

## Fosfomycin im 21. Jahrhundert: Ein Update

Friederike Traummüller<sup>2</sup>

Oskar Janata<sup>1</sup>, Christian Joukhadar<sup>2</sup>, Robert Krause<sup>3</sup>, Elisabeth Presterl<sup>4</sup>, Erich Schmutzhard<sup>5</sup>,  
Agnes Wechsler-Fördös<sup>6</sup>, Günter Weiss<sup>5</sup>, Christoph Wenisch<sup>7</sup>, Heinz Burgmann<sup>4</sup>, Wolfgang Graninger<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Sozialmedizinisches Zentrum Ost - Donauspital, Wien; <sup>2</sup>J&P Medical Research Ltd., Wien;

<sup>3</sup>Medizinische Universität Graz; <sup>4</sup>Medizinische Universität Wien; <sup>5</sup>Medizinische Universität Innsbruck;  
<sup>6</sup>Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; <sup>7</sup>Sozialmedizinisches Zentrum Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien;

<sup>8</sup>Karl Landsteiner Gesellschaft, Institut für Infektiologie, Wien

Fosfomycin (FOM) wurde erstmals 1969 aus Streptomyces isoliert [1]. Die einfache molekulare Struktur von FOM hemmt als „falsches Substrat“ ein wichtiges Enzym der bakteriellen Zellwandsynthese [2]. Zum Eintritt in die Bakterienzelle nutzt FOM zwei Transportsysteme, die jedoch nur in Anwesenheit von Zwischenprodukten der Glykolyse (Glycerin-3-Phosphat oder Glukose-6-Phosphat) aktiv sind [2, 3]. Diese Zwischenprodukte werden bei infektionsbedingter Lyse von Zellen freigesetzt.

### Antimikrobielle Wirkung von Fosfomycin

#### Mikrobiologie

Die antimikrobielle Aktivität von FOM umfasst ein breites Spektrum Gram-positiver und -negativer extrazellulärer Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, die meisten Enterobakterien u.a., einschließlich multiresistenter Stämme [4-22] (Tabelle 1). Bei der Kultur von Enterobakterien (vor allem *Escherichia coli*) werden innerhalb einer empfindlichen Bakterienpopulation häufig FOM-resistente Subpopulationen beobachtet (z.B. im Agardiffusionstest als überlebende Kolonien im Hemmhof) [23, 24]. Diesbezügliche Publikationen aus den 1970er Jahren [23, 24] begründeten die weit verbreitete Annahme, dass FOM nur in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht werden sollte, um resistente Populationen zu unterdrücken. Andererseits finden sich in der

Literatur Berichte über erfolgreiche ein- bis vierwöchige Monotherapien mit FOM bei Infektionen des Urogenitaltraktes, des Respirationstraktes und bei chronischer Osteomyelitis. In diesen Studien aus dem Zeitraum 1976-1989 gab es mit den damals üblichen Tagesdosen von 4-15 g eine relativ niedrige Rate an Resistenzentwicklung unter der Therapie (in 2-6% der Patienten), außer bei Erregern der Spezies *Pseudomonas*, *Klebsiella* oder *Enterobacter* [25]. Auch stiegen in Ländern, wo FOM seit rund 40 Jahren zugelassen ist, die Resistenzraten *in vivo* nicht in jenem Ausmaß an, das von den *in-vitro*-Daten zu erwarten gewesen wäre [25]. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bestimmte Resistenzmechanismen (Modifikation der Enzyme der Zellwandsynthese oder der Transportsysteme, die FOM zum Eintritt in das Bakterium nutzt) bei manchen Gram-negativen Bakterien zu Lasten der Nährstoffaufnahme, des Wachstums und/oder der Adhäsionsfähigkeit an Epithelien gehen („*cost of biological fitness*“) [25, 26]. Daher scheinen zumindest bei immunkompetenten Patienten kleine FOM-resistente Subpopulationen innerhalb einer empfindlichen Hauptpopulation nicht von klinischer Relevanz zu sein.

Führende Fachgesellschaften haben den Therapien gegen Gram-negative Bakterien, die *extended-spectrum betalactamase* (ESBL), Metallobetalaktamasen oder Carbapenemasen bilden, höchste Priorität eingeräumt. Tatsächlich hat sich das Vorkommen solcher Isolate zwischen 2005 und 2009 in vie-

**Tabelle 1:** Minimale Hemmkonzentrationen von FOM für die wichtigsten bakteriellen Infektionserreger (*in vitro*; Agar- oder Mikrodilutionsmethode mit 25-50 mg/l Glucose-6-Phosphat) in Ländern mit Zulassung für FOM bzw. FOM-Trometamol. Gemäß Definition der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) werden Staphylokokken und Enterobakterien mit einer MIC von ≤32 mg/l als „empfindlich“ eingestuft [6].

Erreger	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> (mg/l)	Land, Publikationsjahr [Ref.]
<b>Gram-positiv</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1/2 4/16 <sup>a</sup> 8/16 4/16	Deutschland, 1979 [4] Österreich, 1984 [5] USA, 2005 [14] Europa, 2013 [6]
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	4/128 <sup>a</sup> 4/16 8/16 2/4	Österreich, 1984 [5] Deutschland, 2003 [7] USA, 2005 [14] USA, 2014 [9]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/32 8/>265 8/128	Schweden, 1983 [10] Österreich, 2007 [11] Europa, 2013 [6]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8/16 8/16	Schweden, 1983 [10] Europa, 2013 [6]
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	32/64 32/64	Österreich, 1999 [12] Taiwan, 2011 [8]
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	32/64 64/64	Österreich, 1999 [12] Taiwan, 2011 [8]
<b>Gram-negativ</b>		
<i>Escherichia coli</i>	0,5/1 0,5/1 2/8 4/16 0,75/1,5	Deutschland, 1979 [4] USA, 1999 [13] Spanien, 2004 [15] Europa, 2013 [6] USA, 2014 [9]
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	1/4 2/4 0,25/16	Spanien, 2006 [16] Canada, 2013 [17] China, 2015 [18]
<i>Escherichia coli</i> (Ertapenem-resistent)	1/16	China, 2011 [19]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32/128 16/64 32/>128 16/64	Deutschland, 1979 [4] Schweden, 1983 [10] Spanien, 2004 [15] Europa, 2013 [6]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	8/32	Spanien, 2006 [16]
<i>Serratia marcescens</i>	4/16	Europa, 2013 [6]
<i>Citrobacter freundii</i>	0,125/0,25	Europa, 2013 [6]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/32 64/128 64/128 64/128	Deutschland, 1979 [4] Schweden, 1983 [10] Taiwan, 2011 [8] Europa, 2013 [6]

<sup>a</sup>MIC<sub>95</sub>;

MSSA, MRSA: Methicillin-sensitive bzw. -resistente Stämme von *Staphylococcus aureus*; ESBL: Positiv für *extended-spectrum betalactamase*; MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>: 50. und 90. Perzentile der MICs des getesteten Keimkollektivs; VRE: Vancomycin-resistente Stämme von *Enterococcus*.

