

17. december 2017

Til Lægemiddelstyrelsen

Ang. Fosfomicin trometamol

Som svar på henvendelse til Lægemiddelstyrelsen fra en række kolleger har vi følgende vurdering.

Fosfomicin er et bredspektret antibiotikum med aktivitet over for både Gram positive (som stafylokokker, streptokokker og enterokokker) og Gram negative bakterier (som enterobakterier, f.eks. *E. coli* og *K. pneumoniae*) og stoffet har aktivitet overfor multiresistente bakterier som MRSA, VRE, ESBL og carbapenem-resistente enterobakterier. Stoffet findes både i peroral og intravenøs formulering.

Fosfomicin er et gammelt antibiotikum (> 40 år) som har været anvendt i meget varierende omfang. Indtil for nylig har fosfomicin hovedsagelig været anvendt til peroral behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner. Fosfomicin er imidlertid også interessant i forhold til behandling af systemiske infektioner, idet stoffet har en fordelagtig vævsfordeling med opnåelse af klinisk relevante koncentrationer i serum, nyrer, blærevæg, prostata, lunger, knogle, spinalvæske, abscesser og hjerteklapper (1).

Grundet den stigende antibiotikaresistens og manglen på aktive stoffer til behandling er der fornyet interesse for fosfomicin til behandling af både urinvejsinfektioner og systemiske infektioner forårsaget af multiresistente Gram negative bakterier. Dette gælder urinvejsinfektioner forårsaget af multiresistente ESBL-producerende bakterier, hvor der mangler perorale behandlingsmuligheder samt infektioner forårsaget af carbapenem-resistente enterobakterier.

Carbapenemresistens hos enterobakterier skyldes primært erhvervelse af carbapenemaser, som er enzymer, der kan nedbryde alle betalaktamantibiotika, dvs. alle penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer. Carbapenemaseproducerende enterobakterier (CPE) bærer samtidig ofte resistensmekanismer mod andre antibiotika, hvilket efterlader meget få eller i værste fald ingen behandlingsmuligheder. Disse ekstremt multiresistente bakterier, CPE, er i voldsom stigning globalt og i Danmark har vi set en markant stigning gennem de sidste fem år (2).

Fosfomicin er blandt de få antibiotika der fortsat har væsentlig aktivitet overfor CPE (3;4). Dette giver fosfomicin en særstatus, da det undertiden er det eneste aktive antibiotikum over for disse ekstremt multiresistente bakterier. De klinisk mikrobiologiske afdelinger i Danmark har allerede set tilfælde af

CPE, der var resistent overfor alle antibiotika undtagen fosfomycin. Derfor mener en stor del af de kliniske mikrobiologer at fosfomycin er et antibiotikum der bør værnes særligt om.

Resistensforhold

Fosfomycin behandling har ikke været anvendt i samme omfang som fx betalaktam antibiotika og fluorokinoloner. Derfor vil studier der ikke inkluderer størrelsen af fosfomycin forbruget ikke nødvendigvis vise markante forskelle i resistensudvikling. Et spansk studie evaluerede 17.602 urinvejsinfektioner forårsaget af *E. coli* i perioden 2003-2008; en periode hvor fosfomycin forbruget i Spanien steg med 50 %. I studiet sås en stigning i fosfomycin resistens hos ESBL-producerende *E. coli* fra 2,2 % i 2003 til 21,7% i 2008. Tilsvarende sås for alle bakteriearter en stigning i fosfomycin resistens fra 1,6 % i 2003 til 3,8% (5). Et andet spansk studie rapporterer ligeledes om signifikant stigning i fosfomycin resistens i perioden 2006 til 2012 (6).

Dertil kommer, at resistens mod fosfomycin dels kan bero på mutationsbetingede mekanismer og dels på gener for fosfomycin-modificerende enzymer, *fosA* og subtyper heraf (*fosA*, *fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5*) der kan inaktivere fosfomycin og som kan overføres via plasmider hos enterobakterier. Hidtil har resistensforekomsten overfor fosfomycin hovedsageligt været betinget af mutationsbetingede mekanismer som ikke har vist stort spredningspotentiale. Imidlertid er der i de seneste år fremkommet spredning af plasmidmedieret fosfomycin resistens i form af *fosA* gener, primært *fosA3*. Disse overførbare / plasmidbårne resistensmekanismer må formodes at spredes hurtigere end de mutationsbetingede og udgør derfor en fremtidig trussel mod anvendelsen af fosfomycin.

