

Fosfomycin im schwer erreichbaren Kompartiment

M. Bauer¹, R. Gattringer², Ch. Joukhadar^{1,2}

¹Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abteilung für Klinische Pharmakokinetik, Medizinische Universität Wien
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Müller)

²Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Schlüsselwörter:

Fosfomycin, Penetration, Pharmakokinetik, Mensch

Zusammenfassung

Durch den Einsatz der minimal-invasiven Mikrodialysetechnik konnte in rezenten Studien zur Pharmakokinetik von Fosfomycin eine ausgezeichnete Penetration in gesunden Probanden und in Patienten nachgewiesen werden. Bei gesunden Probanden waren die Fosfomycin-Konzentrationen im Muskel- und Fettgewebe nach ca. 20 Min. identisch mit den korrespondierenden Plasma-Konzentrationen. Weiters wurde Dosislinearität gezeigt. Beim septischen Intensivpatienten und bei Patienten mit komplizierten Weichteilinfektionen, wie beim diabetischen Fuß-Syndrom, erreicht Fosfomycin im infi-

zierten und gesunden Gewebe therapeutische Konzentrationen. In einer Studie zur Liquorpharmakokinetik von Fosfomycin (i.v.) bei ZNS-Shuntinfektionen wurden therapeutische Konzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum erreicht, obwohl die Integrität der Liquor-Blut-Schranke durch die erfolgreiche antimikrobielle Therapie verbessert wurde.

Key-words:

Fosfomycin, penetration, pharmacokinetik, human

Summary

By the use of the minimal invasive microdialysis technique it was demonstrated in recent studies that fosfomycin penetrates excellently in soft tissues in healthy volunteers and patients. In healthy volunteers the con-

centrations of fosfomycin in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue were almost identical with plasma after an equilibration period of approximately 20 minutes. In addition, a linear pharmacokinetic behavior was shown for fosfomycin. Effective concentrations of fosfomycin were also detected in patients with sepsis and patients with diabetic-foot-syndrome, presenting tissue concentration-versus-time profiles almost similar to healthy unaffected tissue. In another study, the fosfomycin concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with catheter associated ventriculitis were shown to reach therapeutically active concentrations throughout the dosing interval, though the capillary integrity of the cerebrospinal fluid-blood barrier has improved by successful antimicrobial treatment.

Einleitung

Die einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften von Fosfomycin wie das geringe Molekulargewicht, die fehlende Plasmaproteinbindung, die ausgezeichnete Gewebepenetration, das geringe Verteilungsvolumen, die Hydrophilie, aber auch die gute Verträglichkeit haben aus einer bisher wenig beachteten Substanz eine interessante Therapieoption bei schweren Weichteil- und ZNS-Infektionen gemacht. Anhand von rezenten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien soll die Bedeutung von Fosfomycin gezeigt werden.

Mikrodialyse – eine Technik zur Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Antiinfektiva

Die Mikrodialyse ist eine minimal-invasive Methode zur Messung von Arzneistoffkonzentrationen im extrazellulären Raum von verschiedenen Geweben. Hierfür werden Mikrodialyse-Sonden, welche in Aufbau und Funktion einer Blutkapillare sehr ähnlich sind, in das zu untersuchende Gewebe implantiert (Abbildung 1). Diese Mikrodialyse-Sonden bestehen aus einem dünnen Röhrchen, umge-

ben von einer semipermeablen Membran, die für die meisten Arzneistoffe durchlässig ist. Die Mikrodialyse-Sonde wird mit sehr geringer Flussgeschwindigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, sodass Mole-