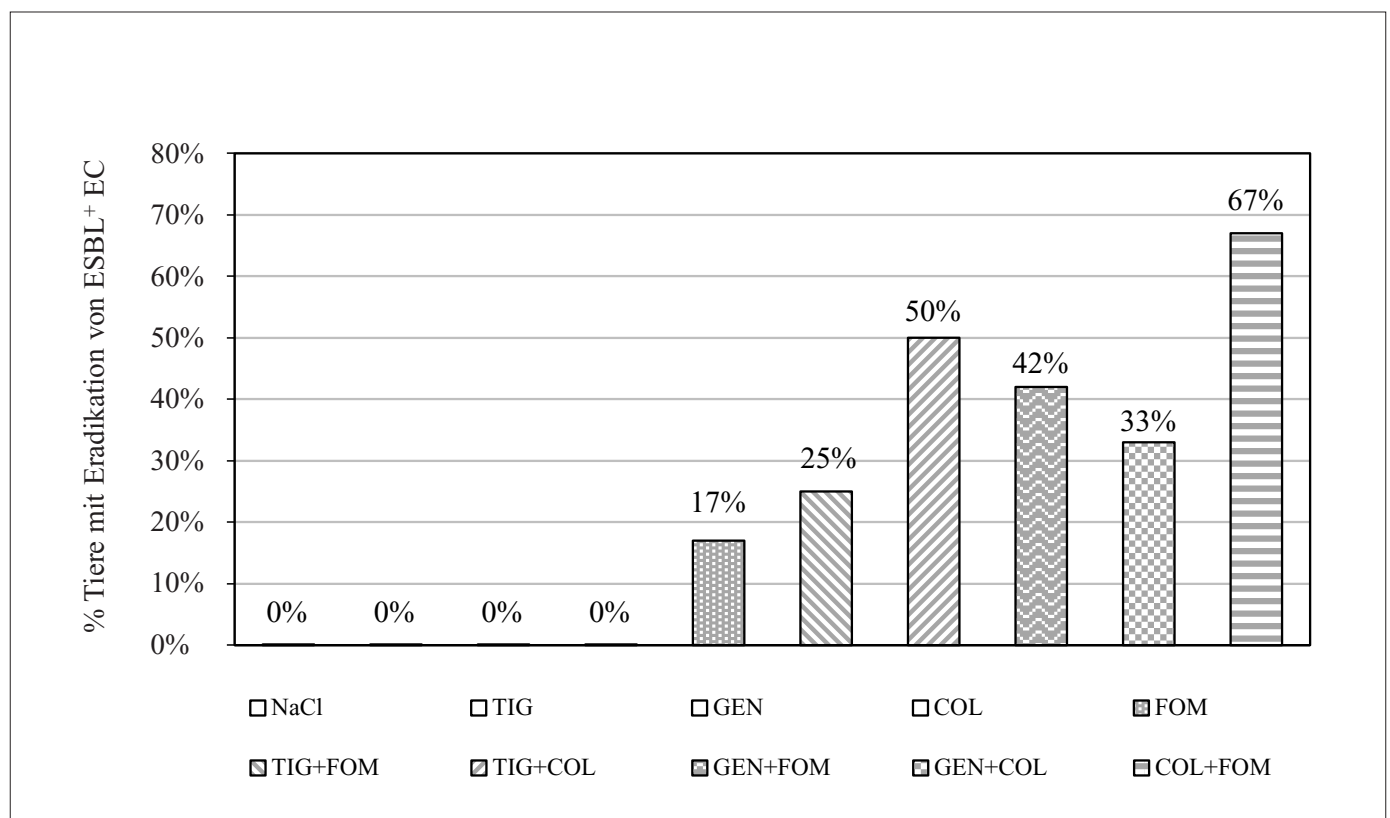
len Ländern mehr als verdoppelt [27, 28, 29]. In Ländern mit hohen Verschreibungszahlen von FOM treten innerhalb der ESBL-Produzenten gelegentlich FOM-resistente Stämme auf. Beispielsweise berichten systematische Übersichtsarbeiten aus Griechenland und Spanien (2005-2010) von FOM-Resistenzraten von 0-14% in ESBL<sup>+</sup> *Escherichia coli*, 0-42% in ESBL<sup>+</sup> *Klebsiella pneumoniae* und bis 17% in Metallobetalaktamase-produzierenden *Enterobacteriaceae* [16, 21, 28, 30, 31, 32]. Die Häufigkeit von Vertretern der Familie der *Enterobacteriaceae*, die sowohl ESBL als auch Carbapenemasen bilden, nimmt regional ebenfalls zu [19, 33]. Diese multiresistenten Erreger erwiesen sich noch in rund 50-95% als empfindlich gegenüber FOM [19, 21, 33, 34, 35]. Studien berichten über Therapieerfolge mit den Kombinationen FOM-Tigecyclin oder FOM-Colistin bei Infektionen mit ESBL<sup>+</sup> und/oder Carbapenem-resistenten Stämmen von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii* [36, 37, 38].

### Biofilm

Biofilme entstehen, wenn sich Mikroorganismen an Grenzflächen mit einer Hülle aus Biopolymeren umgeben, in der sie in einer Art metabolischem Ruhezustand nur schlecht von

Immunmediatoren und exogenen Substanzen angreifbar sind [39, 40]. Typische Biofilm-assoziierte Infektionen sind Katheter- und Prothesen-assoziierte Infektionen, Osteomyelitis, Endokarditis, chronisch rezidivierende HWIs, chronische Wundinfektionen und bronchopulmonale Infektionen bei Zystischer Fibrose. Zur Hemmung bzw. Abtötung eines Bakteriums im Biofilm ist im Allgemeinen eine bis 1000-fach höhere lokale Konzentration eines Antibiotikums, als zur Hemmung und Abtötung desselben Erregers in planktonischer Form, nötig [41, 42]. *In-vitro*- und *in-vivo*-Experimente ergaben jedoch, dass die Aktivität von FOM bei manchen ESBL<sup>+</sup> *Escherichia coli*-, *Klebsiella pneumoniae*- und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Isolaten für Biofilm- und planktonische Kulturen meist gleich ist [36, 42, 43]. FOM behindert die Adhäsion von Uropathogenen an Harnwegsepithelien [25, 26] und reduziert die Dicke von Biofilmen [44]. Daher kam es in klinischen und experimentellen Biofilmen durch MRSA, ESBL<sup>+</sup> *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus pseudointermedius* zu einer Verstärkung der Wirkung von Rifampicin, Tigecyclin, Colistin und Clarithromycin, wenn diese Substanzen mit FOM kombiniert wurden [36, 43, 44] (Abb. 1).

**Abbildung 1:** Eradikation von ESBL<sup>+</sup> *Escherichia coli* (EC)-Biofilmen durch verschiedene Antibiotika und deren Kombinationen in einem Tiermodell der Fremdkörperinfektion (12 Meerschweinchen pro Therapiearm). Die minimalen Hemm- und bakteriziden Konzentrationen (MIC/MBC) für den Erreger für FOM, Tigecyclin, Gentamicin und Colistin waren 0,12/0,12; 0,25/32; 2/8 und 0,25/0,5 mg/l (nach Corvec et al., 2013 [36]).



