

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Zusammenfassung

Dies ist das neunte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung und es enthält die erste deutschsprachige S2k Leitlinie zu bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Sie umfasst Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der darin definierten Entitäten klassisches Erysipel (verursacht durch beta-hämolyisierende Streptokokken), begrenzte oberflächliche Phlegmone (*S. aureus*), schwere Phlegmone, Abszess, komplizierte Weichgewebeeinfektion, Fußinfektion bei Diabetes mellitus (sog. „diabetischer Fuß“), nekrotisierende Weichgewebeeinfektion und Bissverletzungen.

Cord Sunderkötter¹
Karsten Becker²
Christian Eckmann³
Wolfgang Graninger⁴
Peter Kujath⁵
Helmut Schöfer⁶

1 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

2 Institut für Med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

3 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine, Deutschland

4 Wien, Österreich

5 Chirurgische Klinik, Medizinische Universität Lübeck, Deutschland

6 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Deutschland

Einleitung

Bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen (HWGI) gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen. Viele nehmen ihren Ausgang von chronischen Wunden (deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter der Patienten ansteigt), andere von kleinen oberflächlichen Läsionen (Impetigo oder Fußmykose), wiederum andere von akuten Traumata oder Operationswunden.

HWGI zeigen in der klinischen Ausprägung ein breites Spektrum von oberflächlichen Pyodermien bis zur lebensbedrohlichen Myonekrose mit hoher Letalität [1]. Um die Vielfalt der Erkrankung zu gliedern, schlug 1990 der britische Mikrobiologe Kingston eine Einteilung in drei Schweregrade vor, deren maßgebliches Kriterium die

Notwendigkeit oder Dringlichkeit der chirurgischen Intervention ist [2].

Eine weitere klinische, bis vor wenigen Jahren zulassungsrelevante Definition war die der „komplizierten“ Haut-/Weichgewebeeinfektionen (engl: complicated skin and soft tissue infections, cSSTIs). Sie war gleichsam Einschlusskriterium für die klinischen Antibiotikastudien und lag nach der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vor, wenn die Notwendigkeit einer größeren chirurgischen Intervention wegen Ausbreitung bis zur Faszie (schwere Phlegmone) bestand oder mehr als 3% der Körperoberfläche befallen waren oder eine schwere Grundkrankheit oder andere Umstände vorlagen, welche ein Ansprechen der Therapie erschwerten (siehe Tabelle 1) [3].

Tabelle 1: Definition „komplizierte Haut-/Weichgewebeeinfektion“ nach FDA [5], [12], [42]

- Die Infektion erfordert eine größere chirurgische Intervention (z.B. Débridement von devitalisiertem Gewebe, Abszessdrainage, Entfernung von infektionsunterhaltenden Fremdkörpern, operativer Faszienchnitt).
- Der Infektionsprozess erfasst nachweislich auch tiefergelegenes Weichgewebe (Faszie und/oder Muskelschicht).
- Es liegt eine schwere Grundkrankheit, welche ein Ansprechen der Therapie erschwert, vor. Dies sind u.a.:
 - Diabetes mellitus
 - Bakteriämie
 - „Cellulitis“ mit Beteiligung von mehr als 3% der Körperoberfläche
 - Kortikoidtherapie (>7,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent)
 - Neutropenie (Granulozytenzahl <500/mm³)
 - Leberzirrhose (Child-Klassifikation B oder C)
 - Verbrennung (>10% der Körperoberfläche)
 - Strahlentherapie lokal oder systemisch
 - Anamnestisch bekannter Alkoholismus (über 6 Monate)
 - Organtransplantation
 - Mangelernährung
 - Immunsuppressive Therapie

Seit 2013 werden v.a. für Studien folgende Einschluss- und Verlaufskriterien von der FDA unter dem Begriff „akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen“ („acute bacterial skin and skin structure infections“) (ABSSSI) empfohlen [4], [5]. Darunter sollen „Cellulitis“ und Erysipel, Wundinfektionen und größere kutane Abszesse eingeschlossen werden, die eine Mindestausbreitung von Erythem, Schwellung und Induration bzw. Infiltration von 75 cm² haben.

Ferner ist bei HWGI zu berücksichtigen, dass es sich um eine lokale oder um eine sich diffus ausbreitende Infektion mit Allgemeinreaktion handeln kann [6]. Auch die Tiefe der Infektionen mit Ausbreitung auf das Subkutangewebe, die Faszie oder die Muskulatur muss berücksichtigt werden.

Problematisch für evidenzbasierte Empfehlungen sind die nicht deckungsgleiche Verwendung von Entitätsbegriffen in der deutschsprachigen und angelsächsischen Literatur und das Fehlen allgemein anerkannter Definitionen (siehe unten: „Cellulitis“-Begriff und neu eingeführte Definition einer „begrenzten Phlegmone“). Deshalb erörtern wir hier die von uns benutzten Definitionen, d.h. infizierte Wunde (ohne Weichgewebeeinfektion) versus Erysipel versus begrenzte Phlegmone versus schwere Phlegmone versus nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen [7], [8], [9], [10], [11].

Für schwere und komplizierte, initial kalkuliert therapierte HWGI gilt, dass bei ausbleibendem Therapieerfolg in jedem Fall eine gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen soll. Voraussetzung hierfür ist die Gewinnung von Abstrichen, Aspiraten oder, wenn gewinnbar, korrekt entnommener Gewebeproben vor Ansetzen der Antibiotika-Therapie [7], [8].

Zu den Infektionen mit überwiegend konservativer Behandlung, d.h. primär kutanen, oberflächlichen bakteriellen Infektionen gehören z.B. Impetigo contagiosa, Erysipel, begrenzte Phlegmone und Erysipeloid, mitunter auch Furunkel.

Indikationen für eine systemische Antibiotikagabe sind die diffuse Ausbreitung einer Infektion im Weichgewebe

und/oder eine infektionsbedingte Allgemeinreaktion des Körpers, wie Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, neutrophile Leukozytose und CRP-Erhöhung. Bei Fieber sollten drei Blutkultursets (jeweils aerob und anaerob) abgenommen werden.

