Fosfomicin u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama

Popović, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:717756

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Popović

Fosfomicin u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom doc.dr.sc Dalibora Vukelića, dr.med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

A.baumanii – Acinetobacter baumanii

AUC/MIK – omjer površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu i minimalne inhibitorne koncentracije (eng. area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio)

B.burgdorferi – Borrelia burgdorferi

Cmax/MIK – omjer maksimalne koncentracije u plazmi i minimalne inhibitorne koncentracije (eng. drug maximum concentration to MIC ratio)

E.coli – Esherichia coli

E.faecalis – Enterococcus faecalis

E.faecium – Enterococcus faecium

ESBL-*E.coli* – *E.coli* koja producira beta-laktamazu proširenoga spektra (eng. extended spectrum beta-lactamase *E.coli*)

ESBL-*K.pneumoniae* – *K.pneumoniae* koja producira beta-laktamazu proširenoga spektra (eng. extended spectrum beta-lactamase *K. pneumoniae*)

G3P – glicerol-3-fosfat

G6P – glukoza-6-fosfat

GlpT – tranportni protein za glicerol-3-fosfat

K.pneumoniae – Klebsiella pneumoniae

MDR – višestruko otporni (eng. multidrug resistant)

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija (eng. minimum inhibitory concentration)

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (eng. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus)*

MSSA – meticilin osjetljiv *Staphylococcus aures* (eng. methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus)*

M.tuberculosis – Mycobacterium tuberculosis

MurA - uridin-difosfat N-acetilglukozamin-3-o-enolpiruvil-transferaza

P.aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa

PEP – fosfoenolpiruvat

spp. – vrste (lat. *species*)

T>MIK – vrijeme tijekom kojeg je lijek u koncentraciji iznad minimalne inhibitorne koncentracije (eng. drug concentration remaining above the MIC)

UDP-GlcNac - uridin-difosfat N-acetilglukozamin

UhpT – transportni protein za heksozu-6-fosfat

VRE – vankomicin-rezistentni enterokok (eng. vancomycin-resistant Enterococci)

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK .....
2. SUMMARY .....
3. UVOD 1
4. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA FOSFOMICINA 1

4.1 KEMIJSKA STRUKTURA 1

4.2 FARMAKOKINETSKA SVOJSTVA 2

4.2.1 APSORPCIJA 2

4.2.2 DISTRIBUCIJA I PRODOR U TKIVA 2

4.2.3 METABOLIZAM I EKSKRECIJA 3

4.3 FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA 4

4.3.1 NAČIN DJELOVANJA 4

4.3.2 ANTIBAKTERIJSKA AKTIVNOST 5

5. OTPORNOST NA FOSFOMICIN 8

6. INDIKACIJE I POTENCIJALNE KLINIČKE INDIKACIJE FOSFOMICINA 9

6.1 PRIMJENA NA USTA 9

6.2 PARENTERALNA PRIMJENA 11

7. RASPRAVA 12

8. ZAKLJUČAK 18

9. ZAHVALE 19

10. LITERATURA 20

11. ŽIVOTOPIS 25

1.SAŽETAK

Fosfomicin u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama

Josipa Popović

Fosfomicin je stari antibiotik otkriven 1969. godine u Španjolskoj. Izoliran je iz kulture *Streptomyces species.* Baktericidan je antibiotik koji svojim mehanizmom djelovanja inhibira jednu od ranih faza u sintezi peptidoglikana stanične stijenke. Antibakterijski spektar mu je širok te djeluje na mnoge Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije. Farmakokinetski, nakon peroralne primjene dobro se resorbira u gastrointestinalnom traktu. Veže se za proteine plazme u zanemarivim količinama. Gotovo se uopće ne metabolizira u jetrima te se izlučuje u aktivnom, nepromijenjenom obliku bubrezima i zadržava se u mokraći. Službeno odobrene indikacije za primjenu fosofomicina su relativno uske. U peroralnoj formi upotrebljava se za za liječenje nekompliciranih infekcija urinarnog trakta te za antimikrobnu profilaksu urinarnih infekcija. U intravenskoj formi upotrebljava se u liječenju infekcija višestruko otpornim bakterijama te ostalih infekcija kada uobičajenim antibioticima nismo uspjeli postići izlječenje. Međutim, zbog vrlo povoljnih farmakokinetskih karakteristika, dobrog prodora i distribucije u brojna tkiva i organe, te zbog rastuće otpornosti bakterija na druge antibiotike, fosfomicin se razmatra kao vrijedna alternativa u liječenju brojnih infekcija kako u peroralnoj tako i u intravenskoj formi. Kao moguće indikacije navode se komplicirane infekcije mokraćnog sustava, sepsa, osteomijelitis, upala pluća, meningitis, infekcije dijabetičkog stopala te mnoge druge. Također, razmatra se upotreba fosfomicina u liječenju brojnih infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama.

Ključne riječi: fosfomicin, rezistencija, višestruko otporne bakterije, parenteralna primjena

2. SUMMARY

Fosfomycin in treatment of infections caused by multidrug resistant bacteria

Josipa Popović

Fosfomycin, an old antibiotic, was discovered in Spain in 1969. It was isolated from the *Streptomyces spp* culture. Fosfomycin is a bactericidal antibiotic which inhibits one of the early stages of peptidoglycan synthesis. Peptidoglycan is a structural element in the cell wall of most bacteria. Consequently fosfomycin has a broad spectrum of activity against a wide range of Gram-negative and Gram-positive bacteria as well as anaerobes. Pharmacokinetically, it is completely absorbed in the digestive tract after oral administration; the percentage of plasma protein binding of fosfomycin is negligible, it is not metabolized in the liver, and it is excreted in the active, unchanged form by the kidneys. Clinical usage is very limited. It is approved for peroral use for uncomplicated urinary tract infections which includes cystitis, urethritis, recurrent urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria in pregnancy, and prophylaxis in urologic surgery. Fosfomycin is available for infections caused by multidrug resistant bacteria for intravenous administration as salvage therapy. However, due to its favorable pharmacokinetic characteristics and excellent distribution to many tissues and organs, for example the skin, soft tissue, bones, and cerebrospinal fluid, and because of antimicrobial resistance to first-line treatments for infections caused by multi-drug bacteria, fosfomycin should be taken into consideration as an alternative antibiotic for the treatment of these infections. Possible indications for treatment would be complicated urinary tract infections, ventilator associated pneumonia, shunt-meningitis, cellulitis, and diabetic foot infections.

