

Farmakologický profil fosfomycinu

Jitka Rychlíčková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Fosfomycin, antibiotikum objevené v roce 1969, zažívá svou renesanci především v léčbě infekcí způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny. Díky kombinaci svého jedinečného mechanismu účinku, širokého spektra účinnosti, příznivé úrovně rezistence, dobrého tkáňového průniku a nízké incidence nežádoucích účinků představuje unikátní terapeutickou alternativu. Cílem tohoto článku je shrnout základní farmakologické charakteristiky fosfomycinu s důrazem na jeho intravenózní formu.

Klíčová slova: fosfomycin, farmakokinetika, farmakodynamika, PK/PD charakteristiky, bezpečnost, dávkování.

Pharmacological profile of fosfomycin

Fosfomycin, an antibiotic discovered in 1969, is experiencing a renaissance, particularly in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. The combination of its unique mechanism of action, broad spectrum of activity, favourable level of resistance, good tissue penetration and low incidence of adverse events makes it a valuable therapeutic alternative. The aim of this article is to summarize the main pharmacological characteristics of fosfomycin with emphasis on its intravenous form.

Key words: fosfomycin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD characteristics, safety, dosage.

Úvod

Fosfomycin je jedním z antibiotik, která s rostoucí prevalencí multirezistentních bakterií zažívají svou renesanci. Fosfomycin je jediným zástupcem skupiny derivátů fosfonové kyseliny a je nositelem unikátních vlastností – od ostatních skupin antibiotik se liší svým mechanismem účinku, který mu propůjčuje účinnost vůči širokému spektru patogenů a také kombinovatelnost/synergický efekt s řadou dalších antibiotik, to vše při přijatelné míře rezistence, výborném bezpečnostním profilu a nízkém interakčním potenciálu.

Základní charakteristika

Fosfomycin je jedním z antibiotik s malou molekulovou hmotností (zde pouze 138 daltonů) (1). Je strukturálním analogem fosfoenolpyruvátu. Kovalentně se váže na thiolovou skupinu cysteinu uridin-difosfát-

-N-acetylglukosamin-enolpyruvát-transferázy (zkracované jako MurA). Tento enzym je zodpovědný za přenos enolpyruvátu na UDP-N-acetylglukosamin za vzniku peptidoglykanu, který tvoří základ pro syntézu bakteriální buněčné stěny (2–5). Fosfomycin tak blokuje syntézu buněčné stěny v dřívější fázi v porovnání s dalšími stěnovými antibiotiky (beta-laktamy, glykopeptidy). Tento unikátní mechanismus účinku je podstatou širokého spektra účinnosti fosfomycinu.

Fosfomycin v terapeutických koncentracích působí baktericidně jak proti gram-pozitivním bakteriím (*Enterococcus spp.* včetně kmenů rezistentních k vankomycinu; *S. aureus*, včetně MRSA, *S. epidermidis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), tak proti řadě gram-negativních patogenů (*Enterobacteriaceae*, včetně *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(4):145-149

<https://doi.org/10.36290/far.2024.022>

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 12. 2024

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

Shigella spp. a *Proteus mirabilis*). A to včetně ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) a karbapenem-rezistentních kmenů (4, 5). Rozporuplná data se týkají *P. aeruginosa*. Díky absenci MurA je považována za primárně rezistentní k fosfomycinu, nicméně reálně vykazuje střední citlivost. Účinnost fosfomycinu se zde navíc zvyšuje při kombinaci s dalšími antibiotiky (2, 5, 6). *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp. a *Mycobacterium tuberculosis* jsou k fosfomycinu primárně rezistentní (2, 4, 5).

Fosfomycin vykazuje postantibiotický efekt, jehož délka se liší podle konkrétního patogenu a použité dávky (4). Fosfomycin je rovněž schopný penetrovat biofilmy, eradikovat bakterie biofilmu, ale v experimentálních studiích také měnil mikroarchitekturu biofilmu (5). To potenciální přínos fosfomycinu v kontextu infekcí multirezistentními patogeny dále zvyšuje.