Fra Asien er der for nyligt fremkommet rapporter om hurtig spredning af fosfomycin-resistente stammer hos landsbrugsdyr og andre dyr samt hos patienter (7-15). I et studie fra Hong Kong i 2008-2010 isolerede man 1.693 *E. coli* stammer fra dyr. Af disse var 101 isolater fosfomycin-resistente. I 97 af disse isolater var fosfomycin-resistens betinget af *fosA3* (11). *FosA3* gener er fundet på samme plasmider som gener for både ESBL- og carbapenemase-produktion hos enterobakterier, og co-selektion af fosfomycin resistens kan derfor forekomme ved anvendelse af andre antibiotika (8;12).

Ved et kinesisk universitetshospital var 47 af 84 (56 %) kliniske carbapenemase-producerende *K. pneumoniae* isolater fra mennesker resistente for fosfomycin (7). Tilsvarende fandt et andet studie af Jiang et al. fra Kina, at 169 af 278 (61 %) carbapenemase-producerende *K. pneumoniae* var resistente for fosfomycin (12). I studiet af Jiang et al. var 94 af 169 fosfomycin-resistente stammer *fosA3* positive. I Danmark er der set sporadisk forekomst af plasmidbårne *fosA* gener hos både ESBL- og carbapenemase-producerende enterobakterier isoleret fra patientprøver (Henrik Hasman, Statens Serum Institut, ikke publicerede data).

DANSK SELSKAB for KLINISK MIKROBIOLOGI

Vi er helt enige med Niels Frimodt-Møller m.fl. i, at fosfomycin er et værdifuldt stof til behandling af urinvejsinfektioner, og vi vil meget ønske, at fosfomycin vil kunne indregistreres i Danmark. Grundet fosfomycins særstatus som en af de få tilbageværende behandlingsmuligheder ved alvorlige infektioner forårsaget af multiresistente Gram negative bakterier, mener undertegnede dog stadig at behandling med stoffet bør styres, så det forbeholdes tilfælde, hvor andre relevante behandlingsmuligheder ikke er tilgængelige.

Fremkomsten af plasmidmedieret fosfomycin-resistens hos mennesker i Danmark sætter os i en ukendt situation, hvor vi ikke ved hvordan resistensforekomsten vil udvikle sig. Da biologien har ændret sig er det svært at bruge historiske resistensdata prædiktivt. Det er usikkert, i hvor stort omfang fosfomycin-resistens vil co-selekteres med andre resistensgener, og hvor stort fitness-tab der vil være for de resistente bakterier. Dermed er det usikkert om, og hvor hurtigt, vi vil kunne komme af med resistensen igen ved at stoppe forbruget.

Blandt kliniske mikrobiologer er der to forskellig konklusion på denne usikkerhed. Frimodt-Møller m.fl. mener, at vi for at få et godt stof til rådighed skal tage chancen, og at vi med overvågning af resistensudviklingen vil kunne nå at stoppe eller regulere fosfomycinforbruget, før det vil give alvorlige problemer.

Undertegnede mener fortsat ikke, at det vil være klogt at frigive fosfomycin til empirisk behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner. Det ville dog helt klart være af stor værdi, at have stoffet til rådighed til behandling af også ukomplicerede urinvejsinfektioner hvor anden relevant peroral behandlingsmodalitet ikke foreligger. Der skal være maksimal fokus på at bevare fosfomycins effekt til behandling af alvorlige infektioner med multiresistente bakterier. Spørgsmålet er igen, hvor stor en risiko vi skal tage. Vi står i en situation hvor biologien med fremkomsten af plasmidbåren fosfomycinresistens er ændret, og hvor fosfomycins rolle i behandlingen af alvorlige infektioner med multiresistente enterobakterier er ved at blive meget mere central i Danmark. På grund af disse usikkerheder er vi en gruppe, der mener, at det ikke er risikoen værd at tage denne chance, og at vi lige nu bør iagttage et forsigtighedsprincip i forhold til fri empirisk behandling.

