

Antibakteriyel Direnç Ortamında FOSFOMİSİN

Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA

Çukurova Ünv. Tıp Fak

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

KLİMİK 9-12 mart 2022

Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany

Elisabeth Meyer^{a,*}, Petra Gastmeier^a, Maria Deja^b, Frank Schwab^a

International Journal of Medical Microbiology 303 (2013) 388



aeruginosa but not for *K. pneumoniae* and *A. baumannii*. Imi, imipenem resistant; KLE, *K. pneumoniae*; ACI, *A. baumannii*; PAE, *P. aeruginosa*.

Country	Epidemiological stage for the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae				Change in epidemiological stage 2015–18
	2010 [11]	2013 [9]	2014–15 [8]	2018	
Albania	NA	2a	1	1	→
Austria	0	2b	2b	2b	→
Belgium	2b	3	4	4	→
Bosnia and Herzegovina	1	1	1	2b	↑
Bulgaria					
Croatia					
Cyprus					
Czech Repu					
Denmark					
Estonia					
Finland					
France					
Germany					
Greece					
Hungary					
Iceland					
Ireland					
Italy					
Kosovo ^b					
Latvia					
Lithuania					
Luxembourg					
Malta					
Montenegro					
The Netherl					
North Mace					
Norway					
Poland					
Portugal					
Romania					
Serbia					↑
Slovak Rep					→
Slovenia					↓
Spain	2b	3	4	4	→
Sweden	2a	2b	2a	2b	→
Turkey	NA	2a	5	5	→
United Kingdom ^c	2b	3	3	3	→

• 2018 yılı itibarı ile 37 ülkenin hepsinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* bildirilmiştir.

• 2015 'den 2018 yılına KRE oranları

✓ 11 ülkede arttı.

✓ 25 ülkede benzer oranlar

✓ Sadece bir ülkede alınan önlemler ile oran azaldı.



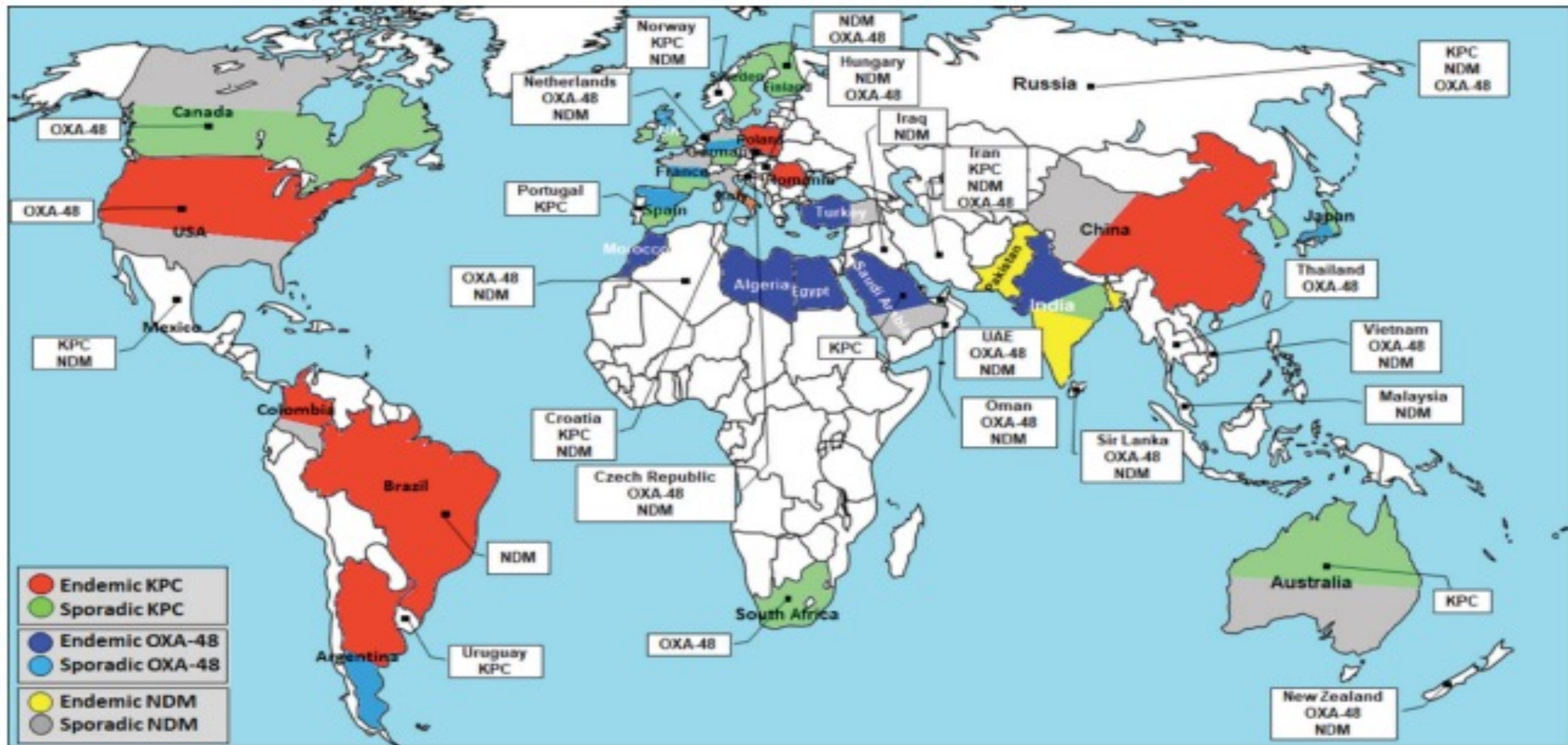
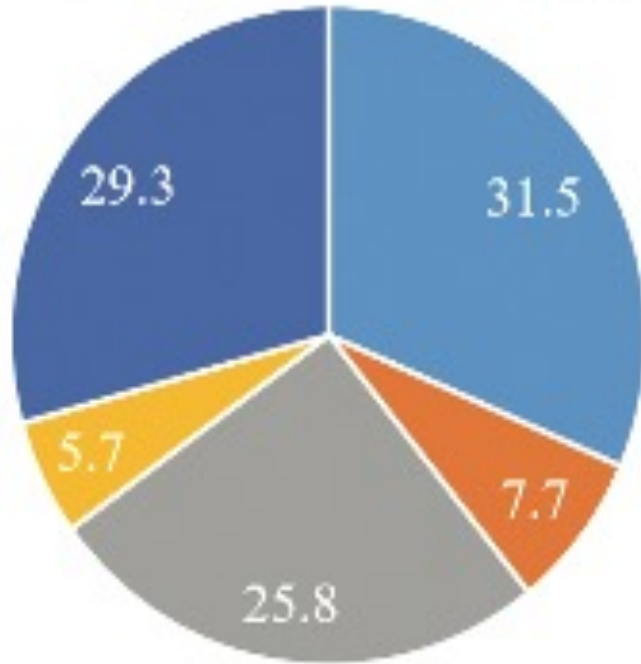


Figure 1 - Worldwide distribution of the most clinically important carbapenemase genes (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM), and oxacillinase-48 (OXA-48)). Carbapenemases listed in white rectangles have been recently recorded.

CR *K. pneumoniae* (n = 1203)

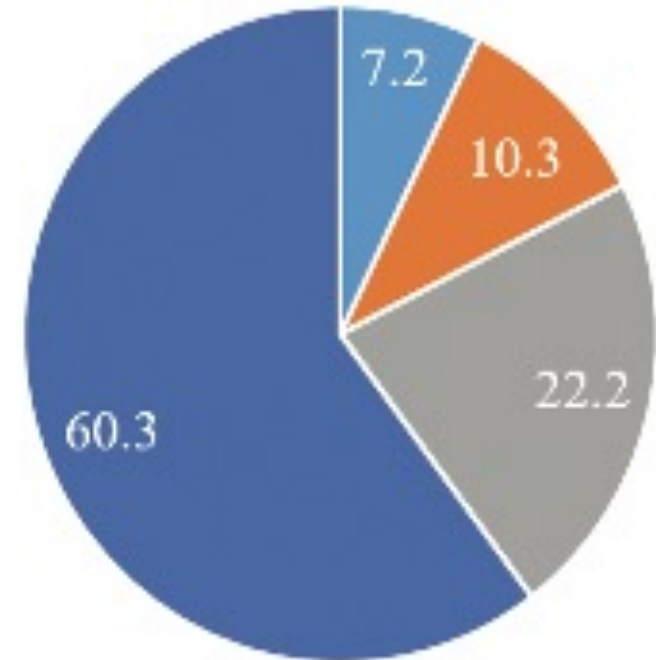


■ KPC ■ NDM ■ OXA-48 ■ VIM ■ Other (porin, efflux, other β -lactamases [eg, AmpC])

Carbapenemase producers: 70.7%

Non-carbapenemase producers: 29.3%

CR *E. coli* (n = 194)



Carbapenemase producers: 39.7%

Non-carbapenemase producers: 60.3%

Avrupa

Nordmann P, Poirel L Clin Infect Dis 2019; 69(Suppl 7):521–8.

Figure 3. Distribution of carbapenem resistance mechanisms in Enterobacteriaceae species in the European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) study.

Table 2 Worldwide distribution of carbapenem-resistant and colistin-resistant *Enterobacteriaceae*

Pathogen	United States	North-Centre Europe	Italy-Greece-Romania	Asia	South-America
Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11%	1–5%	25–50%	> 50%	0–30%
Colistin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.7%	8.2% (overall European mean)	15–25%	Not available	Not available
Carbapenem-resistant <i>Escherichia coli</i>	2%	< 1%	< 1%	13%	Not available

Table 5.46 Percentages of resistance for *E. coli* and *K. pneumoniae* among blood and CSF isolates in Turkey, 2017

Antibiotic (group)	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Amoxicillin/ampicillin (R) ^a	3652	78	NA	NA
Amoxicillin-clavulanic acid (R)	3110	59	1980	72
Piperacillin-tazobactam (R)	4022	22	2998	58
Cefotaxime/ceftriaxone (R) ^b	4059	52	2880	71
Cefotaxime/ceftriaxone (I+R) ^b	4059	53	2880	72
Ceftazidime (R)	3701	44	2803	69
Ertapenem (R)	3818	6	2815	43
Imipenem/meropenem (R) ^c	4321	3	3165	32
Imipenem/meropenem (I+R) ^c	4321	4	3165	38
Gentamicin/tobramycin (R) ^d	4083	27	2991	45
Amikacin (R)	4218	2	3060	19
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin (R) ^e	4022	52	3009	61
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin (I+R) ^e	4022	60	3009	66
Multidrug resistance (R) ^f	3755	19	2821	39

NA: not applicable



Table 5.48 Percentages of resistance for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in Turkey, 2017

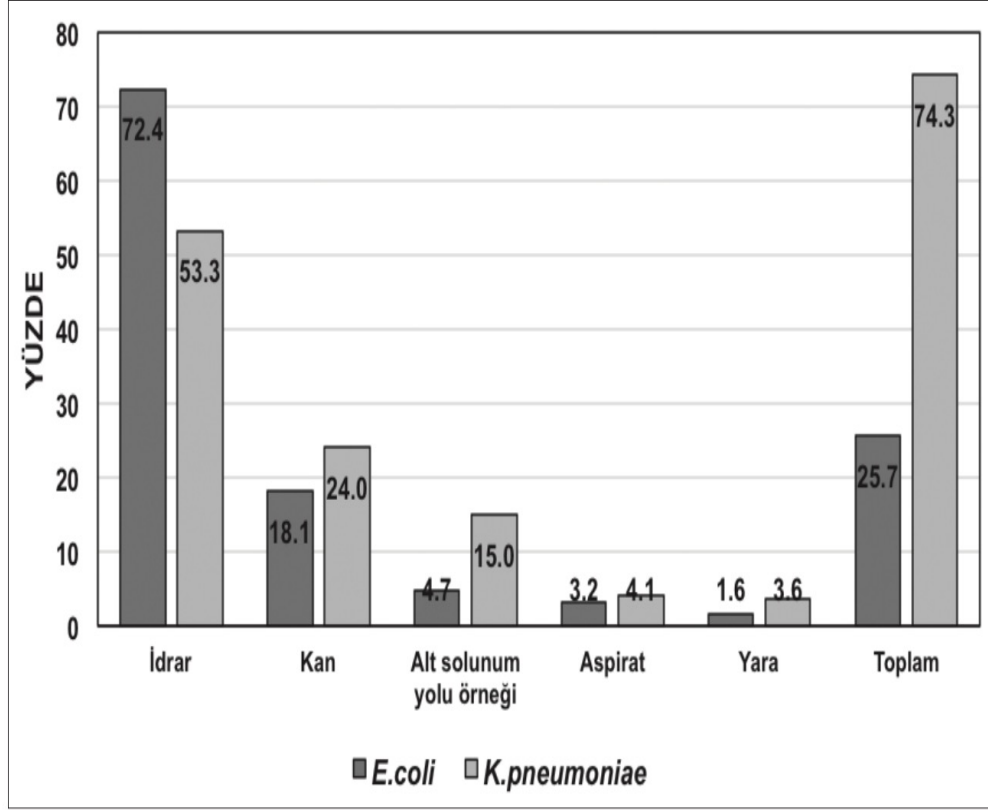
Antibiotic (group)	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Piperacillin-tazobactam (R)	1491	37	NA	NA
Ceftazidime (R)	1481	30	NA	NA
Cefepime (R)	1541	34	NA	NA
Imipenem/meropenem (R) ^a	1552	37	2540	91
Imipenem/meropenem (I+R) ^a	1552	44	2540	92
Gentamicin/tobramycin (R) ^b	1519	27	2558	78
Amikacin (R)	1540	19	2481	71
Ciprofloxacin/levofloxacin (R) ^c	1525	36	2505	93
Multidrug resistance (R) ^d	1279	32	2421	78



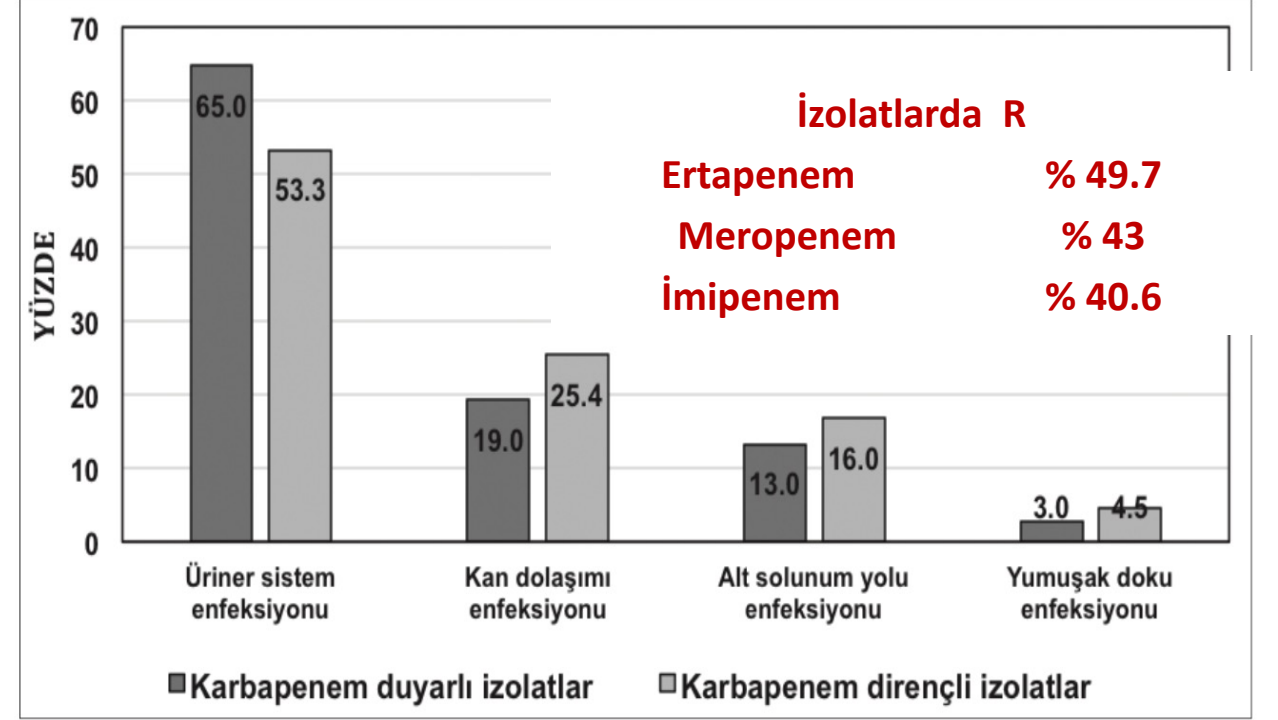
Türkiye’de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi

Serap SÜZÜK YILDIZ¹(ID), Hüsnüye ŞİMŞEK¹(ID), Zekiye BAKKALOĞLU¹(ID),
Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK¹(ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹(ID), Selçuk KILIÇ¹(ID),
Emine ALP MEŞE²(ID), Ulusal Karbapenemaz Sürveyans Çalışma Grubu*

Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124



Şekil 1. İzolatların klinik örnek türüne göre dağılımı.