Abbildung 1: Setzen einer Mikrodialyse-Sonde



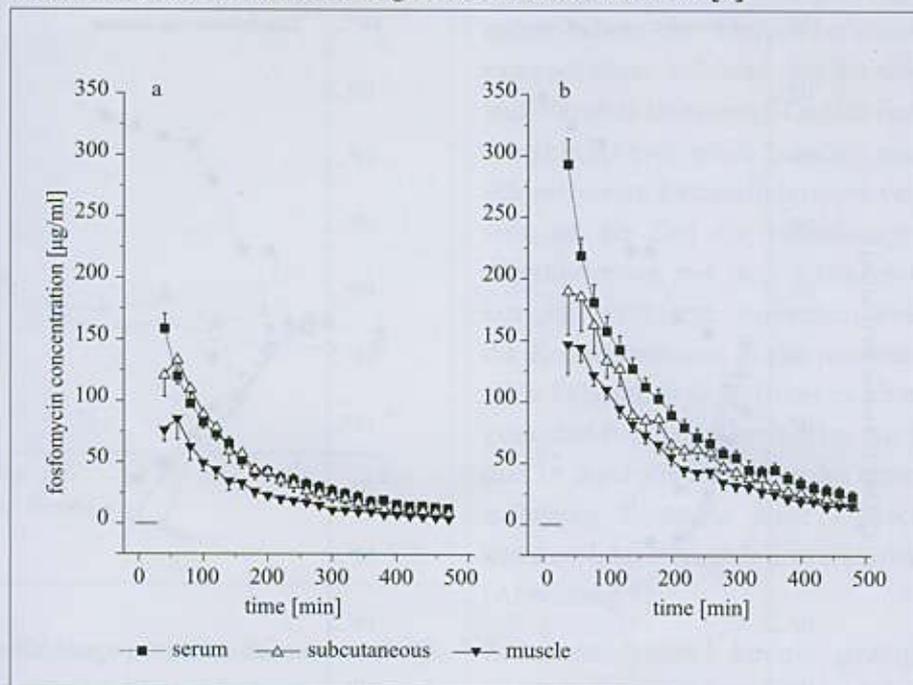
küle, die aus dem interstitiellen Raum durch die semipermeable Membran diffundieren, in die Spüllösung gelangen und von dieser mitgerissen werden. Nach wenigen Minuten stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht ein. Die Spülflüssigkeit wird nun „Dialysat“ genannt und kann in bestimmten Intervallen gesammelt und analysiert werden. Die Konzentration der Arzneistoffmoleküle im Dialysat steht in einem vorbestimmten Verhältnis zum Wert der Konzentration im Gewebe. Die Interpretation von Mikrodialyse-daten hat entscheidend zum Gesamtverständnis der Gewebepenetration und Wirkung von Arzneistoffen im Zielgewebe beigetragen. Diese Methode erlaubt die genaue Ermittlung des Konzentrations-Zeit-Profiles eines Arzneistoffes im Gewebe und liefert daher wichtige Daten für Dosisempfehlungen.

Gesunde Probandenpopulation

Bis vor wenigen Jahren lagen für Fosfomycin keine systematischen Untersuchungen zur Gewebekinetik von Fosfomycin an einer gesunden Population vor. Aus diesem Grunde wurde von Frossard und Mitarbeitern im Jahr 2000 die erste klinische Studie an gesunden Probanden mit dem Ziel durchgeführt, systematisch das pharmakokinetische Profil von Fosfomycin in verschiedenen Kompartimenten zu testen. Zu diesem Zweck wurde die oben beschriebene Mikrodialyse eingesetzt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es zu einer vollständigen Äquilibrierung (Ausgleich der Konzentrationen) von Fosfomycin zwischen den einzelnen Kompartimenten kommt. Die Konzentrationen von ungebundenem, also mikrobiologisch

Abbildung 2: Das Zeit-Konzentrations-Profil von Fosfomycin im Serum (volle Kästchen), im Skelettmuskel (volle Dreiecke) und im Unterhaut-Fettgewebe (leere Dreiecke) nach Gabe von 4 g (a) und 8 g (b) Fosfomycin bei gesunden Probanden. Die schwarze Linie gibt die Infusionsdauer an [2].



