

FOSFOMİSİN: DÜNÜ, BUGÜNÜ VE GELECEĞİ

FOSFOMYCIN: PAST, PRESENT AND FUTURE

Orhan BAYLAN¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.
(dr_obaylan@yahoo.com)

ÖZET

Son yıllarda çoklu ilaca dirençli (geniş spektrumlu beta-laktamaz ve/veya metallo-beta-laktamaz üreten) bakteri sorununun sürekli artış göstermesi, bu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotik tedavisinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır. Fosfomisin, bu şekildeki enfeksiyonların alternatif bir tedavi ajanı olarak tekrar ele alınmaktadır. Fosfomisin, ilk olarak 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilmiş ve önceleri fosfonomisin şeklinde adlandırılmıştır. İlk bulunduğu menenjit dahil birçok ciddi enfeksiyonun tedavisinde parenteral yolla kullanılmıştır. Bazı Avrupa ülkelerinde fosfomisin, sepsis veya yumuşak doku enfeksiyonları bulunan hastaların ampirik başlangıç tedavisinde halen zaman zaman kullanılmaktadır. Daha sonraki yıllarda bu etken madde üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Fosfomisinin, birçok Avrupa ülkesinde uzun süredir kullanımına karşın, ülkemizde klinik kullanıma yakın zamanda girmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde "Food and Drug Administration (FDA)", fosfomisinin sadece komplike olmamış sistitlerin tedavisinde kullanılmasını uygun bulmaktadır. Özellikle son yıllarda fosfomisinin çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmesi, ateş ve nötropenisi olan pediatrik kanser hastalarının kombine antibiyotik tedavisine dahil edilmesi, fosfomisine ilgiyi tekrar artırmıştır. Fosfomisin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, glikopeptid duyarlı veya dirençli enterokok ve gram-negatif pek çok patojeni içeren geniş bir antibakteriyel spektruma ve hızlı bir bakterisidal etkiye sahiptir. Oral yoldan verilmesinden sonra idrarda yüksek seviyelere ulaşması ve serum yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle fosfomisin, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* tarafından oluşturulan idrar yolu enfeksiyonlarının tek doz tedavisinde daha fazla önemi hak etmektedir. Bu derleme yazıda, fosfomisinin özellikleri, etki ve direnç mekanizmaları, antibakteriyel spektrumu, klinikte kullanım alanları, toksisite ve yan etkileri gibi konuların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Fosfomisin, trometamin, üriner sistem enfeksiyonu, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*.

ABSTRACT

The continuously increasing problem of multidrug-resistant (extended-spectrum beta-lactamase and/or metallo-beta-lactamase producing) bacteria in recent years has created the need to re-evaluate antibiotic therapy for these infections. Fosfomycin is reconsidered to be an alternative treatment agent for such infections. Fosfomycin was first discovered in Spain in 1969 from cultures of *Streptomyces* species and originally called phosphonomycin. In the early years, fosfomycin was administered parenterally to the patients with many serious infections including meningitis. In some European countries, fosfomycin

cin is occasionally administered for the initial empirical therapy of sepsis or soft-tissue infections. Although in most European countries fosfomycin has been used for many years, it has become available in clinical use only recently in Turkey. In USA, the Food and Drug Administration (FDA) has approved fosfomycin only for the treatment of patients with uncomplicated cystitis. The use of fosfomycin in the treatment of multidrug-resistant bacterial infections and in the treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia in combination with other antibiotics, has withdrawn attention to this agent. Fosfomycin has a rapid bactericidal effect and a wide antibacterial spectrum, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, glycopeptide-susceptible or resistant enterococci and a large number of gram-negative pathogens. Since it has a long serum half-life and high concentrations are achieved in urine after oral administration; fosfomycin deserved further consideration for single-dose treatment of urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis*. In this review article the properties, mechanisms of action and resistance, antibacterial spectrum, clinical use, toxicity and adverse reactions of fosfomycin have been summarized.

Key words: Fosfomycin, tromethamine, urinary tract infection, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*.

GİRİŞ

Günümüzde toplum ya da hastane kaynaklı komplikasyonsuz alt üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'nin ampirik tedavisinde sık kullanılan trimetoprim ve ampisilin gibi antibiyotiklere karşı giderek artan direnç gelişimi (> %30-50), alternatif yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir¹. Zira uluslararası tedavi rehberlerinin son dönemdeki önerileri, toplumdaki direnç oranı %20'ye ulaşan ilaçların artık ampirik tedavide kullanılması şeklindedir².

İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen ve önceleri fosfonomisin olarak adlandırılan fosfomisin trometamol, uzun yıllardır başta ÜSE olmak üzere çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen dünyada *Escherichia coli* suşlarındaki direnç insidansının son derece düşük kaldığı (yaklaşık %1) nadir antibiyotiklerden biri olma özelliğini taşımaktadır¹. Düşük direnç oranlarına ek olarak fosfomisinin farmakokinetik ve farmakodinamik avantajları; in vivo aktivitesi ve klinik etkinliği; yüksek düzeyde tolere edilebilir ve güvenilir olması gibi dikkate değer özellikleri de mevcuttur^{1,2}. Bu derleme yazıda, yan etki ve bakteriyel direnç gelişim riski daha az olan, tek doz tedavi ile konvansiyonel tedavilerle aynı oranda kür sağlayan fosfomisinin farmakolojik ve mikrobiyolojik özellikleri ile klinik kullanımı tartışılmaktadır.

