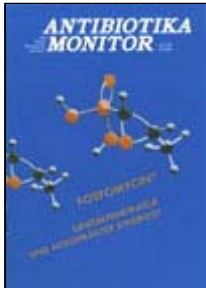


---

# Inhalt

21. Jahrgang  
Heft 1/2/2005

---



Em. Univ.-Prof. DDr. K.H. Spitzky

## **Vorwort**

M. Bauer 1, R. Gattlinger 2, Ch. Joukhadar 1,2

1 Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abteilung für Klinische Pharmakokinetik,  
Medizinische Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Müller)

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

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

## **Fosfomycin im schwer erreichbaren Kompartiment**

H. Schiel 1, D. Steinort 2, W. Graninger 1

1 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie,  
Medizinische Universität Wien

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

2 Sandoz GmbH, Wien

## **Fosfomycin - ein Literaturüberblick**

D. Stengel 1, W. Graninger 2

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

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

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

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

## **Intravenöse Fosfomycin-Therapie bei schweren diabetischen Fußinfektionen**

[zurück zur Übersicht](#)

*Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Dost ("Der Blutspiegel") und den an der damaligen Universitätsklinik für Chemotherapie mit Hitzenberger veröffentlichten Studien über die Pharmakokinetik verschiedener Antibiotika wird auf die Penetration und die Verteilung von antimikrobiellen Stoffen verstärkt geachtet. In dieser Tradition hat die Klinische Abteilung für Chemotherapie unter der Leitung von Wolfgang Graninger in Zusammenarbeit mit der Klinik für Klinische Pharmakologie die antibiotisch wirksame Substanz Fosfomycin untersucht. Dabei ergab sich die besonders gute Verteilung dieser Substanz und damit die Möglichkeit in wenig zugänglichen Geweben (Knochen, ZNS, Mangel durchblutung) hochwirksame Spiegel zu erreichen.*

*In verstärktem Maße wird der ANTIBIOTIKA MONITOR, durch die dankenswerte Mitarbeit von Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Publikationen der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie übernehmen und damit eine jahrzehntelange Tradition wieder aufnehmen.*

*Em.Univ.-Prof. DDr. Karl H. Spitzky*  
E-Mail: [ddr.karl.h.spitzky@aon.at](mailto:ddr.karl.h.spitzky@aon.at)

[zurück zum Inhalt](#)

---

# Fosfomycin im schwer erreichbaren Kompartiment

---

M. Bauer 1, R. Gattlinger 2, Ch. Joukhadar 1,2

1 Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Abteilung für Klinische Pharmakokinetik, Medizinische Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Müller)

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

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

---



- **Schlüsselwörter**
  - **Zusammenfassung**
  - **Key-words**
  - **Summary**
  - **Einleitung**
  - **Mikrodialyse - eine Technik zur Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Antiinfektiva**
  - **Gesunde Probandenpopulation**
  - **Der kritisch kranke Patient**
  - **Der diabetische Fuß**
  - **Der neurologische Intensivpatient**
  - **Literatur**
- 

## Schlüsselwörter:

Fosfomycin, Penetration, Pharmakokinetik, Mensch

## Zusammenfassung

Durch den Einsatz der minimal-invasiven Mikrodialysetechnik konnte in rezenten Studien zur Pharmakokinetik von Fosfomycin eine ausgezeichnete Penetration in gesunden Probanden und in Patienten nachgewiesen werden. Bei gesunden Probanden waren die Fosfomycin-Konzentrationen im Muskel- und Fettgewebe nach ca. 20 Min. identisch mit den korrespondierenden Plasma-Konzentrationen. Weiters wurde Dosislinearität gezeigt. Beim septischen Intensivpatienten und bei Patienten mit komplizierten Weichteilinfektionen, wie beim diabetischen Fuß-Syndrom, erreicht Fosfomycin im infizierten und gesunden Gewebe therapeutische Konzentrationen. In einer Studie zur Liquorpharmakokinetik von Fosfomycin (i.v.) bei ZNS-Shuntinfektionen wurden therapeutische Konzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum erreicht, obwohl die Integrität der Liquor-Blut-Schranke durch die erfolgreiche antimikrobielle Therapie verbessert wurde.

## Key-words:

Fosfomycin, penetration, pharmacokinetik, human

## Summary

By the use of the minimal invasive microdialysis technique it was demonstrated in recent studies that fosfomycin penetrates excellently in soft tissues in healthy volunteers and patients. In healthy volunteers the concentrations of fosfomycin in skeletal muscle and

subcutaneous adipose tissue were almost identical with plasma after an equilibration period of approximately 20 minutes. In addition, a linear pharmacokinetic behavior was shown for fosfomycin. Effective concentrations of fosfomycin were also detected in patients with sepsis and patients with diabetic-foot-syndrome, presenting tissue concentration-versus-time profiles almost similar to healthy unaffected tissue. In another study, the fosfomycin concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with catheter associated ventriculitis were shown to reach therapeutically active concentrations throughout the dosing interval, though the capillary integrity of the cerebrospinal fluid-blood barrier has improved by successful antimicrobial treatment.

---

## **Einleitung**

Die einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften von Fosfomycin wie das geringe Molekulargewicht, die fehlende Plasmaproteinbindung, die ausgezeichnete Gewebepenetration, das geringe Verteilungsvolumen, die Hydrophilie, aber auch die gute Verträglichkeit haben aus einer bisher wenig beachteten Substanz eine interessante Therapieoption bei schweren Weichteil- und ZNS-Infektionen gemacht. Anhand von rezenten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien soll die Bedeutung von Fosfomycin gezeigt werden.

## **Mikrodialyse - eine Technik zur Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Antiinfektiva**

Die Mikrodialyse ist eine minimal-invasive Methode zur Messung von Arzneistoffkonzentrationen im extrazellulären Raum von verschiedenen Geweben. Hierfür werden Mikrodialyse-Sonden, welche in Aufbau und Funktion einer Blutkapillare sehr ähnlich sind in das zu untersuchende Gewebe implantiert (Abbildung 1). Diese Mikrodialyse-Sonden bestehen aus einem dünnen Röhrchen, umgeben von einer semipermeablen Membran, die für die meisten Arzneistoffe durchlässig ist. Die Mikrodialyse-Sonde wird mit sehr geringer Flussgeschwindigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, sodass Moleküle, die aus dem interstitiellen Raum durch die semipermeable Membran diffundieren, in die Spüllösung gelangen und von dieser mitgerissen werden. Nach wenigen Minuten stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht ein. Die Spüllüssigkeit wird nun "Dialysat" genannt und kann in bestimmten Intervallen gesammelt und analysiert werden. Die Konzentration der Arzneistoffmoleküle im Dialysat steht in einem vorbestimmten Verhältnis zum Wert der Konzentration im Gewebe. Die Interpretation von Mikrodialysedaten hat entscheidend zum Gesamtverständnis der Gewebspenetration und Wirkung von Arzneistoffen im Zielgewebe beigetragen. Diese Methode erlaubt die genaue Ermittlung des Konzentrations-Zeit-Profiles eines Arzneistoffes im Gewebe und liefert daher wichtige Daten für Dosisempfehlungen.

**Abbildung 1:** Setzen einer Mikrodialyse-Sonde

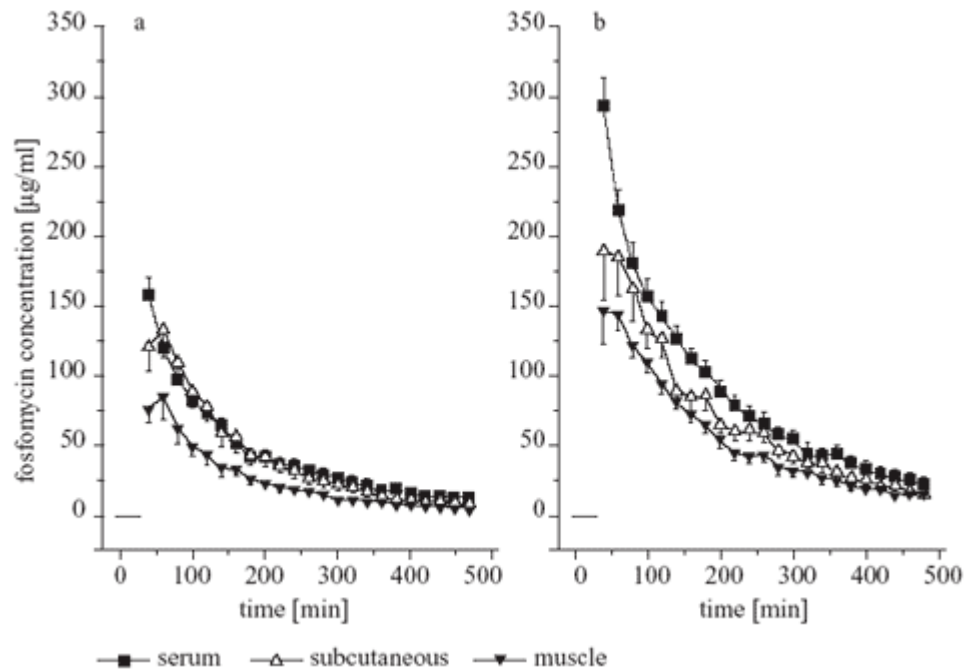


## Gesunde Probandenpopulation

Bis vor wenigen Jahren lagen für Fosfomycin keine systematischen Untersuchungen zur Gewebekinetik von Fosfomycin an einer gesunden Population vor. Aus diesem Grunde wurde von Frossard und Mitarbeitern im Jahr 2000 die erste klinische Studie an gesunden Probanden mit dem Ziel durchgeführt, systematisch das pharmakokinetische Profil von Fosfomycin in verschiedenen Kompartimenten zu testen. Zu diesem Zweck wurde die oben beschriebene Mikrodialyse eingesetzt.

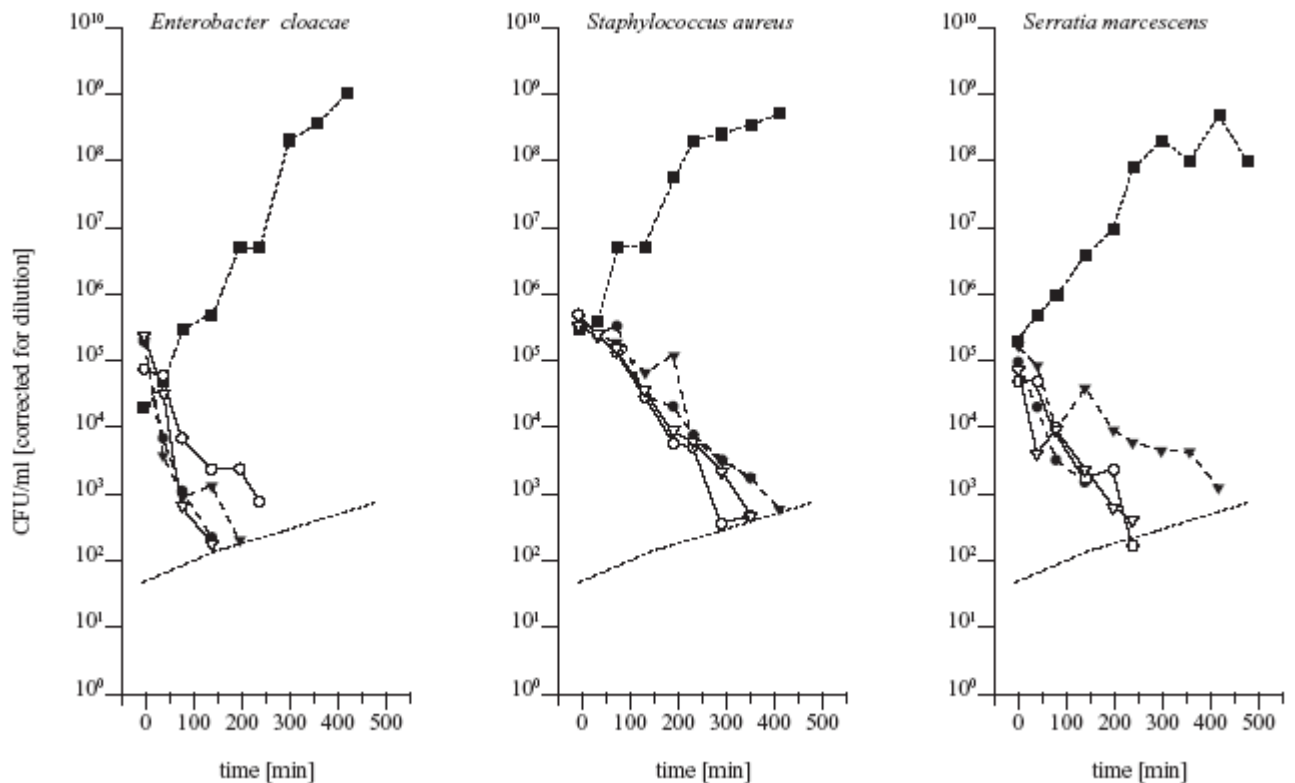
In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es zu einer vollständigen Äquilibration (Ausgleich der Konzentrationen) von Fosfomycin zwischen den einzelnen Kompartimenten kommt. Die Konzentrationen von ungebundenem, also mikrobiologisch aktivem Fosfomycin im Plasma waren nach einer kurzen Äquilibrationsphase von ca. 20 Min. identisch mit dem Konzentrations-Verlauf im Muskel- und Fettgewebe. Dasselbe wurde auch für die 8 g-Dosierung festgestellt. Nach Betrachtung der pharmakokinetischen Parameter wie  $C_{max}$ , Fläche unter der Kurve (AUC), zeigt sich auch, dass eine lineare Pharmakokinetik besteht. Dies bedeutet, dass es bei einer Verdoppelung der Dosis (von 4 g auf 8 g) zu einer Verdoppelung der Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) und der AUC kommt. Die Halbwertszeit im Serum und im interstitiellen Gewebe betrug jeweils ca. 2-3 Stunden und entspricht den bisher bekannten Daten an einer gesunden Population (Abbildung 2).

**Abbildung 2:** Das Zeit-Konzentrations-Profil von Fosfomycin im Serum (volle Kästchen), im Skelettmuskel (volle Dreiecke) und im Unterhaut-Fettgewebe (leere Dreiecke) nach Gabe von 4 g (a) und 8 g (b) Fosfomycin bei gesunden Probanden. Die schwarze Linie gibt die Infusionsdauer an [2].



In einem etablierten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modell (PK-PD) versucht man, die Wachstumshemmung definierter Bakterienstämme im interstitiellen Gewebe zu simulieren. Das PK-PD-Modell setzt sich aus zwei Arbeitsschritten zusammen. Zuerst wird das pharmakokinetische Profil der Testsubstanz z.B. im Plasma und im Interstitium bestimmt. Hierauf werden definierte Bakterienstämme in einer definierten Inokulumzahl denjenigen Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt, die zuvor in den einzelnen Kompartimenten bestimmt wurden. So lassen sich Bakterienwachstums-Hemmkurven über die Zeit simulieren und die *In vivo*-Situation nachvollziehen. Durch Einsatz dieses PK-PD-Modells konnten die Autoren dieser Studie zeigen, dass nach Verabreichung von 4 g und 8 g einer einzelnen Dosis von Fosfomycin ausreichend hohe Konzentrationen im Serum und Interstitium von Fett- und Muskelgewebe erreicht werden, sodass viele klinisch relevante Keime hier sehr wirkungsvoll bereits nach einer Einmalgabe abgetötet werden (Abbildung 3).

**Abbildung 3:** Die PK-PD-Simulation zeigte Wachstums-Hemmkurven für klinisch relevante Bakterien, wie *Enterobacter coli*, *Staphylococcus aureus* und *Serratia marcescens*



Die PK-PD-Simulation zeigte Wachstums-Hemmkurven für klinisch relevante Bakterien, wie *Enterobacter coli*, *Staphylococcus aureus* und *Serratia marcescens*. In allen drei Simulationen konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von sowohl 4 g (volle Dreiecke) als auch 8 g (leere Kreise) Fosfomycin eine sehr effektive Wachstumshemmung dieser drei Bakterien bewirkt. Die vollen Symbole mit gestrichelter Linie stellen die Wachstums-Hemmkurven für die Fosfomycin-Konzentration im Serum nach Infusion von 4 g (volle Dreiecke mit gestrichelter Linie) und 8 g (volle Kreise mit gestrichelter Linie) dar, die leeren Symbole stehen für die Wachstums-Hemmkurven von Fosfomycin in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes nach Infusion von 4 g (leere Dreiecke mit gestrichelter Linie) und 8 g (leere Kreise mit gestrichelter Linie). Die CFU-Daten sind verdünnungskorrigiert, das Detektionslimit über die Zeit ist die gestrichelte Linie [1].

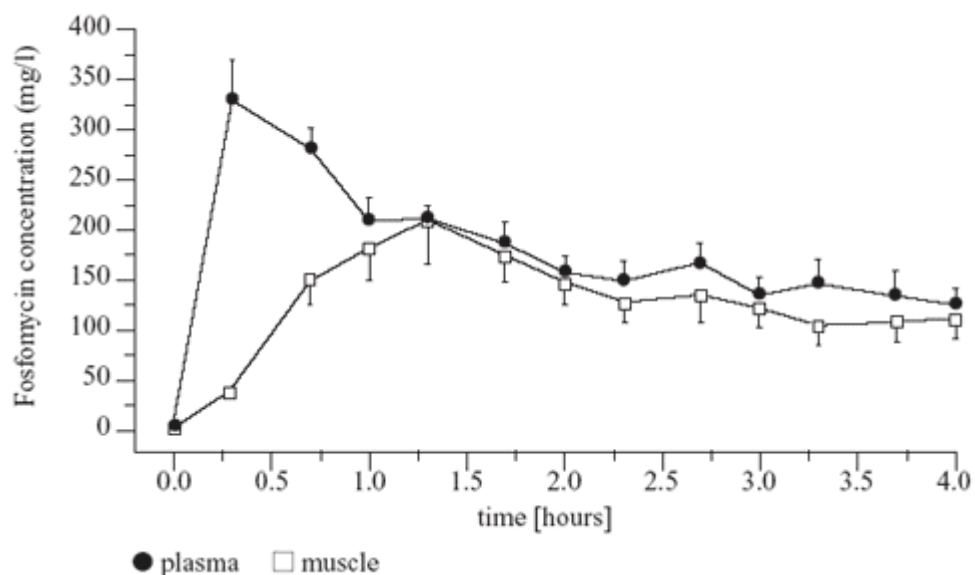
Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Fosfomycin sehr hohe und effektive Konzentrationen im Weichteilgewebe erreicht. Diese Konzentrationen sind nach einer kurzen Äquilibrationszeit praktisch identisch mit dem Plasmakompartiment und sind effektiv, um klinisch relevante Bakterienstämme vollständig zu eradizieren. Die Autoren folgerten, dass sich Fosfomycin zur Therapie der Weichteilinfektion aus pharmakokinetischer Sicht gut eignet.