Bestyrelsen i Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi er også splittet på dette område, idet de to Københavnske medlemmer støtter Frimodt-Møller m.fl.'s synspunkt, mens de tre Jysk-Fynske medlemmer (incl. undertegnede) mener, at vi bør agere efter et forsigtighedsprincip.

Med venlig hilsen

Mikala Wang
Formand for DSKM's resistensudvalg
Overlæge, ph.d.

Svend Ellermann-Eriksen
Formand for Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
Ledende overlæge, professor, dr.med., ph.d.

Referencer:

1. Falagas, ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microb Rev*, 2016.
2. Wang, M; Ellermann-Eriksen, S; Hansen, DS; Kjerulf, A; Fuglsang-Damgaard, D; Holm, A; Østergaard, C; Røder, B; Sönksen, UW; Detlefsen, M; Hansen, F; Hasman, H; Hammerum, A; Skov, RL. Wang. Epidemisk stigning i forekomsten af carbapenemase-producerende enterobakterier i Danmark. *Ugeskrift for Læger*, 2016.
3. Falagas M, Marakid S, Karageorgopoulos DE, Kastoris A, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*, 2010.
4. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, Swaminathan M, Perez F, Rice LB, Jacobs M and Bonomo RA. In Vitro Activity of Fosfomycin against blaKPC-Containing *Klebsiella pneumoniae* Isolates, Including Those Nonsusceptible to Tigecycline and/or Colistin. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2010.
5. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martinez-Ruiz R, Perez-Vazquez M, Alcaraz M, Garcia-Cobos S, Campos J. CTXM-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*, 2009.
6. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Mari JM, Gutierrez-Fernandez J. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control*, 2014.
7. Li JJ, Sheng ZK, Deng M, Bi S, Hu FS, Miao HF, Ji ZK, Sheng JF, Li LJ. Epidemic of *Klebsiella pneumoniae* ST11 Clone Coproducing KPC-2 and 16S rRNA Methylase RmtB in a Chinese University Hospital. *BMC Infect Dis* 2012.
8. Hou J, Huang X, Deng Y, He L, Yang T, Zeng Z, Chen Z, and Liu JH. Dissemination of the Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* with CTX-M β -Lactamase Genes and *rmtB* Carried on IncFII Plasmids among *Escherichia coli* Isolates from Pets in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012.
9. Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino JI, and Arakawa Y. First Detection of Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* in CTX-M-Producing *Escherichia coli* Isolates from Healthy Individuals in Japan. *Microbial Drug Resistance*, 2013.
10. Ho PL, Chan J, Lo WU, Law PY, Li Z, Lai EL, Chow KH. Dissemination of plasmid-mediated fosfomycin resistance *fosA3* among multidrug-resistant *Escherichia coli* from livestock and other animals. *J Appl Microbiol*, 2013.
11. Chan J, Lo W, Chow K, Lai E, Law P, Ho P. Clonal diversity of *Escherichia coli* isolates carrying plasmid-mediated fosfomycin resistance gene *fosA3* from livestock and other animals. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014.
12. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, Wang Y, Wang H, Yu Y. Dissemination of a clone carrying a *fosA3*-harbouring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents*, 2015.
13. Li Y, Zheng B, Zhu S, Xue F, Liu J. Antimicrobial susceptibility and molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical *Escherichia coli* isolates in mainland China. *PLoS One*, 2015.

DANSK SELSKAB for KLINISK MIKROBIOLOGI

14. Wang XM, Dong Z, Schwarz A, Zhu Y, Hu X, Zhang Y, Liu S and Zhang W. Plasmids of Diverse Inc Groups Disseminate the Fosfomycin Resistance Gene fosA3 among Escherichia coli Isolates from Pigs, Chickens, and Dairy Cows in Northeast China. Antimicrob. Agents Chemother, 2017.
15. Villa L, Guerra B, Schmoger S, Fischer J, Helmuth R, Zong Z, Garcia- Fernandez A, Carattoli A. IncA/C plasmid carrying blaNDM-1, blaCMY-16, and fosA3 in a Salmonella enterica serovar Corvallis strain isolated from a migratory wild bird in Germany. Antimicrob Agents Chemother, 2015.