

Aztreonam e Fosfomicina nella terapia di combinazione delle infezioni da MDR

Fabio Franzetti

U.O.C. Malattie Infettive - Ospedale di Busto Arsizio (Va) ASST Valle
Olona

Giornate Infettivologiche Ospedale «Luigi Sacco»

Milano 14 ottobre 2022

**AZTREONAM/
AVIBACTAM**

Batteriemie da CRE+: Report Italia 2020 (MBL+)

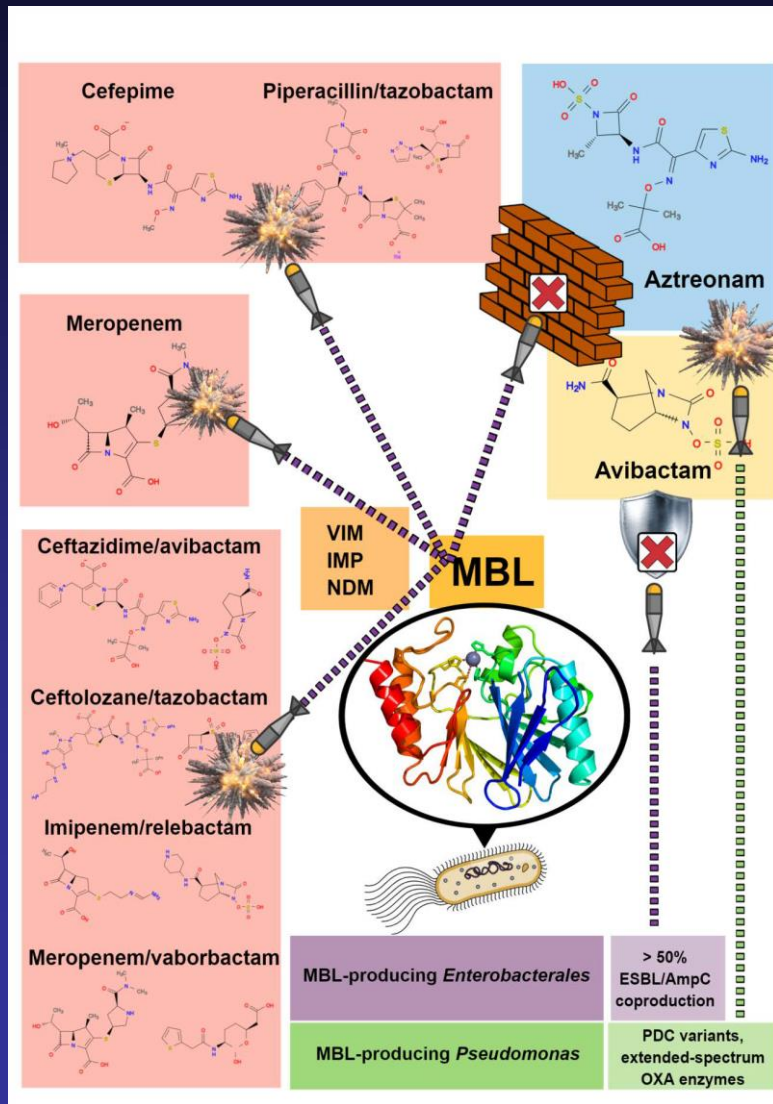
Carbapenemasi	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Serina Proteasi						
KPC	1418	84,4	35	63,6	1453	83,7
OXA-48	28	1,7	4	7,3	32	1,8
Metallo beta lattamasi						
NDM	79	4,7	5	9,1	84	4,8
VIM	26	1,5	8	14,5	34	2,0
MBL*	10	0,6	1	1,8	11	0,6
Doppia carbapenemasi						
KPC + NDM	10	0,6	0	0,0	10	0,6
KPC + VIM	3	0,2	0	0,0	3	0,2
KPC + IMP	1	0,1	0	0,0	1	0,1
KPC + MBL*	3	0,2	0	0,0	3	0,2
KPC + OXA-48	6	0,4	0	0,0	6	0,3
OXA-48 + NDM	49	2,9	0	0,0	49	2,8
OXA-48 + VIM	2	0,1	0	0,0	2	0,1
OXA-48 + MBL*	1	0,1	0	0,0	1	0,1

Totale batteriemie da MBL+ n = 208/1689 (12,3%)

Aztreonam/avibactam (ATM/AVI)

