

# Intravenöse Fosfomycin-Therapie bei schweren diabetischen Fußinfektionen

D. Stengel<sup>1</sup>, W. Graninger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Berlin

(Leiter: Prof. Dr. med. A. Ekkernkamp)

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

## Schlüsselwörter:

Diabetische Fußinfektion, Osteomyelitis, Amputation, Fosfomycin

## Zusammenfassung

Prävention und multidisziplinäre Therapie diabetischer Fußinfektionen stellen weiterhin ein ungelöstes Problem dar; ihre Konsequenzen, wie die Amputation, sind sowohl für den Betroffenen als auch die Solidargemeinschaft erheblich. Fosfomycin reichert sich in hohen Konzentrationen in entzündetem Knochen- und Weichteilgewebe an und stellt damit eine mögliche Therapieoption dar. In einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurden 35 Männer und 17 Frauen (mittleres Alter  $63 \pm 8$  Jahre) mit schweren diabetischen Fußinfektionen und Knochenbeteiligung (d.h. Stadium 3B und höher nach Texas-Klassifikation) eingeschlossen. Alle Patienten erhielten Fosfomycin als Kurzinfusion; 41 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie, bevorzugt mit Beta-Laktamen. Die mittlere

Behandlungsdauer betrug  $14 \pm 8$  Tage. Durchschnittlich wurden  $15 \pm 5$  g Fosfomycin täglich verabreicht. Der Erhalt einer belastungsfähigen unteren Extremität gelang unter diesem Regime in 48 von 52 Fällen (92%, 95% Konfidenzintervall 81 – 98%). Es mussten drei Oberschenkel- und eine Unterschenkelamputation durchgeführt werden. Die Daten stützen die Bedeutung von Fosfomycin bei der Behandlung schwerer Weichteil- und Knocheninfektionen und dienen als Gerüst für die methodische Planung einer randomisierten, kontrollierten Studie.

## Key-words:

diabetic foot infection, osteomyelitis, amputation, fosfomycin

## Summary

Prevention and multidisciplinary treatment of diabetic foot infections remain a challenge of modern health care; complications like major limb amputations pose significant threats

to individuals and the society. The epoxide fosfomycin penetrates well into inflamed bone and soft tissue, thus representing an interesting therapeutic option. We enrolled 35 men and 17 women (mean age  $63 \pm 8$  years) with severe diabetic foot infections and bone involvement (that is, Texas grade 3B, and higher) in a multicenter compassionate use program. All subjects received intravenous fosfomycin as a short infusion. Additional antibiotics, preferably beta-lactam compounds, were applied to 41 patients.

Treatment duration averaged  $14 \pm 8$  days, whereas the mean daily fosfomycin dose was  $15 \pm 5$  g. Limb preservation was possible in 48 patients (92%, 95% confidence interval 81 – 98%). There were three above-knee and another below-knee amputation.

The findings from this observational study support the value of fosfomycin in severe bone and soft-tissue infections, and form the basis for designing a randomized controlled trial.

