

Aspectos actuales en fosfomicina

Laura Morata
Alex Soriano

Papel de la fosfomicina en la infección osteoarticular

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Las infecciones osteoarticulares incluyen la artritis séptica y la osteomielitis, siendo los grampositivos los microorganismos aislados con mayor frecuencia. En los últimos años se ha observado un aumento del número de cepas resistentes en este tipo de infecciones lo que dificulta el tratamiento. Fosfomicina es activa frente a un elevado porcentaje de grampositivos y gramnegativos, incluyendo las cepas multirresistentes, y entre sus propiedades destacan una baja fijación proteica, bajo peso molecular y buena difusión al hueso. A continuación, se expondrán la actividad *in vitro*, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de interés en las infecciones osteoarticulares, así como los modelos experimentales de osteomielitis e infección de cuerpo extraño y la experiencia clínica en este tipo de infecciones.

Palabras clave: fosfomicina, artritis, osteomielitis

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares incluyen las siguientes entidades: artritis séptica y osteomielitis. En el caso de la artritis séptica, podemos distinguir entre las formas monoarticulares, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada y las formas poliarticulares que suelen implicar a pequeñas articulaciones periféricas. La osteomielitis se ha clasificado según el grado de afectación de la estructura anatómica del hueso (medular, superficial, localizada o difusa) o la fisiopatología de la infección. Esta última clasificación incluye las infecciones hematógenas, que afectan principalmente al esqueleto axial (columna vertebral) en el adulto y a los huesos largos en los

niños, que corresponderían a formas medulares de la clasificación anatómica. Las infecciones por contigüidad, que incluyen las osteomielitis secundarias a una exposición del hueso por pérdida de la integridad de la cobertura cutánea (pie diabético, úlcera por presión) y que se corresponden con formas anatómicas superficiales inicialmente aunque pueden progresar a formas localizadas o difusas si no se tratan de forma precoz. Por último, encontramos las osteomielitis por inoculación directa del microorganismo que engloban las infecciones secundarias a una fractura abierta o a la contaminación durante el acto quirúrgico. El riesgo de padecer una osteomielitis tras una fractura abierta depende del grado de la lesión, pero en formas graves, todavía >20% se complican con una osteomielitis. Sin embargo, la forma más frecuente de osteomielitis hoy en día es consecuencia de la contaminación bacteriana durante la cirugía de colocación de material ortopédico para sintetizar fracturas o de prótesis articulares para tratar la artrosis. La etiología de las infecciones osteoarticulares está dominada por los cocos grampositivos (CGP), aunque en los últimos años, particularmente en infecciones relacionadas con la colocación de material ortopédico, los bacilos gramnegativos (BGN) están en aumento [1-3].

Las infecciones sobre prótesis articulares (IPA) se producen en 1-3% de los casos según datos proporcionados por la encuesta de vigilancia epidemiológica de Cataluña (VINCAT), que incluye más de 7000 procedimientos anuales realizados en diferentes hospitales [4]. El envejecimiento de la población, con índices de comorbilidad elevados (diabetes mellitus, obesidad) y un incremento de microorganismos resistentes que potencialmente pueden contaminar la cirugía, hacen prever que la tasa de infección no se va a reducir y esto se acompaña de un coste económico importante [5]. Los CGP siguen siendo los patógenos aislados con mayor frecuencia, principalmente *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativa (ECN). Datos recientes demuestran que la tasa de resistencia a la meticilina se sitúa en torno al 20% y >60%, respectivamente para *S. aureus* y ECN y para las fluoroquinolonas los porcentajes de