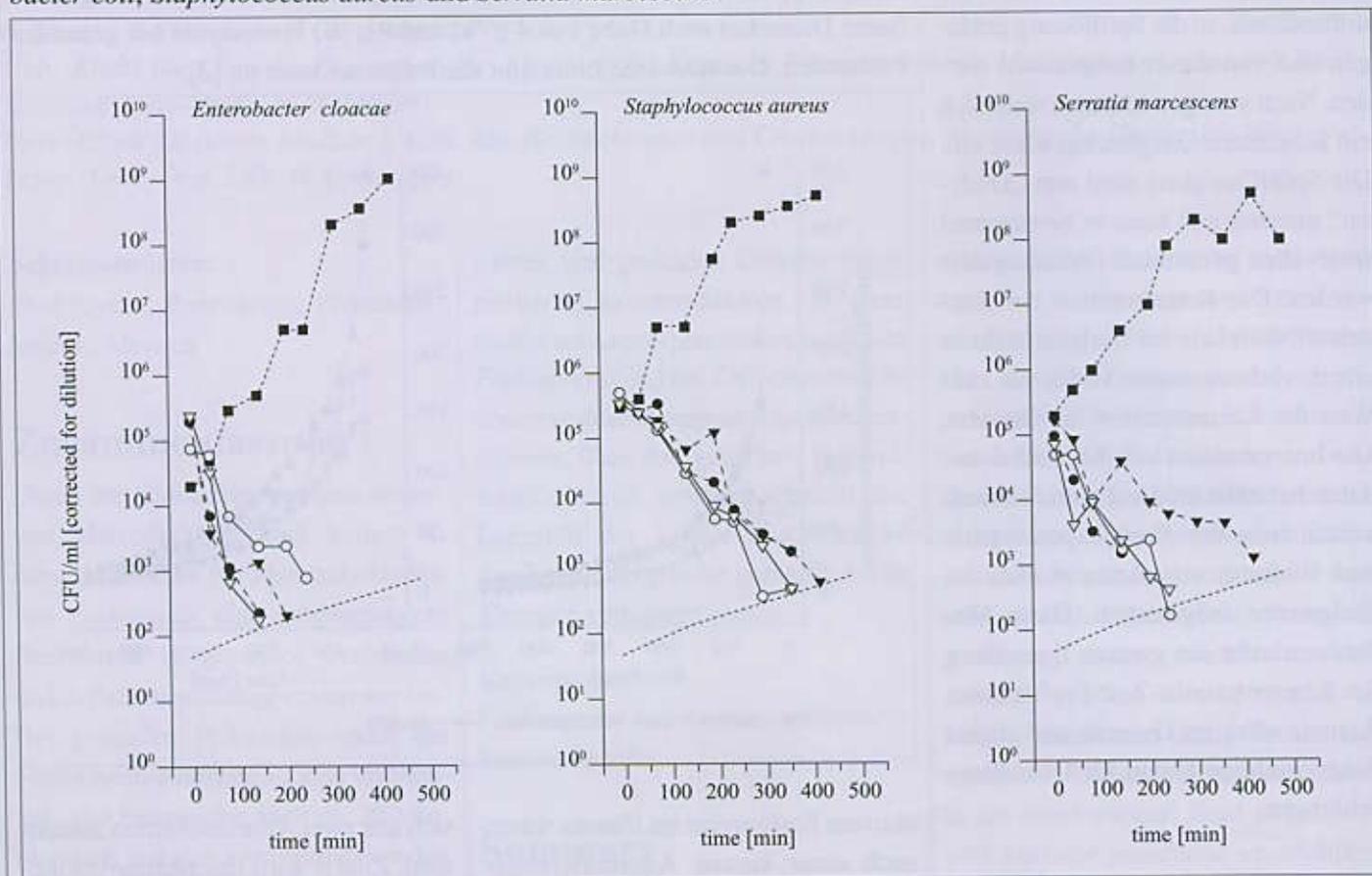
aktivem Fosfomycin im Plasma waren nach einer kurzen Äquilibrierungsphase von ca. 20 Min. identisch mit dem Konzentrations-Verlauf im Muskel- und Fettgewebe. Dasselbe wurde auch für die 8 g-Dosierung festgestellt. Nach Betrachtung der pharmakokinetischen Parameter wie C_{max} , Fläche unter der Kurve (AUC), zeigt sich auch, dass eine lineare Pharmakokinetik besteht. Dies bedeutet, dass es bei einer Verdoppelung der Dosis (von 4 g auf 8 g) zu einer Verdoppelung der Spitzenkonzentration (C_{max}) und der AUC kommt. Die Halbwertszeit im Serum und im interstitiellen Gewebe betrug jeweils ca. 2-3 Stunden und entspricht den bisher bekannten Daten an einer gesunden Population (Abbildung 2).