## Der kritisch kranke Patient

Die antimikrobielle Therapie des kritisch kranken und septischen Patienten ist nach wie vor eine große Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt. Die Gabe des Antibiotikums erfolgt in der initialen Phase meist empirisch und wird dann nach Vorliegen des Antibiogramms

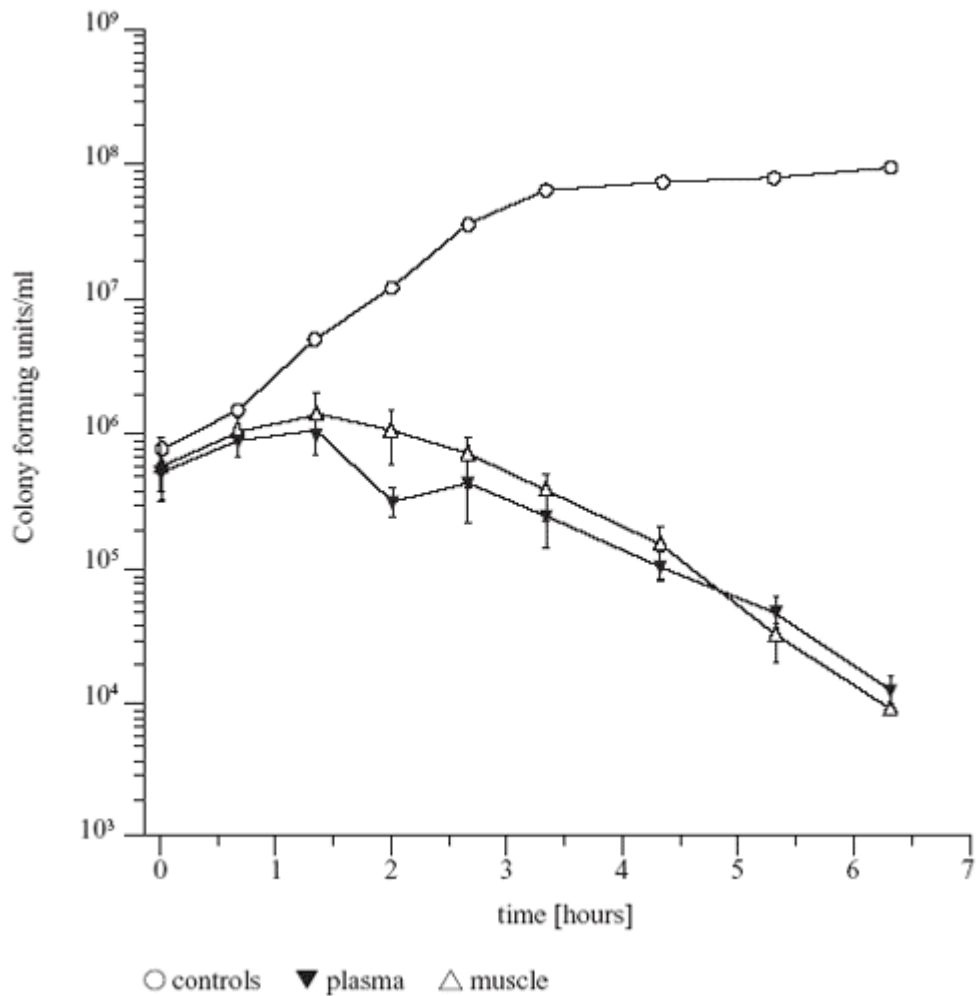
eine spätere Umstellung und Adjustierung eines geeigneten Präparates das Überleben und die Behandlungsdauer des Patienten signifikant beeinflusst. Fosfomycin wurde aufgrund seiner hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften seit Jahren bei der septischen Weichteilinfektion eingesetzt. Durch Einsatz der Mikrodialyse konnte auch bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis gezeigt werden, dass Fosfomycin ähnliche Penetrationseigenschaften wie bei gesunden Probanden aufweist. Auffällig war, dass der Konzentrationsausgleich zwischen Plasma und Interstitium im Vergleich zu einer gesunden Population um 30-40 Min. verlängert ist. Die Ursache: Sepsis-Patienten haben ein deutlich erhöhtes extrazelluläres Volumen durch kreislaufstützende Infusionen. Da sich Fosfomycin als hydrophile Substanz ausschließlich im Extrazellularraum verteilt, ist die Zeit zur vollständigen Äquilibration mit dem Extrazellularraum verlängert. Außerdem sind die Konzentrationen in der interstitiellen Flüssigkeit in Relation zu einer gesunden Population erniedrigt. Auch dies ist durch die Erhöhung des extrazellulären Volumens einer septisch kranken Intensivpopulation erklärbar (Abbildung 4).

**Abbildung 4:** Konzentrationsverlauf von Fosfomycin im Plasma und Skelettmuskel bei septischen Patienten (n = 9) nach i.v. Verabreichung von 8 g Fosfomycin über ca. 20 Min. Das Konzentrationsgleichgewicht in Interstitium (Quadrate) und Plasma (Kreise) stellte sich nach 80 Min. ein [2].



Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Fosfomycin auch bei septischen Patienten ausreichend hohe Konzentrationen im Weichteilgewebe erreicht, um klinisch relevante Bakterien zu eradizieren (Abbildung 5).

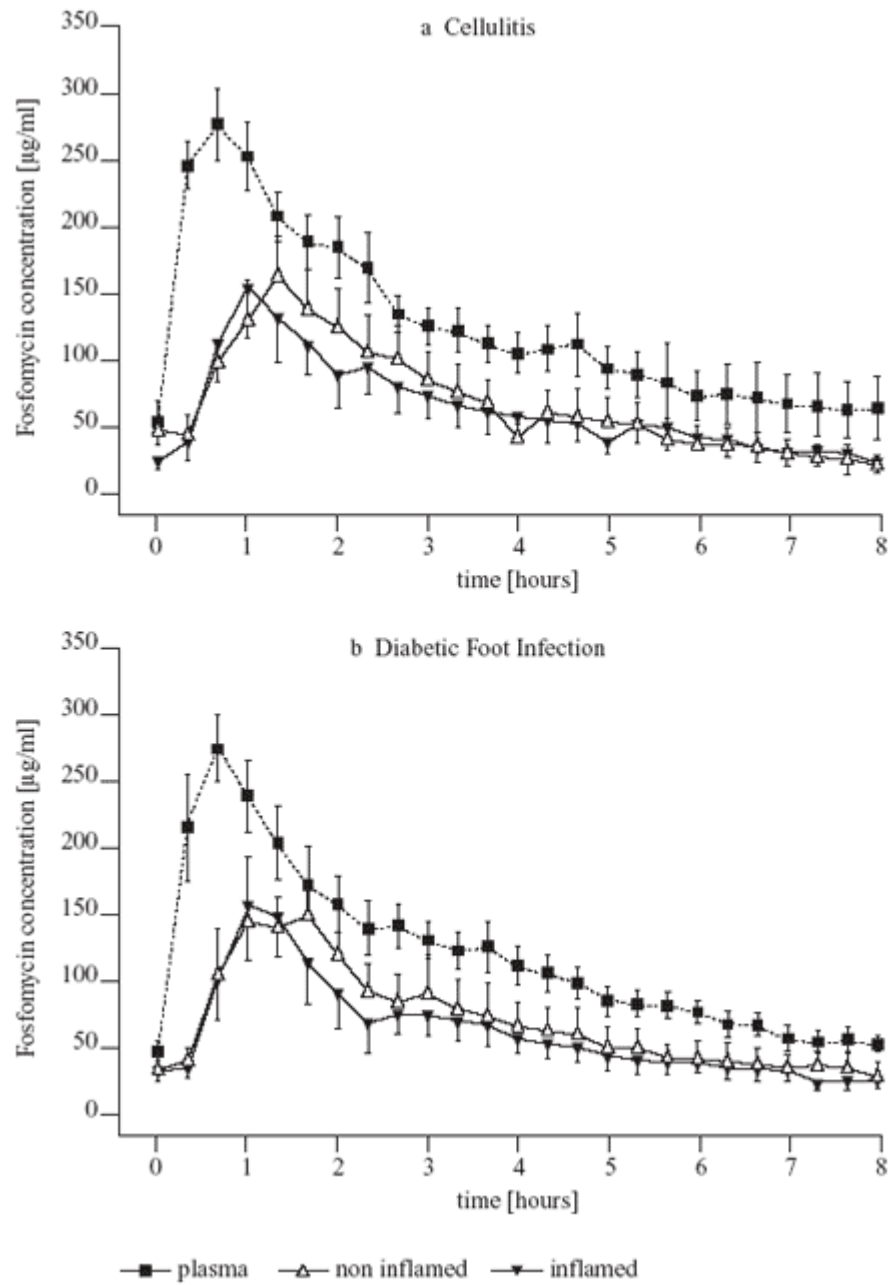
**Abbildung 5:** Wachstums-Hemmkurve für *Strep. pyogenes*-Stämme nach PK-PD-Simulation. Fosfomycin-Konzentrationen im Plasma (schwarze Dreiecke mit Spitze nach unten) und Muskulatur (leere Dreiecke mit Spitze nach oben), simuliert über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden. Als Kontrolle dient eine Bakterienwachstumskurve ohne Fosfomycin (Kreise) [2].



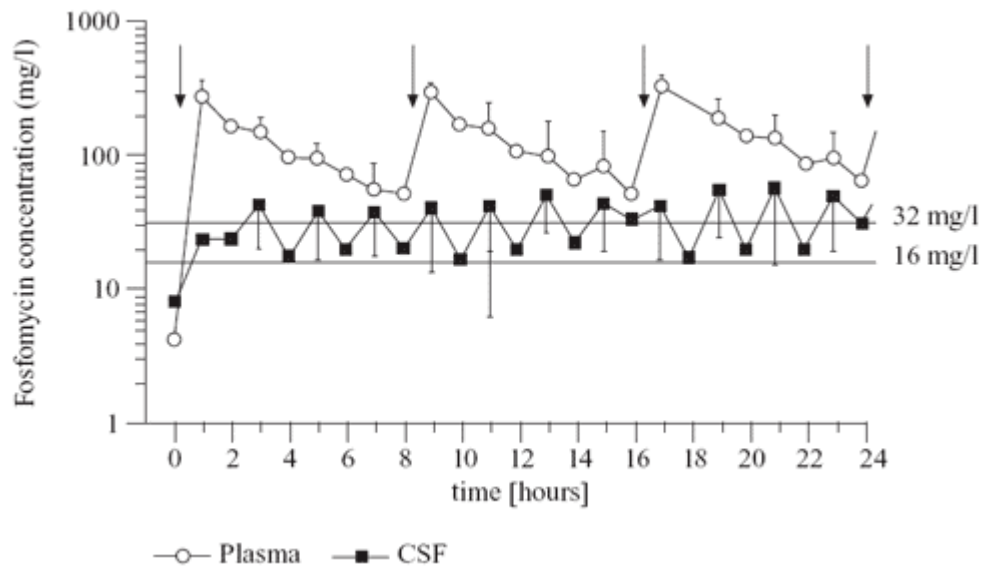
## Der diabetische Fuß

Bei der Infektion des diabetischen Fuß-Syndroms wird der Äuilibrationsprozess vom Plasma in das Gewebe maßgeblich von der Durchblutung des betroffenen Areals beeinflusst. Für Fluorchinolone konnte eine deutliche Verzögerung dieses Äuilibrationsprozesses nachgewiesen werden. In früheren Studien wurde der Einfluss der Mikrozirkulation im entzündeten Bereich als prädominierender Faktor für den Konzentrationsaustausch definiert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde im Jahr 2003 eine Studie von Legat und Mitarbeitern an einer Patientenpopulation mit Zellulitis und/oder diabetischem Fuß-Syndrom durchgeführt. Dabei wurde die Penetration von Fosfomycin im entzündeten mit gesundem Gewebe verglichen. Das überraschende Ergebnis dieser Studie war, dass es zwischen dem infizierten und dem gesunden Gewebe keinen Konzentrationsunterschied über den gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Stunden gab [4]. Im Gegensatz zu den Fluorchinolonen, die häufig zur Therapie von Weichteilinfektionen eingesetzt werden, weist Fosfomycin ein besonders günstiges Penetrationsverhalten in das entzündete Gewebe auf (Abb. 6).

**Abbildung 6:** Zeit-Konzentrations-Verlauf von Fosfomycin im Plasma bzw. im nicht entzündeten und entzündeten Weichteilgewebe bei Patienten mit Zellulitis (a) und diabetischem Fuß-Syndrom (b)



**Abbildung 7:** Zeit-Konzentrations-Profil im Plasma (Kreise) und Liquor (Quadrate) nach 3 x 8 g Fosfomycin/Tag (n = 6). Die horizontalen Linien zeigen den therapeutischen Bereich [3].



## Der neurologische Intensivpatient

Schwere Hirninfektionen erfordern die unmittelbare und sofortige Verabreichung von Antibiotika, die effektiv den pathogenen Keim erfassen. Therapieversager haben meist die folgenden Ursachen: die Wahl des falschen Antibiotikums, eine unzureichende Penetration in das ZNS oder die Entwicklung von Resistenzen während der antibiotischen Therapie. In der Therapie der Shunt-Ventrikulitis wurde die direkte intrathekale oder intraventrikuläre Gabe von Antiinfektiva propagiert, um das eingeschränkte Penetrationsverhalten von Antiinfektiva zu umgehen. Fosfomycin hingegen erreicht aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften auch bei intravenöser Gabe ausreichend hohe Konzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit und im Hirngewebe. Pfausler und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 2004 die Konzentrationen von Fosfomycin im Liquor bei Patienten mit Shunt-Ventrikulitis. Die Konzentration von Fosfomycin im Liquor wurde sowohl nach einmaliger Gabe als auch im Steady-state (nach 2 - 3 Tagen) bestimmt. Die Ventrikulitis wurde mittels Keimnachweis und Laborparameter (Leukozyten, Fibrinogen, C-reaktives Protein, Zellzahl im Liquor, Liquor-Protein, Verhältnis von Liquor-Glukose zu Plasma-Glukose) dokumentiert. Die Patienten erhielten täglich 3 x 8 g Fosfomycin über 8 - 10 Tage. Fosfomycin wurde in dieser Studie von allen Patienten sehr gut toleriert. Kombinationspartner von Fosfomycin waren Betalaktame, Aminoglykoside und Clindamycin.

Die Konzentrationen im Steady-state waren geringfügig (um 18% - 40%) höher als nach der ersten Applikation, was auf eine längere Halbwertszeit von Fosfomycin im Liquor (3 - 4 Stunden) zurückzuführen ist. Bei allen Patienten wurden therapeutisch wirksame Fosfomycin-Konzentrationen im Liquor und im Plasma nachgewiesen. Die Konzentrationen im Liquor betragen etwa 25% der Plasmakonzentrationen (16 bis 50 mg/l). Unter der Kombinationstherapie mit Fosfomycin kam es innerhalb von 4 - 7 Tagen zur klinischen Konsolidierung. Es ist bekannt, dass mit dem Heilungsprozess eine verminderte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke eintritt und daher die Konzentrationen von Antibiotika abnehmen. Fosfomycin zeigte dieses Verhalten auch nach 10-tägiger Behandlungsdauer nicht. Die Liquor-Konzentrationen von Fosfomycin verringern sich mit fortschreitender Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke nicht und bleiben im therapeutischen Bereich.

## Literatur:

1. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B.M., Dittrich P., Mrass PE., Van Houte M., Burgmann H., Georgopoulos A., Muller M.: "Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues." *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (10) (2000) 2728-32.
2. Joukhadar C., Klein N., Dithich P., Zeitlinger M., Geppert A., Skhirtladze K., Frossard M., Heinz G., Muller M.: "Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients." *J. Antimicrob. Chemother.* 51 (5) Epub 2003 Mar 28 (2003) 1247-52.
3. 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.* 53 (5): Epub 2004 Mar 31 (2004 May) 848-52.
4. Legat F.J., Maier A., Dittrich P., Zenahlik P., Kern T., Nuhsbaumer S., Frossard M., Salmhofer W., Kerl H., Muller M.: "Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome." *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (1) (2003 Jan) 371-4.

## Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Christian Joukhadar  
Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie,  
Abteilung für Klinische Pharmakokinetik  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: [christian.joukhadar@meduniwien.ac.at](mailto:christian.joukhadar@meduniwien.ac.at)

[zurück zum Inhalt](#)

---

# Fosfomycin - ein Literaturüberblick

---

H. Schiel 1, D. Steinort 2, W. Graninger 1

1 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

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

2 Sandoz GmbH, Wien



- **Schlüsselwörter**
- **Zusammenfassung**
- **Key-words**
- **Summary**
- **Einleitung**
- **Wirkmechanismus**
- **Antimikrobielle Wirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Klinische Anwendung**
- **Dosierung**
- **Toxizität und Verträglichkeit**
- **Literatur**

---

## Schlüsselwörter:

Fosfomycin, MRSA, multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken, Pharmakokinetik, Mikrodialyse, Synergismus, Weichteilinfektionen, diabetisches Fuß-Syndrom, Spondylodiszitis, Osteomyelitis, ZNS-Infektionen, Zystische Fibrose

## Zusammenfassung

Fosfomycin ist der einzige Vertreter der Epoxid-Antibiotikagruppe und wirkt bakterizid gegen zahlreiche Gram-positive und Gram-negative Bakterien sowie verschiedene Anaerobier. Kreuzresistenzen und -allergien mit anderen Antibiotika wurden aufgrund der andersartigen Struktur und Wirkungsweise bisher nicht beschrieben. Da Fosfomycin praktisch nicht an Proteine gebunden wird und ein extrem niedriges Molekulargewicht besitzt, penetriert es ausgezeichnet in das Gewebe. In Weichteilen, Muskulatur, Wundsekreten, Liquor, ZNS, Knochen, Herz, Augen und Lungen wurden hohe Konzentrationen nachgewiesen, die deutlich über den MHK-Werten der wichtigsten Erreger lagen.

Fosfomycin greift bereits in einem frühen Stadium in den Aufbau der Bakterienwand ein. Durch diese Wirkweise lässt sich die ausgezeichnete synergistische Wirkung mit anderen Antibiotika wie Betalaktamen, die ebenfalls an der Bakterienwand angreifen, erklären. Bei anderen Antibiotika kann der synergistische Effekt - zumindest teilweise - auf eine Fosfomycin-bedingte Permeabilitätssteigerung der Bakterienwand zurückgeführt werden. Vor allem bei der Therapie von Problemkeimen wie MRSA und multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen erweist sich Fosfomycin als sinnvoller Kombinationspartner. Obwohl Fosfomycin in Österreich bereits 1981 in die antimikrobielle Therapie eingeführt wurde, ist bis heute kein nennenswerter Aktivitätsverlust zu beobachten.

Fosfomycin wird sehr erfolgreich bei abszedierenden, postoperativen und posttraumatischen Weichteilinfektionen, insbesondere beim diabetischen Fuß eingesetzt. Weitere wichtige Einsatzgebiete sind Spondylodiszitis, Osteomyelitis, ZNS-Infektionen und

rezidivierende Infekte bei zystischer Fibrose.

