

Fosfomycine

Definitie

Fosfomycine is een antibioticum dat werd ontdekt in *Streptomyces* species. Fosfomycine interfereert met de bacteriële celwandsynthese. Fosfomycine heeft een zeer specifiek resistentiemechanisme zodat het geen kruisresistentie vertoont met andere antibiotica.

Indicaties van fosfomycine

Wegens zijn breed spectrum met activiteit zowel op Grampositieve als op Gramnegatieve bacteriën wordt fosfomycine in diverse guidelines (8) en de Sanford (11), zoals de nitrofuranen aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis of het pyurie dysurie syndroom bij de niet-zwangere vrouw. Aangezien fosfomycine vlug aanleiding geeft tot resistentie wegens het snel uitselecteren van resistente mutanten, dient fosfomycine in principe vooral te worden aanbevolen voor primaire niet-gecompliceerde urinewegeninfecties (10, 11). Mutanten vertonen *in vitro* een verminderde groeicapaciteit, dit zou kunnen verklaren waarom deze mutanten zich moeilijk kunnen handhaven *in vivo* (9). De laatste jaren wordt men meer en meer geconfronteerd in urineculturen met zeer resistente Gramnegatieve bacteriën zoals ondermeer ESBL-producerende stammen (*extended spectrum β -lactamases*, welke eveneens de derde en vierde generatie, in ziekenhuismilieu-gebruikte, cefalosporines inactiveren). Op deze stammen, die gewoonlijk multiresistent zijn met resistentie tegen nagenoeg alle orale antibiotica inclusief de fluorochinolonen, behoudt fosfomycine een goede activiteit zoals aangetoond werd in diverse studies (5). Een extra voordeel is het feit dat er op heden geen kruisresistentie werd vastgesteld tussen fosfomycine en andere antibiotica (5).

Gebruik van fosfomycine

Monuril® bevat het fosfomycine trometanol-zout, dat oraal goed wordt geresorbeerd. Bij niet gecompliceerde urinewegeninfecties wordt een éénmalige gift van 3 gram fosfomycine (5,631 g fosfomycine trometanol) aanbevolen. Fosfomycine kan eveneens parenteraal worden toegediend, maar deze vorm is niet voorradig in ons land (3, 10). Als neveneffecten kunnen nausea, diarree en rash voorkomen (3, 11).

Gevoeligheidsbepalingen met fosfomycine

Fosfomycine heeft een relatief breed spectrum met activiteit zowel op Grampositieve als op Gramnegatieve bacteriën (uitgezonderd ondermeer *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus saprophyticus*, een verwekker van urinewegeninfecties bij de jonge vrouw). Er zijn relatief weinig literatuurgegevens over de activiteit van fosfomycine omdat het uittesten van fosfomycine niet eenvoudig is (1, 2, 10). De Amerikaanse CLSI-norm bevat enkel criteria voor fosfomycine met *Escherichia coli* en *Enterococcus faecalis* (1). De Franse norm maakt het mogelijk om alle Enterobacteriën en stafylokokken te testen (2). Een Amerikaanse publicatie toonde een goede activiteit van fosfomycine tegen *E. coli* en *E. faecalis* (4). In een Belgische multicenterstudie vertoonde *E. coli* (n= 993) slechts 3,1% resistentie tegen fosfomycine (6). Een internationale studie naar de gevoeligheid van uropathogenen in Europa en Canada toonde een zeer goede activiteit van fosfomycine op de meeste Enterobacteriën, waaronder *E. coli* (0,7 % resistentie). *Klebsiella pneumoniae* (56, 7 % resistentie) en *S. saprophyticus* (100 % resistentie) waren in deze studie de minst gevoelige species (7).

Sinds 2007 wordt fosfomycine in het MCH getest met de Vitek2 van de firma bioMérieux (tabel 1). In 2007 en 2008 waren 8,6 % van 7791 Enterobacteriën en 59,8 % van 525 stafylokokken uit urine resistent tegen fosfomycine. 1,2 % van de 5826 non-duplo isolaten (slechts één isolaat per patiënt per periode van 99 dagen) van *E. coli* in 2007 en 2008 vertoonden resistentie tegen fosfomycine. 97,5 % van deze *E. coli* hadden een MIC-waarde \leq 16 mg/L voor fosfomycine. 27,9 % van 491 *K. pneumoniae* en 99,6 % van de 249 *S. saprophyticus* in 2007 en 2008 waren resistent tegen fosfomycine. Deze prevalenties van de resistenties tegen fosfomycine zijn vergelijkbaar met deze van de internationale studie van Kahlmeter (7).

Tabel 1: Resistentie aan fosfomycine bij isolaten uit urinewegeninfecties (2007-2008)

	n	% resistent	MIC 90 (mg/L)
Enterobacteriën	7791	8,6	32
<i>Escherichia coli</i>	5826	1,2	≤ 16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	491	27,9	≥ 256
Stafylokokken	525	59,8	≥ 128
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	249	99,6	≥ 128

Besluit

Fosfomycine bezit steeds een goede activiteit op de meest voorkomende verwekkers van lagere urinewegeninfecties (*E. coli*). Bij therapiefalen met fosfomycine kan een urinecultuur aangewezen zijn. Aldus zal men af en toe een fosfomycine-resistente stam aantreffen (zoals *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. saprophyticus* e.a.). Voor multiresistente Enterobacteriën is fosfomycine op basis van het antibiogram dikwijls een bruikbare optie.

Referenties

1. CLSI. 2009. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth Informational Supplement. M 100-S19. Vol.29, No. 3.
2. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Communiqué 2009. <http://www.sfm.asso.fr/>
3. Falagas M. *et al.* 2008. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *CID*, 46:1069-1077.
4. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. 1999. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *JAC*, 43:137-140.
5. Garau J. 2008. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *CMI*, 14 (Suppl. 1), 198-202.
6. Hubrechts J.M., Lontie M., Caudron M. 2001. The *in vitro* susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. *CMI*, volume 7, supplement 1, p. 1-394.
7. Kahlmeter. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project. *JAC*, 5:69-76.
8. Knottnerus B. *et al.* 2008. Fosfomycine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands. *JAC*, 62:356-359.
9. Nilsson A.I. *et al.* 2003. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *AAC*, 47:2850-2858.
10. Reeves DS. 1994. Fosfomycin trometanol. *JAC*, 34:853-858.
11. Sanford J. *et al.* 2008. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008-2009. Antimicrobial Therapy Inc. Sperryville VA.

M. Lontie, E. De Schouwer, B. Van Meensel