V ČR je aktuálně dostupný v perorální formě jako sůl fosfomycin-trometamol a ve formě pro intravenózní podání jako disodná sůl fosfomycinu. Po perorálním podání není fosfomycin stabilní v kyselém prostředí. Právě kombinace s trometamolem, který zvyšuje pH v žaludku, zvyšuje biologickou dostupnost fosfomycinu (3). Navzdory této modifikaci se biologická dostupnost po perorálním podání pohybuje pouze do 50%. Omezená biologická dostupnost současně limituje použití perorálního fosfomycinu u těžkých systémových infekcí (4). Nabízí se ale myšlenka obejít omezené absorpce zvýšením dávky (fosfomycin při absorpci využívá jak saturabilní aktivní přenašeče, tak nesaturabilní transport) (3). Bohužel pro tento koncept prozatím chybí klinická data. Fosfomycin je hydrofilní antibiotikum, prakticky se neváže na plazmatické bílkoviny (< 3%) a není metabolizován (3, 4). Vylučován je téměř výhradně glomerulární filtrací bez zapojení tubulárních procesů. Fosfomycin si v celém dávkovém spektru zachovává farmakokinetiku 1. řádu. Eliminační poločas se u zdravých dobrovolníků i pacientů pohyboval kolem 3 hodin (po parenterálním podání). Nicméně s ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu lze očekávat jeho významné změny v závislosti na glomerulární filtraci (3). Po perorálním podání bude rovněž biologický poločas prodloužen v důsledku

prodloužené absorpce (3). Distribuční objem u zdravých dobrovolníků odpovídal přibližně objemu extracelulární tekutiny (0,3 l/kg, resp. 0,2–0,4 l/kg) (3–5). Fosfomycin charakterizuje excelentní tkáňový průnik, je schopen přestoupit hematoencefalickou bariéru (dosahuje přibližně čtvrtinové resp. poloviční koncentrace v porovnání s plazmou, vyšší hodnoty bylo dosaženo při použití kontinuální infuze), dostupnost v cerebrospinálním moku pak roste u meningitid při rozvolnění tight junctions (5, 7, 8). Klinická data potvrzují účinnost fosfomycinu navzdory předpokladu, že dosažené koncentrace v mozkomíšním moku nemusí být dostatečně vysoké (4, 9, 10). Fosfomycin se také dostává do abscesů, nicméně dostupnost je závislá na permeabilitě stěny a vaskularizaci okolí (5). V anaerobních podmínkách *in vitro* také roste jeho efekt (5, 11).

Klasifikace intravenózního fosfomycinu z hlediska farmakokineticko-farmakodynamických (PK/PD) parametrů není jednoznačná, určitým vodítkem může být fakt, že pro jednotlivé patogeny budou PK/PD cíle rozdílné, dále je možné jejich přizpůsobení dle konkrétního pacienta a charakteru infekce (2–4, 11–15). PK/PD simulace publikované v posledních letech používaly jako cíl čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$), konkrétně > 40–50 % resp. > 70 % $T > MIC$, ovšem šlo o extrapolaci z PK/PD cílů jiných antibiotik (14–17). Druhým využívaným parametrem pak byl poměr plochy pod křivkou plazmatických koncentrací antibiotika k MIC (AUC/MIC) s cílovou hodnotou odlišnou pro jednotlivé patogeny (14, 15). Situaci stran PK/PD cíle dále jistě komplikuje i neshoda v hranicích citlivosti mezi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (3, 6, 12), kdy je ale zároveň třeba zdůraznit, že vydané hodnoty citlivosti se vztahují pouze k infekcím močového traktu (18, 19). Právě s ohledem na nedostatek dat o vztahu *in vitro* citlivosti a klinické účinnosti intravenózního fosfomycinu použitého v kombinační terapii nevydává EUCAST pokyny k testování citlivosti ani hraniční hodnoty jako přidané hodnoty ke kombinační léčbě zahrnující intravenózní fosfomycin (19). V otázce optimálního, a hlavně klinicky validovaného, PK/PD parametru, potažmo optimálního dávkovacího režimu

intravenózního fosfomycinu je tak nutné dojít ke konsenzu. Už dnes ale v rámci dávkování fosfomycinu může být preferováno častější podání před delšími dávkovacími intervaly, kdy tento postup bude reflektovat časovou závislost antimikrobiálního efektu při zachování podobné expozice (6, 15).

