeutica, soprattutto a partire dalla terza giornata di trattamento, sempre in terapia di combinazione. Un paradigma che non trova applicazione, ad esempio, nelle infezioni del sistema nervoso centrale in cui le specifiche caratteristiche di battericida, di ampio spettro d'azione e di un meccanismo d'azione multi-step anche più precoce rispetto ad una terapia con i betalattamici, aprono ancora una volta la porta ad un utilizzo della fosfomicina in terapia di combinazione per ottenere un trattamento che risulti efficace in tempi più rapidi.

A proposito delle infezioni del sistema nervoso centrale, occorre dire che la terapia di combinazione è in questi casi molto più praticata della monoterapia (11). In questo tipo di infezioni - si tratta spesso di meningiti con ascessi cerebrali, con ascessi del

midollo, oppure con empiemi o infezioni dello shunt cerebro-spinale - in genere la barriera emato-liquorale non è salda come in condizioni fisiologiche; quindi, la diffusibilità delle molecole è anche facilitata dalle alterazioni anatomiche (11,12).

In una valutazione delle evidenze pubblicate sull'utilizzo della fosfomicina nelle infezioni del sistema nervoso centrale, il farmaco ha mostrato un alto livello di clinical outcome e un tasso di sterilizzazione del Liquor del 97% (11). In un contesto in cui gli schemi terapeutici stanno cambiando, quindi, parlare della fosfomicina nelle infezioni del sistema nervoso centrale significa trovare nuove opportunità terapeutiche in tutto quell'ambito nosocomiale/ospedaliero che riguarda per esempio la neurochirurgia e la traumatologia dei pazienti complessi che hanno anche manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (11).

Un altro ambito di utilizzo importante, come già accennato in precedenza, è quello del biofilm protesico in cui le combinazioni fosfomicina-daptomicina e fosfomicina-rifampicina ottengono risultati del tutto soddisfacenti e quasi comparabili a quelli ottenuti dall'associazione di daptomicina e rifampicina (13).

Un riferimento internazionale nell'ambito delle infezioni osteo-articolari come Andrej Trampuz sta portando avanti un trial molto interessante sull'utilizzo della fosfomicina nelle infezioni protesiche; lo studio ha visto al momento l'arruolamento di 226 pazienti (dato aggiornato ad ottobre 2022, n.d.r.) (14). Non ci stupiamo quindi del posizionamento della molecola in terapia di associazione anti-stafilococcica, prevalentemente con rifampicina, per trattare sia ceppi meticillino-resistenti (MRSA) che ceppi meticillino-sensibili (MSSA) ma anche in monoterapia, per esempio dopo un espianto e nell'ambito di un ideale posizionamento in un programma di stewardship. Potremmo definire per la fosfomicina un dosaggio giornaliero, anche nell'ottica di definire un DDT di riferimento; potremmo anche definire i livelli di empirismo terapeutico e l'utilità nelle terapie mirate, sia in terapia di combinazione che in monoterapia, come trattamento degli stafilococchi ma anche degli enterococchi. Inoltre, se pensiamo al contesto prevalentemente cutaneo del paziente internistico con comorbidità e lesioni cutanee croniche, lesioni da allettamento, ulcere trofiche cutanee ed un quadro eziologico che comprende una significativa incidenza di batteri Gram-negativi, la fosfomicina grazie al suo ampio spettro d'azione e alla sua attività sui principali patogeni Gram-negativi, offre garanzie di efficacia terapeutica (14,15). Nell'ambito della terapia intensiva, l'utilizzo della fosfomicina è ben sostenuto da alcune caratteristiche fondamentali della molecola:

- L'utilità in vari organi ed apparati. Certamente in questo

contesto il focus è sul polmone: che si tratti di polmoniti, broncopolmoniti o VAP, dobbiamo ricordare che la diffusibilità nel parenchima polmonare della fosfomicina è nettamente superiore a quella di molti altri antibiotici, inclusi gli aminoglicosidi (pur a parità di batteriocidia nel torrente circolatorio).

- L'attività ad ampio spettro verso Gram-positivi e Gram-negativi, compresi i germi multiresistenti (MDR) è di assoluto rilievo epidemiologico.

Occorre anche ricordare che nell'ambito del paziente critico/immunocompromesso, fragile o onco-ematologico, la monoterapia deve essere utilizzata con una scelta ben precisa e non come una modalità da implementare nell'ottica di una valutazione dei consumi e dei costi a fine anno (16).

