

## Aspectos actuales en fosfomicina

Elena Múñez Rubio  
Antonio Ramos Martínez  
Ana Fernández Cruz

### Fosfomicina en los programas PROA

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Majadahonda (Madrid)

#### RESUMEN

Debido al aumento de las resistencias bacterianas se han desarrollado estrategias, como los programas de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), para mejorar los resultados clínicos, disminuir los efectos adversos, el desarrollo de resistencias y garantizar terapias coste-efectivas. La fosfomicina tiene un único mecanismo de acción frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo la resistencia cruzada poco frecuente, aunque en infecciones graves es necesaria su utilización en combinación para evitar la selección de mutantes resistentes. Su formulación oral facilita el tratamiento secuencial y tiene escasa toxicidad. Tiene una alta penetración en tejidos, incluyendo SNC y hueso. Presenta actividad frente a bacterias grampositivas resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, y bacterias gramnegativas resistentes como enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Por lo tanto, es útil en casos de bacteriemia persistente, infecciones de piel y partes blandas, como fármaco ahorrador de glicopéptidos y carbapenémicos en infecciones asociadas a cuidados sanitarios o para infecciones polimicrobianas. Se han publicado estudios que demuestran la sinergia entre fosfomicina y  $\beta$ -lactámicos, daptomicina o glicopéptidos frente a SASM y SARM y con linezolid en infecciones asociadas a biopelículas, y aminoglucósidos y colistina frente a gramnegativos con un efecto nefroprotector.

**Palabras clave:** fosfomicina, PROA, microorganismos multirresistentes, sinergia antibiótica.

El aumento de las infecciones por microorganismos multirresistentes (MDR) es uno de los mayores retos de la medicina en la actualidad. De hecho, la resistencia antimicrobiana está considerada por la Organización Mundial de la Salud como una de las mayores amenazas para la salud mundial. El problema se ve agravado porque no ha habido un aumento paralelo de nuevos antibióticos, fundamentalmente de agentes que ofrezcan una ventaja relevante en el tratamiento de las bacterias multirresistentes [1]. Mientras que se desarrollan nuevas moléculas (un proceso largo y costoso), algunos "viejos antibióticos" desarrollados hace décadas y cuyo uso fue abandonado por diferentes razones están siendo utilizados de nuevo, con nuevas indicaciones [2]. Esta situación ha motivado el diseño e implantación de diferentes estrategias para paliar el problema. Una de ellas es la implementación de programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), cuyos objetivos son mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia, y garantizar una terapia coste-efectiva [3].

Una de las líneas de actuación en los PROA es la selección de antibióticos que no favorezcan la aparición de microorganismos multirresistentes. En ese sentido, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos se han asociado con la selección de enterobacterias  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas* multirresistente y *Clostridium difficile* [3]. Por otro lado, es necesario encontrar alternativas para el tratamiento de microorganismos cada vez más resistentes.

Fosfomicina tiene un único mecanismo de acción frente a bacterias grampositivas y negativas, mediante la inhibición de la síntesis del peptidoglicano. Este único mecanismo de acción hace que la resistencia cruzada sea muy poco frecuente [4]. Sin embargo, su uso en monoterapia selecciona mutantes resistentes, por lo que es necesario su utilización en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones graves. Fosfomicina ofrece la ventaja de su escasa toxicidad y la facilidad de administración por vía oral en el tratamiento secuencial

Correspondencia:  
Antonio Ramos Martínez.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. C/ Joaquín Rodrigo nº 2. 28222 Majadahonda (Madrid).  
E-mail: aramos220@gmail.com

(ITU) a diferencia de alternativas como colistina o tigeciclina. Sin embargo, al igual que otros antibióticos antiguos, fosfomicina no estuvo sujeta a un programa de desarrollo tan estricto como los actuales para su autorización, de manera que la información farmacológica necesaria para desarrollar regímenes de dosificación óptimos (maximizando la eficacia y minimizando la toxicidad) es limitada [5]. Dado su potencial, es necesario llevar a cabo estudios que determinen su eficacia en nuevos contextos y definan su PK/PD óptimo [6, 7].