Indikace

Intravenózní fosfomycin jako rezervní antibiotikum by měl být používán pouze u dobře zvolené populace při selhání ostatních alternativ (20). Schválenými indikacemi jsou nozokomiální pneumonie, komplikované infekce močových cest a kůže a měkkých tkání, komplikované intraabdominální infekce, infekce kostí a kloubů, infekční endokarditida, bakteriální meningitida a bakteremie spojená s některou z výše uvedených infekcí (21). Fosfomycin by měl být podáván v kombinaci (15, 22). Důvodů pro kombinační terapii je několik:

- mechanismus účinku fosfomycinu a synergický efekt s karbapenemy (beta-laktamy obecně), vankomycinem či daptomycinem, s lipopeptidy, aminoglykosidy, či fluorochinolony,
- snížení potenciálu rychlého rozvoje rezistence,
- limitovaná účinnost vůči některým populacím bakterií. V kontextu stavů, kdy je fosfomycin zvažován (těžké až život ohrožující infekce), nemusí být jeho spektrum dostatečně široké. V monoterapii vykazuje fosfomycin účinnost pouze vůči infekcím *E. coli* vycházejícím z močového traktu; o účinnosti intravenózního fosfomycinu v monoterapii vůči jiným patogenům nemáme dostatek údajů (19).

Přehled klinických dat o účinnosti fosfomycinu v terapii různých infekcí způsobených multirezistentní *P. aeruginosa* podává Pipitone et al. (23), v terapii infekcí kostí a kloubů a infekcí centrálního nervového systému pak Tsegka et al. (10, 24). Klinická data tříděná po jednotlivých lokalizacích infekcí shrnuje Falagas et al. (5), po jednotlivých patogenech Trinh et al. (4).

Perorální fosfomycin-trometamol je indikovaný v monoterapii pro léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest, ev. jako

peroperační profylaxe při transrektální biopsii prostaty (25). Přehled klinických dat k perorálnímu fosfomycinu nabízí např. Michalopoulos et al. (26).

Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil fosfomycinu je velmi dobrý. Problematický je zejména vysoký obsah sodíku v intravenózní formě (320 mg sodíku na 1 g fosfomycinu, tj. při dávce 16–24 g/den jde o přívod 5,1–7,6 g sodíku). Rizikovou populací tak budou především pacienti se srdečním a renálním selháním, plicním edémem nebo jaterní cirhózou, případně pacienti s hypertenzí a preexistující hypernatremií a kriticky nemocní (6, 12). Vysoký obsah sodíku v samotné soli fosfomycinu je také důvodem doporučení pro používání 5% či 10% glukózy jako nosného roztoku infuze, i když ve fyziologickém roztoku má fosfomycin stejnou stabilitu (27). Osmigramová dávka fosfomycinu má být ředěna do 200 ml nosného roztoku, při třech denních dávkách by fyziologický roztok navýšil příjem sodíku přibližně o 2 g. Prodloužené a kontinuální infuze mohou lépe rozložit nálož sodíku v čase, nebo dokonce dosáhnout obdobné expozice fosfomycinu při použití nižší dávky. Redukce denní dávky fosfomycinu povede ke snížení příjmu sodíku. Negativní dopady hypernatremie v podobě prodloužené hospitalizace a pobytu na jednotce intenzivní péče publikovali Kollu et al. (28).

Nejčastějším nežádoucím účinkem intravenózně podávaného fosfomycinu je ale hypokalemie. Předpokládá se, že vlivem fosfomycinu stoupá exkrece draslíku v distálním tubulu (5). Na místě je tedy monitoring kalemie, případná substituce draslíku. I zde se nabízí otázka prodloužení infuze ve smyslu minimalizace negativního účinku na plazmatickou koncentraci draslíku. Účinnost tohoto postupu publikovali Florent et al. V uvedeném souboru pacientů byla hypokalemie zaznamenána u 33% pacientů při použití 30–60minutové infuze, zatímco u žádného pacienta při použití 4hodinové infuze (29).