ETKİ MEKANİZMASI

Fosfomisin, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* ve *Streptomyces wedmorensis* türlerinin fermentasyon ürünü olup fosfoenolpirüvat analogudur³. Bakteri hücre duvarını oluşturan peptidoglikan tabakası, N-asetil glikozamin ve N-asetil muramik asidin (NAMA) birbirini takip eden birimlerinin pentapeptid çapraz bağları ile bağlanması sonucu oluşmaktadır. Bakterinin hücre duvar sentezinde ilk basamak sitoplazmada gerçekleşmekte ve bu basamak, üridin difosfat (UDP)-NAG'ın 3'-hidroksil grubundan inorganik fosfatın ayrılması ile fosfoenol pirüvattan gelen enol pirüvatın UDP-NAG'a eklenmesini içermektedir. Bu reaksiyon, *E.coli* gibi bakterilerde gerekli temel bir sitoplazmik enzim olan UDP-NAG enol pirüvil transferaz (MurA) enzimi tarafından katalize edilir.

MurA enziminin inaktivasyonu, peptidoglikan sentezini engelleyerek hücresel bütünlüğün kaybolmasına ve bakterinin ozmotik parçalanmasına yol açmaktadır⁴. Fosfomisin, MurA enziminin 115. sistein kalıntısına geri dönüşümsüz olarak kovalent yolla bağlanmakta, böylece MurA enzimini inhibe ederek UDP-NAMA oluşumunu önlemekte ve antibakteriyel etkinliğini, peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek göstermektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda, fosfomisinin duyarlı bakteriler üzerinde bakterisidal etkinliğini, 30 dakika içinde gösterdiği ortaya konmuştur^{1,3,5-8}. Fosfomisin ayrıca, bakteri fimbrialarının sentezini ve hareket yeteneklerini azaltarak hem gram-pozitif hem de gram-negatif üropatojenlerin üriner sistem epitelyumuna ve idrar kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engellemekte, inhibitör konsantrasyonların altında kalsa bile antiadeziv etki oluşturabilmektedir. Adeziv özellik, bakteriye hücre yüzeyine yapışabilme, idrar akımına karşı koyabilme, mesane yüzeyinde birikebilme ve dokulara girebilme özelliklerini kazandırmakta; bu özellik, alt ÜSE patogeneğinde anahtar faktör görevi görmektedir. Fosfomisin, biyofilm tabakalarına geçerek mikroorganizmalar üzerinde etkinliğini sürdürebilme özelliğine sahiptir. Düşük inhibitör konsantrasyonlarda bile fosfomisinin, *E.coli*'nin plazmid transferi yapabilme ve patojenite ile ilgili enzimleri sentezleme yeteneğinde zayıflamaya neden olduğu da gösterilmiştir^{1,3,7}.

Fosfomisin aminoglikozidlerle beraber verildiğinde aditif veya sinerjistik antibakteriyel aktivite görülmekte; aynı zamanda aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisinde azalmaya neden olmaktadır^{1,3,7}. Aminoglikozidlerin nefrotoksisitesinde fosfomisinin koruyucu etkisi; deneysel olarak hem farelerde hem de insanlarda nefrotoksisitenin farklı erken belirteçleri (kan üre seviyesi, tübüler hücrelerin üriner ekskresyonu vb.) araştırılarak gösterilmiştir^{1,3,7}. Fosfomisinin, deneysel olarak in vitro ortamda fare böbreklerinde lizozomal membranın bütünlüğünü koruduğu saptanmıştır. Aynı zamanda fare modelinde yapılan bir çalışmada fosfomisinin, dibekasin tarafından oluşturulan deneysel renal yetmezliğe karşı doza bağımlı olarak koruyucu etki gösterdiği anlaşılmıştır⁹.

ANTİBAKTERİYEL SPEKTRUM

Fosfomisin, karakteristik farmakolojik özellikleri ve terapötik aralığıyla geniş antimikrobiyal spektruma sahip olup alt ÜSE'nin tedavisinde önerilen özgül bir antibiyotiktir⁷. Fosfomisin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve glikopeptidlere duyarlı veya dirençli enterokoklar gibi gram-pozitif ve birçok antibiyotiğe dirençli *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonella* cinslerine ait türler ile *E.coli* gibi gram-negatif patojenlerin çoğuna karşı hızlı bakterisidal aktiviteye sahiptir^{3,6,8,10-16}. Gram-negatif basillere (*Pseudomonas aeruginosa* suşları hariç), gram-pozitif koklardan daha etkindir. İn vitro çalışmalarda, fosfomisinin bir grup beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve diğer bazı ajanlar ile birlikte kullanılmasının, solunum, dolaşım ve üriner sistem enfeksiyonlarının bakteriyel etkenlerine karşı sinerji oluşturduğu gösterilmiştir^{3,6,9}. Benzer şekilde *Acinetobacter baumannii* fosfomisine dirençli olmakla birlikte aminoglikozidlerle kombine edilmesi, bu etkene karşı sinerjistik etki yaratabilmektedir^{3,6}. *Pseudomonas*, *Morganella morganii* ve *Staphylococcus saprophyticus* izolatlarının sırasıyla %40, %80 ve %20'sinin fosfomisine dirençli olduğu belirtilmektedir⁵. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)₅₀