Caratteristiche generali e indicazioni cliniche

(Mauri, Antibiotics 2021)



- Aztreonam: l'unico β -lattamico insensibile all'idrolisi delle metallo- β -lattamasi. I ceppi produttori di MBL sono spesso coproduttori di β -lattamasi, quali AmpC, CTX-M e CMY, capaci di degradare l'Aztreonam.
- Avibactam è in grado di inibire **AmpC, CTX-M e CMY, KPC-2+/GES, e OXA-48**.
- Combinazione con attività in vitro contro i batteri produttori di **MBL** (NDM/VIM/IMP)

- Indicazioni (potenziali):
 - cIAI e cUTI
 - HABP e VABP
- In Corso studio in fase 3

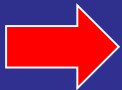
Altri meccanismi di resistenze ad ATM/AVI di *Pseudomonas aeruginosa*:

Note:

Pseudomonas aeruginosa: AVI non migliora l'attività di ATM (MIC 32 mg/L)

Acinetobacter baumannii: inefficacia di entrambi

Antibiotico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Pompe d'efflusso	Perdita di porine
Ceftolozano/tazobactam	Verde	Verde
Ceftazidime/avibactam	Giallo	Giallo
Meropenem/Vaborbactam	Rosso	Giallo
Imipenem/Relebactam	Verde	Verde
Aztreonam/avibactam	Rosso	Rosso
Cefiderocol	Verde	Verde
Plazomicina	Giallo	Giallo
Eravaciclina	Rosso	Rosso



Trattamenti consigliati per infezioni da CRE/MBL+ linee guida a confronto

	GL IDSA (Tamma, CID 2022)	GL ESCMID (Paul, CMI 2022)	GL SIMIT et al (Tiseo, IJAA 2022)
CRE + MDL/XDR, tutte le infezioni	CAZ/AVI + aztreonam ● Cefiderocol	1° CAZ/AVI +aztreonam 2° Cefiderocol	1° CAZ/AVI + aztreonam 2° Cefiderocol

Stenotrophomonas maltophilia (GL IDSA 2022)

- La metallo- β -lattamasi L1 idrolizza ceftazidime-avibactam ma **NON** aztreonam.
- La metallo- β -lattamasi serinica L2 inattiva ceftazidime ed aztreonam ma è inattivata da avibactam.

Conclusioni: la combinazione può raggiungere La PBP bersaglio di *S. maltophilia*.

- **Raccomandazione:** in situazioni in cui è precluso l'impiego di TMP-SMX e di minociclina, si può considerare la combinazione di **CAZ/AVI + ATM**.

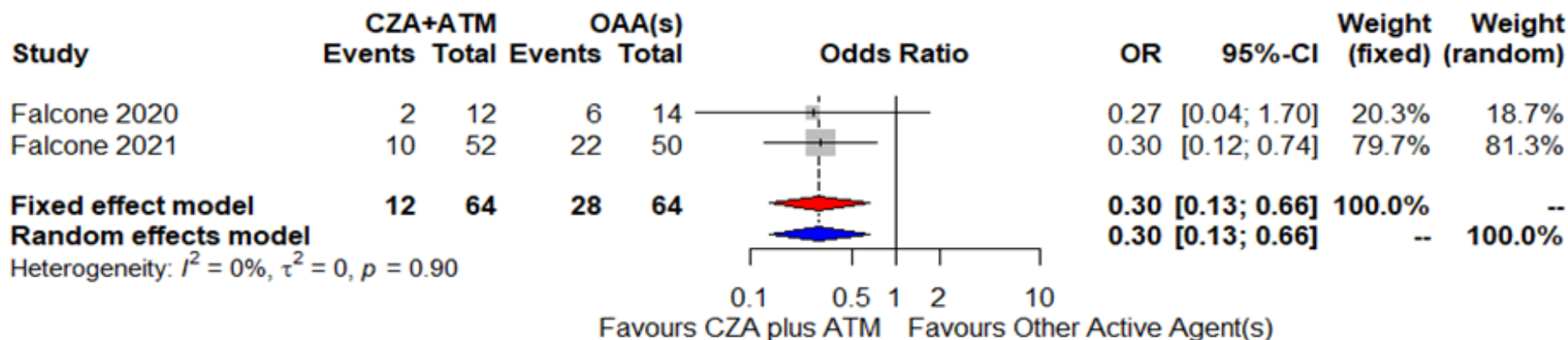
Aztreonam/avibactam

Dati preliminari microbiologici e clinici

Dati in vitro su 2209 campioni di batteri Gram-negative. Attività ($\text{MIC} \leq 4 \text{ mg/L}$): enterobatteri MBL+ 80%, *Stenotrophomonas* 85% e *Pseudomonas* 6%.