Correspondencia:
Alex Soriano
Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona
E-mail: asoriano@clinic.cat

resistencia son >30% en series de nuestro entorno [3,6]. Este dato es importante ya que los mejores resultados se han obtenido con la combinación de levofloxacino y rifampicina gracias a su mayor actividad frente a biopelículas bacterianas [7,8]. Por otro lado, un estudio de la epidemiología de estas infecciones en 19 hospitales españoles entre los años 2003 y 2012 demostró un incremento de los BGN y de su resistencia a fluoroquinolonas [3], hecho relevante ya que también en estos casos la inclusión de una quinolona en el tratamiento mejora el pronóstico, de nuevo gracias a su mayor actividad frente a biopelículas [9,10]. Pero el dato más preocupante del estudio es que un 16% de las infecciones estaban producidas por un microorganismo (grampositivo o gramnegativo) multirresistente. Esta situación requiere analizar alternativas terapéuticas entre las que destaca fosfomicina por su buena actividad frente a CGP [11] y BGN [12] multirresistentes, buena difusión al hueso y actividad frente a *S. aureus*, enterococo o BGN en diferentes modelos de infección sobre cuerpo extraño cuando se combina con otros antibióticos. Por este motivo, es interesante revisar las características de fosfomicina en términos de actividad *in vitro* e *in vivo*, así como la experiencia clínica en infecciones osteoarticulares con el fin de identificar sus indicaciones y formas de administración.

CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD *IN VITRO* DE FOSFOMICINA

Fosfomicina es un antibiótico bactericida tiempo dependiente de amplio espectro que actúa inhibiendo la síntesis de N-acetil-murámico y bloquea la síntesis de la pared bacteriana [13], aunque su actividad es menor frente a un inóculo elevado (10^8 UFC/mL) como el que podemos encontrar en algunas formas de osteomielitis [14] y que sugieren la necesidad de utilizar la fosfomicina en combinación. La CIM₉₀ frente a estafilococos, con independencia de la sensibilidad a meticilina, es <16 mg/L, <8 mg/L frente a *E. coli* y ≤ 32 -64 mg/L frente a un 50% de cepas de *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia* o *Proteus* y un 20% de cepas de *P. aeruginosa*. Una de las particularidades de su actividad es que se mantiene a pH ácido [5-7] y en anaerobiosis. Los mecanismos que determinan la resistencia bacteriana en el seno de una biopelícula son múltiples, pero una característica de estas estructuras es que en los estratos más profundos el ambiente es ácido y pobre en O₂ [15]. Estos datos podrían explicar los buenos resultados obtenidos *in vitro* con fosfomicina frente a biopelículas de *S. aureus* y ECN [16,17]. Si bien no todos los modelos *in vitro* demuestran la eficacia de fosfomicina frente a biopelículas [18], si hay mayor unanimidad en la sinergia entre fosfomicina y vancomicina, teicoplanina, linezolid y ácido fusídico frente a biopelículas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), e incluso en algunos modelos los resultados de la combinación con fosfomicina fueron superiores a los obtenidos con la combinación de estos antibióticos con rifampicina [19]. También podemos encontrar datos de sinergia frente a biopelículas de *P. aeruginosa* entre ciprofloxacino y fosfomicina ambos a concentraciones 3 x CMI [20]. Por otro lado, en la patogenia de la osteomielitis hay cada

vez más evidencia del papel de las formas intracelulares de *S. aureus* que se adaptan a esta ubicación mediante la formación de variantes de colonia pequeña que presentan tolerancia a múltiples antibióticos [21]. Fosfomicina ha demostrado eficacia frente a formas intracelulares de *S. aureus* a concentraciones terapéuticas, aunque no fue capaz de evitar la selección de variantes de colonia pequeña a diferencia de ofloxacino o rifampicina y sugiere la necesidad de utilizar combinaciones de fosfomicina en este tipo de infecciones [22]. Estos resultados se han trasladado a modelos animales de osteomielitis e infección sobre cuerpo extraño, con buenos resultados como se comenta más adelante.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE FOSFOMICINA