Z dalších nežádoucích účinků je to pak bolest v místě aplikace, ev. tromboflebitida (29, 30). Tromboflebitida byla asociovaná s použitím kontinuální infuze, v reakci na to byla kontinuální infuze doplněna o souběžnou infuzi Ringer-laktátu (30). Zajímavé je, že

u fosfomycinu nebyl pozorován nefrotoxický potenciál (26).

Incidence nežádoucích účinků spojených s perorálním fosfomycin-trometamolem je rovněž nízká. Typicky jde o nezávažné gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, nauzea, bolesti břicha, dyspepsie) (26).

Dávkování, způsob podání

Doporučené dávkování intravenózního fosfomycinu pro děti starší 12 let (s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) a dospělé je 12–24 g/den rozdělených do 2–3 dílčích dávek. Při poklesu clearance kreatininu ≤ 40 ml/min je doporučena procentuální redukce dávky – při clearance kreatininu v rozmezí 31–40 ml/min je doporučena 30% redukce dávky, která by byla podána v případě normální renální funkce, při clearance kreatininu 21–30 ml/min je to 40% redukce, pro 11–20 ml/min je redukce 60% a při ≤ 10 ml/min má být podáno pouze 20% dávky (tj. 80% redukce). Vždy je ale doporučeno podat první dávku neredukovanou (21, 31).

Doporučená délka infuze je v rozmezí 15–60 minut dle dávky (tj. nejméně 15/30/60 minut pro 2g/4g/8g dávku) (21). Existují ale tendence délku infuze prodloužit, a to za účelem zvýšení účinnosti (především u infekcí způsobených gram-negativními multirezistentními patogeny, hlavně *P. aeruginosa*, jejímž PK/PD cílem se jeví $T > MIC$), ale i zvýšení bezpečnosti (viz výše) (8, 13, 16, 29). Antonello a kol. například navrhuje použití nasycovací dávky 8 g a poté 16–24 g/den v kontinuální infuzi pro terapii systémových infekcí, ihned ale dodávají, že je třeba režim přizpůsobit původci infekce, místě infekce a eliminačním funkcím pacienta (13). Podobné dávkování (nasycovací dávka 2–4 g a dále kontinuální infuze 16–24 g/den navrhuje španělské doporučené postupy pro terapii těžkých infekcí způsobených *P. aeruginosa* (32). Prodloužené a kontinuální podání navrhuje i Gatti et al. pro pacienty na kontinuální dialýze (continuous renal replacement therapy, CRRT) s reziduální funkcí ledvin či vysokou rychlostí průtoku dialyzačního roztoku (33). V případě abscesových ložisek se jeví jako vhodnější dosáhnout vyšší koncentrace než délky efektu; prodloužené a kontinuální infuze tak zde nemusí být optimální (13).

Stabilita fosfomycinu v roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C za ochrany před světlem (21). Z fyzikálně-chemického hlediska je použití prodloužené, resp. kontinuální infuze možné. Otázkou ale zůstává reálný klinický benefit, aktuálně jsou totiž dostupná pouze farmakokinetická data od zdravých dobrovolníků a simulovaná data (8, 16, 30).

V případě perorálního fosfomycinu je u akutní nekomplikované cystitidy jednorázově podána 3g dávka, v případě perioperační profylaxe je podána 3g dávka před a po výkonu. Optimálně je fosfomycin-trometamol podáván nalačno, neboť souběžný příjem stravy snižuje biodostupnost (25).

Použití u specifických populací

Kriticky nemocní

Pro populaci kriticky nemocných jsou typické změny distribučního objemu pro hydrofilní léčiva a variabilní glomerulární filtrace (v celém spektru, včetně akutního renálního selhání a augmentované renální clearance). Farmakokinetika fosfomycinu se v této populaci bude pochopitelně lišit. Popsán byl přibližně dvojnásobný distribuční objem (4, 7, 34). Nabízí se tak použití vyšších až maximálních dávek minimálně v počátku terapie (prvních 24–48 hodin), resp. nasycovací dávky, jak je tomu u jiných hydrofilních a relativně bezpečných antibiotik, s následnou redukcí dle clearance (15, 34).

