

# Resistentie bij bacteriële prostatitis bedwongen met fosfomycine en doxycycline

Eric van Kregten, Gert van de Wetering, Rogier Lange, Annemarie Weersink

## Samenvatting

Een 71-jarige man met een multiresistente bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve *Escherichia coli*, ongevoelig voor cipro-floxacin en cotrimoxazol, werd gedurende twee weken behandeld met een combinatie van fosfomycine en doxycycline. De prostatitisklachten verdwenen en de controlekweken bleven negatief. Mogelijk ligt een synergistische werking tussen fosfomycine en doxycycline hieraan ten grondslag.

## Abstract

A 71-year-old man with a multiresistant bacterial prostatitis caused by an ESBL positive *Escherichia coli*, resistant to usual treatments, was treated with a combination of fosfomycin and doxycycline for two weeks. Clinical symptoms of prostatitis disappeared and cultures remained negative. The positive effect of the two antibiotics could be the result of synergism.

## Inleiding

Bij bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve coliforme bacterie die tevens ongevoelig is voor de gebruikelijke orale antibiotica, zijn de behandel mogelijkheden beperkt. Ook bij een langdurige intraveneuze behandeling met een carbapenem is genezing geenszins zeker. Het schrikbeeld van een met antibiotica onbehandelbare chronische prostatitis ligt dan op de loer.

Voor onze patiënt, die leed aan prostatitis veroorzaakt door een ESBL-positieve *Escherichia coli*, die tevens achtereenvolgens ongevoelig was geworden voor ciprofloxacin en cotrimoxazol, bood een recente casus in de literatuur de oplossing.

## Casus

### Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een man van 71 jaar, werd door de huisarts naar de uroloog verwezen voor

prostaatonderzoek. Een jaar eerder had hij een acute prostatitis doorgemaakt, die blind was behandeld met cipro-floxacin (2 dd 500 mg) gedurende twee weken. Daarna verdwenen de klachten, maar de PSA-waarde (Prostaat Specifiek Antigeen), die tijdens de infectie was verhoogd, daalde niet onder 5,2 ng/ml. Hij werd daarop verwezen naar de uroloog voor prostaatonderzoek.

Een week voor het onderzoek (echoscopie met prostaatbipten) kreeg de patiënt weer last van pijnlijke, moeizame mictie, wijzend op een recidief van de prostatitis. Desondanks liet de uroloog het onderzoek doorgaan, vertrouwend op bescherming door ciprofloxacin (2 dd 500 mg, drie dagen rondom het onderzoek). De echoscopie toonde een voor de leeftijd niet duidelijk vergrote prostaat met enkele verkalkingen. De afname van de bipten was zeer pijnlijk, hetgeen ongebruikelijk was en het vermoeden van een actieve prostatitis versterkte. In de bipten werden geen maligne cellen aangetroffen.

### Uitbreiding van de resistentie

Daags na de ingreep kreeg de patiënt plotseling hoge koorts tot 40°C met koude rillingen. Na overleg met de uroloog en afname van een urine voor kweek, schreef de huisarts cotrimoxazol voor (2 dd 960 mg gedurende twee weken), waarna de temperatuur snel daalde. In die eerste urinekweek waren enkele (niet nader

Drs. E. van Kregten, arts-microbioloog (niet praktiserend), voorheen: Meander Medisch Centrum, Amersfoort; drs. G. van de Wetering, huisarts, huisartsenpraktijk Korte Geer, Leusden; dr. R. Lange, ziekenhuisapotheker, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie, Utrecht; dr. A.J.L. Weersink, arts-microbioloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

Correspondentieadres: ericvankregten4@gmail.com

gedetermineerde) kolonies 'uropathogenen' gezien. Na de behandeling namen de klachten – moeizame en pijnlijke mictie – echter weer toe, en uit een controle-urine na prostaatmassage werd een ESBL-positieve *E. coli* gekweekt die ongevoelig was voor ciprofloxacine. Wel was de bacterie nog gevoelig voor cotrimoxazol, trimethoprim, meropenem, gentamicine, en fosfomycine (doxycycline werd niet standaard getest). Onder de werkdiagnose (dreigende) chronische bacteriële prostatitis werd de patiënt vervolgens wederom behandeld met cotrimoxazol, nu gedurende zes weken. Daarna waren de klachten echter niet verdwenen en de controlekweek van de urine na prostaatmassage gaf weer een *E. coli* (ESBL) te zien, die inmiddels ook resistent was tegen cotrimoxazol.

## Behandeling

Op grond van een casus in de literatuur,[1] waarin een vergelijkbare patiënt met succes was behandeld met een combinatie van fosfomycine en doxycycline gedurende twee weken, besloten wij datzelfde behandel-schema te volgen. Onze patiënt kreeg gedurende twee weken fosfomycine (3 g eens per drie dagen) en doxycycline (2 dd 100 mg). Na deze behandeling waren de klachten verdwenen. Uit de controlekweken van de urine na prostaatmassage op dag 15, 39 en 80 na de behandeling, werd geen *E. coli* meer gekweekt, noch andere uropathogenen. Daaruit kon worden geconcludeerd dat de patiënt was genezen van zijn prostatitis.