Disponemos de 3 presentaciones de fosfomicina, la sal disódica para la administración intravenosa, la sal cálcica y el trometamol para administración oral. La biodisponibilidad oral de la sal cálcica es <20% y <40% para el trometamol, por lo que solo se recomienda el uso de la presentación intravenosa para el tratamiento de infecciones osteoarticulares. Con la administración intravenosa de 4-8 g se alcanza una concentración sérica de 200-400 mg/L y tiene una semivida de eliminación de 3h. Tiene una fijación proteica <5% y una masa molecular de 138 g/mol. Se ha determinado su concentración en hueso y tejido celular subcutáneo mediante la técnica de microdiálisis en 9 pacientes diabéticos con una osteomielitis que recibieron una dosis única de 100 mg/Kg y fueron sometidos a una cirugía para la exéresis de tejido necrótico, dejando la aguja de microdiálisis en la vecindad del tejido óseo infectado y el tejido celular subcutáneo [23]. El área bajo la curva (ABC) descrita por la concentración en el hueso y el tejido celular subcutáneo fue del 43% y 76% del ABC plasmática, respectivamente. La concentración máxima alcanzada en el hueso fue de 96 mg/L y en todos los casos la concentración a las 6h se mantuvo por encima de 32 mg/L. Teniendo en cuenta que el parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de fosfomicina es un tiempo por encima de la CMI $\geq 50\%$, estos datos sugieren que la dosis de 100 mg/Kg (de acuerdo a peso ajustado) cada 8h es adecuada para microorganismos con CIM ≤ 32 mg/L. En caso de presencia de una colección supurada, especialmente si no se puede drenar inmediatamente, se recomienda una dosis de carga de 10 g para evitar el retraso en alcanzar la concentración deseada [24]. Estos datos pueden explicar, en parte, los resultados obtenidos en modelos experimentales de osteomielitis que se describen en un apartado posterior.

Clásicamente se ha considerado que fosfomicina selecciona con facilidad mutantes resistentes ya que en el laboratorio se ha determinado que la frecuencia de estas mutantes en *S. aureus* es relativamente elevada (10^{-5} - 10^{-6}) y la concentración que previene la mutante (CPM) se encuentra en 64 mg/L que, de acuerdo con los datos de difusión al hueso, sugieren que el riesgo de selección de mutantes es elevado. Sin embargo, un modelo *in vivo* de cuerpo extraño, exponiendo al animal a concentraciones entre la CMI y la CPM (ventana mutagénica)

nica) no fue capaz de seleccionar mutantes resistentes [14], y de la misma forma no se seleccionaron mutantes durante el tratamiento de infecciones producidas por *E. coli* [25]. Los autores no identificaron una pérdida de competencia de las cepas resistentes y por tanto el motivo de este hallazgo debe buscarse en otra característica de fosfomicina. Recientemente, se ha demostrado que la actividad bactericida de neutrófilos y macrófagos no solo se lleva a cabo tras la fagocitosis en el interior de fagolisosomas mediante reacciones oxidativas, sino también a nivel extracelular mediante la liberación al medio de una malla de ADN y moléculas con acción antimicrobiana (elastasa, mieloperoxidasa) que atrapa a los microorganismos y tiene una acción bactericida [26]. Fosfomicina, ha demostrado *in vitro* que potencia ambas vías de actividad bactericida del sistema inmune [27] y ello podría explicar la no selección *In vivo* de mutantes resistentes incluso cuando la concentración se encuentra dentro de la ventana mutagénica.

EXPERIENCIA CON FOSFOMICINA EN MODELOS EXPERIMENTALES DE OSTEOMIELITIS E INFECCIÓN SOBRE CUERPO EXTRAÑO

Un modelo experimental de osteomielitis crónica por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) [28], mostró que la monoterapia con fosfomicina alcanza una tasa de curación >90% y fue más eficaz que daptomicina a una dosis que correspondería a 6 mg/kg/24h. En ningún caso se seleccionaron mutantes resistentes a fosfomicina. Entre los modelos de infección de cuerpo extraño, que pretenden simular la infección relacionada con implantes ortopédicos (material de osteosíntesis, prótesis articulares), podemos identificar uno que introduce una aguja de titanio en la tibia de una rata que posteriormente se contamina con un inóculo bacteriano elevado y un segundo modelo que se conoce como el modelo de la caja que consiste en colocar a nivel subcutáneo del animal una caja de teflón,

