

# Eski bir molekül, yeni bir ilaç; intravenöz Fosfomisin klinik kullanımındaki yeri

*An old molecule, a new drug; the role of intravenous Fosfomycin in clinical use*

Fatih Temoçin, Levent Şensoy, Tuba Kuruoğlu, Aynur Atilla, Esra Tanyel

Gönderilme tarihi:28.05.2021

Kabul tarihi:13.08.2021

## Öz

**Amaç:** Çok ilaca dirençli bakterilerin sebep olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisi zorlaşmaktadır. Yeni antibiyotik geliştirilmesindeki problemler, eski bir molekül olan ve geniş spektruma sahip olan fosfomisin kullanımını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, intravenöz (İV) fosfomisin klinik pratiğimizdeki gerçek yaşam verilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, tedavisinde İV fosfomisin kullanılan hastalar dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 18 (%50)'i erkek, 18 (%50)'i kadın toplam 36 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 62,5±17,0 (18-90) saptanmıştır. İntravenöz fosfomisin kullanılan hastaların %34,2'si yoğun bakımda yatıyordu. İV fosfomisin kullanım endikasyonunun, 30 hastada (%83,3) üst üriner sistem enfeksiyonu, üç hastada (%8,3) alt solunum yolu enfeksiyonu, iki hastada (%5,5) kemik-eklem enfeksiyonu ve bir hastada (%2,7) ise kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Etken mikroorganizma %75 oranında *Klebsiella pneumoniae*, %19,4 oranında *Providencia retgerii* ve %5,6 oranında *Escherichia coli* olmuştur. Hastaların %72,7'sinde mikrobiyolojik kür oldu. İV fosfomisin ortalama kullanım süresi 8,6±4,1 gün, ortalama günlük dozu ise 13,11±4,4 gr bulunmuştur. Hastaların %16,7'sinde hipernatremi geliştiği saptanmıştır. Çalışma hastalarının yarısında fosfomisin kombinasyon tedavisinde kullanıldığı görülmüştür. Kombinasyon tedavilerinde en sık %33,3 oranında bir karbapenem ile kombine edilmiştir. Monoterapi ve kombineterapi karşılaştırıldığında mikrobiyolojik yanıt, yan etki ve 14 günlük mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** İntravenöz fosfomisin, alt solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, bakteriyel menenjit, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gibi birçok endikasyonda kullanılmaktadır. Özellikle çok ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan yeni bir alternatiftir. Bu çalışma sonucunda intravenöz fosfomisin tedavisi alternatifleri arasında iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Fosfomisin, intravenöz, çok ilaca direnç.

Temoçin F, Şensoy L, Kuruoğlu T, Atilla A, Tanyel E. Eski bir molekül, yeni bir ilaç; intravenöz Fosfomisin klinik kullanımındaki yeri. Pam Tıp Derg 2022;15:95-100.

## Abstract

**Purpose:** Treatment of invasive infections caused by multidrug-resistant bacteria is getting more difficult. Problems in the development of new antibiotics have led to the use of fosfomycin, an old molecule that has a broad spectrum. In this study, it was aimed to discuss the real life data of intravenous fosfomycin in our clinical practice.

**Materials and methods:** Patients who were treated with IV fosfomycin in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital were included in the study.

**Results:** A total of 36 patients, 18 (50%) male and 18 (50%) female, were included in the study. The mean age of the patients was 62.5±17.0 (18-90) years. 34.2% of the patients who used intravenous fosfomycin were in the intensive care unit. Indication of iv fosfomycin use was found to be upper urinary tract infection in 30 patients (83.3%), lower respiratory tract infection in three patients (8.3%), bone-joint infection in two patients (5.5%), bloodstream infection in one patient (2%). The causative microorganism was *Klebsiella pneumoniae* 75%, *Providencia retgerii* 19.4%, and *Escherichia coli* 5.6%. Microbiological cure occurred in 72.7% of the patients. The mean duration use of IV fosfomycin was 8.6±4.1 days, and the average daily dose was 13.11±4.4 g. It was found that 16.7% of the patients developed hypernatremia. It was observed that fosfomycin was used in combination therapy in half of the study patients. In combination therapies, it is most frequently combined with a 33.3% carbapenem. When monotherapy and combination therapy were compared, no difference was found between the groups in terms of microbiological response, side effects and 14-day mortality.

