

Streichung der Fosfomycin-Grenzwerte für i.v.- Applikation

2024-01-29

Fosfomycin-Grenzwerte

- Grenzwerte werden für Monotherapie gesetzt
- für *E. coli* gibt es Daten für die Monotherapie
- für andere Spezies sind die Pk-Pd-Indizes und die ECOFFs deutlich höher
 - deshalb keine Grenzwerte

Guidance Document für Fosfomycin i.v.

EUCAST guidance on use of fosfomycin i.v. breakpoints

Fosfomycin i.v. is used in monotherapy in infections, primarily urinary tract infections caused by *E. coli*. There are clinical data to support a breakpoint for *E. coli* in infections originating from the urinary tract, but it is currently not known whether this breakpoint will be predictive of efficacy in other infection types. The currently revised breakpoint of fosfomycin applies only to *E. coli* in infections originating from the urinary tract and is 8 mg/L, which includes the entire wild type population. The breakpoint is supported by PK/PD and clinical data. No breakpoints have been determined for other species, as most of them are inherently less susceptible and so have higher ECOFFs, have preclinical PK/PD targets which are not attained, and because there is limited clinical data to support the use of the agent in monotherapy. *P. mirabilis* is an exception from the general rule, since it has an ECOFF of 8 mg/L, but still there are no clinical data to support a breakpoint for this species.

Additionally, fosfomycin i.v. has also been used in combination therapy against several pathogens in various infections. It has not been possible to assess the added value of fosfomycin in combination therapy so far, and available data show no evidence to suggest that MICs are predictive of clinical efficacy. Thus, EUCAST will not issue guidance on how susceptibility testing would add value in the planning of combination therapy.

Anmerkung in Breakpoint-Tabelle

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Fosfomycin iv (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i>	8 ^d	8 ^d		200 ^c	24 ^d	24 ^d		2. C
Fosfomycin iv (other indications), <i>E. coli</i>	Note ^d	Note ^d			Note ^e	Note ^e		susc (mcr
Fosfomycin iv, other <i>Enterobacterales</i>	Note ^d	Note ^d			Note ^f	Note ^f		3. F.
Fosfomycin oral (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>	8 ^d	8 ^d		200 ^c	24 ^d	24 ^d		4. A)
Fusidic acid	-	-			-	-		phos 5/E. 6/F.

- 6/F. Antimicrobial susceptibility testing is discouraged.

Harnwegsbreakpoints möglich

- Sojo-Dorado et al JAMA Network Open DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.37277](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37277)
- Harnwegsinfektionen, auch bakteriämisch
- die *E.-coli*-Isolate mit ESBL hatten MIC \leq 4 mg/l

Kombinationstherapie

- die Wirksamkeit in Kombinationen ist nicht von der Fosfomycin-MHK abhängig
 - keine Grenzwerte für Kombinationen
 - keine Grenzwerte in Klammern

Synergismus unabhängig von Fosfomycin-MHK

- *A. baumannii*
 - Kombination mit Meropenem
 - Mohd Sazily Lim Microbial Drug Resistance DOI: 10.1089/mdr.2020.0197
 - Reduktion der Meropenem-MHK ≤ 8 mg/l bei Fosfomycin-MHK 2048 und manchmal nicht bei Fosfomycin-MHK von 128
 - ähnliche Ergebnisse Saelim et al Infect Chemother 2021, 3:128
 - Kombination mit Colistin
 - Reduktion der Colistin-MHK unabhängig von der Fosfomycin-MHK
 - Albur et al. Int J Antimicrob Agents. 2015 Nov;46(5):560-7
doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019

Synergismus unabhängig von Fosfomycin-MHK

- *K. pneumoniae*
 - Albiero et al AAC 2016, 60:4128
 - In Kombination mit Meropenem wird Meropenem-MHK auch bei Fosfomycin-MHK ≥ 128 in therapeutische Bereiche gesenkt
 - Sung-Pin Tseng et al J Microbiol Immunol Infect 2017 ,50: 653

Synergismus unabhängig von Fosfomycin-MHK

- *P. aeruginosa*
 - Cuba et al JAC 2020, 7:1874

Kein Effekt der Kombination bei Staphylokokken

- Grillo et al, Nat Med. 2023;29:2518-2525
doi: 10.1038/s41591-023-02569-0
- MSSA, Cloxacillin vs. Cloxacillin+Fosfomycin

Somit Empfehlung

- für die Planung einer Kombinationstherapie hat die MHK keine Aussagekraft
 - möglicherweise niedrige MHK und kein Effekt
 - möglicherweise hohe MHK und ein Effekt
- eine MHK wäre irreführend

Und die Epidemiologie?

- Testung von Fosfomycin nur in Agardilution sinnvoll

Testung nur durch Agardilution

- van den Bijlaardt et al JAC 2018, 73:2380
- „None of the methods [Etest, MTS, Vitek2, Phoenix] adequately differentiated between WT and non-WT populations. Overall, it was concluded that none of the test methods is suitable as an alternative to agar dilution in the routine laboratory.“

Testung nur durch Agardilution

- Goer et al JCM 2022,60
DOI: 10.1128/jcm.00021-22
- E-Test
- *Enterobacterales* außer *E. coli* 8.8% VME, gar nicht benutzbar für *Enterobacter* spp.

Testung nur durch Agardilution

- Bondi et al. Antibiotics (Basel). 2023;12:1106.
doi: 10.3390/antibiotics12071106.
 - Um 50% falsch empfindliche Isolate bei *Enterobacterales*
- Bondi et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;99:115240.
doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115240.
 - < 90% CA, bis zu 63% falsch sensibel bei *S. aureus*

Testung nur durch Agardilution

- Peradotto et al. Microb Drug Resist. 2022;28:911-915.
doi: 10.1089/mdr.2021.0410. Epub 2022 Aug 11.
 - Bei *P. aeruginosa* hohe VME-Rate und nur 64% CA

Und die Epidemiologie?

- Werte, die nicht mit Agardilution erhoben wurden, sollten nicht herangezogen werden
- Erhebungen in systematischen Studien äußerst sinnvoll

FAQ des NAK

Nach EUCAST gibt es für Fosfomycin i.v. nur noch Grenzwerte für E. coli bei Infektionen, welche die Harnwege betreffen oder von dort ausgehen. Wie soll für andere Spezies und für Kombinationstherapien von Fosfomycin mit einem anderen Antibiotikum verfahren werden?

[...]

Tatsächlich kann die Kombination mit Fosfomycin unabhängig von der Fosfomycin-MHK die Effektivität des Kombinationspartners steigern, es gibt aber derzeit keinen Parameter, der diesen Effekt vorhersagen könnte. Insofern schließt sich das NAK der Stellungnahme des EUCAST an und empfiehlt, bei einer geplanten Kombinationstherapie Fosfomycin nicht zu testen.

2024-01-29