

FOSFOMYCIN TROMETAMOL (MONURAL® 3G) ÎN TRATAMENTUL EMPIRIC INFECTIEI URINARE JOASE LA FEMEI

FOSFOMYCIN TROMETAMOL (MONURAL® 3G) IN EMPIRIC TREATMENT OF THE LOW URINARY INFECTION IN FEMALE

Andrei Oprea¹, Alexandru Piterschii¹, Sergiu Pleșco², Ghenadie Tricolici³

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicala USMF „N. Testemițanu”, Secția Urologie IMSP Spitalul Clinic Republican

² Spitalul Raional Cahul

³ Spitalul Raional Drochia

Summary

This study was conducted to assess the clinical and microbiological efficacies of a single 3-g dose of fosfomicin trometamol for the treatment of cystitis in women. 77,6% of pathogens were *Escherichia coli*. A clinical evaluation at the 5-7 day follow-up showed that 100% of the women were free of symptoms, the microbiological evaluation at the 5-7 day of follow-up showed a 96% eradication rate. A microbiological evaluation at 1 month demonstrated prolonged eradication in 92% women. Only in one case were reported adverse reactions. Fosfomicin trometamol in a single 3-g dose is effective in the treatment of cystitis.

Introducere

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt printre cele mai răspândite boli infecțioase și cele mai frecvente infecții bacteriene la femei, fiind asociate cu o morbiditate substanțială. [1-3] Aproximativ 50% dintre femeile adulte vor face cel puțin un episod de cistită acută în timpul vieții, iar un sfert vor prezenta episoade recurente. [4]

În Statele Unite ale Americii, ITU este responsabilă anual pentru peste 7 milioane de vizite la medic și pentru mai mult de o treime dintre toate infecțiile ce necesită spitalizare, în timp ce în Italia, prevalența ITU printre medicii generaliști este de 1,7% din pacienții tratați ambulator / luna. [1,5] Managementul cistitei nu este o sarcină ușoară și în selectarea unui tratament antimicrobian adecvat, antibiotice rezistența reprezintă cel mai important factor. Cel mai frecvent agent patogen al acestor infecții este *Escherichia coli*, rezistența față de care, la unele dintre cele mai frecvent utilizate preparate antimicrobiene este în creștere. Prin urmare, o cunoaștere adecvată a rezistenței bacteriene este esențială pentru managementul optim al pacienților cu cistită. [9,10]

În trecut, tratamentul cistitei dura aproximativ 10-14 zile și prevedea administrarea zilnică a câtorva doze de preparat, apoi a fost demonstrat că inflamația în cistite este superficială și că aceleași rezultate pot fi obținute cu scheme de tratament de până la 3 zile. În ultimii ani multiple studii clinice au demonstrat eficacitatea tratamentului cu o singură doză. Complanța înaltă, și numărul redus al reacțiilor adverse sunt doar unele din avantajele tratamentului cu monodoză. Utilizarea largă a acestui regim de tratament a devenit posibilă după apariția pe piața farmaceutică a preparatului Fosfomicină trometamol (Monural® 3g), antibiotic bactericid cu spectru larg și acțiune prelungită. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția primei etape de sinteză a peretelui celular, de asemenea a fost demonstrată o activitate antiadhezivă a preparatului asupra bacteriilor G+ și G-. [21]

Obiective

A evalua eficacitatea fosfomicinei trometamol (Monural® 3g) în tratamentul cistitei.

Material și metode

Acest studiu prospectiv a fost efectuat în perioada anilor 2001 - 2005 în Policlinica ACSR AG RM și 2006 - 2010 în Clinica de Urologie al Spitalului Clinic Republican, Spitalul Raional Cahul, Spitalul Raional Drochia. Criteriile de includere au fost următoarele: sex feminin, vârsta peste 18 ani, diagnostic de cistită confirmat clinic și paraclinic. Nu au fost incluși pacienții cu semne de infecție urinară superioară, anomalii anatomice sau funcționale ale tractului genitourinar care pot predispuce la apariția infecțiilor și sau prezența calculilor, istoric de infecție urinară în ultimele 6 luni, tratament anterior cu fosfomicină, de asemenea au fost excluse gravidele și persoanele imunocompromise.

Planul de evaluare a inclus: colectarea anamnezei, efectuarea examenului clinic, de laborator (a analizei de urină și a uroculturei). Diagnosticul de cistită a fost stabilit în baza acuzelor la disurie, chemări imperative la micțiune, micții frecvente, discomfort suprapubian, leucociturie ≥ 10 și bacteriurie $\geq 10^5$ COE în 1 ml urină, colectată din porțiunea medie a jetului urinar într-un container universal, steril. Testele de urină au fost efectuate în laboratorul Spitalului Clinic Republican după metode standarte.