In den Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) von 2014 wurde die Anwesenheit von ≥ 1 oder ≥ 2 Zeichen des bis dahin so gedeuteten oder bezeichneten „systemischen inflammatorischen Response Syndroms“ (SIRS) als Kriterium für mäßig starke („moderate“) oder schwere („severe“) HWGI („cellulitis“) genommen, und damit einhergehend die Entscheidung abgeleitet, ob eine und wenn, welche parenterale Therapie anzuwenden sei [12], [13]. Die entsprechenden Zeichen, d.h. Fieber $>38^\circ\text{C}$, Hypothermie ($<36^\circ\text{C}$), Leukozytose $>12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $<400/\mu\text{l}$, Tachykardie ($>90/\text{min}$) oder Tachypnoe (>24 Atemzüge/min), stellen Anzeichen einer beginnenden Sepsis dar. Nach der neuen Konsensus-Definition von 2016 wird allerdings ein SIRS-Stadium nicht mehr definiert [14]. Stattdessen wird als wegweisendes Kriterium für eine Sepsis die Organdysfunktion zugrunde gelegt, und der sogenannte „quickSOFA“ Score etabliert zur schnellen Ermittlung einer möglichen Sepsis bzw. eines erhöhten Risikos für einen ungünstigen Verlauf bei Patienten mit Verdacht auf Infektion. Er ergibt sich, wenn ≥ 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen (<http://www.qsofa.org/>) [14] (siehe Kapitel 11 [15]):

- niedriger systolischer Blutdruck (≤ 100 mmHg),
- erhöhte Atemfrequenz (≥ 22 Atemzüge pro min) oder
- veränderter mentaler Status (Glasgow-Koma-Skala <15).

Indikationen für eine parenterale (ggf. sequentielle) Antibiotika-Therapie sind allgemein:

- schwere Infektion mit ausgeprägten systemischen Zeichen oder mit Zeichen einer beginnenden Sepsis (weitere Kriterien für schwere Infektionen werden bei den jeweiligen Infektionen näher erläutert),
- kritische Lokalisation mit dem Risiko gravierender Folgen (z.B. Hand- oder Gesichtsbereich),

- Vorliegen entsprechender Komorbiditäten (z.B. Durchblutungsstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen),
- relevante Immunsuppression.

Bei vielen Antibiotika müssen die Dosisempfehlungen erhöht werden, um – insbesondere bei schwerkranken Patienten – eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen. Kritisch kranke Patienten sind in den Zulassungsstudien oft nicht eingeschlossen. Bei ihnen kommt es aber aufgrund veränderter Volumenverteilung und Clearance zu systemischen Reaktionen mit Änderungen in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Besonders Beta-Lactame sollten und können daher bei kritisch kranken Patienten v.a. initial in sehr hohen Dosen eingesetzt werden (u.a. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem) [16], [17].

Wir haben daher in Tabelle 2 sowie im Text an manchen Stellen außer den zugelassenen Dosen auch Empfehlungen für höhere Dosen angegeben. Die höheren Dosen sollen erwogen werden bei Zeichen einer Sepsis [14] oder bei Anzeichen entsprechend der ehemaligen SIRS-Definition (Fieber [Körpertemperatur >38 °C] oder Hypothermie [Körpertemperatur <36 °C], Leukozytose [Leukozyten >12.000/µl] oder Leukopenie [Leukozyten <400/µl], Tachykardie [Herzfrequenz >90/min] oder Tachypnoe [>24 Atemzüge/min]) oder bei ungenügendem Ansprechen empirisch sonst wirksamer Antibiotika.

Wir verweisen zu den Dosen bei kritisch kranken Patienten außerdem auf die Empfehlungen in Kapitel 11 [15].

Therapie ausgewählter bakterieller Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Nachfolgend sind die Empfehlungen für die parenterale Antibiotika-Therapie ausgewählter HWGI aufgeführt. Indikationen für die orale Applikation (z.B. Erysipel-Prophylaxe) werden genannt oder es wird auf die PEG-Empfehlungen zur oralen Therapie hingewiesen [9].

Empfehlungen zur kalkulierten Therapie bei Verdacht auf MRSA finden sich zusammengefasst in einem gesonderten Abschnitt.

Impetigo und Ekthym

Zur Behandlung der Impetigo und des Ekthyms, der tiefen und ulzerierenden Form der Impetigo, ist keine parenterale Antibiotikagabe erforderlich.

Furunkel und Karbunkel

Der häufigste Erreger ist *Staphylococcus aureus*. Vielfach in den USA, aber auch in Deutschland können diese durch PVL-positive MSSA bzw. MRSA (in der Regel sog. „Community-acquired MRSA“ [CA-MRSA]) verursacht werden. Furunkel und Karbunkel sollten inzidiert werden, wenn sie genügend abszediert („gereift“) sind [18]. Die Reifung kann durch ichthyolhaltige Zugsalben oder warme

feuchte Umschläge gefördert werden (Expertenmeinung). Wenn das umgebende Weichgewebe deutlich gerötet und induriert ist oder systemische Symptome bestehen (siehe oben) oder es sich um größere, noch nicht deutlich abszedierte („gereifte“) Furunkel im Gesicht oder anderen gefährdeten Regionen handelt, sind in der Regel zusätzlich Antibiotika angezeigt (für eine Übersicht [11]).

Eine Indikation für eine rasche *parenterale* Gabe von Antibiotika stellt die Lokalisation in der Zentrofazialregion dar, um die Gefahr einer Orbitaplegmone, Sinus cavernosus-Thrombose oder Meningitis zu mindern.

Mittel der ersten Wahl: Cefazolin 3x 1 g/d i.v. oder Flucloxacillin 3x 1 g/d i.v. (höhere Plasmaeiweißbindung) (Expertenmeinung).

Mittel der zweiten Wahl: Cefuroxim i.v. (3x 1,5 g) oder Clindamycin i.v. (bei reinem Abszess 3x 0,6 g [gemäß Fachinformation], bei phlegmonöser Ausbreitung 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g [gemäß Fachinformation] bis 3x 1,2 g [Expertenmeinung]) [18], [19].

Bei Penicillin-Allergie: Clindamycin (Dosis siehe oben).

Die Therapiedauer sollte möglichst 5–7 Tage betragen [18], [20].

Wenn Furunkel sich bei ansonsten gesunden Patienten außerordentlich rasch entwickeln, sich schnell ausdehnen, schnell Nekrosen ausbilden oder rezidivieren, sollte ein PVL-bildender *Staphylococcus aureus* als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (weiteres Vorgehen unten im Abschnitt zu MRSA).

Furunkulose

Die Behandlung erfolgt wie beim Furunkel, ergänzt um eine Sanierung der Erregerreservoirs (z.B. PVL-positive *Staphylococcus aureus*) und um die Behandlung von Grundkrankheiten (Diabeteseinstellung) [19].

Abszesse

Kutane Abszesse sind abgekapselte, infolge Gewebezerrstörung durch Granulozyten und bakterielle Enzyme entstandene, mit Eiter gefüllte Hohlräume in der Dermis und Subkutis, die klinisch prall fluktuierende, düsterrote, schmerzhafte, überwärmte Schwellungen unter meist intakter Epidermis darstellen. Sie sind je nach Entstehung entweder durch eine oder mehrere Bakterienspezies bedingt. Die Erreger (v.a. *Staphylococcus aureus*, aber auch hämolysierende Streptokokken, Enterobacteriaceae u.v.a.) entstammen meist der residenten oder transienten Hautflora (Mikrobiota), bei penetrierenden Verletzungen auch dem eingedrungenen Gegenstand. Abszesse können ein hohes Komplikationsrisiko aufweisen und zählen zu den Kompartimenten mit grundsätzlich schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika.