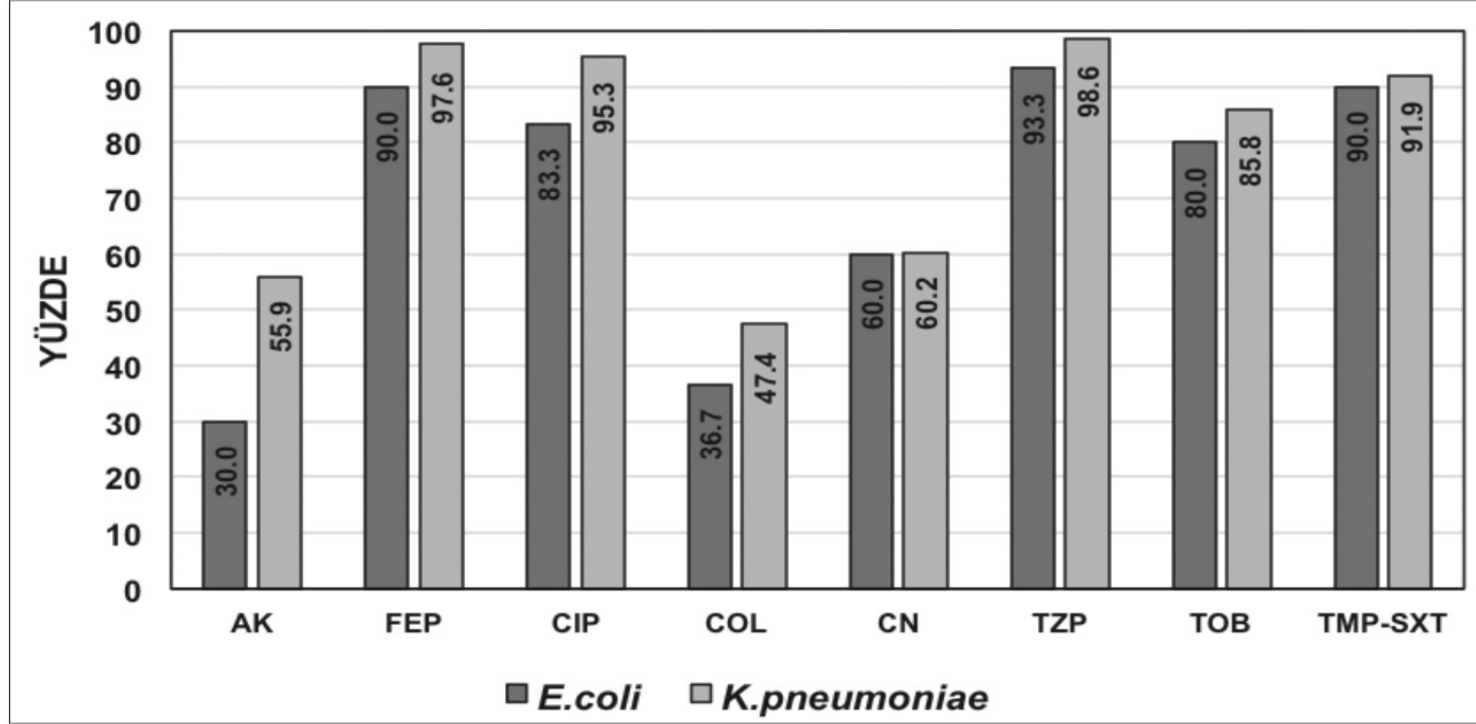


Şekil 2. Karbapeneme duyarlı ve dirençli izolatların izole edildiği enfeksiyon kaynağına göre dağılımı.

Türkiye’de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi

Serap SÜZÜK YILDIZ¹(ID), Hüsniye ŞİMŞEK¹(ID), Zekiye BAKKALOĞLU¹(ID),
Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK¹(ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹(ID), Selçuk KILIÇ¹(ID),
Emine ALP MEŞE²(ID), Ulusal Karbapenemaz Sürveyans Çalışma Grubu*

Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124



Şekil 3. Karbapenem dirençli izolatların farklı antibiyotiklere karşı direnç yüzdeleri.

AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CIP: Siprofloksasin, COL: Kolistin, CN: Gentamisin, TZP: Piperasilin tazobaktam, TOB: Tobramisin, TMP-SXT: Trimetoprim sülfametoksazol.

- İzolatların %23.3’ünde kolistin direnci tespit edilmiş olup mcr 1-8 genleri tespit edilememiştir.
- Kolistine dirençli izolatların tümünün en az bir karbapeneme dirençli olduğu görülmüştür.

Türkiye’de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi

Serap SÜZÜK YILDIZ¹(ID), Hüsniye ŞİMŞEK¹(ID), Zekiye BAKKALOĞLU¹(ID),
Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK¹(ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹(ID), Selçuk KILIÇ¹(ID),
Emine ALP MEŞE²(ID), Ulusal Karbapenemaz Sürveyans Çalışma Grubu*

Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124

- 2013 yılına ait izolatlar
- Genotipik olarak en az bir karbapenemaz %92,3
- **Tek tip karbapenemaz enzim oranları sırasıyla**
 - OXA-48 (%84.6)
 - NDM-1 (%6.3)
 - VIM (%2.8)
 - IMP (%1.4)
- **İki gen pozitifliği saptanan izolatların oranları sırasıyla**
 - OXA-48+NDM-1 (%2.1)
 - OXA-48+VIM (%2.1)
 - VIM+NDM-1 (%0.7)

■ NDM-1 ■ NDM-1+OXA-48 benzeri ■ KPC+NDM-1
■ VIM ■ VIM+OXA-48 benzeri

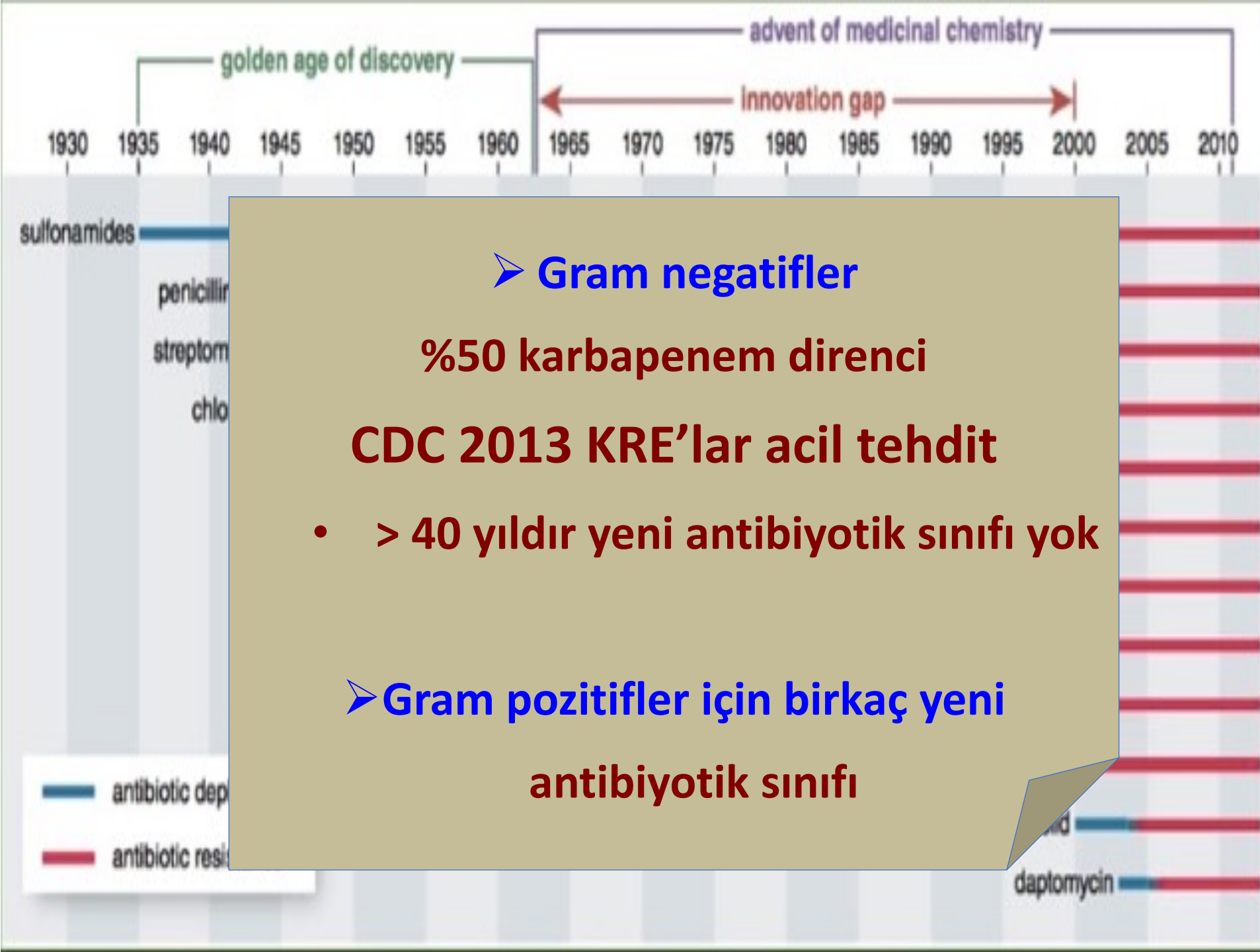
Tek tip karbapenemaz geni pozitifliği saptanan izolatların oranları sırasıyla,

- OXA-48: %52.2 (n= 108)
- KPC: %16.4 (n= 34)
- NDM-1: %15 (n= 31)
- VIM: %0.5 (n= 1)

İki gen pozitifliği saptanan izolatların oranları sırasıyla,

- OXA-48 + NDM-1: %12.6 (n= 26)
- KPC + NDM-1: %2.8 (n= 6)
- OXA-48 + VIM: %0.5 (n= 1)

Şekil 6. K.pneumoniae izolatlarının meropenem MİK dağılımlarına göre karbapenemaz enzim tipinin dağılımı.



Olgu

- 62 yaşında, kadın
- DM, insülin alıyor.
- KOAH alevlenme/ enfeksiyon nedeni ile son 6 ayda hastaya 2 kez yatış öyküsü
- 3 kez NVY doğum
- İYE enfeksiyon öyküsü var.
 - Çeşitli oral AB kullanmış.
- Son beş gündür
 - Ateş 38,8 C, sık idrar çıkma, bel ağrısı
 - Evde kalan oral siprofloksasin almış.
- FM: Ateş 39 C, bilateral CVAH, diğer sistem FM bulguları N
- **Laboratuvar bulguları**
 - WBC: 12,600
 - NE: %77,2 LY: %13,6
 - TİT: 275 lökosit/ LE 3+
 - Gram boyamada bol lökosit, gram negatif basiller
 - CRP: 163 mg/L
 - Prokalsitonin: 1,2 ng/ml

• Komplike idrar yolu enfeksiyonu

- *E.coli* en sık
- *K.pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia*

Fosfomisin disodyum IV

3X4 g başlandı.

İdrar kültürü GSBL (+) *E.coli*

						Aminoglikozid
<i>E.coli</i>					57	26-28
<i>K.pneum.</i>					66	46-50
<i>Acinetobacter</i>	92-94	-	-	-	91-93	76-80*
<i>P.aeruginosa</i>	45-51	-	22-26	28-34	32-38	25-29**

<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>

*amikasin %66-70

**amikasin %11-15

Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

Keith S. Kaye,¹ Louis B. Rice,² Aaron L. Dane,³ Viktor Stus,⁴ Olexiy Sagan,⁵ Elena Fedosiuk,⁶ Anita F. Das,⁷ David Skarinsky,^{8,a} Paul B. Eckburg,^{8,a} and Evelyn J. Ellis-Grosse^{8,a}

- ZEUS çalışması ciYE, akut pyelonefrit dahil, (çok merkezli, randomize, çift kör, karşılaştırmalı faz 2/3)*
- Fosfomisin vs pip-tazo (3X1g vs 3X4,5 g) (n: 184 vs n:178)
 - 7 gün tedavi , bakteriyemi varsa 14 gün
 - Fosfomisin monoterapisi noninferior

Sonuçlar	Fosfomisin	TZP
Mikro+linik başarı (%)	65	55
Klinik kür	91	92
İstenmeyen etki	42	32

Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections

A Randomized Clinical Trial

Jesús Sojo-Dorado, AMA Network Open.
2022;5(1):e2137277.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37277

Çok merkezli, 22 İspanya'da hastane, 143 hasta

Fosfomisin IV 4X6 g/gün

Seftriakson veya Meropenem

- Fosfomisin, MDR *E coli*'nin neden olduğu bakteriyemik İYE tedavisinde aşağı kalmadı – klinik ve mikrobiyolojik kür
- Ancak yan etki (sodyum yüklenmesi ve kalp yetmezliği tedaviyi kesme fosfomisinde daha fazla; %8,5 (n: 6/70 hasta) vs %0
- Bu bulgu, bu enfeksiyonları olan seçilmiş hastalarda fosfomisinin düşünülebileceğini düşündürmektedir.

Kimyasal formları

2 oral form

-Fosfomisin trometamin veya trometamol : 3 gr saşe

-Fosfomisin kalsiyum: 500 mg tablet: Mide asidi ile

hidrolize edebilir

İV form

-Fosfomisin disodyum:1 ve 4 gr flk; 12- 24 g/gün

Oral formlar

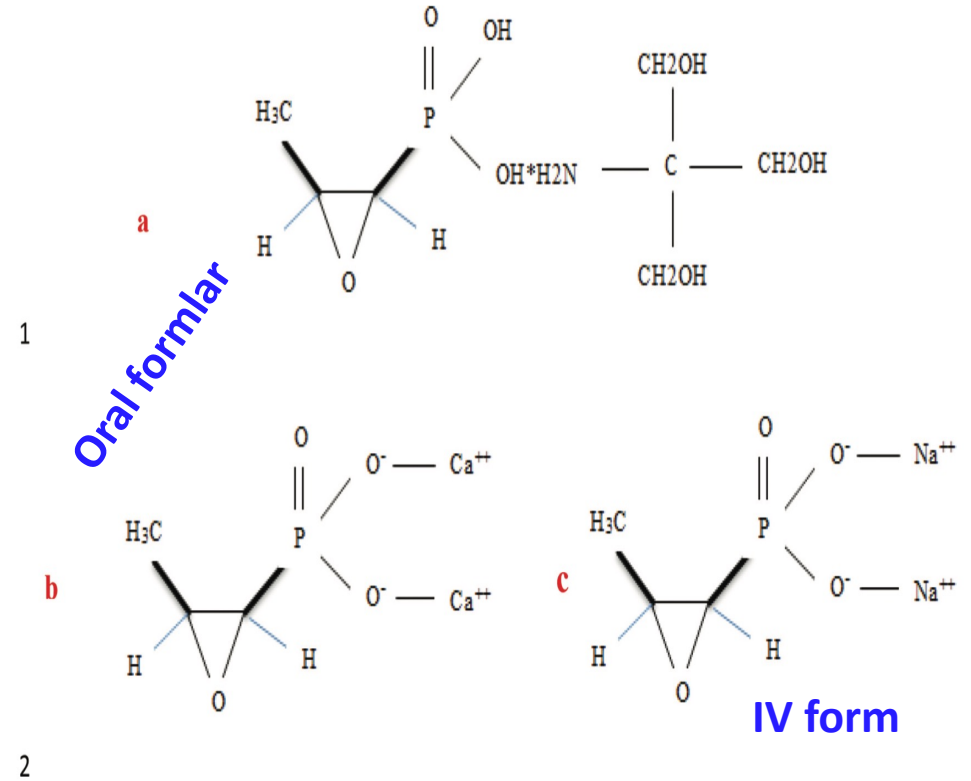


Fig. 1. (a) Molecular structure of fosfomycin-trometamol. (b) Molecular structure of fosfomycin-calcium. (c) Molecular structure of fosfomycin-disodium.

