

## STAND VAN ZAKEN

# Fosfomycine, een oud antibioticum met nieuwe mogelijkheden

Anneke C. Dijkmans, Sander G. Kuiper, Jacobus Burggraaf, Johan W. Mouton, Erik B. Wilms, Daan J. Touw, Jasper Stevens, Cees van Nieuwkoop en Ingrid M.C. Kamerling

**Fosfomycine is een breed spectrum antibioticum dat oraal gebruikt wordt bij ongecompliceerde cystitis. Recent is de intraveneuze toedieningsvorm geregistreerd in Nederland.**

**Door het brede spectrum en de uitgebreide weefselpenetratie biedt fosfomycine kansen om te worden ingezet bij infecties van verschillende organen.**

**Infecties met multiresistente bacteriën zijn een dreigend gevaar voor de volksgezondheid. Veel van deze multiresistente bacteriën zijn gevoelig voor fosfomycine, waarmee fosfomycine een optie kan zijn in de behandeling van infecties met multiresistente bacteriën.**

**Over de farmacologische eigenschappen van fosfomycine is onvoldoende bekend om een goed doseringsschema op te kunnen stellen. Ook over de veiligheid van fosfomycine en de mate waarin dit middel verdragen wordt bij de behandeling van verschillende infecties is onvoldoende bekend.**

**Meer onderzoek is nodig voordat fosfomycine ingezet kan worden in de strijd tegen multiresistente bacteriën.**

Centre for Human Drug Research, Leiden.

Dr. A.C. Dijkmans, klinisch farmacoloog en arts-microbioloog  
(tevens: Albert Schweitzer ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie);

prof.dr. J. Burggraaf, arts-klinisch farmacoloog;

dr. J. Stevens, bioloog;

dr. I.M.C. Kamerling, medisch bioloog en klinisch farmacoloog,  
HAGA Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Den Haag.

Drs. S.G. Kuiper, aios interne geneeskunde; dr. C. van Nieuwkoop,  
internist-infectioloog en acuut geneeskundige.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en  
Infectieziekten, Rotterdam.

Prof.dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog (tevens: Radboudumc,  
afd. Medische microbiologie, Nijmegen).

Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

Dr. E.B. Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.

Rijksuniversiteit Groningen-Universitair Medisch Centrum  
Groningen, afd. Klinische Farmacie en Farmacologie, Groningen.

Prof.dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog en  
toxicoloog.

Contactpersoon: drs. A.C. Dijkmans (adijkmans@chdr.nl).

Een 73-jarige man werd opgenomen met het beeld van een urosepsis. Zowel de bloed- als urinekweek toonde een 'extended'-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-positieve *Escherichia coli* die alleen gevoelig was voor carbapenems, nitrofurantoïne en fosfomycine. Nadere urologische en radiologische diagnostiek toonden geen afwijkingen behalve benigne prostaathypertrofie. Hij kreeg meropenem i.v. gedurende 2 weken en herstelde hiermee volledig. Toen hij 6 weken later opnieuw een urosepsis met dezelfde verwekker had, herhaalden wij deze behandeling. Onder de werkdiagnose 'chronische bacteriële prostatitis' gaven wij aansluitend fosfomycine oraal 3 g per 3 dagen gedurende 3 maanden. Hiermee bleef hij klachtenvrij. Patiënt ontwikkelde 10 dagen na het staken van deze behandeling pollakiurie en dysurie als uiting van een cystitis. Een urinekweek toonde dezelfde multiresistente *E. coli*-stam als eerder. Daarop besloten wij opnieuw oraal fosfomycine te geven (3 g per 3 dagen), dit keer voor onbepaalde duur. Hij gebruikt dit nu ruim 6 maanden, is geheel klachtenvrij en geeft aan dat hij deze behandeling voorlopig niet wil stoppen.

**D**e Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft antibioticaresistentie aangemerkt als een van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid.<sup>1</sup> Er wordt intensief en continu onderzoek verricht om deze dreiging af te wenden. Omdat er nauwelijks nieuwe soorten antibiotica beschikbaar komen, wordt onderzocht of 'oude' antibiotica ingezet kunnen worden bij infecties met multiresistente bacteriën.