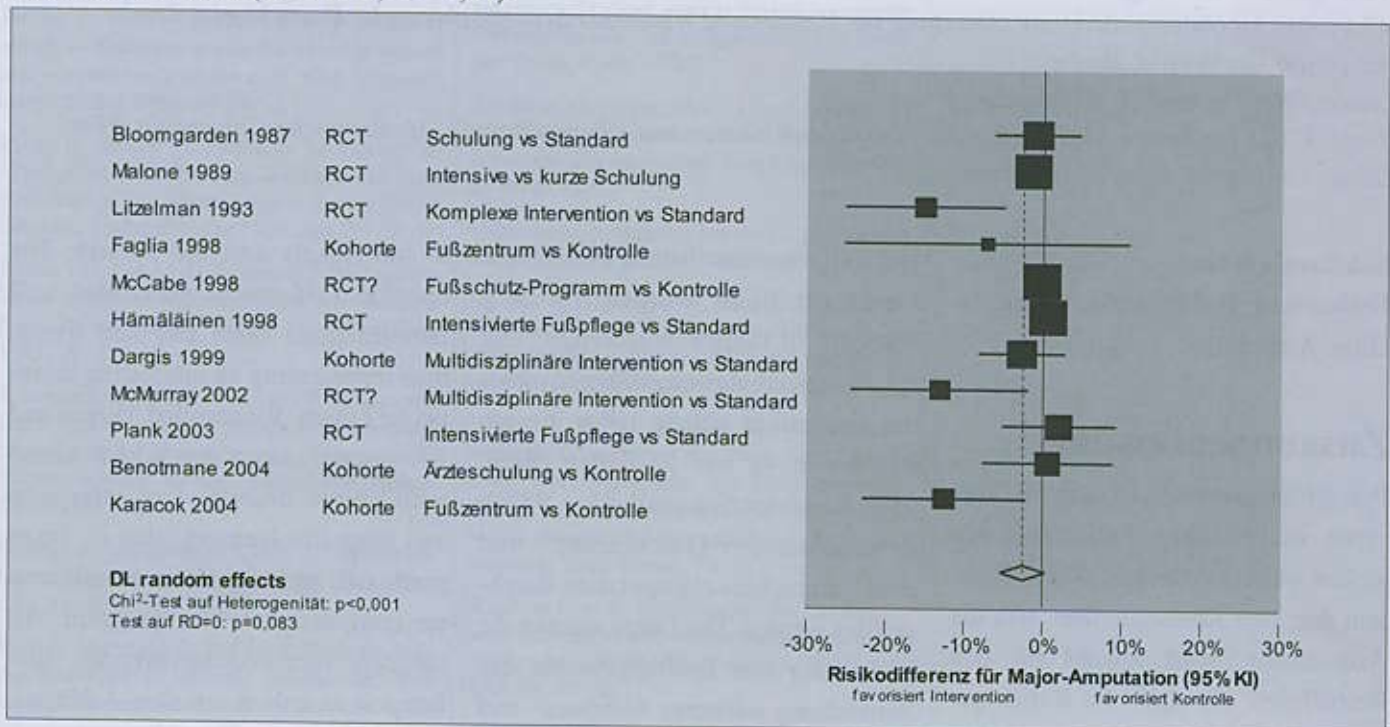
## Einleitung

In den Industrienationen werden 80% aller Majoramputationen der unteren Extremitäten durch diabetische Komplikationen wie Makro- und Mikroangiopathien sowie Neuropathien bedingt [1]. Ausgangspunkt und gleichzeitig Indikator für die Extre-

mität (und potenziell das Leben) gefährdende Komplikationen ist das Fußulkus, das sich bei Missachtung oder inadäquater Behandlung rasch zu einer aggressiven, destrukturierenden diabetischen Fußinfektion (DFI) mit Beteiligung von Knochen und Gelenken entwickeln kann.

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) No. 65 überstiegen die durch Majoramputationen bedingten mittleren Fallkosten ( $\text{€ } 12.257$ , 95% KI  $\text{€ } 7.672 - 19.126$ ) diejenigen nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle zusammen [2]. Leider sind Maßnahmen der primären

**Abbildung 1:** Quantitative Synthese der Daten zur Primärprävention von Amputationen bei diabetischen Fußsyndromen. DL = DerSimonian and Laird. RCT = randomized controlled trial (Fragezeichen deuten auf methodische Unsicherheiten im Hinblick auf eine tatsächlich zufällige Patientenzuteilung oder eine Maskierung des Randomisationsplans hin). Die gepoolte Risikodifferenz beträgt 2,5% (95% KI -0,3 – 5,4%) zugunsten der Interventionsgruppe, das relative Risiko 0,98 (95% KI 0,95 – 1,01).



Prävention nicht so wirksam, wie gemeinhin angenommen wird. Abbildung 1 fasst die verfügbaren Daten aus randomisierten und Kohortenstudien zusammen (Literatur bei den Verfassern).

Der Sekundärprävention, d.h. der adäquaten chirurgischen Sanierung und

effektiven antimikrobiellen Therapie kommt somit eine umso größere Bedeutung zu. Dies gilt im besonderen Maß für DFI mit Osteomyelitis.