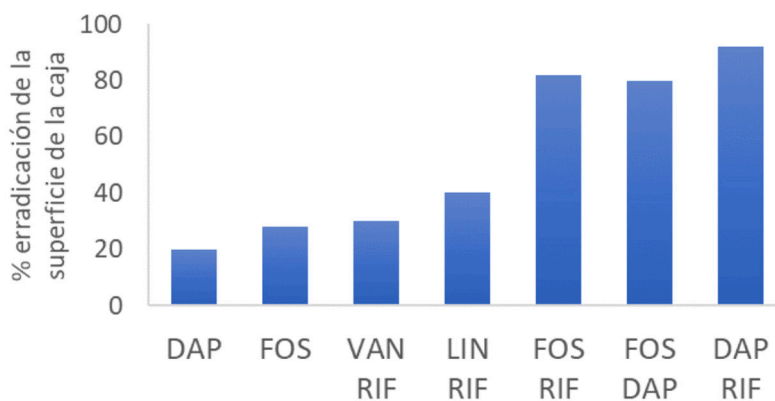


Figura 1 | Porcentaje de erradicación de un biopelícula de SARM en el modelo animal de infección de cuerpo extraño [32-38].

DAP: daptomicina; FOS: fosfomicina; VAN: vancomicina; RIF: rifampicina; LIN: linezolid.

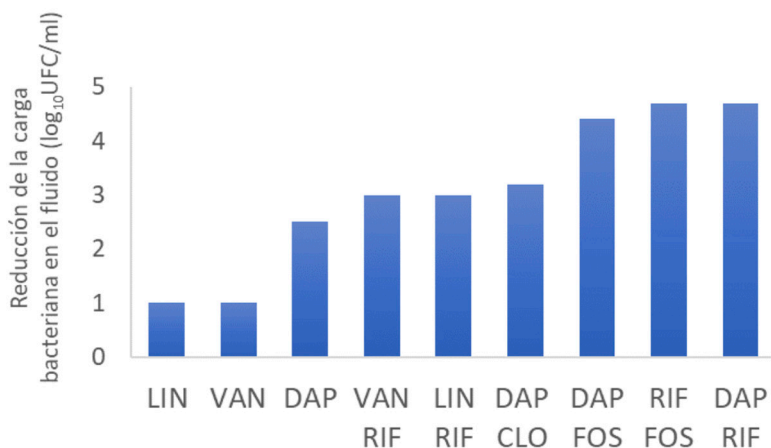


Figura 2 | Reducción de la carga bacteriana en el interior de la caja del modelo animal de cuerpo extraño por SARM [32-38].

DAP: daptomicina; FOS: fosfomicina; VAN: vancomicina; RIF: rifampicina; LIN: linezolid; CLO: cloxacilina.

Tabla 1 Resumen de la experiencia clínica con fosfomicina en la infección osteoarticular.

Autor/ año	Tipo de estudio	Nº de pacientes/ tipo de infección	Microorganismo aislado (%)	Dosis fosfomicina	Combinación	Duración antibiótico iv (media) Días	Seguimiento (media) Meses	Remisión n/ total evaluado (%)
Portier/ 1985 [38]	Prosp.	6 pacientes: 4 artritis 2 OM	SARM (100)	50 mg/kg, 6-8 horas	Cefotaxima	15	-	100
Meissner/ 1989 [39]	Prosp.	60 / OM crónica	<i>S. aureus</i> (56,7) ECN (25) <i>P. aeruginosa</i> (16,7)	5 g / 8 h (carga de 5 o 10 g)	-	13,9	37	73,6
Corti/2003 [40]	Retrosp.	103 niños / OM aguda	<i>S. aureus</i> (60,5) ^a ECN (15,8) <i>S. pyogenes</i> (7,9)	-	3 grupos:			23/23
					- fosfomicina (23)	17,5		
					- fosfomicina + otro antibiótico (47)	21,7	-	46/47 (98)
					- antibiotico no fosfomicina (33)	26,6		32/33 (97)
Luengo/2018 [41]	Retrosp.	1/ infección crónica de prótesis de cadera	<i>S. epidermidis</i> multirresistente	2 g / 6 h	Daptomicina 700 mg / día	42	24	100