Fatih Temoçin, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: ftemucin@yahoo.com.tr (https://orcid.org/0000 0002 4819 8242)

Levent Şensoy, Arş. Gör. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: dr.leventsensoy@gmail.com (https://orcid.org/0000 0002 5064 2656) (Sorumlu Yazar)

Tuba Kuruoğlu, Dr. Öğr. Üye. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: tuba.kuruoglu@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000 0002 7505 341X)

Aynur Atilla, Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: aynura@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000 0001 8027 1991)

Esra Tanyel, Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, e-posta: estanyel@yahoo.com.tr (https://orcid.org/0000 0002 3151 371X)

**Conclusion:** Intravenous fosfomycin is used in many indications such as lower respiratory tract infections, osteomyelitis, bacterial meningitis, urinary tract infections, and sepsis. It is a new alternative especially used in the treatment of infections caused by multi-drug resistant microorganisms. As a result of this study, we think that intravenous fosfomycin is a good option among the treatment alternatives.

**Key words:** Fosfomycin, intravenous, multi drug resistance.

Temoçin F, Sensoy L, Kuruoğlu T, Atilla A, Tanyel E. An old molecule, a new drug; the role of intravenous Fosfomycin in clinical use. Pam Med J 2022;15:95-100.

## Giriş

Çok ilaca dirençli *Enterobacterales* (ÇİD-E)'in sebep olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır [1, 2]. Karbapenemler yakın zamana kadar, *Enterobacterales*'e karşı son çare olarak kullanılan antimikrobialerken, bu sınıf antibiyotiklerin aktivitesi karbapenemaz üreten izolatların ortaya çıkması ile önemli oranda azalmıştır [3]. Bu enfeksiyonların tedavisinde hali hazırda Dünya'nın geniş bir coğrafyasında birkaç alternatif antibiyotik (örn., Kolistin, aminoglycosides, ve tigesiklin) kullanılmaktadır [4]. Bu antibiyotikler, düşük idrar konsantrasyonları (tigesiklin) ve nefrotoksisite (kolistin, aminoglikozitler) gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir [5, 6]. Yeni geliştirilmekte olan veya yakın zamanda onaylanmış yeni antibiyotiklere birçok bölgede erişim olmamakla birlikte, bu yeni antibiyotiklere direnç gelişimi de kaçınılmaz olarak görülmektedir [7, 8]. Eski bir molekül olan fosfomisin, karbapenem dirençli suşlarda dahil olmak üzere *Enterobacterales*'e karşı yüksek oranda in vitro antimikrobiyal aktivite göstermektedir [9]. İlk kez 1969 yılında *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen fosfomisin, yalnızca oral yolla kullanılan fosfomisin trometamol formu ile uzun yıllardır alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır [10]. Yakın zamanda onaylanarak Türkiye'de kullanıma giren, fosfomisin parenteral formu, fosfomisin disodyum, vücut sıvı dağılımının iyi olması ve hem gram pozitif hem de gram negatif etkinliğinin olması ile geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılmaktadır [11, 12]. Fosfomisin farklı kimyasal yapısı nedeniyle, diğer antimikrobiallerle çapraz direnci şu ana kadar bildirilmemiştir [13]. Tüm yaş gruplarında kullanılabilir. Bununla birlikte, yüksek sodyum yükü nedeniyle (1 g fosfomisin 14 mmol (320 mg) sodyum içerir), hipernatremi veya hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri ortaya çıkabilir [6, 14]. Bu çalışmada, tedavisinde intravenöz (İV) fosfomisin kullanılan hastalar retrospektif olarak

değerlendirilmiş ve klinik pratiğimizdeki yerinin tartışılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından yürütülmüştür. Tedavisinde İV fosfomisin kullanılan tüm hastalar retrospektif olarak taranmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara hastane dijital arşivi, kendi klinik kayıtlarımız ve enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları taranarak ulaşılmıştır. Tedavi verilen hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra, kullanım endikasyonları, kombine edildikleri antibiyotikler, mikrobiyolojik ve klinik yanıtları, hastaların 14 ve 28 günlük mortaliteleri, ilaç yan etkileri kayıt altına alınarak değerlendirilmiştir. On sekiz yaşın altındaki hastalar ve 48 saatten daha kısa tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İstatistik analizinde SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerde normal dağılım gösteriyorsa independent-sample T-test uygulanmış ve ortalama±standart sapma olarak sonuçlar verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanılmış ve ortanca(minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Tüm testler %95 güven aralığında yapılmış olup  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.05.2020 tarih ve 2020/306 nolu karar ile onaylanmıştır.

## Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan 18 (%50)'i erkek, 18 (%50)'i kadın toplam 36 hastaya ulaşılmış ve değerlendirmeye dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $62,5 \pm 17,0$  (18-90) saptanmıştır. İntravenöz fosfomisin %34,2 oranında yoğun bakım hastalarında kullanıldığı, %65,8 oranında ise yoğun bakım dışı hastalarda

kullanıldığı görülmüştür. İV fosfomisin kullanım endikasyonununun 30 hastada (%83,3) üst üriner sistem enfeksiyonu, üç hastada (%8,3) alt solunum yolu enfeksiyonu, iki hastada (%5,5) kemik-eklem enfeksiyonu ve bir hastada (%2,7) ise kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarda etkene yönelik tedavi planlanmış olup ampirik İV fosfomisin kullanılmamıştır. Etken mikroorganizma %75 oranında *Klebsiella pneumoniae*, %19,4 oranında *Providencia retgerii* ve %5,6 oranında *Escherichia coli* olmuştur. Yoğun bakım hastalarında ise %92,3 oranında *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı kullanıldığı görülmüştür. Yoğun bakım ve servis hastaları arasında etken dağılımı açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,02$ ). Hastaların %72,7'sinde mikrobiyolojik kür

sağlanmıştır. İV fosfomisinin ortalama kullanım süresi  $8,6\pm 4,1$  gün, ortalama günlük dozu ise  $13,11\pm 4,4$  gr bulunmuştur. Hastaların etken dağılımları, tedavi yanıtları, yan etki ve mortalite oranları Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma hastalarının yarısında fosfomisin kombinasyon tedavisinde kullanıldığı görülmüştür. Hastaların %16,7'sinde hipernatremi geliştiği saptanmıştır. Kombinasyon tedavilerinde en sık %33,3 oranında bir karbapenem ile kombine edilmiş ikinci sıklıkta ise %22,2 oranında aminoglikozidlerle kombinasyonda kullanılmıştır. Kombine edildiği antibiyotikler Tablo 2'de verilmiştir. Monoterapi ve kombineterapi karşılaştırıldığında mikrobiyolojik yanıt, yan etki ve 14 günlük mortalite açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	Toplam n=36	Servis hastaları n=23	Yoğun bakım hastaları n=13	p değeri
Kadın, % (n)	%50 (18)	%47,8 (11)	%53,8 (7)	-
Yaş, ortalama yıl±SD	62,5±17,0	63,4±14,6	60,8±21,1	0,10
Endikasyon % (n)				
Üriner sistem enfeksiyonu	%83,3 (30)	%91,3 (21)	%69,2 (9)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	%8,3 (3)	0	%23 (3)	<b>&lt;0,03</b>
Kemik-eklem enfeksiyonu	%5,5 (2)	%8,6 (2)	0	
Kan dolaşımı enfeksiyonu	%2,7 (1)	0	%7,6 (1)	
Fosfomisin günlük doz, ortalama gr±SD	13,11±4,4	12,3±3	13,5±5	0,09
Kombinasyon tedavisi	%50 (18)	%39,1 (9)	%69,2 (9)	0,08
Hipernatremi	%16,7 (6)	%13,0 (3)	%23,1 (3)	0,44
Mikrobiyolojik kür*	%72,7 (24)	%81,8 (18)	%54,5 (6)	0,09
Etken Mikroorganizma % (n)				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	%75 (27)	%65,2 (15)	%92,3 (12)	
<i>Providencia retgerii</i>	%19,4 (7)	%30,4 (7)	%0 (0)	<b>0,02</b>
<i>Escherichia coli</i>	%5,6 (2)	%4,3 (1)	%7,7 (1)	
14 günlük mortalite	%30,6 (11)	%13,0 (3)	%61,5 (8)	<b>0,00</b>
28 günlük mortalite	%36,1 (13)	%21,7 (5)	%61,5 (8)	<b>0,01</b>

\*3 hastada kontrol idrar kültürü olmadığı için analiz 33 hasta üzerinden yapılmıştır