Obézní pacienti

Dřívější studie ukazují, že u obézních pacientů je dosaženo jak nižší maximální koncentrace, tak nižší plochy pod křivkou reflektující vyšší distribuční objem i clearance. Ač je tedy fosfomycin hydrofilní léčivo, nabízí se použití vyššího dávkování minimálně v úvodu terapie k vysycení distribučního objemu podobně jako u kriticky nemocných (4). Dle populačního farmakokinetického modelu porovnávajícího obézní a neobézní pacienty neposkytovalo ani dávkování 8 g po 8 hodinách i. v. dostatečné koncentrace v čase (PK/PD cíl $T > MIC$), ani AUC (PK/PD cíl AUC/MIC) pro patogeny s hraniční citlivostí, pro dobře citlivé bakterie s $MIC \leq 16$ mg/l uvedené intermitentní dávkování dostatočovalo pro dosažení stanovených

PK/PD cílů u pacientů s clearance kreatininu ≤ 130 ml/min (14).

Novorozenci

Výhodou fosfomycinu je, že i v populaci novorozenců je jeho podání *on-label*, na rozdíl od řady novějších antibiotik (35). I tak je ale k dispozici omezené množství prací popisujících podání fosfomycinu novorozencům (9). Jeden z největších souborů (43 pacientů) nabízí Taylor et al. V kontextu novorozenců je nepochybně rizikový obsah sodíku v intravenózní formě, nicméně v uvedeném souboru nebyla významná toxicita zaznamenána (36). U novorozenců byl pozorován delší poločas fosfomycinu v porovnání s dospělými přičítaný především nevyzrálosti renálních funkcí a také většímu distribučnímu objemu (35). Držitel registrace doporučuje u novorozenců mladších 40 týdnů (součet gestačního a postnatálního věku) dávku 100 mg/kg/den rozdělenou do dvou dávek, pro novorozence ve věku 40–44 týdnů pak 200 mg/kg/den rozdělených do třech dílčích dávek (21). Při úpravě takto malých dávek je třeba započítávat významný vytěšňovací koeficient fosfomycinu.

Děti

Podobně jako u novorozenců je zde použít fosfomycinu *on-label* postupem. Souhrn údajů o přípravku uvádí dávku 200–300 mg/kg/den rozdělenou do třech dílčích dávek pro kojence (do 12 měsíců věku, 10 kg), resp. 200–400 mg/kg/den ve 3–4 dílčích dávkách pro děti do 12 let věku (40 kg) (21). Současně ale neuvádí žádné doporučení k úpravě dávky při snížení renálních funkcí (6, 21). Farmakokinetika fosfomycinu se u dětí významně neliší od dospělých, proto lze očekávat podobný přístup k redukci dávek při renální insuficienci (6). Traunmüller et al. doporučují na základě analýzy dosavadních farmakokinetických dat a odhadu dosažení PK/PD cíle (v tomto případě $T > MIC$) přehodnocení dávkovacích režimů pro děti prakticky všech věkových kategorií. Současné režimy nemusí zajistit dostatečné koncentrace pro

patogeny s $MIC \geq 32$ mg/l (17). Nicméně je třeba brát v úvahu, že jde o simulaci, která navíc stojí na nejednoznačně akceptovaném a extrapolovaném PK/PD cíli. Souhrn klinických zkušeností s použitím p.o. i i.v. fosfomycinu u dětí nabízí např. Tran (6).

Těhotné

Fosfomycin přestupuje placentární bariéru. Klinická data k použití fosfomycinu v těhotenství ale chybí (21). Fosfomycin-trometamol byl u těhotných dobře tolerován (37).

Kojící

Fosfomycin v malém množství přestupuje do mateřského mléka, ale díky vazbě s vápenatými ionty se nepředpokládá, že by se dobře vstřebával v gastrointestinálním traktu dítěte. Strava a kyselé prostředí rovněž absorpci limitují (38). Nicméně opatrnost je na místě, především u intravenózní formy produkující vyšší plazmatické koncentrace.