Keywords: fosfomycin, antibiotic resistance, multidrug resistant bacteria, parenteral administration

3.UVOD

Učestalost višestruko otpornih bakterija sve je veća, a infekcije otpornim bakterijama sve je teže liječiti. Otpornost bakterija na antibiotike postaje jedna od temeljnih prijetnji ljudskome zdravlju, razvoju i sigurnosti. Razvoj novih antimikrobnih lijekova nije dovoljno brz niti dovoljno učinkovit, a zdravstveni sustavi pojedinih zemalja nisu u stanju samostalno riješiti problem (1–3).

Nedostatak novih antibiotika prisiljava liječnike da sve više pažnje posvećuju starim antibioticima. Među starim lijekovima koji se ponovo upotrebljavaju ističe se kolistin koji je nezamjenljiv u liječenju brojnih bolničkih infekcija višestruko otpornim Gram-negativnim bakterijama (1–5).

Kao moguća alternativa ili dodatak drugim antibioticima, nameće se i fosfomicin. Otkriven je je 1969. godine u Španjolskoj. Niz godina bio je zapostavljen. Potencijalno je iskoristiv antibiotik zbog jedinstvenog mehanizma djelovanja, posebnih farmakokinetskih svojstava, dobrog prodora u brojna tkiva te širokog antibakterijskog spektra (3,6–10).

Problem s fosfomicinom (kao i s ostalim starim lijekovima koji se ponovo koriste ili se namjeravaju koristiti) je što su klinička istraživanja koja su provedena u prošlom stoljeću nedostatna, provedena su na relativno malom uzorku bolesnika i ne odgovaraju sadašnjim zahtjevima regulatornih agencija. Cilj novijih istraživanja je produbiti znanje o farmakoinetskim i farmakodinamskim svojstvima lijeka, redefinirati način doziranja, dopuniti podatke o neškodljivosti i interakcijama te proširiti indikacije za primjenu lijeka (3,4,8).

4.FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA FOSFOMICINA

4.1.Kemijska struktura

Fosfomicin je, po kemijskoj strukturi, visoko polaran derivat fosfonske kiseline. Izoliran je iz kulture *Streptomyces* species (spp.). Danas se isključivo dobiva sintetskim putem. Važna karakteristika mu je mala molekularna masa koja iznosi svega 138 g/mol te danas ne postoji antibiotik u kliničkoj upotrebi s manjom molekularnom masom. Izrazito je hidrofilan i učinkovit pri pH od 6.5 do 8 (3,7,8,11,12).

Za kliničku primjenu postoje dva oblika, za peroralnu i parenteralnu primjenu. Fosfomicin trometamol je danas oblik izbora za peroralnu primjenu dok je u prošlosti to bio fosfomicin kalcij. Fosfomicin trometamol se bolje resorbira te ima posljedično i bolju bioraspoloživost u odnosu na fosfomicin kalcij (11,12).

Oblik lijeka koji se koristi za parenteralnu aplikaciju jest fosfomicin dinatrij (13).

4.2. Farmakokinetska svojstva fosfomicina

4.2.1.Apsorpcija

Budući da postoje dva oblika lijeka za peroralnu primjenu, fosfomicin trometamol i fosfomicin kalcij usporediti ću svojstva oba pripravka.

Fosfomicin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene. Primijeni li se istovremeno sa hranom apsorpcija se usporava i umjereno smanjuje (11,12).

Nakon peroralne primjene fosfomicin kalcij najprije podilazi hidrolizi u želucu. Budući da intragastrična kiselost i brzina pražnjenja želuca nisu u potpunosti jednake kod svake osobe, bioraspoloživost fosfomicin kalcija se kreće između 12 i 37%. Fosfomicin trometamol se sporije hidrolizira u želucu. Bioraspoloživost mu je veća, između 33 i 44% dok se maksimalna koncentracija u serumu postiže za 2 sata. Bioraspoloživost oba oblika lijeka smanjena je ukoliko se uzmu s hranom (8,11,12).

Koncentracija u serumu nakon primjene peroralne doze od 3 grama je 20-30 μg/mL. Primjenimo li lijek u intravenskoj formi u standardnim dozama (12-24 grama dnevno) maksimalne koncentracije u serumu kretat će se između 200 i 400 μg/mL i to su deseterostruko veće koncentracije u serumu od onih koje postžemo uz standardnu peroralnu dozu (8,14).

4.2.2.Distribucija i prodor u tkiva

Nakon apsorpcije u gastrointestinalnom traktu i dospijeća u krvotok, fosfomicin se veže za proteine plazme u zanemarivim količinama. Svega 0-2% lijeka se veže za proteine plazme, a veći dio primijenjene doze ostaje aktivan. Volumen distribucije za fosfomicin iznosi oko 0.3 L/kg (8,14).

Nakon dospijeća u krvotok, dobro prodire u razna tkiva te su značajne koncentracije fosfomicina izmjerene u serumu, plućnom tkivu, mokraćnom sustavu, koži i potkožju,

mišićima, kostima i zglobovima, valvulama te moždanim ovojnicama. Koncentracija u serumu nakon primjene peroralne doze od 3 grama je 20-30 μg/ml dok jednokratnom intravenskom infuzijom 4 - 8 grama fosfomicina postižemo koncentracije lijeka u serumu između 200 i 400 μg/mL. Vrijednost površine krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu (AUC) nakon intravenske infuzije 4 g fosfomicina iznosila je 887 mg×h/L (8,11,12,14).

Fosfomicin prodire u mokraćni mjehur, prostatu i bubrege. Nakon primjene jednokratne peroralne doze fosfomicin trometamola postižu se visoke koncentracije lijeka u urinu, oko 3000 μg/ml koje ostaju visoke tijekom 36-48 sata (11,12).

Isto tako, mogu se postići visoke koncentracije fosfomicina u plućima, žuči, kostima, mišićima, kožu i potkožju, očima te srčanim zaliscima. U plućima se postižu koncentracije koje su 70-80% onih u plazmi. Fosfomicin se ugrađuje u hidroksiapatit te postiže koncentracije u kostima jednake onima u plazmi. Koncentracija u mišićima izjednačava se s onom u plazmi 1 sat nakon intravenske infuzije. Koncentracije fosfomicina u potkožju dosižu vrijednosti otprilike 75% od onih u plazmi. Fosfomicin, dobro prodire u cerebrospinalnu tekućinu zdravih pojedinaca, a još bolje u osoba oboljelih od meningitisa. Koncentracija fosfomicina u upaljenim moždanim ovojnicama doseže oko 70% koncentracije u serumu nakon 8 sati, a potpuna ravnoteža uspostavlja se nakon 10-12 sati. Koncentracija u upaljenom tkivu je 4-7 puta viša nego u zdravom. Fosfomicin prolazi placentalnu barijeru te se nalazi i u majčinom mlijeku (8,10,12,14,15).