ve MLK_{90} değerleri, *P.aeruginosa* için sırasıyla 32 ve 64 µg/ml; *S.aureus* için ise 8 ve 16 µg/ml'dir. *Bacteroides fragilis* ve diğer *Listeria* türlerinden (örn. *L.ivanovii*) farklı olarak *L.monocytogenes* de fosfomisine dirençlidir⁶.

Fosfomisin bileşiklerinin bakteri hücrelerine girişi, çoğu *Enterobacteriaceae* üyesi bakteride glukoz-6-fosfat (G6F) tarafından indüklenir³. Fosfomisinin deneysel enfeksiyonlardaki etkinliği, G6F'nin eş zamanlı uygulanmasıyla artırılmıştır. G6F, glikolizin gerçekleştiği yerlerde hücre içinde mevcuttur; ancak doku içindeki içeriği genellikle düşüktür. Ayrıca G6F, serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda mevcut değildir ve muhtemelen enfeksiyon bölgelerinde suboptimal düzeydedir. İn vitro duyarlılık test materyaline 25 µg/ml G6F eklendiğinde fosfomisinin etkinliği büyük oranda artmakta, bu etkinlik in vivo etkinliğe yaklaşmakta ve in vivo ve in vitro aktiviteler arasındaki korelasyon daha iyi olmaktadır. Bu yüzden duyarlılık testlerinde, 25 µg/ml G6F eklenmiş agar ve buyyon dilüsyon yöntemleri tavsiye edilmektedir^{3,5}. Disk difüzyon yönteminde kullanılan 200 µg fosfomisin trometamin diski aynı zamanda 50 µg/ml G6F içermektedir^{5,17,18}. Trometamin tuzunun fosfomisine yakın bir moleküler ağırlığa sahip olması nedeniyle, fosfomisin trometamin, in vitro duyarlılık testlerinde diğer türevlerinin yarısı kadar aktivite göstermektedir³. Fosfomisinin in vitro aktivitesi, ayrıca test materyali ve ortam koşullarından etkilenmektedir. Alkali pH'da ve glukoz, fosfat ve sodyum klorit varlığında etkinlik azalmakta; dolayısıyla antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan besiyerlerinin içeriklerine bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Basit besleyici buyyon veya agarda gözlenen inhibisyon konsantrasyonları, genellikle Mueller-Hinton (MH) besiyerindekinden daha düşüktür^{3,5}.

"Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre, fosfomisin disk difüzyon duyarlılık testi bugün için *Enterococcus* cinsinden sadece *E.faecalis*'in, *Enterobacteriaceae* ailesinden ise sadece *E.coli*'nin idrar izolatları için önerilmektedir¹⁸. MH agarda 0.5 McFarland standardı kullanılarak 35 ± 2°C ısı aralığında ve normal atmosfer koşullarında 18-20 saatlik inkübasyon sonrasında gerçekleştirilen disk difüzyon duyarlılık testinde, *E.coli* ve *E.faecalis* izolatları için fosfomisin trometamin diskinin inhibisyon zon çapı ≤ 12 mm ise dirençli, 13-15 mm ise orta duyarlı ve ≥ 16 mm ise duyarlı olarak değerlendirilir¹⁸. Kalite kontrol suşlarında *E.coli* ATCC 25922 için zon çapı 23-29 mm ve MİK değeri 0.5-2.0 µg/ml; *S.aureus* ATCC 25923 için zon çapı 25-33 mm ve MİK değeri 0.5-4.0 µg/ml; *P.aeruginosa* ATCC 27813 için MİK değeri 2.0-8.0 µg/ml ve *E.faecalis* ATCC 29212 için MİK değeri 32-128 µg/ml olarak kabul edilmektedir^{17,19}. Disk difüzyon testinde koagülaz-negatif stafilokokların zon çapı için ise kesin bir ölçüt bulunmamaktadır²⁰.