Uno studio sull'utilizzo della fosfomicina nel paziente critico ha raccolto dati su 209 pazienti e ha riportato percentuali di successo clinico molto elevate (81%); il farmaco è stato somministrato come parte di una terapia di combinazione (16).

Tra le infezioni trattate, troviamo infezioni delle vie urinarie, endocarditi, infezioni della cute e tessuti molli, broncopolmoniti, infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni intraddominali, infezioni dell'osso, batteriemie e sepsi; e, dato molto interessante, la fosfomicina è stata utilizzata empiricamente in un numero significativo di pazienti (16).

Quali capisaldi per le nostre attuali strategie terapeutiche, ci rifacciamo abitualmente ai concetti di risparmio di alcuni antibiotici da un alto e di regimi di associazione dall'altro. Parliamo di infezioni del torrente circolatorio, del polmone, ma anche del sistema nervoso centrale o dell'osso (Figg. 1,2).

Figura 1. Strategie terapeutiche attuali/innovative.

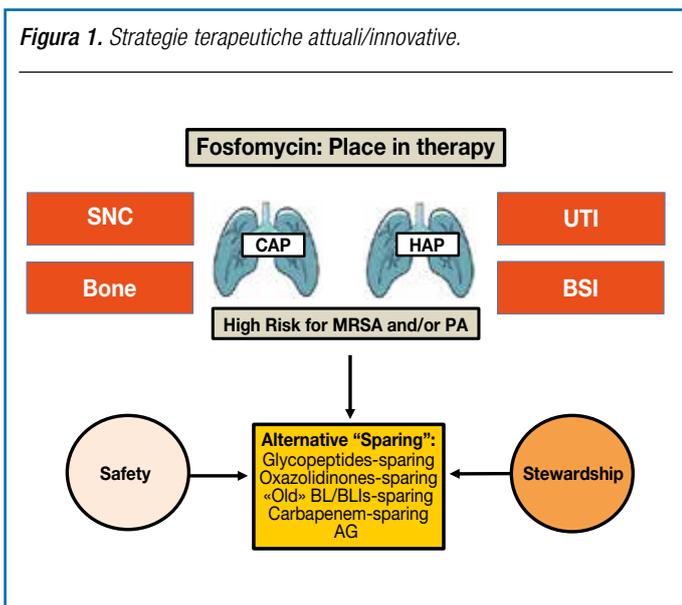


Figura 2. Sparing & Sparring.

Sparing carbapenems-vanco-LNZ/Ceftobiprole sparing:

- MDR colonization not known
 - Severe HAP-VAP
 - (Severe CAP?)
- Fosfomicin + ceftobiprole

Sparing Aga-vanco / Sparing GN MDR treatment

- High risk for GN MDR, possible MRSA
 - Unknown origin of sepsis (PNA, BSI)
- Fosfomicin+ meropenem

In conclusione, cosa possiamo risparmiare utilizzando la fosfomicina?

Per esempio, possiamo risparmiare la vancomicina nei regimi fosfomicina-meropenem o il linezolid dove usiamo la fosfomicina come copertura per i Gram-positivi; possiamo risparmiare vecchi inibitori delle betalattamasi come la piperacillina-tazobactam, oppure usarla nei regimi di risparmio dei carbapenemi o degli aminoglicosidi puntando sul suo notevole profilo di tollerabilità. Infine, nell'ambito dell'antimicrobial stewardship, possiamo contare sulla fosfomicina laddove sia importante preservare la risposta ecologica in termini di pressione selettiva verso antibiotici che hanno un meccanismo d'azione simile.

Questo è particolarmente importante nel contesto attuale in cui nuovi farmaci sono disponibili: mi riferisco soprattutto alle nuove associazioni di β-lattamici con inibitori delle β-lattamasi. Quindi, in questo “Festival delle betalattamine” c'è anche la necessità di differenziare l'intervento non solo all'interno della classe dei β-lattamici, ma anche utilizzando terapie alternative.