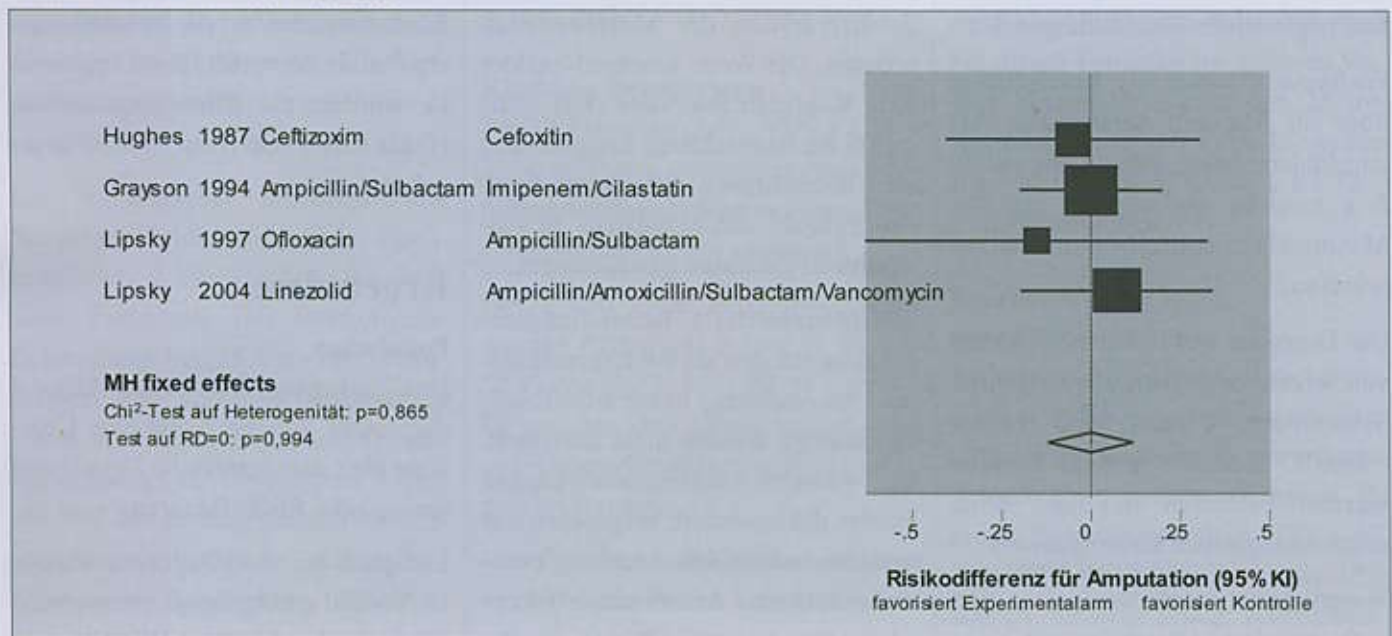
Mit der Infektion des Knochens (ab Wagner-Armstrong-Stadium 3B, s. Tabelle 1) gewinnt die DFI eine neue, therapeutisch nur schwer zu beherr-

schende Qualität. In einer jüngeren Expertenfrage wurde von 353 Teilnehmern im Median eine Versagerquote von 18% toleriert. Über 60% der Experten sahen 20%, ein Drittel selbst 30% als klinisch und wissenschaftlich akzeptabel an [3]. Der therapeutische Nihilismus wird durch

**Tabelle 1:** Einteilung der DFI in Anlehnung an das University of Texas Wound Classification Scheme [4]

Wagner-Klassifikation						
Texas-Grad	0	1	2	3	4	5
<b>A</b>	prä-/post-ulzerative Läsion, komplett epithelisiert	oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehnen und Kapseln	Wunde bis zur Ebene von Knochen und Gelenken	Gangrän oder Nekrose von Fußteilen	Gangrän oder Nekrose des ganzen Fußes
<b>B</b>	Infektion	Infektion	Infektion	Infektion	Infektion	Infektion
<b>C</b>	Ischämie	Ischämie	Ischämie	Ischämie	Ischämie	Ischämie
<b>D</b>	Infektion und Ischämie	Infektion und Ischämie	Infektion und Ischämie	Infektion und Ischämie	Infektion und Ischämie	Infektion und Ischämie

**Abbildung 2:** Quantitative Synthese der Daten zur Sekundärprävention von Amputationen bei diabetischen Fußsyndromen. MH = Mantel-Haenszel



die zunehmende Verbreitung polyresistenter Bakterien, insb. jedoch Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) spec. noch verstärkt.