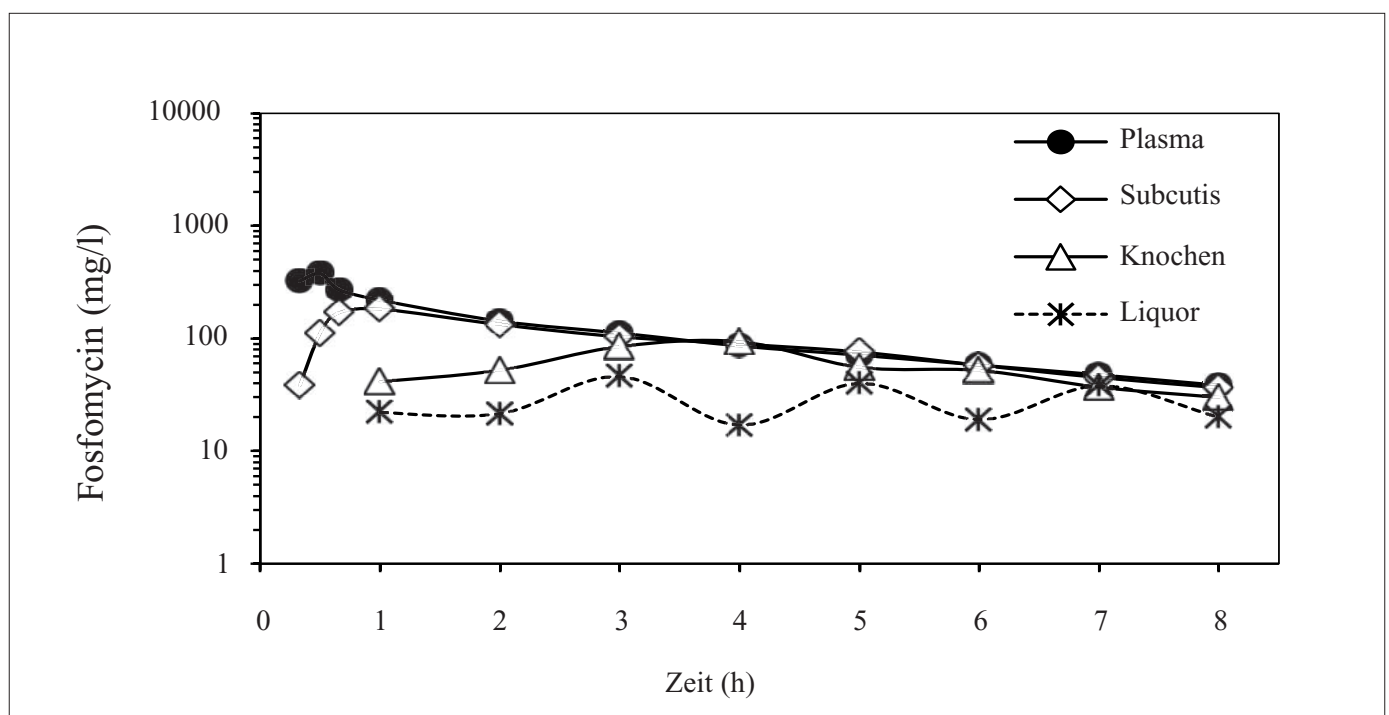
FOM: Fosfomycin 150 mg/kg; COL: Colistin 15 mg/kg; GEN: Gentamicin 10 mg/kg;  
TIG: Tigecyclin 10 mg/kg (alle Antibiotika 2 x tgl. intraperitoneal)

## Pharmakokinetik

Das Natriumsalz von FOM wird intravenös verabreicht. Für die orale Behandlung von unkomplizierten Infektionen des weiblichen unteren Harntraktes steht FOM als FOM-Trometamol (auch: FOM-Tromethamin) zur Einmaldosierung zur Verfügung. Hier macht man sich trotz der geringen oralen Bioverfügbarkeit von 32-54% die Tatsache zunutze, dass FOM zu nahezu 100% unverändert über die Nieren ausgeschieden wird [45]. In renal gesunden Patienten zeigt FOM eine Eliminations-Halbwertszeit von 2-3 Stunden [45, 46]. FOM erreicht in Geweben und Knochen hohe Konzentrationen. Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass sich die interstitiellen Konzentrationen von FOM in Weichgeweben und Knochen je nach dem Grad der Durchblutung innerhalb von 0,5-3 h an die Plasmakonzentrationen angleichen und die minimalen Hemmkonzentrationen (MICs) der wichtigsten bakteriellen Erreger überschreiten [46, 47, 48, 49, 50]. Auch im Liquor und Hirngewebe werden mit Standarddosierungen effektive Konzentrationen erreicht [51, 52, 53] (Abb. 2). Lediglich der Übertritt vom Plasma in die Peritonealhöhle ist aus ungeklärten Gründen nicht verlässlich gewährleistet. Deshalb wird die Behandlung einer Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis mit FOM nicht empfohlen, es sei denn FOM wird dem Dialysat zugesetzt [54].

Die derzeitige intravenöse Standarddosis von FOM-Natrium ist 2 x 8 g oder 3 x 4-5 g (in Europa existieren unterschiedliche Dosisstärken). Das Hochdosisschema von 3 x 8 g wird für schwere bzw. lebensbedrohliche Infektionen empfohlen.

**Abbildung 2:** Konzentrations-Zeit-Profile nach einer intravenösen Einzeldosis von 8 g FOM-Natrium in Plasma, subkutanem Fettgewebe, Metatarsalknochen (Spongiosa) und Liquor bei Patienten mit diabetischer Fußinfektion (n=9) bzw. bakterieller Ventrikulitis (n=6). Die Fluktuationen im Liquor waren durch die Probenentnahmetechnik bedingt (nach Schintler et al., 2009 [48] und Pfausler et al., 2004 [55]).



Zahlreiche *in-vitro*-Experimente gaben Hinweise darauf, dass die antibakterielle Wirkung von FOM zeitabhängig ist, d.h. durch ein im Plasma bzw. Gewebe möglichst lang andauerndes Überschreiten der MIC des Infektionserregers optimiert werden kann („Zeit über der MIC“ [T > MIC]) [39, 55]. Die Gruppe um VanScoy kam in einer rezenten *in-vitro*-Studie zum Schluss, dass die T > MIC nur dann mit der bakteriellen Absterberate gut korreliert, wenn die MIC der resistenten Subpopulation („RIC“) zur Berechnung herangezogen wird. Da aber meist nur die MIC der Hauptpopulation bekannt ist, sei der Quotient aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und der MIC ( $AUC_{0-24h}/MIC$ ) der geeignetere Parameter zur Dosisoptimierung [56]. Entsprechende Zielwerte müssen jedoch noch definiert und klinisch untermauert werden.

Die hohe chemisch-physikalische Stabilität von FOM [57] würde auch die kontinuierliche Infusion, eine für die Intensivmedizin interessante Form der Verabreichung, erlauben. Damit ließe sich eine effektive Plasmakonzentration durch eine wesentlich niedrigere Tagesdosis bzw. Natriumbelastung aufrechterhalten. Studien dazu stehen jedoch noch aus.