### Key-words:

Fosfomycin, methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococci, pharmacokinetics, microdialysis, synergy, soft tissue infections, diabetic foot infection, spondylodiscitis, osteomyelitis, cystic fibrosis, liquor, meningitis

## Summary

Fosfomycin remains the single representative of the epoxide family of antimicrobial drugs, and acts bactericidal against various gram-positive, gram-negative, and anaerobic pathogens. Because of its unique chemical structure and mode of performance, neither cross-resistance with other chemotherapeutics, nor relevant allergic events have been observed. Fosfomycin has an extremely low molecular weight, and shows almost no binding to plasma proteins. Thus, the drug easily penetrates and accumulates in soft tissue, muscles, bone, heart, eyes, lungs, wound fluids, and liquor at gradients well above the minimal inhibitory concentrations of common bacteria.

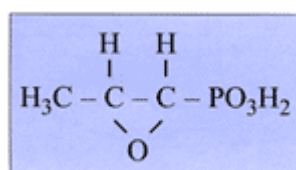
Fosfomycin blocks the very early steps of bacterial cell wall synthesis. This explains its remarkable synergistic killing characteristics when applied in combination with other antimicrobials that inhibit wall-assembling enzymes, like beta-lactam compounds. Also, fosfomycin enhances the permeability of the bacterial cellwall for other antibiotics. Fosfomycin has emerged as an indispensable adjunct when targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and multi-drug resistant *Pseudomonas* strains. Although the drug has been approved in 1981 in Austria for treating a broad range of infections, surveillance studies failed to demonstrate a significant loss of antimicrobial activity over time. Fosfomycin offers a reasonable treatment option in abscessing, postoperative, posttraumatic, as well as CNS infections. Recent clinical data highlight its high efficacy and tolerability in diabetic foot infections with osteomyelitis, spondylodiscitis, and recurrent pneumonia in cystic fibrosis.

---

## Einleitung

Fosfomycin ist ein natürlich vorkommendes Antibiotikum, das von Streptomyces-Pilzen synthetisiert wird. Die Entdeckung erfolgte im Rahmen einer Untersuchungsreihe in diversen Pilzkulturen im Jahr 1969. Fosfomycin (CAS Nr. 23155-02-4) ist ein kleines, wasserlösliches Molekül mit einem niedrigen Molekulargewicht von 138.1 und einer eher ungewöhnlich einfachen Struktur (L-cis-1,2-Epoxypropylphosphorsäure). Es besitzt eine für die antibakterielle Wirksamkeit verantwortliche Epoxygruppe und ein direkt an Kohlenstoff gebundenes Phosphoratom (Abbildung 1).

Abbildung 1: Fosfomycin - chemische Formel



Durch seinen chemisch einzigartigen Aufbau gilt Fosfomycin als einziger Vertreter der Epoxid-Antibiotikagruppe. Parallelresistenzen und -allergien, wie sie üblicherweise bei bekannten, großen Antibiotikagruppen auftreten, wurden bisher nicht beschrieben und sind aufgrund der andersartigen Struktur und Wirkungsweise auch nicht zu erwarten. Heute

wird Fosfomycin synthetisch hergestellt.

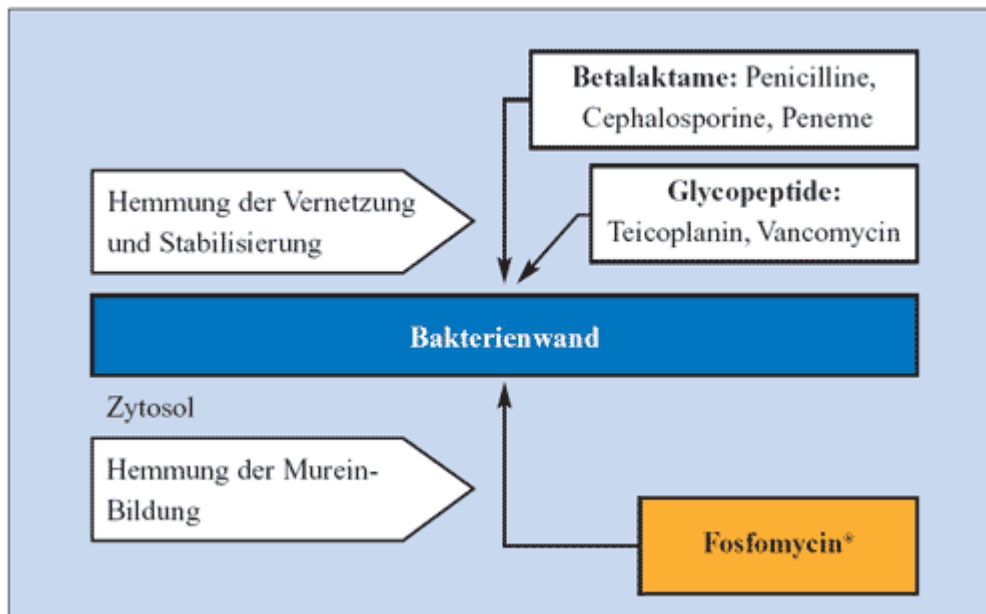
Parenteral verabreicht wird das Di-Natrium-Salz des Fosfomycin, das im folgenden Text genauer beleuchtet wird. Orale Formen des Fosfomycin sind nicht Gegenstand dieser Abhandlung und werden, soweit sie nicht in Bezug zur parenteralen Form stehen, im Folgenden auch nicht abgehandelt.

## Wirkmechanismus

Die Wirkung von Fosfomycin beruht auf einer Störung der Zellwand- bzw. Mureinsynthese bei wachsenden Bakterien durch Hemmung einer frühen Vorstufe des Mureins (Kahan FM, 1974). Durch diese Wirkweise lässt sich die ausgezeichnete synergistische Wirkung mit anderen Antibiotika, die ebenfalls an der Bakterienwand angreifen, erklären. Im Gegensatz zu anderen typischen Wandsynthese-Hemmstoffen, wie den Betalaktam-Antibiotika, greift Fosfomycin bereits in einem frühen Stadium als Antimetabolit des Phosphoenolpyruvats in den Aufbau der Bakterienwand ein. Es hemmt durch kovalente Bindung das Enzym UPD-N-Acetylglucosaminolpyruvyl-Transferase, das einen der ersten Schritte bei der Wandsynthese, die Bildung des Zellwandbausteins Acetylmuraminsäure katalysiert. Wie bei den anderen Wandsynthese-Hemmstoffen ist die Wirkung von Fosfomycin bakterizid. Der Angriffspunkt von Fosfomycin befindet sich innerhalb der Bakterienwand. Daher besteht natürlich die Notwendigkeit, dass Fosfomycin in das Bakterium eindringt. Als hydrophiles Molekül kann Fosfomycin jedoch nicht passiv durch die Bakterienwand diffundieren, sondern ist auf einen aktiven Transportmechanismus angewiesen. Dabei wird entweder das L-alpha-Glycerophosphat-Transportsystem oder, bei Vorhandensein von Glukose-6-Phosphat, das Hexose-Phosphat-Transportsystem verwendet. Fosfomycin wirkt spezifisch an Bakterienwänden und interferiert nicht mit dem Wandaufbau menschlicher Zellen.

Während Fosfomycin durch die erwähnten Mechanismen die Bildung von Murein verhindert, hemmen Betalaktam-Antibiotika bakterielle Enzyme (Trans- bzw. Carboxypeptidasen), die für die Vernetzung der Mureinpräkursoren und damit für die Stabilisierung der Mureinzellwand verantwortlich sind. Auch Glykopeptid-Antibiotika greifen in die Zellwandsynthese ein und hemmen die Synthese und Vernetzung des Mureingerüsts; jedoch im Gegensatz zu den Betalaktam-Antibiotika durch Bindung an das Substrat, die D-Alanyl-D-Alanin-Reste der Mureinbausteine (Abbildung 2).

**Abbildung 2:** Synergistische Wirkung bei der Bakterienwandsynthese



Neben seiner antimikrobiellen Wirkung scheint Fosfomycin die Nephro- und Ototoxizität von Aminoglykosiden zu reduzieren. Es wird angenommen, dass Fosfomycin einen protektiven Effekt auf die lysosomale Membranintegrität ausübt (Mirakhur A, 2003).

## Antimikrobielle Wirkung

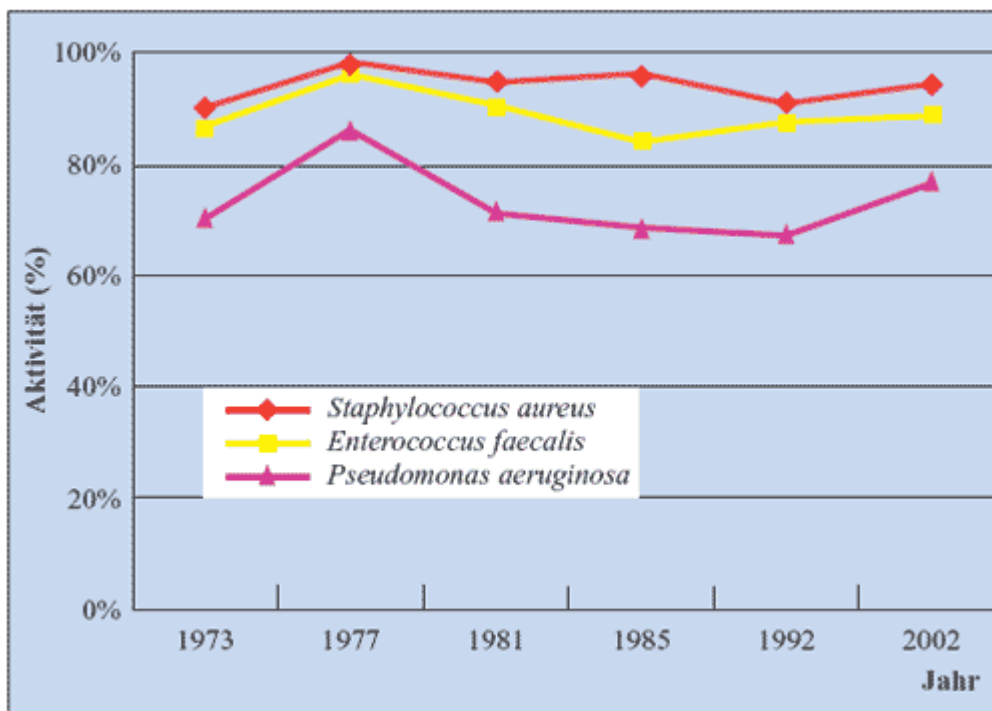
Fosfomycin wirkt nach Penetration der Bakterienwand bakterizid gegen zahlreiche Gram-positive und Gram-negative Bakterien sowie verschiedene Anaerobier. Dazu gehören unter anderen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* (Tabelle 1). Die Wirksamkeit von Fosfomycin hat sich über die Jahre (1973 -2002) nicht wesentlich verändert (Abbildung 3). (Gobernado M, 2003; Greenwood D, 1987; Neu HC, 1990; Vömel W 1982).

**Tabelle 1:** Antimikrobielles Spektrum von Fosfomycin (Gobernado M, 2003)

MHK $\leq$ 16 mg/l	MHK 16 - 64 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus auricularis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Bartonella spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Leptospira spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Shigella spp.</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Peptococcus spp.</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Veillonella spp.</i>	

**Abbildung 3:** Aktivität von Fosfomycin (%) gegen wichtige Krankenhauserreger (1973 - 2002, Valencia) (Gobernado M, 2003)



Fosfomycin gehört zu den Antibiotika mit schlechter Korrelation zwischen *In vitro*- und *In vivo*-Testergebnissen. Der Grund dafür besteht in einer gewissen Abhängigkeit der Aktivität von Nährböden und Testtechniken (Simon C, 1991). Die Präsenz von Glukose-6-Phosphat ist ein wichtiger Faktor für das Eindringen von Fosfomycin in das Bakterium. Der Agardiffusionstest wurde entsprechend standardisiert, für die MHK-Bestimmung steht neuerdings auch der E-Test zur Verfügung (Andrews JM, 1983; Fromtling RA, 1987; Grimm H, 1979).

## Resistenzentwicklung

Nur wenige Pathogene erwerben ihre Fosfomycin-Resistenz durch Übertragung von Plasmiden. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Alteration der genetisch determinierten Transportmechanismen. Durch Variation dieser Systeme wird das Eindringen von Fosfomycin in das Bakterieninnere und damit die Hemmung der Mureinsynthese unterbunden (Arca P, 1991). Manche Bakterien können auch direkt gegen das intrazellulär befindliche Fosfomycin gerichtete Enzyme entwickeln. Die Modifikation und Inaktivierung von Fosfomycin scheint durch Glutathione-S-Transferase mediiert zu werden (Llaneza J, 1985; Arca P, 1990).

Generell hat Fosfomycin, wahrscheinlich infolge des gezielten Einsatzes, über die Jahre relativ wenig Wirkung eingebüßt (Tabelle 2) (Gobernado M, 2003).

**Tabelle 2:** Veränderungen der Aktivität von Fosfomycin (%) gegen diverse Pathogene (Krankenhaus La Fe, Valencia) (Gobernado M, 2003)

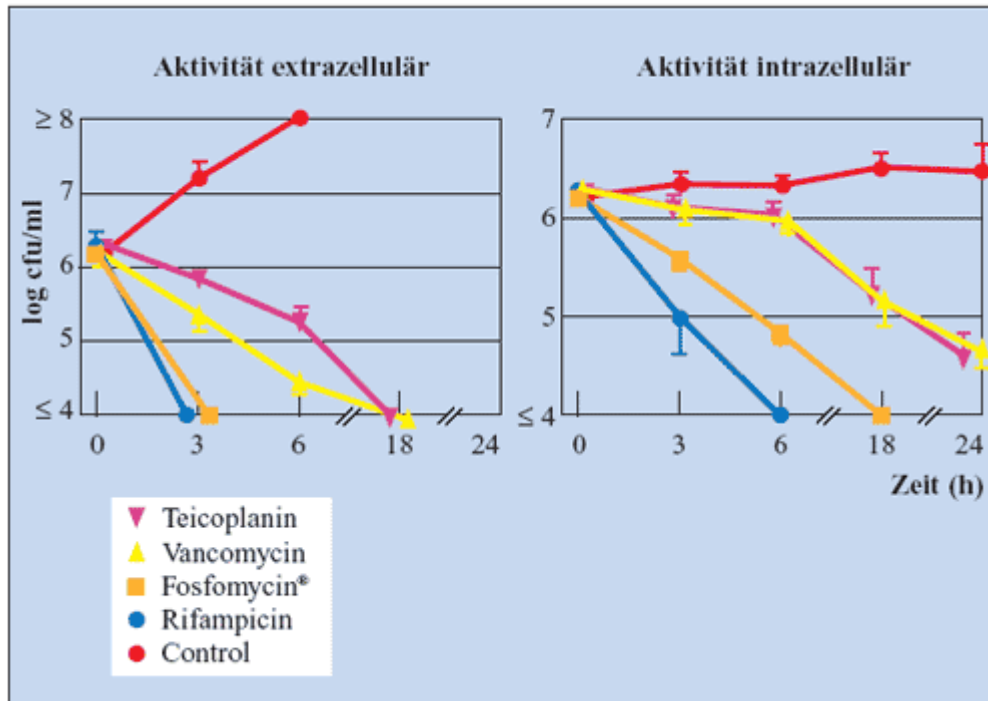
	1973	1977	1981	1985	1992	2002
<i>S. aureus</i>	88	97	94	96	91	94
<i>E. faecalis</i>	90	96	90	84	87	89
<i>E. coli</i>	84	96	95	98	98	99
<i>Klebsiella spp.</i>	79	80	86	90	85	87
<i>Enterobacter spp.</i>	44	76	75	77	70	68
<i>S. marcescens</i>	97	99	88	85	85	87
<i>Salmonella spp.</i>	99	99	96	97	99	99
<i>P. mirabilis</i>	82	71	79	86	86	87
<i>M. morgani</i>	40	33	42	45	36	37
<i>P. aeruginosa</i>	71	86	73	69	68	77

## Intrazelluläre Wirkung

Fosfomycin kann in humane Leukozyten penetrieren und innerhalb dieser Zellen seine bakterizide Wirkung entfalten. Diese Eigenschaft ist von Bedeutung, da virulente Keime nach Phagozytose in neutrophilen Leukozyten weiter überleben können und die intrazelluläre Lage Schutz vor der antimikrobiellen Wirkung einiger Antibiotika, wie Betalaktamen oder Glykopeptiden, bietet. Das erklärt möglicherweise, warum Antibiotika mit gutem Penetrationsvermögen in Leukozyten (z.B. Clindamycin, Rifampicin, Fosfomycin) bei rezidivierenden bzw. persistierenden Staphylokokken-Infekten Betalaktam-Antibiotika oft überlegen sind. Die Unterschiede zwischen der extrazellulären und intrazellulären Aktivität werden durch die Ergebnisse einer Studie an Staphylokokken deutlich: Fosfomycin und Rifampicin wirken sowohl inner- als auch außerhalb der Leukozyten, die Effektivität von Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin) erwies sich dagegen intrazellulär als signifikant ( $p < 0,001$ ) herabgesetzt (Abbildung 4) (Trautmann M, 1992). Im Gegensatz zu Rifampicin zeigt Fosfomycin keinen negativen Einfluss auf Chemotaxis und Phagozytose (Höger PH, 1987).

**Abbildung 4:** Unterschiede in der extra- und intrazellulären Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme

(Trautmann M et al., 1992)



### Einfluss von Sauerstoffpartialdruck und pH

Der Sauerstoffpartialdruck kann durch Veränderungen der MHK im aeroben und anaeroben Milieu auf die Wirksamkeit von Antibiotika Einfluss nehmen. Laut den Resultaten einer Untersuchung, bei der die Wirkung von Fosfomycin gegen verschiedene Pathogene unter aeroben und anaeroben Bedingungen getestet wurde, sinken die  $MHK_{50}$ -Werte im anaeroben Milieu. Dieser Effekt war bei Koagulase-negativen Staphylokokken am stärksten ausgeprägt (Faktor 20), bei MRSA und Enterokokken wurde eine 50%ige Reduktion der  $MHK$ -Werte beschrieben, was natürlich eine entsprechend bessere Wirkung von Fosfomycin impliziert (Hamilton-Miller J, 1992; Inouye S, 1989; Grif K, 2001). Der pH-Wert am Wirkort kann die Effektivität einer antimikrobiellen Chemotherapie beeinflussen. Fosfomycin weist bei *Staphylococcus aureus*-Stämmen ein breites pH-Optimum von 6,0 bis 8,0 auf (Haag R, 1984).