E.coli ve *E.faecalis* izolatları için direnci belirleyen eş değer MİK sınır değeri, CLSI kriterlerine göre ≥ 256 µg/ml olanlar dirençli, ≤ 64 µg/ml olanlar ise duyarlı olarak kabul edilir¹⁸. Fosfomisinin MİK değerleri, 25 mg/L G6F ilavesi yapılmış MH kullanılarak agar veya buyyon dilüsyon yöntemiyle saptanabilir. Fosfomisin konsantrasyonu, trometamin kısmı hariç tutulduğunda litrede 0.06-128 mg düzeyinde değişmektedir. İnokulum yaklaşık 1 x 10⁴ koloni oluşturan ünite (cfu) içermekte, sonuçlar 35°C'de normal atmosferik

ortamda 18-20 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmektedir²¹. Fuchs ve arkadaşları²¹, Kuzey Amerika bölgesinde 10 farklı tıp merkezine başvurmuş ayaktan hastalara ait *E.coli* ve *E.faecalis* idrar izolatlarında üç farklı yöntemle fosfomisin trometamin duyarlılığını çalışmışlar; 1097 *E.coli* suşunun hepsinin (%100), 157 *E.faecalis* izolatının ise %97.5'inin fosfomisin trometamine duyarlı olduğunu saptamışlardır. Çalışmada, gerek E-test MİK değerleri ile agar dilüsyon sonuçları, gerekse disk difüzyon zon çapları ile MİK değerleri arasındaki korelasyonların iyi olduğu görülmüş ve fosfomisin için önceden önerilen sınır zon çapları desteklenmiştir²¹. Ancak direnci belirleyen MİK düzeyleri, "British Society for Antimicrobial Chemotherapy"e göre > 128 µg/ml, "Committee on Antibiograms of the French Society of Microbiology"e göre > 32 µg/ml olmak üzere değişmektedir⁶.

Trometamin tuzu, komplike olmamış alt ÜSE olan erişkinlerde oral 3 g tek doz olarak değişik ticari isimler altında günümüzde İtalya, İspanya, Hollanda, İsveç, İsviçre, Fransa, Belçika, Avustralya, Almanya, Portekiz, Brezilya, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Meksika, İsrail, Finlandiya, Kanada ve Güney Afrika gibi birçok gelişmiş ülkede ruhsatlı olarak kullanılmaktadır^{3,22,23}.

KLİNİK KULLANIM

Komplike Olmamış Alt ÜSE Olan Hastalar

Fosfomisinin, komplike olmamış alt ÜSE'den izole edilen *E.faecalis* gibi çoğu gram-pozitif, *E.coli* gibi çoğu gram-negatif bakteriye geniş spektrumlu ve hızlı bakterisidal etkisi vardır^{5,6,8,10,16}. ABD'de "Food and Drug Administration (FDA)", fosfomisini sadece komplike olmamış sistitli hastaların (gebeler dahil) tek doz tedavisi için onaylamıştır¹¹. Günümüzde birçok ülkede oral tek doz fosfomisin, komplike olmamış alt ÜSE olan 20 yaş ve üzerindeki kadın hastaların tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır^{5-7,13,16,24}. Bu amaçla, hastalara 3 g fosfomisine eş değer 5.631 g fosfomisin trometamin içeren terapötik ajan verilmektedir^{5,6,13,16}.

Aynı zamanda fosfomisin, transüretal olarak yapılacak her türlü tanı ve tedavi amaçlı cerrahi girişimlerde (polip eksizyonu, transüretal prostat rezeksiyonu, ESWL işlemi, kateter uygulanması gibi) profilaktik olarak ilk dozu cerrahi girişimden 3 saat önce, ikinci dozu ise cerrahi işlemden 24 saat sonra olmak üzere iki kez 3 g'lık dozlarda tercih edilmektedir. Ürolojik girişim uygulanan hastalara fosfomisinin iki doz verilme nedenleri, daha uzun süre ile ilacın idrar konsantrasyonlarının sağlanabilmesi, ilacın prostat gibi zor dağılan dokularda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, bu gibi hastalarda enfeksiyon için zemin hazırlayan sıklıkla idrar kateteri uygulamasına bağlı olarak ilacın mesane konsantrasyonlarındaki azalmanın engellenmesidir^{3,22,25}. Fosfomisinin nefrit, piyelonefrit gibi üst ÜSE'de kullanılması ise önerilmemektedir²².

Akut komplike olmamış alt ÜSE bulunan hastalarda tek doz tedavinin avantajları; maliyetinin daha düşük olması, hasta uyumunun artması, yan etkilerin azlığı ve muhtemelen bağırsak, üriner veya vajinal florada dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışındaki azalmadır^{23,25}. Çeşitli çalışmalarda, tek doz fosfomisin trometamin ile 3-5-7-10 günlük süre-

lerde kullanılan beta-laktamlar, florokinolonlar, nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve pipemidik asidin etkinliği karşılaştırılmış; tedavi sonucunda mikrobiyolojik etkinlik açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır^{10,12-16,26-30}. Ancak 3-6 hafta sonra tekrar edilen idrar kültürlerinde fosfomisin trometaminin diğer gruplara göre daha yüksek mikrobiyolojik kür sağladığı ortaya çıkmış ve bu ajanın komplike olmamış alt ÜSE'de oral yolla tek doz kullanılabileceği belirlenmiştir^{10,12-16,26-30}. Buna karşın Mert'in¹⁰ çalışmasında, hasta diyabetli ise, semptomların süresi yedi günden uzunsa, yakın geçmişte ÜSE anamnezi varsa, kontrasepsiyon için diyafram kullanılmaktaysa veya gebeyse tedavi süresinin yedi gün olması gerektiği belirtilmiştir. Zira tek doz tedavi uygulanan gebe kadınlar, diyabetikler, immünsüpresyon altındakiler ve idrar yolu anomalisi olanlarda, piyelonefritin gözden kaçabileceği ya da tedaviden sonra gelişebileceği belirtilmektedir¹⁰. ÜSE dışı enfeksiyonların tedavisinde ise oral 3 g tek dozun etkili olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır⁶.

Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar

İlerlemiş böbrek yetmezliğinin, fosfomisinin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilediği gösterilmiştir²⁵. Renal yetmezlik durumunda, kreatinin klerensindeki düşmeyle orantılı olarak fosfomisinin serum doruk konsantrasyonu ve yarılanma ömrü artar; üriner konsantrasyonu ve üriner atılımı azalır^{3,5}. Çeşitli derecelerde renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 7-54 ml/dakika) 3 g oral tek doz uygulamasından sonra fosfomisin trometaminin yarılanma ömrü 11'den 50 saate kadar uzamış; idrardan fosfomisinin atılımı yaklaşık olarak 2/3 oranında (%32'den %11'e) azalmıştır^{3,5,6,25}. Dolayısıyla fosfomisin, kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında olan ciddi böbrek yetmezliği bulunan kişilerde ve aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. İlacın fazlalığı, hemodiyalizle temizlenebilir³.

Yaşlı Hastalar

Fosfomisinin farmakokinetiği yaşlı hastalarda da araştırılmıştır. Yaşlılarda özellikle mesanenin tam olarak boşalmasını engelleyen anatomik veya fonksiyonel bir bozukluk varsa (prostat hipertrofisi veya pelvis organlarının prolapsusu gibi) veya enfeksiyona karşı lokal ya da genel bir savunma eksikliği söz konusu ise ÜSE daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, genç ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen verilerle yaşlılardan elde edilen verilerin uyum içinde olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle fosfomisin, geriatric yaş grubunda doz ayarlamasına gerek olmaksızın alt ÜSE'de güvenle kullanılabilmektedir^{25,31}. Yaşlı hastalarda, verilen doza uygun olarak 0-24 saatlik dönemde idrarda saptanan ilaç oranı %44-58 arasındadır²⁵. Ferraro ve arkadaşları³¹, komplike olmamış alt ÜSE bulunan 60 yaşlı (ortalama yaş 68.4) hastada, uyguladıkları 3 g tek doz fosfomisin trometamin tedavisi ile yedi günlük 400 mg norfloksasin (2 x 1/gün) tedavisini karşılaştırmışlar; fosfomisin trometamin tedavisinden elde edilen klinik ve bakteriyolojik iyileşmenin uzun tedaviye alternatif olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak Mert'in¹⁰ çalışmasında, ÜSE olan 65 yaş üstündeki hastaların yedi günlük rejimi gerektiren antibiyotiklerle tedavi edilmeleri gerektiği belirtilmektedir.

Yenidoğan ve Çocuklar

Fosfomisin trometamin, komplike olmamış alt ÜSE olan 5 yaşın üstündeki çocuklarda 2 g tek doz oral olarak kullanılmaktadır^{3,16,32}. Fosfomisin aylarca kullanımı sonrasında da-
hi, yenidoğan ve çocukluk çağı grubunda tolere edilebilmektedir^{6,32}. Bir çalışmada, *Serratia marcescens* septisemili 24 çocuğa 14-28 gün boyunca fosfomisin tedavisi uygulan-
mış; 24 çocuğun 21 (%87.5)'inde enfeksiyon başarı ile tedavi edilmiş ve hiçbir çocukta
ciddi yan etki bildirilmemiştir⁶. Nisan 2009 tarihinde yayınlanan mektupta Hepping ve
Simon³³, Almanya'da Bonn Üniversitesine bağlı tıp merkezinde yatan febril nötropenili
pediatrik kanser hastalarının tedavisinde, teikoplaninin ampirik kullanımını kısıtlamak
amacıyla 2004 yılından beri fosfomisinin kullanıldığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar, ateş
ve nötropenili pediatrik kanser hastalarında daha önce yaptıkları çalışmalarda^{34,35}, fosfo-
misinin piperasilin-tazobaktam ile kombine kullanılmasının uygulanabilir ve maliyeti
azaltıcı bir yaklaşım olduğunu, hastalarda tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etkile-
rin görülmediğini, 150 mg/kg/gün fosfomisin dozuna karşılık hastalara verilen 2 mmol
sodyum/kg/gün yüklemenin bile hipernatremi oluşturmadığını, bu süreçte enfeksiyon
nedeniyle hiçbir hastanın ölmediğini ve bu sayede teikoplaninin ampirik kullanımının >
%90 oranında azaltıldığını vurgulamışlardır.