Nella nostra esperienza, per esempio, abbiamo utilizzato l'associazione tra ceftobiprole e fosfomicina con l'obiettivo di risparmiare linezolid e vancomicina. Quindi, ragionando su nuove strategie terapeutiche ed in base alle indicazioni, possiamo usare la fosfomicina per risparmiare i carbapenemi o come copertura anti MRSA, oppure in quei casi di infezioni nosocomiali ospedaliere dove lo stato di colonizzazione da MDR non è noto. Un'altra importante soluzione terapeutica concessa dalla fosfomicina è il risparmio dell'aminoglicoside e della vancomicina, antibiotici peraltro nefrotossici e difficili da gestire. Così come la fosfomicina può essere molto utile nelle infezioni respiratorie incluse le VAP, grazie al suo ampio spettro d'azione.

Un concetto su cui vorrei soffermarmi è proprio questa possibilità di strutturare strategie di stewardship per risparmiare da

un lato ed accompagnare dall'altro, intervenendo anche a livello delle terapie empiriche, cioè laddove i benefici sono senz'altro più evidenti, piuttosto che quando l'infezione diventa documentata in termini di eziologia e sensibilità agli antibiotici.

Concludendo sulla fosfomicina, occorre mettere in evidenza alcune sue caratteristiche come la batteriocidia e soprattutto l'ampio spettro d'azione che si allarga nell'ambito di una strategia di combinazione anche a quei batteri che una volta erano definiti intrinsecamente resistenti come *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*; la diffusibilità su vari organi ed apparati, l'efficacia nel biofilm ed il sinergismo con la maggior parte degli antibiotici; infine, un buon profilo di tollerabilità, pur con un richiamo al rischio di ipersodiemia.

Questa pagina della antimicrobial stewardship che riguarda la fosfomicina è ancora tutta da scrivere, basandosi su strategie di risparmio di altre molecole (sparing) a favore della fosfomicina - gli aminoglicosidi su tutti - e di associazione con altre (sparring) - in primo luogo le β -lattamine.

Bibliografia

1. Falagas M et al., Clin Microbiol Rev 29:321-347.
2. Grabein B et al., Clin Microbiol Infect 23:363-372.
3. Avent ML et al., Intern Med J 2018;48:1425-9.
4. Renz et al., BMC Infectious Diseases 2019;19:1083.
5. Zayyad H et al., Int J Antimicrob Agents 2017;49:536-541.
6. Mikuniya T et al., Acta Med Okayama 2005; 59 (5): 209-16.
7. Koichi M et al., J Infect Chemother 2002.
8. Corvec S et al., Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1421-1427.
9. Mihailescu R. et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012.
10. Kaye KS et al., Clin. Infect. Dis. 2019;69, 2045-2056.
11. Tsegka KG et al., Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(7):657-668.
12. Schintler MV et al., J Antimicrob Chemother. 2009;64:574-578.
13. Morata L, Rev. Española de. Quimioterapia 2019,32, 30.
14. Trampuz A, Prosthetic Joint Infection Outcome with Fosfomycin The PRO-OF-study.
15. Karbysheva S et al., Orthopaedic Proceedings, 2019;101-B, No. SUPP_14.
16. Putensen C et al., Infection 2019, 47, 827-836.

Novità sugli aspetti farmacologici della fosfomicina ev

Antonio D'Avolio

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, ASL Città di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Ripartendo dalle conclusioni del professor De Rosa, abbiamo visto che la fosfomicina ha un'attività battericida su batteri Gram-positivi e Gram-negativi, compresi i microrganismi multiresistenti. Questo è un aspetto significativo soprattutto in Italia, che ha un triste primato in termini di mortalità correlata alle infezioni causate da batteri multiresistenti (1). In questo senso, l'opportunità terapeutica fornita dalla fosfomicina è particolarmente importante e può essere di aiuto nelle strategie di stewardship volte al contenimento ed alla prevenzione delle resistenze batteriche (1).

Nelle terapie di combinazione, la fosfomicina riveste senz'altro un ruolo chiave: pensiamo ad esempio a microrganismi Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa*, dove la fosfomicina può essere associata al backbone dato da alcune cefalosporine, o come *Acinetobacter baumannii*, che rimane sicuramente un microrganismo di difficile gestione; in quest'ultimo caso, l'associazione fosfomicina-colistina, è ancora una tra le opzioni terapeutiche utilizzate di routine (2-4).

Non mi soffermo sul meccanismo d'azione, se non per dire che la fosfomicina agisce all'interno della cellula: sfrutta una serie di trasportatori per penetrare all'interno delle cellule batteriche e questo è anche uno dei possibili meccanismi di resistenza al farmaco (2).