4.2.3.Metabolizam i ekskrecija

Metabolizam fosfomicina je vrlo skroman te lijek ne podilježe gotovo nikakvoj metaboličkoj pretvorbi (14). Kako se gotovo i ne metabolizira u jetrima niti se veže za proteine plazme, peroralno primijenjenfosfomicin trometamol, izluči se 95% nepromijenjen bubrezima, pretežno glomerularnom filtracijom. Ostatak lijeka izlučuje se fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Parenteralni pripravak, fosfomicin dinatrij, izlučuje se, isto tako, većinski nepromijenjen bubrezima, otprilike 90% doze i eliminira se kroz 10 sati (8,12,14).

Fosfomicin ima relativno dugo poluvrijeme eliminacije koje je još duže kod peroralne primjene što se objašnjava odloženom apsorpcijom. Poluvrijeme eliminacije

fosfomicin trometamola kod zdravih pojedinaca iznosi 3 sata i ne ovisi o dozi primjenjenog lijeka dok je poluvrijeme eliminacije za fosfomicin primijenjen intravenski 2 sata. Klirens fosfomicina nakon primjene 4 g intravenski iznosi 0.12 L/h/kg (8,12,14).

Postoje varijacije u farmakokinetici kod posebnih skupina bolesnika, primjerice male djece i novorođenčadi ili pak kod terminalno bolesnih bolesnika (8).

Kod starijih i terminalno bolesnih bolesnka, dokazano je kako se volumen distribucije povećava, poluvrijeme eliminacije produžuje, a klirens fosfomicina smanjuje. Kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Poluvrijeme eliminacije kod osoba s teškim oštećenjem bubrega može iznositi i do 50 sati, stoga je potrebna prilagodba doze za te pacijente. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s oštećenjem bubrega i klirensom kreatinina ispod 40ml/min. Prilagodba doze kod osoba s jetrenom insuficijencijom nije potrebna (8,12,14).

Standardni parametari koje koristimo a koji su važni za praćenje farmakokinetike i farmakodinamike lijekova su omjer maksimalne koncentracije u plazmi i minimalne inhibitorne koncentracije (Cmax/MIK), omjer površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu i minimalne inhibitorne koncentracije (AUC/MIK) te vrijeme tijekom kojeg je lijek u koncentraciji iznad minimalne nhibitorne (T>MIK). Parametar koji najbolje opisuje učinkovitost fosfomicina nije definiran no trenutno se smatra da parametar T>MIK je najbolje korelira sa učinkovitošću fosfomicina (8).

4.3. Farmakodinamska svojstva fosfomicina

4.3.1. Način djelovanja

Fosfomicin je baktericidan antibiotik. Svojim mehanizmom djelovanja ireverzibilno inhibira jednu od ranih faza u sintezi peptidoglikana, sastavnog dijela stanične stijenke bakterija. Oponašajući glukozu-6-P (G6P) i glicerol-3-P (G3P) ulazi u bakterijsku stanicu putem transportnih proteina glicerol-3-fosfata (GlpT) i heksoza-6-fosfat transportera (UhpT) (12,14).

Ušavši u bakterijsku stanicu, ponaša se kao analog fosfoenolpiruvata (PEP), ulazi u interakciju s uridin-difosfat N-acetilglukozamin-3-o-enolpiruvil-transferazom (UDP-GlcNac enopiruvil transferaza, MurA) te inaktivira enzim enolpiruvil transferazu.

Upravo taj enzim je potreban za sintezu N-acetilmuraminske kiseline koja se sintentizira iz N-acetilglukozamina i fosfornolpiruvata. N-acetilmuraminska kiselina je prekursor peptidoglikana, već spomenutog gradivnog sastojka stanične stijenke bakterije (7,9,16).

4.3.2. Antibakterijska aktivnost

U tablici 1. prikazana je osjetljvost pojedinih bakterija prema fosfomicnu, a u tablici 2. osjetljivost potencijalno najvažnijih bakterija.

Tablica 1. Antimikrobni spektar fosfomicina (12,17,18).

Uobičajeno osjetljive bakterije	**Bakterije kod kojih bi stečena otpornost mogla biti problem**	**Uobičajeno otporne bakterije**
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*	**Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi** *Enterococcus faecalis* *Enterococcus spp.* *Staphylococcus epidermidis*	**Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi**
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi *Citrobacter spp.* *Enterobacter cancerogenus* *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae*	**Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi** *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus inconstans* *Proteus mirabilis*	**Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi** *Acinetobacter baumanii* *Morganella morganii* *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophilia*

Klebsiella oxytoca *Neisseria spp.* *Providencia rettgeri* *Salmonella typhi* *Shigella spp.*	*Proteus spp.* *Serratia marcescens*	
Anaerobni mikroorganizmi *Peptococcus spp.* *Peptostreptococcus spp*	**Anerobni mikroorganizmi** *Clostridium spp.*	**Anerobni mikroorganizmi** *Bacteroides spp.*
		Ostali uzročnici *Chlamydia spp.* *Chlamydophila spp.* *Mycoplasma spp.*

Prema: Barry i Brown (1995.), str. 229.

Michalopoulos, Livaditas i Gougoutas (2011.), str 733

Fosfomycin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints. Version 1.0. (2013.), str. 3

Tablica 2. Antimikrobna osjetljivost najvažnijih sojeva (19).

Uzročnik (broj ispitanih sojeva)	% osjetljivih sojeva	% otpornih sojeva
E.coli (507)	98.4	1.6
ESBL-E.coli (89)	96.6	3.4

K. pneumoniae (251)	78.1	21.9
ESBL- K. pneumoniae (53)	88.7	11.3
MSSA (647)	100 0	
MRSA (101)	99 1	0,9
P. aeruginosa (733)	76 % izolata ima MIC < 128 mg/l	
E. faecium (320)	92,2 % izolata ima MIC < 64 mg/l	
E. faecalis (424)	82,3 % izolatza ima MIC < 32 mg/l	

Prema: Resistenzstudie 2013. Abschlussbericht Teilprojekt H. - Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. (2015.), str. 22-60.

Vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) koje ukazuju na moguću učinkovitost fosfomicina protiv određene bakterije značajno variraju.

MIK za bakterije osjetljive na fosfomicin obično se kreće do 64 mg/L. Ukoliko je MIK>256 μg/ml infekciju dotičnom bakterijom nećemo uspjeti izlječiti samo fosfomicinom (i kod bakterija takve otpornosti fosfomicin može biti koristan u kombinaciji s drugim antibioticima) (8,12).

