

# FORTRESS-Studie

A European, multicenter, non-interventional, prospective clinical study to evaluate the clinical outcome and safety of the treatment of severely infected patients with fosfomycin i.v.

(Fosfomycin i.v. for treatment of severely infected patientss)

**International medical coordinator:** Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann

**National coordinating investigator Italy:** Prof. Mario Venditti

**National coordinating investigator UK:** Dr. Abhijit Bal

**National coordinating investigator Croatia:** Dr. Luka Bielen

**National coordinating investigator Greece:** Prof. George Dimopoulos

**Sponsor:** InfectoPharm GmbH (project leader: Dr. Thomas Borrmann)

## Interessenkonflikt:

Der Autor dieses Vortrages bekam Kongressgebühren und Reisekosten erstattet von den Firmen Astellas, Basilea, Cubist, MSD und Novartis Er erhielt Vortragshonorare von den Firmen Abbott, Accelerate, Basilea, Bayer, Correvio, InfectoPharm, MSD, Novartis, Pfizer und Thermo- Fisher Scientific.

„Bitte beachten Sie, dass im Rahmen dieses wissenschaftlichen Vortrages auch Substanzen oder Indikationen von Substanzen erwähnt werden können, die noch nicht zugelassen sind und sich aktuell noch in der klinischen Entwicklung befinden, oder Daten gezeigt werden können, die noch nicht Eingang in die von der Zulassungsbehörde geprüfte Fachinformation gefunden haben.

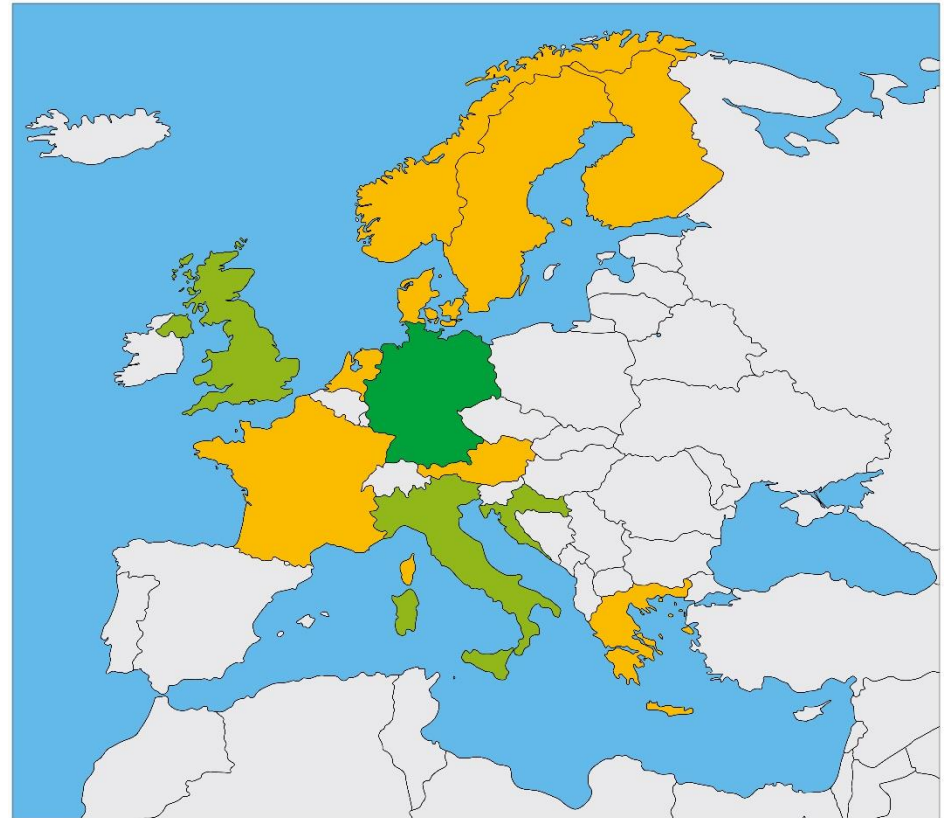
Bitte informieren Sie sich deshalb vor der Anwendung von Medikamenten, die in diesem Vortrag erwähnt werden, stets über die jeweilige aktuelle Fachinformation.“