## FOSFOMICINA EN EL PROA EN INFECCIONES POR GRAMPOSITIVOS

Fosfomicina puede ser útil en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas resistentes, ya que tiene actividad frente a *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina [8, 9]. Este espectro de acción le confiere utilidad para casos de bacteriemia persistente, como tratamiento inicial o secuencial de infecciones de piel y partes blandas, como fármaco ahorrador de glicopéptidos en infecciones asociadas a cuidados sanitarios o para infecciones polimicrobianas por enterococos o gramnegativos y SARM. También es una opción de tratamiento para infecciones nosocomiales por enterococos resistentes a vancomicina como bacteriemia, neumonía o infecciones intraabdominales [6].

El uso combinado reduce el riesgo de desarrollar resistencias a fosfomicina durante su uso. Varios estudios de sinergia han demostrado que la fosfomicina puede disminuir el nivel de resistencia a penicilina en los neumococos o la resistencia a meticilina en los estafilococos modificando el grado de expresión de las proteínas de unión a penicilina. Se han publicado además estudios que demuestran, *in vitro*, la sinergia entre fosfomicina y  $\beta$ -lactámicos contra *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) [10]. Por lo que esta combinación puede ser una alternativa en casos de bacteriemia persistente [11, 12], aunque son necesarios estudios aleatorizados para demostrar el impacto de esta combinación en el tratamiento de la bacteriemia por SASM. Algunos estudios experimentales han demostrado la sinergia entre fosfomicina y diferentes antibióticos contra cepas de SARM. En modelos experimentales de endocarditis, tanto *in vitro* con *in vivo*, en los que se ha evaluado la sinergia de fosfomicina combinada con diferentes  $\beta$ -lactámicos contra SARM y cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos, la combinación de fosfomicina e imipenem resultó la más activa. Un estudio multicéntrico evaluó la eficacia clínica y seguridad del tratamiento con fosfomicina e imipenem como terapia de rescate en 16 pacientes con endocarditis o bacteriemia complicada por SARM. Los hemocultivos se negativizaron en las primeras 72 horas desde la primera dosis, la tasa de curación fue de 69% con sólo una muerte atribuible a la infección, y la combinación demostró ser segura en el 94% de los pacientes [13]. El mismo equipo ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado comparando vancomicina frente a la combinación de imipenem y fosfomicina en endocarditis infecciosa

por SARM con CMI de vancomicina  $<2$  mg/L [14], cuyos resultados pueden demostrar que esta combinación es efectiva y segura en pacientes con bacteriemia complicada por SARM y puede ser una terapia alternativa que permita ahorrar tratamientos con glicopéptidos cuyo uso se ha asociado a una peor respuesta a nuevos fármacos (como daptomicina).

Se ha estudiado la sinergia entre fosfomicina y daptomicina *in vitro* y aunque la experiencia es limitada, hay casos descritos de bacteriemia por SARM tratados con éxito con esta combinación [15, 16]. Para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación se está desarrollando en nuestro país un estudio abierto aleatorizado multicéntrico que la compara con daptomicina en monoterapia en pacientes con bacteriemia por SARM [17]. Estas combinaciones pueden por lo tanto considerarse en casos de bacteriemia persistente o con riesgo de complicación (ancianos, con comorbilidad importante, bacteriemia de foco desconocido...) [18]. En el caso de infecciones graves por *S. epidermidis* resistente a meticilina, sobre todo aquellas con un gran inóculo (como las endocarditis), el uso de antibióticos en monoterapia, incluso vancomicina a dosis subóptimas, puede favorecer la selección de mutantes resistentes, por lo que se recomienda el uso de combinaciones. El uso de vancomicina y fosfomicina es la mejor alternativa [19].