Dati Clinici:

- **n= 10** pazienti: infezioni da enterobatteri NDM-1, OXA-48, CTX-M15: efficacia clinica **50%** (Shaw, JAC 2018)
- **n = 94** pazienti (batteriemie 83%) guarigione nei 30 gg = **80%**. Mortalità nelle batteriemie = 19% (Mauri, Antibiotics 2021)
- Studi comparativi retrospettivi in infezioni varie (Falcone, Open Forum Inf Dis 2020) e batteriemie da MBL+ (Falcone, CID 2021)



Trattamento delle batteriemie da enterobatteri NDM+ studio retrospettivo in Italia (Falcone, CID 2021)

Antibiotico	% sensibilità	MIC
ATM/AVI	100%	<0,25 - 1
Colistina	90%	<0,5 - >8
Fosfomicina	81%	4 - 64
Tigeciclina	81%	<0,55 - >4
MER-VAB	3%	
TMP/SMX	3%	
Gentamicina	3%	
ATM	0	
AVI	0	

Efficacia in vitro

Fattori correlati con la sopravvivenza

	All Patients (n = 40)	Survivors (n = 23)	Nonsurvivors (n = 17)	P
Age, median (IQR), y	70.5 (55.25–77.75)	63 (48–76)	74 (67–82.5)	.018
Charlson comorbidity index, median (IQR)	4 (2–7)	3 (0–5)	6 (3–8.5)	.010
No in vitro active antibiotic therapy	14 (35)	5 (21.7)	9 (52.9)	.054
CAZ-AVI + ATM	12 (30)	10 (43.5)	2 (11.8)	
Colistin-based regimen ^b	9 (22.5)	4 (17.4)	5 (29.4)	
Others ^c	5 (12.5)	4 (17.4)	1 (5.9)	

ATM/AVI: fase di avanzamento studi

(aggiornamento 8 ottobre 2022)

REVISIT: Studio in Fase 3 (Clinical Trial NCT03329092)

- Obiettivo: determinare efficacia, sicurezza e tollerabilità di **Aztreonam-Avibactam ± Metronidazolo vs Meropenem ± Colistina**
- Indicazione: Trattamento delle infezioni gravi da batteri Gram Negativi.
- Risultati attesi per febbraio 2023

REJUVENATE: Studio in Fase 2 (Cornely, JAC 2020)

- Popolazione: n = **34**. Isolamenti n=24: nessun ESM+ o MBL+
- **Aztreonam-Avibactam ± Metronidazolo**
- Indicazione: infezioni intraddominali complicate (cIAI)
- Risultati: efficacia clinica : 20/34 (**58,8%**)

ATM/AVI: studio in Fase 2 Rejuvenate

Dose Finding (Cornely, JAC 2020)

Cohort and CL _{CR} threshold	Aztreonam/avibactam loading dose (30 min IV infusion)	Aztreonam/avibactam extended loading dose	Aztreonam/avibactam maintenance infusion (3 h IV infusion q6h)	Metronidazole (1 h IV infusion q8h)
Cohort 1 (CL _{CR} >50 mL/min)	500/137 mg	not applicable	1500/410 mg ^a	500 mg
Cohorts 2 and 3 (CL _{CR} >50 mL/min)	500/167 mg	not applicable	1500/500 mg ^a	500 mg
Cohorts 2 and 3 (CL _{CR} 31–50 mL/min)	500/167 mg	1500/500 mg by 3 h IV infusion ^b	750/250 mg ^b	500 mg

- Esposizione media di ATM/AVI nelle coorti 2 + 3 compatibile con quanto previsto dagli studi **PK/PD** per il raggiungimento dell'obiettivo in >90% pazienti.
- Effetti collaterali analoghi nelle tre coorti. I più frequenti: **aumento enzimi epatici** (n = 9, **26.5%**) e **diarrea** (n= 5, **14.7%**).
- Conclusioni: I dati supportano la posologia: **loading dose** ATM/AVI 500/167mg (infusione 30 minuti) + **dose mantenimento** di **1500/500mg (infusione 3 ore) x 4**.