# Rationale / Ziele der FORTRESS-Studie

- Dokumentation neuer Erkenntnisse zum indikationsübergreifenden, europaweiten Einsatz von Fosfomycin i.v.
- Länderspezifische Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Fosfomycin i.v. im jeweils behandelten Indikations- und Erregerspektrum
- Generierung strukturierter „Real-Life“-Daten aus der klinischen Routine (im Gegensatz zum in RCTs oft wenig repräsentativ selektierten Patientenkollektiv)
- Stärkung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fosfomycin i.v. durch Einsatz qualitätssichernder Standards
  - Prospektive Dokumentation
  - On-Site-Monitoring
  - Externe Datenprüfung zu allen Patienten
  - Indikations-spezifisch zugeschnittene eCRFs

# Studienrahmen

- Planung: 1.000 Patienten
- Initialer Start in Deutschland (12 Studienzentren)
- Ausweitung auf IT, UK, EL, HR, FR, AT, NL, SE, NO, FI, DK und PL mit 5-10 Studienzentren pro Land
- Geplante Studiendauer mindestens bis 2020



■ Start 2017 (Stand 11/2018: 127 Patienten rekrutiert)

■ Start 2018

■ Start geplant 2019

# Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien

## Einschlusskriterien

- Patienten  $\geq 18$  Jahre
- Behandlung mit intravenösem Fosfomycin gemäß nationaler Fachinformation
- Indikationen, soweit von der national gültigen Fachinformation abgedeckt:
  - Osteomyelitis
  - cUTI
  - HAP/VAP
  - Bakterielle Meningitis/ZNS-Infektionen
  - Bakteriämie/Sepsis
  - Haut- und Weichteilinfektionen\*
  - Endokarditis\*
  - Andere Infektionen\* \*Länder-abhängig
- Schriftliche Einverständniserklärung

## Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Patienten mit Klinik-seitiger DNR-Anordnung
- Terminal erkrankte Patienten
- Palliativer Behandlungsansatz
- Versagen von  $> 3$  der folgenden Organsysteme: Respiratorisches System, Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Leber, Gerinnungssystem, Niere
- Fosfomycin-Einsatz als  $\geq 4$ . Linie
- Manifeste HIV-Erkrankung (AIDS)
- Dokumentierte Infektion mit Pilz-/ Mykobakterien-Beteiligung

# Zielkriterien

## Primäres Zielkriterium

- Anteil der Patienten mit Therapieerfolg (klinische Besserung/Heilung) zum Zeitpunkt „End of fosfomycin treatment“ (EOT)
- „Klinische Heilung“ erfordert
  - keine Symptome mehr nachweisbar **und**
  - mikrobiologische Eradikation bzw. keine weitere antibiotische Therapie der dokumentierten Infektion mehr erforderlich
- „Klinische Besserung“ erfordert
  - Verminderung der Symptome **und**
  - mikrobiologische Eradikation bzw. keine weitere antibiotische Therapie der dokumentierten Infektion mehr erforderlich

## Sekundäre Zielkriterien

### Wirksamkeit:

- Mikrobiol. Eradikation
- Therapieerfolg
- Klinische Heilung
- Klinische Besserung

- jeweils zu den Zeitpunkten:
- Initial response
  - EOT
  - TOC (Test of cure)
  - Follow-up

### Sicherheit:

- Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Plasmaspiegel
- AEs/SAEs, ADRs/SADRs, Todesfälle
- Abbrecher aufgrund Therapieversagens/AEs

# Ablauf der Dokumentation / erhobene Daten

**Baseline**

**Initial Response**

**EOT**

**TOC**

**Follow-up**

Start Fosfomycin  
Pat.-Einschluss  
Baseline-Daten

Wirksamkeit  
Sicherheit

Ende Fosfomycin  
Wirksamkeit  
Sicherheit

Wirksamkeit  
Sicherheit

Wirksamkeit  
Sicherheit

# Interim-Datenauswertung

## **Patientenkollektiv – alle Indikationen:**

- 92 Patienten mit abgeschlossener Dokumentation (→ Baseline-Kollektiv)
  - davon 81 ohne Nachweis einer Pilzinfektion/-besiedlung (→ Zielkriterien zur Wirksamkeit)

## **Patientenkollektiv – Bakteriämie/Sepsis:**




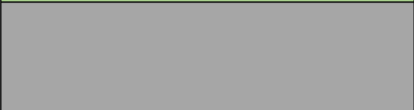
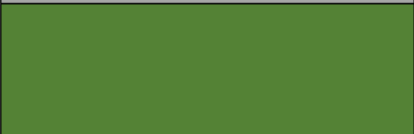
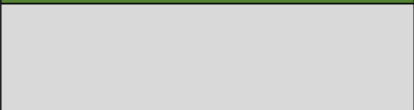