### Effektivität und synergistische Wirkung

Durch den unterschiedlichen Angriffspunkt an der Bakterienwand wirkt Fosfomycin mit einer großen Anzahl Antibiotika synergistisch bzw. additiv. Vor allem bei der Therapie von Problemkeimen wie MRSA, Enterokokken und multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen erweist sich Fosfomycin als sinnvoller Kombinationspartner. Der Synergismus wurde in einer großen Anzahl von Studien untersucht (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Therapierelevante Interaktionen zwischen Fosfomycin und anderen Antibiotika (Gobernado M, 2003; Zeitlinger MA, 2003; Grif K, 2001; Chavanet P, 1996; Guggenbichler JP, 1987)

	Kombinationspartner	Pathogene	Kombinationseffekt
Penicilline	Benzylpenicillin	<i>N. meningitidis</i>	S
		<i>S. pneumoniae</i>	S
	Ampicillin	<i>E. coli</i>	S

	Amoxicillin	<i>S. pneumoniae</i>	S
	Piperacillin-	<i>P. aeruginosa</i>	S
	Tazobactam	<i>S. marcescens</i>	S
		<i>S. aureus</i>	S
<b>Cephalosporine</b>			
	Cefazolin	<i>S. aureus</i>	S
	Cefamandol	<i>S. aureus</i>	S
	Cefotaxim	<i>S. aureus</i>	S
		<i>S. epidermidis</i>	S
		<i>S. pneumoniae</i>	S
	Ceftazidim	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
	Cefepim	<i>P. aeruginosa</i>	S
	Cefpirom	<i>S. aureus</i>	S
		<i>P. aeruginosa</i>	S
<b>Monobactame</b>			
	Aztreonam	<i>P. aeruginosa</i>	S
<b>Carbapeneme</b>			
	Meropenem	<i>S. aureus</i>	S
		<i>S. epidermidis</i>	I
		<i>P. aeruginosa</i>	S
	Imipenem	<i>S. aureus</i>	S-A-I
		<i>S. epidermidis</i>	S
		<i>K. pneumoniae</i>	S
		<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
<b>Lincosamide</b>			
	Clindamycin	<i>S. aureus</i>	S
<b>Aminoglykoside</b>			
	Gentamicin	<i>S. aureus</i>	A-S-I
		<i>E. faecalis</i>	A-S
		<i>P. aeruginosa</i>	S-A
		<i>S. marcescens</i>	A-S
	Amikacin	<i>S. aureus</i>	A-S-I
<b>Chinolone</b>			
	Ciprofloxacin	<i>S. aureus</i>	S
		<i>S. epidermidis</i>	S
		<i>E. faecalis</i>	S
		<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
	Levofloxacin	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
	Moxifloxacin	<i>S. aureus</i>	S
		<i>S. epidermidis</i>	S
<b>Glykopeptide</b>			
	Vancomycin	<i>S. aureus</i>	A-S-I
		<i>S. epidermidis</i>	A-I
	Teicoplanin	<i>S. aureus</i>	S
		<i>E. faecalis</i>	S
<b>Steroid- Antibiotika</b>			

	Fusidinsäure	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	A-I S-A
<b>Andere</b>			
	Linezolid	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	S S
	Rifampicin	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	AT-I-S S S
S= synergistisch, A = additiv, I = indifferent, AT = antagonistisch			

### Staphylokokken

Infolge seines einzigartigen Wirkmechanismus ist Fosfomycin sowohl bei Methicillinempfindlichen als auch bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen erfolgreich einsetzbar. Bei MRSA eignen sich weder Penicilline noch Cephalosporine oder Peneme. Häufig zeigen diese Pathogene sogar weitere Multiresistenzen gegen andere Antibiotika-Gruppen, wodurch die Therapieoptionen noch weiter limitiert sind. Eine mögliche Alternative zu diesen Antibiotika ist Fosfomycin. Durch seine hohe bakterizide Aktivität gegen Staphylokokken, seine gute Penetrationsfähigkeit und die synergistische Wirkung mit anderen Antibiotika ist Fosfomycin ein viel versprechendes Therapeutikum bei Infektionen mit MRSA.

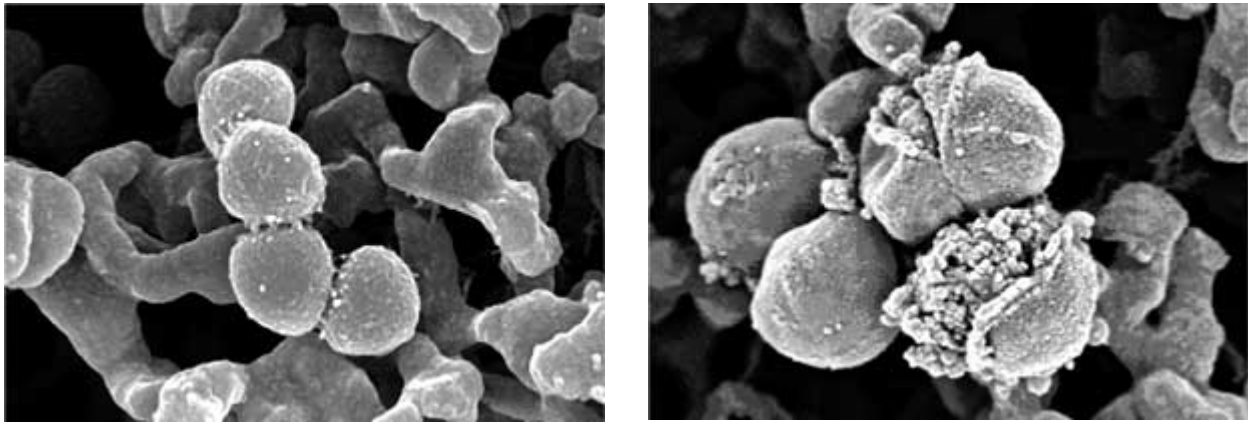
Fosfomycin ist gegen Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus*-Stämme sehr gut wirksam. (Hara T, 2003; Grif K, 2001; Iwantscheff A, 1988; Graninger W, 1984). Das gilt auch für Methicillin-resistente Isolate. In einer Wiener Studie erwiesen sich 90% der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme als empfindlich gegen Fosfomycin (Graninger W, 1984).

In einer rezenten Untersuchung an MRSA aus verschiedenen deutschen Großräumen zeigten nur zwischen 1 % und 6,25 % der Stämme Resistenzen gegen Fosfomycin (Scholz H, 2003). Auch in einer Studie aus Spanien waren lediglich 1,2 % der MRSA-Stämme gegen Fosfomycin resistent (Del Valle O, 1999).

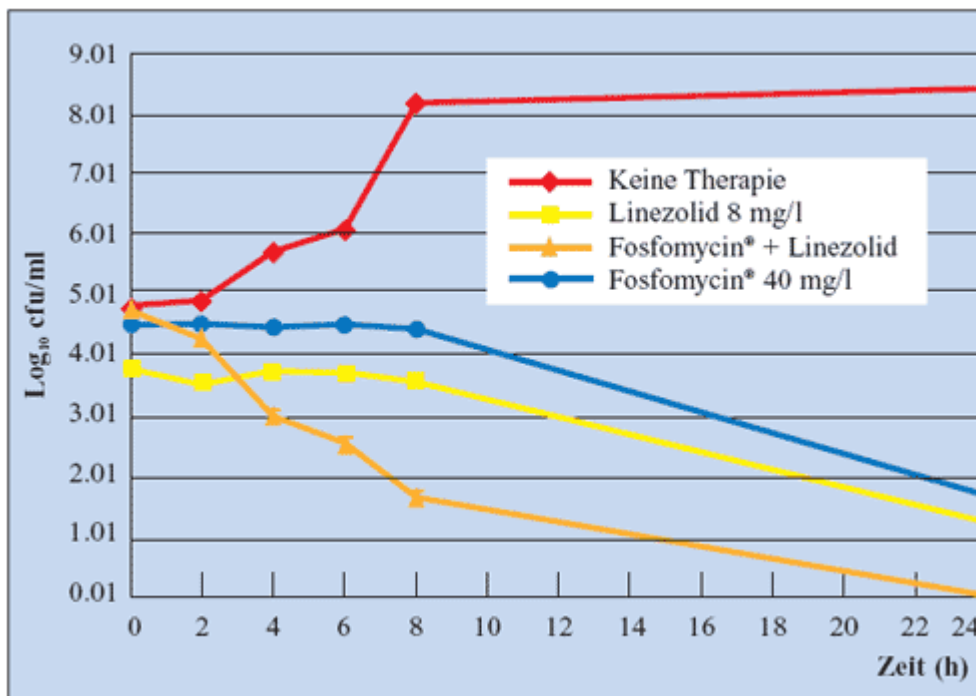
Zahlreiche Untersuchungen belegten synergistischen Effekt mit Betalaktam-Antibiotika (Chin NX, 1986; Neu HC, 1990). In einer 2001 in Innsbruck durchgeführten Untersuchung erwiesen sich Kombinationen von Fosfomycin mit Cefazolin, Meropenem, Moxifloxacin, Linezolid oder Rifampicin gegen *Staphylococcus epidermidis*- und *Staphylococcus aureus*-Stämme als synergistisch wirksam. Die Kombination von Meropenem plus Fosfomycin war *in vitro* signifikant wirksamer als Fosfomycin alleine, obwohl dieser Stamm gegen Meropenem in Monotherapie als unempfindlich gilt. Auch die antimikrobielle Wirksamkeit von Linezolid plus Fosfomycin war deutlich höher als der antibiotische Effekt der Einzelsubstanzen (Abbildung 5a, 5b und 6) (Grif K, 2001).

**Abbildung 5a:** Glykopeptid-resistenter Staph. aureus nach 18 Stunden mit Linezolid alleine (1,0 mg/T), 20.000-fache Vergrößerung

**Abbildung 5b:** Derselbe Stamm nach 18 Stunden Inkubation mit Linezolid (0,25 mg/T) PLUS Fosfomycin (2 mg/T) zeigt typische "Kohlkopf"-Formen

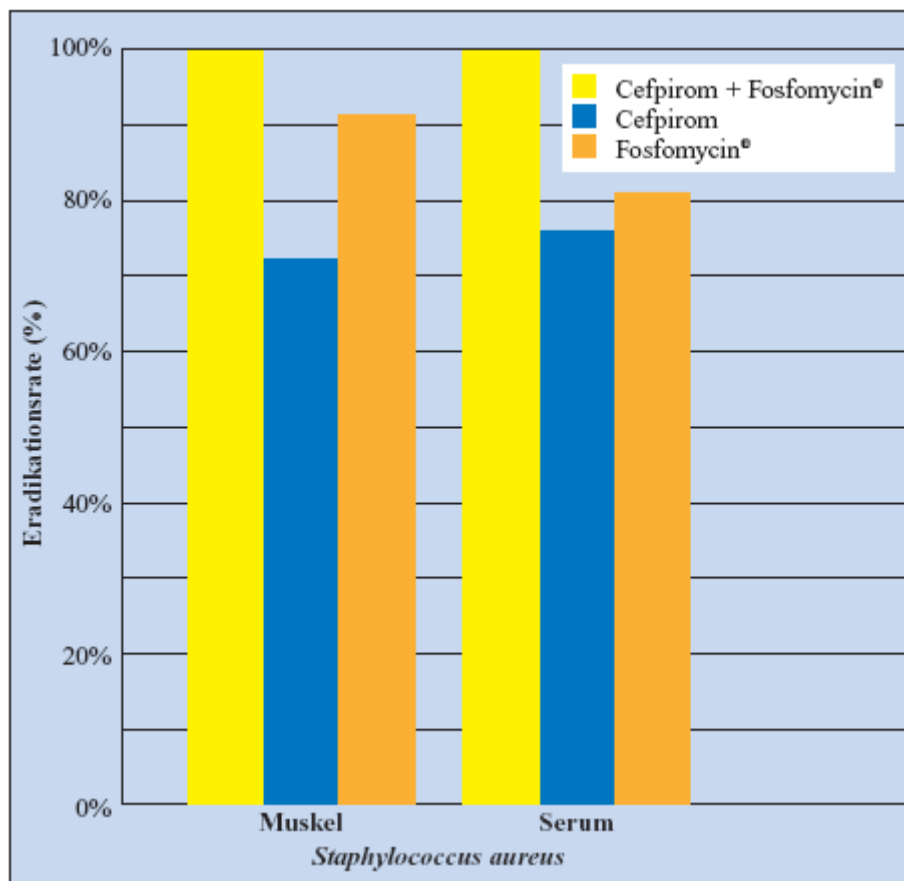


**Abbildung 6:** Wirksamkeit von Linezolid (8 mg/l) und Fosfomycin (40 mg/l), als Kombinations- und als Monotherapien gegen MRSA DSM 46320 (Grif K et al., 2001)



Fosfomycin zeigte auch eine synergistische Wirkung mit Rifampicin oder Ciprofloxacin gegen Koagulase-negative Staphylokokken und MRSA (Hamilton-Miller JM, 1992; Ullmann U, 1987). Die Kombination von Fosfomycin mit einem Cephalosporin der 4. Generation - Cefpirom - ergab in einer *In-vivo-/In-vitro*-Studie innerhalb von 5 Stunden eine komplette Eradikation von *Staphylococcus aureus*-Stämmen (Abbildung 7) (Zeitlinger MA, 2003).

**Abbildung 7:** Synergistische Wirkung von Cefpirom und Fosfomycin gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme (Zeitlinger MA et al., 2003)

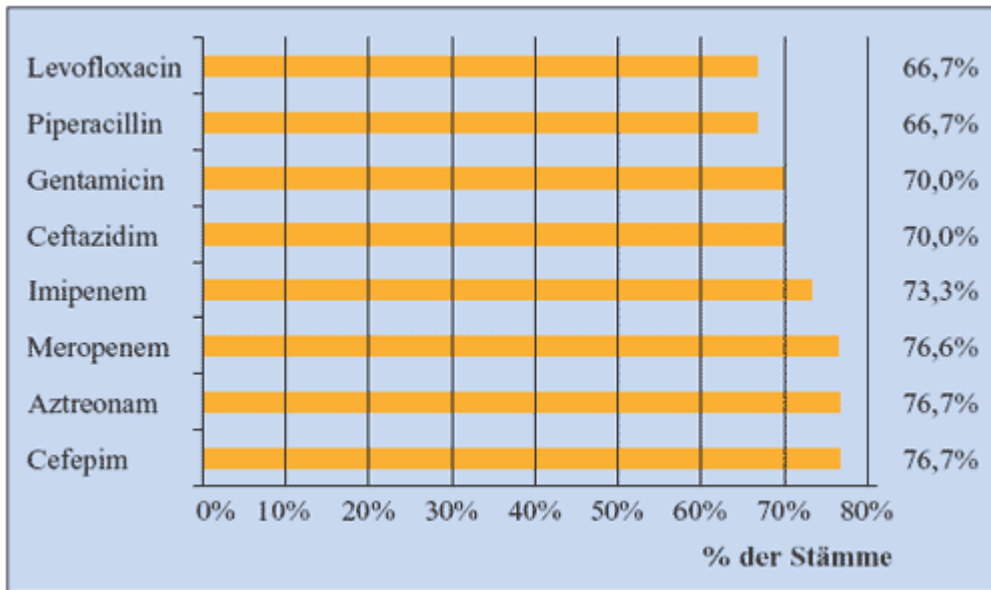


### *Pseudomonas aeruginosa*

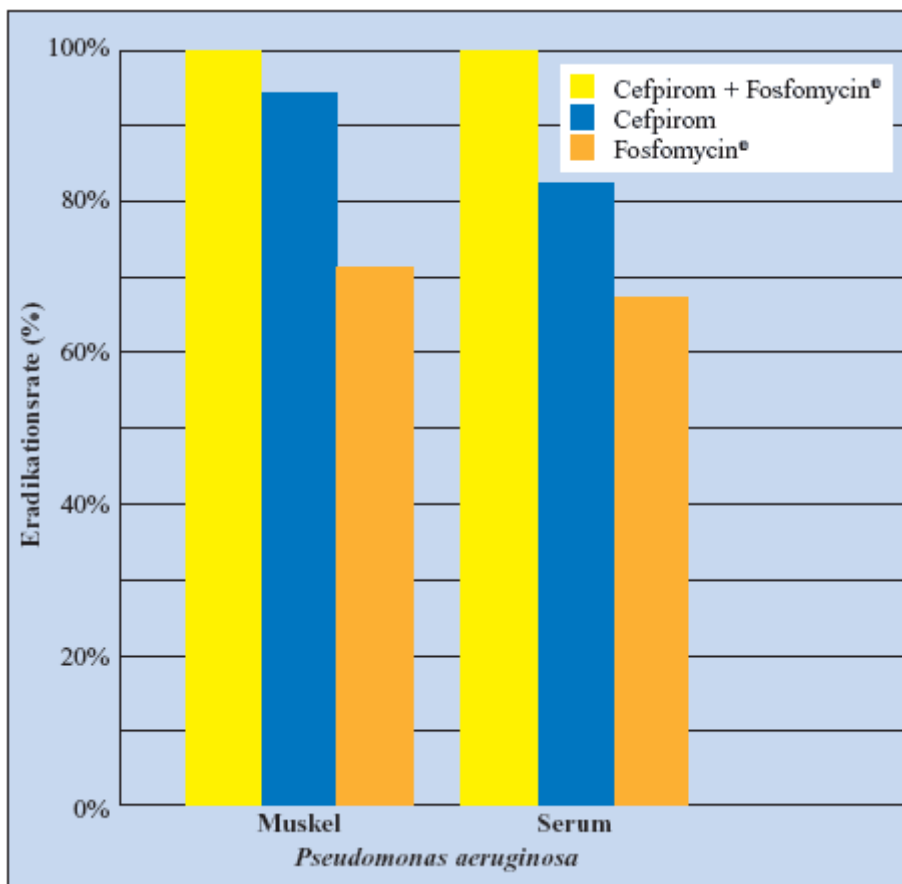
Fosfomycin ist gegenüber 70 % der *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme wirksam. Für die Kombination von Fosfomycin mit Piperacillin, Ceftazidim, Aztreonam und Imipenem wurde in bis zu 61 %, mit Meropenem sogar in 86 % der Fälle eine synergistische Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme nachgewiesen (Chin NX, 1986; Bauernfeind A, 1995). Der Vorteil einer gemeinsamen Applikation von Fosfomycin und Ciprofloxacin konnte in mehreren Untersuchungen bewiesen werden. Synergie wurde je nach Studie in 78 %, 60 % bzw. 15 %, eine additive Wirkung in 22 %, 40 % bzw. 80 % der Fälle gefunden (Ullmann U, 1987; Figueredo VM, 1988; Tessier F, 1997).

Vor allem bei der Behandlung von multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen hat sich eine zusätzliche Gabe von Fosfomycin bewährt. In einer 2002 publizierten Studie wird den Kombinationen von Fosfomycin mit Aztreonam, Cefepim, Ceftazidim, Gentamicin, Imipenem, Levofloxacin, Meropenem oder Piperacillin eine effektive synergistische Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* bescheinigt. Als wirksamste Kombinationspartner erwiesen sich Meropenem, Aztreonam und Cefepim (Abbildung 8) (Okazaki M, 2002). In einer *In vivo*-/*In vitro*-Studie erwies sich auch die Gabe von Fosfomycin plus Cefpirom als effektiv (Abbildung 9) (Zeitlinger MA, 2003).

**Abbildung 8:** Effektivität verschiedener Kombinationen von Fosfomycin mit anderen Antibiotika gegen 30 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme, inklusive multiresistente Isolate (Okazaki M et al., 2002)



**Abbildung 9:** Synergistische Wirkung von Cefpirom und Fosfomycin gegen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme (Zeitlinger MA et al., 2003)



Eine interessante Untersuchung an in einem Biofilm wachsenden *Pseudomonas aeruginosa* zeigte eine deutlich synergistische Wirkung von Fosfomycin mit Ofloxacin. Da in Bakterien, die mit der Kombination behandelt wurden, deutlich höhere Ofloxacin-Konzentrationen nachweisbar waren als in jenen, auf die nur Ofloxacin ohne Fosfomycin einwirkte, scheint der synergistische Effekt - zumindest teilweise - auf einer Fosfomycin-bedingten Permeabilitätssteigerung der Bakterienwand für Ofloxacin zu beruhen (Kumon H, 1995; Monden K, 2002).