Metody náhradní funkce ledvin

Fosfomycin má velmi malou molekulu, minimální vazbu na plazmatické bílkoviny a poměrně malý distribuční objem, což dává naději na dobrou dialyzovatelnost. Předpoklad potvrzují již data publikovaná před 40 lety. Clearance tehdejších intermitentních eliminačních metod se pohybovala kolem 60 ml/min (39–41). Novějších dat reflektujících modernější dialyzační techniky je omezené množství, nicméně ukazují vyšší účinnost v odstraňování fosfomycinu (75 ml/min, 116 ml/min, 159,9 ml/min, 213,7 ml/min, resp. 169,1 ml/min) (41). Doporučení výrobce je tedy doplnit dávku 2 g fosfomycinu i.v. po každé dialýze, nabízí se ale myšlenka vyšší dosyovací dávky (21, 31, 41, 42). V případě CRRT se dávka fosfomycinu neliší od dávkování pro pacienty s normální funkcí ledvin (21, 31, 33). Pozorován byl prodloužený biologický poločas a s tím související vyšší expozice v porovnání s kriticky nemocnými bez CRRT (43). U pacientů s reziduální renální funkcí či při použití vyšší rychlosti průtoku dialyzačního

roztoku se nabízí použití prodloužené či kontinuální infuze (33).

V případě perorální lékové formy se podání u dialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min nedoporučuje (25, 31).

Augmentovaná renální clearance

S ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu lze augmentovanou renální clearance (kreatininová clearance ≥ 130 ml/min) považovat za rizikovou z hlediska selhání terapie. Simulace potvrzující tento předpoklad především u hraničně citlivých patogenů publikovali Busse a kol. Ani při dávce 8 g po 8 hodinách formou 30minutové infuze nelze očekávat dosažení stanovených PK/PD cílů (14).

Lékové interakce

S ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu jsou klinicky významné lékové interakce nepravděpodobné. Nabízí se pouze farmakodynamická interakce s dalšími léčivými snižujícími kalemii, ev. s digoxinem (5). Popisována je nezávažná léková interakce metoklopramidu a perorálního fosfomycinu vedoucí k redukci plazmatických a močových koncentrací fosfomycinu pravděpodobně v důsledku snížené absorpce při rychlejší motilitě gastrointestinálního traktu (26).

Závěr

Fosfomycin je baktericidní antibiotikum s širokým spektrem účinnosti, včetně ESBL produkujících kmenů, nízkou mírou zkřížené rezistence, dobrou tkáňovou distribucí a synergickým efektem s řadou antibiotik. Intravenózní fosfomycin je charakterizován nízkou incidencí nežádoucích účinků, z nichž nejčastější je hypokalemie. Pro ověření účinnosti, bezpečnosti a nastavení správné strategie dávkování jsou ale třeba kvalitní data z klinických studií, protože současná data vycházejí především z malých kohort a na nich vystavených simulací. Optimalizaci jeho použití v kontextu prevence rozvoje rezistence napomůže také shoda na hranicích citlivosti a definice PK/PD parametru.

LITERATURA

1. PubChem. Fosfomycin [Internet]. [citován 29. srpen 2024]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446987>.
2. Cao Y, Peng Q, Li S, et al. The intriguing biology and che-

- mistry of fosfomycin: the only marketed phosphonate antibiotic. RSC Adv. 2019;9(72):42204–42218.
3. Dijkmans AC, Ortiz Zacarías NV, Burggraaf J, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. Anti-

biotics (Basel). 2017;6(4):24.

4. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral Fosfomycin for the Treatment of Multidrug Resistant Bacterial Infections: The Rise of the Epoxide. Pharmacotherapy: The Journal