Per quanto riguarda il suo profilo PK/PD, la fosfomicina è un farmaco battericida sia con un profilo concentrazione che tempo-dipendente; sui microrganismi Gram-negativi multiresistenti (MDR) però, è la tempo-dipendenza la caratteristica predittiva di efficacia, di conseguenza il parametro di riferimento è la "T over MIC" (T_{MIC}) ovvero la percentuale dell'intervallo di tempo tra due somministrazioni successive in cui la concentrazione del farmaco rimane al di sopra della MIC del patogeno considerato. Nei germi MDR, si considera come obiettivo di efficacia una $T_{MIC} > 70\%$ (2).

Sappiamo che la fosfomicina ha una farmacocinetica decisamente favorevole con una buona capacità di penetrare in vari tessuti: infatti, penetra molto bene a livello del tessuto osseo; del liquido cefalorachidiano, indipendentemente dallo stato di infiammazione di quest'ultimo (5); nel polmone, raggiungendo

concentrazioni molto elevate (>100 mg/L) e mantenendole per molto tempo, ciò che consente di trattare anche patogeni difficili con MIC elevate (6). In generale, l'ottima penetrazione tissutale anche in tessuti normalmente difficili da raggiungere è tipica di una molecola così piccola e con caratteristiche chimico-fisiche così peculiari. Proprio per questo motivo, la fosfomicina è utilizzata per diverse infezioni localizzate in diversi distretti anatomici (2,7).

Un'altra caratteristica importante della fosfomicina è relativa all'attività sinergica manifestata con la maggior parte degli antibiotici utilizzati nella pratica clinica (8). Questo fornisce un razionale all'utilizzo di regimi di combinazione nell'ambito della terapia antibiotica, in quanto gli effetti sinergici consentono di amplificare l'efficacia terapeutica e ridurre i tempi di trattamento. Questa capacità di sinergizzare dipende dal suo peculiare meccanismo d'azione: l'associazione con altri antibiotici consente quindi di agire su diverse fasi della crescita e della moltiplicazione microbica e di coprire al contempo un più ampio spettro di sensibilità dei microrganismi, aumentando la barriera genetica dei farmaci verso la selezione di ceppi mutanti (9).

La letteratura riporta effetti sinergici della fosfomicina, tra gli altri, con daptomicina (8), ceftolozano/tazobactam (verso *Pseudomonas aeruginosa*) (9), ceftazidime/avibactam (ancora verso *Pseudomonas aeruginosa* ma anche *Klebsiella pneumoniae* KPC), ma anche con colistina (verso *Acinetobacter baumannii*) (3,10,11). A proposito di *Acinetobacter baumannii*, patogeno intrinsecamente resistente alla fosfomicina, sono molto interessanti i dati che mostrano come un regime di trattamento con la fosfomicina porti ad una maggiore probabilità di sopravvivenza in pazienti con infezioni polmonari causate da questo batterio (12,13).

Un argomento su cui occorre soffermarsi riguarda i parametri PK/PD e le modalità di somministrazione del farmaco: in questo senso, le evidenze dei pochi lavori pubblicati sono a favore dell'utilizzo in infusione continua e questo è ragionevole se consideriamo che la fosfomicina manifesta un'attività tempo-dipendente, unitamente al fatto che l'infusione continua consente di raggiungere e mantenere concentrazioni elevate di farmaco e

questo porta ad una maggior copertura nel tempo di patogeni difficili con MIC elevate (2).

Quindi, il vantaggio di un'infusione continua rispetto ad un'infusione intermittente è quello di mantenere concentrazioni elevate anche nella parte finale della curva cinetica (2,14). Quello che si osserva allo steady state con la somministrazione di 24 g della fosfomicina e dopo una dose di carico di 8 g, è infatti il mantenimento significativo della concentrazione del farmaco ben al di sopra delle MIC dei patogeni più difficili da trattare (14). Questo aspetto ha delle implicazioni sia in termini di maggior efficacia del trattamento che in termini di protezione dallo sviluppo di potenziali resistenze. I dati disponibili sull'argomento, ad oggi, sono ancora pochi, ma questo è un "hot topic" che sarà sicuramente sviluppato nel prossimo futuro (14).