In einem etablierten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modell (PK-PD) versucht man, die Wachstumshemmung definierter Bakterienstämme im interstitiellen Gewebe zu simulieren. Das PK-PD-Modell setzt

sich aus zwei Arbeitsschritten zusammen. Zuerst wird das pharmakokinetische Profil der Testsubstanz z.B. im Plasma und im Interstitium bestimmt. Hierauf werden definierte Bakterienstämme in einer definierten Inokulumzahl denjenigen Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt, die zuvor in den einzelnen Kompartimenten bestimmt wurden. So lassen sich Bakterienwachstums-Hemmkurven über die Zeit simulieren und die *In vivo*-Situation nachvollziehen. Durch Einsatz dieses PK-PD-Modells konnten die Autoren dieser Studie zeigen, dass nach Verabreichung von 4 g und 8 g einer einzelnen Dosis von Fosfomycin ausreichend hohe Konzentrationen im Serum und Interstitium von Fett- und Muskelgewebe erreicht werden, sodass viele klinisch relevante Keime hier sehr wirkungsvoll bereits nach einer Einmalgabe abgetötet werden (Abbildung 3).

Die PK-PD-Simulation zeigte Wachstums-Hemmkurven für klinisch rele-

Abbildung 3: Die PK-PD-Simulation zeigte Wachstums-Hemmkurven für klinisch relevante Bakterien, wie *Enterobacter coli*, *Staphylococcus aureus* und *Serratia marcescens*



vante Bakterien, wie *Enterobacter coli*, *Staphylococcus aureus* und *Serratia marcescens*. In allen drei Simulationen konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von sowohl 4 g (volle Dreiecke) als auch 8 g (leere Kreise) Fosfomycin eine sehr effektive Wachstumshemmung dieser drei Bakterien bewirkt. Die vollen Symbole mit gestrichelter Linie stellen die Wachstums-Hemmkurven für die Fosfomycin-Konzentration im Serum nach Infusion von 4 g (volle Dreiecke mit gestrichelter Linie) und 8 g (volle Kreise mit gestrichelter Linie) dar, die leeren Symbole stehen für die Wachstums-Hemmkurven von Fosfomycin in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes nach Infusion von 4 g (leere Dreiecke mit gestrichelter Linie) und 8 g (leere Kreise mit gestrichelter Linie). Die CFU-Daten sind verdünnungskorrigiert, das

Detektionslimit über die Zeit ist die gestrichelte Linie [1].

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Fosfomycin sehr hohe und effektive Konzentrationen im Weichteilgewebe erreicht. Diese Konzentrationen sind nach einer kurzen Äquilibrierungszeit praktisch identisch mit dem Plasmakompartiment und sind effektiv, um klinisch relevante Bakterienstämme vollständig zu eradizieren. Die Autoren folgerten, dass sich Fosfomycin zur Therapie der Weichteilinfektion aus pharmakokinetischer Sicht gut eignet.

Der kritisch kranke Patient

Die antimikrobielle Therapie des kritisch kranken und septischen Patienten ist nach wie vor eine große Herausforderung für den klinisch tätigen

Arzt. Die Gabe des Antibiotikums erfolgt in der initialen Phase meist empirisch und wird dann nach Vorliegen des Antibiotogramms entsprechend modifiziert. Die Wahl des geeigneten Antibiotikums zu Beginn der antimikrobiellen Therapie ist gerade bei dieser septischen Population eminent wichtig, da eine spätere Umstellung und Adjustierung eines geeigneten Präparates das Überleben und die Behandlungsdauer des Patienten signifikant beeinflusst. Fosfomycin wurde aufgrund seiner hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften seit Jahren bei der septischen Weichteilinfektion eingesetzt. Durch Einsatz der Mikro dialyse konnte auch bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis gezeigt werden, dass Fosfomycin ähnliche Penetrationseigenschaften wie bei gesunden Probanden aufweist. Auffällig war, dass der Konzentrations-

Abbildung 4: Konzentrationsverlauf von Fosfomycin im Plasma und Skelettmuskel bei septischen Patienten (n=9) nach i.v. Verabreichung von 8 g Fosfomycin über ca. 20 Min. Das Konzentrationsgleichgewicht in Interstitium (Quadrate) und Plasma (Kreise) stellte sich nach 80 Min. ein [2].