Resistentievorming veroorzaakt steeds vaker problemen in de gezondheidszorg. Patiënten moeten worden opgenomen als er geen oraal antibioticum meer beschikbaar is voor de behandeling van hun infectie. Ook in verpleeghuizen treden infecties met multiresistente bacteriën op. Dit verhoogt de morbiditeit en mortaliteit binnen deze kwetsbare groep patiënten. Kunnen 'oude' antibiotica voor deze groep een oplossing bieden?

Fosfomycine, een antibioticum dat werd ontdekt in 1969,<sup>2</sup> zou geschikt kunnen zijn bij de behandeling van infecties met multiresistente bacteriën. In dit artikel gaan wij in op het werkingsmechanisme van fosfomycine, de klinisch-farmacologische aspecten en de mogelijke toepassing van fosfomycine in de strijd tegen multiresistente bacteriën.

#### WERKINGSMECHANISME

Fosfomycine is een bactericide breedspectrumantibioticum dat geïsoleerd wordt uit *Streptomyces*-soorten.<sup>2</sup> Samen met de bètalactam- en glycopeptide-antibiotica behoort fosfomycine tot de groep van antibiotica die de celwandsynthese remmen. Binnen deze groep is fosfomycine uniek omdat het de celwandsynthese in een zeer vroege fase onomkeerbaar remt. Fosfomycine zorgt in het cytoplasma van een bacterie voor remming van het enzym enolpyruvyltransferase. Dit enzym is nodig voor de vorming van N-acetylmuraminezuur, een onderdeel van de bacteriecelwand. Door de remming van dit enzym wordt de celwandsynthese verstoord en treedt er lysis van de bacterie op.<sup>3</sup>

#### ANTIMICROBIËLE WERKING

Veel bacteriën zijn afhankelijk van N-acetylmuraminezuur voor de synthese van hun celwand. Dat maakt fosfomycine tot een breedspectrumantibioticum dat werkzaam is tegen zowel grampositieve als gramnegatieve bacteriën, waaronder stafylokokken, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*-species, *Serratia marcescens*, *Citrobacter*-species en *Salmonella typhi*.<sup>4</sup>

In vivo en in vitro vertoont fosfomycine activiteit tegen multiresistente bacteriën als *E. coli*, *K. pneumoniae* en *Enterobacter*-species, ook als deze bacteriën ESBL of carbapenemase produceren.<sup>5,6</sup> In deze studies lijkt meer dan 90% van deze bacteriën gevoelig te zijn voor fosfomycine.<sup>5,6</sup>

In vitro is synergie aangetoond in combinaties van fosfomycine met aminoglycosiden of bètalactam-antibiotica.<sup>7</sup> Mogelijk berust dit effect op inhibitie door verschillende antibiotica in de verschillende stappen van de celwandsynthese. Deze synergie is nog niet in vivo aangetoond en moet dus verder onderzocht worden.

#### TOEDIENINGSVORMEN

Aanvankelijk werd fosfomycine op de markt gebracht in de vorm van een calciumzout voor orale toediening en een dinatriumzout voor intraveneus gebruik. Later werd een tweede vorm voor de orale toediening van fosfomycine geïntroduceerd, het synthetisch geproduceerde fosfomycine-trometamol. In Nederland wordt voor een orale behandeling uitsluitend fosfomycine-trometamol gebruikt.

Tot voor kort was fosfomycine in Nederland alleen geregistreerd voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij vrouwen als een eenmalige orale dosis van 3 g.<sup>8</sup> De intraveneuze variant van fosfomycine is in andere Europese landen, zoals Spanje en Frankrijk, al langer geregistreerd voor de behandeling van wekedeleninfecties en sepsis. Recent is intraveneus fosfomycine-dinatrium ook geregistreerd in Nederland ter behandeling van bacteriëmie, osteomyelitis, nosocomiale infectie van de onderste luchtwegen en bacteriële meningitis.<sup>9</sup> Bijwerkingen van intraveneus fosfomycine zijn hypokaliëmie, irritatie op de injectieplaats, gastro-intestinale klachten, overvulling (door de intraveneuze toedieningsvorm) en leverenzymstoornissen.<sup>9</sup>