### Pharmakokinetik unter Nierenersatztherapie

Aufgrund der Kleinheit und Hydrophilie des Moleküls und der praktisch fehlenden Bindung an Plasmaproteine [58] wird FOM in auf Diffusion und auf Konvektion basierenden Nierenersatzverfahren mit einer Halbwertszeit von 4-6 h eliminiert [59, 60, 61, 62, 63]. Allerdings sind die verfügbaren Stu-

dienergebnisse, die fast alle aus den Jahren zwischen 1977 und 1985 stammen, nur bedingt auf den heutigen technischen Stand der Nierenersatzverfahren übertragbar. Unter kontinuierlichen Verfahren (veno-venöse Hämofiltration, Hämodiafiltration) gilt jedoch eine intravenöse tägliche Dosis von 2 x 4-8 g FOM als effektive und sichere Empfehlung [63]. Bei der klassischen intermittierenden Hämodialyse im anurischen Patienten genügt eine intravenöse Einzeldosis von 2 g FOM nach Ende der Dialyse, um im interdialytischen Intervall einen ausreichend hohen Plasmaspiegel aufrecht zu halten [61]. Für neuere Verfahren, z.B. die SLE(D)D (*slow low-efficient daily dialysis*), gibt es noch keine publizierten Daten.

## Sicherheitsprofil

FOM ist eine gut verträgliche Substanz. Die wichtigsten der bisher beobachteten Nebenwirkungen und Häufigkeiten sind in Tabelle 2 aufgelistet. Bei intravenöser Gabe ist die Hypernatriämie und damit verbundene Hypokaliämie durch den Natriumgehalt von 14,5 mmol pro g FOM-Natrium das häufigste Problem (bis 26% der Behandlungen) [64, 65, 66]. Daher sollte der Elektrolytstatus während der Behandlung mit FOM-Natrium engmaschig überwacht werden. Durch die

Natriumbelastung kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und zur Bildung von Ödemen kommen.

## Indikationen

### Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Allgemein wird der oralen Behandlung mit einer Einzeldosis von 5,6 g FOM-Trometamol (entspricht 3 g FOM) bei unkomplizierten Infektionen des unteren Harntraktes erwachsener Frauen klinische Wirksamkeit in rund 76-94% der Fälle bescheinigt [67, 68, 69]. FOM-Trometamol wird in internationalen Richtlinien auch für Schwangere mit asymptomatischer Bakteriurie oder unkomplizierter Zystitis empfohlen [70, 71]. Sie ist ähnlich sicher und erfolgreich wie die 3-5-tägige Gabe eines Standard-Betalaktams (klinische Heilung 79% versus 78-86%, Keimeradikation 92-95% versus 80-95%) [67, 68, 70]. Bei klinischem Ansprechen wird die Kontrolle der Kultur als nicht notwendig erachtet [72].

Zwei Arbeitsgruppen verabreichten im Rahmen von Pilotstudien bei Infektionen der unteren Harnwege statt einer Einzeldosis je eine Dosis von 3 g FOM am Tag 1, 3 und 5 (*off-label*). In den beiden Studien aus der Türkei wurde in insge-

**Tabelle 2:** Unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit FOM (nach persönlicher Erfahrung der Autoren und Übersichtsarbeiten von Florent et al., 2011 [64], Iarikov et al., 2015 [66]).

Event	Häufigkeit		
	Intravenöses FOM-Natrium	Orales FOM-Trometamol	Vergleichsantibiotika <sup>1</sup>
Hypokaliämie	bis 26%	0	0
Hypernatriämie	1-6%	0	0
Hypertonie	6%	0	<0,5%
Ödeme (nicht-allergisch)	bei Prädisposition	0	<0,5%
Akutes Nierenversagen	4%	0	4%
Allergische Hautreaktionen	2%	<0,5%	3-9%
Gastrointestinale Störungen	1%	6,5%	3-6%
Blutbildveränderungen	≤1%	0	≤1%
Abnorme Leberwerte	1%	0	1%
Kopfschmerzen, Schwindel	<0,5%	<0,5%	<0,5%
Vaginitis	<0,5%	0,5%	1%
Periphere Phlebitis	≤1%	–	<0,5%

<sup>1</sup>Amoxicillin, Flucloxacillin, Cephalosporine, Clindamycin, Gentamicin, Amikacin, Fluorchinolone, Nitrofurantoin, Metronidazol; FOM: Fosfomycin.



samt 79 Patienten beiderlei Geschlechts (19-85 Jahre) mit nichtfieberhaften unteren HWIs durch ESBL<sup>+</sup> *Escherichia coli* klinische Effektivität in 78 bzw. 94% und Keimeradikation in 59 bzw. 79% erreicht [73, 74]. In der multizentrischen Studie aus China mit ähnlichem Patientenkollektiv (die Harnwegspathogene wurden in dieser Publikation nicht näher spezifiziert) wurde in 63% der Patienten klinische, und in 84% mikrobiologische Heilung erzielt [75]. Die Gabe alle 48 Stunden ist möglich, da 24-48 Stunden nach einer Dosis effektive Wirkstoffkonzentrationen (>120 mg/l) im Harn gemessen werden können [45].

### **Komplizierte Harnwegsinfektionen und Prophylaxe**

Als „kompliziert“ bezeichnet man Harnwegsinfektionen (HWIs) bei Mitbeteiligung des Nierenbeckens (Pyelonephritis), Steinleiden, lokalen Tumoren, anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntraktes. Intravenöses FOM ist die Formulierung der Wahl bei komplizierten HWIs. Für die Erstlinientherapie von komplizierten HWIs durch ESBL<sup>+</sup> Gram-negative Pathogene ist derzeit die Klasse der Carbapeneme der Goldstandard [27, 74]. Die Behandlung einer komplizierten HWI muss je nach zugrundeliegender Pathologie interdisziplinär geplant werden.

Von einer rezidivierenden HWI wird gesprochen, wenn je nach Autor mindestens 3 Episoden in 6 Monaten oder 4 Episoden in 12 Monaten auftreten. Rudenko et al. verglichen in einer randomisierten Studie (2005) orales FOM-Trometamol (3 g alle 10 Tage über 6 Monate) versus Placebo bei rezidivierender unkomplizierter unterer HWI (n=317). Die Autoren fanden eine signifikant niedrigere Rate an HWI-Episoden pro Patienten-Jahr (0,14 versus 2,97; P<0,001), sowie eine längere Dauer bis zum ersten Rezidiv (38 versus 6 Tage; P<0,01) [76]. Diese Werte sind durchwegs vergleichbar mit denen anderer von der Europäischen Vereinigung der Urologen (EUA) zur Langzeitprophylaxe empfohlenen Substanzen (Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol, bei speziellen Indikationen auch orale Cephalosporine und Fluorchinolone), die jedoch meist täglich eingenommen werden müssen [76, 77, 78].