Therapie der ersten Wahl: Inzision und Drainage, chirurgische Versorgung.

Kommentar zur Evidenz: Bei Abszessen ist laut Studien und systematischer Übersichten die Inzision und Drainage die wichtigste und primär wirksamste Therapie, auch um einer Streuung vorzubeugen. Je nach Abszessgröße kann

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung (dort wo es nur Evidenz für orale Therapie gibt, ist die orale Dosis p.o. aufgeführt)	Tagesdosis Tagesdosis Standard, Tagesdosis-Anpassung nach Körpergewicht i.v. (für einige Alternativ- oder Sequential-Therapien orale Dosis)	Therapiedauer	EG
Furunkel und Karbunkel in der Zentrotazialregion	<i>Staphylococcus aureus</i>	Inzidieren und drainieren wenn genügend abszediert („gereift“, fluktuierend), ggf. vorbereitend: Ichthyolhaltige Zugsalben oder warme feuchte Umschläge 1) Cefazolin ODER Flucloxacillin 2) Cefuroxim ODER Clindamycin – bei beginnender phlegmonöser Ausbreitung Bei <i>Penicillin-Allergie</i> : Clindamycin – bei phlegmonöser Ausbreitung	3x 1g 3–4x 1g 3x 0,75g 3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage (5–)7 Tage (5–)7 Tage (5–)7 Tage	B B B B C
	Bei V.a. CA-MRSA oder HA-MRSA	Siehe Abszesse und Abschnitt MRSA (unten)	3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	B C

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Abszesse (staphylogene)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Inzision und Drainage Antibiotika nicht obligat (Indikationen und Empfehlungen, siehe Text) Indikation für parenterale Gabe: kritische Lokalisation, z.B. Hand- oder Gesichtsbereich, relevante Komorbiditäten, v.a. Immunsuppression: 1) Cefazolin – bei schweren Formen ODER Flucloxacillin – bei schweren Infektionen 2) Clindamycin (bevorzugt bei tieferen Abszessen mit ggf. Anaerobiern) – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen ODER Cefuroxim (z.B. bei stark kontaminierter Eintrittspforte)	4x 0,5 g / 2x 1 g 2x 2 g 3–4x 1 g bis max. 4x 3 g 3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d) 3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis, v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)	(5–)7 Tage	A A C B C B C C
Abszesse (komplizierte, nicht allein staphylogene)	V.a. Anaerobier und/oder gramnegative Erreger (z.B. bei penetrierenden Traumata in kontaminierten Arealen, Wundinfektionen nach Operationen im Bereich Axilla, Darm, Perinealgegend oder Genitaltrakt)	Bei <i>Penicillin</i> -Allergie: Clindamycin – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen 1) Amoxicillin/Sulbactam ODER Amoxicillin/Clavulansäure 2) Piperacillin/Tazobactam (ggf. orale Weiterbehandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam) ODER Ciprofloxacin PLUS Metronidazol Bei <i>Penicillin</i> -Allergie: Ciprofloxacin PLUS Metronidazol (siehe Abschnitt MRSA unten)	3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d) 3x 1,5 g bis 3x 3 g 3–4x 1,2 g 3–4x 4,5 g 3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g) 3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)	(5–)7 Tage 7 Tage	A C A A B C C
	V.a. CA-MRSA				

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Erysipel (Wundrose, in Österreich: Rotlauf)	Hämolyisierende Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G-Streptokokken	1) Penicillin G	3x 10 Mio. IU (3x 6 g) (EUCAST: 4–6x 2 Mio. IU (4–6x 1,2 g)*)	je nach Schwere mindestens 7–10 Tage bzw. 1–2 Tage über den Rückgang der klinischen Symptome und Entzündungsparameter hinaus (nach 5–7 Tagen ggf. orale Weiterbehandlung mit Penicillin V)	A
		Wenn eine begrenzte Phlegmone (s.u.) nicht sicher auszuschließen ist (z.B. bei Infektion im Gesicht) oder bei fehlendem Ansprechen auf Penicillin: 2) Flucloxacillin 3) Cefuroxim (auch wirksam gegen <i>H. influenzae</i> im Gesicht)	4x 1 g 3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)	7–10 Tage 7–10 Tage	B C
		Bei <i>Penicillin-Allergie</i> : 1) Clindamycin 2) Clarithromycin 3) Moxifloxacin	3x 0,6 g, 3x 0,9 bis 3 x 1,2 g 2x 0,5 g 1x 0,4 g	7–10 Tage	A C C
Rezidivierende Erysipele (Rezidivprophylaxe nach Akutbehandlung)	Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G-Streptokokken	Phenoxyethylpenicillin (Penicillin V) p.o. (orale Prophylaxe indiziert und besser belegt als parenterale Prophylaxe) Benzylpenicillin Benzathin i.m.	2x 0,25 g p.o. = 2x 0,425 Mio. IU 1,2 Mio. IU i.m. alle 3 Wochen (bei erneutem Rezidiv häufiger, i.e. alle 2 Wochen, bei Rezidivfreiheit Intervall verlängern auf alle 4 Wochen)	12 Monate 6–12 Monate	A B

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Begrenzte Phlegmone (begrenzte Weichgewebeinfektionen, z.B. bei chronischen Wunden)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1) Cefazolin – bei schweren Verläufen mit systemischen Zeichen ODER Flucloxacillin	4x 0,5g / 2x 1 g 4x 1–2 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	A C
	Ggf. Anaerobier (v.a. bei tiefen Infektionen)	2) a) Clindamycin – bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen ODER b) Cefuroxim (bei stark kontaminierter Eintrittspforte oder in Arealen mit dichter Besiedlung an gramnegativen Erregern)	3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	(5–)7 Tage	B C
	Ggf. gramnegative Erreger (v.a. Inguinal- oder Anogenitalregion oder bei entsprechender Kontamination)	c) Trimethoprim/Sulfamethoxazol (bei hoher Prävalenz von PVL-pos. <i>S. aureus</i> , s.u. MRSA) parenterale Dosis	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)		C
	V.a. PVL-bildende MRSA/MSSA (z.B. USA 300)	ODER Bei <i>Penicillin</i> -Allergie: 1) Clindamycin – hochdosiert – bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen 2) Clarithromycin	(2x 160/800 mg p.o.) 5–10 mg/kg KG		B C
			3x 0,6 g 4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4–8 g/d)	5–7 Tage	A C
			2x 0,25–0,5 g		C