La fosfomicina è un farmaco ampiamente eliminato per via renale e con una breve emivita; questo può essere un fattore importante nella scelta del dosaggio e della modalità di somministrazione più appropriati (2).

Una recente pubblicazione del gruppo del Policlinico S. Orsola di Bologna fornisce un'analisi delle opzioni di somministrazione della fosfomicina attraverso una "Monte Carlo Simulation", considerando come target di efficacia una $T_{MIC} > 70\%$. I risultati evidenziano, a prescindere dai dosaggi somministrati, una maggiore copertura con le infusioni continue rispetto alle infusioni intermittenti, a parità di dosaggio quotidiano; inoltre, questo dato viene confermato sia nei casi di funzionalità renale nella norma che nei casi di funzionalità renale alterata (15).

Ecco allora che, date le evidenze presentate, possiamo davvero considerare anche l'infusione continua come strategia di utilizzo per questo farmaco.

Da un punto di vista pratico, si pone quindi il problema dell'utilizzo della fosfomicina in elastomero: questa potrebbe essere un'opzione terapeutica interessante anche nell'ottica di una possibile dimissione del paziente e la conseguente continuazione della terapia a domicilio (15).

Ciò detto, considerando la scarsità di dati disponibili, diventa importante investigare la stabilità e l'utilizzo della fosfomicina in elastomero. Su specifica richiesta dei clinici, abbiamo quindi impostato uno studio di stabilità con l'obiettivo di allestire soluzioni della fosfomicina in elastomero da conservare in frigorifero ed usare al momento del bisogno. Gli elastomeri sono stati preparati con una soluzione di 16 g della fosfomicina in 250 ml di acqua per preparati iniettabili e i test sono stati eseguiti rispettando i protocolli e le metodiche di riferimento (15).

Il risultato della nostra ricerca, pubblicata al momento come poster al congresso mondiale IATDMCT 2021, è stato che la fosfomicina ha mostrato una ottima stabilità in queste condizioni e non si è osservata nessuna forma di degradazione significa-

tiva per tutti i lotti e le condizioni studiate (15).

Ovviamente, esistono ancora situazioni inesplorate e che hanno bisogno di essere indagate, soprattutto in ottica di utilizzo in regime OPAT (Outpatient-Parenteral-Antimicrobial-Therapy): qual è la stabilità vera della molecola a contatto con il corpo del paziente, la cui temperatura sia fra i 33 e i 35°C? Qual è la concentrazione migliore, in termini di efficacia e profilo di tollerabilità? (Tab. I, Fig. 1).

Al momento, per esempio, manca il profilo cinetico dei pazienti trattati con gli elastomeri e bisogna anche ragionare sulla possibilità della co-somministrazione con molecole che potrebbero avere un profilo di stabilità meno soddisfacente di quello che, i primi dati disponibili associano alla fosfomicina (2).