**Tablo 2.** İV fosfomisinin kombine edildiği antibiyotikler

Antibiyotikler	Hasta sayısı (n=18) % (n)
Karbapenemler (Meropenem, İmipenem)	33,3 (6)
Aminoglikozidler (Amikasin, Gentamisin)	22,2 (4)
Piperasilin Tazobactam	11,1 (2)
Sefepim	11,1 (2)
Kolistin	11,1 (2)
Trimetoprim/sulfametoksazol	11,1 (2)

**Tablo 3.** Fosfomisin monoterapisi ve kombineterapisi karşılaştırılması

	Monoterapi (n=18) % (n)	Kombineterapi (n=18) % (n)	p değeri
Mikrobiyolojik kür*	72,2 (13)	61,1 (11)	>0,05
Hipernatremi	22,2 (4)	11,1 (2)	>0,05

\*3 hastada kontrol idrar kültürü olmadığı için analiz 33 hasta üzerinden yapılmıştır

## Tartışma

İntravenöz fosfomisin, alt solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, bakteriyel menenjit, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gibi birçok endikasyonda kullanılmaktadır [11, 15]. Grabein ve ark. [6] yaptığı bir meta-analizde, İV fosfomisin kullanılan 5527 hastayı içeren 128 çalışma incelenmiştir. En sık kullanım endikasyonu %27 oranında sepsis, ikinci sıklıkta ise %17 oranında alt solunum yolu enfeksiyonları olmuştur. Üriner sistem enfeksiyonları %12 oran ile 4. sırada yer alan endikasyondur. Bazı çalışmalarda en sık kullanım endikasyonunun kemik-eklem enfeksiyonları olduğu görülmektedir [16]. Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin gerçek yaşam verilerini sunduğumuz bu çalışmada, İV fosfomisinin 36 hastaya verildiği ve en sık kullanım endikasyonunun literatürden farklı olarak %83,3 oranında üriner sistem enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. İV fosfomisin ülkemizde yeni kullanıma girmiştir ve Türkiye’de hekimlerin fosfomisin tecrübesi, uzun yıllardır kullanımda olan oral fosfomisin kullanımı üzerine şekillenmiştir. İV fosfomisinin en sık üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilme nedeni, oral fosfomisin kullanılmasından kalan bir alışkanlık olabilir. Antibiyotik direnç oranlarının giderek arttığı bu dönemde, zamanla İV fosfomisinin birçok endikasyonda tercih edileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ortalama günlük dozun 13,11±4,4 gr olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım hastalarında günlük dozun servis hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İV fosfomisinin önerilen günlük dozu 12-24 gr aralığındadır. Sürekli infüzyonla uygulandığında 8-32 gr günlük dozlarda kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar vardır [5, 17].

İV fosfomisin, monoterapi olarak kullanılabilmesi gibi dirençli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavilerinde de tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %50’side kombinasyon olarak kullanıldığı

görülmüştür. Evren ve ark.’nın [18] yaptığı bir çalışmada karbapenemler, tigesiklin ve kolistinle, fosfomisin kombinasyonlarının in-vitro aktivitesi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hem ESBL pozitif hem de karbapenemaz üreten *Enterobacterales*’de karbapenem ve fosfomisin kombinasyonunun %42 oranında sinerjistik olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada fosfomisin ve tigesiklin kombinasyonu da %33 oranında sinerjik etki gösterirken, fosfomisin ve kolistin kombinasyonu antagonizma göstermiştir. Bizim çalışmamızda İV fosfomisinin en sık kombine edildiği antibiyotik %33 oranında karbapenemler olurken ikinci sık kombine edildiği antibiyotik ise %22 oranında aminoglikozidler olmuştur. Kombinasyon tedavisi, hastaların 12’sinde üriner sistem enfeksiyonu, üçünde alt solunum yolu enfeksiyonu, ikisinde kemik eklem enfeksiyonu ve birinde kan dolaşımı enfeksiyonu endikasyonu ile verilmiştir. Monoterapinin ise sadece üriner sistem enfeksiyonu endikasyonlarında tercih edildiği görülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin monoterapisini destekleyen çok sayıda klinik çalışma vardır [19, 20].