La formulación oral de fosfomicina es un valor añadido en el tratamiento de las infecciones adquiridas en la comunidad, como las infecciones de piel y partes blandas por SARM. También es útil para favorecer la terapia secuencial en pacientes infectados por bacterias resistentes en que las otras alternativas de tratamiento son de administración intravenosa. La disminución de los días de hospitalización puede ser muy importante en algunos casos. Las altas concentraciones que este fármaco alcanza en orina permiten su uso en monoterapia frente a infecciones por enterococo resistente a vancomicina en esta localización [9]. Fosfomicina es una molécula de bajo peso molecular y con escasa unión a proteínas lo que favorece su penetración en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo de sujetos sanos, diabéticos y enfermos críticos. Además, debido a su similitud estructural con la hidroxapatita, penetra en el hueso en concentraciones adecuadas para tratar SARM y otros patógenos. Por lo tanto es una alternativa para el tratamiento de las infecciones del pie diabético y osteomielitis [20] incluso como tratamiento de rescate en casos de fracaso clínico o desarrollo de resistencias [21]. Su uso en combinación tiene un efecto inmunomodulador y nefroprotector cuando se utiliza junto a fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos y vancomicina, al parecer, según se desprende de estudios en modelos animales, por inhibición de la liberación de histamina que se produce tras la destrucción de los mastocitos [7, 22], incluso hay publicaciones de casos de tratamientos prolongados con la combinación de vancomicina, aminoglucósido y fosfomicina sin deterioro de la función renal [23].

En el tratamiento de las infecciones asociadas a biopelículas, son necesarias altas dosis de antibióticos y por tiempo prolongado para su tratamiento. La combinación de linezolid y fosfomicina ha demostrado sinergia, lo que podría permitir

disminuir la dosis de ambos fármacos y reducir el riesgo de efectos adversos como la trombopenia y neuropatía periférica asociada a linezolid [24].

## FOSFOMICINA EN EL PROA EN INFECCIONES POR GRAMNEGATIVOS

El objetivo de los programas PROA de utilización de optimización del uso de antibióticos en las infecciones por gramnegativos es fundamentalmente evitar la aparición de resistencias aún mayores y un uso más eficaz y más eficiente de los antibióticos disponibles. El déficit de antibióticos efectivos ante el aumento de la resistencia es especialmente importante en las infecciones por gramnegativos.

El aumento de las infecciones por microorganismos multirresistentes nos obliga a utilizar antibióticos empíricos de muy amplio espectro como los carbapenémicos, sin que existan en muchas ocasiones alternativas para desescalar. Algunos de los antibióticos antiguos que se están reutilizando en nuevas indicaciones tienen importantes toxicidades, no siendo éste el caso de fosfomicina. Veamos el potencial papel de fosfomicina en este contexto.

### 1) Evitar la aparición de microorganismos multirresistentes

Fosfomicina, a diferencia de los carbapenémicos, no se ha sobreutilizado, con lo que su uso puede contribuir a disminuir la presión selectiva de otros antibióticos de amplio espectro, al no favorecer la aparición de microorganismos multirresistentes, y reservar antibióticos potentes como carbapenémicos para cuando no hay otras opciones. Además, no parece favorecer tampoco la selección de *C. difficile* [25]. La alergia a penicilina motiva en ocasiones la elección de un carbapenem para el tratamiento. Un valor añadido de fosfomicina es la posibilidad de utilizarla como alternativa los carbapenémicos en pacientes alérgicos a penicilina.

La mayoría de los estudios de eficacia de fosfomicina se han realizado en infección urinaria, ya que pese a que su biodisponibilidad oral no es óptima (mejorada en la formulación trometamol), alcanza elevadas concentraciones en orina. Sin embargo, fosfomicina presenta buena penetración en tejidos como SNC, pulmón, abscesos, hueso y partes blandas, además de la orina. Dado que la formulación intravenosa no está disponible en USA, aunque ha estado disponible en Europa y en Japón, las publicaciones que documentan su eficacia son series de casos o case-reports [26]. Está en marcha un ensayo clínico (ZEUS) para evaluar la eficacia de fosfomicina intravenosa frente a piperacilina/tazobactam en la infección urinaria complicada (Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02753946>).

La evidencia a favor de la eficacia y seguridad de fosfomicina iv en el tratamiento de otras infecciones sistémicas, incluso en paciente crítico e inmunodeprimido, va en aumento [27-29].

### 2) Tratamiento de microorganismos multirresistentes

La escasez de nuevos fármacos para tratar microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública y es urgente encontrar alternativas. La utilización de fármacos antiguos como fosfomicina puede ofrecer una solución a corto plazo [7]. Fosfomicina frecuentemente es activa contra enterobacterias multirresistentes e incluso extremadamente resistentes, siendo mayor su actividad mayor contra *E. coli* que contra *Klebsiella*, *Enterobacter* o *Pseudomonas*.