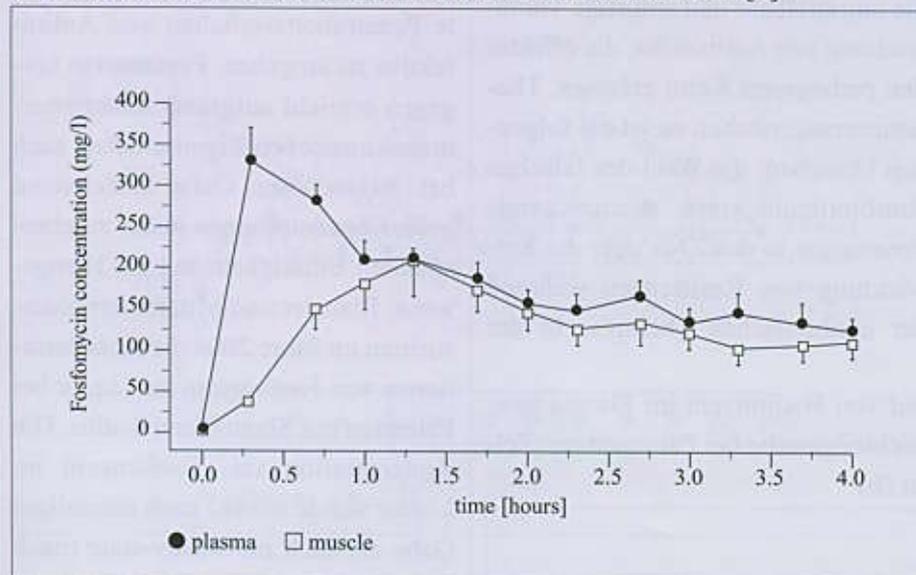
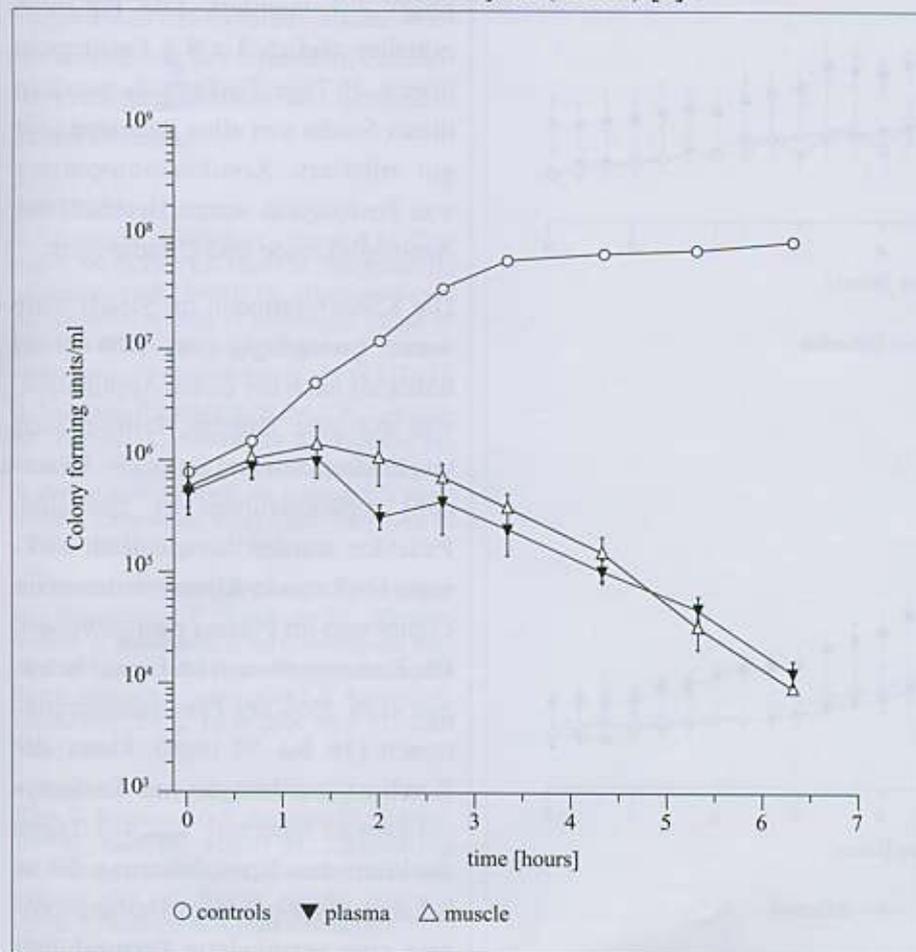