Obwohl die adjuvante antimikrobielle Therapie als unverzichtbar gilt, existiert bisher keine Evidenz aus randomisierten oder quasi-randomisierten Studien für einen Behandlungsvorteil einer Substanz gegenüber anderen. Abbildung 2 zeigt exemplarisch Studiendaten unter dem Endpunkt der Major-Amputation (Literatur bei den Verfassern).

Die gesundheitsökonomische Bedeutung von diabetischen Fußinfektionen, die dramatischen Konsequenzen für die Betroffenen und die unsichere Datenlage zwingen neben einer Neuentwicklung von Behandlungsstrategien auch zu einer Evaluierung selten verwendeter Antibiotika.

Eine interessante Substanz ist das Epoxid Fosfomycin, das sich aufgrund seiner strukturellen Analogie mit Hydroxylapatit im Knochen anreichert (Abbildung 3).

Aktuelle Ergebnisse von Mikrodilutions-Studien legen eine vergleichbar hohe Penetration von Fosfomycin in entzündetes und nicht-entzündetes Weichteilgewebe bei DFI [5] bzw. die interstitielle Flüssigkeit im Skelettmuskel [6] nahe.

In einer multizentrischen Untersuchung wurde die klinische Wirksamkeit einer intravenösen Fosfomycin-Therapie bei extremitätengefährdenden DFI mit Osteomyelitis getestet. Neben der Dokumentation der Arzneimittelsicherheit sollte der Effekt auf die Rate von Major-Amputation geprüft werden, um bei günstigem

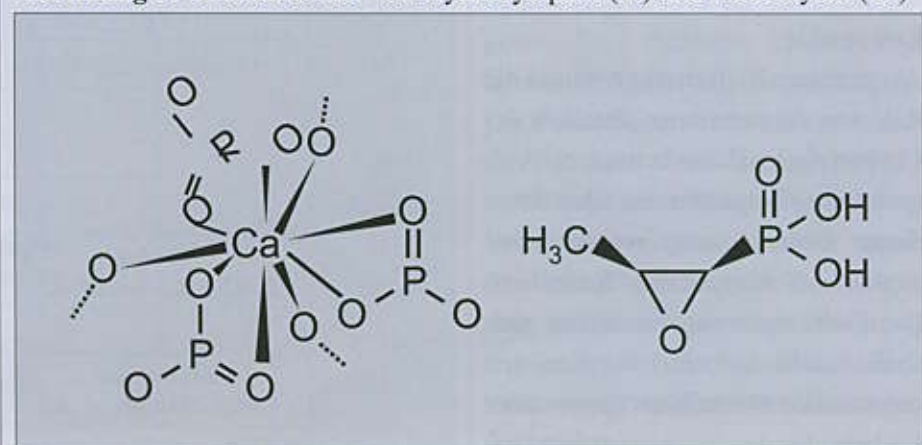
Nutzen-Risiko-Profil verlässliche Daten zur Planung einer randomisierten Studie zu erhalten.

## Material und Methoden

### Studiendesign

In eine multizentrische Anwendungsbeobachtung wurden an fünf österreichischen Zentren Patientinnen und Patienten >18 Jahre mit insulinpflichtigem oder nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus und akuter einseitiger, abszedierender Fußinfektion eingeschlossen. Das Protokoll sollte ein pragmatisches Vorgehen entsprechend

**Abbildung 3:** Strukturformel von Hydroxylapatit (li.) und Fosfomycin (re.)



lokaler Standards ermöglichen und sah keine Einschränkungen hinsichtlich begleitender Behandlungen vor.

Fosfomycin wurde als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht. Als empfohlene Mindestdosierung gelten 8 g zweimal täglich; die tägliche Maximaldosis sollte 24 g nicht überschreiten.