### *Enterobacteriaceae*

Für die Kombination von Fosfomycin mit Ampicillin sowie Cefotaxim wurde vor allem bei vielen *Proteus vulgaris*-, *Enterobacter*- und *Providencia rettgeri*-Stämmen eine synergistische Wirkung gefunden (Chin NX, 1986).

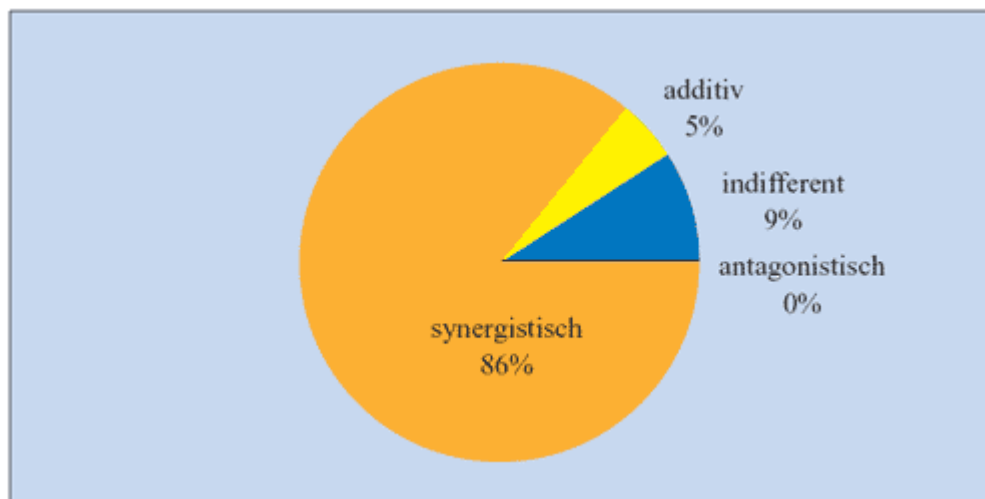
### *Pneumokokken*

Penicillin-resistente Pneumokokken stellen weltweit ein Problem dar. Die Kombinationstherapie von Amoxicillin und Fosfomycin erwies sich der Monotherapie mit einer der beiden Substanzen deutlich überlegen (Chavanet P, 1996). Das gilt auch für die Kombination von Fosfomycin mit Cefotaxim (Barakett V, 1993).

### *Enterokokken*

Fosfomycin ist auch eine effektive Alternative bei Vancomycin-resistenten Enterokokken. In einer Studie aus Innsbruck waren verschiedene Vancomycin-resistente Enterokokken (*E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) zu 94 % bis 97 % gegen Fosfomycin empfindlich (Allerberger F, 1999). Fosfomycin zeigte auch eine synergistische Wirkung mit Rifampicin oder Ciprofloxacin gegen Enterokokken (Hamilton-Miller JM, 1992). In einer 2000 publizierten Studie wurde die Aktivität von Fosfomycin alleine und in Kombination mit Ampicillin, Gentamicin, Moxifloxacin, Vancomycin und Teicoplanin gegen Vancomycin-empfindliche und Vancomycin-resistente *E. faecalis*- und *E. faecium*-Stämme getestet. Am wirksamsten erwies sich, unabhängig vom Resistenzmuster der einzelnen Stämme, die Kombination von Fosfomycin mit Teicoplanin oder Ampicillin (Abbildung 10) (Georgopoulos A, 2000).

**Abbildung 10:** Aktivität von Fosfomycin plus Teicoplanin gegen Vancomycin-empfindliche und Vancomycin-resistente *E. faecalis* und *E. faecium* (Georgopoulos A et al., 2000)



### *Helicobacter pylori*

Eine rezente, 2005 publizierte *In vitro*-Untersuchung zeigte, dass Fosfomycin auch gegen *Helicobacter pylori* wirksam ist und in Kombination mit Amoxicillin, Metronidazol oder Clarithromycin gegen diesen Erreger eine partielle Synergie besteht. Da einige *Helicobacter pylori*-Stämme inzwischen Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika entwickelt haben, könnte eine Kombinationstherapie mit Fosfomycin daher eine viel versprechende Alternative zu den üblichen Therapieschemata darstellen (Blacky A, 2005).

## Pharmakokinetik

Die Eliminationshalbwertszeit des üblicherweise verwendeten Dinatriumsalzes liegt bei 1,5 - 2 Stunden. Fosfomycin wird in der Leber nicht metabolisiert und besitzt keinen enterohepatischen Kreislauf. Deshalb ist bei Leberinsuffizienz keine Kumulation zu erwarten. Fosfomycin wird nach intravenöser Gabe unverändert, das heißt in der biologisch aktiven Form zu etwa 93 % renal aktiv eliminiert, wobei 50 % bis 60 % davon innerhalb der ersten drei bis vier Stunden ausgeschieden werden. Daher ist bei eingeschränkter Nierenfunktion die Halbwertszeit deutlich verlängert und eine Dosisadaptation nötig. Bei Dialysepatienten muss die gute Dialysierbarkeit von Fosfomycin berücksichtigt werden; innerhalb einer sechsständigen Dialyse werden etwa 80 % der Dosis entfernt (Bergan T, 1990; Bergan T, 1993 ; Fachinformation 2005).

### Penetration ins Gewebe

Fosfomycin wird praktisch nicht an Proteine gebunden und besitzt ein extrem niedriges Molekulargewicht. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine gute Gewebepenetration. Nach intravenöser Infusion unter Annahme eines offenen Zweikompartimentmodells wird das Verteilungsvolumen von Fosfomycin mit zwischen 17,6 und 26,8 Liter angegeben. Da dieses Volumen deutlich größer als das Blutvolumen ist, darf eine signifikante Verteilung von Fosfomycin in das Gewebe angenommen werden. Im Liquor, Auge, Knochen, Wundsekret, in der Muskulatur und Lunge wurden inzwischen entsprechend hohe Konzentrationen nachgewiesen (Foltz EL, 1969; Plaue R, 1980; Vömel W, 1981).

#### Weichteile

Von allen Antibiotika gibt es für Fosfomycin eine der umfassendsten Dokumentationen über die Penetration in Weichteile.

In einer Studie erhielten freiwillige Probanden eine Kurzinfusion mit 4 g bzw. 8 g Fosfomycin. Anschließend wurden die Serumspiegel und mittels Mikrodialysetechnik auch die Fosfomycinkonzentrationen im Weichteilgewebe gemessen. In Folge wurden in einem *In vivo*- Pharmakokinetik- / *In vitro*-Pharmakodynamik-Modell Kulturen relevanter Erreger mit Fosfomycin in genau jenen Konzentrationen, die im Mikrodialysat auffindbar waren, behandelt. Die Gewebsspiegel lagen weit über den MHK-Werten der wichtigsten Pathogene (Tabelle 4), die getesteten Isolate (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) wurden problemlos eliminiert (Frossard M, 2000). Diese Resultate konnten durch klinische Studien an Patienten mit schweren Weichteilinfektionen nachvollzogen werden. Auch bei septischen Patienten überschritten nach intravenöser Gabe von 8 g die mittleren Fosfomycinkonzentrationen im Plasma und im Interstitium während des Beobachtungszeitraumes von 4 Stunden die MHK-Werte von *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* (Joukhadar C, 2003).

**Tabelle 4:** Konzentrationen (mg/l) von Fosfomycin in Serum, Muskel und Subkutis zum Maximalzeitpunkt ( $C_{max}$ ) und nach 8 Stunden ( $C_8$ ) nach intravenöser Kurzinfusion von 4 g und 8 g (Frossard M et al., 2000)

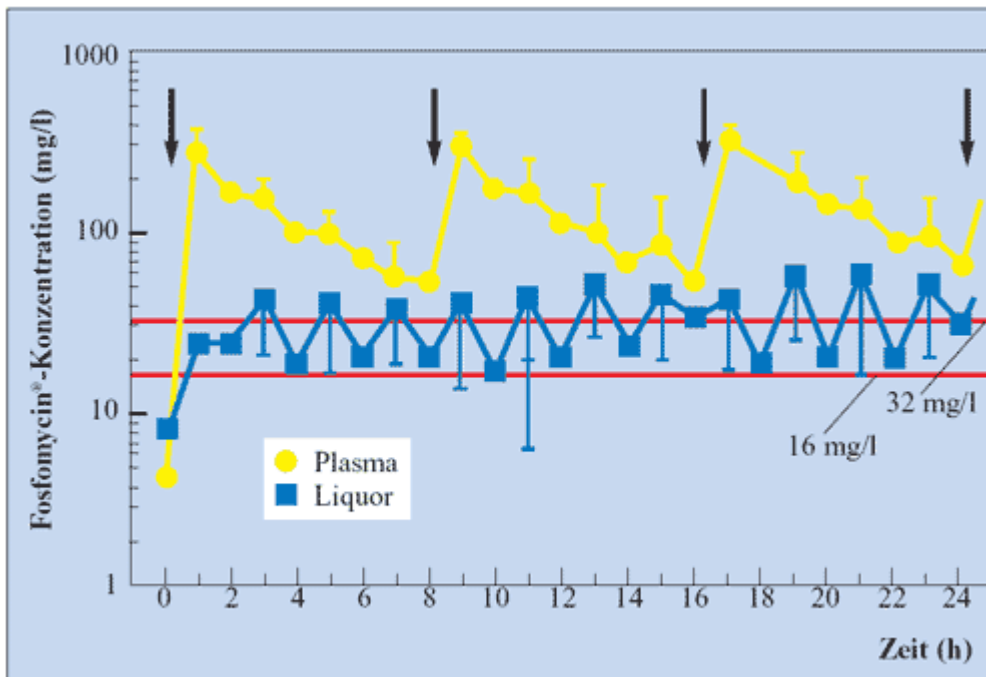
	Muskel	Subkutis	Serum
<b>intravenöse Kurzinfusion 4 g</b>			
$C_{max}$	97 ± 13	144 ± 19	202 ± 20
$C_8$	10,7 ± 1,9	4,8 ± 0,9	2,7 ± 1,5
<b>intravenöse Kurzinfusion 8 g</b>			
$C_{max}$	156 ± 16	208 ± 30	395 ± 46
$C_8$	22,1 ± 3,6	13,7 ± 3,7	9,8 ± 2,3

Bei Phlegmone und diabetischem Fußsyndrom wurden die Konzentrationen im Plasma und mittels Mikrodialyse die Fosfomycinspiegel im Zielgewebe gemessen. Die mittleren Fosfomycinkonzentrationen im Weichteilgewebe lagen bei 22 - 25 mg/l, also weit über den MHK der wichtigsten Erreger. Die Werte waren bei entzündlichem und nicht-entzündlichem Gewebe vergleichbar (Legat FJ, 2003).

### *Liquor*

Die meisten Antibiotika treten unter normalen Bedingungen, d.h. bei intakten Meningen, nur zu einem sehr geringen Teil aus dem Blut in den Liquor über. Nach Gabe von Penicillinen oder Cephalosporinen findet man im Liquor meist unter 1 % bis 2 % der Wirkstoffkonzentrationen im Serum. Fosfomycin hat durch das extrem kleine Molekül und das Fehlen einer Eiweißbindung auch hier eine Sonderstellung. In einer Studie an Unfallpatienten, die sich einer Spinalanästhesie unterziehen mussten konnte gezeigt werden, dass klinisch relevante Mengen von Fosfomycin auch durch intakte Meningen penetrieren. Die Fosfomycinliquorkurve steigt nach einmaliger, intravenöser Gabe von 70 mg/kg langsam über 4 Stunden an, bleibt für weitere 2,5 Stunden in einem relativ hohen Konzentrationsniveau und fällt dann über weitere 6 Stunden langsam ab (Oellers B, 1981). Die gute Penetrationsfähigkeit von Fosfomycin bei größtenteils intakter Blut-Hirn-Schranke konnte auch in einer Studie an 39 Patienten mit bestehenden Liquordrainagen bestätigt werden. Die maximalen Fosfomycinkonzentrationen im Liquor lagen 3 - 6 Stunden nach Infusion von 5 g Fosfomycin bei 9 mg/l bis 10 mg/l, 2 - 3 Stunden nach Gabe von 10 g bei 14 mg/l bis 17 mg/l (Pfeifer G, 1985). Bei entzündeten Hirnhäuten steigen die Penetrationsrate und damit die Fosfomycinliquorkonzentrationen deutlich an. Während nach Infusion von 15 g ohne Meningitis Liquorkonzentrationen zwischen 6,48 mg/l und 8,98 mg/l gemessen wurden, waren bei Entzündungen der Hirnhäute Spiegel von 20,28 mg/l bis 39,80 mg/l nachweisbar - also Konzentrationen, die eine Aktivität gegen die wichtigsten Pathogene garantieren (Friedrich H, 1987). In einer anderen Untersuchung konnten diese Angaben bestätigt werden, nach 5 Tagen Sättigungsphase wurde aber sogar über Liquorspiegel von bis zu 150 mg/l berichtet - d.h. bis zu 300 % Anstieg im Vergleich zu Fosfomycinkonzentrationen bei nicht entzündeten Meningen (Kuhnen E, 1987). Während einer Therapie mit dreimal täglich 8 g Fosfomycin lagen unter Steady-state-Bedingungen bei Intensivpatienten mit Ventrikulitis die Fosfomycinkonzentrationen im Liquor zu 98 % der Beobachtungszeit über einer MHK von 8 mg/l, zu 92 % über 16 mg/l und zu 61 % über 32 mg/l (Abbildung 11) (Pfausler B, 2004). In Hirnabszessen und in deren Kapseln waren Konzentrationen von 171 mg/l und 112 mg/l nachweisbar (Tritthart H, 1987).

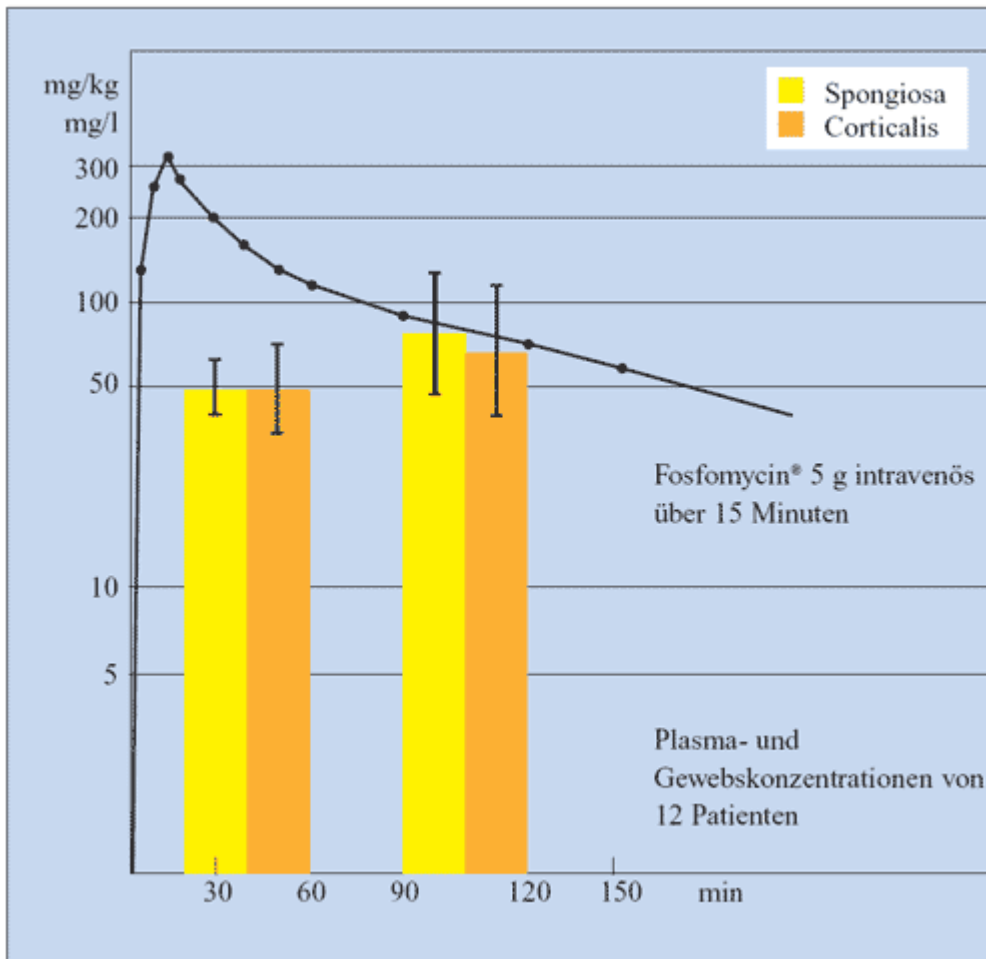
**Abbildung 11:** Konzentrationen von Fosfomycin in Plasma und Liquor nach mehreren Applikationen von 8 g als Kurzinfusion über 30 Minuten bei Patienten auf einer Neurointensivstation. Vergleich mit MHK-Werten von 16 mg/l und 32 mg/l (Pfausler B et al., 2004)



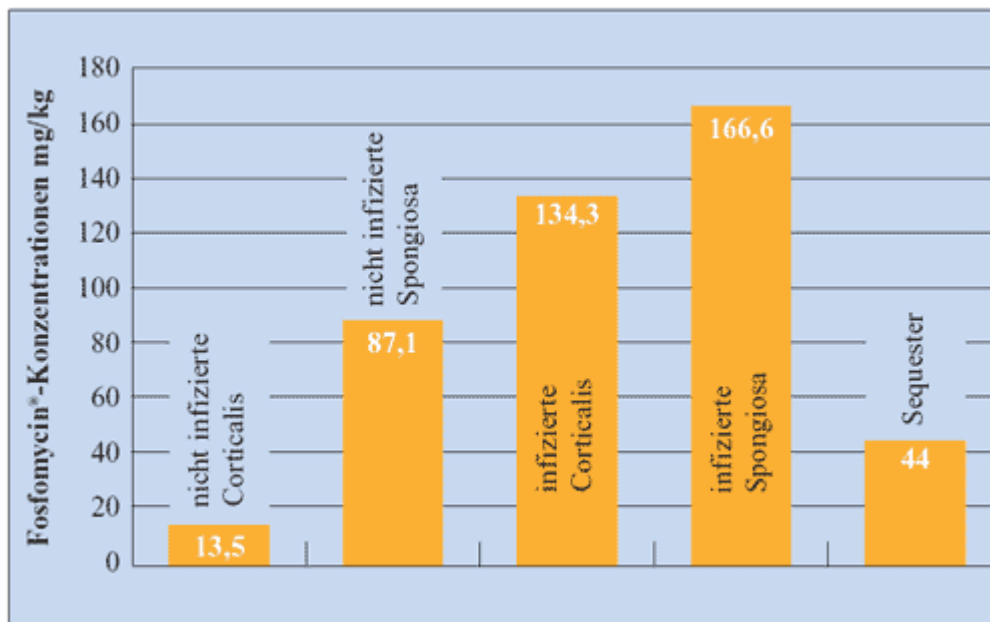
### *Knochen*

Fosfomycin penetriert sehr gut in das Knochengewebe. Sowohl in der Spongiosa als auch in der Kortikalis konnten nach intravenöser Gabe von 5 g oder 10 g Fosfomycin weit über der MHK der wichtigsten Bakterien liegende Gewebekonzentrationen gemessen werden (Abbildung 12, 13) (Wittmann DH, 1980; Meißner A, 1989). Mit diesen Gewebekonzentrationen werden die wichtigsten Erreger erfasst (Abbildung 14) (Plaue R, 1980).