Fosfomicin je potencijalno učinkovit prema mnogim Gram-pozitivnim bakterijama. Za naglasiti je učinkovitost protiv meticilin-rezistentnog stafilokoka pa čak i protiv vankomicin-rezistentnog enterokoka (VRE) (7,14,16).

Učinkovit je prama brojnim Gram-negativnim bakterijama. Za naglasiti je učinkovitost protiv *Escherichiae coli (E. coli)* (najčešći uzročnik cistitisa, danas osnovne indikacije za liječenje fosfomicinom) te *E. coli* koja producira beta-laktamazu proširenoga spektra (ESBL sojeva *E.coli*) (uroinfekcije uzrokovane ESBL sojevima važan su

uzročnik u bolnici stečenih upala mokraćnih puteva i potencijalno su značajna indikacija za primjenu peroralnog oblika fosfomicina) (7,16,20).

Među otpornim bakterijama uzročnicima infekcija u bolnicima i intenzivnim njegama danas su najveći problem otporni sojevi bakterija *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa) i Acinetobacter baumanii (A. baumanii).* Infekcije ovim bakterijama neće se uspjeti izliječiti fosfomicinom u formi monoterapije, ali može biti potencijalno koristan ukoliko se primjenjuje s drugim antibioticima (7,8,12,21).

Fosfomicin je, također, pokazao djelotvornost kod infekcija kod kojih je prisutan biofilm (osteomijelitis, endokarditis) jer povećava permeabilnost zida bakterija za ostale antibiotike (8,12).

Sinergistički efekt fosfomicina postoji kada se kombinira s drugim antibioticima zbog svoga jedinstvenog mehanizma djelovanja. Sinergizam postoji u dva slučaja

1. kada se kombinira s antibioticima koji također inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterija, ali u različitoj fazi (penicilini, cefalosporini) (8).
2. fosfomicin povećava propusnost bakterijske stjenke te omogućava antibioticima koji djeluju na sintezu proteina lakši prolaz ulaz u citoplazmu (8).

Budući da je mehanizam djelovanja fosfomicina različit od bilo koje druge skupine antibiotika, ne postoji križna rezistencija (14).

5. OTPORNOST NA FOSFOMICIN

Do sada su prepoznata tri mehanizma kojima bakterije razvijaju otpornost na fosfomicin:

1. Prvi mehanizam se odnosi na kromosomsku mutaciju zbog koje transporteri kojima se unosi antibiotik u citoplazmu bakterijske stanice postanu neadekvatni. Prvenstveno se tu misli na glicerol-3-fosfat ili heksozu-6-fosfat. Posljedično, manje antibiotika ulazi u bakterijsku stanicu. Navedeni mehanizam je glavni i najčešći mahenizam kojim se razvija rezistencija na fosfomicin (8,14).

2. Neki sojevi *E.coli* imaju promijenjenu genetsku strukturu (gen murA). Kod tih sojeva je modificirano vezno mjesto fosfomicina i sukladno tome je manji učinak fosfomicina. Osim *E.coli*, ovaj mehanizam posjeduju i *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis) i Borrelia burgdorferi (B.burgdorferi)* koje su intrinzično rezistentne na fosfomicin (8,12).

3.Treći mehanizam rezistencije odnosi se na inaktivaciju fosfomicina.

3.1. Mutacije na plazmidu ili genima lociranim na transpozonu uzrokuju promjene u enzimima, točnije enzimu metaloglutation transferazi. To je enzim koji formira kovalentnu vezu između sulfhidrilnog ostatka cisteina u glutationu i C-1 u fosfomicinu, posljedično dolazi do razgradnje fosfomicina (12,14).

Otpornost ja na fosfomicin često se zapaža u *in vitro* testiranjima, međutim u kliničkoj praksi, značajna otpornost se razvija vrlo rijetko (8).

6. KLINIČKE I POTENCIJALNE KLINIČKE INDIKACIJE FOSFOMICINA

6.1. Primjena na usta

Kao oblik za peroralnu primjenu danas na tržištu prevladava fosfomicin trometamol (11).

Fosfomicin trometalol je trenutno odobren u brojnim europskim zemljama (12).

Indikacije za koje je fosfomicin u peroralnoj formi trenutmo odobren su:

1. bakterijski cistitis (11,12).
2. ponovljene epizode bakterijskog cistitisa (11,12).
3. liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnoći (11,12).
4. profilaksa kod infekcija u dijagnostičkim i kirurškim transuretralnim postupcima (11,12).

U liječenju nekompliciranog cistitisa fosfomicin se primjenjuje jednokratno u dozi od 3 grama. Uz takvu dozu očekuje se dovoljno visoke koncetracije u urinu u dovoljno dugom vremenskom periodu. Kod liječenja cistitsa trakta uzrokovanih sa *E.coli* (najčešći uzročnik), kliničko poboljšanje postiže se u 94.3% slučajeva (3,11,12,22,23).

Za kiruršku profilaksu primjenjuju se dvije doze lijeka u dozi od 3 grama, jedna 3 sata prije operacije, a druga 24 sata nakon uzimanja prve doze (11).

Također, kod liječenja povratnih cistitisa će potrebno primijeniti dvije doze od 3 g u razmaku od 24 sata (11).

Budući da nisu dokazane štetne posljedice fosfomicina na plod koristi se za liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnoći (11).

Kao moguće indikacije za peroralnu primjenu fosfomicina razmatraju se i prostatitis, komplicirane i rekurentne infekcije urinarnog trakta, profilaksa prije kirurških zahvata na prostati te infekcije uzrokovane višestruko otpornim (MDR) bakterijama. U svakom slučaju, za te indikacije ne bi bila dovoljna samo jedna doza fosfomicina te se razmatraju optimalni režimi doziranja. Smatra se kako bi doza od 3g fosfomicina svaka dva do tri dana bila dostatna. Isto tako, znanstvenici koji su proveli randomiziranu studiju koja je htjela potvrditi prednost primjene fosfomicina intravenski nad meropenemom u liječenju infekcija urinarnog trakta uzrokovanih ESBL-*E.coli*, smatraju kako je, nakon izlječenja bakterijemije i kontrole lokalizirane infekcije intravenskom antibiotskom terapijom, fosfomicin trometamolo vrijedna alternativa kada je potrebno prijeći na peroralnu terapiju antibiotikom. Fosfomicin trometamolo pokazao se kao pogodna alternativa budući da postiže visoke koncentracije u urinu, otprilike 3000 $\mu g/mL$ te koncentracija ostaje visoka 36-48 sati (4,11,12).