Abbildung 5: Wachstums-Hemmkurven für *Strep. pyogenes*-Stämme nach PK-PD-Simulation. Fosfomycin-Konzentrationen im Plasma (schwarze Dreiecke mit Spitze nach unten) und Muskulatur (leere Dreiecke mit Spitze nach oben), simuliert über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden. Als Kontrolle dient eine Bakterienwachstumskurve ohne Fosfomycin (Kreise) [2].



ausgleich zwischen Plasma und Interstitium im Vergleich zu einer gesunden Population um 30-40 Min. verlängert ist. Die Ursache: Sepsis-Patienten haben ein deutlich erhöhtes extrazelluläres Volumen durch kreislaufstützende Infusionen. Da sich Fosfomycin als hydrophile Substanz ausschließlich im Extrazellularraum verteilt, ist die Zeit zur vollständigen Äquilibration mit dem Extrazellularraum verlängert. Außerdem sind die Konzentrationen in der interstitiellen Flüssigkeit in Relation zu einer gesunden Population erniedrigt. Auch dies ist durch die Erhöhung des extrazellulären Volumens einer septisch kranken Intensivpopulation erklärbar (Abbildung 4).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Fosfomycin auch bei septischen Patienten ausreichend hohe Konzentrationen im Weichteilgewebe erreicht, um klinisch relevante Bakterien zu eradizieren (Abbildung 5).

Der diabetische Fuß

Bei der Infektion des diabetischen Fuß-Syndroms wird der Äquilibrationsprozess vom Plasma in das Gewebe maßgeblich von der Durchblutung des betroffenen Areals beeinflusst. Für Fluorchinolone konnte eine deutliche Verzögerung dieses Äquilibrationsprozesses nachgewiesen werden. In früheren Studien wurde der Einfluss der Mikrozirkulation im entzündeten Bereich als prädominierender Faktor für den Konzentrationsaustausch definiert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde im Jahr 2003 eine Studie von Legat und Mitarbeitern an einer Patientenpopulation mit Zellulitis und/oder diabetischem Fuß-Syndrom durchgeführt. Dabei wurde die Penetration von Fosfomycin im entzündeten mit gesundem Ge-

webe verglichen. Das überraschende Ergebnis dieser Studie war, dass es zwischen dem infizierten und dem gesunden Gewebe keinen Konzentrationsunterschied über den gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Stunden gab [4]. Im Gegensatz zu den Fluorchinolonen, die häufig zur Therapie von Weichteilinfektionen eingesetzt werden, weist Fosfomycin ein besonders günstiges Penetrationsverhalten in das entzündete Gewebe auf (Abb. 6).

Der neurologische Intensivpatient

Schwere Hirninfektionen erfordern die unmittelbare und sofortige Verabreichung von Antibiotika, die effektiv den pathogenen Keim erfassen. Therapieversager haben meist die folgenden Ursachen: die Wahl des falschen Antibiotikums, eine unzureichende Penetration in das ZNS oder die Entwicklung von Resistenzen während der antibiotischen Therapie. In der

Therapie der Shunt-Ventrikulitis wurde die direkte intrathekale oder intraventriculäre Gabe von Antiinfektiva propagiert, um das eingeschränkte Penetrationsverhalten von Antiinfektiva zu umgehen. Fosfomycin hingegen erreicht aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften auch bei intravenöser Gabe ausreichend hohe Konzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit und im Hirngewebe. Pfausler und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 2004 die Konzentrationen von Fosfomycin im Liquor bei Patienten mit Shunt-Ventrikulitis. Die Konzentration von Fosfomycin im Liquor wurde sowohl nach einmaliger Gabe als auch im Steady-state (nach 2-3 Tagen) bestimmt. Die Ventrikulitis wurde mittels Keimnachweis und Laborparameter (Leukozyten, Fibrinogen, C-reaktives Protein, Zellzahl im Liquor, Liquor-Protein, Verhältnis von Liquor-Glukose zu Plasma-Glukose) dokumentiert. Die Patienten erhielten täglich 3 x 8 g Fosfomycin über 8-10 Tage. Fosfomycin wurde in dieser Studie von allen Patienten sehr gut toleriert. Kombinationspartner von Fosfomycin waren Betalaktame, Aminoglykoside und Clindamycin.