Im Rahmen einer transrektalen Prostatabiopsie kann mit einer präoperativen oralen Verabreichung von 3 g FOM (der optimale Zeitpunkt ist 1-4 h vor dem Eingriff) die Rate der post-interventionellen HWIs im Vergleich zu Fluorchinolonen deutlich gesenkt werden (febrile HWIs: 5% versus 21-74%; afebrile HWIs: 8% versus 16-76%) [79, 80]. Allerdings wurden mit dieser Formulierung in der äußersten Zone der Prostata nur mäßige Spitzenkonzentrationen um 4 mg/l erzielt [79], so dass stattdessen eine intravenöse Einmaldosis von 4-8 g (100% Bioverfügbarkeit) überlegenswert wäre. Die Kombination von FOM mit Metronidazol eignet sich gut für die perioperative Prophylaxe bei urologischen oder ausgedehnten abdominalen Eingriffen bei Risikopatienten (Infektion oder Kolonisation durch multiresistente Erreger in der Anamnese), wo sie in randomisierten Studien anderen Kom-

inationen hinsichtlich der Prävention infektiöser Komplikationen überlegen war [81].

### **Abszesse**

In bakteriellen Abszessen wird häufig eine polymikrobielle aerob-anaerobe Flora gefunden. Wann immer möglich sollte eine antimikrobielle Therapie adjuvant zu einer Drainage oder chirurgischen Entfernung des Abszesses verabreicht werden. Die ausgezeichnete Gewebepenetration von FOM und seine Stabilität bei niedrigem pH prädestinierten FOM als wertvollen Bestandteil einer antimikrobiellen Therapie. Pharmakokinetische Modelle auf Basis von Spiegelbestimmungen *in vivo* zeigten, dass mit einer Tagesdosis von 24 g (8 g alle 8 h) im Inhalt von Weichteilabszessen mittlere Konzentrationen erreicht werden können, die auch für weniger empfindliche Erreger ausreichend sind [82]. Unterschiede in der Dicke der Abszessmembran und im Durchmesser des Abszesses bedingen jedoch eine hohe Variabilität in den Spitzenkonzentrationen von FOM und der Zeit bis zu ihrem Erreichen.

Kusachi et al. behandelten 104 Patienten mit erfolglos vorbehandelten, dränierten Abszessen des Bauchraumes mit einer besonderen Art der Kombinationstherapie. FOM wurde hier zweimal täglich, jedoch immer 1 h vor dem jeweils anderen Antibiotikum verabreicht („*time-lag combination therapy*“) [83], um den „wegbereitenden“ Effekt von FOM in Biofilmen zu nutzen. Diese Strategie erwies sich mit einer (retrospektiv erhobenen) klinischen Erfolgsrate von 91/104 (87,5%) als insgesamt äußerst erfolgreich. In 63/73 (86,3%) Patienten mit *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) normalisierten sich Körpertemperatur und Leukozytenzahl innerhalb von 7 Tagen.

### **Implantatinfektionen und Endokarditis**

Biofilme auf Implantaten (Gelenkprothesen, Schrittmachersonden, Zentralvenenkatheter, mechanische Herzklappen, etc.) werden häufig durch koagulase-negative Staphylokokken verursacht. Diese sind oft nur mäßig empfindlich oder resistent gegenüber FOM [14, 22, 84]. *Staphylococcus epidermidis*, der häufigste Vertreter, konnte in experimentellen Biofilmen nur durch therapeutisch kaum erreichbare lokale Konzentrationen von FOM und anderen Antibiotika (≥ 32-fache MIC) beeinflusst werden [84]. FOM soll daher bei Implantatinfektionen erst nach Keim- und gegebenenfalls Empfindlichkeitsnachweis zum Einsatz kommen. Zusätzlich wird in den meisten Fällen ein Debridement bzw. ein Austausch des Implantats notwendig sein.

Auch bei Endokarditis bilden Biofilme auf den natürlichen oder mechanischen Herzklappen ein Reservoir für Erreger, die von dort in die Blutbahn streuen können. FOM zeigte bei operierten Patienten eine gute Penetration in das Klappenewebe (ca. 60% der Plasmakonzentration nach 60-120 min) [85]. In publizierten Fallserien sprachen Patienten mit Rechts-herzendokarditis durch Methicillin-sensitive und -resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme nach erfolgloser Monothe-

rapie mit Glycopeptiden oder Daptomycin gut auf eine Kombination von FOM mit Daptomycin (in einer suprathérapeutischen Dosis von 10 mg/kg) oder Imipenem an [86, 87].