- of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019;39(11):1077-1094.
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321-347.
 6. Tran MT. New ways of using old antibiotics in pediatrics: Focus on fosfomicin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;43(7):705-712.
 7. Pfausler B, Spiss H, Ditttrich P, et al. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;53(5):848-852.
 8. König C, Martens-Lobenhoffer J, Czorlich P, et al. Cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin in patients with ventriculitis: an observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22:29.
 9. Lenzi A, Sacconi B, Di Gregorio M, et al. Fosfomicin-Containing Regimens for the Treatment of Central Nervous System Infections in a Neonatal Intensive Care Unit: A Case Series Study. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(7):667.
 10. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomicin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(7):657-668.
 11. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009;34(6):506-515.
 12. Candel FJ, David MM, López JB. New perspectives for reassessing fosfomicin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 1):1-7.
 13. Antonello RM, Di Bella S, Maraolo AE, et al. Fosfomicin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1117-1126.
 14. Busse D, Simon P, Petroff D, et al. High-Dosage Fosfomicin Results in Adequate Plasma and Target-Site Exposure in Morbidly Obese and Nonobese Nonhyperfiltration Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e02302-21.
 15. Rodríguez-Gascón A, Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomicin. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 1):19-24.
 16. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, et al. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016;50:23-29.
 17. Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, et al. A Reappraisal of Current Dosing Strategies for Intravenous Fosfomicin in Children and Neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(8):493-503.
 18. CLSI. MIC Breakpoint Table [Internet]. cit. 15-12-2024. Available from: https://clsi.org/media/wwfzvpd/part_b_clsi_vs_fda-breakpoints.xlsx.
 19. EUCAST. EUCAST guidance on use of fosfomicin i.v. breakpoints [on-line]. cit. 15-12-2024. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Use_of_fosfomicin_iv_breakpoints_General_advice_20240528.pdf.
 20. WHO. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book [Internet]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
 21. SÚKL. Fomicyt [on-line]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11675>.
 22. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 3:S37-62.
 23. Pipitone G, Di Bella S, Maraolo AE, et al. Intravenous Fosfomicin for Systemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(12):1653.
 24. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomicin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(1):33-43.
 25. SÚKL. Urifos [Internet]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/13159>.
 26. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis.* 2011;15(11):e732-739.
 27. Merative Micromedex® [Internet]. cit. 20-07-2023. Micromedex® Drug Interactions Results. Available from: <http://micromedex.fnusa.cz/micromedex2/librarian/PFDDefault/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
 28. Kollu K, Bas A, Gok F, et al. Effect of fosfomicin-induced hypernatremia on patients' hospital stay length and survival. *Ir J Med Sci.* 2024;193(5):2453-2459. doi: 10.1007/s11845-024-03718.
 29. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, et al. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2011;37(1):82-83.
 30. Al Jalali V, Matzneller P, Wulkersdorfer B, et al. Clinical Pharmacokinetics of Fosfomicin after Continuous Infusion Compared with Intermittent Infusion: a Randomized Crossover Study in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;65(1):e01375-20.
 31. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 5th ed. CRC Press; 2019 [citován 3. leden 2023]. Available from: https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The_Renal_Drug_Handbook_The_Ultimate.pdf.
 32. Mensa J, Barberán J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):78-100.
 33. Gatti M, Pea F. Antimicrobial Dose Reduction in Continuous Renal Replacement Therapy: Myth or Real Need? A Practical Approach for Guiding Dose Optimization of Novel Antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(10):1271-1289.
 34. Parker S, Lipman J, Koulenti D, et al. What is the relevance of fosfomicin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2013;42(4):289-293.
 35. Baltogianni M, Dermitzaki N, Kosmeri C, et al. Reintroduction of Legacy Antibiotics in Neonatal Sepsis: The Special Role of Fosfomicin and Colistin. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(4):333.
 36. Taylor CG, Mascarós E, Román J, et al. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomicin. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:310-314.
 37. Keating GM. Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951-1966.
 38. Lebedevs T. Fosfomicin and breastfeeding. *Aust Prescr.* 2020;43(4):113.
 39. Bouchet JL, Quentin C, Albin H, et al. Pharmacokinetics of fosfomicin in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol.* 1985;23(5):218-221.
 40. Dalet F, Bade G, Roda M. Pharmacokinetics of fosfomicin during hemodialysis. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:2106.
 41. Schmidt JJ, Bode-Böger SM, Wilhelmi M, et al. Pharmacokinetics and total removal of fosfomicin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(9):2673-2674.
 42. Gerecke LKV, Schmidt JJ, Hafer C, et al. Fosfomicin single- and multiple-dose pharmacokinetics in patients undergoing prolonged intermittent renal replacement therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(1):169-173.
 43. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):367-371.