Die Konzentrationen im Steady-state waren geringfügig (um 18%-40%) höher als nach der ersten Applikation, was auf eine längere Halbwertszeit von Fosfomycin im Liquor (3-4 Stunden) zurückzuführen ist. Bei allen Patienten wurden therapeutisch wirksame Fosfomycin-Konzentrationen im Liquor und im Plasma nachgewiesen. Die Konzentrationen im Liquor betragen etwa 25% der Plasmakonzentrationen (16 bis 50 mg/l). Unter der Kombinationstherapie mit Fosfomycin kam es innerhalb von 4-7 Tagen zur klinischen Konsolidierung. Es ist bekannt, dass mit dem Heilungsprozess eine verminderte Permeabilität

Abbildung 6: Zeit-Konzentrations-Verlauf von Fosfomycin im Plasma bzw. im nicht entzündeten und entzündeten Weichteilgewebe bei Patienten mit Zellulitis (a) und diabetischem Fuß-Syndrom (b)

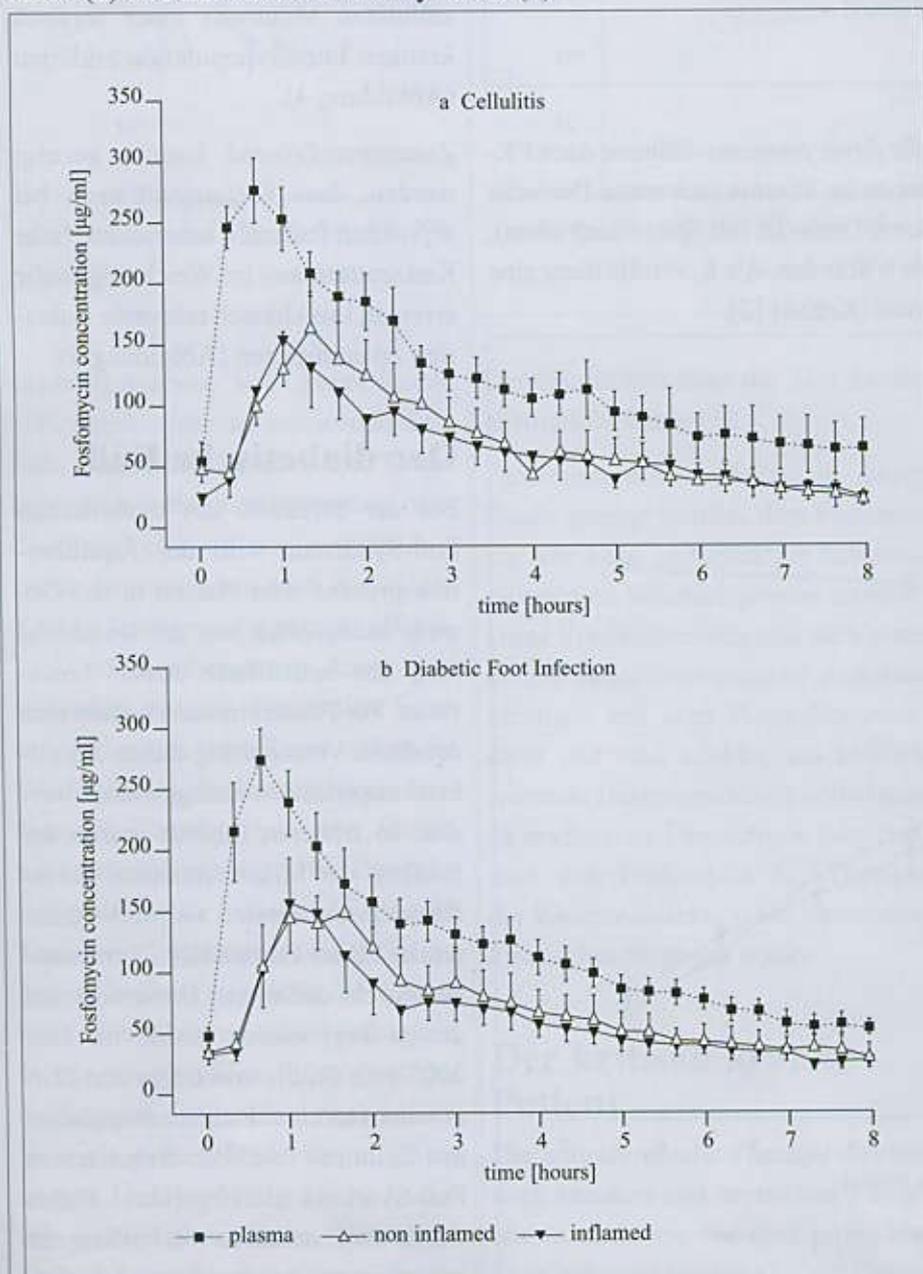
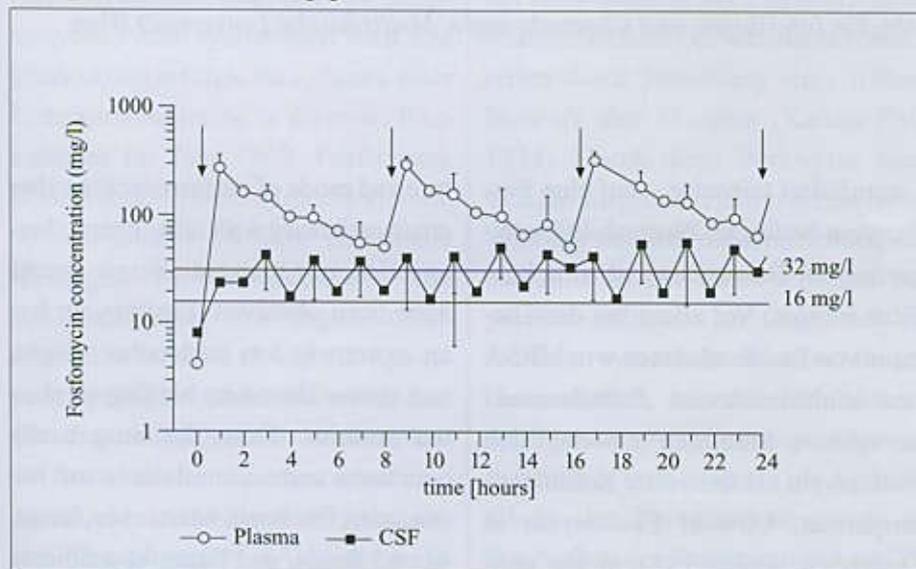