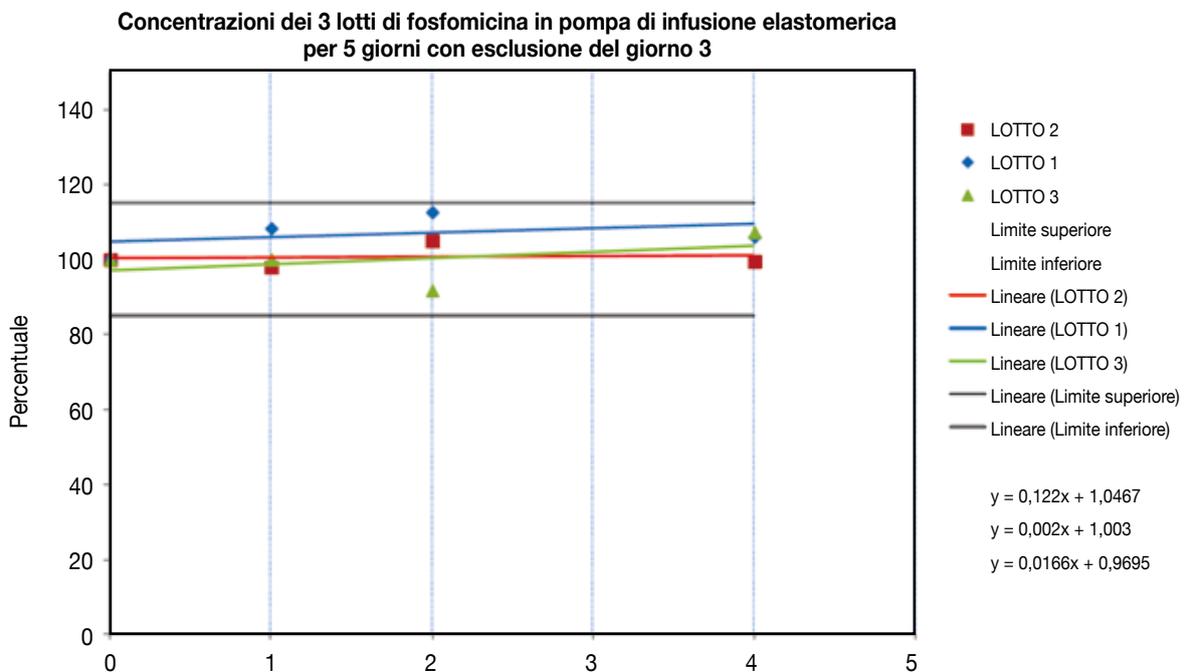
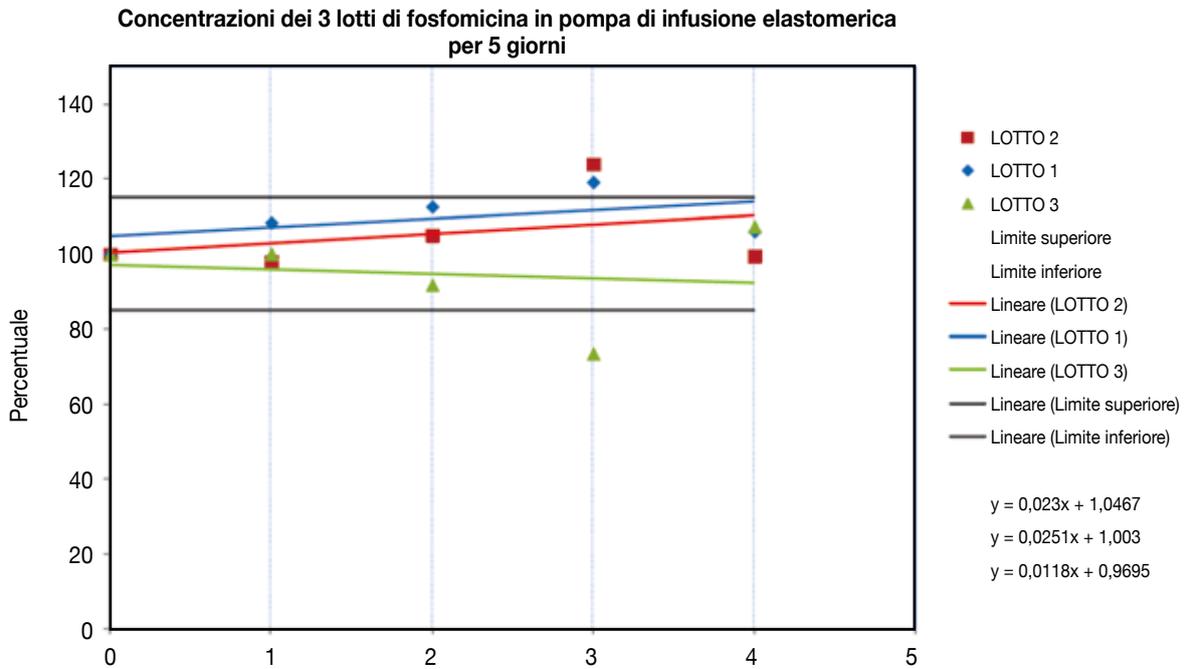
Il passo su cui stiamo ragionando ora è quindi quello di indagare la potenziale stabilità della fosfomicina nell'elastomero a temperatura corporea (15-18).

Alcuni dati pubblicati a riguardo autorizzano un cauto ottimismo: mostrano infatti una degradazione non significativa della fosfomicina (cioè inferiore al 10% in tutte le condizioni valutate) alla temperatura di 37° e per 24 ore (15-18). In un altro lavoro, più metodologico, non si è osservata alcuna degradazione del campione della fosfomicina nell'ambito di sistemi di analisi dove le temperature sono di poco superiori alla temperatura ambiente. Un altro aspetto, come già menzionato, riguarda la scelta delle concentrazioni di riferimento: un punto di partenza può essere quello di effettuare un confronto tra le dosi di 16 g e 24 g in 250 ml di soluzione glucosata, eseguendo gli esperimenti in accordo con le linee guida di riferimento (15-18).