La toți pacienții s-a administrat câte o doză orală de 3g de fosfomicină trometamol (Monural®, Zambon Group, 3 g).

Fiecare pacientă a fost monitorizată clinic și bacteriologic la ziua 5 - 7 și 28 - 30.

Scopul principal al acestui studiu a fost de a analiza eficacitatea bazată pe însănătoșire microbiologică, și aceasta a fost rezultatul primar calculat. Alți parametri analizați au fost rata reinfecțiilor, persistențelor, recurențelor, efectelor secundare și a complianței. Eficacitatea bacteriologică a fost apreciată la fiecare vizită după

următoarele criterii: drept efect pozitiv la tratament era considerată apariția uroculturilor sterile sau a bacteriuriei mai mici de 10^5 COE în 1 ml urină; persistența a infecției se considera depistarea în urină a aceluiași agent patogen în concentrație $\geq 10^5$ COE / 1 ml urină; reinfecția era definită drept apariția în urină a unui nou fel de bacterii cu o concentrație $\geq 10^5$ COE / 1 ml la orice vizită; recurență se considera reapariția în urină a aceluiași microorganism la doua săptămâni după tratament.

În analiza statistică au fost utilizate criteriile T Student, Fisher test sau X^2 test. Valoare $P < 0,05$ a fost considerată semnificativă. Toate analizele au fost efectuate folosind programul de statistică (SPSS, versiunea 16.0, SPSS, Chicago, IL).

Rezultate

În acest studiu au fost incluse 231 paciente cu cistită, 92 dintre care au fost tratate în perioada anilor 2001 – 2005 în Policlinica ACSR AG și 139 în Clinica de Urologie, Hemodializă și Transplant Renal din Spitalul Clinic Republican între anii 2006 – 2010. Din acest lot spre sfârșitul studiului au rămas doar 209 paciente. Două au fost excluse din cauza schimbării tratamentului din diverse motive, dar nu din cauza eșecului la tratament, alte 20 de paciente au fost excluse pe motivul sterilității uroculturilor.

Vârsta medie a pacientelor a fost de 34 ani, repartiția pe grupuri a indicat o predominare în grupurile de 18 – 27 și 48 și mai mulți ani. Tabelul 1.

Tabelul 1

Vârsta pacientelor incluse în studiu

Vârsta, ani	Numărul pacientelor
18 – 27	79
28 – 37	31
38 – 47	29
48 și mai mulți	70

Contacte sexuale regulate întrețineau 60 % dintre paciente, 66,8 % aveau cel puțin un copil. Microhematuria a fost depistată în 14,5 % din toate cazurile. La 32 % a fost cel puțin un episod de cistită în ultimele 12 luni.

Toate pacientele au tolerat bine preparatul administrat, a fost semnalată o ameliorare rapidă și semnificativă a disuriei și a sindromului dolo. Către a 5 - 7 - zi analiza de urină a revenit în limitele normei la 96 % femei. Către ziua 28-30 la 92 %. Urocultura a indicat o eradicare completă la 90 % paciente.

Reinjecțiile, recurențele, persistențele, evaluarea complianței terapeutice și a reacțiilor adverse sunt relatate în Tabelul 2. După cum vedem a fost doar un caz de reinfecție și de recurență, pe când persistența a fost semnalată în 5 cazuri. De menționat că complianța la utilizarea fosfomicinei este de 100%, pentru ca prevede utilizarea unei singure doze pentru un curs de tratament, ceea ce constituie un mare avantaj față de alte preparate antimicrobiene. La 3 paciente au apărut reacții adverse din partea tractului gastrointestinal (în două cazuri disconfort în abdomen și în unul diaree), ele nu a fost excluse din studiu, dar s-a administrat tratament simptomatic cu efect pozitiv.

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului cu fosfomicină

	Fosfomicină, nr.cazuri (%)
Reinjecții	3 (1,43 %)
Recurențe	1 (0,4 %)
Persistențe	1 (0,4 %)
Culturi sterile	20 (9,5 %)
Compliance	209 (100 %)
Reacții adverse	3 (1,43 %)

Microorganismele izolate sunt prezentate în Tabelul 3. Toți germenii au fost sensibili la fosfomicină. În cazul persistenței infecției, agentul patogen a fost *Staphylococcus saprophyticus*.