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	<i>S. aureus</i> u. a.	Chirurgisches Debridement PLUS			
		Bei <i>bislang unbehandelter schwerer Phlegmone ohne schwere Komorbiditäten</i> : Cefuroxim – bei schweren Verläufen ODER Cefazolin – bei schweren Verläufen ODER Flucloxacillin	3x 1,5 g 3x 3 g 3x 1 g 3x 2 g (bis 12 g bei lebensbedrohlichen Infektionen) 3–4x 1 g	5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage	B C B C B
		Bei <i>fehlendem Ansprechen oder unbehandelten, aber tieferen Phlegmonen</i> : 1) Clindamycin – bei schwerem Verlauf 2) zusätzlich zu o.g. Penicillinase-festen Penicillinen + Rifampicin ODER + Fosfomycin ODER + Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar)	3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d) 3x 0,2–0,4 g 2–3x 4–5 g 3–4x 0,5 g	5–10 Tage 5–10 Tage jeweils 5–10 Tage	B C C C C
		Bei <i>Penicillin-Allergie</i> : Clindamycin – bei schweren Verläufen	3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	5–10 Tage 5–10 Tage	A C

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	V.a. Mischinfektion mit grampositiven, gramnegativen Erregern und auch Anaerobiern	Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder erfolglos vorbehandelt: Amoxicillin/Sulbactam ODER Amoxicillin/Clavulansäure Bei Penicillin-Allergie: Moxifloxacin	3x 1,5–3 g 3–4x 1,2 g 1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)	7 Tage	A A A
		Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder vorbehandelt UND relevante Komorbiditäten: 1) Piperacillin/Tazobactam (ggf. gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam oral) 2) Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER Ertapenem 3) Tigecyclin	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g) 3–4x 1 g 3x 1 g 1x 1 g (1x 2 g/d können erwogen werden) Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien) 7–14 Tage 7–14 Tage 7–14 Tage 5–14 Tage (s. Fachinformation)	A B B B C B/C
		Bei Penicillin-Allergie: Carbapeneme (s.o.)			

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
a) bei mehreren schweren Weichgewebeanfektionen (siehe Text)	<i>S. aureus</i> , gramnegative Erreger, Anaerobier u.a. auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1) Piperacillin/Tazobactam In schweren Fällen erhöhte Gesamtdosis oder erhöhte Piperacillin-Dosis (als Monopräparat erhältlich).	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A
		2) Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem	3–4x 1 g	7–14 Tage	C
		3) Cefazidim ODER Cefepim (zusätzlich zu anderen <i>S. aureus</i> -wirksamen Antibiotika)	3x 1 g 3x 1–2 g	7–14 Tage 7–14 Tage	B B
		<i>Pseudomonas</i> -wirksame Antibiotika PLUS Therapie gegen Hefe- und Schimmelpilze (Candida, Aspergillus, Fusarien) (siehe Text) PLUS Vancomycin ODER Linezolid ODER Daptomycin ODER Ceftarolin	2x 2 g (s. Fachinformation)	7–14 Tage	B
b) plus zusätzlich Neutropenie und Fieber	Oft auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		30 mg/kg	7–14 Tage	C
			2x 0,6 g	7–14 Tage	C
			1x 4 mg/kg bis 1x 6–10 mg/kg	7–14 Tage	C
			2x 0,6 g	7–14 Tage	C

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Fußinfektionen bei schwerem Diabetes mellitus a) PEDIS 2 (= oberflächliche Infektion, ≤ 2 cm Durchmesser)	Staphylokokken Streptokokken Ggf. auch gramnegative Erreger (in entsprechender Lokalisation bzw. bei Kontamination):	1) Cefuroxim	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich) 3x 3 g	5–14 Tage	B
		– bei schweren Verläufen ODER Cefazolin – bei schweren Verläufen	3x 1 g 3x 2 g	7–14 Tage 7–14 Tage	C B C
b) PEDIS 3 (= tiefe Infektion)	Staphylokokken Streptokokken Enterobacteriaceae Anaerobier	2) Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3–4 x 1,2 g 3x 1,5 g bis 3x 3 g	7–14 Tage	B B
		Bei <i>Penicillin-Allergie</i> : Moxifloxacin	1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)	7–14 Tage	A
		1) Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam ODER Piperacillin/Tazobactam In schweren Fällen erhöhte Gesamtdosis oder erhöhte Piperacillin-Dosis (als Monopräparat erhältlich)	3–4x 1,2 g 3x 1,5–3 g 3–4 x 4,5 g (bis 3x 9 g)	5–14 Tage 10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	B B B
		2) Ciprofloxacin ODER Levofloxacin PLUS Metronidazol (um Anaerobier zu erfassen)	2x 0,4 g 1x 0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		C B
		ODER Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER Ertapenem	3–4x 1 g 3x 1 g 1x1 g (1x 2 g/d können erwogen werden)		B B B

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere (Toxinbedingte), lebensbedrohliche nekrotisierende Weichgewebeaninfektionen	Typ I: aerob-anaerobe Mischinfektion mit Streptokokken, Staphylokokken, Anaerobiern (<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> und Pseudomonaden	Chirurgisches Debridement PLUS 1a) Piperacillin/Tazobactam PLUS Linezolid ODER Clindamycin	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g) 2x 0,6 g 3x 0,6 g		B
	Typ II: Toxinproduzierende hämolysierende Streptokokken Gruppe A oder <i>S. aureus</i> (v.a. PVL-positive CA-MRSA)	ODER 1b) Linezolid ODER Clindamycin PLUS Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER Ertapenem ODER 1c) Ceftriaxon PLUS Metronidazol PLUS Clindamycin ODER 1d) Tigecyclin	2x 0,6 g 3x 0,6 g 3–4 x 1 g 3x 1 g 1x 1g (1x 2g/d können erwogen werden) 1x 2 g 3–4x 0,5 g 3x 0,6 g		B B B B C/B
	Typ III (nach „seafood“-Genuss oder durch wasserkontaminierte Wunden) <i>Vibrio</i> spp. und <i>Aeromonas</i> spp.	Doxycyclin PLUS Ceftriaxon	Loading dose 0,1–0,2 g, dann 2x 0,05–0,1 g 2x 100 mg 1x 1–2 g i.v.		B C