Prednosti primjene peroralnog fosfomicina u odnosu na druge antibiotike koji se koriste za liječenje sličnih infekcija su sljedeće:

1. jednostavna peroralna primjena (12,16).
2. visok stupanj apsorpcije peroralne doze (12,16).
3. dobra podnošljivost i malo nuspojava (12,16).
4. djelotvornost prema višestruko otpornim bakterijama (12,16).

Budući da se fosfomicin većinski izlučuje nepromijenjen bubrezima, uporaba je problematična kod osoba s teškim oštećenjem bubrega. Ukoliko je klirens kreatinina manji od 40ml/min, poluvrijeme eliminacije može iznositi i do 50 sati, stoga je

potrebna prilagodba doze za te pacijente. Međutim, dozu nije potrebno prilagođavati kod osoba s blagim i umjerenim bubrežnim ošitećenjem (8,11,12).

Oprez je potreban i ako je u prošlosti tijekom primjene lijekova došlo do reakcije preosjetljivosti na bilo koju komponentu lijeka koja je uključivala po život opasne reakcije, primjerice, anafilaksiju i anafilaktički šok. Dozu lijeka potrebno je prilagoditi kod djece mlađe od 12 godina, dok je kod djece mlađe od 6 godina primjena fosfomicina za sada nije dopuštena osim u okviru kliničkih studija (8,11,12,14).

Nuspojave kod peroralne primjene su rijetke, a uključuju pretežno blage i prolazne gastrointestinalne simptome, proljev, mučninu, bolove u abdomenu, dispepsiju. Izrazito rijetko javljaju se glavobolja, vrtoglavica, bol u leđima, slabost, vaginitis, rinitis, faringitis. U laboratorijskim nalazima moguće je uočiti eozinofiliju, leukopeniju te blažu anemiju i porast tranaminaza. Po prekidu liječenja ubrzo dolazi do normalizacije laboratorijskih parametara (11,12).

6.2.PARENTERALNA PRIMJENA

Fosfomicin dinatrij je danas dostupan za primjenu u malom broju europskih zemalja (Španjolska, Njemačka, Francuska, Nizozemska, Austrija i Grčka). U tim zemljema lijek je registriran za liječenje sepse i bolesti kože i mekih tkiva (12).

U mekotkivnim infekcijama (situacije kada su glavni problem Gram-pozitivne bakterije) te infekcijama dijabetičkog stopala fosfomicin se obično primjenjuje zajedno s klindamicinom ili ceftriaksonom (15,24,25).

Fosfomicin je potencijalno dragocjen lijek za liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava te infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijma (4,16,22).

Kao moguće indikacije navode se i osteomijelitis, infekcije zglobova, infekcije mekih tkiva, apscesi, nozokomijalne infekcije dišnog sustava, bakterijski meningitis te bakterijemija i sepsa s ishodištem u navedenim sustavima (7,10,16,24).

Grupa istraživača iz Francuske upotrebljavala je fosfomicin tek po izolaciji višestruko otpornih bakterija. Infekcije koje su liječili uključivale su pneumonije u mehanički ventiliranih bolesnika, urinarne infekcije, infekcije kostiju i zglobova, bakterijemije, abdominalne infekcije, endokarditise, kranijalne osteitise s cerebralnim apscesima,

shunt-meningitise (3). Pozitivni ishodi liječenja fosfomicinom u kombinaciji s drugima antibiotikom bili zabilježeni u 76,8% pacijenata. Najčešće kod infekcija mokraćnog sustava, a najrjeđe kod sepse (56%) (3).

Što se tiče kirurške profilakse kod uroloških zahvata, fosfomicin se pokazao gotovo jednako učinkovit kao i cefalosporinski antibiotici (12).

Kod intraabdomnialnih operacija profilaksa kombinacijom fosfomicina i metronidazola pokazala se jednako učinkovita kao i profilaksa doksiciklinom, ampicilinom, cefalosporinima ili metronidazolom (12).

Ukoliko uspjeh liječenja pogledamo kroz prizmu bakterija izoliranih iz primarno sterilnih materijala, a na koje je fosfomicin potencijalno učinkovit (danas najčešće u kombinaciji s drugim antibioticim) rezultati su obećavajući. Lijek je potencijalno učinkovit, kako u liječenju višestruko otpornih Gram negativnih bakterija, tako i otpornih Gram-pozitivnih bakterija uključujući i meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) (3).

7. RASPRAVA

Peroralna terapija

Fosfomicin trometamol se danas najčešće primjenjuje u liječenju nekompliciranog cistitisa (najčešći uročnik *E.coli*) ili profilaksi nakon rekurajućih cistitisa ili bakteriurije u trudnoći (12,26). Za liječenje opisanih bolesti i stanja ključna nam je dovoljno visoka koncentracija fosfomicina u urinu u dovoljno dugom vremenskom periodu (27).

Trenutno se ispituje se učinkovitost fosfomcina u liječenju :

1. Kompliciranih i rekurirajučih infekcija urotrakta (26).
2. Infekcija urotrakta uzokovanih MDR bakterijama (28–30).
3. Za primjenu kod kirurške profilaksu prije zahvata na prostati (31).
4. Za empirijsko liječenje prostatitisa (31).
5. Za liječenje prostatitisa uzrokovanog sa MDR bakterijama (31).

Standardnom jednokratnom dozom od 3 grama postižemo zadovoljavajuće koncentracije lijeka za liječenje sadašnjih indikacija. No, za liječenje težih infekcija (prostatitis, pijelonefritis) te liječenje infekcija otpornim bakterijama, bit će potrebno koristiti više doze lijeka i u duljem vremenskom periodu. Cilj je postići dovoljno visoke koncentracije lijeka u serumu, tkivu i urinu u dovoljno dugom periodu (9,27).

Ortiz i suradnici su upotrebom, tako zvane, Monte Carlo simulacije (računalni model koji koristi podatke o lijeku, koncentracijama lijeka u plazmi i tkivu i otpornosti bakterija iz brojnih prethodnih studija) izračunali da će za učinkovito liječenje gore opisanih infekcija i stanja biti potrebno primijeniti fosfomicin u dozi 6- 12 grama dnevno u vremenskom periodu koji ovisi o indikaciji (27).

S obzirom na višekratno veću dozu u odnosu na standarnu bit će potrebne i dodatne studije podnošljivsti, neškodljivosti i učinkovitosti. Također, bit će potrebne dodatne studije u kojima će se procijeniti sinergistički učinak peroralne doze u kombinaciji s drugim atibioticima (27).

Intravenska primjena

Interes i potreba za primjenom intravenskog oblika fosfomicina jačaju posljednjih godina, prvenstveno zbog sve više pojavnosti infekcija uzrokovanim otpornim uzročnicima poput:

1.MRSA (19).