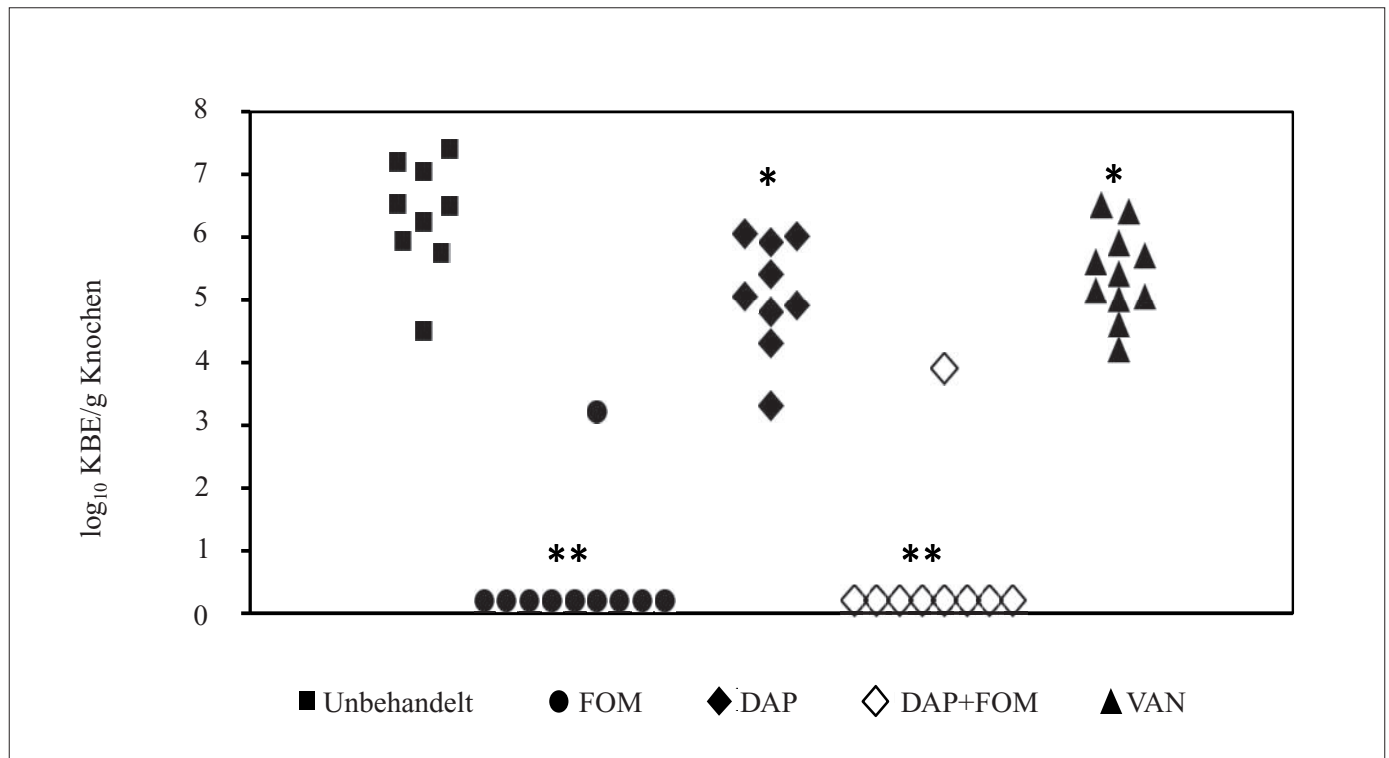
### Diabetisches Fußsyndrom

Bei chronischen diabetischen Fußulzera kann die Unterscheidung zwischen bakterieller Kolonisation und Infektion Schwierigkeiten bereiten. Die therapeutische Entscheidung wird durch die Beurteilung nach etablierten Symptomen-Scores (z.B. PEDIS oder *Diabetic Foot Infection Wound Score* der amerikanischen Fachgesellschaft für Infektionskrankheiten) und Bildgebung unterstützt [88]. Wenn Wundmaterial nach sorgfältiger Reinigung und Debridement steril aus tieferen Gewebsschichten gewonnen wird, ist die daraus kultivierte Flora gegenüber einem oberflächlichen Abstrich wesentlich aussagekräftiger (64% versus 23% Konkordanz mit den Erregern im darunterliegenden Knochengewebe) [89, 90]. Ist eine antimikrobielle Therapie indiziert, kommt FOM wegen seines breiten Aktivitätsspektrums und seiner guten Gewebe- und Biofilmgängigkeit, eventuell in Kombination mit anderen Antibiotika, in Frage. Die Knochenkonzentrationen nach 3 x täglicher intravenöser Verabreichung von 50-100 mg/kg FOM deckten eine Vielzahl in Frage kommender Erreger (überwiegend Gram-positive Kokken, aber

auch Gram-negative Bakterien und Mischinfektionen) sicher ab [48, 49, 89] (Abb. 2).

Die Wirksamkeit von FOM in Knochengewebe ist tierexperimentell gut belegt. In Ratten mit Osteomyelitis durch MRSA führte FOM zu einer Eradikation der Keime im Knochen in 9 von 10 Tieren. Mit den Vergleichssubstanzen Vancomycin und Daptomycin gelang lediglich eine signifikante Reduktion der Keimzahlen um 1,5-2 log<sub>10</sub>-Stufen gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe [91, 92] (Abb. 3). Stengel et al. (2005) beschrieben 52 Patienten mit tiefen bis in Knochen oder Gelenke reichenden diabetischen Fußulzera, die mit FOM behandelt wurden (in 42% als Zweitlinientherapie, meist in Kombination mit einem Betalaktam, Ciprofloxacin, Clindamycin oder Meropenem). In 13 Patienten (25%) wurde eine klinische Heilung erzielt, 31 weitere Patienten (60%) konnten mit einer deutlichen klinischen Besserung entlassen werden. Bei 48 Patienten (92%) konnte die drohende „große“ Amputation (definiert als Amputation proximal der Chopart'schen Linie) abgewendet werden [93].

**Abbildung 3:** Reduktion der Keimzahl von MRSA (Klinikisolat) in experimenteller Osteomyelitis in Ratten nach vierwöchiger Behandlung (nach Pöpll et al., 2011 [91] und 2014 [92]). Die Abbildung vereint Daten aus zwei separaten Studien mit identem experimentellem Design. Die MICs des Erregers für FOM, Daptomycin und Vancomycin waren 0,5; 0,25 und 1,5 mg/l. Das Startinokulum betrug  $2 \times 10^6$  bis  $1 \times 10^7$  Keime.



KBE: Koloniebildene Einheiten; DAP: Daptomycin 60 mg/kg 1 x tgl. s.c.; FOM: Fosfomycin 75 mg/kg 1 x tgl. intraperitoneal; VAN: Vancomycin 50 mg/kg 2 x tgl. intraperitoneal

\* $P \leq 0,002$  versus unbehandelte Gruppe; \*\* Eradikation der Keime aus dem Knochen

### **Spondylodiszitis**

Eine Spondylitis oder Spondylodiszitis kommt nach operativen Eingriffen an der Wirbelsäule oder im Rahmen von hämatogener Streuung vor. Risikofaktoren sind intravenöser Drogenabusus, Diabetes und Leberzirrhose. Eine zu spät behandelte Spondylodiszitis kann mit einer schweren Komplikation, zum Beispiel einem sub- oder epiduralen Empyem mit Querschnittssymptomatik, einer septischen Venenthrombose im Spinalkanal oder, bei entsprechender Lokalisation, mit einem Pleuraempyem oder Psoasabszess einhergehen. FOM eignet sich hier als empirische Erstlinientherapie, die mit anderen gut gewebeängigen und gegen Staphylokokken wirksamen Antibiotika kombiniert werden kann [94]. Ziel muss jedoch der Erregernachweis mittels CT-gezielter Punktion sein, da selten auch Enterokokken, Gram-negative Keime, *Acinetobacter spp.* und *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden [95, 96, 97].

### **Bakterielle Infektionen des Zentralnervensystems**

Die unter dem Begriff Blut-Hirnschranke zusammengefassten mikroanatomischen Barrieren sind bei bakterieller Meningitis gestört und dann von Antibiotika besser penetrierbar. Die häufigsten Erreger, Pneumo- und Meningokokken sowie *Haemophilus influenzae*, sind in Europa hervorragend empfindlich gegenüber Betalaktamen. Betalaktame können die Bluthirnschranke sowohl in der Akut- als auch in der Erholungsphase ausreichend durchdringen [98]. Daher sollte intravenöses FOM eher für die empirische Therapie bei einer nosokomialen Ventrikulitis bzw. Ventrikulomeningitis vorbehalten bleiben [51], da hier die Wahrscheinlichkeit von multiresistenten Erregern (z.B. MRSA) erhöht ist. Bei *low grade* Meningitiden, wie sie nicht selten von Staphylokokken verursacht werden, ist wegen der relativ geringen Zellzahl die Konzentration von Glycerin- oder Glucose-Phosphat im Liquor möglicherweise zu gering, um die volle antimikrobielle Aktivität von FOM zu induzieren [99, 100]. H. Tritthart berichtete 1987 vom erfolgreichen perioperativen Einsatz von intravenösem FOM bei Abszessen des Gehirns oder Rückenmarks, wo im Abszessinhalte ähnlich hohe Konzentrationen wie im Serum gemessen wurden, und in 24 von 25 Fällen eine mikrobiologische Heilung erzielt werden konnte [52]. Auch die Liquorshunt-Infektion ist ein Einsatzgebiet für hochdosiertes FOM [55].