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Bissverletzungen durch Katze oder Hund	<p><i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. und <i>Peptostreptococcus</i> spp. Mitunter auch MRSA und Methicillin-resistente non-<i>S.-aureus</i>-Staphylokokken-Isolate (<i>S. pseudintermedius</i>)</p>	<p>Zur Prophylaxe nach Biss: Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam</p> <p>Bei Infektion: 1) Amoxicillin/ Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam</p> <p>2) (je nach Tier und Ausmaß): Cefuroxim PLUS Clindamycin ODER PLUS Metronidazol</p> <p>ODER Moxifloxacin PLUS Clindamycin ODER PLUS Metronidazol</p> <p>ODER Piperacillin/Tazobactam</p> <p>Bei Verdacht auf MRSA/MR <i>S. pseudintermedius</i> MRSA-wirksame Antibiotika (s.u.).</p>	<p>3x 2,2 g 3x 3 g 3x 2,2 g 3x 3 g 3x 0,75–1,5 g 3x 0,6 g 3–4x 0,5 g 1x 0,4 g 3x 0,6 g 3–4x 0,5 g 3x 4,5 g</p>	<p>3–5 Tage 5–10 Tage</p>	<p>B B B B B B B</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Bissverletzungen durch Menschen	Grampositive (meist <i>Streptococcus</i> spp. und <i>S. aureus</i>) und gramnegative Erreger (z.B. <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> (besonders bei Menschenbissen) und Anaerobier, darunter Fusobakterien, <i>Prevotella</i> - und <i>Porphyromonas</i> -Spezies)	Zur Prophylaxe: Amoxicillin/Clavulansäure oral ODER Ampicillin/Sulbactam oral	3x 1 g p.o. 2–3x 0,75 g p.o.	3–5 Tage	B B
		Prophylaxe bei Pencillin-Allergie Doxycyclin und Nachbeobachtung (für den Fall, dass gramnegative Erreger oder resistente Streptokokken vorliegen)	(2x 0,1 g p.o.)		B
		ODER Ertapenem	1x 1g		B
		Bei Infektion Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam ODER Ertapenem	3x 2,2 g 3x 3 g 1x 1 g	5–10 Tage	B B B
		(v.a. bei immunsupprimierten Patienten) Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)		B

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
MRSA Sofern in den obigen Empfehlungen nicht bereits ein MRSA-wirksames Antibiogramm aufgeführt wurde (z.B. Ceftarolin), können die unten genannten Substanzen zusätzlich oder als alternatives Präparat gegeben werden; als Monotherapie v.a. dann, wenn Infektion durch exklusiv Staphylokokken angenommen wird.	V.a. HA-MRSA	1) Linezolid 2) Vancomycin 3) Daptomycin – bei V.a. MRSA Bakteriämie 4) Tedizolid ODER Tigecyclin ODER Dalbavancin Bei Furunkel, Abszess Monotherapie mit: 1) Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) ODER Clindamycin – bei phlegmonöser Ausbreitung 2) (Doxycyclin oral)	2x 0,6 g 30 mg/kg 1x 4 mg/kg 1x 6 mg/kg bis 1x 10 mg/kg 1x 0,2 g /d Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg) 1 g an Tag 1, 0,5 g an Tag 8 2x 160 mg/800 mg oral (5–10 mg/kg i.v.) 3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (2x 0,1 g p.o.)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien) 7–14 Tage 7–14 Tage 5–14 Tage (Fachinformation und Studien) 7–14 Tage 8 Tage	A A B B B B B B C B C C

EG: Empfehlungsgrad

* Ergänzende Anmerkungen zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels – Das EUCAST hat zuletzt als Grundlage für die Bewertung „Penicillin-sensibel“ folgende Dosierungen zugrunde gelegt: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0,5–2 g oral, und Benzylpenicillin: als hohe Dosis 4–6x 1,2g i.v., jeweils abhängig von Spezies und Art der Infektion. Gemäß der Erfahrung der Autoren hat sich bei Erysipel die Dosierung 3x 10 Mio. IE/Tag seit vielen Jahren bewährt und in der Klinik die dreimalige Gabe einer hohen Dosis als praktischer gezeigt als eine viermalige Gabe.

die Inzision und Drainage auch bei Infektion mit CA-MRSA genügen [18], [21], [22]. Anmerkung: Kurz vor Drucklegung erschien eine Studie aus den USA, die bei *Staphylococcus aureus*-bedingten Abszessen mit einer Größe von $\leq 5 \text{ cm}^2$ (MSSA und MRSA) eine signifikant bessere Heilungsrate feststellte, wenn nach Drainage für 7–10 Tage Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol statt Placebo gegeben wurde (83,1% bzw. 81,7% im Vergleich zu 68,9%). Nach Clindamycin traten binnen eines Monats weniger Rezidive auf (6,8%) als nach Trimethoprim/Sulfamethoxazol (13,5%) oder Placebo (12,4%), dafür aber auch mehr unerwünschte Ereignisse (21,9% gegen 11,1% oder 12,5%). Es wurden in der Studie aber keine Angaben gemacht, wie hoch der Anteil der PVL-Bildner war, obgleich in den USA PVL-positive MRSA (USA300) endemisch sind. Außerdem war die Behandlungsdauer ungewöhnlich lang [23]. Die Ergebnisse sind nicht direkt auf die Situation in Mitteleuropa übertragbar, sodass sie zu keiner Änderung unserer Empfehlungen geführt haben.

Nach der Inzision kann je nach Größe des Abszesses erwogen werden, die Abszesshöhle mit silberhaltiger Hydrofaser auszufüllen, welche sich gegenüber Iodophorm-Gaze bezüglich Heilungsdauer und Schmerzen als überlegen gezeigt hat [24]. Aber hieraus kann keine allgemeine Regel gefolgert werden, da es keine kontrollierte Studie gibt, die den Vorteil von Füllungen überhaupt belegt, und da andere Füllungsmaterialien schmerzhafter als eine einfache sterile Abdeckung waren [25]. Am wichtigsten ist es, einen kontinuierlichen Abfluss zu gewährleisten.

Indikationen für die zusätzliche Gabe von Antibiotika ergeben sich bei:

- Lokalisation im Gesicht, an den Händen oder im Genitoanalbereich,
- gekammerten Abszessen oder anderen Erschwernissen einer ausreichenden Drainage (eine genügende Drainage sollte aber, wann immer möglich, Vorrang haben und nicht durch die Antibiotika-Gabe ersetzt werden),
- rezidivierenden Abszessen [19],
- diffuser Ausbreitung in die Weichgewebe (Phlegmone), v.a. wenn a) das umgebende Weichgewebe deutlich gerötet und induriert ist, oder systemische Symptome bestehen (siehe oben), und b) der Prozess nicht bereits deutlich abszediert („gereift“) ist;
- Immunsuppression,
- Risikofaktoren im Sinne einer komplizierten HWGI,
- systemischen Symptomen (siehe oben).