Streptomyces spp.'nin ürettiği antibiyotikler

- Keşfi, 1969
- Fosfoenolpiruvat (PEP) analogu
- *Streptomyces* spp. tarafından üretiliyor
 - Sentetik olarak da üretilebilir
- Oral formu 1988'den beri avrupa ve Japonya'da
- 1996'da FDA tarafından onaylı - komplikasyonsuz İYE



Moleküler kütlesi



138 Dalton

Fosfomisin bilinen en küçük moleküler yapıya sahip antibiyotik

Saiprasad et al. Indian Journal of Medical Microbiology 2016; 34(4); 416-420

Düşük moleküler kütlesi sayesinde tüm dokulara kolaylıkla penetre olur ve kısa sürede yüksek konsantrasyonlara ulaşır. (0,3 L/kg dağılım hacmi, ekstrasellüler vücut sıvısına benzer).

- Fosfomisin güvenli bir antimikrobiyaldir.
- Çapraz direnç göstermez

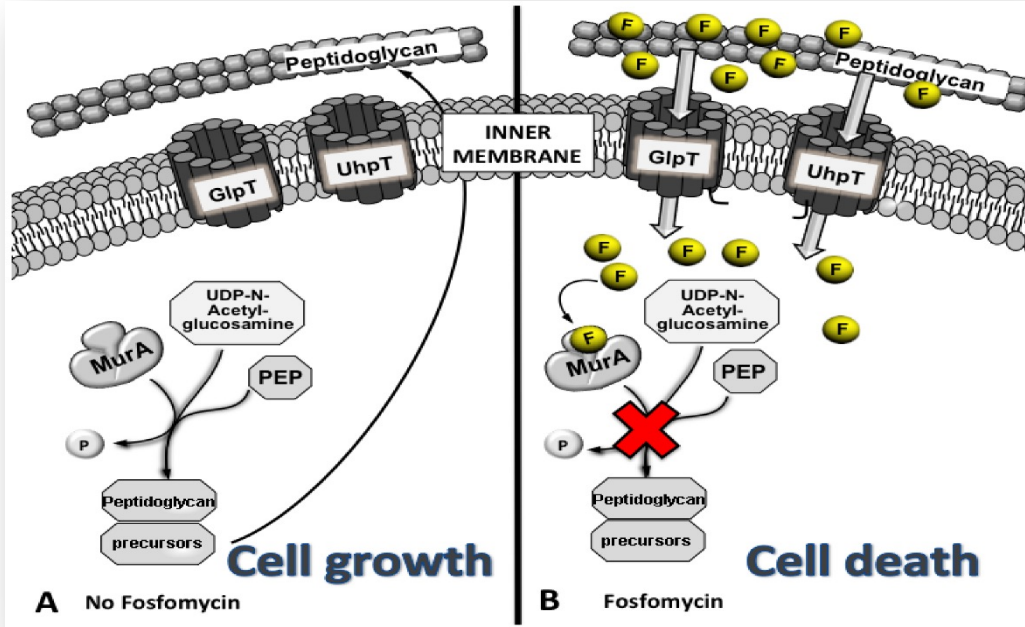
DİKKAT

- Bir gram fosfomisin sodyum, 0.33 g (14.4 meq) sodyum içerir.
 - 12-24 g fosfomisin tedavisi hücre dışı bölmeye 4 ila 8 g arasında tuz içerir.

Fosfomisin

Etki Mekanizması

- Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, peptidoglikan sentezi için N-asetil-muramik asit oluşumunu gerektirir.
- Bakteri hücre duvarını oluşturan peptidoglikan tabakası sentezinin sitoplazmadaki ilk basamağını engeller.



- Fosfomisin, bir **fosfoenolpiruvat (PEP)** analogu olarak işlev görür ve peptidoglikan biyosentezi için gerekli bir enzim olan **MurA'ya** (UDP-GlcNAc enolpiruvil transferaz) bağlanır,
 - PEP'in enolpiruvil kısmının UDP-N-asetilglukozamin (UNAG)'in 3'-hidroksil grubuna transferini katalize eder.
- Böylece, N-asetil-glukozamin ve fosfoenolpiruvattan N-asetilmuramik asit oluşumunu engelleyerek, sonunda bakteriyel hücre lizisi ve ölümü ile sonuçlanır.

BAKTERİSİDAL ETKİ

Ayrıca fosfomisin,

Falagas ME et al. Clin Microbiol Rev 29:321–347 doi:10.1128/CMR.00068-15

Krause R et al. The effect of fosfomycin on neutrophil function. J Antimicrob Chemother 2001.;47:141–146.

- Bakteri fimbrialarının sentezini ve hareket yeteneklerini azaltır
- Solunum ve idrar yollarının epiteline bakteriyel yapışmayı azaltır
 - Gram (+) ve (-)üropatojenlerin üriner sistem epiteli ve kateterlerinin iç yüzeyine yapışma/kolonizasyonunu engeller
 - İnhibitör konsantrasyonların altında kalsa da antiadezif etki oluşturabilir
- TNF-a, interlökinler ve lökotrienlerin seviyelerini değiştirerek ve nötrofillerin ve T- ve B-lenfositlerin işlevini modüle ederek immünomodülatör etki gösterir;
 - Bu etkiler, diğer antimikrobiyallere kıyasla fosfomisin varlığında nötrofillere daha fazla bakterisidal kapasite sağlar
- Kronik hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılan hastalarda bile, patojenlerin nötrofillerin fagositik öldürmesini arttırır.
- Biyofilm üzerine etkisi var.

FK/FD özellikler

Pharmacotherapy 2014;34:845
AAC 2015;59:7170

- Plazma proteinlerine düşük (%3) oranda bağlanır
- Yüksek serum konsantrasyonu
- Hidrofilik
- Yarılanma ömrü kısa, yaklaşık 2,5 saat

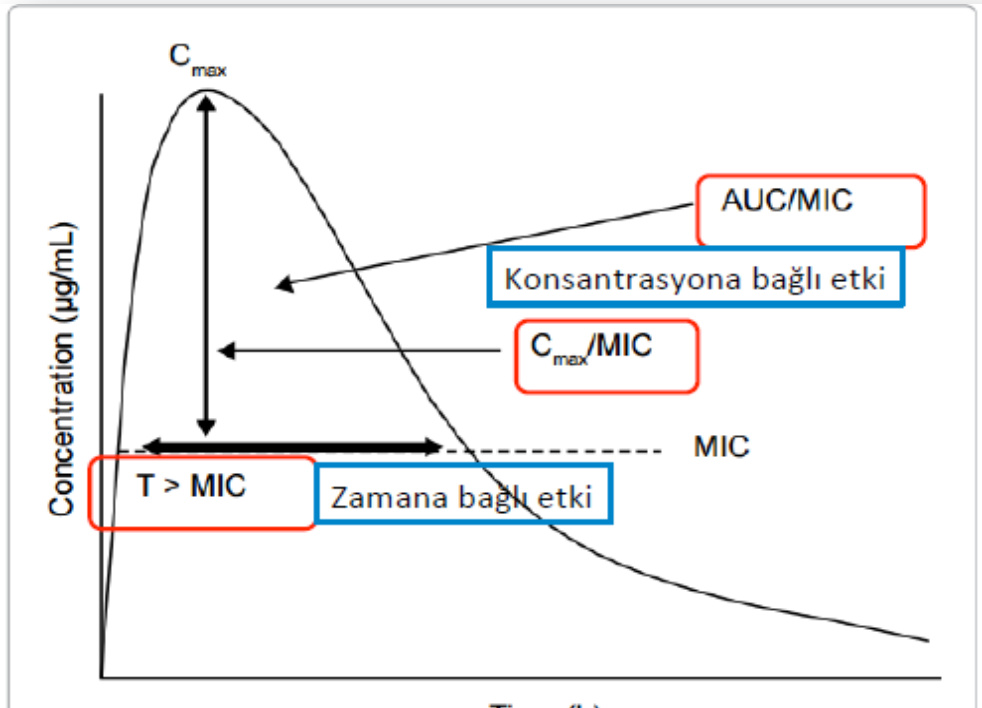
- ✓ Gebelerde **kategori B**
- ✓ Yeterli çalışma yok, kullanımı toplam faydası, riskinden fazla ise düşünülebilir
- ✓ Düşük molekül ağırlığında, **süte geçebilir**
- ✓ Emzirenlerde fayda/risk değerlendirmesi yapılmalı

- Kısa aralıklarla, uzun süreli (3-4 h) infüzyon zamana bağlı sidal etki ($T > MIC$) sağlar
- Hayatı tehdit eden enf'da sürekli infüzyon ile uygulama önerilir

Fosfomisin FD

- Fosfomisin

- *E.coli*, *P.mirabilis*, *S.pneumoniae* – konsantrasyona bağlı öldürme (**EAA/MIK**)
- *S.aureus* ve *P.aeruginosa* – zamana bağlı öldürme (**T>MIK**)



- PAE

- *E.coli* ve *P.mirabilis* 3,4-4,7 st
- *P.aeruginosa* 0,3-5,5 st
- *S.aureus* 0,5-1,4 st

Table 2. Pharmacokinetic parameters of intravenous fosfomycin (ZTI-01) in healthy subjects and infected patients.

	Healthy subjects (n = 27)	Healthy subjects (n = 27)	Infected patients (n = 214)
Dosage regimen	1 gram single dose	8 gram single dose	6 gram q8h [†]
AUC (mg•h/l)	120 ± 28.5 [‡]	1060 ± 192 [‡]	2580 (37.8%) [‡]
C _{max} (mg/l)	44.3 ± 7.6	370 ± 61.9	376 (36.9%)
C _{min} (mg/l)	N.R.	N.R.	29.2 (63.4%)
V _{ss} (l)	29.7 ± 5.7	31.5 ± 16.4	30.9 (38.7%)
CL (l/h)	8.7 ± 1.7	7.8 ± 1.4	5.98 (51.9%)
CL _R (l/h)	6.6 ± 1.9	6.3 ± 1.6	~83% [§]
t _{1/2} (h)	2.4 ± 0.4	2.8 ± 0.6	4.99 (30.5%) [¶]

Pharmacokinetic parameters are reported as mean ± SD for healthy subjects and geometric mean (%CV) for infected patients.

[†] Pharmacokinetic parameters determined on Days 3, 4 or 5 of therapy in infected subjects.

[‡] AUC_{0-∞} for healthy subjects and AUC₀₋₂₄ for infected subjects.

[§] Value represents ~83% of CL when creatinine clearance = 100 ml/min.

[¶] Represents the t_{1/2γ} reported for a three-compartment pharmacokinetic model with first-order elimination.

AUC: Area under the plasma concentration–time curve; C_{max}: Maximum plasma concentration; C_{min}: Minimum plasma concentration; CL: Apparent total body clearance; CL_R: Renal clearance; NR: Not reported; t_{1/2}: Elimination half-life; V_{ss}: Apparent volume of distribution at steady-state.

Reproduced with permission from [31,33].

Fosfomisin

FK-Dağılım ve doku penetrasyonu

- Kemik (hem hem kortikal hem de süngerimsi kemiğe)
- Aköz hümeör, böbrek, prostat, kalp kapakları, safra, akciğer, plevral sıvı,
- İnflame dokulara yüksek konsantrasyonda geçer.
- Kan-beyin bariyerini geçme özelliğine sahiptir ve meningeal inflamasyon durumunda beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyon artar

(kana oranla > %20 konsantrasyonda saptanır)

Düşük oksijen, düşük pH altında daha yüksek antimikrobiyal aktivitesi vardır ve abse sıvısına yeterli penetrasyonu vardır.

Table 1 Pharmacokinetic properties and tissue penetration of fosfomycin and other antibiotics employed in managing infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria

	Fosfomycin	Meropenem	Tigecycline	Amikacin
VD, L/kg	0.4-0.5	0.2-0.4	7-9	0.2-0.4
Protein binding	<5%	<5%	75-85%	<5%
Renal clearance	35-50%	75-80%	30%	>95%
Lungs	30-50%	20-40%	5-30%	10-15%
Subcutaneous tissue	40%	70-80%	80-100%	20-30%
Aqueous humor	15%	5-8%	10%	8-10%
Bone	20%	15-20%	350-450%	10%
CSF	65%	5-20%	10-52%	10-20%

CSF, cerebrospinal fluid; VD, volume of distribution; (%) percentage of the property, parameter or degree of tissue penetration.

Fosfomisin

FK-Klirens

Rodríguez-Gascón A, Canut-Blasco A *Rev Esp Quimioter* 2019;32 (Suppl. 1): 19-24
Reza SM et al. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019;15 525–530
Schmidt JJ et al. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2673-4
Gattringer R et al. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:367-71.

- Karaciğerde metabolize olmaz.
 - KC yetmezliğinde doz ayarlamaya gerek yoktur.
- Verilen dozun %93'ü glomerüler filtrasyona uğrar ve ve değişmeden idrar ile atılır ve GF ile koreledir.
- CrCl < 40 olduğunda doz azaltılmalıdır.
 - CrCl 40-80 ml/dk olanlar ve yüksek doz fosfomisin alanlar yakın takip edilmelidir.
- Aralıklı HD girenlerde her işlem sonrası 2 g ek doz verilmelidir.
 - Diyalizata %80 oranında geçer
- Sürekli veno-venöz hemofiltrasyonda doz ayarlamaya gerek yoktur.
- Hemadiyafiltrasyondaki anürik hastalarda yarı ömür uzar.
 - 12 st bir işlem ile fosfomisinin %77 atılır.
 - Kan sonuçlarındaki fosfomisin konsantrasyonları, ilgili patojenleri yok etmek için yeterlidir.

Fosfomisin

Yan Etki

- Hafif ve kendini sınırlayan GİS bulguları (bulantı, kusma, karınağrısı, dispne)
- Başdönmesi, başağrısı, vajinit, solunum yolu enfeksiyonu, mikrobiyal süperenfeksiyon
- Laboratuvar değişiklikler
 - Karaciğer enzimlerinde bozulma, KCFT artış, lökopeni
 - Böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmaz.
- IV form
 - Hipernatremi(1 g IV fosfomisinde 0,32 g sodyum vardır.)
 - Hipertansiyon, kalp yetmezliği
 - Potasyumun renal yolla atılımını arttırır, hipokalemi

In vitro antibacterial effect of fosfomycin combination therapy against colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Yu W et al. Infection and Drug Resistance 2018;11 577–585

- In vitro kanıtlar,
- Fosfomisin + aminoglikozidler bakterisidal etkinlik gösterir.

TABLE 2. Main approaches toward reduction of aminoglycoside nephrotoxicity ^a	
Mechanism	Compound
I. Decrease or prevention of drug accumulation by kidneys	
Intracellular complexation of aminoglycosides	
Polyanionic compounds	Dextran sulfate (59) Inositol hexasulfate (67)
Acidic drugs	Piperacillin (44) Lataamoxef-moxalactam (68) Fosfomycin (33, 54) Pyridoxal-5'-phosphate (114)

Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. (1999) 43:1003–12.

Highly susceptible (MIC<16 mg/L)	Moderately susceptible (MIC: 16-64 mg/L)	No activity (MIC>64 mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Providencia rettgeri</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bartonella</i> spp.	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Brucella melitensis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Borrelia</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.

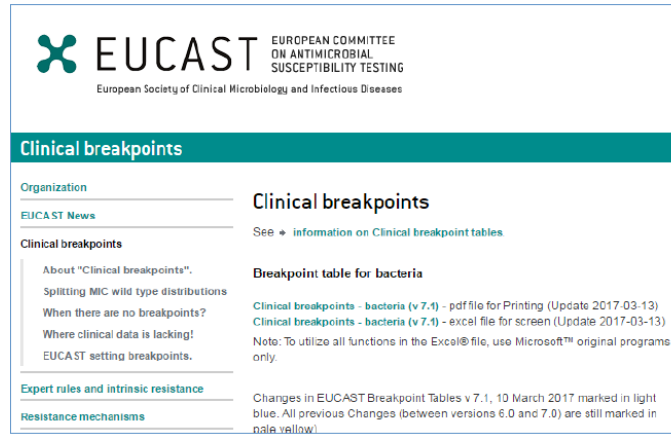
Figure 1

Susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria

Lactobacillus ve
Bifidobacterium



Fosfomisine duyarlı
değildir. Bu sayede
doğal flora fosfomisin
tedavisinden etkilenmez.