Para evaluar su potencial como fármaco ahorrador de carbapenémicos, está en marcha actualmente un ensayo clínico [30] que pretende además subsanar la falta de datos en cuanto al desarrollo de resistencia a fosfomicina intratratamiento y su impacto en la colonización por bacilos gramnegativos multirresistentes. Este estudio comparará la eficacia de fosfomicina iv frente a meropenem en el tratamiento de la infección urinaria bacteriémica por *E. coli* BLEE. Existe además la posibilidad de tratamiento secuencial oral con fosfomicina trometamol (una vez controlado el foco y eliminada la bacteriemia) proporcionando una base para utilizar fosfomicina como alternativa a meropenem en este tipo de infecciones.

Los datos sobre la eficacia clínica de fosfomicina en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasa son limitados [28, 31]. La sensibilidad a fosfomicina varía con la geografía [32], aunque el hecho de que el punto de corte de CMI no esté universalmente aceptado contribuye a la confusión. La resistencia a fosfomicina es aún escasa en Europa, sin embargo notable algunos países asiáticos [33]. Es interesante el hecho de que hasta un 94% de las cepas productoras de carbapenemasa tipo NDM, para las que el arsenal terapéutico es especialmente escaso, sean sensibles a fosfomicina [34, 35]. También ha demostrado ser eficaz contra cepas productoras de mcr-1, el plásmido que codifica el gen de resistencia a colistina. La sensibilidad es mayor en *E. coli* que en *Klebsiella* [36]. Para tratar infecciones urinarias por bacterias productoras de carbapenemasa se ha utilizado fosfomicina trometamol por vo a altas dosis (3 g/48h x 3 d) [37].

Debido al riesgo de aparición de resistencias intratratamiento, en general no se recomienda su uso en monoterapia, sin embargo la sinergia de fosfomicina con antibióticos de otras familias permite la administración de estos últimos a dosis más bajas y menos tóxicas (especialmente aminoglucósidos, gluco péptidos y polimixina B) [5]; asimismo supone una alternativa a ellos no nefrotóxica dado que también presenta sinergia con carbapenémicos (incluso en algunas cepas resistentes a carbapenémicos). Además, al igual que se ha referido más arriba para grampositivos, fosfomicina protege de la toxicidad renal de los aminoglucósidos en modelos animales [38]. En cualquier caso, cuando se plantee su utilización en combinación, se deben realizar test de sinergia, ya que se han dado también casos de antagonismo no predecibles [39].

La aparición de resistencias a fosfomicina en *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente que en *E. coli*, incluso en tratamientos combinados, y a diferencia de ésta, no conlleva una disminución de la fitness bacteriana [40] por lo que al-

gunos autores no recomiendan su uso en infecciones por este microorganismo. Sin embargo, el serotipo O12, que suele asociarse a un fenotipo resistente, es más sensible que otros a fosfomicina. Hay experiencias clínicas favorables en el tratamiento de infecciones respiratorias por *Pseudomonas* multirresistentes, especialmente en pacientes con exacerbaciones respiratorias de fibrosis quística, en las que contribuye la eficacia de fosfomicina en la biopelícula ya comentada [41], y en neumonía asociada a ventilación mecánica, aunque no hay ensayos clínicos randomizados [42].