Da Abszesse für Antibiotika schwer erreichbar sind, sollten v.a. gut membrangängige Antibiotika verwandt werden (Clindamycin; gute Gewebepenetration haben auch einige Fluorchinolone [besonders Moxifloxacin]). Nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung kann die Therapie optimiert werden. Bei Normalisierung von Temperatur, Allgemeinsymptomen, CRP und Leukozytose $< 8.000/\mu\text{l}$ kann die Antibiotika-Behandlung beendet werden. Fünf Therapietage können ausreichen [20]. Wenn frühe, noch nicht gereifte Abszesse nicht von einer begrenzten

Phlegmone unterschieden werden können, sollte zunächst eine Therapie wie bei begrenzten Phlegmonen begonnen werden.

Bei Indikationen für eine Antibiotika-Therapie, aber ohne Notwendigkeit einer parenteralen Gabe, kann nach gelungener Drainage eine orale Therapie über 5–7 Tage ausreichend sein: Cefadroxil (2x 1 g p.o., maximal 4 g/d) oder Cefalexin (3x 1 g p.o.) (Studie bei Kindern: [18]), bei tiefen Abszessen Clindamycin (3x 0,6 g/d) (gute Gewebepenetration und Aktivität gegen Anaerobier [18], [19]).

- *Bei Indikation für eine parenterale Gabe und Verdacht auf ausschließlich grampositive aerobe Erreger:* Cefazolin 4x 0,5 g [26] oder 2x 1 g (bei gramnegativen Erregern bis 2x 2 g [Fachinformation]) oder Flucloxacillin (3x 1 g oder 4x 1 g [Fachinformation]). Zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen werden für Cefazolin (abgeleitet von gemessenen Gewebespiegeln [26]) höhere Dosen von 3x 1–2 g/d (die Fachinformation gibt eine maximale Tagesdosis von 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen von maximal 12 g an) und für Flucloxacillin von 12 g pro Tag (Maximaldosis laut Fachinformation) empfohlen (Expertenmeinung).
- *Bei tiefen Abszessen:* Clindamycin (3x 0,6 g/d [Fachinformation] oder 4x 0,3 g/d für mindestens 5 Tage (klinische Studie zu oraler Gabe bei infizierten Gingividen und odontogenen, drainierten Abszessen [20])). Bei schweren Hautinfektionen werden höhere Dosen empfohlen (z.B. Clindamycin 3x 0,9 g/d, 4x 0,6 g/d oder 3x 1,2 g/d (Expertenmeinung); die Höchstdosis gemäß Fachinformation beträgt 4,8 g/d. Moxifloxacin war in dieser Studie dem Clindamycin zwar bezüglich Wirkeintritts leicht überlegen, wird aber von uns wegen anderer Eigenschaften nicht in gleichem Maß empfohlen.
- *Bei oberflächlichen Abszessen durch möglicherweise auch gramnegative Bakterien:* aufgrund entsprechend hoher bakterieller Kontamination an der Eintrittspforte: Cefuroxim (3x 750–1.500 mg/d), zweite Wahl Cefazolin in einer Dosis von mindestens 2x 2 g/d).
- *Wenn der Abszess ausgeprägt bzw. phlegmonös und eine Infektion mit Anaerobiern oder gramnegativen Erregern wahrscheinlich ist, d.h. bei penetrierenden Traumata mit kontaminierten Gegenständen, bakterieneiche Areale, Wundinfektionen nach Operationen im Bereich der Axilla, des Darmes, der Perinealgegend oder des weiblichen Genitaltraktes:*
 - *Erste Wahl:* Ampicillin/Sulbactam [27] oder Amoxicillin/Clavulansäure (3–4x 1,2 g) (Studie zu komplizierten HWGI z.B. [28]).
 - *Zweite Wahl:* Piperacillin/Tazobactam (wegen des sehr breiten Spektrums), gefolgt von einer oralen Amoxicillin/Clavulansäure-Gabe [29].
 - *Bei Penicillin-Allergie:* Ciprofloxacin plus Metronidazol (keine Studie, Expertenmeinung); mit geringerem Empfehlungsgrad: Moxifloxacin.
- *Bei rezidivierenden Abszessen zusätzlich:* a) Diagnostik zum Ausschluss von Pilonidalsinus, Acne inversa, Fremdkörpern und Infektion mit PVL-positivem *Staphy-*

lococcus aureus (CA-MRSA oder MSSA); Ausschluss von Störungen der Neutrophilen (nur wenn die Rezidive in der Kindheit begonnen haben); b) ggf. (bei *Staphylococcus aureus*) eine 5-tägige lokale Dekolonisierung mit nasalem Mupirocin und täglicher Ganzkörperwaschung (z.B. mit Chlorhexidin, Octenisan) sowie täglichem Austausch persönlich genutzter Gegenstände (Handtücher u. ä.); die Evidenzlage hierfür ist allerdings schwach [12].

- Bei Verdacht auf CA-MRSA (siehe auch gesonderten Abschnitt zu MRSA):
 - Erste Wahl: (aufgrund vorliegender Studien in den USA mit v.a. CA-MRSA): orale Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg/Tag; gegen CA-MRSA, aber auch gegen Hospital-assoziierte MRSA [HA-MRSA] und Streptokokken wirksam) [30], [31], [32], [33] oder Clindamycin (auch parenteral [34]; auch gegen Streptokokken wirksam).
 - Zweite Wahl: orales Doxycyclin [12], [35]. Weiteres Vorgehen entsprechend Antibiotogramm sowie nach den Empfehlungen für eine MRSA-Dekolonisierung [36].

Kommentar zur Evidenz: Für die hier genannten Indikationen und für die Auswahl einer systemischen Antibiotika-Therapie gibt es nur wenige Studien, die dann aber meist auch Phlegmone einbeziehen [30], [31], [34].

In der PEG-Resistenzstudie 2013 erwiesen sich sämtliche HA-MRSA (n=75) und *Streptococcus-pyogenes*-Isolate (n=246) als Cotrimoxazol-sensibel [32], [33].

Weitere kontrollierte randomisierte Studien zu unkomplizierten eitrigen Hautinfektionen gibt es für orale Antibiotika:

- Clindamycin und Cephalexin für 7 Tage zur Behandlung von „uncomplicated skin and soft tissue infections (SSTIs)“ bei ambulant behandelten Kindern in den USA, die mehrheitlich durch CA-MRSA verursacht wurden: nach 7 Tagen 97% Heilung bei Cephalexin und 94% bei Clindamycin (Unterschied nicht signifikant) [18].
- Placebo-kontrollierte oder direkte Vergleichsstudien zu unkomplizierten HWGI („abscesses >5 cm“ oder sog. „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion) gab es zuletzt mit oralen Antibiotika in den USA. Sie betrafen mithin eine Population mit hoher Prävalenz von PVL-positiven MRSA (ST-8 bzw. USA300). Eine Studie zeigte, dass orales Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 320/1.600 mg pro Tag für 7 Tage) bei drainierten Abszessen die Heilungsrate gegenüber der Placebo-Applikation erhöhte (92,9% vs. 85,7%) und die Anzahl wiederholter Drainagen oder weiterer Abszesse dezimierte [31]; letzteres belegte auch eine ältere Studie, die aber keine bessere Heilung des drainierten Abszesses nachweisen konnte [30]. Eine weitere Vergleichsstudie zu unkomplizierten Hautinfektionen (im Sinne von Abszessen >5 cm oder sog. „Cellulitis“) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg pro Tag

p.o.) und Clindamycin (3x 300 mg pro Tag p.o.) [34]. In einer US-amerikanischen Studie konnte kein signifikanter Wirkunterschied zwischen den beiden o.a. Tagesdosen von Trimethoprim/Sulfamethoxazol festgestellt werden [35].