**TABEL 1** Doseringsadviezen voor fosfomycine bij orale en intraveneuze toepassing

medicatie	indicatie	dosering*
fosfomycine-trometamol	ongecompliceerde urineweginfectie bij niet-zwangere vrouwen	éénmalig 3 g oraal
fosfomycine-dinatrium	osteomyelitis	12-24 g i.v. per dag in 2-3 verdeelde doses
	gecompliceerde urineweginfecties	12-16 gram i.v. per dag in 2-3 verdeelde doses
	nosocomiale infecties van de onderste luchtwegen	12-24 gram i.v. per dag in 2-3 verdeelde doses
	bacteriële meningitis	16-24 gram i.v. per dag in 3-4 verdeelde doses

\* Doseringen zoals geadviseerd in de officiële registratietekst. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen adviseert dit middel alleen te gebruiken wanneer andere antibiotica niet werkzaam zijn.

**TABEL 2** Farmacologische eigenschappen van fosfomycine

eigenschap	fosfomycine-trometamol	fosfomycine-dinatrium
toedieningsweg	oraal	intraveneus
biologische beschikbaarheid; %	33-44 <sup>8</sup>	n.v.t.
halfwaardetijd; h	5,4 <sup>30,31</sup>	3,8 <sup>30,31</sup>
maximale plasmaconcentratie; mg/l	21,8-32,1 <sup>30,32</sup>	276-370 <sup>30,32</sup>
totale AUC; mg.h/l	145-193 <sup>30,32*</sup>	405-448 <sup>30,32†</sup>
renale excretie; %	40-50 na 48-72 h <sup>30</sup>	90 na 36-48 h <sup>30</sup>

AUC = 'area under the curve' van de geneesmiddelenconcentratiecurve.

\* AUC na fosfomycine-trometamol 3 g eenmalig per os.

† AUC na fosfomycine-dinatrium 50 mg/kg i.v.

De huidige adviezen voor de toediening en dosering van fosfomycine, zowel oraal als intraveneus, zijn weergegeven in tabel 1. Dit zijn de adviezen zoals die in de officiële registratietekst voor fosfomycine staan.<sup>8,9</sup>

#### FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN FOSFOMYCINE

Nadat fosfomycine oraal is ingenomen wordt het gedeeltelijk opgenomen vanuit het maag-darmkanaal; maagzuur katalyseert hydrolyse van fosfomycine, waardoor de biologische beschikbaarheid relatief laag is.<sup>10</sup> De biologische beschikbaarheid neemt af als het geneesmiddel met voedsel wordt ingenomen. Fosfomycine-trometamol is een alkalische verbinding die in mindere mate gehydrolyseerd wordt en daarom een hogere biologische beschikbaarheid heeft.<sup>8</sup> Tabel 2 geeft de farmacologische eigenschappen van fosfomycine weer.

Fosfomycine bindt nagenoeg niet aan plasma-eiwitten en ondergaat uitgebreide verdeling over meerdere weefsels.<sup>11</sup> Klinisch relevante concentraties worden niet alleen bereikt in plasma, maar zijn ook beschreven in weefsel van nieren, blaas, prostaat, longen, bot, ontstoken weefsel, hersen- en abscesvocht.<sup>12-17</sup> Na intraveneuze toediening van fosfomycine 8 g 3 dd zijn in de liquor cerebrospinalis concentraties gemeten van > 16 mg/l gedurende meer dan 90% van de tijd.<sup>12</sup> Ook bij patiënten met wekdeleninfecties of osteomyelitis heeft fosfomycine een hoge mate van penetratie in de aangedane weefsels.<sup>13,14</sup>

Fosfomycine wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd uitgescheiden in de urine na glomerulaire filtratie. Het verschil in halfwaardetijd tussen de intraveneuze en orale toediening kan verklaard worden door de langere absorptietijd van fosfomycine-trometamol. Doordat fosfomycine renaal geklaard wordt, kan de halfwaardetijd bij patiënten met nierfalen of dialyse oplopen tot 50 h.<sup>18,19</sup> Om deze reden moet de dosering van fosfomycine

bij patiënten met een nierfunctiestoornis worden aangepast.<sup>8,9</sup>

#### FARMACODYNAMIEK EN DOSERING

Om 'oude' antibiotica te herintroduceren als behandeling voor infecties met multiresistente bacteriën en optimaal te kunnen doseren per indicatie, is kennis van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen essentieel. Voor fosfomycine is deze kennis vooralsnog beperkt; er zijn onvoldoende gegevens uit preklinisch onderzoek en het is onbekend of de bactericide activiteit van fosfomycine concentratieafhankelijk dan wel tijdafhankelijk is.<sup>20</sup>