- 49 Patienten mit abgeschlossener Dokumentation (→ Baseline-Kollektiv)
  - davon 40 ohne Nachweis einer Pilzinfektion/-besiedlung (→ Zielkriterien zur Wirksamkeit)

## **Patientenkollektiv für Zielkriterien zur Sicherheit:**

- Alle in die Studie aufgenommenen Patienten mit jeweils allen berichteten unerwünschten Ereignissen (data lock point Q3: 30.09.2018)  
n = 117



# Indikationsverteilung (n = 92)

		<u>Inkl. Sepsis / Sept. Schock</u>
	Osteomyelitis (n=18)	7 / 1
	cUTI (n=10)	2 / 0
	HAP/VAP (n=12)	6 / 2
	Bakterielle Meningitis/ ZNS-Infektionen (n=10)	4 / 0
	Bakteriämie/Sepsis (n=12)	6 / 1
	SSTI (n=10)	5 / 1
	Endokarditis (n=9)	3 / 1
	Andere (n=11)	4 / 1

# Baseline-Daten (alle Indikationen)

	92 Patienten
Alter (Jahre)	63 (27-91)
Geschlecht (weiblich/männlich)	43 (47%) / 49 (53%)
Patienten auf ITS	71 (77%)
Tage auf ITS	16 (0-99)
APACHE-II score (n=16)	21 (11-36)
Creatinine Clearance (Mittelwert, n=75)	99 mL/min
CrCl ≤ 50 mL/min	25 (33%)
CrCl 51-150 mL/min	46 (61%)
CrCl > 151 mL/min	4 (5%)
Nierenersatzverfahren	13 (14%)
Sepsis (inkl. Bakteriämie)	37 (40%)
Septischer Schock (inkl. Bakteriämie)	7 (8%)
Maschinelle Beatmung	32 (35%)
I.v. antibiotische Vorbehandlung	80 (87%)

Daten sind Mittelwerte (Bereich) oder n (%).

# Mikrobiologie/Erreger

(Baseline, alle Indikationen)

	92 Patienten
Monomikrobielle Infektion	66 (72%)
Polymikrobielle Infektion	18 (20%)
Kein Erreger identifiziert	8 (9%)
Patienten mit $\geq 1$ Gram-positiven Erreger	60 (65%)
Patienten mit $\geq 1$ Gram-negativen Erreger	30 (33%)

Daten sind n (%).

Cave: Baseline-Befund nicht unbedingt vor Fosfomycin-Start bekannt, d.h. nicht zwingend = „gezielte Therapie“

# Erregerspektrum

(Baseline, alle Indikationen)

## Anzahl der Patienten mit aufgeführten Erregern

	92 Patienten
MSSA	36
MRSA	8
CoNS	12
Streptokokken	4
E. faecium	6
P. aeruginosa	6
E. coli	14
Klebsiella sp.	4
Proteus sp.	4
Enterobacter sp.	3
Andere	11

Daten sind n.

# Behandlung mit Fosfomycin i.v.

## (alle Indikationen)

	92 Patienten
Fosfomycin als	
1 <sup>st</sup> line Behandlung	18 (20%)
2 <sup>nd</sup> line Behandlung	48 (52%)
3 <sup>rd</sup> line Behandlung	25 (27%)
4 <sup>th</sup> line Behandlung <sup>‡</sup>	1 (1%)
Fosfomycin Behandlungsdauer (Tage)	14 (2-54)
„Targeted“ Fosfomycin-Tagesdosis (g)	15* (5-20)
Patienten mit Fosfomycin-Monotherapie	12 (13%)
Patienten mit Kombinationstherapie <sup>#</sup>	80 (87%)
1 antibiotischer Kombinationspartner	42 (46%)
2 antibiotische Kombinationspartner	29 (32%)
≥ 3 antibiotische Kombinationspartner	9 (10%)

Daten sind Mittelwerte bzw. Mediane\* (Bereich) oder n (%).