- Aztreonam fiale da 1 g = 1 fiala e ½
- Avibactam: fiale di Zavicefta 0,5 g (avibactam) + 2 g (ceftazidime) = 1 fiala

Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV q8h, infused over 3 h

PLUS

Aztreonam: 2 g IV q8h, infused over 3 h, administered at the same time as ceftazidime-avibactam, if possible

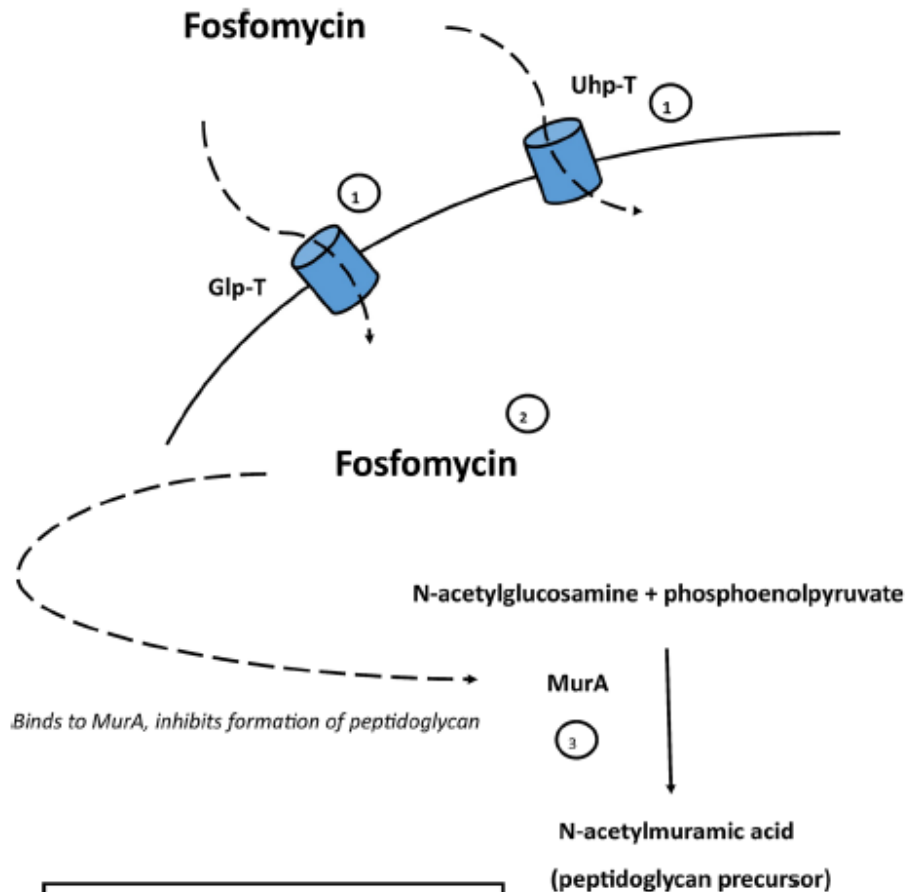
FOSFOMICINA

Fosfomicina disodica: caratteristiche generali

- Meccanismo d'azione: inibisce sintesi parete batterica. Battericida tempo dipendente (batteriostatico su *P.aeruginosa*)
- Spettro d'azione :
 - **Gram-POS**, anche **MRSA** (90%) e **VRE** (30-79%), *Listeria*
 - **Gram-NEG** (*Salmonella*, *Shigella*, *H.pylori*, enterobatteri anche *Serratia* e *Proteus*)
- Penetrazione in **biofilm**
- Sinergia con molti antibiotici
- Dati favorevoli di PK (**osso**, **polmone**, **vie biliari**, **LCR** 25%). Alte Cmax (circa 200 e 400 µg/ml), emivita 2-4 h, VD 0,30 l/kg.ispondenti, eliminazione renale (80–90%). della
- Potenziale uso **IM**
- Spettro d'azione NON include:
 - *S.saprophiticus* e *S.pyogenes*
 - *P.aeruginosa* (**MIC alte**)
 - anaerobi (*Bacteroides*)
 - *Morganella morganii*, *Acinetobacter*, *S.maltophilia*, *Burkholderia*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Mycoplasma spp.*
- Rapida comparsa di **RES** in VRE (>70%) e PA
- Fallimenti e recidive in monoterapia
- Buona tollerabilità: diarrea, flebiti (4%), **ipernatremia** (13,5 mEq di sodio per grammo) e **ipokaliemia** (6%)

