

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