De bepaling van de activiteit van fosfomycine in het routinelaboratorium is niet eenvoudig. De standaardmethode die voor alle andere antibiotica gebruikt wordt, voldoet niet voor fosfomycine. Bepaalde automaten en gradiënttesten voor de gevoeligheidsbepaling zijn voor fosfomycine minder of niet betrouwbaar. Daarom voeren sommige routinelaboratoria geen of slechts een beperkte gevoeligheidsbepaling voor fosfomycine uit. Omdat in klinische en preklinische studies voor de gevoeligheidsbepaling verschillende methodes gebruikt zijn, zijn de resultaten ook moeilijk te vergelijken. Voor *E. coli* is agar-dilutie de methode van eerste keus om het resistentiepatroon te bepalen.<sup>21</sup> Bij gebruik van deze methode als referentiemethode zijn de afkapwaarden voor gevoeligheid < 32 tot < 64 mg/l; voor resistentie variëren de afkapwaarden van > 32 tot > 256 mg/l.<sup>5,21</sup>

Simulaties met populatie-farmacokinetische modellen voor fosfomycine, uitgaande van een minimale inhibitoire concentratie (MIC) van 8 mg/l, suggereren dat per dag 6-12 g fosfomycine-trometamol oraal nodig zou zijn om systemische infecties te behandelen (Ortiz Zacarías NV, et al., schriftelijke mededeling, 2017). Of dergelijke doseringen goed worden verdragen en veilig zijn is echter onbekend. Verder sluit deze berekening niet uit dat doseringen lager dan 6-12 g per dag toch voldoende effectief kunnen zijn bij diverse infecties, maar zoals hiervoor gezegd, door het gebrek aan kennis op het gebied van de farmacodynamiek kan het ook zijn dat hogere doseringen nodig zijn. Het is dus belangrijk eerst meer onderzoek te doen naar de farmacodynamische eigenschappen van fosfomycine, en vervolgens naar de optimale strategie voor orale dosering.

#### RESISTENTIEVORMING

Fosfomycine resistentie kan op 3 verschillende manieren optreden: door een mutatie in het gen voor het transporteiwit dat fosfomycine de cel in brengt, door een mutatie in het aangrijpingspunt van fosfomycine in de cel, of door inactivatie van het antibioticum.<sup>22</sup> *Enterobacteriaceae* ontwikkelen in vitro zeer snel resistentie tegen fosfomy-

**TABEL 3** Overzicht van studies naar de effectiviteit van fosfomycine bij infecties met multiresistente bacteriën

eerste auteur	opzet studie	aantal patiënten	therapie	soort bacterie	mortaliteit n/N (%)	klinisch herstel n/N (%)	microbiologisch herstel; n/N (%)
Michalopoulos <sup>24</sup>	prospectief, patiëntenserie	11	fosfomycine 4 g 4 dd i.v. met andere antibiotica	<i>K. pneumoniae</i>	2/11 (18,2)	niet bekend	niet bekend
Dinh <sup>25</sup>	prospectief, cohortstudie	116	fosfomycine 4 g 3-4 dd i.v. met andere antibiotica	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , MRSA, <i>Streptococcus spp.</i>	30/116 (25,9)	77/99 (77,0)	66/83 (79,5)
Florent <sup>33</sup>	retrospectief en prospectief, patiëntenserie	72	fosfomycine 4 g 3 dd i.v. met andere antibiotica	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	niet bekend	63/72 (87)	niet bekend
Apisarntharak <sup>24</sup>	retrospectief, patiëntenserie	49	fosfomycine i.v. met doripenem of colistine	<i>P. aeruginosa</i>	20/49 (40,8)	29/49 (59,2)	33/49 (67,3)
Pontikis <sup>35</sup>	prospectief, patiëntenserie	66	fosfomycine 16-24 g/dag, met andere antibiotica	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	18/48 (37,5)	26/48 (54,2)	27/48 (56,3)

cine, binnen 30-40 h, vooral bij blootstelling aan relatief te lage concentraties.<sup>23</sup> Gezien deze snel optredende resistentie in vitro is grote voorzichtigheid geboden bij toepassing van fosfomycine als monotherapie voor systemische infecties, zowel oraal als intraveneus, totdat onderzoek in vivo heeft aangetoond dat dit veilig en effectief is en er geen resistentie optreedt.