Gebeler ve Emziren Anneler

Fosfomisin, fetüste terapötik düzeylere ulaşacak kadar plasenta engelini geçmekte-
dir^{5,10,25}. Fosfomisin düzeyi, fetal kan (17.6 µg/ml) ve amniyotik sıvıda (45 µg/ml) göre-
celi olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur^{5,36}. Anne sütündeki konsantrasyonu
ise plazma seviyesinin %10'u kadardır³. Gebelikte, özel doz ayarlamasına gerek olmak-
sızın alt ÜSE ve asemptomatik bakteriüri tedavisinde önerilen FDA onaylı kategori B (in-
sanda risk oluşturduğuna dair kanıt yoktur)'de yer alan antimikrobiyaller, penisilinler,
oral sefalosporinler ve fosfomisin trometamindir^{5,10,23,25,36,37}. Zira fosfomisin, penisilinler
ve sefalosporinler gibi, insanda olmayan sadece bakterinin yapısında var olan hücre du-
varının sentezini engeller.

Gebelerde bakteriüri yaklaşık %5 oranında izlenmekte ve genellikle başlangıçta
asemptomatik olmaktadır. Bakteriüri hastaların yaklaşık %25'i, daha sonra akut semp-
tomatik enfeksiyonlu (sıklıkla piyelonefrit) hale gelmektedir³⁶. Aseptomatik bakteriüri-
si olan gebe kadınların fosfomisin trometamin ile başarılı tedavisi sayesinde erken do-
ğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve annede akut piyelonefrit gelişiminin önlenebilece-
ği gösterilmiştir^{5,10,23,25,36,37}. Hayvan deneylerinde anne ve bebekte toksik etki görülme-
miştir¹⁰. Gebelerde alt ÜSE ve asemptomatik bakteriüri tedavisinde kullanılacak anti-
biyotiklerin, in vitro direnç oranlarının düşük olması, fetüste toksisite oluşturmaması,
gastrointestinal yan etkilerinin düşük sıklıkta bulunması, hasta uyumunun kolay olması
ve etkinliğinin kanıtlanmış olması arzu edilir. Fosfomisin trometaminin gebelerde kulla-
nılabilmesi için söz konusu bu nitelikleri taşıdığı görülmektedir³⁶. Siprofloksasin (CIP) ve
TMP-SMZ gibi diğer ajanların gebelerdeki kategorisi C (fetüsteki risk göz ardı edile-
mez)'dir³. Ancak gebe ve emziren kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli bilgi olmadığından
kullanılmamasını öneren çalışmalar da bulunmaktadır¹⁰.

Diğer Hastalar

Fosfomisin, interstisyel sıvıya ve çeşitli dokulara serbestçe difüze olur^{3,7}. Bazı Avrupa ülkelerinde, yumuşak doku enfeksiyonlu veya sepsisli hastaların ampirik başlangıç tedavisi için fosfomisin günümüzde bazen kullanılmaktadır¹¹. Yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda yapılan klinik bir çalışmada⁶, fosfomisinin inflamasyonlu dokulara geçtiği gösterilmiş; bir diğer çalışmada¹¹ da sağlıklı gönüllülerin yumuşak dokularındaki fosfomisin konsantrasyonlarının, plazma seviyelerine yakın olduğu saptanmıştır. ÜSE açısından sıklıkla risk altında olan diyabetlilerde veya diyet yapan kişilerde her bir saşenin 2.213 g şeker içerdiği dikkate alınmalıdır. Obezlerde ise doz ayarlaması gerekmemektedir. Fosfomisinin, karaciğer ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda kullanılmasında sakınca olmadığı ifade edilmiştir²². Ancak damar içi fosfomisin disodyumun, kalp yetmezliği ve hemodiyalizli hastalarda kullanımı, yüksek sodyum alınabilmesi nedeniyle kısıtlanabilir⁶. Fosfomisinin BOS içine difüzyonu sınırlıdır; ancak meningeal inflamasyonla difüzyon oranı artar^{3,6,7}. Akut menenjitli hastalarda, fosfomisinin serum düzeyi 65.2 µg/ml olduğunda BOS düzeyinin 10.9 µg/ml'ye ulaştığı saptanmıştır³.

DİRENÇ GELİŞİMİ

Kimyasal yapısı ve etkilediği bölgenin farklılığı nedeniyle fosfomisinin diğer antibakteriyel ajanlar ile arasında çapraz direnç yoktur ya da çok nadir gelişmektedir^{3,5,15}. Gelişmiş ülkelerde uzun süredir yaygın olarak klinik kullanımda olan fosfomisine karşı bakterilerde direnç gelişimi, halen nadir izlenmektedir. Direnç mekanizmaları, çoğunlukla kromozomal kaynaklı veya ender olarak plazmid aracılıdır^{5,10,11,15,16}.