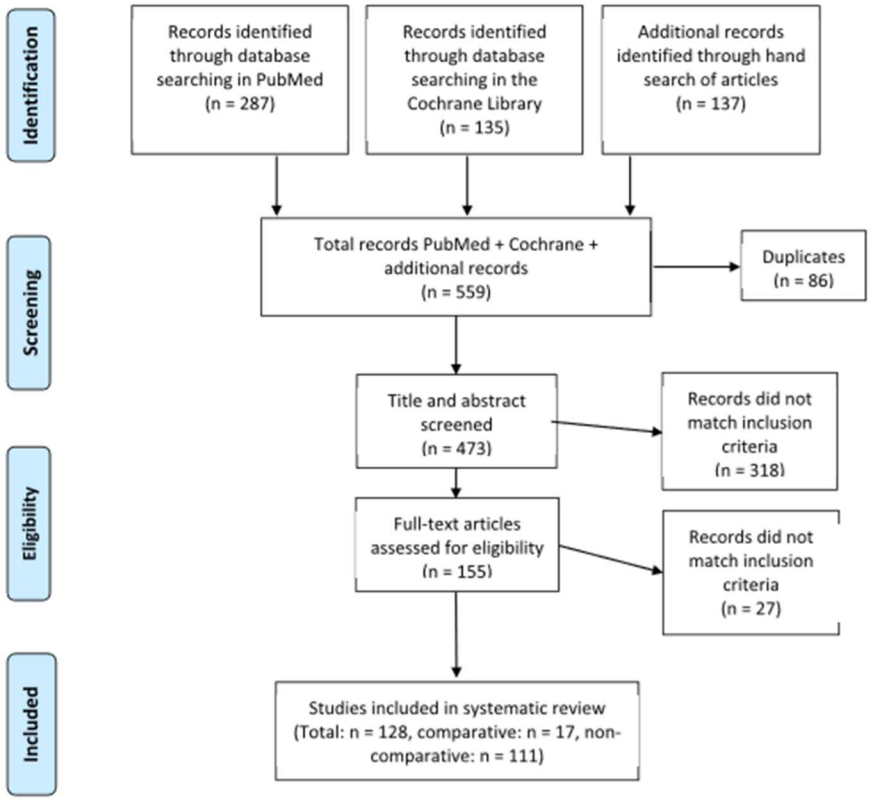
2.VRE (32,33).

3. MDR (34)

Atraktivna farmakokineteska svojstva fosfomicina objašnjavaju njegovu potencijalnu učinkovitost u liječenju teško dostupnih infekcija poput infekcija središnjeg živčanog sustava (35,36), kostiju i zglobova (25), pluća (37), mekih tkiva (24), sepse (7,38). Upitno je hoće li pojačana primjena fosfomicina dovesti i do ubrzanog razvoja otpornosti bakterija na fosfomicin.

Problem u procjeni do sada provedenih studija o intravenskoj primjeni fosfomicina je što je većina studija provedena prije 1989. godine (prije implementacije EU postupnika o dobroj kliničkoj praksi). Stoga su Grabein i sur. postupkom metaanalize

obuhvatili i procijenili sve do tada objavljene radove o intravenskoj primjeni fosfomicina (7).

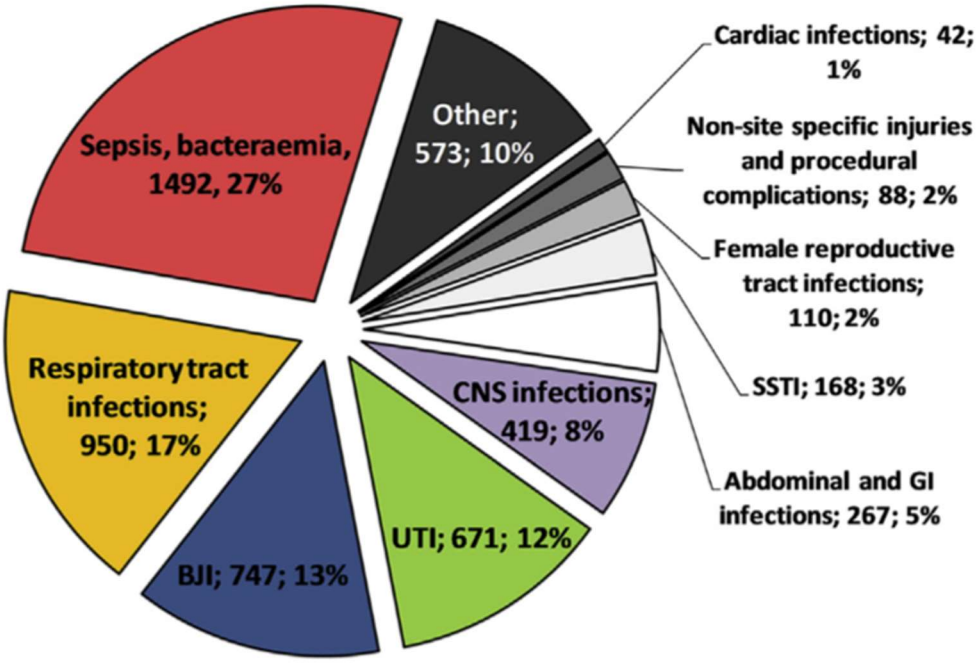


Slika 1. Način odabira studija koje su uključene u metaanalizu (7).

Prema: Grabein, Graninger, Rodríguez Baño i sur. (2017), str. 365

Radovi o intravenskoj primjeni fosfomicina prikupljeni su pretraživanjem PubMed i Cochrane baza podataka te je određeni dio radova identificiran ručnim pretraživanjem izvora. U PubMed bazi identificirano je 287 zapisa, u Cochrane bazi 135 zapisa te je ručnim pretraživanjem pronađeno njih 137. Ukupno je identificirano 559 radova, od čega je bilo 86 duplikata. Probirom naslova i sažetaka uočeno je kako 318 radova nema potrebne uključne kriterije, a daljnjom reanalizom cjelokupnih članaka svega 155 članaka zadovoljavalo je uključne kriterije za metaanalizu, od toga 17 komparativnih i 111 nekomparativnih studija.

Vidljivo je da su u konačnici za analizu bili dostupni podaci od otprilike 20% provedenih studija, odnosno preostale studije nisu zadovoljile kvalitetom. Među studijama prihvaćenima za metaanalizu mali je broj komparativnih studija (7).