In den Leitlinien der IDSA wird zur kalkulierten Therapie bei Abszessen eine Antibiotika-Therapie empfohlen, die sowohl gegen PVL-positive MRSA als auch gegen Streptokokken wirksam ist: Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol plus ein Cephalosporin [12]. In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind Streptokokken nach unserer Erfahrung selten die entscheidende Ursache für Abszesse. Im deutschsprachigen Raum, in dem überregional keine hohe Prävalenz an CA-MRSA, sondern allenfalls an PVL-positiven MSSA vorliegt [37], gilt daher für unkomplizierte begrenzte Infektionen, dass Isoxazolylpenicilline (in Deutschland Flucloxacillin) bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* sehr gut wirksam sind und einen relativ geringen Selektionsdruck ausüben (Expertenmeinung). Flucloxacillin hat gegenüber Cephalosporinen eine höhere Plasmaeiweißbindung, ein genetisch determiniertes Risiko für eine Hepatopathie (und eine ungünstige Wechselwirkung, z.B. mit Methotrexat). Sie sollten daher nicht länger als 14 Tage gegeben werden. Weitere Kommentare zur Evidenz finden sich im Abschnitt „Begrenzte Phlegmone“.

Erysipeloid („Schweinerotlauf“)

Der Erreger ist *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Therapie der Wahl für die lokale Infektion und die seltene systemische Ausbreitung (mit Fieber, Endokarditis oder Arthritis) ist die orale Gabe von Penicillin. Bei Patienten mit Penicillin-Allergie kommen Clindamycin oder Fluorchinolone infrage. Beachtenswert ist die Resistenz von *Erysipelothrix* gegenüber Glykopeptiden und Sulfonamiden.

Erysipel („Wundrose“, in Österreich auch „Rotlauf“)

Das klassische Erysipel stellt eine akut bakterielle, nicht-eitrige Infektion der Dermis dar, welche die Lymphspalten und Lymphgefäße mit einbezieht, mit deutlicher Entzündungsreaktion einhergeht, und meist von kleinen Eintrittspforten ausgeht; als Erreger gelten beta-hämolyisierende Streptokokken, meist der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) und seltener der Gruppen B, C und G [38], [39], deren kultureller Nachweis im Gewebe oder an Eintrittspforten allerdings oft nicht gelingt [zusammengefasst in [39]], [Sunderkötter, Becker, et al., Manuskript in Vorbereitung]. Diese Definition ist klinisch relevant, weil beta-hämolyisierende Streptokokken Penicillin-empfindlich sind und somit Penicillin die Therapie der Wahl darstellt. Eintrittspforten sind meist kleine Läsionen (z.B. eine Mykose im Zehenzwischenraum, Impetigo contagiosa, Wunden). Die charakteristischen Symptome und Parameter, welche es u.a. von begrenzten Phlegmonen unterscheiden, sind:

1. ein akutes, überwärmtes, unterschiedlich schmerzhaftes, hellrotes Erythem mit glänzender Oberfläche, scharf begrenzten Rändern und zungenförmigen Ausläufern, meist einige Zentimeter entfernt von der Eintrittspforte beginnend,
2. bereits initial systemische Entzündungsreaktion aus Fieber oder zumindest Frösteln, selten Schüttelfrost, sowie
3. erhöhte BSG, erhöhtes CRP und mitunter eine Leukozytose oder Neutrophilie (hier fehlt es an ausreichenden Studien).

Je nach Toxin-Ausstattung der Bakterien und Entzündungsreaktion des Patienten können Blasen und Einblutungen auftreten. Auch der Übergang in eine Bakteriämie und Sepsis ist möglich. Prädilektionsstellen sind die Unterschenkel oder das Gesicht. Prinzipiell kann jedoch jedes Hautareal betroffen sein. Es finden sich Schwellungen der drainierenden Lymphknoten und gelegentlich eine sichtbare Lymphangitis.

Nur wenn die Haut z.B. durch chronische Stasis oder andere Dermatosen deutlich verändert ist oder bei Infektionen im Gesicht, wird die Diagnose schwieriger, da dann die therapeutisch relevante Unterscheidung zu begrenzten Phlegmonen (siehe unten) nicht immer möglich ist.

- Bei unkompliziertem Erysipel ansonsten gesunder Erwachsener ist eine orale Therapie mit Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), 3x 1,2–1,5 Mio. IE/d für 7–14 Tage, ausreichend.
- Bei kompliziertem Erysipel i.S. eines hämorrhagischen, nekrotisierenden oder blasigen Erysipels und/oder einer Lokalisation im Gesicht sowie bei sonstigen Indikationen für eine systemische Antibiotikagabe (z.B. venöse oder arterielle Durchblutungsstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen) ist eine parenterale Antibiotika-Therapie des Erysipels indiziert. Relative Indikationen für eine parenterale Therapie sind deutliche Systemzeichen wie Fieber, Leukozytose oder Neutrophilie und CRP-Anstieg. Hier kann aber bei Immunkompetenz auch eine orale Therapie ausreichen oder rasch auf eine orale Therapie umgesetzt werden (Sequenztherapie).

Mittel der Wahl: Penicillin G i.v. 3x 10 Mio. IU/Tag für 7–10 Tage oder für etwa 5–7 Tage mit nachfolgender oraler Gabe von Penicillin V (3x 1,2–1,5 Mio. IE/Tag). (Ergänzende Anmerkungen zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels – Das EUCAST hat zuletzt als Grundlage für die Bewertung "Penicillin-sensibel" folgende Dosierungen zugrunde gelegt: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0,5–2 g oral, und Benzylpenicillin: als hohe Dosis 4–6x 1,2g (entsprechend 4–6x 2 Mio. IU). Gemäß der Erfahrung der Autoren hat sich bei Erysipel die Dosierung 3x 10 Mio. IE/Tag seit Jahrzehnten bewährt und in der Klinik sich die dreimalige Gabe einer hohen Dosis als praktischer und zuverlässiger gezeigt als eine viermalige (und damit auch nächtliche) Gabe. In den Studien, die in einen Cochrane Review [40] eingeschlossen wurden, werden Dosen angegeben

von 3x 3g (3x 5 Mio. IU), 8x 2,5 Mio. IU bis Fieberfreiheit, 6x 18 [sic] Mio. IU bis Fieberfreiheit, und in der Leitlinie der IDSA 4–6x 2–4 Mio. IU [12]. Die Behandlungsdauer beträgt je nach Schwere mindestens 7–10 Tage; eingeschlossen sind dabei 1–2 Tage Therapie über den Rückgang der klinischen Symptome hinaus, um das Risiko für eine Persistenz von Streptokokken im Gewebe möglichst gering zu halten [9], [38], [40].