Abbildung 7: Zeit-Konzentrations-Profil im Plasma (Kreise) und Liquor (Quadrate) nach 3 x 8 g Fosfomycin/Tag (n=6). Die horizontalen Linien zeigen den therapeutischen Bereich [3].



der Blut-Hirn-Schranke eintritt und daher die Konzentrationen von Antibiotika abnehmen. Fosfomycin zeigte dieses Verhalten auch nach 10-tägiger Behandlungsdauer nicht. Die Liquorkonzentrationen von Fosfomycin verringern sich mit fortschreitender Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke nicht und bleiben im therapeutischen Bereich.

Literatur:

1. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B.M., Dittich P., Mrass P.E., Van Houte M., Burgmann H., Georgopoulos A., Muller M.: „Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues.“ *Antimicrob. Agents Chemother.* 44(10) (2000) 2728-32.
2. Joukhadar C., Klein N., Dittich P., Zeitlinger M., Geppert A., Skhirtladze K., Frossard M., Heinz G., Muller M.: „Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients.“ *J. Antimicrob. Chemother.* 51(5) Epub 2003 Mar 28 (2003) 1247-52.
3. Pfausler B., Spiss H., Dittich P., Zeitlinger M., Schmutzhard E., Joukhadar C.: „Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis.“ *J. Antimicrob. Chemother.* 53(5): Epub 2004 Mar 31 (2004 May) 848-52.
4. Legat F.J., Maier A., Dittich P., Zenahlik P., Kern T., Nuhsbaumer S., Frossard M., Salmhofer W., Kerl H., Muller M.: „Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome.“ *Antimicrob. Agents Chemother.* 47(1) (2003 Jan) 371-4.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Christian Joukhadar
Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie,
Abteilung für Klinische Pharmakokinetik
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: christian.joukhadar@meduniwien.ac.at