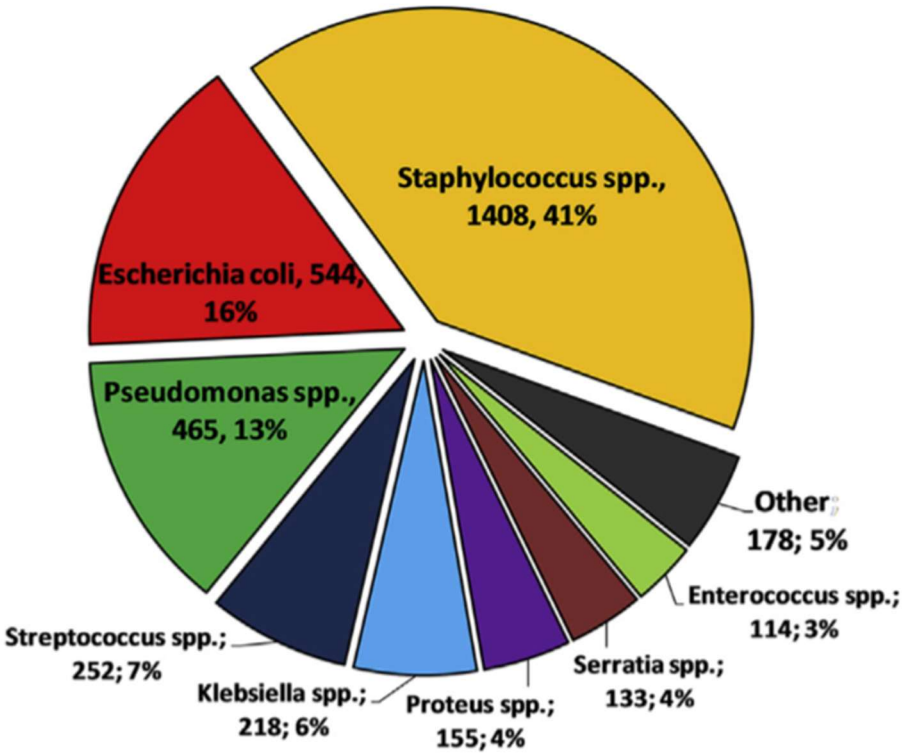


Slika 2. Prikazane su najčešće indikacije za liječenje fosfomicinom u parenteralnoj formi (7).

Prema: Grabein, Graninger, Rodríguez Baño i sur. (2017), str. 368

Fosfomicin je u radovima analiziranima u studiji Grabeina i sur. bio primjenjivan za sljedeće indikacije: sepsa i bakterijemija, infekcije respiratornog trakta, infekcije kostiju i zglobova, infekcije mokraćnoga sustava, infekcije središnjeg živčanog sustava, abdominalne i gastrointestinalne infekcije, infekcije kože i mekih tkiva, infekcije ženskog reproduktivnog sustava, povrede nevezane uz mjesto nastanka i proceduralne komplikacije, srčane infekcije i ostalo.

Najčešći razlog za primjenu fosfomicina bila je sepsa, potom infekcije respiratornog sustava (7).



Slika 3. Uzročnici izolirani u infekcijama liječenim fosfomicinom u intravenskoj formi (7).

Prema: Grabein, Graninger, Rodríguez Baño i sur. (2017), str. 368

Najčešće izolirana bakterija bila je *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), a potom *E.coli*.

Tijekom ranih studija dominiraju izolati Gram-pozitivnih bakterija (najčešće dobro osjetljivi sojevi *S. auresa*), a fosfomicin se shvaća kao dominantno anitstafilokokni lijek.

U novijim studijama dominiraju izolati otpornih Gram pozitivnih i višestruko otpornih Gram-negativnih bakterija (7).

U radu su obrađeni podaci uključuju više od 5000 liječenih bolesnika. Unatoč brojnim indikacijama, dokazanim uzročnicima i različitim lijekovima usporedbe fosfomicin se pokazao:

1. Jednako učinkovit (klinički, i u smislu mikrobiološke eradikacije) kao lijekovi usporedbe kod brojnih kliničkih sindroma, uključujući endokarditis i gnojni meningitis
2. U studijama koje su ispitivale učinak u liječenju infekcija uzrokovanih sa *S. aureus*, fosfomicin se pokazao učinkovit, kako u obliku monoterapije, tako i u obliku kombinirane terapije (danas se preferira kombinirana terapija u liječenju teških infekcija)
3. Fosfomicin se pokazao potencijalno učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih sa *A. baumanni* (kombinira se liječenje fosfomicina i kolistina i/ili betalaktama). Unatoč tome što je ova bakterija intrizično otporna na fosfomicin, prisutan je sinergistički učinak
4. Dokazana je i učinkovitost fosfomicina u liječenju infekcija uzrokovanih sa *P. aeruginosa* (također, danas se preferira kombinirana terapija u liječenju teških infekcija)
5. Značajne nuspojave tijekom liječenja fosfomicinom opažane su rijetko, a za naglasiti je potrebu praćanjem elektrolitskog statusa tijekom liječenja zbog moguće hipernatrijemije i hipokalemije (7).

8.ZAKLJUČAK

Učinkovitost fosfomicina u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama ne razlikuje se mnogo od drugih antibiotika koji se upotrebaljavaju za iste indikacije, što uključuje učinkovitost i prema mnogim MDR bakterijama. Zbog svog širokog antimikrobnog spektra, povoljnih farmakokinetskih i farmakodinamskih svojstava te sigurnosti, u smislu malog broja do sada zabilježenih nuspojava, fosfomicin ostaje vrijedan antibiotik u vremenu razvoja sve veće rezistencije bakterija na antibiotike.

Kao najvažnije moguće indikacije, za koje se fosfomicin pokazao kao moguća alternativa u monoterapiji ili pak kombiniranoj terapiji, navode se sepsa i bakterijemija, infekcije respiratornoga trakta, infekcije mokraćnoga sustava, infekcije središnjeg živčanog sustava te infekcije kostiju i mekih tkiva. Iako je osjetljivost MDR bakterija na fosfomicin već dokazana, bit će potrebne još dodatne kliničke studije koje će tek potvrditi kliničku učinkovitost fosfomicina protiv tih bakterija i proširiti indikacije fosfomicina primijenjenog u intravenskoj formi na kompliciranе infekcije mokraćnoga sustava, infekcije uzrokovane MRSA-om i mnoge druge.

9. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Daliboru Vukeliću, dr.med na stručnoj pomoći, vodstvu, podršci i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svim predavačima na studiju koji su nam prenijeli svoja znanja.

Želim zahvaliti i svim kolegama i prijateljima koji su mi bili podrška za vrijeme studija.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i najbližim prijateljima što su mi uvijek bili oslonac za vrijeme studiranja.