En resumen, fosfomicina es un antibiótico con potencial para ser utilizado en los programas PROA dada su actividad bactericida, su buena tolerancia, su buena penetración en tejidos, su ausencia de inducción de microorganismos multirresistentes junto con su actividad contra enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas, incluyendo algunos tipos contra los que ya no disponemos de otros antibióticos eficaces, y de forma sinérgica con otros antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12. DOI: 10.1086/595011
- Theuretzbacher U, Paul M. Revival of old antibiotics: structuring the re-development process to optimize usage. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):878-80. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.019
- Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22 e1- e3. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018
- Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42. DOI: 10.1007/s10096-009-0833-2
- Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4). DOI: 10.3390/antibiotics6040024
- Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):536-41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.021
- Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):542-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007
- Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):921-44. DOI: 10.1517/13543780902967624
- Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(4):359-68. DOI: 10.1007/s00228-010-0794-5
- Portier H, Tremeaux JC, Chavanet P, Gouyon JB, Duez JM, Kazmierczak A. Treatment of severe staphylococcal infections with cefotaxime and fosfomicin in combination. *J Antimicrob Chemother*. 1984;14 Suppl B:277-84.
- Rieg S, Joost I, Weiss V, Peyerl-Hoffmann G, Schneider C, Hellmich M, et al. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):406 e1- e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.08.026
- del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1105-12. DOI: 10.1093/cid/ciu580
- del Rio A, Garcia-de-la-Maria C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus beta-Lactams as Synergistic Bactericidal Combinations for Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant and Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):478-86. DOI: 10.1128/AAC.02139-15
- Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4511-5. DOI: 10.1128/AAC.06449-11
- Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC Infect Dis*. 2011;11:152. DOI: 10.1186/1471-2334-11-152
- Shaw E, Miro JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006723. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006723
- Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratala J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1947-63. DOI: 10.1080/14656566.2017.1403585
- Liu LG, Zhu YL, Hu LF, Cheng J, Ye Y, Li JB. Comparative study of the mutant prevention concentrations of vancomycin alone and in combination with levofloxacin, rifampicin and fosfomicin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013;66(12):709-12. DOI: 10.1038/ja.2013.87
- Schintler MV, Traunmuller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spindel S, Mauric O, 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
21. Lee WS, Chen YC, Chen HP, Chen TH, Cheng CY. Vertebral osteomyelitis caused by vancomycin-tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience with teicoplanin plus fosfomicin combination therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(4):600-3. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.09.002
  22. Yanagida C, Ito K, Komiya I, Horie T. Protective effect of fosfomicin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact*. 2004;148(3):139-47. DOI: 10.1016/j.cbi.2004.05.005
  23. Vergara-Lopez S, Dominguez MC, Conejo MC, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Prolonged treatment with large doses of fosfomicin plus vancomycin and amikacin in a case of bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and IMP-8 metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):313-5. DOI: 10.1093/jac/dku341
  24. Chai D, Liu X, Wang R, Bai Y, Cai Y. Efficacy of Linezolid and Fosfomicin in Catheter-Related Biofilm Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6413982. DOI: 10.1155/2016/6413982
  25. Knothe H, Schafer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomicin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection*. 1991;19(1):18-20.
  26. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomicin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):433-58. DOI: 10.1007/s40121-015-0092-8
  27. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomicin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(10):935-45. DOI: 10.1080/14787210.2017.1379897
  28. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):52-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
  29. Loethen AA, Kerstenetzky L, Descourouez JL, Leveson GE, Smith JA, Jorgenson MR. Fosfomicin for the Treatment of Cystitis in the Abdominal Solid Organ Transplant Population. *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):599-606. DOI: 10.1002/phar.1924
  30. Rosso-Fernandez C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, Lopez-Hernandez I, et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007363. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007363
  31. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):184-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x
  32. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):403-16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1207834
  33. Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomicin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):289-306. DOI: 10.1080/14787210.2018.1453807
  34. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, Alizai SA, Hussain A, Ghirardi S, et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2288-94. DOI: 10.1093/jac/dkr299
  35. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomicin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):560-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019
  36. Sahu M, Saseedharan S, Bhalekar P. In vitro fosfomicin susceptibility against carbapenem-resistant or extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative fosfomicin-naive uropathogens: An alluring option or an illusion. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(3):437-8. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_126
  37. Nagel JL, Washer L, Kunapuli A, Heidmann J, Pisani J, Gandhi T. Clinical Efficacy of Fosfomicin for the Treatment of Complicated Lower Tract and Uncomplicated Urinary Tract Infections. *International Archives of Medicine*. 2015;8. DOI: 10.3823/1750
  38. Bendirdjian JP, Morin JP, Foucher B, Fillastre JP. [The effect of fosfomicin on the respiration of rat kidney mitochondria]. *Minerva Med*. 1978;69(59):4079-86.
  39. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069-77. DOI: 10.1086/527442
  40. Pan AJ, Mei Q, Ye Y, Li HR, Liu B, Li JB. Validation of the mutant selection window hypothesis with fosfomicin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: an in vitro and in vivo comparative study. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(2):166-73. DOI: 10.1038/ja.2016.124
  41. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111-20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009
  42. Kidd JM, Kuti JL, Nicolau DP. Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(4):397-408. DOI: 10.1080/14656566.2018.1438408