✓ Fosfomisin duyarlılığını gösteren yöntem **agar dilüsyon**

✓ Duyarlılık *Enterobacteriaceae* ve *Staphylococcus* spp için oral form ile aynı

≤ 32 mg/L $\longrightarrow$ duyarlı

> 32 mg/L $\longrightarrow$ dirençli

Fosfomisin duyarlılık testleri

	MIC* sınır değerleri (mg/l)		Zon çapları sınır değerleri (200 µg'lık disklerle)	
	Duyarlı≤	Dirençli >	Duyarlı≥	Dirençli <
CLSI (iYE-Oral)				
<i>E.coli</i> (Oral)	64	128	16	13
<i>E.faecalis</i>	64	128	16	13
EUCAST				
<i>Enterobacteriaceae</i> (Oral-IV)	32	32	24**	24**
<i>Pseudomonas</i> spp. (Oral-IV)		ECOFF 128		ECOFF 12
<i>Staphylococcus</i> spp. IV	32	32		

*CLSI agar dilüsyon (+25mg/ml G6P) , EUCAST agar veya mikrodilüsyon öneriyor

E Test ve otomatize mikrodilüsyon yöntemleri önerilmiyor

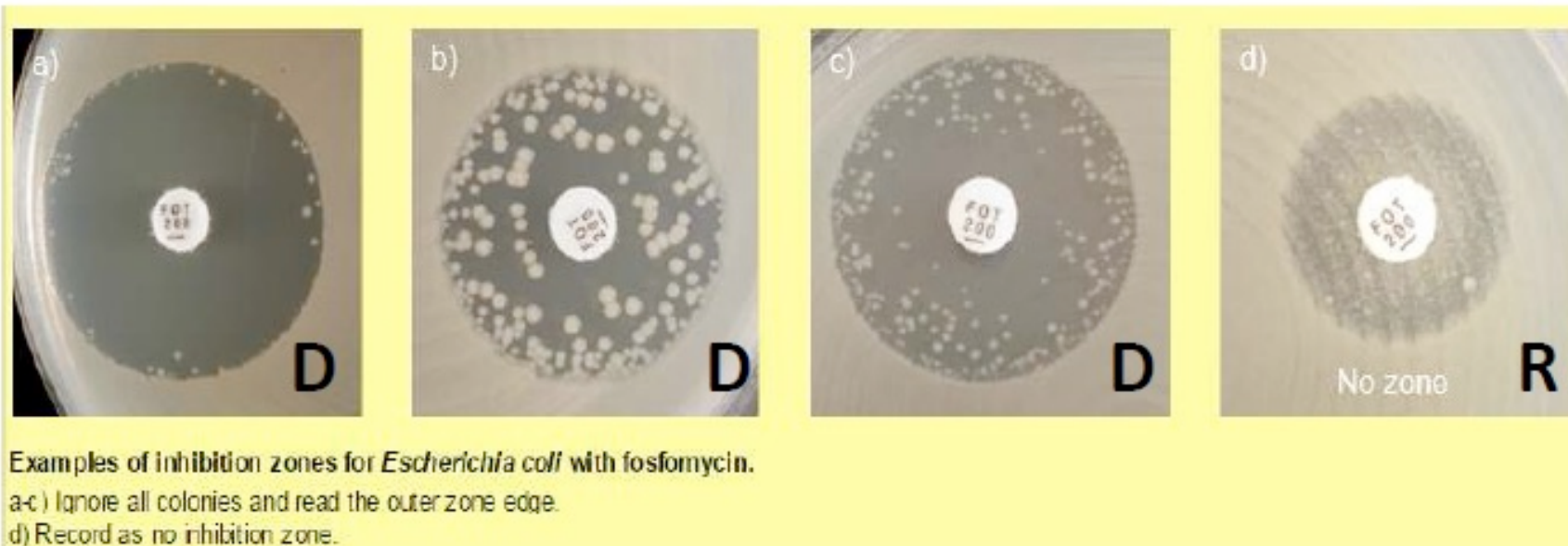
**Zon çapı sınır değerleri sadece *E. coli* için geçerli, diğer *Enterobacterales* üyeleri için MIC bakılmalı

Disk difüzyon testi

Sadece *E coli* için uygulanabilir

≥ 24 mm H
 < 24 mm D

inhibisyon zonu içindeki
izole koloniler dikkate
alınmamalı



Fosfomisin

- Fosfomisin **MIK değerleri** her tür bakteri için
 - suşların izole edildiği kaynak
 - zaman aralıkları
 - coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilmekte
- Epidemiyolojik sınır değerler **enterik bakteriler ve stafilokoklar dışında** çok değişken
- Diğer bakterilere uygulanacak standart MIK değerleri için yeterli kanıt ???
- Bu nedenle ciddi enfeksiyonların tedavilerinde **lokal direnç durumu** önemli

Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature

Vardakas KZ et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):269–285.

- 2010-2015 yılları
- 84 çalışma
- **Fosfomisin duyarlılığı**
 - *S.aureus* %33-100
 - *Enterococcus spp* %30-100
 - *E.faecium* %92,6
 - *E.faecalis* %96,8,
 - GSBL (+) *E.coli* %81-100
 - GSBL (+) *K.pneumoniae* %15-100
 - KR *K.pneumoniae* %39,2-100

Tan X et al. *Infection and Drug Resistance* 2021;14 125–142

Table 6 Fosfomycin Susceptibilities Among MBL-Producing Enterobacterales

MBL Enzyme	No. of Isolates	FOS MIC _{50/90} (mg/L) or Range MIC (mg/L) ^a	Ref.
NDM	17 ^b	4/≥256	157
VIM	5 ^b	8-≥256 ^c	157
IMP	13 ^b	4/≥256	157

Notes: ^aPercent susceptibility is not reported since CLSI breakpoints are only applicable to urinary isolates. ^bIsolates from United Kingdom hospitals. ^cMIC_{50/90} not available for <10 isolates.

Abbreviation: FOS, fosfomycin.

VIM(+) *K.pneumoniae* izolatlarının %76,2 fosfomisine duyarlı (MIK ≤64 mg/L)

Pena I et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):460–464

Table 3

Fosfomycin activity in pathogens with various resistance mechanisms

Díez-Aguilar M, Cantón R Rev Esp Quimioter 2019;32 (Suppl. 1): 8-18 8

Author, date of publication	Microorganism, resistance, (n)	% Fosfomycin susceptibility	Other susceptibility data	Methodology (Breakpoints)	Source of isolate	Country	Ref.
Flamm, R., 2018	<i>E. coli</i> (22)/ ESBL <i>K. pneumoniae</i> (21)	81.8%/91.7%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 0.5, 2 mg/L / MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 4, 8 mg/L	Agar dilution (CLSI)	SENTRY study	USA	(30)
	<i>E. coli</i> (11)/ Carbapenemase <i>K. pneumoniae</i> (12)	92%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 8, 64 mg/L / MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 1, >256 mg/L				
Falagas, M.,2009	MDR/XDR Enterobacterales (152)	98%		Gradient strips (CLSI)	Clinical isolates	Greece	(31)
Bouxom, H., 2018	ESBL <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> (100)	92.7%		Agar dilution (EUCAST)	Urinary-bacteremia isolates	France	(35)
Bi, W. 2017	ESBL <i>E. coli</i> (356)	92,7%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 0.5, 32 mg/L	Agar dilution (CLSI)	Urinary isolates	China	(34)
Mezzatesta ML, 2017	ESBL <i>E. coli</i> (24)/ KPC <i>K. pneumoniae</i> (53)	100%/78%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 0.5, 1 mg/L / MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 32, 128 mg/L	Agar dilution/microdilution/ gradient diffusion (CLSI)	Urinary isolates	Italy	(32)

Fosfomisin duyarlılığı

GSBL (+) *E.coli* %96,8 ve *K.pneumoniae* % 81,3

Falagas ME et al. Lancet Infect Dis 2010;10:43–50.

Table 3

Fosfomycin activity in pathogens with various resistance mechanisms

Díez-Aguilar M, Cantón R Rev Esp Quimioter 2019;32 (Supl. 1): 8-18 8

Author, date of publication	Microorganism, resistance, (n)	% Fosfomycin susceptibility	Other susceptibility data	Methodology (Breakpoints)	Source of isolate	Country	Ref.
Flamm, R., 2018	<i>P. aeruginosa</i> not susceptible to CAZ-AVI (21)	85.7%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 32, 128 mg/L	Agar dilution (CLSI)	SENTRY study	USA	(30)
	<i>P. aeruginosa</i> not susceptible to MER (20)	75%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 32, 128 mg/L				
Walsh C., 2015	MDR and non-MDR <i>P. aeruginosa</i> (64)	61%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 64, 512 mg/L	Agar dilution/microdilution (CLSI)	Cystic fibrosis, bacteremia	Australia	(10)
Perdigao-Neto LV., 2014	MDR <i>P. aeruginosa</i> (15)	7%		Agar dilution/microdilution (CLSI)	Urinary, bacteremia and respiratory isolates	Brazil	(38)

- *P. aeruginosa*'ya karşı fosfomisin aktivitesi, dirençli mutantların ortaya çıktığı mutasyon serbestliği oranı nedeniyle tartışmalıdır.
- Genellikle duyarlılık için kullanılan yöntem nedeniyle, in vitro duyarlılık sonuçlarında önemli ölçüde heterojenlik vardır.
- Seftazidim-avibaktam ve meropenem duyarlı olmayan *P. aeruginosa* izolatlarında, sırasıyla %85.7 ve %75'lik bir fosfomisin duyarlılığı gözlenmiştir.

Table 3 Fosfomycin activity in pathogens with various resistance mechanisms Díez-Aguilar M, Cantón R Rev Esp Quimioter 2019;32 (Supl. 1): 8-18 8							
Author, date of publication	Microorganism, resistance, (n)	% Fosfomycin susceptibility	Other susceptibility data	Methodology (Breakpoints)	Source of isolate	Country	Ref.
Flamm, R., 2018	MRSA (101)	100%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 4, 8 mg/L	Agar dilution (CLSI)	SENTRY study	USA	(30)
Falagas M., 2010	MRSA (130)	99.2%		Disc diffusion (200) (CLSI)	Nonurinary	Greece	(40)
Lu CL, 2011	MRSA (100)	89%		Agar dilution (NE)	Clinical isolates	Taiwan	(41)
López Díaz MC., 2017	MRSA (55)	43.6%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ = 128, 512 mg/L	Agar dilution (NE)	Clinical isolates	Spain	(42)
Wu D., 2018	MRSA (293)	46.8%		Agar dilution (CLSI)	Urinary, bacteremia and respiratory isolates	China	(43)
Guo Y., 2017	VRE (890)	85.1% susceptible 13.4% intermediate		Agar dilution (CLSI)	Rectal swabs	USA	(44)
Tang HJ., 2013	VR <i>E. faecium</i> (19) VR <i>E. faecalis</i> (21)	30% 44%	MIC ₅₀ , MIC ₉₀ =128 mg/L	Agar dilution (CLSI)	Clinical isolates	Taiwan	(45)

Gram pozitifler

Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review

Lancet Infect Dis 2010; 10: 43-50

Matthew E Falagas, Antonia C Kastoris, Anastasios M Kapaskelis, Vrosos E Karageorgopoulos

- ✓ 17 çalışma ve 5057 klinik izolat
- ✓ GSBL+ *E.coli* ve *K.pneumoniae* dahil ÇİD Enterobacteracea

Fosfomisin duyarlılığı >%90

Fosfomisin duyarlılık

- Brezilya'da %98.1
- ABD'de %85
- Yunanistan'da %54
- İspanya %66.2

Reffert JL et al. Pharmacother 2014

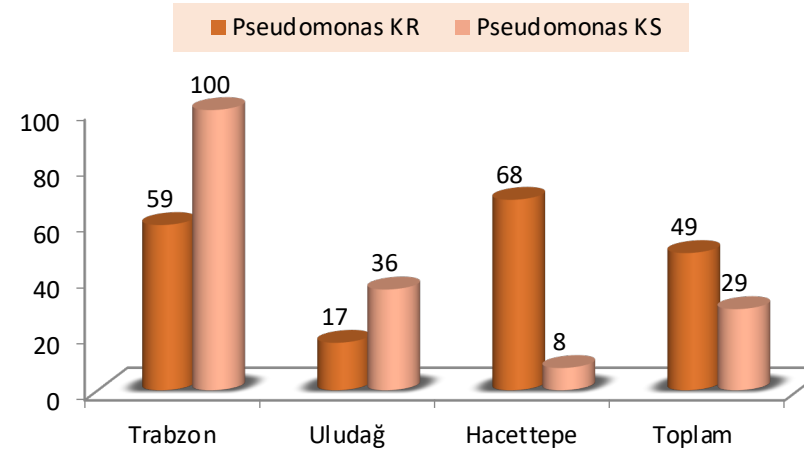
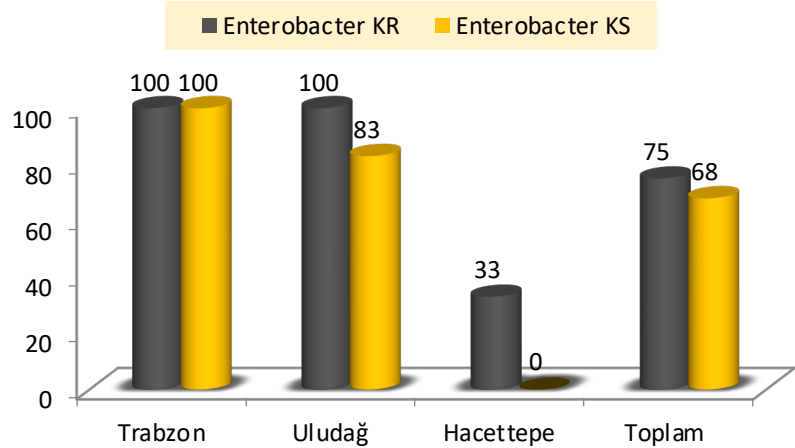
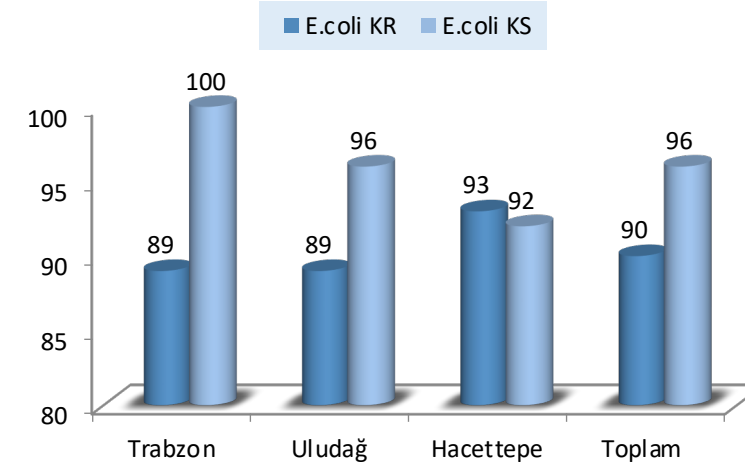
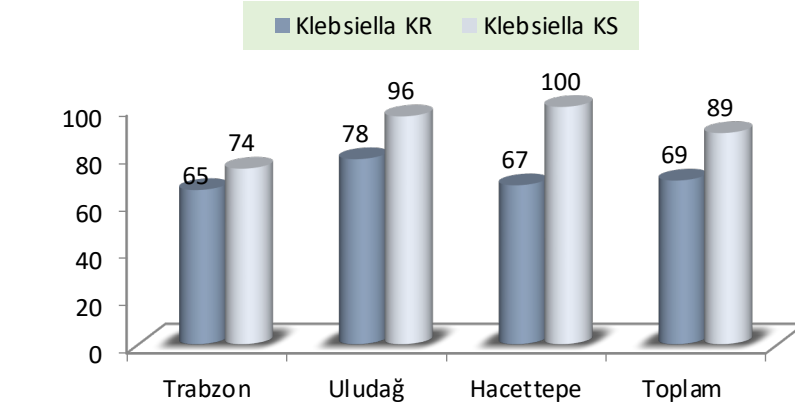
Bakteriye ve coğrafik dağılıma göre duyarlılık değişebilmektedir.