<sup>‡</sup>Formal Ausschlusskriterium

<sup>#</sup>Gegeben 0-1 Tage nach Fosfomycin-Start

# Zielkriterien zur Wirksamkeit

(alle Indikationen, ohne Nachweis einer Pilzinfektion/-besiedlung)

	Initial Response (n=81)	EOT (n=81)	TOC (n=81)
Therapieerfolg (inkl. mikrobiologische Eradikation)	40 (49%)	<b>61 (75%)*</b>	67 (83%)
Klinische Heilung (inkl. mikrobiologische Eradikation)	6 (7%)	23 (28%)	29 (36%)
Klinische Besserung (inkl. mikrobiologische Eradikation)	34 (42%)	38 (47%)	38 (47%)
Erfolgreiches klinisches Ansprechen <sup>#</sup>	61 (75%)	67 (83%)	71 (88%)
Mikrobiologische Eradikation	48 (59%)	68 (84%)	72 (89%)

**\*Primäres Zielkriterium**

<sup>#</sup>Keine Symptome mehr nachweisbar bzw. Verminderung der Symptome

**Subgruppen-Analyse**

**Bakteriämie/Sepsis**

# Baseline-Daten (Bakteriämie/Sepsis)

	49 Patienten
Alter (Jahre)	62 (30-91)
Geschlecht (weiblich/männlich)	22 (45%) / 27 (55%)
Patienten auf ITS	41 (84%)
Tage auf ITS	15 (0-99)
APACHE-II score (n=12)	20 (11-36)
Creatinine Clearance (Mittelwert, n=37)	92 mL/min
CrCl ≤ 50 mL/min	14 (38%)
CrCl 51-150 mL/min	21 (57%)
CrCl > 151 mL/min	2 (5%)
Nierenersatzverfahren	7 (14%)
Sepsis (inkl. Bakteriämie)	37 (76%)
Septischer Schock (inkl. Bakteriämie)	7 (14%)
Maschinelle Beatmung	24 (49%)
I.v. antibiotische Vorbehandlung	42 (86%)

Daten sind Mittelwerte (Bereich) oder n (%).



# Mikrobiologie/Erreger

## (Baseline, Bakteriämie/Sepsis)

	<b>49 Patienten</b>
Monomikrobielle Infektion	35 (71%)
Polymikrobielle Infektion	9 (18%)
Kein Erreger identifiziert	5 (10%)
Patienten mit $\geq 1$ Gram-positiven Erreger	37 (76%)
Patienten mit $\geq 1$ Gram-negativen Erreger	11 (22%)

Daten sind n (%).

Cave: Baseline-Befund nicht unbedingt vor Fosfomycin-Start bekannt, d.h. nicht zwingend = „gezielte Therapie“

# Erregerspektrum

(Baseline, Bakteriämie/Sepsis)

## Anzahl der Patienten mit aufgeführten Erregern

	49 Patienten
MSSA	24
MRSA	5
CoNS	3
Streptokokken	3
E. faecium	4
P. aeruginosa	3
E. coli	5
Klebsiella sp.	2
Proteus sp.	0
Enterobacter sp.	2
Andere	5

Daten sind n.

# Behandlung mit Fosfomycin i.v. (Bakteriämie/Sepsis)

	49 Patienten
Fosfomycin als	
1 <sup>st</sup> line Behandlung	9 (18%)
2 <sup>nd</sup> line Behandlung	27 (55%)
3 <sup>rd</sup> line Behandlung	13 (27%)
Fosfomycin Behandlungsdauer (Tage)	15 (3-54)
„Targeted“ Fosfomycin-Tagesdosis (g)	12* (6-20)
Patienten mit Fosfomycin-Monotherapie	5 (10%)
Patienten mit Kombinationstherapie <sup>#</sup>	44 (90%)
1 antibiotischer Kombinationspartner	22 (45%)
2 antibiotische Kombinationspartner	16 (33%)
≥ 3 antibiotische Kombinationspartner	6 (12%)

Daten sind Mittelwerte bzw. Mediane\* (Bereich) oder n (%).

<sup>#</sup>Gegeben 0-1 Tage nach Fosfomycin-Start

# Zielkriterien zur Wirksamkeit

(Bakteriämie/Sepsis, ohne Nachweis einer Pilzinfektion/-besiedlung)

	Initial Response (n=40)	EOT (n=40)	TOC (n=40)
Therapieerfolg (inkl. mikrobiologische Eradikation)	18 (45%)	<b>28 (70%)*</b>	31 (78%)
Klinische Heilung (inkl. mikrobiologische Eradikation)	3 (8%)	10 (25%)	13 (33%)
Klinische Besserung (inkl. mikrobiologische Eradikation)	15 (38%)	18 (45%)	18 (45%)
Erfolgreiches klinisches Ansprechen <sup>#</sup>	29 (73%)	30 (75%)	31 (78%)
Mikrobiologische Eradikation	22 (55%)	33 (83%)	35 (88%)