#### POTENTIËLE TOEPASSINGEN VAN INTRAVENEUS FOSFOMYCINE

Nu in Nederland recentelijk fosfomycine beschikbaar is gekomen voor intraveneuze toepassing, kunnen we dit antibioticum inzetten bij de behandeling van patiënten met een systemische infectie. Dankzij de goede weefselpenetratie is fosfomycine geschikt bij verschillende soorten infecties. Zo is dit middel een potentiële behandeling voor nosocomiale of recidiverende urineweginfecties die worden veroorzaakt door multiresistente bacteriën.

Vooral bij langdurig gehospitaliseerde, ernstig zieke patiënten zijn infecties door multiresistente gramnegatieve bacteriën, zoals ESBL- of carbapenemase-producerende bacteriën, een toenemend probleem. *Enterobacteriaceae* met dit resistentiepatroon zijn meestal nog gevoelig voor fosfomycine.<sup>24,25</sup> Volgens een literatuuroverzicht uit 2008 was fosfomycine effectief bij 84% (1349/1604) van de patiënten met een systemische infectie en herstelde 81,1% (1302/1604) van deze patiënten.<sup>26</sup>

De uitkomsten van recentere studies staan in tabel 3. In deze studies werden patiënten met verschillende infecties, onder andere longontsteking, bacteriëmie, intra-abdominale infectie of urineweginfectie, behandeld met

fosfomycine in combinatie met andere antibiotica. De studies zijn allemaal case series of cohortstudies. Ook wordt fosfomycine altijd in combinatie gebruikt met andere antibiotica, nooit als monotherapie. Deze studies zijn voornamelijk moeilijk te interpreteren vanwege het gebrek aan gerandomiseerde studies.

Momenteel wordt in Spanje de FOREST-studie uitgevoerd om bij patiënten met een urineweginfectie en een bacteriëmie door een ESBL-producerende *E. coli* de effectiviteit van fosfomycine te onderzoeken; in deze studie wordt intraveneus fosfomycine vergeleken met een carbapenem.<sup>27</sup>

#### POTENTIËLE TOEPASSINGEN VAN ORAAL FOSFOMYCINE

Gecompliceerde urineweginfecties met multiresistente bacteriën zijn een toenemend probleem, vooral in verpleeghuizen. Een effectieve orale behandeling voor deze infecties is vaak niet mogelijk. Toch zijn vooral multiresistente *Enterobacteriaceae* vaak nog gevoelig voor fosfomycine. Gebruik van dit middel in een schema met meerdere giften is een potentieel effectieve orale behandelingsoptie.<sup>28</sup> Dat geldt mogelijk ook voor de behandeling van patiënten met bacteriële prostatitis, zoals we zagen in de casus aan het begin van dit artikel; in tegenstelling tot fosfomycine penetreren veel antibiotica notoir slecht in de prostaat.<sup>29</sup>

Voor de toepassing van fosfomycine in een schema met meerdere giften ontbreekt echter de kennis over de optimale doseringen. Zoals gezegd suggereert een simulatie-model dat doseringen van 6-12 g per dag nodig zijn om

adequate serumspiegels te bereiken (Ortiz Zacarías NV, et al., schriftelijke mededeling, 2017), maar dit is niet in vivo aangetoond en zal verder moeten worden onderzocht.

## CONCLUSIE

Toenemende resistentie van verschillende bacteriën tegen antibiotica maakt het noodzakelijk om naast nieuwe ook langer bestaande antimicrobiële middelen te onderzoeken op werkzaamheid bij infecties met multiresistente bacteriën. Fosfomycine is een bestaand antibioticum dat de potentie heeft om infecties met multiresistente bacteriën te bestrijden. Omdat dit middel uitsluitend door renale klaring uit het lichaam verdwijnt zijn toediening in meerdere giften en dosering op geleide van de nierfunctie noodzakelijk.