Kromozomal mutasyonların çoğu, ilacın hücre içine taşınmasını sağlayan bakteriyel proteinleri kodlayan yapısal ve düzenleyici genlerde olmaktadır. Bu mutasyonlar, bakterilerin iki temel transport mekanizması olan L-alfa-gliserofosfat ve heksoz fosfat sistemlerinin bozulmasına yol açarak fosfomisinin, bakteri hücresi içine geçişini azaltmakta ve hedef bölgeye ulaşmasını engellemektedir^{4,5,10,11,15,16}. Fosfomisine dirençli mutantlar, fosfomisin taşınmasında bozukluğa yol açan özellikle kromozomal *glpT* mutasyonlarına bağlı olarak antibiyotik tedavisi sırasında spontan ortaya çıkmaktadır⁴. G6F tarafından indüklenen heksoz fosfat transport sisteminde hasar oluşan dirençli mutantlar, daha ziyade in vitro ortamda yüksek sıklıkta (10^{-4} - 10^{-5}) ortaya çıkmaktadır. İn vivo oluşan direnç ise genellikle L-alfa-gliserofosfat transport mekanizmasının kaybıyla ilişkilidir⁴.

Bazı türlerde izlenen plazmid aracılı direnç ise, ilacı inaktive eden enzim üretimi ile ilişkili olup bu durum katalitik bir konjugasyonla sonuçlanmakta, bakteri türleri arasında coğrafik bölgelere bağlı olarak yayılım göstermektedir^{3,5,10,15,38}. Plazmidle kodlanmış glutatyon S-transferaz enzimleri olan FosA ve FosB, fosfomisin direncinde rol oynar. *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* spp. üyeleri arasında *fosA* geni, oldukça yaygın olarak bildirilmektedir^{3,15}. *S.aureus*, *Bacillus subtilis* gibi gram-pozitif bakterilerde *fosB*, *Mesorhizobium loti* ve *Listeria monocytogenes* gibi bakterilerde ise *fosX* genleri, fosfomisin direncindeki rolleri açısından detaylı olarak çalışılmıştır⁴. Kumar ve arkadaşları⁴, fosfomisine doğal dirençli çevresel bir *Vibrio fischeri* izolatından yeni bir *murA* geni tanımlamışlar ve bu geni klonladıkları çok duyarlı bir *E.coli* suşunun, çok yüksek (MIK= 3000 µg/ml) fos-

fomisin direnci gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu bulguya dayanarak araştırmacılar, *V.fischeri* MurA proteininin, gelecekteki farmakolojik çalışmalarda fosfomisin direncinin potansiyel inhibitörlerini tanımlamada yararlı bir hedef olacağını ifade etmişlerdir⁴.

Fosfomisinin bakteriyel adezyonu azaltması, direnç gelişimini engelleyebilir⁷. Direncin bu derece düşük olmasını açıklayan bir başka teori, fosfomisinin diğer antibiyotiklerden farklı olarak henüz veterinerlikte kullanılmamasıdır²². Tedavi süresince antibiyotiklere direncin en sık geliştiği patojenler olarak *P.aeruginosa* ve *Klebsiella* türleri örnek olarak verilebilir. *P.aeruginosa*'da fosfomisin direnç mekanizmasını araştıran bir çalışmada, fosfomisin inaktivasyonunun ATP aracılı olduğu; plazmid aracılı direnç aktarımına yönelik bulguların saptanmadığı bildirilmektedir⁶. *Mycobacterium tuberculosis* ve *Chlamydia trachomatis* gibi bazı patojen bakterilerin ise fosfomisine intrinsek dirençli oldukları bildirilmiş; bu yetenekleri, söz konusu bakterilerdeki MurA enziminin aktif bölgesinde sistein yerine aspartatın bulunmasına bağlanmıştır^{4,38}.

TOKSİSİTE ve YAN ETKİLER

Fosfomisin kullanımına bağlı yan etkiler oldukça düşük oranda ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran hastaların %10-17'si iken, diğer bazılarında %1'den az olduğu bildirilmektedir^{3,6,10,11}. Ancak belirtilen tüm yan etkilerin genellikle hafif düzeyde oldukları ve fosfomisinin genellikle iyi tolere edildiği anlaşılmaktadır^{1,11}. Esas olarak gastrointestinal sistem, daha nadir olarak deri ve deri altı dokulara ait yan etkiler görülmüştür⁶. En sık görülen yan etki, öncelikle ishal (%4) olmak üzere geçici bulantı (%2.2) ve epigastrik/abdominal ağrının (%1.3) eşlik ettiği hafif, kendini sınırlayan, iyi tolere edilebilen gastrointestinal rahatsızlıklardır^{1,3,5,10,15,22,25}. Diğer az izlenen yan etkiler, baş ağrısı, baş dönmesi, güçsüzlük, deride kızarıklık, cilt döküntüsü ve vajinittir^{5,10,22,25}. Hastaların transaminaz değerlerinde geçici bir artış olabilir³. Özellikle kas içine enjeksiyon şeklinde tedavi alan hastalarda enjeksiyon yerinde oluşan ağrı ve eozinofil sayılarındaki değişiklikler geçicidir ve tolere edilebilir düzeydedir⁶. Yan etkiler, herhangi bir özgün tedaviyi gerektirmeden ilaç kesildikten 1-2 gün içinde geçmektedir¹⁰. Fosfomisinin daha ciddi yan etkileri ise oldukça nadirdir. Bunlar arasında anjiyoödem, aplastik anemi, astım alevlenmesi, kolestatik sarılık, hepatik nekroz ve toksik megakolon sayılabilir. Bir hastada gelişen tek taraflı optik nörit, fosfomisin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir^{10,25}.