### **Fazit und Ausblick**

FOM ist durch seine hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften und Verträglichkeit, und seine Aktivität auch gegen multiresistente Erreger einzigartig unter den antimikrobiellen Wirkstoffen. Kein anderes Antibiotikum ist hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik so gut definiert wie FOM. Bei Infektionen mit multiresistenten Erregern stellt FOM oft die letzte Therapieoption dar. Allerdings wurde intravenöses FOM in vielen Studien als Teil einer antimikrobiellen Kombinationstherapie verwendet, so

dass eine definitive Aussage über die Monotherapie mit FOM nicht möglich ist. Derzeit findet FOM-Natrium zunehmend auch internationale Beachtung. Zulassungen in Ländern außerhalb Europas (z.B. in den USA), und mehr Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von FOM aus multizentrischen, kontrollierten Studien werden in näherer Zukunft erwartet. Die günstige Resistenzsituation und die bisherige Datenlage zu FOM selbst in schwierigen kritischen Situationen könnten Prädiktoren für einen weltweiten Einsatz dieser Substanz sein.



## Literatur:

1. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, et al. Fosfonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969; 166: 122-3.
2. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann NY Acad Sci* 1974; 235: 364-86.
3. Andrews JM, Baquero F, Beltran JM, et al. International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12: 357-61.
4. Grimm, H. In vitro investigations with fosfomycin in Mueller-Hinton agar with and without glucose-6 phosphate. *Infection* 1979; 7: 256-259.
5. Graninger W, Leitha T, Havel M, Georgopoulos A. In vitro activity of fosfomycin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection* 1984; 12: 293-5.
6. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST). Fosfomycin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0, February 15th, 2013. Available at: <http://www.eucast.org/documents/rd/> (last access: 11. March 2016).
7. Scholz H, Mehl M, Seifert H, Grabein B. In-vitro Aktivitäten von Fosfomycin und weiteren Antibiotika gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolaten aus drei Regionen Deutschlands. *Chemother J* 2003; 12: 106-8.
8. Lu CL, Liu CY, Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Turnidge JD, Hsueh PR. Antimicrobial susceptibilities of commonly encountered bacterial isolates to fosfomycin determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4295-301.
9. Sells N, Chastain D, Swiatlo A. *Oxford Journals, Medicine & Health, Open Forum Infectious Diseases* 2014; 1 (Suppl 1): S367.
10. Forsgren A, Walder M. Antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 467-71.
11. Kratzer C, Rabitsch W, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E. In vitro activity of daptomycin and tigecycline against coagulase-negative staphylococcus blood isolates from bone marrow transplant recipients. *Eur J Haematol* 2007; 79: 405-9.
12. Allerberger F, Klare I. In-vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 211-7.
13. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 137-40.
14. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4210-9.
15. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gomez-Garcés JL, Alos JJ. In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1090-4.
16. De Cueto M, Hernandez JR, Lopez-Cerero L, et al. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Enferm Infecc Mikrobiol Clin* 2006; 24: 613-6.
17. Karlowsky JA, Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, Zhanel GG. In Vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(2): 1252-6.
18. Li Y, Zheng B, Li Y, Zhu S, Xue F, Liu J. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Mechanisms of Fosfomycin Resistance in Clinical *Escherichia coli* Isolates in Mainland China. *PLoS One* 2015; 10: e0135269.
19. Hsu M, Liao C, Liu C, Yang C. In vitro susceptibilities of clinical isolates of ertapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae to nemonoxacin, tigecycline, fosfomycin and other antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* March 2011; 37 (3): 276-278.
20. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Exp Opin Invest Drugs* 2009; 18: 921-44.
21. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multi-drug resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 240-3.
22. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 497-9.
23. Tsuruoka T, Yamada Y. Characterization of spontaneous fosfomycin (phosphonomycin)-resistant cells of *Escherichia coli* B in vitro. *J Antibiot* 1975; 28: 906-11.
24. Dulaney EL, Ruby CL. In vitro development of resistance to fosfomycin. *J Antibiot* 1977; 30: 252-61.
25. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, et al. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 255-68.
26. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, et al. In vitro activity of fosfomycin against Gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 53-59.
27. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70: 313-33.
28. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2459-63.
29. Zilberberg MD, Shorr AF. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 940.
30. Díaz MA, Hernandez JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Bano J, Pascual A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: second multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 503-10.
31. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 546-53.
32. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, Pérez-Vázquez M, Alcaraz M, García-Cobos S, Campos J. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-

- ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomicin. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 712-7.
33. Pogue JM, Marchaim D, Abreu-Lanfranco O, et al. Fosfomicin activity versus carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant Enterococcus, Detroit, 2008-10. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013; 66: 625-7.
34. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multi-drug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5744-8.
35. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin 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.
36. Corvec S, Furustrand Taffin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin and gentamicin against extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1421-7.
37. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin 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.
38. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5598-601.
39. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F. In vitro activity of fosfomicin in combination with various anti-staphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 209-17.
40. Fuente-Nunez C, Reffuveille F, Fernandez L, Hancock REW. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 1-10.
41. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1771-6.
42. Bandeira M, Carvalho PA, Duarte A, Jordao L. Exploring dangerous connections between *Klebsiella pneumoniae* biofilms and healthcare-associated infections. *Pathogens* 2014; 3: 720-31.
43. Mihailescu R, Furustrand Taffin U, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. High activity of fosfomicin and rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2547-53.
44. DiCicco M, Neethirajan S, Weese JS, Singh A. In vitro synergism of fosfomicin and clarithromycin antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *BMC Microbiology* 2014; 14: 129.
45. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53: 637-56.
46. Frossard M, Joukhadar C, Erovcic BM, et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomicin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2728-32.
47. Joukhadar C, Klein N, Dittrich P et al. Target site penetration of fosfomicin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1247-52.
48. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, et al. High fosfomicin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 574-8.
49. Legat FJ, Maier A, Dittrich P et al. Penetration of fosfomicin into inflammatory lesions in patients with cellulitis and diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 371-4.
50. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, et al. Extracellular concentration of fosfomicin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 995-8.
51. Kuhnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomicin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection* 1987; 15: 422-4.
52. Tritthart H. Fosfomicin in cerebral and spinal abscesses. In: Guggenbichler JP (ed.). *New aspects for treatment with fosfomicin*. Springer, Wien, 1987; 58-6.
53. Trummer M, Eustacchio S, Unger F. Prognose und Therapie posttraumatischer intrakranieller Abszesse und Empyeme. *Acta Chir Austriaca* 1999; 1: 32-5.
54. Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B, Wenisch JM, Zeitlinger M, Vychytil A, Jaeger W, Boehmdorfer M, Reznicek G, Burgmann H. Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomicin in automated peritoneal dialysis patients without peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3992-5.
55. Pfäusler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 848-52.
56. VanScoy BD, McCauley J, Ellis-Grosse E, Olanrewaju O, Bhavnani SM, Forrest A, Ambrose PG. Exploration of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for Fosfomicin Efficacy Using an In Vitro Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7170-7.
57. Li L, Chen X, Dai X, Chen H, Zhong D. Rapid and selective liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for the determination of fosfomicin in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 856: 171-7.
58. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 141-51.
59. Dalet F, Bade G, Roda M. Pharmacokinetics of fosfomicin during hemodialysis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl 1): 210-6.
60. Revert L, López J, Pons J, Olay T. Fosfomicin in patients subjected to periodic hemodialysis. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl 1): 204-9.
61. Bouchet JL, Quentin C, Albin H, Vinçon G, Guillon J, Martin-Dupont P. Pharmacokinetics of fosfomicin in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1985; 23: 218-21.
62. Fernandez Lastra C, Mariño EL, Dominguez-Gil A, Tabernero JM, Grande Villoria J. Pharmacokinetics of phosphomicin during haemofiltration. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 477-80.
63. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, Guttman C, Zeitlinger M, Joukhadar C, Dittrich P, Thalhammer F. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 367-71.

64. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 82-3.
65. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, Mestres CA, Suárez C, Pare JC, Tubau F, Garcia de la Mària C, Marco F, Carratalà J, Gatell JM, Gudiol F, Miró JM; FOSIMI Investigators. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105-12.
66. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomycin use: Review of the literature and analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther* 2015; 4: 433-58.
67. Keating GM. Fosfomycin 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: 1951-66.
68. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1862-77.
69. 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.
70. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-20.
71. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044: Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (2010). Abrufbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044l\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2010-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2010-abgelaufen.pdf) (derzeit in Überarbeitung).
72. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328-34.
73. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 62-5.
74. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother* 2010; 22: 355-7.
75. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, Yang B, Niu YJ, Wang Y, Shi BK, Yang WM, Zhao XK, Gao XF, Chen M. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open* 2013; 3: e004157.
76. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 420-27.
77. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. European Association of Urology. Guidelines on urological infections. Limited update, March, 2013. Abrufbar unter: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/18\\_Urological-infections\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf). (letzter Zugriff: 4.3.2016)
78. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer H, Weidner W, Naber KG, Piechota H. Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen. *Urologe* 2011; 50: 1248-56.
79. Rhodes NJ, Gardiner BJ, Neely MN, Grayson ML, Ellis AG, Lawrentschuk N, Frauman AG, Maxwell KM, Zembower TR, Scheetz MH. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2068-73.
80. Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int* 2012; 89: 439-44.
81. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069-77.
82. Sauer mann 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.
83. Kusachi S, Nagao J, Saida Y, Watanabe M, Okamoto Y, Asai K, Nakamura Y, Enomoto T, Arima Y, Kiribayashi T, Watanabe R, Saito T, Uramatsu M, Sato J. Antibiotic time-lag combination therapy with fosfomycin for postoperative intra-abdominal abscesses. *J Infect Chemother* 2011; 17: 91-6.
84. Hajdu S, Lassnigg A, Graninger W, Hirschl AM, Presterl E. Effects of vancomycin, daptomycin, fosfomycin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Orthop Res* 2009; 27: 1361-5.
85. Achatzy R, Daschner F, Pittlik N, Bartels F. Penetration of fosfomycin into heart valves, subcutaneous and muscle tissue of patients undergoing open heart surgery. In: *New aspects for treatment with fosfomycin*. 1987, pp 99-104 (Springer Verlag, ISBN: 978-3-211-81986-9).
86. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, Giddey M, Armero Y, Pericàs JM, Cervera C, Mestres CA, Almela M, Falces C, Marco F, Moreillon P, Moreno A; Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-5.
87. Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, Mestres CA, Suárez C, Pare JC, Tubau F, Garcia de la Mària C, Marco F, Carratalà J, Gatell JM, Gudiol F, Miró JM; FOSIMI Investigators. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105-12.
88. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E, Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-73.
89. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJ. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in



- diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 546-50.
90. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, Cordonnier M, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 57-62.
91. Poepl W, Tobudic S, Lingscheid T, Plasenzotti R, Kozakowski N, Lagler H, Georgopoulos A, Burgmann H. Daptomycin, fosfomycin, or both for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an experimental rat model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4999-5003.
92. Poepl W, Lingscheid T, Bernitzky D, Schwarze UY, Donath O, Perkmann T, Kozakowski N, Plasenzotti R, Reznicek G, Burgmann H. Efficacy of fosfomycin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5111-6.
93. Stengel D, Görzer E, Schintler M, et al. Second-line treatment on limb-threatening diabetic foot infections with intravenous fosfomycin. *J Chemother* 2005; 17: 527-35.
94. Stöckl B, Schmutzhard E. Antimikrobielle Therapie der Spondylodiszitis – Überlegungen zur Optimierung. *Chemother J* 2005; 14: 11-5.
95. Desoutter S, Cottier JP, Ghout I, Issartel B, Dinh A, Martin A, Carlier R, Bernard L, Duration of Treatment for Spondylodiscitis Study Group. Susceptibility pattern of microorganisms isolated by percutaneous needle biopsy in non-bacteremic pyogenic vertebral osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7700-6.
96. Sipahi OR, Kahraman H, Mermer S, Pullukcu H, Tasbakan M, Arda B, Yamazhan T, Yurtseven T, Aydemir S, Ulusoy S. Tigecycline in the management of post-neurosurgical spondylodiscitis: a review of eight cases. *Int J Infect Dis* 2014; 23: 16-9.
97. Yoon YK, Jo YM, Kwon HH, Yoon HJ, Lee EJ, Park SY, Park SY, Choo EJ, Ryu SY, Lee MS, Yang KS, Kim SW. Differential diagnosis between tuberculous spondylodiscitis and pyogenic spontaneous spondylodiscitis: a multicenter descriptive and comparative study. *Spine J* 2015; 15: 1764-71.
98. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 93-117.
99. Beer R, Helbok R, Lackner P, Broessner G, Schmutzhard E, Pfausler B. Comment on: Cerebrospinal fluid impairs antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2058-9.
100. Matzneller P, Burian A, Zeitlinger M, Saueremann R. Understanding the Activity of Antibiotics in Cerebrospinal Fluid in vitro. *Pharmacology* 2016; 97: 233-44.

---

*www.antibiotikamonitor.at*

---

**Korrespondenzadresse:**

Christian Joukhadar, MD  
J&P Medical Research Ltd.  
A-1190 Wien, Mooslackengasse 17,  
Tel: +43 1 8760432-17  
E-Mail: christian.joukhadar@jp-medical-research.com

Die vorliegende Publikation wurde unterstützt durch einen „unrestricted Grant“ der  
**ASTROPHARMA** unter der Schirmherrschaft der **ÖGACH**

**Impressum:**

Herausgeber und Medieninhaber: Hasel Druck & Verlag GmbH, Medizinische Publikationen, 1090 Wien, Garelligasse 2  
Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich: Dr. Friederike Traummüller (J&P Medical Research Ltd., Wien)

Chefredakteur: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger, Karl Landsteiner Gesellschaft, Institut für Infektiologie, Wien  
E-Mail: wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at

Redaktionssekretariat: Hasel Druck & Verlag GmbH, Medizinische Publikationen, 1090 Wien, Garelligasse 2

Grundlegende Richtung: Die grundlegende Richtung des Ärztefortbildungsbriefes besteht in der Information der Ärzte über medikamentöse Therapie.

Gesamtherstellung: Hasel Druck & Verlag GmbH, 1090 Wien, Garelligasse 2, Telefon (+43 1) 408 30 82  
E-Mail: druckerei\_hasel@aon.at, www.antibiotikamonitor.at