Prosp: estudio prospectivo; Retrosp: estudio retrospectivo; OM: osteomielitis; ECN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; ^aCalculado sobre los 38 pacientes con un aislamiento microbiológico.

multiperforada en cuyo interior se inocula el microorganismo a estudio. En el primer caso, tenemos dos estudios que evalúan la eficacia de fosfomicina, vancomicina, daptomicina y la combinación de daptomicina y fosfomicina frente a SARM [29,30]. En monoterapia, fosfomicina fue significativamente más eficaz que vancomicina y daptomicina y la combinación con daptomicina fue sinérgica. En ningún caso se seleccionaron mutantes resistentes a fosfomicina y cabe destacar que en todos los modelos aquí descritos utilizaron dosis de fosfomicina que en el animal comportaban niveles inferiores a los que podemos obtener en humanos con la dosis de 8 g/8h.

El modelo de la caja evalúa dos cosas, primero la reducción de microorganismos en el interior de la caja (población planctónica) y en segundo lugar el número de cajas esterilizadas o el número de microorganismos adheridos a la caja, en caso de no alcanzar la esterilización (población sésil). Frente a SARM, a diferencia de lo observado en los modelos de osteomielitis, la eficacia de fosfomicina en monoterapia fue limitada, sin embargo, la combinación con daptomicina y rifampicina fue muy sinérgica y ambas combinaciones se situaron como las más eficaces tanto en reducción de la población planctónica como sésil y con porcentajes de esterilización de la caja >70% [31,32]. Las figuras 1 y 2 resumen la actividad de diferentes antibióticos frente a SARM descrita en varios trabajos realizados con el modelo de la caja [32-38]. De nuevo, la selección de una mutante resistente fue excepcional.

El modelo de la caja, ha sido utilizado para estudiar la efi-

cacia de fosfomicina frente a *E. faecalis* y *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Frente a *E. faecalis*, fosfomicina en monoterapia esterilizó el 43% de las cajas y aumentó de forma significativa con la asociación de gentamicina hasta el 58% [39]. Frente a *E. coli* productor de BLEE, fosfomicina en monoterapia fue más eficaz que tigeciclina, gentamicina o colistina, pero las combinaciones con fosfomicina mejoraron los resultados y en concreto la asociación de fosfomicina con colistina alcanzó la esterilización de la caja en el 67% de los casos [40]. Con este modelo no se han estudiado otros microorganismos con pocas alternativas terapéuticas como *E. faecium* resistente vancomicina (ERV), ECN resistente a metilicina, otras enterobacterias productoras de BLEE/carbapenemasas o *P. aeruginosa*, en las que datos *in vitro* han mostrado resultados interesantes con fosfomicina en combinación con daptomicina frente a ERV [41] o con carbapenems frente a *P. aeruginosa* [42,43].

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES CON FOSFOMICINA

La experiencia clínica del uso de fosfomicina en infección osteoarticular se limita a pequeñas series de casos que se describen en la tabla 1. En la primera [44], los autores estudiaron la actividad bactericida *in vitro* de varias cefalosporinas en combinación con netilmicina, amikacina, vancomicina y