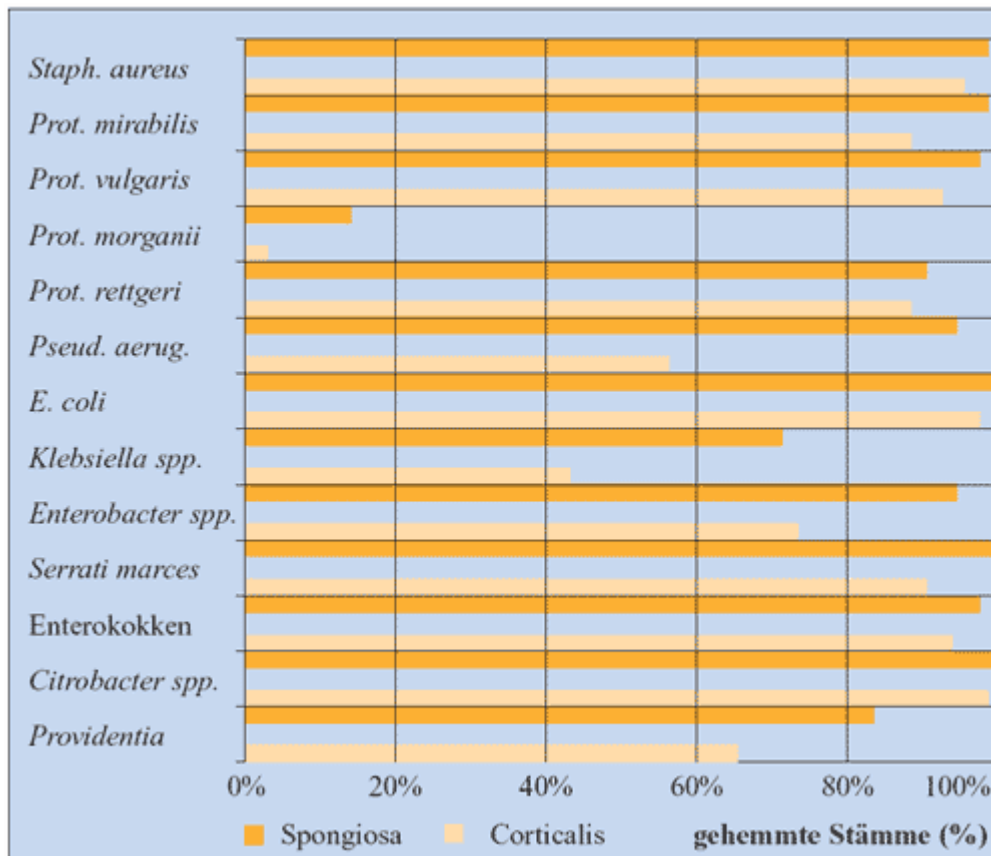
**Abbildung 12:** Konzentrationen von Fosfomycin in Plasma, Spongiosa und Corticalis nach intravenöser Kurzinfusion von 5 g (Wittmann DH, 1980)



**Abbildung 13:** Konzentrationen ( $\bar{x}$ ) von Fosfomycin in Spongiosa, Corticalis und Sequester nach intravenöser Applikation von 10 g (Meißner A et al., 1989)



**Abbildung 14:** Antimikrobielle Aktivität von Fosfomycin in Spongiosa und Corticalis nach intravenöser Applikation von 70 mg/kg KG (Plaue R et al., 1980)

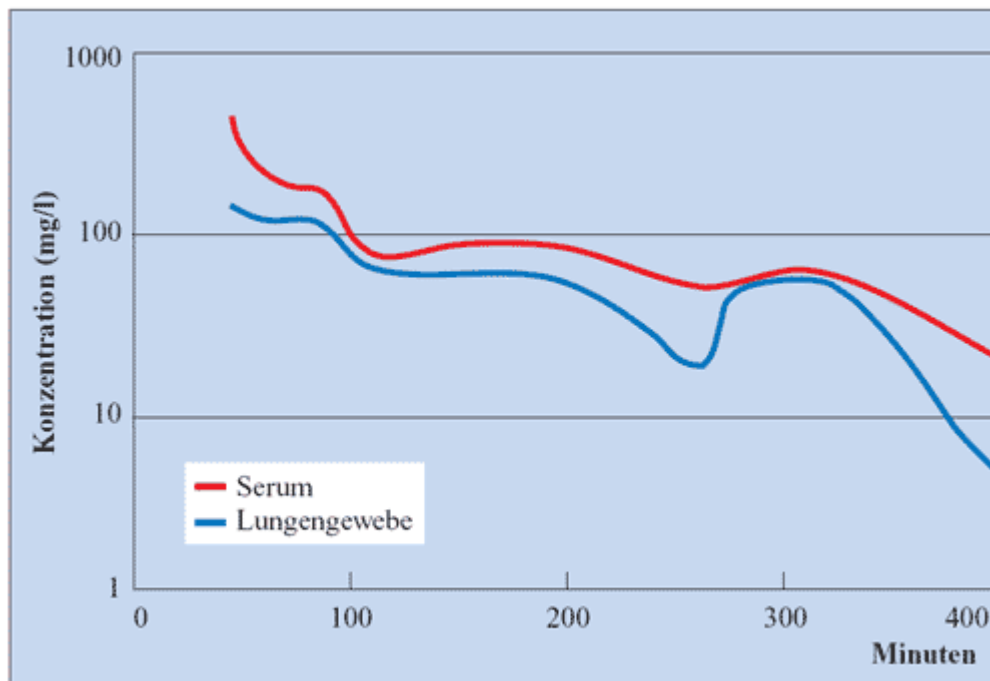


Es wird auch eine Interaktion zwischen Fosfomycin und dem Hydroxylapatit des Knochens vermutet. Möglicherweise wird Fosfomycin aus der interstitiellen Flüssigkeit an die Knochengrenzfläche adsorbiert. Der so entstehende Konzentrationsverlust in der interstitiellen Flüssigkeit wird natürlich ausgeglichen, solange ein Konzentrationsgefälle von intravasal nach extravasal besteht. Kommt es durch die renale Elimination schließlich zu einer Umkehr der Gegebenheiten, wird Fosfomycin verzögert aus dem Knochen abgegeben. Dadurch werden im Knochengewebe noch für längere Zeit antimikrobiell wirksame Konzentrationen aufrechterhalten, was die ausgezeichneten klinischen Erfolge bei ossären Infektionen erklären könnte (Haag R, 1989; Wittmann DH, 1980; Bauernfeind A, 1983).

### Lunge

In einer Studie erhielten Patienten, bei denen eine Lungenoperation durchgeführt werden musste, 5 g Fosfomycin zu einem definierten Zeitpunkt in Form einer intravenösen Kurzinfusion verabreicht. Da die Zeitintervalle zwischen der Infusion und der Probenentnahme bei den einzelnen Individuen unterschiedlich lang gewählt wurden, konnte aus der Gesamtheit der Daten der Verlauf der Serum- und Gewebskonzentrationen ermittelt werden (Abb. 15). Bereits nach 80 Min. wurden die höchsten Konzentrationen im Lungengewebe nachgewiesen (Adam D, 1981).

**Abbildung 15:** Konzentrationen von Fosfomycin in Serum und Lungengewebe nach intravenöser Kurzinfusion von 5 g (Adam D et al., 1981)



### Augen

Nach einer intravenösen Infusion von 4 g bzw. 8 g konnten etwa zwei Stunden nach der Applikation im Kammerwasser die höchsten Konzentrationen (28,3 mg/l bzw. 52 mg/l) gemessen werden. Diese Fosfomycinspiegel übersteigen deutlich die Konzentrationen, die nötig sind um klinisch relevante Erreger zu eliminieren. Im Rahmen dieser Studie wurde auch beobachtet, dass bei Patienten mit entzündeten Augen wesentlich höhere Fosfomycinspiegel gemessen werden konnten (Philipp W, 1986). Zu ähnlichen Ergebnissen führte eine andere Untersuchung an Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen. Nach intravenöser Applikation von 4 g Fosfomycin wurden zu unterschiedlichen Zeiten die Kammerwasserspiegel untersucht. Bereits nach einer Stunde konnten Konzentrationen von  $11,46 \pm 2,12$  mg/l, nach zwei Stunden Spitzenwerte von  $14,63 \pm 5,54$  mg/l gemessen werden. Die Fosfomycinspiegel im Kammerwasser blieben auch 6 und 12 Stunden nach Applikation noch deutlich erhöht. Fosfomycin ist daher laut Aussage der Autoren für die Therapie intraokulärer bakterieller Infektionen geeignet (Forestier F, 1996). Nach intravenöser Infusion von 8 g waren Maximalkonzentrationen von 35 - 60 mg/l im Kammerwasser nachweisbar (Radda TM, 1985).

### Herz

Entsprechend den ermutigenden Ergebnissen bei experimenteller Endokarditis wurde Fosfomycin inzwischen erfolgreich bei MSSA-bedingter Endokarditis eingesetzt (Aoyagi S, 1994; Rodriguez A, 1987; Rodriguez A, 1985). Auch nach Herzoperationen kann es durch *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, seltener durch *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* zu Infektionen wie Endokarditis oder Mediastinitis kommen. Fosfomycin (5 g i.v.) penetriert ausgezeichnet in das Klappengewebe, die Muskulatur und ins umgebende Fettgewebe. Insbesondere im Myokard wurden sehr hohe Werte gefunden (Tabelle 5) (Achatzy R, 1987). In einer anderen Studie konnten die Resultate weitgehend bestätigt werden. Beide Studien kamen auch zum Ergebnis, dass ein kardiogener Bypass keinen Einfluss auf die Kinetik oder die Gewebspenetration hat (Hirt SW, 1990). Vor allem bei Patienten mit Betalaktam-Allergie ist Fosfomycin, eventuell in Kombination mit einem Chinolon, eine interessante Alternative (Lebreton P, 1989).

**Tabelle 5:** Konzentrationen (mcg/ml, mcg/g) von Fosfomycin in Plasma, Klappengewebe und Myokard nach intravenöser Kurzinfusion von 5 g (Achatzy R et al., 1987)

	0 - 60 Minuten	60 - 120 Minuten	120 - 180 Minuten
<b>Patienten mit KHK</b>			
Plasma	195,74 ± 82,3	128,6 ± 41,61	138 ± 12,31
Myokard + Subkutis	98 ± 52,49	26	32,5
<b>Patienten mit Klappendefekten</b>			
Plasma	156,13 ± 61,56	132,12 ± 36,48	
Herzklappe	87,52 ± 56	80,1 ± 51,7	
Myokard	178	95,62 ± 60,15	92,43 ± 51,49

## Klinische Anwendung

### Weichteilinfektionen

Durch die hervorragende Gewebegängigkeit von Fosfomycin übersteigen die am Wirkort gefundenen Konzentrationen die MHK-Werte der häufigsten Erreger. Diese Tatsache konnte, wie bereits zuvor dargestellt, durch Mikrodiagnostik an Patienten mit Phlegmone, diabetischem Fuß-Syndrom bzw. Sepsis direkt im infizierten Gewebe bewiesen werden. Die Penetration wird durch die Entzündung nicht beeinflusst (Legat FJ, 2003; Joukhadar C, 2003; Müller M, 2000).

Nekrotisierende Weichteilinfektionen sind in der Regel aggressiv verlaufende Krankheiten mit einer relativ hohen Mortalität. In einer prospektiven Untersuchung an 42 Patienten wurde im Rahmen eines multimodalen Therapiemanagements (Intensivtherapie, rasches chirurgisches Debridement, antimikrobielle Chemotherapie, optional hyperbarer Sauerstoff) eine antibiotische Initialtherapie mit Fosfomycin (2 x 8 g/Tag) und Meropenem (3 x 1-2 g/Tag) verabreicht. Diese Antibiotikakombination erwies sich bei lebensbedrohlichen, nekrotisierenden Weichteilinfektionen als effiziente antimikrobielle Therapie mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil (Maier A, 2000).

Bei posttraumatischen und postoperativen Weichteilinfekten hat sich eine Kombinationstherapie von Fosfomycin (2 x 8 g/Tag) mit Clindamycin oder einem Betalaktam-Antibiotikum über mindestens 6 Tage ebenfalls bewährt. Auch in dieser retrospektiven Untersuchung an 53 Patienten waren *Staphylococcus aureus*-Stämme die häufigsten Erreger, deutlich seltener wurden *Escherichia coli*, *Klebsiellen* und *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen (Wildling E, 1992).

### Diabetischer Fuß

Beim diabetischen Fuß müssen Infektionen als schwerwiegendes Risiko eingestuft werden, bei bis zu 50 % der Betroffenen ist eine inadäquate Therapie die unmittelbare Ursache für die Amputation. In der Regel sind Staphylokokken und Streptokokken Gruppe A für oberflächliche Infektionen verantwortlich, bei tiefergreifenden Infektionen mit Knochenbeteiligung muss neben Gram-positiven Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken auch mit Gram-negativen Enterobakterien, bei nekrotisierenden Prozessen auch mit anaeroben Keimen gerechnet werden. Fosfomycin ist infolge seines Spektrums, seiner hohen Penetrationsrate in das betroffene Gewebe und seiner pH-unabhängigen Wirksamkeit gut zur Behandlung dieser Infektionen geeignet. Außerdem wird seine

Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* durch ein anaerobes Milieu eher gesteigert.

In einer multizentrischen Pilotstudie an Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom erwies sich Fosfomycin in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Vorfußphlegmone und zusammen mit Meropenem bei akuten septischen Zustandsbildern als ausgezeichnet wirksam. Vor allem bei schweren, tiefen und phlegmonösen Infektionen sollte Fosfomycin in hoher Dosis in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure oder einem Cephalosporin der dritten Generation, bei lebensbedrohlichen Infektionen mit septischer Streuung zusammen mit Meropenem und eventuell einem Aminoglykosid verabreicht werden. Bei Patienten mit Penicillin- bzw. Cephalosporin-Allergie empfiehlt sich die Gabe von Aztreonam oder einem Chinolon in Kombination mit Fosfomycin oder Clindamycin (Graninger W, 2000).

Bei schweren Infektionen und Komplikationen wird beim diabetischen Fuß-Syndrom in vielen Fällen eine Amputation unumgänglich. In einer klinischen Studie konnte neulich gezeigt werden, dass durch die antimikrobielle Therapie mit Fosfomycin eine deutliche Senkung der Amputationsrate möglich ist. 52 Patienten mit schwerer Infektion und drohender Amputation wurden mit Fosfomycin in einer Tagesdosis von 8 g bis 24 g, in 82,7 % der Fälle in Form einer Kombinationstherapie mit einem anderen Antibiotikum (meist einem Betalaktam) über  $14,4 \pm 8,3$  Tage behandelt. Obwohl 42,4 % der Teilnehmer bereits erfolglos mit anderen Antibiotika vorbehandelt worden waren, konnte durch die Verabreichung von Fosfomycin bei 92,3 % der Patienten eine Amputation vermieden werden (Stengel D, 2005).

### **Spondylodiszitis**

Für die antimikrobielle Therapie der hämatogenen Spondylodiszitis existiert bis heute kein Goldstandard. In einer rezenten, 2005 publizierten Studie an 40 Patienten konnte in 68 % der Fälle *Staphylococcus aureus* als Erreger identifiziert werden und zu je 10 % *Streptococcus spp.* und *Escherichia coli*. *Staphylococcus epidermidis* war zu 6 %, Salmonellen und *Enterococcus spp.* zu je 3 % beteiligt. Die häufigsten Komplikationen waren Epiduralabszesse (28 %), Psoasabszesse (18 %), Abszesse in anderen Lokalisationen (20 %), Pleuraempyem (8 %), Sepsis (8 %) und eine inkomplette Querschnittssymptomatik (5 %). Mit 3 x 8 g Fosfomycin pro Tag, meist in Kombination mit einem Cephalosporin der zweiten Generation über eine Dauer von durchschnittlich 24 Tagen konnte bei 87,5 % der Patienten ein klinischer Erfolg verzeichnet werden (Stöckl B, 2005). Auch bei der Therapie von 34 Patienten nach Bandscheibenoperationen konnten alle Studienteilnehmer nach der Behandlung mit 2 x 8 g Fosfomycin in Kombination mit Ceftriaxon, Clindamycin oder Amoxicillin/Clavulansäure als klinisch geheilt eingestuft werden (Wurm G, 2000).

### **Osteomyelitis/Osteitis**

Durch die Zunahme von Unfällen und dem stetigen Anstieg von Operationen mit Implantation eines künstlichen Gelenkersatzes ist auch die Häufigkeit von sekundären Gelenks- und Knocheninfektionen im Steigen begriffen. Nach einer offenen Fraktur ist in 12,8 % eine sekundäre Osteitis zu erwarten, bei geschlossenen Frakturen beträgt die Inzidenz noch immer 3,9 %. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass die Knocheninfektion zu einem langwierigen, manchmal auch lebenslang bestehenden Problem wird und abgesehen von der Beeinträchtigung der Lebensqualität auch entsprechend hohe Kosten verursacht. Neben der operativen Sanierung entscheidet vor allem die Wahl der richtigen antimikrobiellen Chemotherapie über den Ausgang der Erkrankung. Fosfomycin ist für den Einsatz in dieser Indikation sehr gut geeignet.

Die häufigsten Erreger einer hämatogenen Osteomyelitis sind *Staphylococcus aureus* und andere Gram-positive Kokken. Bei postoperativer oder posttraumatischer Osteomyelitis gehören zum Spektrum der zu erwartenden Pathogene auch Gram-negative Keime und Anaerobier. Ein spezielles Problem bei der Behandlung von Knocheninfekten besteht in der Tatsache, dass auch nach symptomfreien Jahren ein Rezidiv wieder auftreten kann. Neben der chirurgischen Intervention spielt hier eine möglichst gezielte antimikrobielle Chemotherapie eine wichtige Rolle. Die Therapie der Wahl bei Osteomyelitis sind Betalaktam-Antibiotika, möglichst in Kombination mit Fosfomycin, dadurch einen synergistischen Effekt die intrazelluläre Wirkung und die gute Gewebspenetration eine zusätzliche Wirkverstärkung erwartet werden darf. Laut pharmakokinetischen Untersuchungen darf man davon ausgehen, dass nach i.v. Gabe von Fosfomycin in üblicher Dosierung die Gewebkonzentrationen deutlich über den MHK-Werten der klinisch relevanten Pathogene liegen (Wittmann DH, 1980; Meißner A, 1989).