Çalışmamızda intravenöz fosfomisin kullanımı ile %72,7 oranında mikrobiyolojik kür sağlandığı görülmüştür. Mikrobiyolojik kür sağlanamayan beş hastanın üriner sistem enfeksiyonu olduğu, dördünde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*’nin, birinde ise karbapenem dirençli *Providencia retgerii*’nin etken olduğu görülmektedir. Etken mikroorganizmada karbapenem direnci varlığının, fosfomisin ile mikrobiyolojik kür elde etmeyi zorlaştırdığını gösteren çalışmalar vardır [21]. Burgos ve Rodvold [22] yaptığı çalışmalarında İV fosfomisin ile tedavi edilen, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*’nın etken olduğu 184 üst üriner sistem enfeksiyonu incelenmiş ve mikrobiyolojik kür oranı %65,8 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise kolistin dirençli gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu

üriner sistem enfeksiyonları İV fosfomisin ve meropenem kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve %69,2 oranında mikrobiyolojik eradikasyon elde edilmiş [12]. Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer oranda mikrobiyolojik kür sağlandığı görülmektedir. Mikrobiyolojik kür oranları yorumlanırken, enfeksiyon odağı, etken mikroorganizmanın türü ve antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda İV fosfomisin verilen hastalarda, etken mikroorganizmanın %75 oranında karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* olduğu göz önüne alındığında, elde edilen mikrobiyolojik kür oranlarının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

İntravenöz fosfomisin kullanımına bağlı sık beklenen yan etkilerden birisi hipokalemi ve hipernatremidir [5]. Çalışmamızda altı hastada hipernatremi geliştiği saptanmış olup hiçbir hastada tedavi kesmeyi gerektirecek düzeylere ulaşmamıştır. Hipernatreminin ilk dozlar sonrasında geliştiği ve hidrasyonla kontrol altına alındığı görülmüştür.

İntravenöz fosfomisin, dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yeni bir alternatiftir. Gerçek yaşam verilerini paylaştığımız bu çalışma sonucunda İV fosfomisinin tedavi alternatifleri arasında iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Bu konuda daha fazla hasta sayısını içeren klinik kullanım deneyimlerine ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:55. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0346-9>
2. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215:28-36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)

4. Monaco M, Giani T, Raffone M, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20939. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939>
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
6. Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:363-372. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>
7. Livermore DM, Warner M, Jamrozny D, et al. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5324-5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-15>
8. Alm RA, Johnstone MR, Lahiri SD. Characterization of *Escherichia coli* NDM isolates with decreased susceptibility to aztreonam/avibactam: role of a novel insertion in PBP3. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1420-1428. <https://doi.org/10.1093/jac/dku568>
9. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:240-243. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.019>
10. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:79-83. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00231-0](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00231-0)
11. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
12. Perdigo Netto LV, Oliveira MS, Martins RCR, et al. Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-negative microorganisms: synergy with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:177-181. <https://doi.org/10.1093/jac/dky406>
13. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011;15:732-739. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.07.007>

14. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomycin use: review of the literature and analyses of the fda adverse event reporting system database. *Infect Dis Ther* 2015;4:433-458. <https://doi.org/10.1007/s40121-015-0092-8>
15. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598-5601. <https://doi.org/10.1128/AAC.02435-13>
16. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:935-945. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1379897>
17. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy* 2014;34:845-857. <https://doi.org/10.1002/phar.1434>
18. Evren E, Azap OK, Colakoglu S, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *agn Microbiol Infect Dis* 2013;76:335-338. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.004>
19. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. 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. *Clin Infect Dis* 2019;69:2045-2056. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>
20. Rosso Fernandez C, Sojo Dorado J, Barriga A, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ open* 2015;5:e007363. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007363>
21. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744-5748. <https://doi.org/10.1128/AAC.00402-12>
22. Burgos RM, Rodvold KA. ZTI-01 (fosfomycin for injection) in the treatment of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Future Microbiol* 2019;14:461-475. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0303>

**Etik kurul onayı:** Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (13.05.2020 tarih ve numara: 2020/306).

Bu çalışma, XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (KLİMİK) sözel bildiri olarak sunulmuştur. (26-30 Mayıs 2021, Antalya, Türkiye)

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

F.T. ve L.Ş. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.T., L.Ş., T.K., A.A. ve E.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.T., L.Ş., ve E.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.T. ve L.Ş. tarafından yazılmış, T.K., A.A., ve E.T. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.