Die Diagnose wurde klinisch anhand von Infektionszeichen wie Sekretion, Schwellung, Rötung und Fieber >38,6°C gestellt. Eingeschlossen wurden Patienten mit und ohne mikrobiologischen Keimnachweis.

Vorausgesetzt wurde wenigstens eine tiefe, infizierte Ulzeration mit Knochenbeteiligung (entsprechend Wagner-Armstrong-Stadium 3B und höher). Die Diagnose der Osteomyelitis wurde radiologisch (Lyse und/oder Sequester in konventionellen Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen) oder durch „probing to bone“ (PTB) Prüfung gestellt. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen vor Einleitung der Fosfomycin-Behandlung chirurgische Interventionen durchgeführt wurden; Ausnahme war eine Exzision von Abszessen. Auch gefäßchirurgische Eingriffe führten zum Studienausschluss. Zudem wurden schwangere und stillende Frauen sowie Patienten mit bekannter Allergie gegen Fosfomycin ausgeschlossen.

### Endpunkte

Als primäres Zielkriterium wurde die Rate von Amputationen oberhalb der Chopart-Gelenklinie betrachtet. Aufgrund des beobachtenden Charakters dieser Untersuchung wurde keine explizite Nullhypothese formuliert. Die Fallzahlplanung orientierte sich somit nicht an einer bestimmten statistischen Mächtigkeit (power oder 1 - beta) für den Nachweis einer Dif-

ferenz. Die Stichprobe sollte groß genug sein, um eine verlässliche Schätzpräzision der Mittelwerte zu erzielen. Die Weite binomial-exakter 95% Konfidenzintervalle (KI) sollte  $\pm 15\%$  der beobachteten Ereignisraten nicht überschreiten. Dies wurde durch eine Fallzahl von wenigstens 50 auswertbaren Patienten gewährleistet.

Patientenzentrierte Behandlungsergebnisse standen im Vordergrund dieser Untersuchung; bakterielle Eradikationsraten wurden nicht analysiert. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden dokumentiert; vorgesehen war auch die behördliche Meldung eventueller schwerer Arzneimittel-Nebenwirkungen (severe adverse events, SAE).

### Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte in explorativer Intention. Es wurden alle Patienten ausgewertet, die wenigstens eine Fosfomycin-Dosis erhielten. Demografische Details und Risikoprofile wurden je nach Verteilungsvoraussetzung als Mittelwerte, Mediane oder prozentuale Anteile mit adäquaten Streugrößen dargestellt. Für binäre Zielgrößen wurden binomial-exakte 95% KI berechnet. Bei ausreichendem Stichprobenumfang wurde mit-

tels univariater logistischer Regression der Einfluss von verschiedenen Risikovariablen auf die Behandlungsergebnisse überprüft; diese Ergebnisse wurden als Chancenquotienten (Odds Ratios [OR]) mit 95% KI angegeben.

## Ergebnisse

### Population

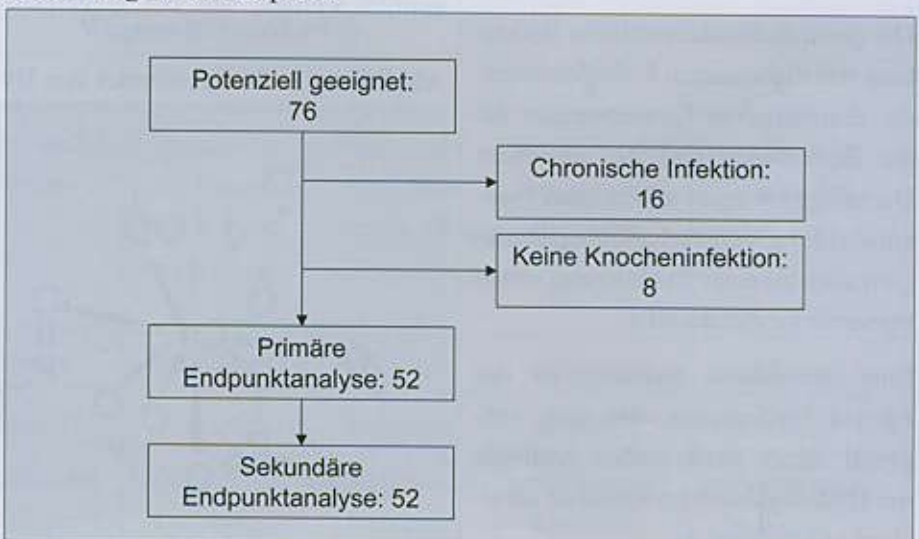
Das Studienprofil ist in Abbildung 4 dargestellt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über demografische Details und biologische Risikofaktoren.