**\*Primäres Zielkriterium**

<sup>#</sup>Keine Symptome mehr nachweisbar bzw. Verminderung der Symptome

# **Zielkriterien zur Sicherheit**

**Zwischenergebnisse zum Stand Q3/2018  
(n=117)**

# Zielkriterien zur Sicherheit

	117 Patienten
Gesamtzahl AEs (davon SAEs)	143 (39)
Davon ADRs (davon SADR)	56 (8)
Patienten mit $\geq 1$ ADR, davon SADR	33 (28%), 7 (6%)
Patienten mit den häufigsten ADRs (n (%))*	
Hypernatriämie	17 (15%)
$\leq 150$ mmol/L	6
151-155 mmol/L	3
155-160 mmol/L	5
$> 160$ mmol/L	3
Davon führten zum Fosfomycin-Abbruch	0
Hypokaliämie	18 (15%)
$\geq 3,0$ mmol/L	9
2,5-2,9 mmol/L	7
$< 2,5$ mmol/L	2
Davon führten zum Fosfomycin-Abbruch	4
Todesfälle, davon Fosfomycin-Kausalzusammenhang	18 (15%), 0 (0%)

\*Inzidenz  $\geq 5\%$  aller Patienten

# Zusammenfassung / Ausblick

- Fosfomycin i.v. wird in Deutschland in vielen Indikationen mit breitem Erregerspektrum eingesetzt
- Fosfomycin-Einsatz häufig bei schwerkranken Patienten (77% ITS-Patienten; Ø APACHE-II Score von 21)
- Fosfomycin-Therapie in 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> line mit Schwerpunkt 2<sup>nd</sup> line, bevorzugter Einsatz in Kombinationstherapie (mediane Tagesdosis 15g, Ø Behandlungsdauer 14 Tage)
- Indikations-übergreifend hohe Wirksamkeit bei EOT/TOC mit 83%/88% erfolgreichem klinischen Ansprechen, 84%/89% mikrobiologischer Eradikation und 75%/83% Therapieerfolg (klinische Heilung/Besserung + mikrobiologische Eradikation)
- Vergleichbar hohe Wirksamkeitsraten auch in der Subgruppe „Bakteriämie/Sepsis“
- Gute Verträglichkeit von Fosfomycin i.v., Studiendaten bestätigen die klinische Erfahrung aus den vergangenen > 40 Jahren

# **PEG-Leitlinie 2018**

## **Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen**

**Leipzig, 07.12.2018**

**Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein und  
die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für  
Chemotherapie e.V.**



# PEG-Empfehlungen zur Behandlung der Sepsis bei unbekanntem Erreger 2018

<b>Infektionsherd</b>	<b>Nosokomial (+= septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)</b>
<b>Häufigste Erreger</b>	
<u>Infektionsherd unbekannt</u>	
Staphylococcus aureus	-Piperacillin / Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin
Streptococcus spp.	
Escherichia coli	-Cefepim
Enterokokken	± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin
Klebsiellen	
Pseudomonaden	-Imipenem oder Meropenem ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin

Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.

# PEG-Empfehlungen zur Behandlung der Sepsis bei unbekanntem Erreger 2018

## Infektionsherd Häufigste Erreger

### Infektionsherd Atemwege

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus

Enterobacteriaceae

Anaerobier

Pseudomonaden

## Nosokomial (+= septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)

-Ceftazidim oder Cefepim

+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin

-Piperacillin / Tazobactam

+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin

-Imipenem oder Meropenem

+ Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin

Beim septischen Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden

# PEG-Empfehlungen – Update 2018

## Empirische Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren

### Gruppe I (bis 2 Punkte)

Aminopenicillin/BLI; Cephalosporin 2/3a  
Fluorchinolon 3/4, Carbapenem Gr.2

### Gruppe II (3- 5 Punkte)

Acylaminopen./BLI; Cephalosporin 4;  
Carbapenem Gr.1

### Gruppe III (6 Punkte und mehr)

Cephalosporin 3b/4,  
Acylaminopen./BLI; Carbapenem Gr.1  
+  
Fluorchinolon 2/3 oder Aminoglykosid  
oder Fosfomycin

Risikofaktoren	Punktwert
Alter > 65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antibiotische Vorbehandlung	2
Late Onset (ab 5. Tag)	3
Respiratorpflichtig bzw. nichtinvasive Beatmung	3
Organversagen	4

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**