fosfomicina en diez cepas de SARM. La combinación de cefotaxima con fosfomicina fue la más activa y fue evaluada en 6 pacientes con infección osteoarticular (4 artritis sépticas y 2 osteomielitis) por SARM. El tratamiento consistió en cefotaxima 25 mg / kg i.v y fosfomicina 50 mg / kg / 6-8 horas, durante una media de 15 días. Todos los pacientes toleraron bien el tratamiento y presentaron curación clínica y microbiológica sin recidiva posterior, aunque no especificaban la duración del seguimiento tras finalizar el antibiótico. Los autores confirmaron que la combinación fue sinérgica frente a las cepas aisladas en los 6 pacientes. Un segundo trabajo evaluó la adición de 5 g de fosfomicina cada 8 horas iv (con bolo inicial de 5 o 10 g) al tratamiento antibiótico de 60 pacientes con osteomielitis crónica post-traumática [45]. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. aureus* (56,7%), ECN (25%) y *P. aeruginosa* (16,7%), siendo todos ellos sensibles a fosfomicina. Tras una media de seguimiento de 37 meses, el 54,7% de los pacientes tuvo muy buena respuesta al tratamiento, mientras que el 26,4% fracasó. En 19 casos se pudo determinar la concentración de fosfomicina en el hueso y en todos ellos fue superior al valor de la CIM₉₀ del microorganismo aislado. Por último, Corti et al. [46] evaluó 103 niños con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años con osteomielitis hematógenas agudas, producidas mayoritariamente por *S. aureus*. Los pacientes que recibieron tratamiento con fosfomicina en monoterapia (n=23) se compararon con los que recibieron fosfomicina en combinación con otro antibiótico (el 94% con un betalactámico) (n=47) y con los que recibieron cualquier otra pauta sin fosfomicina (n=33). La duración media del tratamiento endovenoso fue de 2,5, 3,1 y 3,8 semanas, respectivamente y sólo un paciente del grupo de fosfomicina requirió drenaje quirúrgico durante la hospitalización. Todos los pacientes presentaron una evolución favorable durante el tratamiento, con normalización de la proteína C-reactiva a las 2 semanas, excepto 1 paciente (2%) del grupo de combinación y 1 (3%) del grupo sin fosfomicina que recidivaron.

La experiencia clínica del uso de fosfomicina en infección de prótesis articulares se reduce a un solo caso descrito recientemente de infección por *S. epidermidis* multirresistente tratado con desbridamiento, daptomicina (10 mg/Kg) y fosfomicina (2g cada 6 horas) que presentó una evolución favorable a los dos años de seguimiento [47].

CONCLUSIONES

Fosfomicina mantiene una buena actividad frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo un porcentaje elevado de cepas multirresistentes. Además, tiene una buena difusión al hueso y múltiples estudios *in vitro* y en modelo animal de infección de cuerpo extraño han demostrado su actividad frente a biopelículas. Destaca su actividad sinérgica con daptomicina, rifampicina, vancomicina, linezolid y ácido fusídico frente a biopelículas de grampositivos y colistina o ciprofloxacino en el caso de gramnegativos. Aunque la experiencia clínica es escasa, fosfomicina, empleada en combinación, puede ser eficaz en el tratamiento de infecciones osteoarticulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lew DP1, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet. 2004;364(9431):369-79. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375(9717):846-55. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)61595-6
3. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin Microbiol Infect. 2016;22(8):732.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004
4. <http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documentos/informes/informe-2017.pdf>
5. Moore AJ, Blom AW, Whitehouse MR, Goberman-Hill R. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. BMJ Open. 2015;5(12):e009495. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-009495
6. Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. J Arthroplasty. 2017;32(8):2496-2500. Doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005
7. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1395e401. Doi: 10.1093/jac/dkv481
8. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2011;53: 334e40. Doi: 10.1093/cid/cir402
9. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(11):4772-7. Doi: 10.1128/AAC.00188-09
10. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):0911-9. Doi: 10.1111/1469-0691.12649
11. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomicin. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(5):497-9. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.010
12. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2014;20(9):862-72. Doi: 10.1111/1469-0691.12697
13. Gobernado M. Fosfomicin. Rev Esp Quimioter. 2003;16(1):15-40. PMID: 12750755
14. Mei Q, Ye Y, Zhu YL et al. Testing the mutant selection window hypothesis in vitro and in vivo with *Staphylococcus aureus* exposed to fosfomicin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(4):737-44. Doi: 10.1007/s10096-014-2285-6