Lediglich bei zwei Patienten wurden im Vorfeld geringfügige chirurgische Eingriffe durchgeführt (Inzision und Drainage bzw. partielle Resektion des ersten Mittelfußknochens). Ein weiterer Patient hatte 33 Tage vor Therapiebeginn eine perkutane transluminale Angioplastie und Stent-Implantation der A. femoralis erhalten. Erfolglos vorbehandelt waren 22 Patienten. Positive bakteriologische Befunde waren bei 41 Patienten zu erheben.

### Behandlungsregime

Die mittlere Therapiedauer lag bei 14 (95% KI 12-17) Tagen, die mittlere verabreichte Fosfomycin-Dosis bei 15 g (95% KI 14-16). Als Kom-

Abbildung 4: Studienprofil



binationspartner wurden bei 41 Patienten Meropenem (n=14), Amoxicillin/Sulbactam (n=12), Clindamycin (n=10), Ciprofloxacin (n=10), Ceftriaxon (n=4) oder Imipenem (n=2) verwendet.

Ein chirurgisches Knochen- und Weichteildébridement wurde durchschnittlich 9 (95% KI 4-15) Tage nach Einleitung der Fosfomycin-Behandlung bei 35 Patienten erforderlich. Die topische Behandlung wurde bei 20 Patienten mit Octenisept-Lösung, in 13 weiteren Fällen mit PVP-Iod durchgeführt. Hydrokolloidverbände kamen bei sieben Patienten zur Anwendung. Bettruhe

wurde in 21 Fällen angeordnet; 38 Patienten erhielten therapeutisches Schuhwerk.

#### Klinische Erfolgsraten

Bei 13 Patienten (25%, 95% KI 14 – 39%) erfolgten transmetatarsale Vorfußamputationen; zehn weiteren Patienten wurden Zehen amputiert.

Der Erhalt einer belastungsfähigen unteren Extremität gelang in 48 von 52 Fällen (92%, 95% KI 81 – 98%). Es mussten drei Oberschenkel- und eine Unterschenkelamputation durchgeführt werden.

Vier Patienten wurden von den dokumentierenden Ärzten trotz Extremitä-

tenerhalt als Therapieversager gewertet. Unter der Annahme des Szenarios des schlechtesten Falls und einer bei diesen Patienten im weiteren Verlauf notwendig werdenden Major-Amputation ist von einer klinischen Erfolgsrate von 85% (95% KI 72 – 93%) auszugehen.

#### Relative Chance eines Extremitätenerhaltes

Patienten mit Wagner-Armstrong-Stadium 4 und 5 hatten gegenüber Patienten mit Stadium 3 erwartungsgemäß eine geringere Chance für einen Extremitätenerhalt (OR 0,57, 95% KI 0,45 - 2,03). Eine über 12 g täglich hinausgehende Fosfomycin-Dosis hatte keinen eindeutig günstigen Einfluss auf die klinische Erfolgsrate (OR 0,88, 95% KI 0,60 - 1,30). Die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression sind in Abbildung 5 dargestellt. Aufgrund der geringen Ereignisraten und der Breite der Konfidenzintervalle sind die Resultate mit Vorsicht zu interpretieren.