Volgens de huidige inzichten kan een combinatietherapie van antibiotica met fosfomycine werkzaam zijn bij infecties van onder andere longen, weke delen, het centrale zenuwstelsel en bij systemische infecties. Er is echter nog onvoldoende bekend over de farmacodynamiek en de ontwikkeling van resistentie om fosfomycine intraveneus als monotherapie in te zetten als behandeling voor systemische infecties met multiresistente bacteriën. Ook is nog onbekend of een schema met meerdere orale giften van fosfomycine veilig en effectief is bij gecompliceerde urineweginfecties. Momenteel worden de verschillende doseringen en toepassingen van fosfomycine onderzocht; wanneer de resultaten daarvan bekend zijn zal dit antibioticum wellicht op grotere schaal in de praktijk kunnen worden gebruikt.

- **Fosfomycine is een antibioticum met een brede werking tegen bacteriën.**
- **Fosfomycine wordt momenteel in Nederland alleen gebruikt als therapie voor een ongecompliceerde cystitis.**
- **De meeste multiresistente bacteriën zijn gevoelig voor fosfomycine; met name bij infecties met multiresistente *Enterobacteriaceae* kan fosfomycine mogelijk ingezet worden.**
- **Fosfomycine kan mogelijk als therapie gebruikt worden bij infecties van urinewegen, bot, hersenvliezen, long en weke delen.**
- **Er is nog weinig bekend over de veiligheid van fosfomycine en de mate waarin het verdragen wordt bij de genoemde mogelijke toepassingen.**
- **Er is te weinig informatie over de farmacologische eigenschappen van fosfomycine om een optimaal doseringsschema op te kunnen stellen.**

Anneke C. Dijkmans en Sander G. Kuiper hebben evenredig bijgedragen aan dit manuscript en delen daarom het eerste-auteurschap.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 18 januari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D973

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D973**

## LITERATUUR

- 1 Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Genève: World Health Organization; 2014.
- 2 Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science*. 1969;166:122-3.
- 3 Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:127-42.
- 4 Barry AL, Fuchs PC. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin tromethamine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1235-8.
- 5 Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:439-43.
- 6 Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:43-50.
- 7 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.
- 8 Monuril, Samenvatting van de kenmerken van het product. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2016.
- 9 Fomicyt, samenvatting van de kenmerken van het product. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2015.
- 10 Bundgaard H. Acid-catalyzed hydrolysis of fosfomycin and its implication in oral absorption of the drug. *Int J Pharm*. 1980;6:1-9.
- 11 Kirby WMM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23(Suppl 1):141-51.
- 12 Pfausler B, Spiss H, Dittrich 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*. 2004;53:848-52.
- 13 Frossard M, Joukhadar C, Erovic BM, et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2728-32.
- 14 Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:574-8.

- 15 Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:995-8.
- 16 Sauermann R, Karch R, Langenberger H, et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomycin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4448-54.
- 17 Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis.* 2014;58:e101-5.
- 18 Bergan T. Pharmacokinetic comparison between fosfomycin and other phosphonic acid derivatives. *Chemotherapy.* 1990;36(Suppl 1):10-8.
- 19 Neuman M, Fluteau G. Blood and urinary concentrations of fosfomycin as a function of the renal function value. *Chemotherapy.* 1977;23(Suppl 1):196-9.
- 20 Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:506-15.
- 21 Bron: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017.
- 22 Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. *Antibiotics (Basel).* 2013;2:217-36.
- 23 Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, et al. Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5602-10.
- 24 Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:184-6.
- 25 Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:182-9.
- 26 Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1069-77.
- 27 Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, et al; FOREST Study Group. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5:e007363.
- 28 Seroy JT, Grim SA, Reid GE, Wellington T, Clark NM. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: a retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2563-8.
- 29 Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, et al. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis.* 2015;61(7):1141-3.
- 30 Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection.* 1990;18(Suppl 2):S65-9.
- 31 Borsa F, Leroy A, Fillastre JP, Godin M, Moulin B. Comparative pharmacokinetics of tromethamine fosfomycin and calcium fosfomycin in young and elderly adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:938-41.
- 32 Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy.* 1993;39:297-301.
- 33 Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:82-3.
- 34 Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:271-2.
- 35 Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:52-9.