15. Anderl JN, Zahller J, Roe F et al. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(4):1251-6. PMID: 12654654
16. Monzón M, Oteiza C, Leiva J et al. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(4):319-24. PMID: 12543535
17. Amorena B, Gracia E, Monzón M et al. Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(1):43-55. PMID: 10459809
18. Presterl E, Hajdu S, Lassnigg AM et al. Effects of azithromycin in combination with vancomycin, daptomycin, fosfomicin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3205-10. Doi: 10.1128/AAC.01628-08
19. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC et al. In vitro efficacy of fosfomicin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Apr;67(4):944-50. Doi: 10.1093/jac/dkr535
20. Kumon H, Ono N, Iida M et al. Combination effect of fosfomicin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(5):1038-44. PMID: 7625785
21. Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):438-48. Doi: 10.1093/jac/dkv371
22. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N et al. Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):2029-36. Doi: 10.1128/AAC.04359-14
23. Schintler MV, Traummüller 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(3):574-8. Doi: 10.1093/jac/dkp230
24. Saueremann R, Karch R, Langenberger H et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomicin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4448-54. Doi: 10.1128/AAC.49.11.4448-4454.2005
25. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH et al. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2): 255-68. Doi: 10.1093/jac/dkr466
26. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. Doi: 10.1126/science.1092385.
27. Shen F, Tang X, Cheng W et al. Fosfomicin enhances phagocyte-mediated killing of *Staphylococcus aureus* by extracellular traps and reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2016;6:19262. Doi: 10.1038/srep19262.
28. Poepl W, Tobudic S, Lingscheid T et al. Efficacy of fosfomicin in experimental osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):931-3. Doi: 10.1128/AAC.00881-10.
29. Poepl W1, Lingscheid T1, Bernitzky D et al. Efficacy of fosfomicin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5111-6. Doi: 10.1128/AAC.02720-13.
30. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D et al. Daptomycin plus fosfomicin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):859-63. Doi: 10.1128/AAC.04246-14.
31. Mihailescu R, Furustrand T, Corvec S et al. 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(5):2547-53. Doi: 10.1128/AAC.02420-12.
32. Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):606-10. Doi: 10.1128/AAC.01570-12.
33. Murillo O, Doménech A, Garcia A et al. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4011-7. PMID: 17015630
34. Murillo O, Doménech A, Euba G et al. Efficacy of linezolid alone and in combination with rifampin in staphylococcal experimental foreign-body infection. *J Infect.* 2008;57(3):229-35. doi: 10.1016/j.jinf.2008.07.003.
35. Murillo O, Garrigós C, Pachón ME et al. Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4252-7. doi: 10.1128/AAC.00208-09.
36. Garrigós C, Murillo O, Euba G et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5251-6. doi: 10.1128/AAC.00226-10.
37. El Haj C, Murillo O, Ribera A et al. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5576-80. doi: 10.1128/AAC.02681-14.
38. El Haj C, Murillo O, Ribera A et al. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):189-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004.
39. Oliva A, Furustrand T, Maioli EM et al. Activities of fosfomicin and rifampin on planktonic and adherent *Enterococcus faecalis* strains in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1284-93. Doi: 10.1128/AAC.02583-12.

40. Corvec S, Furustrand T, Ulfberg S, Betrisey B et al. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1421-7. Doi: 10.1128/AAC.01718-12.
41. Hall Snyder AD, Werth BJ, Nonejuie P et al. Fosfomicin Enhances the Activity of Daptomycin against Vancomycin-Resistant Enterococci in an In Vitro Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5716-23. Doi: 10.1128/AAC.00687-16.
42. Drusano GL, Neely MN, Yamada WM et al. The Combination of Fosfomicin plus Meropenem Is Synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12) pii: e01682-18. Doi: 10.1128/AAC.01682-18
43. Hamou-Segarra M, Zamorano L, Vadlamani G et al. Synergistic activity of fosfomicin, β -lactams and peptidoglycan recycling inhibition against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):448-454. Doi: 10.1093/jac/dkw456.
44. Portier H, Kazmierczak A, Lucht F et al. Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections. *Infection.* 1985;13 Suppl 1:S123-8. PMID: 3850854
45. Meissner A, Haag R, Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis. *Infection.* 1989;17(3):146-51. PMID: 2661439
46. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG et al. Fosfomicin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child.* 2003;88(6):512-6. PMID: 12765918
47. Luengo G, Lora-Tamayo J, Paredes D et al. Daptomycin Plus Fosfomicin as Salvage Therapy in a Difficult-to-Treat Total Femoral Replacement Infection. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):207-211. Doi: 10.7150/jbji.27811