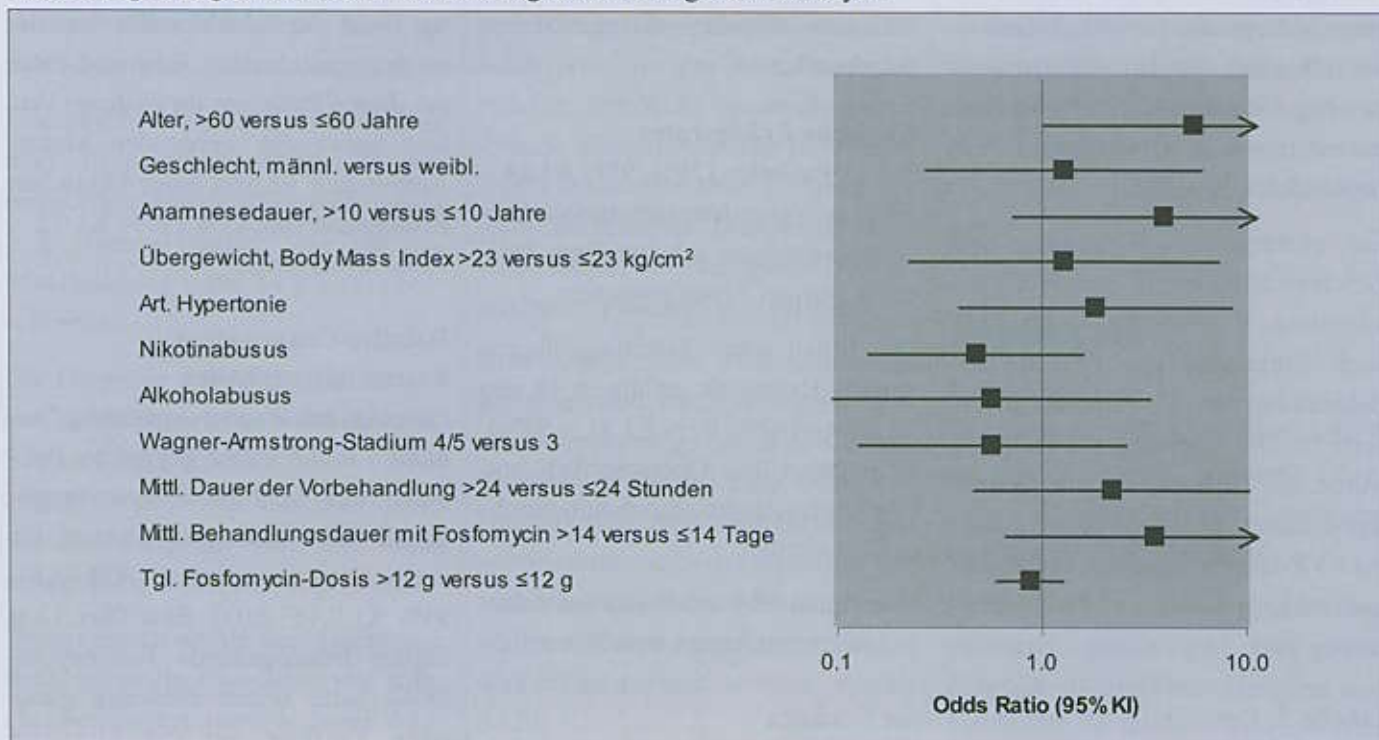
#### Arzneimittelsicherheit

Unter der Behandlung mit Fosfomycin traten keine schweren Arzneimittel-Nebenwirkungen auf (obere 97,5% Konfidenzgrenze für Nullereignis 7%). Exzellente Verträglichkeit war bei 36 Patienten (69%, 95% KI 55-81%), gute Verträglichkeit bei 12 Patienten (23%, 95% KI 13-37%) gegeben. Vier Patienten klagten über leichte Übelkeit und Hautausschlag. Die Behandlung wurde bei einem dieser Patienten nach Gabe von 88 g Fosfomycin über 8 Tage abgebrochen. Bei einem weiteren Patienten wurde die Behandlung für fünf Tage ausgesetzt und danach in einer Dosierung von 3 x 8 g täglich ohne erneutes Auftreten von unerwünschten Wirkungen fortgeführt.