Möglicherweise ist auch die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Fosfomycin und Hydroxylapatit dafür verantwortlich, dass die Konzentrationen von Fosfomycin im Knochen höher sind als bei anderen Antibiotika (Wittmann DH, 1980).

Bei akuter hämatogener Osteomyelitis sollte die intravenöse Behandlung über 5 - 14 Tage erfolgen, gefolgt von 2 - 4 Wochen oraler Therapie. Bei chronischen Verlaufsformen ist eine bis zu 6 Wochen lange parenterale Therapie notwendig, auch die anschließende orale Behandlung muss oft wesentlich länger (6 - 12 Monate) andauern (Janata O, 2000).

In einer prospektiven klinischen Studie an 60 Patienten mit posttraumatischer Osteomyelitis wurden nach einer präoperativen Initialdosis von 10 g dreimal 5 g Fosfomycin pro Tag verabreicht, bis die Entzündungsparameter zumindest drei Tage lang nachweislich zurückgegangen waren. Die durchschnittliche Behandlung dauerte 13,9 Tage (5 - 28 Tage). Die Patienten waren schon zuvor mit bis zu 12 Antibiotika ( $\bar{\Delta}$  3,1) behandelt worden. Die gemessenen Knochenkonzentrationen lagen weit über den MHK-Werten der nachgewiesenen Pathogene. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 7 - 53 Monaten ( $\bar{\Delta}$  37 Monaten) wurde in nur 26,4 % ein unbefriedigendes Therapieergebnis gefunden (Meißner A, 1989).

Die rezidivierende posttraumatische oder postoperative Osteitis ist eine Krankheit mit oft unbefriedigenden therapeutischen Resultaten. In einer Studie an 55 Patienten wurde neben der operativen Sanierung eine antibiotische Behandlung mit 2- 3 x 5 g Fosfomycin durchgeführt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer dieser Patienten betrug zum Zeitpunkt der Inklusion in die Studie bereits durchschnittlich 3,3 Jahre, alle waren bereits mehrfach erfolglos vorbehandelt. Nach zweiwöchiger Therapie waren bei 89 % der Patienten die Kulturen steril. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 1,5 Jahren entwickelte sich bei nur 12,7 % der mit Fosfomycin behandelten Patienten ein Rezidiv, im Vergleich dazu lag die Rezidivrate bei Patienten mit Behandlungsschemata ohne Fosfomycin doppelt so hoch, bei 24 % (Roth B, 1987).

Fosfomycin eignet sich auch sehr gut zur Initialtherapie bei pädiatrischen Knochen- und Gelenksinfektionen. In einer prospektiven Studie an 23 Kindern wurde die Behandlung mit Cefotaxim (100 mg/kg/Tag) in Kombination mit Fosfomycin (100 mg/kg/Tag) begonnen. Alle Kinder konnten nach einer etwa 15-tägigen parenteralen Behandlung als klinisch geheilt bezeichnet werden (Badelon O, 1988). In einer Vergleichsstudie an 103 Kindern mit akuter hämatogener Osteomyelitis benötigten Kinder, die mit Fosfomycin als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie behandelt wurden, die parenterale Antibiotikatherapie über einen signifikant kürzeren Zeitraum. Auch in dieser rezenten Untersuchung war *Staphylococcus aureus* das am häufigsten isolierte Pathogen, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken (Corti N, 2003). Laut einer 2004 erschienenen

Publikation könnte auch mit Fosfomycin bzw. Vancomycin angereichertes Hydroxylapatit eine interessante Möglichkeit zur adjuvanten Lokalthherapie bieten (Buranapanitkit B, 2004).

## **ZNS-Infektionen**

Fosfomycin ist für die Behandlung von Infekten des zentralen Nervensystems gut geeignet, da es gegen die wichtigsten Erreger wirksam ist, mit anderen hier einsetzbaren Antibiotika deutliche Synergien zeigt und, sowohl bei entzündeten als auch bei mäßig entzündeten Meningen, sehr gut die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Dadurch werden im ZNS für einen ausreichend langen Zeitraum die nötigen Konzentrationen für eine verlässliche Eradikation erreicht (Pfeifer G, 1985; Friedrich H, 1987). Es konnte auch bewiesen werden, dass unter Steady-state-Bedingungen (3 x 8 g Fosfomycin/Tag) die MHK-Werte der wichtigsten Erreger lange genug und hoch genug überschritten werden, um eine verlässliche Wirkung zu ermöglichen (Pfausler B, 2004). Im Gegensatz zu vielen anderen Antibiotika gelangt Fosfomycin sogar bei intakten Hirnhäuten - wenn auch in einem geringeren Umfang als bei entzündeten Meningen - in relevanten Mengen durch die Blut-Hirn-Schranke (Oellers B, 1981).

Die Behandlungsstrategie bei intrakraniellen und spinalen Abszessbildungen wird mitunter kontroversiell diskutiert. Zur Auswahl stehen die neurochirurgische Intervention, eine externe Drainage und/oder eine antimikrobielle Chemotherapie. Die Applikation von zweimal täglich 8 g Fosfomycin, meist in Kombination mit einem Cephalosporin der 3. bzw. 4. Generation und/oder Metronidazol, hat sich bei diesen Indikationen bewährt (Tritthart H, 1987). Auch in einer retrospektiven Untersuchung von Patienten mit posttraumatischen intrakraniellen Abszessen und Empyemen wurde Fosfomycin mit Erfolg eingesetzt (Trummer M, 1999).

Infektionen von Liquorableitungssystemen stellen eine gefürchtete Komplikation dar. Die Behandlung ist schwierig, da es sich bei den Erregern einer Shunt-Infektion meist um nosokomiale Pathogene handelt und manche Erreger, wie Koagulase-positive und -negative Staphylokokken sowie Enterokokken, nur eine geringe entzündliche Veränderung der Blut-Hirn-Schranke bewirken. Aus diesem Grund ist die Penetration vieler Antibiotika (vor allem von Betalaktamen, Vancomycin, Aminoglykosiden) deutlich geringer als bei Infektionen mit akuter Meningitis. Fosfomycin ist eines der wenigen Antibiotika, die auch bei intakten Meningen in einer ausreichend antimikrobiell wirksamen Menge in das ZNS penetrieren. Als Dosis von Fosfomycin werden 200 mg/kg KG, als Kombinationspartner ein Cephalosporin der dritten Generation, bzw. Vancomycin, Imipenem/Cilastatin oder eventuell Rifampicin empfohlen (Guggenbichler JP, 1996; Guggenbichler JP, 1998).

## **Zystische Fibrose**

Die meisten Patienten mit zystischer Fibrose werden von *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen kolonisiert, was sich negativ auf die Prognose auswirkt. Dieser Erreger ist zu einem großen Teil für Morbidität und Mortalität der Patienten mit zystischer Fibrose verantwortlich. Die Behandlung wird noch durch die Tatsache erschwert, dass die meisten dieser *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme bereits gegen eine Reihe von Antibiotika Resistenzen entwickelt haben.

Fosfomycin penetriert nicht nur sehr gut in das Lungengewebe, es sind infolge seines speziellen Wirkmechanismus auch keine Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika, die bereits zur Therapie dieser bakteriellen Infekte verwendet wurden, zu befürchten. Bei zystischer Fibrose bietet sich vor allem eine Kombination mit Meropenem oder

Ciprofloxacin an. Die Kombination von Ciprofloxacin (oral) und Fosfomycin (i.v.) zeigte gegen *Pseudomonas aeruginosa* in 60 % der Fälle eine synergistische, in 40 % eine additive Wirkung (Figueredo VM, 1988). Da es sich bei den Infektionen im Rahmen der zystischen Fibrose um rezidivierende Exazerbationen handelt, ist der klinische Erfolg einer antimikrobiellen Therapie mitunter schwer abschätzbar und wird von einer Reihe anderer Faktoren mitentschieden. In einer Studie an 86 Patienten mit zystischer Fibrose fiel jedoch auf, dass die Patienten subjektiv eine deutliche Besserung durch die Gabe von Fosfomycin spürten (Meyer H, 1987). Bei 15 an zystischer Fibrose leidenden Patienten wurden im Rahmen einer Studie 30 Exazerbationen mit Fosfomycin in Kombination mit verschiedenen anderen Antibiotika behandelt. Eine Behandlung dauerte im Durchschnitt 16,6 Tage, pro Patienten erfolgten etwa 2 Therapiezyklen. Durch diese Therapie konnte eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Besserung der FEV<sub>1</sub>-Werte erreicht werden (Mirakhur A, 2003).

### **Pleuraempyem, Lungenabszess**

Fosfomycin ist für die Behandlung komplizierter Lungeninfektionen sehr gut geeignet, da es in hohen Konzentrationen in das Lungengewebe penetriert (Adam D, 1981).

In einer Studie wurde Patienten mit bisher erfolglos behandelten Pneumonien und Lungenabszessen Fosfomycin in Kombination mit einem Cephalosporin verabreicht. Mit dieser Therapie konnte eine Heilungsrate von 70 % erreicht werden (Shimada K, 1994).

### **Dosierung**

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien: Frühgeborene und Säuglinge bis 1 Jahr (bis 10 kg) erhalten täglich 100 - 200 mg/kg Körpergewicht, im Ausnahmefall ist eine Tagesdosis von 400 mg/kg möglich. Kinder von 1 bis 12 Jahren (10 - 38 kg) bekommen 4 bis 8 g/Tag, Erwachsene bis 16 g/Tag. Aufgrund der hervorragenden Verträglichkeit und der minimalen Toxizität ist bei schweren Infektionen eine kurzfristige Erhöhung der Dosis möglich. Es hat sich bei der Therapie von schweren Infektionen bei Erwachsenen auch eine Tagesdosis von 24 g (täglich 3-mal 8 g) bewährt.

Bei Niereninsuffizienz ist die Dosierung entsprechend zu reduzieren. Eine Kreatinin-Clearance von bis zu 60 ml/min macht noch keine Anpassung erforderlich. Bei einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf 40 ml/min und darunter ist eine Dosisreduktion angezeigt (Tabelle 6) (Fachinformation, 2005).

Dinatrium-Fosfomycin soll als Kurzzeitinfusion (4 g über etwa 30 Minuten, 8 g über etwa 60 Minuten) verabreicht werden. Die Tagesdosis richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten bzw. der Empfindlichkeit der Erreger und wird auf 2 oder 3 gleiche Gaben aufgeteilt, die in 8-oder 12-stündigen Intervallen infundiert werden.

**Tabelle 6:** Dosierungsempfehlungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>glomeruläre Filtrationsrate</b>	<b>Anteil der Normdosis</b>
40 - 20 ml/min	80 - 60 %
20 - 10 ml/min	60 - 40 %
unter 10 ml/min	40 - 10 %

## **Toxizität und Verträglichkeit**

Fosfomycin wird als beinahe atoxisch beschrieben. Für das Dinatrium-Salz wurden bei Mäusen i.v. LD<sub>50</sub>-Werte von 1,1 g/kg Körpergewicht beschrieben, der i.v. LD<sub>50</sub>-Wert liegt bei Hunden sogar bei 3 g/kg (Fromtling RA, 1987).

## **Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen**

Fosfomycin gilt im Allgemeinen als sehr gut verträglich. Selten werden allergische Reaktionen in Form von Hautausschlägen beschrieben, mitunter kommt es zum Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden (wie Geschmacksirritationen, Übelkeit, Diarrhö), Kopfschmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Sehstörungen und Thrombophlebitis. Es kann zu einer vorübergehenden Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen kommen. Eine Venenreizung ist bei i.v.-Gabe möglich, bei intramuskulärer Verabreichung kann es zu lokalen Schmerzen kommen.

Da mit einem Gramm Fosfomycin (entspricht 1,32 g Dinatrium-Fosfomycin) 14,5 mmol Natrium zugeführt werden, sollte vor allem bei höheren Dosierungen, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung und sekundärem Hyperaldosteronismus, auf die starke Natriumbelastung geachtet und die Seruelektrolyte entsprechend kontrolliert werden. Dabei kann sekundär auch die Kaliumausscheidung erhöht und eine Kaliumsubstitution nötig sein (Fachinformation, 2005; Simon C, 1997).

## **Schwangerschaft und Stillperiode**

Bisher wurden auch bei Langzeitstudien an Kaninchen und Mäusen keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung gefunden, bzw. gibt es auch keine Berichte, die auf teratogene Effekte beim Menschen rückschließen lassen (Fromtling RA, 1987). Aus Gründen der Vorsicht gibt es aber die Empfehlung, Fosfomycin in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation einzusetzen. Nach Verabreichung von Fosfomycin wurden auch geringe Mengen in der Muttermilch gefunden (Fachinformation, 2005).

## **Literatur:**

Achatzy R, Daschner F, Pittlik N, Bartels F. Penetration of Fosfomycin into heart valves, subcutaneous and muscle tissue of patients undergoing open heart surgery. New aspects for treatment with fosfomycin 1987, ed. Guggenbichler JP, Springer Verlag Wien.

Adam D, Ritscher R. Konzentrationen von Fosfomycin in Serum und Lungengewebe. Münch Med Wschr 1981;123 (21): 893-5.

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

Andrews JM, Baquero E, Beltran JM, Canton E, Crokaert F, Gobernado M et al. International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomycin. J Antimicrob Chemother 1983 ;12:357-61.

Aoyagi S, Kawara T, Mizoguchi T, Ando E, Yanai T, Yamamoto E et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis following patch closure of a ventricular septal defect: report of a case. Surg Today 1994;24:644-7.

Arca P, Hardisson C, Suarez JE. Purification of a glutathione S-transferase that mediates fosfomycin resistance in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:844-8.

- Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:393-9.
- Badelon O, Bingen E, Sauzeau C, Lambert-Zechovsky N, de Ribier A, Bensahel H. Choice of first-line antibiotic therapy in the treatment of bone and joint infections in children. *Pathol Biol (Paris)* 1988;36:746-9.
- Barakett V, Lesage D, Delisle F, Burghoffer B, Richard G, Vergez P et al. Synergy of cefotaxime and fosfomycin against penicillin-resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:105-9.
- Bauernfeind A, Wittmann DH. Retention von Fosfomycin im anorganischen Knochen-Hydroxylapatit. 1983;In: Spitzky KH, Adam D (Hrsg.) Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum. Pmi-pharm & medical inform VerlagsGmbH, Frankfurt-Zürich: 134-8.
- Bauernfeind A. Perspectives of antibiotic therapy in cystic fibrosis by meropenem and combinations of meropenem with other antibiotics. 9th annual North American Cystic Fibrosis Conference. Dallas, October 12-15, 1995. *Pediatr Pulmonol* 1995; 12 (Suppl): Abstract 241.
- Bergan T, Thorsteinsson SB, Albini E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy* 1993; 39:297-301.
- Bergan T. Pharmacokinetic comparison between fosfomycin and other phosphonic acid derivatives. *Chemotherapy* 1990; 36 Suppl 1:0-18.
- Blacky A, Makristathis A, Apfalter P, Willinger B, Rotter ML, Hirschl AM. In vitro activity of fosfomycin alone and in combination with amoxicillin, clarithromycin and metronidazole against *Helicobacter pylori* compared with combined clarithromycin and metronidazole. *J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; published online: 16 April 2005.
- Buranapanitkit B, Srinilta V, Ingvinga N, Oungbho K, Geater A, Ovatlarnporn C. The efficacy of a hydroxyapatite composite as a biodegradable antibiotic delivery system. *Clin Orthop* 2004; 244-52.
- Chavanet P, Peyrard N, Pechinot A, Buisson M, Duong M, Neuwirth C et al. In vivo activity and pharmacodynamics of amoxicillin in combination with fosfomycin in fibrin clots infected with highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2062-66.
- Chin NX, Neu NM, Neu HC. Synergy of fosfomycin with betalactam antibiotics against staphylococci and aerobic gram-negative bacilli. *Drugs Exp Clin Res* 1986;12:943-7.
- Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003;88:512-6.
- Del Valle O, Trincado P, Martin MT, Gomez E, Cano A, Vindel A. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* phagotype 95 in the Hospitales Vall d'Hebron of Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:498-505.
- Fachinformation Fosfomycin "Sandoz", 1 g i.v.-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung, Zulassungsnummer: 17.307. Austria Codex 2005
- Figueredo VM, Neu HC. Synergy of ciprofloxacin with fosfomycin in vitro against *Pseudomonas* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:41-50.
- Foltz EL, Wallick H, Rosenblum C. Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 322-6.
- Forestier F, Salvanet-Bouccara A, Leveques D, Junes P, Rakotondrainy C, Dublanchet A et al. Ocular penetration kinetics of fosfomycin administered as a one-hour infusion. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:137-42.
- Friedrich H, Engel E, Potel J. Fosfomycinspiegel im Liquor bei Patienten mit und ohne Meningitis. *Immun Infekt* 1987;15:98-102.
- Fromtling RA. Fosfomycin (MK-0955): an overview. *Drugs of Today* 1987; 23:151-6.
- Frossard M, Joukhadar C, Erovic BM, Dittrich P, Mrass PE, Van Houte M et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2728-32.
- Georgopoulos A, Bezecny P, Buxbaum A, Graninger W. Aktivität von Fosfomycin in Kombination mit Ampicillin, Gentamicin, Moxifloxacin, Vancomycin und Teicoplanin gegenüber Enterokokken mittels Bioscreen-C-Analyser. *Antibiotika Monitor* 2000; XVI, 5/6: 80-84.
- Gobernado M. Fosfomycin. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:15-40.