Türkiye'den fosfomisin çalışmaları

Tablo 2. Ulusal yapılan çalışmalarda *Escherichia coli* izolatlarında fosfomisine karşı saptanan duyarlılık oranları

Çalışmayı yapan	Çalışmanın yapıldığı yıl	Çalışmanın yapıldığı yer	Çalışılan <i>E. coli</i> izolat sayısı	<i>E. coli</i> fosfomisin duyarlılık oranı (%)
Tekin ve ark ^[6]	2006-2011	Diyarbakır	3279	97.8
Uyanık ve ark ^[11]	2009	Erzurum	139	100
Mengeloğlu ve ark ^[9]	2009-2010	Siirt	105	100
Yaşar ve ark ^[10]	2010	İstanbul	416	97.1
Deveci ve ark ^[12]	2010	Mardin	57	100
Uzun ve ark ^[13]	2010-2011	Tekirdağ	561	93.9
İnci ve ark ^[14]	2012	Hatay	140	91.4
Şanal ^[7]	2012	Ankara	378	94.5
Çalışmamız	2013	Kırıkkale	397	99.5

3 merkezde agar difüzyon yöntemi ile fosfomisin duyarlılık oranları (%)





346 izolat; 185 KR; 163 karbapenemaz (+):

126 *E.coli*, 220 *K.pneumoniae*

m/loi/yjoc20

inst *Escherichia*

coli and *Klebsiella p*
isolates and freque
IMP types of carba
resistant groups

Pinar Zarakolu, Özgen Köse
Özakın, Halis Akalın, İftihar K

To cite this article: Pinar Zarakolu, Ö
Özakın, Halis Akalın, İftihar Köksal &
Escherichia coli and *Klebsiella pneu*
NDM, KPC, VIM, IMP types of carba
Chemotherapy, DOI: [10.1080/112000](https://doi.org/10.1080/112000)

EUCAST kriterleri

- *E.coli* de FOS duyarlılığı >%95 (KR; KS fark yok)
- *K.pneumoniae* da FOS duyarlılığı
 - KS'de %90,7, KR'de %69,4
- Karbapenemazlar: OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP- PCR ile
 - OXA-48 en fazla: *E.coli* de %96,8, *K.pneumoniae* da %70,9
 - *K.pneumoniae* da NDM %20,6, KPC %15,2

Olgu

- 82 yaşında, kadın
- DM, insülin alıyor, HT, Alzheimer ?
- KOAH alevlenme/ enfeksiyon nedeni ile son 6 ayda hastaya 2 kez yatış öyküsü
- İYE enfeksiyon öyküsü var.- son 12 ayda
 - Çeşitli oral AB kullanmış, **fosfomisin** , sipro, nitrofurantoin, kotrimaksazol
- Şuur bulanıklığı, kusma, iştahsızlık, oriyantasyon bozukluğu
 - Ateş 37,8 C
- 2 gündür dış merkez YB yatışı var ve GD kötüleşmesi üzerine sevk edildi.
 - Pip-tazo+ vanko verilmiş
- FM: Ateş 38,2C ve SS 18/dk , aritmik, KB 90/60 mm/hg, Nabız 120/dk
- Laboratuvar bulguları
 - WBC: 21 000
 - NE: %80
 - CRP: 78 mg/L
 - Prokalsitonin: 5 ng/ml
 - Glukoz 320 mg/ml
 - eGFR 45 , BUN 34 mg/dl, kreatin 2,2 mg/dl
- PA AKC grafi sol lob alt ve orta lobda infiltrasyon

- Yoğun bakıma sepsis kabul edildi.
- Meropenem 3X1 g /gün + fosfomisin 3X4 g/gün
- EKO N
- KK üreme yok ?



- Önceki kullandığı AB direnç?
- MDR gram negatif ve pozitif enfeksiyon riski ?

Fosfomisin

Direnç mekanizması

- Kromozomal ve plazmid kaynaklı
- Fosfomisine bakteriyel direnç üç mekanizma ile gerçekleşir.
 - Fosfomisine karşı azaltılmış geçirgenlik, **kromozomal**
 - AB permeabilitesini sağlayan taşıyıcı veya düzenleyici genlerde veya glpT için ampC'de mutasyon
 - Antibiyotik hedefi MurA'nın modifikasyonu (örn *E.coli*'de cys115 mutasyonu), kromozomal
 - Antibiyotığın metalloenzimler (fosA, fosB ve fosX) veya kinazlar tarafından (fomA ve fomB) tarafından doğrudan etkisizleştirilmesi-fosfomisin modifiye eden enzimler

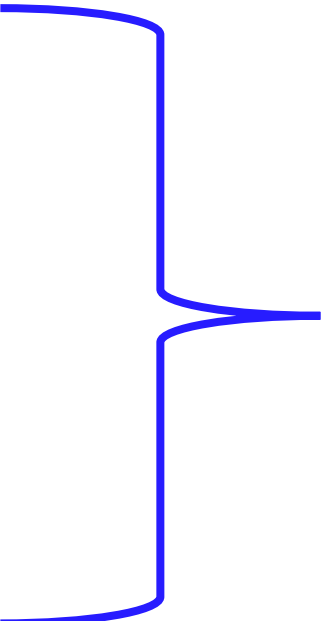
Fosfomisin

Direnç mekanizması

Antibiyotik modifikasyonu

- Fosfomisini kovalent modifikasyonla etkisiz hale getiren birkaç enzim epoksit parçasının karbon-oksijen bağıını parçalar.

- fosfonat kinazlar FomA ve FomB
- tiyol transferazlar
- glutatyon-fosfomisin (FosA),
- L-sistein-fosfomisin (FosB),
- ATP-fosfomisin (FosC)
- su-fosfomisin (FosX)



Fosfomisine glutatyon veya sistein eklenmesini katalize ederler.

Fosfomisin

Direnç mekanizması

Antibiyotik modifikasyonu

- FosB gram pozitifler, FosA ve FosX gram negatifler tarafından oluşturulur.
- fosA3, fosC2, bla-TEM1b, blaCTX-M65 ve rmtB kodlayan çok ilaca dirençli plazmidler
- Fosfomisin, penisilin, sefalosporin ve aminoglikozidlere direnci kodlar.
- GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* – Asya ülkelerinde

Bununla birlikte, klinik bakteri izolatlarında fosfomisin direncinin moleküler mekanizmaları hakkında henüz çok az şey bilinmektedir.

Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

B. Grabein, Clin Microbiol Infect 2017;23:363

- 128 çalışma, 5527 hasta
- Sepsis/bakteriyemi, İYE, solunum sistemi enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonu ve SSS enfeksiyonu
- Fosfomisin vs diğer AB klinik ve mikrobiyolojik olarak fark yok
 - OR 1,44, %95 GA 0,96-2,15 ve 1,28, %95 GA 0,82-2,01
- **Fosfomisin monoterapisi ile gelişen direnç havuzlanmış veri %3,4** (%95 GA %1,8-%5,1)
- Güvenli bulundu, YE hafif ve tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

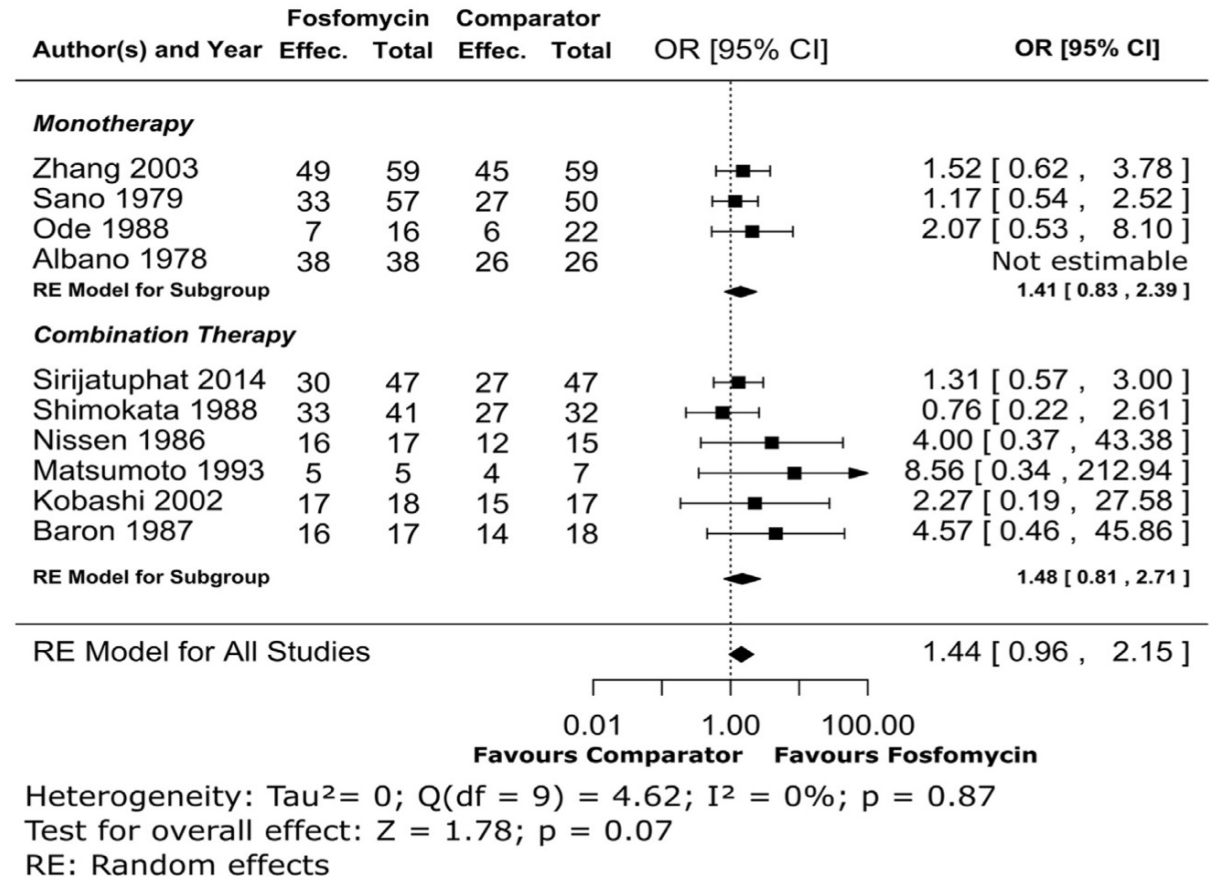


Fig. 3. Clinical efficacy in patients who were treated with intravenous fosfomycin compared with other antibiotic agents. Odds ratios (ORs) > 1 indicate increased clinical efficacy with fosfomycin. Diamonds indicate pooled ORs ($\pm$ 95% CI).

- 17 602 idrar yolu enfeksiyonunu değerlendiren bir çalışmada *
 - fosfomisin kullanımındaki %50'lik bir artış,
 - fosfomisine dirençli GSBL üreten *E. coli* suşlarında (2003'te %2.2'den 2008'de %21.7'ye; $P<0.001$) ve ayrıca tüm izolatlarda 2003'te %3.8'e 2008'de %3.8; $P<0.001$) bir artışla sonuçlandı.
- Bu bulgu, 7 yıllık ikinci bir çalışmada doğrulanmıştır**.
- Diğer çalışmalar, vakaların %0-6.7'sinde tedavi sırasında direnç geliştiğini ve direnç geliştiren suşların başında *P. aeruginosa* (%7-20) olduğunu bildirmiştir***

*Fu Z et al. Front Microbiol 2016;6:1544.

**Mei Q et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:737–44

***Takahata S et al. Int J Antimicrob Agents 2010;35:333–7..



Fig. 3. The universal prevalence of fosfomycin resistance based on available data

Fosfomisin

Türkiye’de Direnç prevalansı

¹Karadag A. In vitro efficacy of fosfomycin against clinical strains. J Microbiol Infect Dis 2014;4:55–58.

²Tas T et al. In vitro activity of fos- fomicin against Escherichia coli strains isolated from recurrent urinary tract infections. SEEJPH 2013;3:147–151.

³Pullukçu H et al. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in Escherichia coli- mediated urinary tract infections? A perspective for 2004 – 2011. Turk J Med Sci 2013;43:537–541.

⁴Demir T et al. Evaluation of the in vitro activity of fos- fomicin tromethamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. Int J Infect Dis 2013;17:e966–e970.

- Bazı bölgelerde *E. coli* izolatları arasındaki direnç oranı **%0 ile %15** arasında değişmektedir (yeni kullanıma başlansa da) ^{1,2,3}
- *K. pneumoniae* izolatları özellikle GSBL üretenler olmak üzere daha fazla direnç gösterdi % 26.6⁴
- *Enterobacter spp.* direnç % 4.4⁴
- *Proteus spp* direnç % 9,4'ü⁴
- *A. baumannii* R % 48,6 ⁴
- *Pseudomonas spp.* R % 56 ⁴
- Tüm *Morganella morganii* izolatları dirençli ⁴
- *Serratia ve Citrobacter spp* tüm izolatları duyarlı ⁴

Direnç Mutasyon Sıklığını Etkileyen Faktörler

- Gram (-) bakterilerde in vitro fosfomisine dirençli mutantlar hızla gelişir.
- *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp* > *E.coli*
- Direnç, daha yüksek fosfomisin konsantrasyonları ile daha düşük bir frekansta gelişir.
- Fosfomisinin farklı vücut bölgelerine değişken penetrasyonunun direnç gelişimi açısından klinik önemi daha fazla çalışma gerektirmektedir.
- Mutant seçim penceresinin (dirençli mutantların seçileceği konsantrasyon aralığı) – in vitro
 - 3X4 g /gün dozlarda önlenebilir, MDR mikroorganizmalar için çalışma gerekli
- Fosfomisinin idrar gibi bazı yerlerde ulaştığı yüksek konsantrasyonların ve biyofilmlere iyi nüfuz etmesinin mutantların olası seçimini en aza indirdiği belirtilmelidir

Fosfomisin Heterodirenç

- Heterodirenç, antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra (açıkça antibiyotiğe direnç nedeniyle) görünüşte duyarlı bakterilerin küçük alt popülasyonlarının büyüyebildiği bir fenomeni tanımlar.
- **Fosfomisine karşı heterorezistans,**
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Avustralya hastanelerinden alınan MDR ve MDR olmayan *P. aeruginosa* klinik izolatlarında da tanımlanmıştır.

Doz

- Standart doz 3 x 4gr/ gün, 30-60 dk infüzyonla
- Ciddi ve ağır enfeksiyonlarda **3 x 8gr/gün** (Kritik hastalarda dağılım hacmi ↑, serum konsantrasyonu düşer)
- **Bakteriyemi sepsis gibi durumlarda 3-4 saatlik uzun infüzyonla**
- İlaç etkileşimi bildirilmemiş, bu yönde kapsamlı çalışma yok



Uygulama şekli (IV)

- Toz halindeki FOSİT 1 gr ile ampul 10 ml, FOSİT 4 gr ampul ise 20 ml enjeksiyonluk su ile karıştırılarak çözelti hazırlanır
- Bu çözelti 200 ml'lik % 0.9 NaCl yada % 5 glukoz infüzyon çözeltisine aktarılır, bir saatlik süre içinde uygulanır

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity			Doi Y. Clinical Infectious Diseases® 2019;69(S7):S565–75				
	Enterobacteriaceae			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime- avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane- tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem- vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem- cilastatin- relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*; AP, acute pyelonephritis; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

^aNot active beyond the activity of meropenem alone.
^bFrequently inactive against strains that produce NDM-type metallo-β-lactamases.

- Fosfomisin dirençli mutanları kolayca seçer.
 - Özellikle yüksek bakteriyel inokulumda aktivitesi düşer (10^8 CFU/mL)
 - *S.aureus* ise bu mutasyonlar nispeten siktir (10^{-6} - 10^{-5}).
- GSBL ve KR *Enterobacteriaceae*'lerde dirençli alt popülasyonların yeniden üremesi, çoğalması hızlı gerçekleşiyor. [Fransen F et al. J Antimicrob Chemother 2017;72:3374](#)

- Sinerjik etkileşimlerin varlığı ve antagonizmaların neredeyse tamamen yokluğu, FOS'u klinik uygulamada iyi bir ortak ilaç yapar.