Fosfomicina: sviluppo di resistenze

(Li, Drugs 2017)



Resistance mechanisms

1. Mutations in transport systems
2. Fosfomicin-modifying enzymes
3. Mutation in target enzyme MurA

Generalità

- Resistenze cromosomiche: la maggior parte
- Resistenze plasmidiche:
 - *fosA* per *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.* e *Serratia marcescens*
 - *fosB* in *S.aureus*
 - *fosX* in *Listeria*
- **Nessuna resistenza crociata** con altre classi di abt
- **Rapido sviluppo** di resistenze durante il trattamento
- **Variazioni** nella prevalenza di resistenza acquisita di singole specie geograficamente e nel tempo.

Fosfomicina disodica: resistenze

(Vardakas, IJAA 2016)

Review

Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature

- Studi di sensibilità in vitro pubblicati dal 2010 al 2015: n = 84

	Media sensibilità (%)	Intervallo (min-max)
<i>S.aureus</i>	91,7%	33-100%
<i>Enterococcus spp</i>	92,6%	30-100%
- <i>E.faecalis</i>	96,8%	nd
- <i>E.faecium</i>	92,6%	nd
<i>K.Pneumoniae</i> ESBL+	83,8%	15-100%
<i>E.Coli</i> ESBL+	95,1%	81-100%
<i>K.Pneumoniae</i> KPC+	73,5%	39-100%

Sinergia della fosfomicina con altri antibiotici

(Kastoris, Eur J Clin Pharmacol, 2010)

Antibiotics	n/N (%) [ref]
Non-fermentative Gram-negative strains	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Amikacin	0/26 (0) [16], 2/2 (100) [17], 3/16 (18.8) [20], 8/12 (66.7) [27]
Aztreonam	23/30 (76.7) [14], 7/12 (58.3) [27]
Cefepime	23/30 (76.7) [14]
Ceftazidime	2/18 (11.1) [12], 21/30 (70.0) [14], 7/26 (26.9) [16], 8/12 (66.7) [18], 0/16 (0) [20], 9/12 (75) [27]
Ciprofloxacin	20/74 (27.0) [9], 10/26 (38.4) [16], 6/16 (37.5) [20], 29/37 (78.4) [38], 18/30 (60) [34]
Gentamicin	1/22 (4.5) [12], 21/30 (70.0) [14], 55/77 (71.4) [47]
Imipenem	11/29 (37.9) [12], 22/30 (73.3) [14], 0/16 (0) [20], 4/12 (33.3) [27]
Levofloxacin	1/1 [11], 20/30 (86.9) [14]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	
Amikacin	15/14 (38.2) [22]
Ceftazidime	1/3 (2.9) [2]
Ciprofloxacin	1/3 (2.9) [2]
Imipenem	1/3 (2.9) [2]
Enterobacteriaceae	
<i>Escherichia coli</i>	
Gentamicin	4/30 (13.4) [47]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Gentamicin	5/12 (41.7) [47]
<i>Salmonella</i> spp.	
Amikacin	74/90 (82.2) [48]
Cefepime	56/90 (62.2) [48]
<i>Serratia marcescens</i>	
Carbenicillin	21/24 (87.5) [49], 9/32 (28.1) [47]
Gentamicin	22/24 (91.6) [49], 5/39 (12.8) [47]

Gram-NEG

Enterococchi

Antibiotics	n/N (%) [ref]
<i>Enterococcus</i> spp.	
Cefotaxime	45/50 (90.0) [24]
Daptomycin	20/64 (31.3) [33]
Imipenem	19/36 (52.7) [39]

Eur J Clin Pharmacol. 2010 Apr;68(4):359-68. Epub 2010 Feb 26.

Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME.

Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.