- Graninger W, Leitha T, Havel M, Georgopoulos A. In vitro activity of fosfomycin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection* 1984;12:293-5.
- Graninger W. Die Infektion beim diabetischen Fuß. *Antibiotika Monitor* 2000; XVI:12-6.
- Greenwood D, Coyle S, Andrew J. The trometamol salt of fosfomycin: microbiological evaluation. *Eur Urol* 1987;13 Suppl 1:69-75.
- Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:209-17.
- Grimm H. In vitro investigations with fosfomycin on Mueller-Hinton agar with and without glucose-6-phosphate. *Infection* 1979;7:256-9.
- Guggenbichler JP, Menardi G, Hager J. Antimicrobial therapy of bacterial meningitis in premature- and newborn infants and shunt infections. In: *New aspects for treatment with fosfomycin, 1987*, ed. Guggenbichler JP, Springer Verlag Wien: 41-57.
- Guggenbichler JP, Bonatti H, Rottensteiner F. Resistance of intracellular killing of *Staphylococci* by macrophages as new pathophysiologic concept of acute hematogenous osteomyelitis in children and therapeutic consequences. In: *New aspects for treatment with Fosfomycin*. Springer Verlag Wien-NewYork 1987.
- Guggenbichler JP, Böswald M. Infektionen von Liquordrainagen. *Antibiotika Monitor* 1996;tom XII (6): 154-6.
- Guggenbichler JP. Die Behandlung von Infektionen von Ventrikel-Ableitungssystemen. Workshop ZNS-Infektionen, österr. Gesellschaft für Chemotherapie und Universitätsklinik für Neurochirurgie, Graz, 1998.
- Haag R, Hölzelberger R, Rienhoff E, Bartels F, Meissner A. Experimentelle Untersuchungen und Überlegungen zur Verteilung und zur verzögerten Freisetzung von Fosfomycin aus Knochengewebe. *Z antimikrob antineoplast Chemother* 1989;7:3-10.
- Haag R. Vergleichende therapeutische Wirksamkeit bei experimentellen *Staphylococcus aureus*-Infektionen und Einfluss von pH-Wert und Sauerstoff auf die In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin. *Berichtsband der Fosfomycin Arbeitstagung, Hinterzarten 1984*; pmi-Verlag Frankfurt/Main: 37-40.
- Hamilton-Miller JM. In vitro activity of fosfomycin against 'problem' gram-positive cocci. *Microbios* 1992;71:95-103.
- Hara T, Araake M, Tsuruoka T, Watabe H. [Antimicrobial activity of fosfomycin against beta-lactamase-producing methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococci]. *Jpn J Antibiot* 2003;56:142-7.
- Hirt SW, Alken A, Muller H, Haverich A, Vomel W. Perioperative preventive antibiotic treatment with fosfomycin in heart surgery: serum kinetics in extracorporeal circulation and determination of concentration in heart valve tissue. *Z Kardiol* 1990;79:615-20.
- Höger PH. Influence of intracellularly active antibiotics (Fosfomycin, Rifampicin, Sulfamethoxazole, Trimethoprim) on normal neutrophil function in vitro. In: *New aspects for treatment with Fosfomycin, 1987*; ed: Guggenbichler JP, Springer Verlag: 19-33.
- Inouye S, Watanabe T, Tsuruoka T, Kitasato I. An increase in the antimicrobial activity in vitro of fosfomycin under anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:657-66.
- Iwantscheff A. In vitro activity of fosfomycin against different *Staphylococcus* species. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:379-81.
- Janata O. Knocheninfektionen - Übersicht. Symposium: Gram-positive Infektionen - eine Herausforderung für Mikrobiologie und Klinik, Linz 4.-5. Juli 2000.
- Joukhadar C, Klein N, Dittrich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K et al. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1247-52.
- Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974;235:364-86.
- Kuhnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection* 1987;15:422-4.
- Kumon H, Ono N, Iida M, Nickel JC. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas*

- aeruginosa growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1038-44.
- Lebreton P, Vergnaud M, Zerr C, Nigam M, Kaladji C, Quesnel J. Antibiotic prophylaxis using a combination of pefloxacin and fosfomycin in heart surgery with CEC (extracorporeal circulation) in patients allergic to betalactams. *Cah Anesthesiol* 1989;37:77-87.
- Legat FJ, Maier A, Dittrich P, Zenahlik P, Kern T, Nuhsbaumer S et al. Penetration of fosfomycin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47 :371-4.
- Llaneza J, Villar CJ, Salas JA, Suarez JE, Mendoza MC, Hardisson C. Plasmid-mediated fosfomycin resistance is due to enzymatic modification of the antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:163-4.
- Maier A, Legat E, Dittrich P, Schintler M, Tomaselli F, Koch H, Müller M, Smolle-Jüttner FM. Interstitieller Konzentrationsverlauf von Fosfomycin bei Patienten mit schwerer Weichteilinfektion - erste Mikrodialyse-Ergebnisse. *Antibiotika Monitor* 2000; XVI:8-11.
- Maier A. Multimodale Therapie bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen. Symposium: Gram-positive Infektionen - eine Herausforderung für Mikrobiologie und Klinik, Linz 4.-5. Juli 2000.
- Meißner A, Haag R, Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989;17:146-51.
- Meyer H. Fosfomycin in cystic fibrosis. In: *New aspects for treatment with fosfomycin*, 1987, ed. Guggenbichler JP, Springer Verlag Wien: 110-8.
- Mirakhor A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:19-24.
- Monden K, Ando E, Iida M, Kumon H. Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *J Infect Chemother* 2002;8:218-26.
- Müller M. Messung der Penetration von Antibiotika in das Weichteilgewebe mittels Mikrodialyse - Ergebnisse mit Fosfomycin. Symposium: Gram-positive Infektionen - eine Herausforderung für Mikrobiologie und Klinik, Linz 4.-5. Juli 2000.
- Neu HC. Fosfomycin trometamol - management of lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990;36 Suppl 1:53-55.
- Oellers B, Bethke RO, Fabricius K, Müller O, Untersuchungen zur Liquorgängigkeit von Fosfomycin. *Therapiewoche* 1981;31:5855-7.
- Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother* 2002;8:37-42.
- 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;53:848-52.
- Pfeifer G et al. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of Fosfomycin. *Int J Clin Pharm Res* 1985; V(3): 171-4.
- Philipp W, Kofler J. [Studies of the penetrating ability of fosfomycin into the aqueous humor and vitreous body of the eye]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986;189:240-2.
- Plaue R, Müller O, Fabricius K, Oellers B. Untersuchungen über die Diffusionsrate von Fosfomycin in verschiedene menschliche Gewebe. *Therapiewoche* 1980;30:8329-33.
- Radda TM, Gnad HD, Paroussis P. Fosfomycin levels in human aqueous humor after intravenous administration. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1329-31.
- Rodriguez A, Vicente MV, Olay T. Single- and combination-antibiotic therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1444-5.
- Rodriguez A, Vicente MV, Olay T. Experimental endocarditis and fosfomycin. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:55-62.
- Roth B, Mattarelli G, Bartels F. Fosfomycin in the treatment of chronic osteitis. In: *New aspects for treatment with fosfomycin*, 1987, ed. Guggenbichler JP, Springer Verlag Wien:67-72.
- Scholz H, Mehl M, Seifert H, Grabein B. In-vitro-Aktivität von Fosfomycin und 4 weiteren Antibiotika gegen

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)-Isolate aus drei Regionen Deutschlands. 7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, 2003, Berlin.

Shimada K, Kudoh S, Hayashi I, Shishido H, Fukuchi Y, Suzuki H et al. [Clinical usefulness of the combined empirical therapy with flomoxef and fosfomycin for intractable respiratory tract infections. With a background of increasing MRSA incidence]. Jpn J Antibiot 1994;47:1299-304.

Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 9. Auflage 1997 Schattauer Verlag.

Stengel D, Görzer E, Schintler M, Legat FJ, Amann W, Pieber T, Ekkernkamp A, Graninger W. Second-line treatment of limb-threatening diabetic foot infections with intravenous fosfomycin. Journal of Chemotherapy 2005; in print.

Stöckl B, Schmutzhard E. Antimikrobielle Therapie der Spondylodiszitis - Überlegungen zur Optimierung. Chemotherapie Journal 2005;14:11-15.

Tessier F, Quentin C. In vitro activity of fosfomycin combined with ceftazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:159-62.

Trautmann M, Meincke C, Vogt K, Ruhnke M, Lajous-Petter AM. Intracellular bactericidal activity of fosfomycin against staphylococci: a comparison with other antibiotics. Infection 1992;20:350-4.

Tritthart H. Fosfomycin in cerebral and spinal abscesses. In: New aspects for treatment with fosfomycin, 1987, ed. Guggenbichler JP, Springer Verlag Wien: 58-66.

Trummer M, Eustacchio S, Unger F. Prognose und Therapie posttraumatischer intrakranieller Abszesse und Empyeme. Acta Chir Austriaca 1999; I:32-5.

Ullmann U. Synergism between ciprofloxacin and fosfomycin in vitro. Infection 1987;15:264.

Vömel W, Abshagen U, Betzien G, Haag R, Hoffmann R. Zur Humanpharmakokinetik und antibakteriellen In-vitro-Aktivität von Fosfomycin. Der Krankenhausarzt 1981;54:771-90.

Vömel W. Bakteriologische und pharmakokinetische Grundlagen der klinischen Anwendung von Fosfomycin. in: Linzenmeier G.(Hrsgb.) Aktuelle Aspekte zur bakteriologischen Resistenzbestimmung und Resistenzsituation. 1982 Vieweg Verlag.

Wildling E, et al. Fosfomycin, eine therapeutische Alternative bei schwer zu behandelnden Infektionen. Antibiotika Monitor 1992: tomVIII (4):87-92.

Wittmann DH. Chemotherapeutic principles of difficult-to-treat infections in surgery: II. Bone and joint infections. Infection 1980; 8 (6): 330-3.

Wurm G. Postoperative Spondylodiszitis. Symposium: Gram-positive Infektionen - eine Herausforderung für Mikrobiologie und Klinik, Linz 4.-5. Juli 2000.

Zeitlinger MA, Marsik C, Georgopoulos A, Muller M, Heinz G, Joukhadar C. Target site bacterial killing of ceftiofame and fosfomycin in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2003;21:562-7.

#### **Anschrift des Verfassers:**

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: [wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at](mailto:wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at)

[zurück zum Inhalt](#)

---

# Intravenöse Fosfomycin-Therapie bei schweren diabetischen Fußinfektionen

---

D. Stengel 1, W. Graninger 2

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

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

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

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

---



- **Schlüsselwörter**
  - **Zusammenfassung**
  - **Key-words**
  - **Summary**
  - **Einleitung**
  - **Material und Methoden**
  - **Ergebnisse**
  - **Diskussion**
  - **Literatur**
- 

## 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 eine multizentrische Anwendungsbeobachtung wurden 35 Männer und 17 Frauen (mittleres Alter  $63 \pm 8$  Jahre) mit schweren diabetischen Fußinfektionen und Knochenbeteiligung (d.h. Stadium 38 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 healthcare; 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

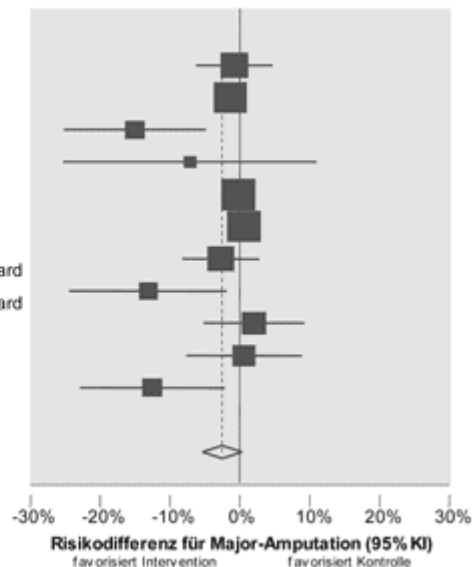
In den Industrienationen werden 80 % aller Majoramputationen der unteren Extremitäten durch diabetische Komplikationen wie Makro- und Mikroangiopathien sowie Neuropathien [1]. Ausgangspunkt und gleichzeitig Indikator für die Extremität (und potenziell das Leben) gefährdende Komplikationen ist das Fußulkus, das sich bei Missachtung oder inadäquater Behandlung rasch zu einer aggressiven, destruierenden 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 (€ 12.257,95 % KI € 7.672 - 19.126) diejenigen nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle zusammen [2]. Leider sind Maßnahmen der primären Prävention nicht so wirksam, wie gemeinhin angenommen wird. Abbildung 1 fasst die verfügbaren Daten aus randomisierten und Kohortenstudien zusammen (Literatur bei den Verfassern).

**Abbildung 1:** Quantitative Synthese der Daten zur Primärprävention von Amputationen bei diabetischen Fußsyndromen. DL = DerSimonian und 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).

Bloomgarden 1987	RCT	Schulung vs Standard
Malone 1989	RCT	Intensive vs kurze Schulung
Litzelman 1993	RCT	Komplexe Intervention vs Standard
Faglia 1998	Kohorte	Fußzentrum vs Kontrolle
McCabe 1998	RCT?	Fußschutz-Programm vs Kontrolle
Hämäläinen 1998	RCT	Intensivierte Fußpflege vs Standard
Dargis 1999	Kohorte	Multidisziplinäre Intervention vs Standard
McMurray 2002	RCT?	Multidisziplinäre Intervention vs Standard
Plank 2003	RCT	Intensivierte Fußpflege vs Standard
Benotmane 2004	Kohorte	Ärzt Schulung vs Kontrolle
Karacok 2004	Kohorte	Fußzentrum vs Kontrolle

DL random effects  
 Chi<sup>2</sup>-Test auf Heterogenität: p<0,001  
 Test auf RD=0: p=0,083



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.

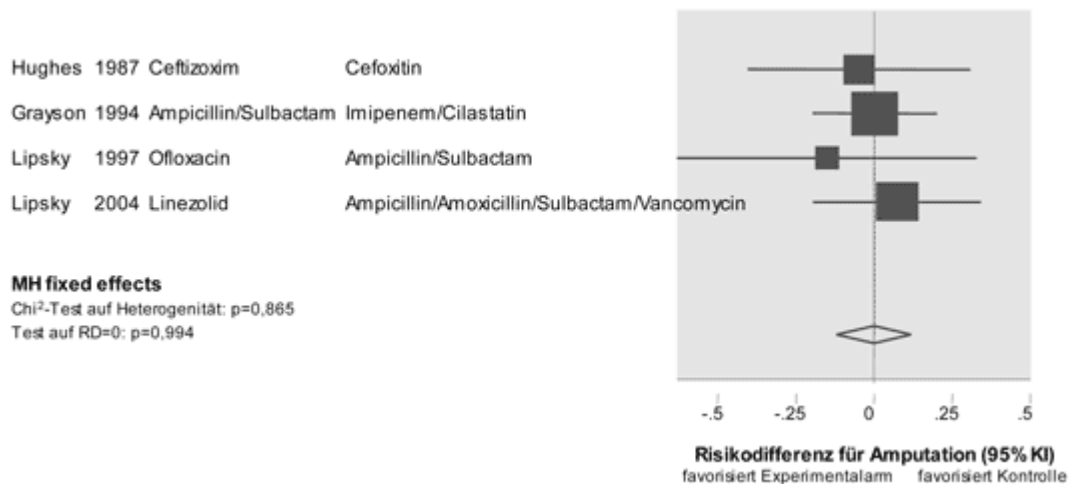
Mit der Infektion des Knochens (ab Wagner-Armstrong-Stadium 3B, s. Tabelle 1) gewinnt die DFI eine neue, therapeutisch nur schwer zu beherrschende Qualität. In einer jüngeren Expertenbefragung wurde von 353 Teilnehmern im Median eine Versagerquote von 18 % toleriert. Über 60 % der Experten sahen 20 %, ein Drittel selbst 30 % als klinisch und wissenschaftlich akzeptabel an [3]. Der therapeutische Nihilismus wird durch die zunehmende Verbreitung polyresistenter Bakterien, insb. jedoch Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) spec. noch verstärkt.

**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

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).

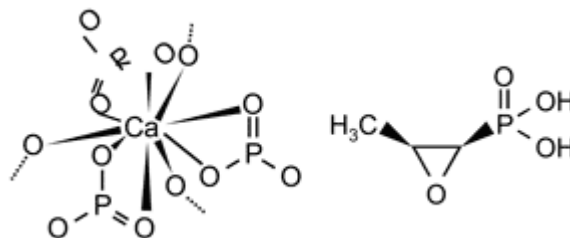
**Abbildung 2:** Quantitative Synthese der Daten zur Sekundärprävention von Amputationen bei diabetischen Fußsyndromen. MH = Mantel-Haenszel



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).

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



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 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 beobachteten 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 Differenz. 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**

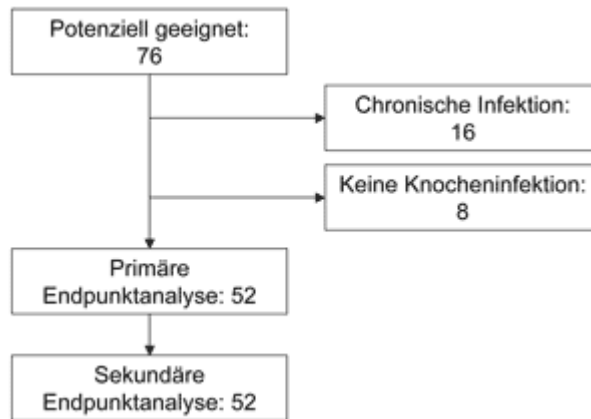
Die Auswertung erfolgte in explorativer Intention. Es wurden alle Patienten ausgewertet, die wenigstens eine Fosfomycin-Dosis erhielten. Demografische Details und Risikoprofile wurden je nach Verteilungsvoraussetzung als Mittelwerte, Mediane oder prozentuale Anteile mit adäquaten Streuungsgrößen dargestellt.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

**Abbildung 4:** Studienprofil



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. Erfolgreich vorbehandelt waren 22 Patienten. Positive bakteriologische Befunde waren bei 41 Patienten zu erheben.

**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 %)

## 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 Kombinationspartner wurden bei 41 Patienten Meropenem (n = 14), Amoxicillin/Sulbactam (n = 12), Clindamycin (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.

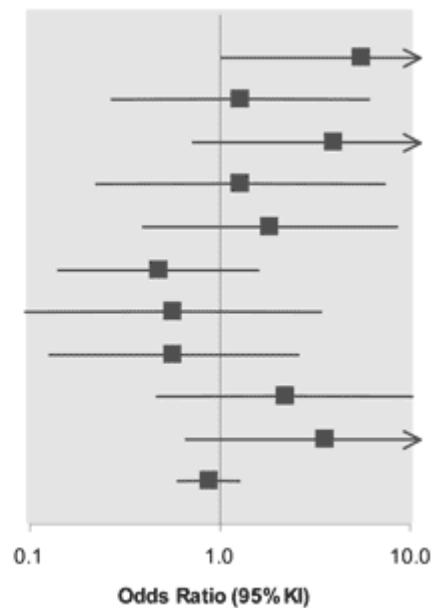
Der Erhalt einer belastungsfähigen unteren Extremität gelang in 48 von 52 Fällen (92 %, 95 % KI 81 - 98 %). Es mussten drei Oberschenkel- und einige Unterschenkelamputationen durchgeführt werden.

Vier Patienten wurden von den dokumentierenden Ärzten trotz Extremitätenerhalt 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.

Alter, >60 versus ≤60 Jahre  
 Geschlecht, männl. versus weibl.  
 Anamnesedauer, >10 versus ≤10 Jahre  
 Übergewicht, Body Mass Index >23 versus ≤23 kg/cm<sup>2</sup>  
 Art. Hypertonie  
 Nikotinabusus  
 Alkoholabusus  
 Wagner-Armstrong-Stadium 4/5 versus 3  
 Mittl. Dauer der Vorbehandlung >24 versus ≤24 Stunden  
 Mittl. Behandlungsdauer mit Fosfomycin >14 versus ≤14 Tage  
 Tgl. Fosfomycin-Dosis >12 g versus ≤12 g



## 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.

## 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 Arzneimitteln 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 Risikovariablen auf die Behandlungsergebnisse kann nur unzureichend beschrieben werden. Das Behandlungskonzept ist viel versprechend und wird in einer randomisierten Prüfung weiterverfolgt.

## **Literatur:**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Zeitlinger M.A., Marsik C., Georgopoulos A., Muller M., Heinz G., Joukhadar C.: "Target site bacterial killing of cefpirome and fosfomycin in critically ill patients." *Int. J. Antimicrob. Agents* 21 (2003) 562-567.
6. 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](mailto:stengeldirk@aol.com)

[zurück zum Inhalt](#)