- Çok ilaca dirençli (MDR) bakteriyel enfeksiyonları tedavisi
 - Vücut bölgelerindeki mükemmel dağılım, güvenlik ve tolere edilebilirlik profilinin yanı sıra ekonomik olması,
- Fosfomisin sinerji çok, antagonizma az

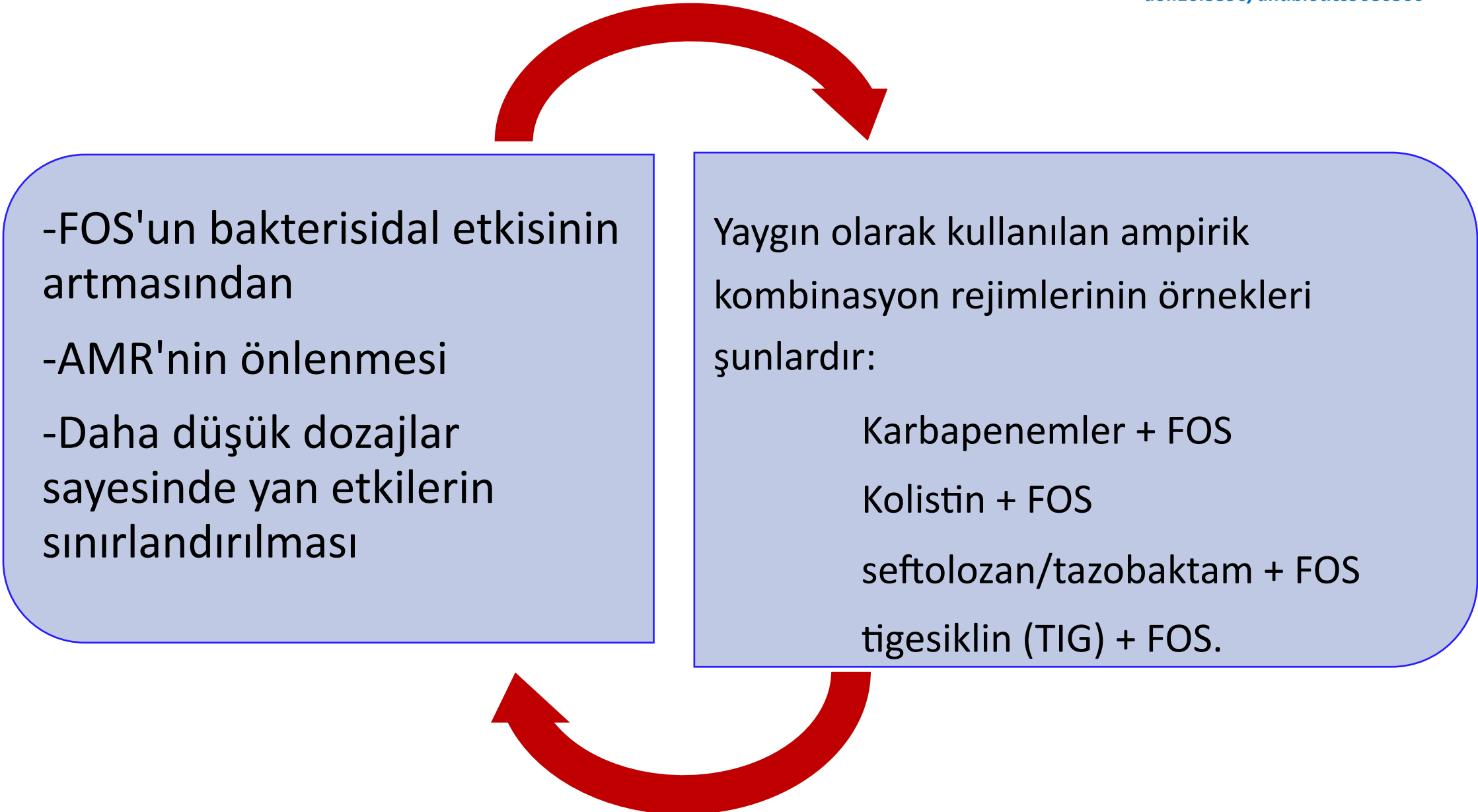
Kombinasyon tedavilerinden beklenen

- **Temel teorik avantajları**

- Hızlı bakteriyel öldürme
- Bakteriyel direnç gelişiminin önlenmesi
- Sinerjistik veya aditif etkisinin olması
- Enfeksiyon bölgesinde en az bir antibiyotiğin yeterli konsantrasyona ulaşma olasılığını artırma

Beklenen hedef

Tedavi başarısızlığında ve mortaliteda azalma



-FOS'un bakterisidal etkisinin artmasından
-AMR'nin önlenmesi
-Daha düşük dozajlar sayesinde yan etkilerin sınırlandırılması

Yaygın olarak kullanılan ampirik kombinasyon rejimlerinin örnekleri şunlardır:

Karbapenemler + FOS
Kolistin + FOS
seftolozan/tazobaktam + FOS
tigesiklin (TIG) + FOS.

Fosfomicin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from In Vitro and In Vivo Studies

Antonello RM et al. Antibiotics 2020, 9, 500;
doi:10.3390/antibiotics9080500

- İntravenöz fosfomisin genellikle bir antibiyotik rejiminin parçası olarak bir ortak ilaç olarak uygulanır.
- **Etkileşimler**
 - Additif ve «indifference» (otonomi) - %65.4
 - Sinerjizm - %33.7
 - Antagonizma % 0.9

- **Enterobacterales** sinerjistik etkileşimler fosfomisin +

- penisilinler (%51)
- karbapenemler (%43)
- kloramfenikol (%39)
- sefalosporinler (%23)

- **Staphylococcus**

- linezolid
- tetrasiklin
- daptomisin

- **Pseudomonas**

- kloramfenikol
- aminoglikozidler
- sefalosporinler

- **Enterococcus**

- daptomisin

- **Acinetobacter**

- sulbaktam (%75)
- penisilinler (%60)

KRE SİNERJİ

Karbapenem	% 55-79
Kolistin	%7,1-36
Tigesiklin	%21-30
Gentamisin	% 25-43

Samonis G, et al Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:695–701.

- **Özellikle, sinerjistik etkileşimlerin**
 - *Enterobacterales* % 31.2
 - 3 farklı antibiyotik ile kombinasyon halinde FOS
 - *S.aureus* % 31
 - 4 farklı antibiyotik ile kombinasyon halinde FOS
 - *Enterococcus spp* % 7.6
 - 5 farklı antibiyotik ile kombinasyon halinde FOS

Klinik bir bakış açısından, antimikrobiyal yönetim ilkeleri ve MDR etkisi açısından öncelikler dikkate alındığında, FOS iyi farmakodinamik etkileşim oranlarına (aditif/sinerjistik etkiler) aşağıdakilerle birleştirildiğinde iyi farmakodinamik etkileşim oranlarına işaret etmektedir:

Etken	Antibiyotik
<i>Enterobacterales</i> ve <i>P.aeruginosa</i>	Sefalosporinler ve SF + β -laktamaz inhibitörleri (seftazidim+avibaktam ve seftozolon/tazobaktam dahil)
<i>K. pneumoniae</i> ve <i>P.aeruginosa</i>	Karbapenemler
<i>P. aeruginosa</i> ,	Kinolonlar
<i>K. pneumoniae</i>	Polimiksinler
<i>Staphylococcus spp</i> (MRSA dahil) ve <i>Enterococcus spp</i>	Daptomisin
<i>Staphylococcus spp</i>	Linezolid
<i>A.baumannii</i>	Sulbaktam

IV fosfomisinin klinik çalışmalarda kullanıldığı enfeksiyonlar

- ✓ Komplike üriner sistem enfeksiyonları
- ✓ Nozokomiyal alt solunum yolu enfeksiyonları
- ✓ Osteomiyelit
- ✓ Bakteriyel menenjit
- ✓ Bakteriyemi/ sepsis

Etkinlik

Fosfomisin kan-beyin bariyerini geçer	AC dokusuna iyi penetre olur
Osteomiyelit/DA inf 'da konsantrasyonları bakterilere etkin	Biyofilm tabakalarına geçer



Fosfomycin-containing medicinal products

[Share](#)



CURRENT STATUS

European Commission final decision

EMA has made recommendations for the use of different formulations of fosfomycin:

- Fosfomycin for intravenous use

Intravenous fosfomycin should now only be used for the treatment of the following serious infections when other antibiotic treatments are not suitable: complicated urinary tract infections, infective endocarditis, bone and joint infections, hospital-acquired pneumonia including ventilator-associated pneumonia, complicated skin and soft tissue infections, bacterial meningitis, complicated intra-abdominal infections, bacteraemia possibly associated with any of the infections listed above.



Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies

Matthew E Falagas, Nikos Roussos
Drosos E Karageorgopoulos

✓ MRSA , VRE ve PR *S.pneumoniae* (22 çalışma)

✓ FOS'e kümülatif duyarlılık

-MRSA % 87.9

-VRE % 30.3

-PRSP'de % 87.2

✓ MRSA (pnömoni, bakteremi ve menenjit) kombine kullanımında

Klinik başarı **%96.6**

Fosfomisin

Bakteriyemi ve İE

- İspanya’da MS ve MR *S.aureus* bakteriyemi ve endokardit kılavuzunda
- MSSA veya MRSA ile komplike olan enfeksiyonların tedavisi için kloksasilin, daptomisin veya imipenem ile kombinasyon halinde bir alternatif olarak fosfomisinin kullanımını içermiştir.

Guidol et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33(9): 626-32. Doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.014.

- Fosfomisin seftriakson kombinasyonu yararlı olabilir. - *E.faecalis*

Farina C et al.. Chemotherapy 2011;57:426–433

Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries

Putensen C et al. *Infection* 2019 <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01323-4>

Table 9 Summary of safety analysis (adverse events, adverse drug reactions* and death)

Classification	<i>n</i>
AE _(total)	
Non-serious ADR*	36
Serious ADR*	
Death	15

*Considered as being related to fosfomycin

AE adverse event, ADR adverse drug reaction

Table 10 Overview of adverse events

AE	<i>n</i> _{related} (% (ITT))	<i>n</i> _{not related} (% (ITT))
Hypotension	5 (2.4%)	9 (4.3%)
Hyperkalemia	5 (2.4%)	8 (3.8%)
Diarrhea	1 (0.5%)	
Hypernatremia	1 (0.5%)	
Hypokalemia	1 (0.5%)	
Hyperkalemia		1 (0.5%)
Not specified	1 (0.5%)	

AE adverse event; ITT intention-to-treat population

IV fosfomisin, kritik hastalardaki geniş bir yelpazedeki ciddi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için etkili ve güvenli bir kombinasyon ortağıdır.

Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Liao Y et al. Exp Ther Med 2017;13:1003e10

- KR *K.pneumoniae* fosfomisin kombinasyonun etkinlik ve güvenliği
- Retrospektif kohort çalışma
- 104 olgu – sepsis,
- %81 hastane kökenli

- Tüm nedenlerden mortalite %25
- Fosfomisin ile kombinasyon ile başarısızlık daha az (OR 4,71, %95 GA 1,03-21,65, p_0,034)
- MV süresi daha kısa (OR:4,35 %95 GA 1,08-3,60, p=0,037)
- Klinik sonuç için öne çıkan risk faktörleri
 - KOAH (OR:0,935 %95 GA 0,06-0,019,p=0,007)
 - Periferik kateter kullanımı (OR: 3,00 %95 GA 0,007-0,19, p=0,002)

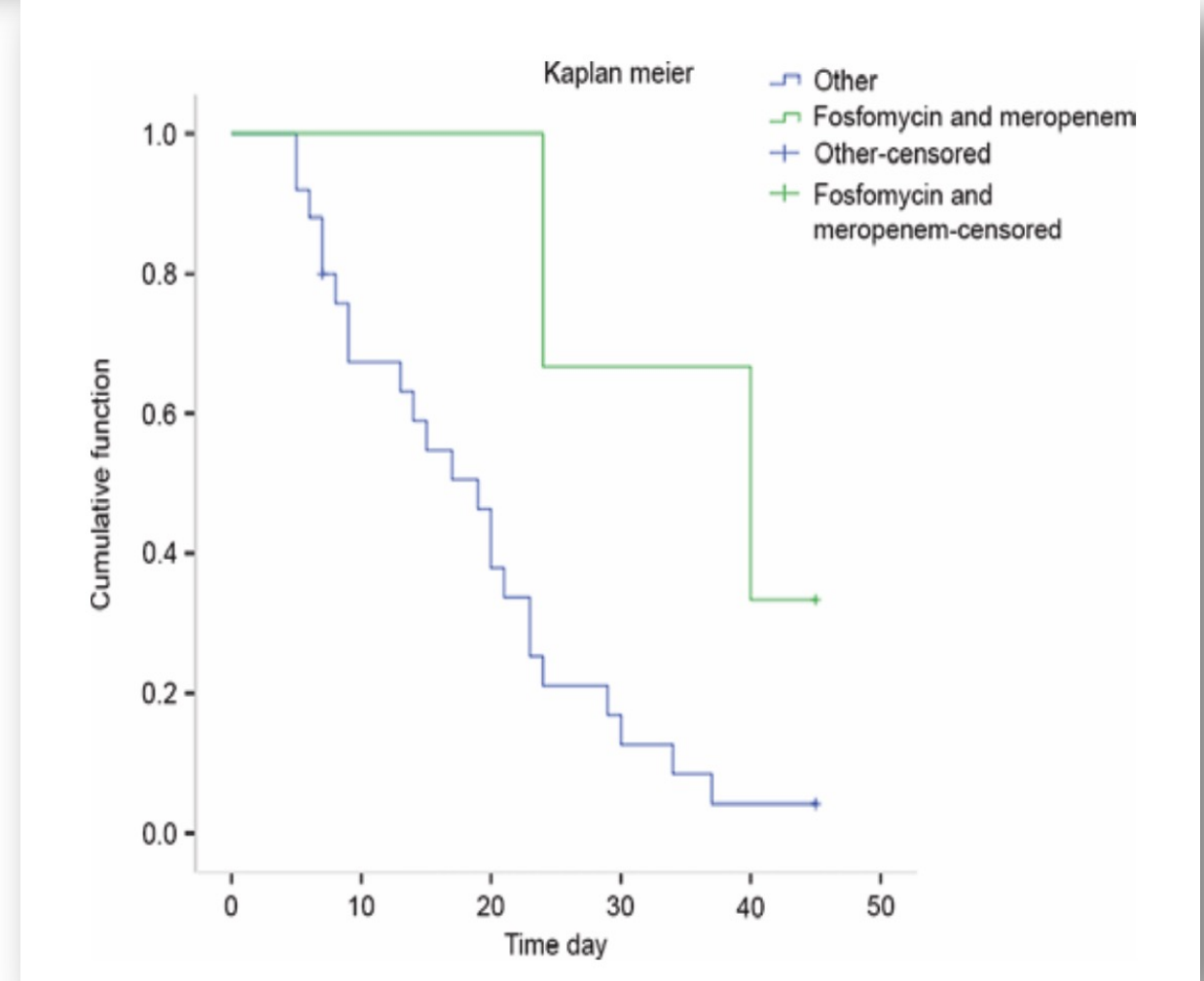
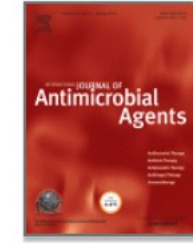


Figure 1. Kaplan-Meier curves showing the impact of targeted treatment with fosfomycin on survival at 45 days in patients with severe infection caused by carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (log-rank test, $t=3.96$, $P=0.047$).



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 43, Issue 1, January 2014, Pages 52-59



Outcomes of critical care patients treated with fosfomycin due to pandrug-resistant carbapenem-resistant negative bacteria

Konstantinos Pontikis ^a ✉, Ilias Karai
Katsiari ^f, Angelos Oikonomou ^g, Garyp

- Fosfomisin 24g/gün + tigesiklin/kolistin
 - Klinik yanıt 14. gün %54,2 başarılı
 - Başarısız %33,3
 - İndetermine sonuç % 6,3
 - Süperenf % 6,3
 - 28 günlük tüm nedenlerden ölüm %37,5
 - Bakteriyel eradikasyon %56,3
- 3 olguda tedavi sırasında direnç
- En sık yan etki hipokalemi

Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Rodríguez-Bano J, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.009>

Fosfomycin

- Experience with fosfomycin for the treatment of invasive infections caused by MDR and XDR *Enterobacteriaceae* is limited; however, in patients with limited options, fosfomycin (4–6 g every 6 h to 8 g every 8 h) may be considered as part of a combination regimen including at least one more active agent (CIII).