Antibiotics	n/N (%) [ref]
MRSA	
Ampicillin	7/32 (21.8) [13]
Cefamandole	97/148 (65.5) [42], 10/10 (100) [43], 50/50 (100) [44]
Cefazolin	66/70 (94.2) [31], 11/25 (44) [30]
Cefmetazole	26/32 (81.2) [13], 45/70 (64.2) [31], 10/14 (71.4) [41]
Cefotaxime	9/14 (64.2) [41], 10/10 (100) [43], 1/1 [46]
Cefotiam	7/32 (21.8) [13]
Cefoperazone	10/10 (100) [43]
Ceftriaxone	20/30 (66.6) [36]
Ciprofloxacin	14/18 (77.7) [29]
Fusidic acid	0/24 (0) [26]
Gentamicin	10/148 (6.7) [42]
Imipenem	16/32 (50) [13]
Linezolid	4/5 [10]
Methicillin	46/148 (31) [42]
Oxacillin	3/16 (18.7) [19]
Rifampicin	15/19 (78.9) [29], 0/50 (0) [44]
Sparfloxacin	0/16 (0) [19]
Sulbactam/cefoperazone	19/32 (59.3) [13]
Trimethoprim	4/148 (2.7) [42]
Vancomycin	32/32 (100) [13], 0/148 (0) [42], 10/50 (20) [44]

MRSA

Fosfomicina vs Piperacillina/tazobactam in cUTI e pielonefriti: Studio ZEUS (Kaye, CID 2019)

- Terapie a confronto: **FOS** 6 g x 3 vs **PIP/TAZ** 4,5 g x 3 per 7 gg (batteriemie 14 gg)
- Popolazione: **n = 465** (*E.coli* 73%, *K.pneumoniae* 14%, *P.aeruginosa* 4,5%). MDR n = 68 (**14,6%**)
- Risultati (MITT): uguale efficacia clinica TOC (90,8% vs 91,6%) e microbiologica (64,7% vs 54,5, **+10,2%**, CI95% -0,4-20,8)
- Effetti collaterali: ipokaliemia e aumento enzimi epatici lievi e transitori.

Table 4. Clinical and Microbiologic Outcomes Among Patients With Baseline Pathogens Demonstrating Phenotypic Resistance Characteristics (Test of Cure, Microbiologic Modified Intent-to-Treat) [9]

	ESBL		Amino-R		CRE		MDR	
	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)	Cure, % (n/N)	Eradication, % (n/N)
ZTI-01	93 (52/56)	55 (32/58)	97 (29/30)	67 (20/30)	100 (9/9)	56 (5/9)	92 (34/37)	54 (20/37)
PIP-TAZ	93 (51/55)	47 (27/57)	94 (29/31)	38 (12/32)	85 (11/13)	31 (4/13)	90 (28/31)	36 (12/33)

- Conclusione degli autori: FOS è efficace nel trattamento di cUTI/pielonefriti e offre una nuova opzione terapeutica EV per pz con infezioni gravi da Gram-NEG.

UTI batteriemiche da *E.coli* MDR: Studio FOREST

Caratteristiche (Sojo-Dorado, JAMA 2022)

- Studio: RCT multicentrico, open label,
- Terapie a confronto: **FOS 4 g x 4** vs **CEF 1 g x 1** o **MER** (1 g x 3 se resistente a CEF).
Stepdown terapia con fosfomicina orale o ertapenem
- Popolazione: **n = 143**. Sepsi grave n = 37

Susceptibility of baseline *Escherichia coli* (local laboratory)

Amoxicillin	7 (10)	5 (6.8)
Amoxicillin-clavulanic acid	38 (54.3)	29 (39.7)
Piperacillin-tazobactam	55 (78.6)	54 (74.0)
Cefotaxime	32 (45.7)	33 (45.2)
Cefepime	34 (48.6)	32 (48.6)
Meropenem	70 (100)	73 (100)
Ciprofloxacin	14 (20.0)	11 (15.1)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	33 (47.1)	21 (28.8)
Amikacin	59 (84.3)	66 (90.4)
Fosfomycin	70 (100)	73 (100)

UTI batteriemiche da *E.coli* MDR: Studio **FOREST**

Efficacia e tollerabilità (Sojo-Dorado, JAMA 2022)

Table 2. Patients Reaching CMC and Reasons for Not Reaching It

	Patients, No./total No. (%)		Risk difference (1-sided 95% CI) ^a	P value, 1-sided
	Receiving fosfomycin	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 ∞)	.10
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates ^b	25/31 (80.6)	27/31 (87.0)	-6.4 (-21.7 to ∞)	.24
Patients with ceftriaxone-resistant isolates ^b	23/39 (59.0)	30/42 (71.4)	-12.4 (-29.8 to ∞)	.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)	.19
Patients with ceftriaxone-susceptible isolates ^b	3/31 (9.7)	4/31 (12.9)	-3.2 (-∞ to 10.0)	.34
Patients with ceftriaxone-resistant isolates ^b	7/39 (17.9)	10/42 (23.8)	-8.9 (-∞ to 6.9)	.25
Other reasons				
Withdrawn because of adverse events	6/70 (8.5) ^c	0/73 (0)	8.5 (-∞ to 13.9)	.006
Missed assessment at TOC	3/70 (4.2)	2/73 (2.7)	1.5 (-∞ to 6.5)	.31
TOC assessed but urine culture at TOC not available	3/70 (4.2)	0/73 (0) ^d	4.2 (-∞ to 8.1)	.93