.

10. LITERATURA

1. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century — A Clinical Super-Challenge. N Engl J Med. 2009;360(5):439–43.

2. Cassell GH, Mekalanos J. Development of Antimicrobial Agents in the Era of New and Reemerging Infectious Diseases and Increasing Antibiotic Resistance. Jama. 2001;285(5):601–5.

3. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomycin: Efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. Scand J Infect Dis. 2012;44(3):182–9.

4. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, i sur. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli (FOREST): Study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. BMJ Open. 2015;5(3):1–10.

5. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: New lessons on an old antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012;18(1):18–29.

6. Falagas ME, Michalopoulos AS. Polymyxins: old antibiotics are back. Lancet. 2006;25(6):633–4.

7. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño 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(6):363–72. Dostupno na: https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30610-3/fulltext. Pristupljeno: 26.04.2018.

8. World Health Organization. Product monograph. InfectoFos (intravenous Fosfomycin). World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2009;(June 2008):1–80.

9. Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martín V, i sur. Pharmacodynamics of fosfomycin: Insights into clinical use for antimicrobial resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(9):5602–10.

10. Frossard M, Joukhadar C, Erovic BM, Dittrich P, Mrass PE, Van Houte M, i sur.

Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(10):2728–32.

11. Ranbaxy Italia S.p.A. Fosfomicin Ranbaxy 3 g granula za oralnu otopinu. Sažetak opisa svojstva lijeka. Ranbaxy Italia S.p.A., Milano, Italija. Odobreno 11.12.2008.

12. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis. 2011;15(11):732–9.

13. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fomicyt 40 mg / ml prašak za otopinu za infuziju. Infectopharm, Heppenheim, Njemačka. Odobreno: 19.06.2015.

14. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fomicyt 40 mg/ml powder for solution for infusion. Infectopharm, Heppenheim, Germany. Odobreno 19.06.2015. Revidirano 11.06.2017.

15. Sauermann R, Karch R, Langenberger H, Kettenbach J, Mayer-Helm B, Petsch M, i sur. Antibiotic abscess penetration: Fosfomycin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(11):4448–54.

16. Baršić B. FOMICYT ® (fosfomicin 40 mg / ml prašak za otopinu za infuziju). Stručno mišljenje. 2016;1–9.

17. Barry AL, Brown SD. Antibacterial spectrum of fosfomycin trometamol. J Antimicrob Chemother. 1995;35(1):228–30

18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Fosfomycin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints . Version 1.0. 2013; Dostupno na: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Fosfomycin_rationale_1.0_20130203.pdf. Pristupljeno:07.05.2018.

19. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Resistenzstudie 2013. Abschlussbericht Teilprojekt H. - Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber

Antibiotika. 2011; Dostupno na: http://www.p-e-org.com/econtext/Bericht der Studien/. Pristupljeno: 26.04.2018.

20. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):43–50.

21. Santimaleeworagun W, Wongpoowarak P, Chayakul P, Pattharachayakul S, Tansakul P Garey KW. In vitro activity of colistin or sulbactam in combination with fosfomycin or imipenem against clinical isolates of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing OXA-23 carbapenemases. Southeast Asian J Trop Med Public Heal. 2011;42(4):890–900.

22. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin 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.

23. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, i sur. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2010;(June):1862–77.

24. Legat FJ, Maier A, Dittrich P, Zenahlik P, Kern T, Nuhsbaumer S, i sur. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(1):371–4.

25. Schintler M V., Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, i sur. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. J Antimicrob Chemother. 2009;64(3):574–8.

26. Zambon Switzerland Ltd. Monurol (Fosfomycin tromethamine): US Prescribing Information. Zambon Switzerland Ltd. Cadempino, Switzerland; 2011. 1-14 p.

27. Ortiz Zacarías N V., Dijkmans AC, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, i sur. Fosfomycin as a potential therapy for the treatment of systemic infections: a population pharmacokinetic model to simulate multiple

dosing regimens. Pharmacol Res Perspect [Internet]. 2018;6(1). Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803932/. Pristupljeno 26.02.2018.

28. De Rada BSD, Azanza-Perea JR, García-Quetglas E, Honorato-Pérez J. Fosfomicina trometamol. Dosis múltiples como pauta larga en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(9):546–50.

29. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, i sur. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: An uncontrolled, open-label, multicentre study. BMJ Open [Internet]. 2013;3(12). Dostupno na: http://bmjopen.bmj.com/content/3/12/e004157.info. Pristupljeno 05.03.2018.

30. Shrestha NK, Amuh D, Goldman MP, Riebel WJ,Tomford WJ. Treatment of a complicated vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infection with fosfomycin. Infect Dis Clin Pr. 2000;6:1–8

31. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, i sur. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? Clin Infect Dis. 2014;58(4):101–5.

32. Allerberger F, Klare I. In-vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother. 1999;43(2):211–7.

33. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(10):4508–10.

34. Boyanova L. Susceptibility of anaerobes to fusidic acid and fosfomycin. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(5):560–1.

35. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. J Antimicrob Chemother. 2004;53(5):848–52.

36. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. Infection. 1987;15(6):422–4.

37. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, i sur. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. J Antimicrob Chemother. 2010;65(5):995–8.

38. Parker SL, Frantzeskaki F, Wallis SC, Diakaki C, Giamarellou H, Koulenti D, i sur. Population pharmacokinetics of fosfomycin in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6471–6.

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Josipa Popović

Mjesto i datum rođenja: 09. travnja 1993., Zagreb, RH

Adresa: Domagović 112e, 10450 Jastrebarsko

Mobitel: 0919253566

e-mail: josipa.popovic7@gmail.com

Obrazovanje:

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, doktor medicine
2008.-2012. Srednja škola „Jastrebarsko“, smjer opća gimnazija
2004.-2009. Glazbena škola „Jastrebarsko“
2000.-2008. Osnovna škola „Ljubo Babić“ u Jastrebarskom

Uspjeh u dosadašnjem fakultetskom obrazovanju:

Dekanova nagrada za uspjeh u akademskoj godini 2016./2017.

Dodatna znanja:

Strani jezici: engleski, njemački

Vozačka dozvola B kategorije

Dodatne aktivnosti:

2017./2018. - Demonstrator na Katedri za pedijatriju, Odjel pedijatrijske pulmologije/reumatologije

2017./2018. - Demonstrator na Katedri za internu medicinu na kolegiju Klinička propedeutika

2014.-2018. – Demonstrator na Zavodu za fiziologiju i imunologiju

Aktivan član Studentske sekcije za anesteziologiju

Autor nekoliko preglednih radova u časopisu „Gyrus“