Olgu

- 75 yaşında, kadın
- DM, insülin alıyor.
- Sol diz protezi –2 ay önce
 - Ağrısı devam ediyor, çok çeşitli AB verilmiş
 - MRI: protez etrafında endurasyon?
 - Aspirasyon gram boyama PMNL ve G(+) kok
- İYE enfeksiyon öyküsü var.
 - Çeşitli oral AB kullanmış.
 - Ateş 38,8 C, sık idrar çıkma, bel ağrısı
 - Evde kalan oral siprofloksasin almış.
- FM: Ateş 37.8
- FM bulguları
 - Sol dizde ağrı, şişlik, fistül, akıntı (ameliyattan bu yana)
- Laboratuvar bulguları
 - WBC: 10,600
 - NE: %77,2 LY: %13,6
 - TİT: 100 lökosit/ LE 2+
 - CRP: 56 mg/L
 - ESR 45 mm/st



Clinical Microbiology
Reviews®

Prosthetic Joint Infection

Aaron J. Tande and Robin Patel

TEST (PERİFERAL KANDA)	EŞİK DEĞER	DUYARLILIK %	ÖZGÜLLÜK %
CRP	10 mg/lt	88	74
ESR	30 mm/saat	75	70
IL-6	10 pg/ml	97	91
PROCALCİTONİN	0.3 ng/ml	33	98



Aspirasyon kültürü

Kültür MRSA

Daptomisin + fosfomisin

Avrupa Muskuloskeletal Enfeksiyon Topluluğunun (MSIS) 2011'de yayınladığı tanı kriterleri endokardit için tanımlanan Duke kriterlerine benzerdir.

Major kriterler

- Protez ile ilişkili sinüs traktüsü *
- ≥ 2 kültürde aynı mikroorganizma üremesi

**Bir majör
Üç minör kriter varlığı**

Minor kriterler

- Serum CRP ve ESR artışı
- Sinoviyal sıvıda artmış lökosit sayısı
ya da (++) pozitif lökosit esterase testi
- Sinoviyal sıvıda nötrofil artışı (%PMNL)
- Etkilenmiş eklemden purülans varlığı
- Eklem sıvısı ve çevre dokulardan alınan kültürlerin birinde üreme
- Yüksek çözünürlüklü incelemede toplamda ≥ 5 fazla alanda ≥ 5 nötrofil izlenmesi

Prosthetic Joint Infection

Aaron J. Tande,^a Robin Patel^{a,b}

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,^a and Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology,^b Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

TABLE 1 Common causes of prosthetic joint infection

Infection	% of patients with prosthetic joint infection					
	Hip and knee		Hip ^c	Knee ^c	Shoulder ^d	Elbow ^e
	All time periods ^a	Early infection ^b				
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	38	13	23	18	42
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	27	22	30	23	41	41
<i>Streptococcus</i> species	8	4	6	6	4	4
<i>Enterococcus</i> species	3	10	2	2	3	0
Aerobic Gram-negative bacilli	9	24	7	5	10	7
Anaerobic bacteria	4	3	9	5		
<i>Propionibacterium acnes</i>					24	1
Other anaerobes					3	0
Culture negative	14	10	7	11	15	5
Polymicrobial	15	31	14	12	16	3
Other	3					

^a Data aggregated from 2,435 joints (24, 26, 57, 79, 93–102).

^b Data aggregated from 637 joints (67, 97, 98, 103–107).

^c Data from 1,979 hip and 1,427 knee PJIs from the Mayo Clinic Prosthetic Joint Infection Database (E. F. Berbari, personal communication).

^d Data aggregated from 199 shoulders (56, 110–116).

^e Data aggregated from 110 elbows (13, 117–120).

Biyofilmdeki Antimikrobiyal Aktivite

- Fosfomisin, olgun biyofilmlere yüksek oranda penetrasyon göstermiştir.
- Bu yapıların iç kısmında bulunan anaerobik ortam, fosfomisin taşıyıcı GlpT'nin ekspresyonunu desteklemektedir.
 - Daha büyük miktarda antibiyotik bakterilerin içine nüfuz eder.
- Birkaç deneysel çalışmada fosfomisin biyofilm enfeksiyon tedavisinde kullanılmıştır.
 - **MRSA biyofilmlerinde**
Fosfomisin ile vankomisin, rifampisin, linezolid, minosiklin, vankomisin veya teikoplanin
 - **Enterococcus faecalis**
Gentamisin ile kombine edilmiş fosfomisin ve monoterapi
 - **P. aeruginosa** biyofilmlerine karşı sinerjistik etki ve bakterinin hücrenin içine penetrasyonunda artış
Fosfomisin + gentamisin

Deneysel Yabancı Cisim Modelleri

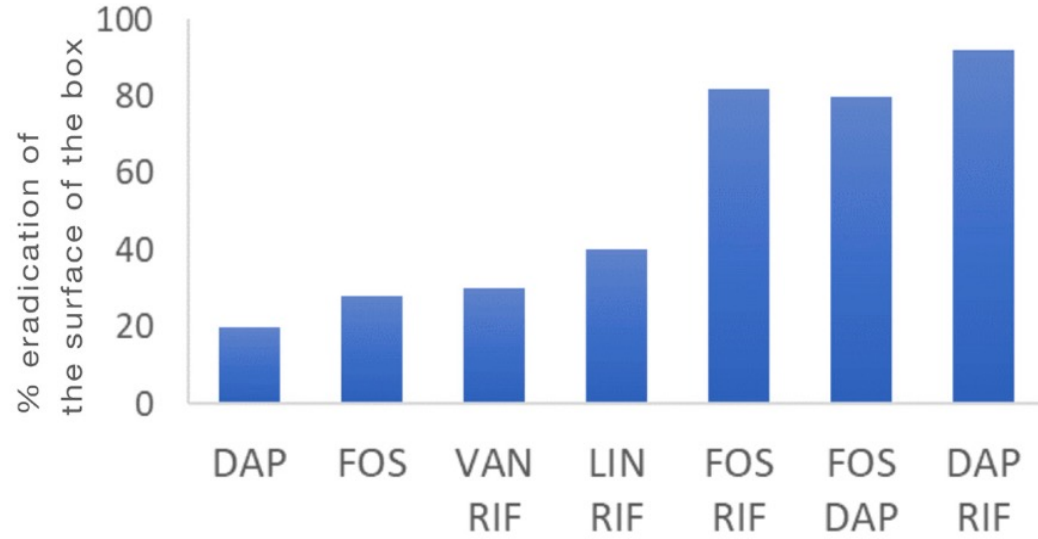


Figure 1 Percentage eradication of an methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in the animal model of foreign body infection [32-38].

DAP, daptomycin; FOS, fosfomicin; VAN, vancomycin; RIF, rifampicin; LIN, linezolid.

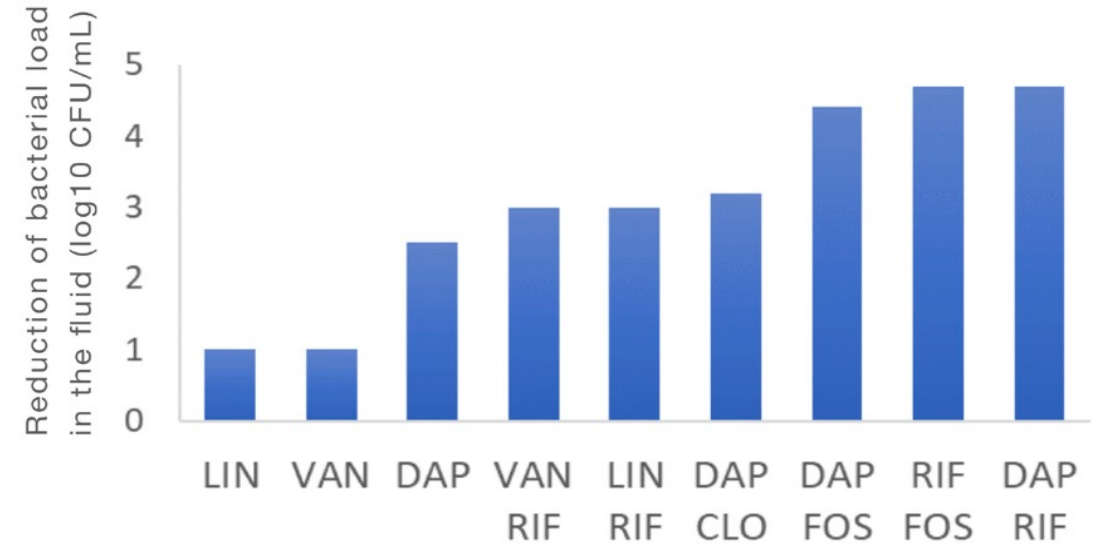


Figure 2 Decrease in bacterial load in the interior of the box of the foreign body animal model by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [32-38].

CLO, cloxacillin; DAP, daptomycin; FOS, fosfomicin; LIN, linezolid; RIF, rifampicin; VAN, vancomycin.

- Fosfomisinin monoterapideki etkinliği, osteomyelit modellerinde gözlenenden farklı olarak MRSA'ya karşı sınırlıydı;
- Bununla birlikte, daptomisin ve rifampisin ile kombinasyon son derece sinerjikti ve sterilizasyon oranları > %70 ile her iki kombinasyon da planktonik ve sesil popülasyonları azaltmada daha etkiliydi.

Deneyisel Yabancı Cisim Modelleri

- *E. faecalis*'e karşı sterilizasyon oranı
 - monoterapide fosfomisin (%43) < fosfomisin + genta (%58)
- .GSBL üreten *E. coli*'ye karşı sterilizasyon oranları
 - monoterapide fosfomisin, > tigesiklin, gentamisin ve kolistinden daha etkiliydi,
 - monoterapide fosfomisin < fosfomisin+ diğer antibiyotikler
 - Spesifik olarak, fosfomisin ve kolistin kombinasyonu, sterilizasyon oranı %67
- in vitro veriler, VRE'ye karşı daptomisin ile kombinasyon ve *P. aeruginosa*'ya karşı karbapenem ile sonuçlar iyi.

Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review

Katerina G. Tsegka et al. (2022) *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 20:1, 33-43, DOI: 10.1080/14787210.2021.1932463

- 19 yayın, 365 hast
- Akut ve kronik osteomyelit (%81,1), diskrit, periprotetik eklem enfeksiyonu
- Fosfomisin %93.4 hastaya kombinasyon içinde verildi.
 - Sefotaksim, , diğer 3. KSF, sefamandol ve diğer 2. KSF, flukloksasin, karbapenem, klindamisin, FQ, amok-kla, oenisilin, amoksisilin, glikopeptitler
- Doz 12-16 g/gün (4-24 g/gün)
- Çocuklara 50 mg/kg/gün-250 mg/kg/gün
- Tedavi süresi birkaç günde – 3 ay
- En sık izole edilen etken *S.aureus* (%38,9)
 - KNS, *Streptococcus spp*, *P.aeruginosa*, *Proteus spp*, *Enterococcus spp*, *E.coli*
- Hafif yan etkiler: GIS, hipernatremi, döküntü, nötropeni

**Hastaların %82,2 başarı ile tedavi edildi.
Kemik-eklem enfeksiyonlarında kombinasyon
tedavilerinde başarılı olabilir.**

Kemik-Eklemler Enfeksiyonlarında Fosfomisin

- **Osteomyelit patogeneğinde,**
 - çoklu antibiyotiğe tolerans gösteren **küçük koloni varyantlarının** oluşumu yoluyla bu konuma adapte olan *S. aureus*'un hücre içi formlarının rolüne dair artan kanıtlar vardır.
 - Fosfomisin, terapötik konsantrasyonlarda **S. aureus'un** hücre içi formlarına karşı etkinlik göstermiştir,
 - Ancak fosfomisin, ofloksasin ve rifampisin aksine küçük koloni varyantlarının seçimini engelleyememiştir.
 - Bu tip enfeksiyon için fosfomisin kombinasyonlarının kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook

Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. EFORT Open Rev. 2019;4(7):482–494.

Micro-organism (red: difficult-to-treat)	Antibiotic ^a (check susceptibility before)	Dose ^b	Route
Gram-negative			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ciprofloxacin ^h	2 x 750 mg	p.o.
- Non-fermenters (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacillin/tazobactam or Meropenem or Ceftazidim + Tobramycin (or gentamicin) for 2–3 weeks, followed by: Ciprofloxacin	3 x 4.5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg 2 x 750 mg	IV IV IV IV IV p.o.
- Ciprofloxacin-resistant	Depending on susceptibility: meropenem 3 x 1 g, colistin 3 x 3 million U and/or fosfomycin ^d 3 x 5 g IV, followed by oral suppression.		
- Vancomycin-resistant (VRE)	Linezolid (max. 4 weeks) Individual; removal of the implant or life-long suppression necessary	2 x 600 mg	p.o.

Infection after fracture fixation

Steinmetz S, Wernly D, Moerenhout K, et al. EFORT Open Rev. 2019;4(7):468–475.

Table 2. Antibiotic therapy table for infection after fracture infection suggested antibiotic eradication therapy according to microorganism

Microorganism	Antibiotic therapy	Dose (normal renal function)	Route
Gram-negative			
Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Enterobacter etc.)	- Ciprofloxacin	750 mg, every 12 h	p.o.
Nonfermenters (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.)	2–3 weeks: - Piperacillin/tazobactam or - Meropenem or - Ceftazidim + - Tobramycin or - Gentamicin or - <u>Fosfomycin</u> Followed by: - Ciprofloxacin	4.5 g, every 8 h 1 g, every 8 h 2 g, every 8 h 300 mg, every 24 h 240 mg, every 24 h 5 g, every 8 h 750 mg, every 12 h	IV IV IV IV IV IV p.o.
Ciprofloxacin-resistant	Depending on susceptibility (IV, alone or in combination): - Meropenem 2 g, every 8 h - Colistin 3 Mio IU every 8 h - <u>Fosfomycin</u> 5 g, every 8 h - Gentamicin or - <u>Fosfomycin</u> Followed by: - Linezolid	5 g, every 8 h 600 mg, every 12 h	IV p.o.
Vancomycin resistant (VRE)	Individual. Removal of the implant or suppression until implant removal		

High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection

Michael V. Schintler^{1†}, Friederike Traunmüller^{1,2†}, Julia Metzler¹, Gerhard Kreuzwirt¹,
Stephan Spendel¹, Oliver Mauric², Martin Popovic^{2,3}, Erwin Scharnagl¹

- ✓ MRSA'nın ciddi DA enf, FOS kemik dokuya penetrasyonu
- ✓ FOS kemik matriksi tutan derin DA enf'da etkili

Prevention, Diagnosis and Management of Post-Surgical Mediastinitis in Adults Consensus Guidelines of the Spanish Society of Cardiovascular Infections (SEICAV), the Spanish Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (SECTCV) and the Biomedical Research Centre Network for Respiratory Diseases (CIBERES)

Bouza,E. Et al. J. Clin. Med. 2021, 10, 5566.
<https://doi.org/10.3390/jcm10235566>

Table 4. Recommendations * for the treatment of mediastinitis as per the aetiological agent. Treatment must always be carried out with the advice of an expert in infectious diseases and adjusted to the sensitivity of each microorganism in each centre.

Microorganism	First Choice	Alternatives
Gram-positive cocci		
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacillin/cefazolin	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomycin or daptomycin + cloxacillin/ceftaroline Allergic to BL Daptomycin + fosfomycin Daptomycin + cotrimoxazole	Ceftaroline Fosfomycin + imipenem Clindamycin + cotrimoxazole Telavancin ** Oral antimicrobials
<i>Enterococcus faecalis</i>	Not high aminoglycoside resistance Ampicillin + ceftriaxone Ampicillin + gentamicin	Vancomycin + gentamicin
	High aminoglycoside resistance Ampicillin + ceftriaxone	Daptomycin + Fosfomycin
<i>Enterococcus faecium</i>	Daptomycin + ampicillin Daptomycin + ceftaroline	Daptomycin + tigecycline Tigecycline + gentamicin
Gram-negative bacilli including multidrug resistant microorganisms		
<i>Enterobacteriaceae</i>	According to antibiogram Meropenem if BLEE	Tigecycline + amikacin or imipenem
<i>Pseudomonas</i>	According to antibiogram Piperacillin-tazobactam if susceptible	Ceftazidime + amikacin Ceftolozane-tazobactam
<i>Acinetobacter</i>	Tigecycline +/- colistin or meropenem if susceptible	
Carbapenemase-producing	Expert consensus is required Ceftazidime-avibactam if susceptible.	Expert consensus
Fungi		
<i>Candida</i>	Fluconazole/Voriconazole	Echinocandins Liposomal amphotericin
<i>Aspergillus</i>	Voriconazole	Liposomal amphotericin Echinocandins Combinations

* Before prescribing, always search for drug interactions and patient allergies. ** Oral antimicrobials (after 2–3 weeks of IV treatment and according to antibiogram): Linezolid/tedizolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin, quinolones, fusidic acid with/without rifampicin.

Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence

Tsegka KT et al EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTIVE THERAPY 2020, VOL. 18, NO. 7, 657–668

- 32 yayın, 224 hasta
- %87 kombinasyon tedavisi
- Doz: 14-16 g/gün , (4-24 g/gün)
- Tedavi süresi 6 gün-2 ay
- Kombinasyon
 - 3 ve 4. KSF – sefotaksim en sık
 - Karbepenem, glikopeptit,amikasin, metranidazol, amoksisilin,

IV fosfomisin SSS enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde bir alternatiftir.

Table 3. Data on the use of fosfomycin as first- or second-line treatment, combination treatment or monotherapy, the types of central nervous system infection

		(%)
First-line	Fosfomisin	
Fosfomisin	Fosfomisin	
Not	Not	
Combination	Combination	
Monotherapy	Monotherapy	
Type	Type	
Men	Men	
Brain	Brain	
Spinal	Spinal	
Ventricles	Ventricles	
CSF	CSF	
Not	Not	
Clinical	Clinical	
Cure	Cure	
Cure	Cure	
Death	Death	
Mortality	Mortality	
Sterile	Sterile	
Failure	Failure	
Sterile	Sterile	
Post-mortem growth of MTBC	Post-mortem growth of MTBC	

CSF: cerebrospinal fluid, CNS: central nervous system, MTBC: Mycobacterium tuberculosis complex.

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzupova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin ^b	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin <i>plus</i> rifampicin, or vancomycin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime ^c	Vancomycin <i>plus</i> moxifloxacin, ^b linezolid	10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	7 days
Penicillin resistant (MIC ≥0.1 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol	7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G ^d	trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, ^b meropenem, linezolid	At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime <i>plus</i> meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid ^f	Rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days

^aRecommendations must be in accordance with the results of the susceptibility testing.

^bBased on case reports.

^cCeftriaxone dose 2 g q12h and cefotaxime 2–3g q6h.

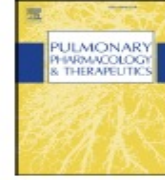
^dAdding an aminoglycoside can be considered.

^eMust not be used in monotherapy.

^fAddition of rifampicin can be considered.

Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakterilerde Pulmoner Enfeksiyonlar

- Akciğer dokusuna penetrasyonu (%32-53) iyidir.
- Özellikle nozokomiyal pnömonide kombinasyon (karbepenem,tigesiklin, kolistin) rejiminde kullanılır.
- Kistik fibrozis *P.aeruginosa* için kombinasyonda yer alır.
- Ancak nozokomiyal pnömonide ampirik kullanım için henüz kılavuzlara girmedi



Intravenous fosfomycin for pulmonary exacerbation of cystic fibrosis: Real life experience of a large adult CF centre



G. Spoletini^{a,b,*}, M. Kennedy^c, L. Flint^c, T. Graham^a, C. Etherington^a, N. Shaw^a, P. Whitaker^a, M. Denton^{a,d}, I. Clifton^a, D. Peckham^{a,b}

- ✓ Retrospektif, 2014-2016
- ✓ IV FOS + diğer antibiyotik kombinasyonu
- ✓ FEV1'de anlamlı iyileşme (0.94 L vs 1.24 L, $p < 0.01$) ve CRP'de anlamlı azalma (65 mg/L vs 19.3 mg/L, $p < 0.01$).
- ✓ Böbrek fonksiyonlarında değişiklik yok
- ✓ Bulantı en sık yan etki (48%), anti emetiklerle kontrol altında

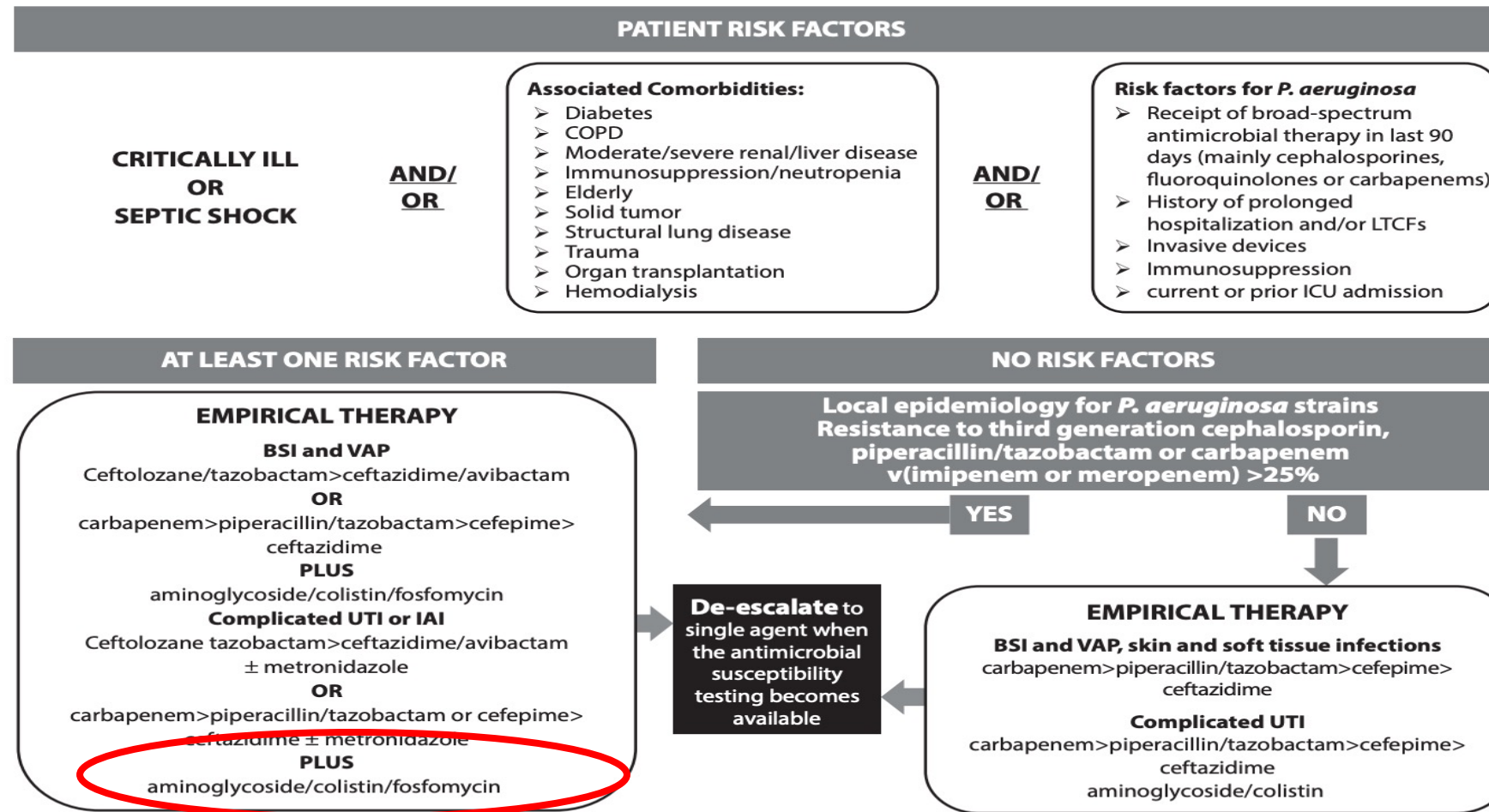
- ✓ FOS klinik olarak etkili ve güvenli
- ✓ Başlangıç tedavisine yanıtızsız ve **çok ilaca allerjisi** olan bu grup hastalarda **kombinasyon tedavisinde** kullanılabilir

How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti MD, PhD¹, Antonio Vena MD¹, Antony Croxatto PhD², Elda Righi MD, PhD¹, Benoit Guery MD, PhD³

Bassetti M et al. *Drugs in Context* 2018; 7: 212527.

Figure 1. Clinical approach to patients with suspected *P. aeruginosa* infection.



BSI: Bloodstream infection; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; IAI: Intra-abdominal infections; LTCFs: Long term care facilities; UTI: Urinary tract infection; VAP: Ventilator associated pneumonia.

Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections

Tayland

Rujipas Sirijatuphat, Visanu Thamlikitkul

TABLE 1 (Continued)

Patient characteristic with/without carbapenem treatment	Colistin + fosfomycin	Colistin	P value
Outcomes of the study after excluding patients who received concurrent carbapenem			
<i>n</i>	43	39	
Favorable clinical response (%)			
First 72 h	76.7	66.7	0.336
End of study treatment	62.8	56.4	0.654
28-day all-cause mortality (%)	44.2	53.8	0.507
Infection-related 28-day mortality (%)	16.3	23.1	0.578
Microbiological eradication (%)			
First 72 h	87.8	65.7	0.028
End of study treatment	100	84.5	0.023
Adverse events (%)			
Acute kidney injury (RIFLE) ^c	37.2	48.7	0.372
Abnormal liver function test	11.6	15.4	0.749

- KR *A baumannii* infeksiyonu **94 hasta**
- **Kolistin vs kolistin-fosfomisin** randomize edilmiş
- Klinik iyileşme mortalite farklı değil
- **Mikrobiyolojik eradikasyon** daha iyi

Fosfomycin 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

Antonello RM et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*
<https://doi.org/10.1007/s10096-021-04181-x>

Abstract

Fosfomycin (FOS) administered intravenously has been recently rediscovered for the treatment of systemic infections due to multidrug-resistant bacteria. Its pharmacokinetic properties suggest a time-dependent dosing schedule with more clinical benefits from prolonged (PI) or continuous infusion (CI) than from intermittent infusion. We revised literature concerning PI and CI FOS to identify the best dosing regimen based on current evidence. We performed a MEDLINE/PubMed search. Ninety-one studies and their pertinent references were screened. **Seventeen studies** were included in the present review. The activity of FOS against Gram-negative and Gram-positive bacteria was evaluated in fourteen and five studies, respectively. Six studies evaluated FOS activity in combination with another antibiotic. **Daily dosing of 12, 16, 18 or 24 g, administered with different schedules,** were investigated. These regimens resulted active against the tested isolates in most cases. Emergence of resistant isolates has been shown to be preventable through the coadministration of another active antibiotic. **FOS is a promising option to treat systemic infections caused by multidrug-resistant bacteria.** Coadministration with another active molecule is required to prevent the emergence of resistant bacterial strains. The results of our review suggest that **a therapeutic regimen including a loading dose of FOS 8 g followed by a daily dose of 16 g or 24 g CI could be the best therapeutic approach for patients with normal renal function.** The dosing regimens in patients with renal insufficiency and CI or PI superiority compared with intermittent infusion in

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Paul M et al., *Clinical Microbiology and Infection*,
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCe) Recommendations on the choice of antibiotic treatment for 3GCe For patients with BSI and severe infection due to 3GCe, we recommend (imipenem or meropenem) as targeted therapy For patients with BSI due to 3GCe without septic shock, ertapenem or meropenem may be used. For patients with low-risk, non-severe infections due to 3GCe, under antibiotic stewardship, we suggest piperacillin-tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid or quinolones. It may be good practice to consider cotrimoxazole for non-severe cUTI. For cUTI in patients without septic shock, we conditionally recommend aminoglycosides when active <i>in vitro</i> for short durations of therapy, or IV fosfomycin. Among all patients with 3GCe infections, stepdown targeted therapy following carbapenems once patients are stabilized, using old BLBLI, quinolones, cotrimoxazole or other antibiotics based on the susceptibility pattern of the isolate, is good clinical practice. We do not recommend tigecycline for infections caused by 3GCe. Among all patients with 3GCe infections the new BLBLI are reserved antibiotics for extensively resistant bacteria and therefore, we consider it good clinical practice to avoid their use for infections caused by 3GCe, due to antibiotic stewardship considerations. We suggest that cephamycins (e.g. cefoxitin, cefmetazole, flomoxef) and cefepime not be used for 3GCe infections. For cefoperazone-sulbactam, ampicillin-sulbactam, ticarcillin-clavulanic acid, temocillin and mecillinam there is insufficient evidence for the management of patients with 3GCe infections at the time of writing and therefore no recommendation can be issued.	Septik şoku olmayan hastalarda kiYE için, in vitro olarak kısa süreli tedaviler için aktif olduklarında şartlı olarak aminoglikozitleri veya IV fosfomisin önerilir. Conditional/strong Good practice statement Strong Good practice statement Conditional No recommendation	 expert opinion Moderate/high Expert opinion Very low Expert opinion Very low

Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE

For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active <i>in vitro</i> .	Conditional	Moderate/low
For patients with severe infections due to CRE carrying metallo- β -lactamase, if all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam are not available, we conditionally recommend treatment with cefiderocol.		Low
For patients with non-severe infections due to CRE, under the context of antimicrobial stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.		Expert opinion/low
We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline.	Conditional	Low
There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing.	No recommendation	

**Kılavuz hazırlandığında
KRE için imipenem-relebaktam ve fosfomisin
monoterapilerinin kullanımına yönelik tavsiye veya
kullanım aleyhine herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.**

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by the society of intensive care medicine)

Paul M et al., Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>

Recommendations on combination therapy for CRE

For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime, meropenem-vaborbactam or cefiderocol, we do not recommend combination therapy. For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo-β-lactamase resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime combination therapy.

Sadece polimiksinlere, aminoglikozidlere, tigesiklin veya fosfomisine in vitro duyarlı CRE'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonları olan hastalar için veya yeni BLBLI'nin bulunmaması durumunda, in vitro olarak aktif olan birden fazla ilaçla tedavi öneriyoruz.
Belirli kombinasyonların lehinde veya aleyhinde herhangi bir öneri sunulamaz.

For patients with severe infections caused by CRE susceptible <i>in vitro</i> only to polymyxins, aminoglycosides, tigecycline or fosfomycin, or in the case of non-availability of new BLBLI, we suggest treatment with more than one drug active <i>in vitro</i> . No recommendation for or against specific combinations can be provided.	Conditional	Moderate
We suggest that clinicians avoid carbapenem-based combination therapy for CRE infections, unless the meropenem MIC is ≤ 8 mg/L, where high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.	Conditional	Low
In patients with non-severe infections or among patients with low-risk infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of monotherapy chosen from among the <i>in vitro</i> active old drugs, on an individual basis and according to the source of infection as good clinical practice	Good practice statement	Expert opinion

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Paul M et al., *Clinical Microbiology and Infection*,
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>

Recommendations on combination therapy for CRPA

Lacking evidence, we cannot recommend for or against the use of combination therapy with new BLBLI (ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam) or cefiderocol for CRPA infections.

KRPA'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonları polimiksinler, aminoglikozitler veya fosfomisin ile tedavi ederken, iki in vitro aktif ilaçla tedavi önerilir.
Belirli kombinasyonların lehinde veya aleyhinde herhangi bir öneri sunulamaz.

When treating severe infections caused by CRPA with polymyxins, aminoglycosides, or fosfomycin, we suggest treatment with two *in vitro* active drugs. No recommendation for or against specific combinations can be provided.

Conditional

Very low

In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use monotherapy chosen from among the drugs active *in vitro*, on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion

Table 2Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
New antibiotics								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options
Old antibiotics								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

Fosfomisin*

- Geniş etki spektrumu (çok ilaca dirençliler dahil gram negatif ve pozitif bakteriler)
- ✓ Diğer antibiyotikler ile sinerjistik etkilidir.
- ✓ Dirençli bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda
 - (Başta GSBL ve ÇİD (+) *E.coli* ve *KPC* $\pm$ *K.pneumoniae*)
- Yoğun bakımda özellikle tedavi başarısızlığı yaşanmış hastalarda
- kiYE, intraabdominal enfeksiyonlar, VIP, osteomyelit, SSS enfeksiyonları,sepsis gelişen hastalarda kombinasyon tedavisinde değerlendirilmelidir.
- Biyofilm üzerine etkileri nedeni ile yabancı cisim enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.
- *S.aureus* gibi intrasellüler olarak persiste olan bakterilere bakterisidal etkilidir.
- Düşük oksijen, düşük pH altında daha yüksek antimikrobiyal aktivitesi vardır ve abse sıvına yeterli penetrasyonu vardır.
- Derin dokular dahil yüksek doku penetrasyonu
- Düşük toksitite

**Kombine , yüksek doz, sık /uzamış
infüzyon uygulama**



TEŞEKKÜRLER