Colonizzazione con MDR
0% vs 23,5%; p = 0,01

- Effetti collaterali gravi: più frequenti con FOS (**8,5% vs 0; p = 0,06**).
- Interruzione FOS in 6 pazienti > 80 anni per scompenso cardiaco grave

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This study found that fosfomycin **did not demonstrate** noninferiority to comparators as targeted treatment of bUTI from MDR *E coli*; this was due to an increased rate of adverse event-related discontinuations. This finding suggests that fosfomycin may be considered for selected patients with these infections.

Trattamento delle infezioni da Gram-NEG MDR (GL a confronto)



ESBL+	Note	raccomandazioni
IDSA		Indicazioni solo per fosfomicina orale
ESCMID	Trial con evidenze certe per il trattamento di cUTI con in pz senza shock settico	- <u>cUTI senza shock settico</u>: aminoglicosidi se attivi <i>in vitro</i> per terapie di breve durata o fosfomicina EV monoterapia - (raccomandazione condizionata)

KPC	Note	raccomandazioni
IDSA	-	Indicazioni solo per fosfomicina orale
ESCMID	Efficacia potenziale in studi in vitro e case series con risposta clinica variabile. NO evidenze per FOS in monoterapia.	- <u>Infezioni gravi</u>: 2ª scelta alternativa a BL/BLI (per indisponibilità o resistenza) FOS in combo con COL, TIG o AMG - <u>monoterapia</u>: non ci sono prove pro o contro
SIMIT	-	Nessuna indicazione

CRPA	Note	raccomandazioni
IDSA	-	Nessuna indicazione
ESCMID	-	<u>Infezioni gravi</u> : 1ª scelta CLO/TAZ; 2ª scelta : CAZ/AVI, IMI/REL o cefiderocol, combo di FOS con COL o AMG
SIMIT	Partner importante di β-lattamine o colistina. FOS in combo > FOS monoterapia	<u>1ª scelta</u> : CLO/TAZ o CAZ/AVI; <u>2ª scelta</u> : IMI/REL o CFD o COL o FOS in combo

Infezioni da Acinetobacter-CR (CRAB): Studio RCT mono vs combo (Sirijatuphat, AAC 2014)

- Terapie a confronto: **COL** 5 mg (0,15 mUI)/kg/die +/- **FOS** 4 g x 2 per 7-14 gg
- Popolazione: **n = 94** (la quasi totalità SEN in vitro a FOS e COL). Polmoniti 76%; IAI 6%, batteriemie 5%; UTI 5%; SSTI 3%.

Patient characteristic with/without carbapenem treatment	Colistin + fosfomycin	Colistin	P value
Outcomes of the study after excluding patients who received concurrent carbapenem			
<i>n</i>	43	39	
Favorable clinical response (%)			
First 72 h	76.7	66.7	0.336
End of study treatment	62.8	56.4	0.654
28-day all-cause mortality (%)	44.2	53.8	0.507
Infection-related 28-day mortality (%)	16.3	23.1	0.578
Microbiological eradication (%)			
First 72 h	87.8	65.7	0.028
End of study treatment	100	84.5	0.023
Adverse events (%)			
Acute kidney injury (RIFLE) ^e	37.2	48.7	0.372
Abnormal liver function test	11.6	15.4	0.749

- Conclusione degli autori poiché lo studio NON è in grado di identificare quali sottogruppi potrebbero beneficiare della terapia combo, l'aggiunta di FOS a COL nelle infezioni da CRAB NON è generalmente raccomandato

Fosfomicina nelle infezioni da CRAB e MRSA

Indicazioni Linee Guida

CRAB	Note	raccomandazioni
IDSA		NO Fosfomicina e rifampicina come componenti di combo
ESCMID	Indicazioni a combinazioni che non comprendono FOS	
SIMIT	In studi osservazionali cefiderocol (specie in associazione con tigeciclina o fosfomicina) è associato a riduzione di mortalità (Falcone, AAC 2022)	<u>NON</u> ci sono dati convincenti sulla terapia ottimale