Tabella I. Punti tecnico-metodologici delle analisi di stabilità (i risultati in Figura 1).

- ▶ **Premessa:** al fine di valutare la stabilità della preparazione fosfomicina ev polvere per soluzione per infusione in elastomero si è scelto di mettere a punto un metodo in cromatografia liquida ad "ultra alta prestazione" accoppiata a spettrometria di massa (UHPLC-MS/MS).
- ▶ Messo a punto il metodo per l'analisi, **3 lotti «campioni» sono stati preparati ad una concentrazione di 16 g in 250 ml di acqua per preparazioni iniettabili e sono stati allestiti gli elastomeri che sono poi stati stoccati a 4°C.**
- ▶ **La stabilità del preparato è stata valutata per 5 giorni consecutivi**, ogni aliquota a ciascun timing è stata comparata ad un'aliquota preparata fresca il giorno stesso dell'analisi. Per ogni sessione di analisi sono state preparate due curve di calibrazione: una da una soluzione standard analitico di fosfomicina (purezza 99%, acquistato appositamente) e l'altra da ricostituzione di un flacone di fosfomicina ev in polvere. Le curve sono state analizzate in doppio per ciascuna analisi, mostrando una buona linearità e concordanza reciproca per ogni sessione di analisi.

Figura 1. Concentrazioni dei 3 lotti di fosfomicina in pompa di infusione elastomerica.



Dati di stabilità puntuali (linearità) per ciascun lotto a 4°C
 • day 3 problema strumentale • non si osserva una degradazione

In conclusione, in considerazione dei dati e delle prime esperienze di utilizzo, l'infusione continua sembra essere sia dal punto di vista teorico che pratico una modalità di somministrazione percorribile in specifici setting clinici. Per questa molecola, sono però necessari studi di stabilità della fosfomicina negli elastomeri da replicare alla temperatura corporea esterna e alle diverse concentrazioni terapeutiche necessarie.

Un'altra considerazione critica può essere fatta sulla possibile stabilità o miscibilità delle co-somministrazioni con gli altri farmaci, cioè sulla necessità di comprendere il comportamento dei farmaci somministrati in associazione alla fosfomicina, della quale abbiamo verificato la stabilità per più giorni negli elastomeri. Su questi aspetti dovremo evidentemente investigare e raccogliere risposte nel prossimo futuro.

Bibliografia

1. Antibioticoresistenza: ogni anno in Europa 33mila morti.
2. Antonello RM et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021, 40, 1117-1126.
3. Bassetti M et al., Curr. Opin. Infect. Dis. 2019;32, 617-625.
4. Jung SY et al., Crit Care 2017; 21:319.
5. Schintler MV et al., J Antimicrob Chemother. 2009;64:574-578.
6. Matzi V et al., J Antimicrob Chemother 2010;65:995-998.
7. Putensen C et al., Infection 2019, 47, 827-836.
8. Lee YC et al., BMC Pharmacol. Toxicol. 2019, 20, 25.
9. Cuba et al, posters session, ECCMID 2019
10. Ojdana D et al., Microb. Drug Resist. 2019, 25, 1357-1364.
11. Tumbarello M et al., Clin. Infect. Dis. 2021, 73, 1664-1676.
12. Leelasupasri S et al., J Pathog 2018:3893492.
13. Russo A et al., Infect Dis Ther Infect Dis Ther. 2021;10:187-200.
14. Al Jalali V et al., Antimicrob Agents Chemother. 2020;65:e01375-e1420.
15. Rinaldi M et al., Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(5):e02038-20.
16. Manca A et al., Preliminary stability study of Fosfomycin in elastomeric pumps: first eligibility evaluation for a continuous infusion use
17. Kussmann M et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36(11): 2237-2242.
18. Parker SL et al., J Pharm Biomed Anal 2015;115, 509-514.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 26/22 - Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - Tel. 06.31050390 - 06.31050602
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohpec.it

Vol. 22 - n. 3/2023 - settembre-dicembre / Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 - Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie),
senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29) Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia

Finito di stampare nel mese di novembre 2023