Tabelul 3

Microorganismele izolate în culturi

Microorganismele	Izolarea în culturi, nr.cazuri (%)
<i>Escherichia coli</i>	77,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,4
<i>Proteus mirabilis</i>	3,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,9
<i>Citrobacter diversus</i>	1,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,3
Alte G +	4,4
Alte G -	1,6

Discuții

Avantajele terapiei cu o singură doză a cistitei, la femei, sunt multiple, ele rezultă dintr-o complianță incomparabil de înaltă față de alte preparate antimicrobiene, numărul redus al reacțiilor adverse, risc minor de apariție al antibioticorezistenței și, probabil, un cost mai redus.[11] Protocoalele clinice de tratament cu o singură doză ce includ fluorochinolonele și trimetopim-suflametazolul, au arătat rezultate bune, dar din cauza rezistenței înalte nu mai pot fi utilizate în tratamentul empiric al infecțiilor urinare.[12,13,14] Fosfomicina, având proprietatea de a realiza în urină, în doar câteva ore după o administrare orală a 3g o concentrație foarte înaltă și prolongată a produsului (până la 80 de ore), pare a fi cel mai potrivit preparat pentru tratamentul cistitei. Numeroase studii clinice, au arătat că tratamentul de singură doză cu fosfomicină al cistitei, este cel puțin la fel de efectiv, dar în majoritatea cazurilor – mai efectiv decât majoritatea preparatelor antimicrobiene utilizate în tratamentul infecției urinare joase.[15,16,17,18,19,20]

Concluzii

Acest studiu ne oferă informație importantă privind sensibilitatea față de fosfomicină a agenților patogeni izolați la pacientele cu cistită. Rezultatele obținute ne permit să afirmăm că fosfomicina trometamol este un antibiotic cu o eficacitate terapeutică foarte înaltă și o bună toleranță ceea ce ne permite de a-l utiliza în tratamentul empiric al cistitei.

Bibliografie

1. TALAN DA, NABER KG, PALOU J et al. Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 Suppl 1: S54–66.
2. TEMPERA G, MIRABILE M, MANGIAFICO A et al. Fosfomicin trometamine in uncomplicated urinary tract infections: an epidemiological survey. *J Chemother* 2004; 16: 216–17.
3. SCHILLING JD, HULTGREN SJ. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 457–60.
4. NICOLLE LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 35S–44S.
5. BOSISIO V, STELLA R, CASTAGNA S et al. A prospective descriptive study on the practice of management of urinary tract infections by general practitioners in Italy: epidemiology (Part I). *Arch Ital Urol Androl* 2003; 75: 88–92.
6. HOOTON TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin NorthAm* 2003; 17: 303–32.
7. STAMM WE, HOOTON TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328–34.
8. HOOTON TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259–68.
9. SCHIOTA GC, NABER KG, BOTTOCH, PALOUD J, MAZZEIE T, GUALCOA L, MARCHESA A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009, pages 407-413
10. GUPTA K, HOOTON TM, STAMM WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41–50.
11. BAILEY, R. R. 1988. Overview of single-dose treatment of uncomplicated urinary tract infections: speculations on cost-benefit, p. 95-103. In H. C. Neu and J. D. Williams (ed.), *New trends in urinary tract infections*. S. Karger, Basel.
12. NORRBY, S. R. 1990. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev. Infect. Dis.* 12:458-467.
13. RONALD AR, NICOLLE LE, and HARDING GK. 1992. Standards of therapy for urinary tract infections in adults. *Infection* 20(Suppl. 3):S164-S170.
14. STAMM WE, HOOTON TM. 1993. Management of urinary tract infections in adults. *N. Engl. J. Med.* 329:1328-1334.
15. DE-JONG Z, PONTONNIER F, and PLANTE P. 1991. Single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infection*. *Urol. Int.* 46:344-348.
16. FERRARO G, AMBROSI G, BUCCI L, PALMIERI R, and PALMIERI G. 1990. Fosfomicin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy (Basel)* 36(Suppl. 1):46-49.
17. NABER KG, THYROFF-FRIESINGER U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin:co-trimoxazole as single dose therapy of acute urinary tract infection in females: a multicenter study. *Infection* 1990;18(S2):70–6.
18. CORTES R, PASCUAL T, LOU-ARNAL S, et al. Single oral dose of phosphomycin trometamol versus pipemidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. *Aten Primaria* 1992;10:1007–112.
19. CROCCHIOLO P. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. *Multicent Group Gen Practit Chemother* 1990;36(S1):37–40.
20. ELHANAN G, TABENKIN H, YAHALOM R. Single dose fosfomicin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2612–4.
21. ALBINI E, ARENA E, BELLUCO G, MARCA G. Adhesion of Bacteria to Human Uroepithelial Cells and Bactericidal Activitz of Fosfomicin trometamol (19870. *New Trends in Urinary Tract Infection. Int. Symp. Rome 1987, 250 – 254 (Karger Basel 1988) (Neu and Williams Eds.)*