## Beschouwing

De mogelijkheden bij de behandeling van bacteriële prostatitis zijn beperkt door de slechte doordringbaarheid van het prostaatweefsel voor antibiotica. Er zijn slechts enkele antibiotica beschikbaar waarmee in de prostaat adequate weefselconcentraties worden bereikt.[2] Als eerste keuze zijn dit ciprofloxacine en cotrimoxazol, die oraal kunnen worden ingenomen. Fosfomycine en doxycycline voldoen ook, maar doxycycline wordt in het algemeen niet meer voor prostatitis gegeven vanwege het hoge percentage ongevoeligheid bij *E. coli*. Over een eventuele rol van fosfomycine bij prostatitis bestaat geen duidelijkheid, maar in een recent artikel werd geadviseerd hier nader onderzoek naar te doen.[3]

Ook de behandelduur is van belang. Bij een

acute bacteriële prostatitis kan worden volstaan met twee weken, maar een chronische prostatitis moet ten minste vier weken worden behandeld. Indien de verwekker een ESBL-positieve bacterie is, die tevens resistent is voor ciprofloxacine en cotrimoxazol, is men aangewezen op langdurig intraveneuze behandeling met een carbapenem. Daarmee worden wel de acute complicaties (cystitis, urosepsis) behandeld, maar is genezing van de prostatitis zelf echter niet gegarandeerd.

## Vergelijkbare casus

In de literatuur vonden wij een casuïstische mededeling over een patiënt met een chronische bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een ESBL-positieve *E. coli* die tevens resistent was tegen de gebruikelijke orale antibiotica, inclusief doxycycline.[1] Hij was nog wel gevoelig voor fosfomycine. Er waren bovendien calcificaties in de prostaat waarvan men vermoedde dat die de behandeling bemoeilijkten. Een poging om de patiënt oraal te behandelen met fosfomycine (3 g eens per drie dagen) gedurende een maand, mislukte. Ook verdubbeling van de dosis leidde na een maand niet tot eradicatie van de bacterie. Een TURP werd verricht om de calcificaties te verwijderen, echter zonder resultaat; in het verwijderde weefsel werden geen calcificaties gevonden. Men besloot de patiënt te behandelen met een combinatie van fosfomycine (3 g eens per drie dagen) en doxycycline (2 dd 100 mg) gedurende twee weken, hopen op een synergistisch effect op de bacterie. Na twee weken behandelen was de patiënt klachtenvrij en kon de bacterie niet meer worden gekweekt.

Onze patiënt verkeerde in een vergelijkbare situatie. Ook hij had een ESBL-positieve *E. coli* in de prostaat die tevens resistent was tegen bijna alle orale antibiotica, uitgezonderd fosfomycine (de gevoeligheid voor doxycycline was niet getest). Ook in zijn prostaat waren calcificaties aangetoond.

## Mogelijk synergisme tussen fosfomycine en doxycycline

Uit de casus in de literatuur wordt niet duidelijk op welke gronden men doxycycline, waarvoor de bacterie ongevoelig was, toevoegde aan fosfomycine waarmee de prostatitis niet kon worden genezen. Deze combinatie bleek de bacterie in twee weken echter te kunnen eradiceren. Zou deze gunstige werking op een synergistisch effect kunnen berusten? Synergisme tussen fosfomycine en diverse andere antibiotica is in de literatuur ruimschoots beschreven, maar over de combinatie met tetracyclines is weinig te vinden.[4,5]

Fosfomycine wordt onveranderd uitgescheiden met de urine en de feces en geeft hoge weefselconcentraties in de prostaat, waarbij de lange lokale verblijftijd in het voordeel werkt. Ook doxycycline leidt tot hoge weefselconcentraties in de prostaat.

Fosfomycine werkt remmend op de synthese van de bacteriële celwand, terwijl doxycycline intracellulair de bacteriële eiwitsynthese remt. Indien bij de casus uit de literatuur de resistentie tegen doxycycline het gevolg was van mechanismen die betrekking hebben op de bacteriële celwand, zou dit effect mogelijk door de werking van fosfomycine kunnen zijn tenietgedaan, waardoor doxycycline zijn werking in de bacterie kon uitoefenen.

Hoewel ook bij onze patiënt een synergistische werking tussen beide antibiotica een aantrekkelijke gedachte is, kan niet worden uitgesloten dat het gunstige effect was toe te schrijven aan fosfomycine of doxycycline alleen. Een effect van fosfomycine alleen is twijfelachtig, want bij de patiënt in de literatuur werkte het niet, hoewel de bacterie er gevoelig voor was, ook niet na verdubbeling van de dosis. Of de genezing van onze patiënt te danken was aan doxycycline alleen kan niet worden uitgesloten; de gevoeligheid daarvoor was niet getest en de bacterie is niet voor verder onderzoek bewaard gebleven. Op grond van het goede resultaat bij de casus uit de literatuur besloten wij onze patiënt te behandelen met de combinatie van beide antibiotica.

## Conclusie en aanbevelingen

Met de combinatie van fosfomycine en doxycycline kon onze patiënt met succes worden verlost van de ESBL-positieve, multiresistente *E. coli* in zijn prostaat. Een relatief korte behandelduur van slechts twee weken bleek voldoende. Voor zover wij hebben kunnen nagaan, is een dergelijke behandelwijze slechts een keer eerder gepubliceerd.[1] Wellicht hebben we hiermee een methode in handen waarmee gecompliceerde bacteriële prostatitis, veroorzaakt door een multiresistente bacterie, kan worden genezen met een relatief kortdurende, eenvoudige orale therapie. Verder onderzoek naar een mogelijk gunstige interactie tussen fosfomycine en doxycycline en de klinische betekenis hiervan bij de behandeling van gecompliceerde bacteriële prostatitis, lijkt de moeite waard.

Tevens willen wij ervoor pleiten om bij prostatitis ook standaard de gevoeligheid voor doxycycline te testen.

## Referenties

1. Cunha BA, Gran A and Raza M. Persistent extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:427-9.
2. Geerlings SE, van Nieuwkoop C, van Haarst E, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB, Nijmegen, 2013, pp. 30-4.
3. Dijkmans AC, Kuiper SG, Burggraaf J, et al. Fosfomycine, een oud antibioticum met nieuwe mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D973.
4. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:359-68.
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:321-47.