SONUÇ

Fosfomisin, tek doz halinde kullanılabilmesine bağlı olarak hasta uyumunun daha iyi olması, diğer antibiyotiklerle çapraz direncin çok nadir olması ya da hiç olmaması, düşük direnç oranı, emniyet profilinin iyi olması, gebelere ve çocuklara güvenle verilebilmesi, yüksek tolere edilebilme kapasitesi, toksik ve yan etkilerinin az olması, farmakokinetik ve antiadeziv özellikleri, maliyet-biyoyararlılık oranının avantajlı olması, idrarda yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süre bulunabilmesi, ürolojik girişimlerde ayrıca profilaktik olarak kullanılabilmesi gibi nedenlerle, komplike olmamış alt ÜSE tedavisinde tercih edilir alternatif ajanlardan biri olmaya adaydır. Aynı zamanda dirençli bakterilerin etken olduğu ÜSE dışı enfeksiyonların tedavisinde de fosfomisin, son zamanlarda yeniden dikkatleri üzerinde toplamıştır.

KAYNAKLAR

- Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents 2003; 22(Suppl 2): 79-83.
- Warren JW. Practice guidelines for the treatment of uncomplicated cystitis. Curr Urol Rep 2001; 2: 326-9.
- Greenwood D. Fosfomycin and fosmidomycin, pp: 294-6. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds), Antibiotic and Chemotherapy. 2003, 8th ed. Churchill Livingstone, Toronto.
- Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela MF. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. Arch Microbiol 2009; 191: 425-9.
- Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents, pp: 1077-113. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2007, 9th ed. ASM Press, Washington, DC.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008; 46: 1069-77.
- Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl 1): 198-202.
- Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O, et al. In vitro activity of fosfomycin in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 645-9.
- Neuman M. Recent developments in the field of phosphonic acid antibiotics. J Antimicrob Chemother 1984; 14: 309-11.
- Mert D. Nonkomplike üriner enfeksiyonlu hastalarda fosfomisin trometamol ve siprofloksasinin klinik etkinliğinin karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2006.
- Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 592-7.
- Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürlü N. Investigation of *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Enterococcus* spp. susceptibilities to fosfomycine tromethamole in urinary tract infections. ANKEM 2007; 21: 219-22.
- Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Efficiency of fosfomycin trometamol on *Escherichia coli* strains from community acquired urinary tract infections. ANKEM 2008; 22: 23-7.
- Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 39-47.
- Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. Drugs 1997; 53: 637-56.
- Afşar I, Gönül B, Şener AG, Türker M. In-vitro susceptibility of clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol and other antibiotics. ANKEM 2005; 19: 77-9.
- Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, et al. Interpretive criteria and quality control parameters for determining bacterial susceptibility to fosfomycin tromethamine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 352-6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18, 2008. CLSI, Wayne, Pennsylvania.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Susceptibility testing quality control studies with fosfomycin tromethamine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 538-40.
- Çelik I, Cihangiroğlu M, Çabalak M, Sevim E, Akbulut A, Kılıç SS. Susceptibility to fosfomycin, methicillin resistance and slime production in coagulase negative staphylococci isolated from hospital acquired infections. ANKEM 2005; 19: 139-43.
- Fuchs P, Barry AL, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 137-40.
- <http://www.monurol.net/default1.asp> (access date: April 12, 2009)

23. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29: 745-58.
24. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan Mİ, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Turk J Med Sci 2008; 38: 175-80.
25. Kepekçi SP. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2005.
26. Taşbakan Mİ, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Comparison of in-vitro activity of fosfomycin and other antibacterials in *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections. AN-KEM 2004; 18: 216-9.
27. Lecomte F, Allaert FA. The single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (MonurilTM): an analysis of 15 controlled trials on 2048 patients. Med Malad Infect 1996; 26: 338-43.
28. Arredondo-Garcia JL, Figueroa-Damian R, Rosas A, et al; uUTI Latin American Study Group. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 840-3.
29. Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. Ann Pharmacother 1998; 32: 215-9.
30. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L. Single oral dose of phosphomycin trometamol versus pipemidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. Aten Primaria 1992; 10: 1007-12.
31. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. Chemotherapy 1990; 36(Suppl 1): 46-9.
32. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomycin trometamol versus pipemidic acid. Chemioterapia 1987; 6: 290-4.
33. Hepping N, Simon A. Fosfomycin in paediatric cancer patients: a feasible alternative to glycopeptides? Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 389.
34. Simon A, Gröger N, Wilkesmann A, et al. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 417-22.
35. Hepping N, Bode U, Fleischhack G, Wiszniewsky G, Molitor E, Simon A. Fosfomycin: prospective analysis of 100 treatment courses in a paediatric oncology center. Chemother J 2008; 17: 20-4.
36. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. Infection 1992; 20(Suppl 4): 313-6.
37. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet Gynecol 1989; 73: 576-82.
38. El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. Mol Microbiol 2003; 47: 1-12.