**Tabelle 2:** Demografische und biologische Eckdaten

Mittleres Alter, Jahre (Standardabweichung)	63 (9)
Männer	35 (67%)
Frauen	17 (33%)
Mittlerer Body Mass Index, kg/cm <sup>2</sup> (Standardabweichung)	25 (8)
Mittlere Anamnesedauer, Jahre (Standardabweichung)	13 (11)
Begleiterkrankungen	
Arterielle Hypertonie	26 (50%)
Hyperlipidämie	23 (44%)
Nikotinabusus	11 (21%)
Alkoholabusus	9 (17%)
Schweregrad	
3A	20 (39%)
3B	12 (23%)
4A	12 (23%)
4B	5 (10%)
5	3 (6%)
Mittlere Vorbehandlungsdauer, Tage (Standardabweichung)	15 (8)
Vorherige Antibiotikatherapie	
keine	30 (58%)
Monotherapie	11 (21%)
Mehrfachtherapie	11 (21%)
Mikrobiologie	
kein Keimnachweis	11 (21%)
monobakteriell	17 (33%)
Mischinfektion	24 (46%)

**Abbildung 5:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse



## Diskussion

Die intravenöse Therapie mit Fosfomycin führt auch in der Second-Line-Situation bei Patienten mit schweren DFI zu einer günstigen klinischen Ausheilungsrate unter Erhalt einer belastungsfähigen Extremität.

Die hier beobachteten Amputationsraten, die natürlich im Kontext eines multimodalen Behandlungsregimes betrachtet werden müssen, sind gut mit publizierten Daten aus Vorstudien vereinbar. Unter Berücksichtigung der unteren 95% Konfidenzgrenze sind die Daten aus dieser Stichprobe mit einer Extremitäten-Erhaltungsrate unter Fosfomycin-Therapie von wenigstens 81% vereinbar.

Aus klinisch-infektiologischer Sicht mag der Verzicht auf eine Betrachtung bakterieller Eradikationsraten eine Schwäche dieser Untersuchung sein. Unter gesundheitsökonomischen Kriterien wird derartigen Surrogaten zukünftig jedoch nur noch untergeordnete Bedeutung zukommen. Für die Nutzenbewertung von Arzneimit-

teln sollten lediglich harte Endpunkte mit gesichertem Einfluss auf Kosten, Qualität und Quantität des Lebens Berücksichtigung finden – ein härteres und reproduzierbareres Kriterium als der Extremitätenverlust ist für das DFI-Szenario kaum denkbar.

Zu unterstreichen ist der beobachtende Charakter dieser Untersuchung; der Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Behandlungsergebnisse kann nur unzureichend beschrieben werden. Zielsetzung war a priori die Generierung von Vorinformation; dieses Ziel konnte erreicht werden. Das Behandlungskonzept ist viel versprechend und wird in einer randomisierten Prüfung weiterverfolgt.

### Literatur:

- Centers for Disease Control and Prevention: „History of foot and ulcer among persons with diabetes – United States, 2000-2002.“ *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 52 (2003) 1098-102.
- Clarke P., Gray A., Legood R., Briggs A., Holman R.: „The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65).“ *Diabet. Med.* 20 (2003) 442-50.

- Perencevich E.N., Kaye K.S., Strausbaugh L.J., Fisman D.N., Harris A.D.: „Acceptable rates of treatment failure in osteomyelitis involving the diabetic foot: a survey of infectious diseases consultants.“ *Clin. Infect. Dis.* 38 (2004) 476-82.

- Oyibo S.O., Jude E.B., Tarawneh I., Nguyen H.C., Harkless L.B., Boulton A.J.: „A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems.“ *Diabetes Care* 24 (2001) 84-88.

- Zeitlinger M.A., Marsik C., Georgopoulos A., Muller M., Heinz G., Joukhardar C.: „Target site bacterial killing of cefpirome and fosfomycin in critically ill patients.“ *Int. J. Antimicrob. Agents* 21 (2003) 562-567.

- Legat F.J., Maier A., Dittrich P. et al.: „Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome.“ *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (2003) 371-374.

### Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Dirk Stengel, MSc(Epi)  
Abteilung für Klinische Epidemiologie, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
D-12683 Berlin, Warener Str. 7  
E-Mail: stengeldirk@aol.com