MRSA

- L'aggiunta di **fosfomicina** alla daptomicina (...) per il trattamento delle batteriemie è una scelta ragionevole per la terapia di salvataggio. In casi selezionati la combinazione può essere considerata trattamento di prima linea. (Pujol 2021)

Studio **FOSIMI**: Fosfomicina in batteriemie complicate/endocarditi da **MRSA** (Pericas, CMI 2018)

- Studio: RCT multicentrico (10 ospedali in Spagna) (anni 2009-2014)
 - Terapie a confronto: **Fosfomicina + imipenem** vs **Vancomicina**
 - Popolazione: **n = 15** (7 batteriemie complicate e 8 endocarditi)
 - Efficacia clinica: guarigione clinica 4/8 (**50%**) vs 3/7 (43%)
batteriemia persistente 0/8 vs 1/7 (14%)
 - Effetti collaterali: 1 sospensione x sovraccarico sodico vs 1 sospensione per nefrotossicità
-
- Conclusione degli autori: i risultati dello studio forniscono una ***proof of concept*** che FOS + IMI può essere un'alternativa affidabile alla vancomicina per il trattamento di batteriemie complicate/endocarditi da MRSA.

Combinazione fosfomicina + daptomicina

Batteriemie da **MRSA** (Pujol CID 2021)

METODI

- DISEGNO: **RCT open label** multicentrico, Spagna (n=**160**)
- PAZIENTI: emocolture POS x MRSA (**NVE 9 vs 9**, PVE escluse,)
- TERAPIA: **daptomicina (10 mg/kg) vs Daptomicina + Fosfomicina (2 g x 4)**
- OUTCOME: fallimento terapeutico a 6 settimane.

RISULTATO: successo terapeutico DAP + FOS 40/74 DAP (**54%**) vs 34/81 (**42%**) [RR, 1.29; *P* ns]

Adverse Event	Daptomycin Plus Fosfomycin (n = 77)	Daptomycin Alone (n = 83)	Relation to Antibiotic Treatment
Patients with AE leading to treatment discontinuation, No. (%)	13 (16.9)	4 (4.8)	...
AE leading to treatment discontinuation, No. (%)	16 (20.8)	4 (4.8)	...
Cardiac failure, No.	4	...	R
Hypokalemia (<3 mmol/L), No.	2	...	R
Hypocalcemia (corrected serum total calcium level <2.12 mmol/L), No.	1	...	R

CONCLUSIONI: DAP + FOS garantisce tassi di successo terapeutico del 12% superiori vs DAP, ma senza significatività statistica. La combinazione previene i fallimenti microbiologici e le complicazioni, ma è associate a un maggior numero di effetti collaterali.

Fosfomicina nelle infezioni da CRAB e MRSA

Indicazioni Linee Guida

CRAB	Note	raccomandazioni
IDSA		NO Fosfomicina e rifampicina come componenti di combo
ESCMID	Indicazioni a combinazioni che non comprendono FOS	
SIMIT	In studi osservazionali cefiderocol (specie in associazione con tigeciclina o fosfomicina) è associato a riduzione di mortalità (Falcone, AAC 2022)	<u>NON</u> ci sono dati convincenti sulla terapia ottimale

MRSA

- L'aggiunta di **fosfomicina** alla daptomicina (...) per il trattamento delle batteriemie è una scelta ragionevole per la terapia di salvataggio. In casi selezionati la combinazione può essere considerata trattamento di prima linea. (Pujol 2021)

Fosfomicina: indicazioni registrative e Posologia

Indicazioni registrative

- infezioni complicate del tratto urinario
- endocardite infettiva
- infezioni ossee e articolari
- polmonite contratta in ospedale, compresa la polmonite associata a ventilazione
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- meningite batterica
- infezioni complicate intra-addominali
- batteriemia che si verifica in associazione con, o si sospetta sia associata a, qualsiasi delle infezioni sopra elencate

Posologia

- Dosaggio ottimale x *P.aeruginosa*: 16-24 g/die in IC (Mensa, Rev Espan Quim 2021)
- Somministrazione in infusione continua 8-16 g/die (Rinaldi, AAC 2021)

FINE