Immer sollte auch eine Behandlung möglicher Eintrittspforten erfolgen (z.B. einer Interdigitalmykose).

- Wenn eine begrenzte Phlegmone (siehe unten) nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, z.B. auf vorgeschädigter Haut, empfehlen wir zunächst zwar eine primäre Applikation von Penicillin G i.v. (3x 10 Mio. IU/d); bei fehlendem Ansprechen binnen 1–3 Tagen aber einen Wechsel auf Flucloxacillin oder Cefuroxim i.v. (3x 0,75 g bis 3x 1,5 g/d) [26], [40], [41], [42].

Bei Erysipel-ähnlichen Infektionen im Gesicht können Infektionen durch *Staphylococcus aureus* oder *Haemophilus influenzae* auch auf vorher unveränderter Haut einem Erysipel klinisch sehr ähneln. Daher empfehlen wir aus pragmatischen Gründen entweder die Gabe von Cefuroxim oder unter (z.B. stationärer) Beobachtungsmöglichkeit erst die initiale Gabe von Penicillin, welches bei ungenügendem Ansprechen nach 1–3 Tagen auf Cefuroxim umgestellt werden sollte (Cefazolin hätte keine Wirkung auf *Haemophilus*) (angepasst an Empfehlungen und Metaanalyse [12], [43]). **Begründung:** Patienten mit Weichgewebeeinfektion im Gesicht oder mit Verdacht auf Phlegmone sollten stationär aufgenommen und damit täglich gesehen werden, so dass Penicillin als wirksamstes und nebenwirkungsärmstes Antibiotikum im Falle einer Streptokokken-Infektion primär eingesetzt, aber gegebenenfalls rechtzeitig auf Cefuroxim umgesetzt werden kann.

Bei Penicillin-Allergie:

- **Erste Wahl:** Clindamycin (3x 0,3 g/d bis 3x 0,6 g/d für 7–10 Tage)
- **Zweite Wahl:** Clarithromycin (2x 0,5 g/d i.v.) oder Roxithromycin 1x 0,3 g/d p.o. (eine intravenöse Darreichungsform ist in Deutschland nicht zugelassen).
- **Dritte Wahl:** Moxifloxacin (1x 400 mg)

Kommentar zur Evidenz: Penicillin ist für die Erysipel-Therapie sehr gut geeignet und die Bioverfügbarkeit ist bei oraler Gabe ähnlich gut wie bei parenteraler Gabe (kleine kontrollierte Vergleichsstudie) [38]. Aminopenicilline sind gegen Streptokokken schwächer wirksam als Penicillin und Cephalosporine der Gruppen 1 und 2, und daher, was die gezielte Therapie sowie unerwünschte Wirkungen betrifft, weniger gut geeignet.

Bei Penicillin-Allergie wird Clindamycin oder ein Makrolid empfohlen, die laut Studien und Metaanalysen, in denen nicht streng zwischen Erysipel und begrenzter Phlegmone unterschieden wurde, wirksam waren [34], [43]. Die neueren Makrolide haben ein großes Interaktionspotenzial, z.B. mit Antiarrhythmika. Moxifloxacin zeigt ein

ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis (siehe unter begrenzter Phlegmone), v.a. bei älteren Patienten mit klassischem Erysipel. Die zugelassene Moxifloxacin-Dosierung (400 mg/d) mag bei übergewichtigen oder großen Patienten nicht immer ausreichend sein. Als Off-Label-Therapie kann in dieser Situation an den beiden ersten Tagen eine Dosis von 2x 400 mg/d erwogen werden. Zur parenteralen Gabe von Clarithromycin gibt es keine zweckdienlichen Studien und zu oralen Gaben nur Untersuchungen bei Kindern mit Haut- und Weichgewebeeinfektionen [44], [45]; besser ist die Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Clarithromycin in der Behandlung von Hautinfektionen mit (nicht-tuberkulösen) Mykobakterien [46]. Flucloxacillin weist niedrige MHK_{90} -Werte für *Streptococcus pyogenes* (0,064 mg/l) und Streptokokken der Gruppen C und G (0,25 mg/l) auf (EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms; <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) und ist bei entsprechender Empfindlichkeit bei „Cellulitis“ wirksam [47], zeigte aber im Vergleich zu Penicillin G eine höhere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. Der Einsatz von Flucloxacillin sollte sich auf die Therapie von Infektionen durch Penicillinase-bildende, Methicillin-sensible Staphylokokken beschränken. Somit wird Flucloxacillin von uns nicht als Therapie der ersten Wahl eines Erysipels empfohlen. Bezüglich der Therapiedauer wurden in den jeweiligen Studien unterschiedliche Behandlungsschemata verwendet. Häufig betrug sie entweder 7–10 oder 10–14 Tage. In einer Studie zur Behandlung der „Cellulitis“ (unkomplizierte HWGI ohne Trennung zwischen begrenzter Phlegmone und klassischem Erysipel) mit Levofloxacin fand sich kein Unterschied zwischen den Erfolgsraten einer 5- und 10-Tages-Therapie [48], aber wegen des möglichen Rezidiv-Risikos empfehlen wir eine Therapiedauer von mindestens 7 Tagen (bei Ödemen oder pAVK mindestens 10 Tage). Bei Clindamycin empfiehlt sich, die Therapiedauer auch deshalb auf 10 Tage zu begrenzen, um das Risiko für eine Kolitis durch *Clostridium difficile* zu minimieren.

Chronisch rezidivierendes Erysipel

Nicht ausreichend behandelte Erysipelle oder eine ausbleibende Behandlung der Eintrittspforte führen zu Rezidiven. Wiederholte Erysipelle (Rezidiv-Erysipelle) wiederum bedingen eine zunehmende irreversible Schädigung der Lymphgefäße und resultieren in serumreichen Ödemen, welche die Voraussetzung für erneute Rezidive schaffen. Herkömmlich wird eine Rezidiv-Prophylaxe nach 3–4 Rezidiven pro Jahr empfohlen [12], nach neueren Studien bewährt sie sich schon nach dem ersten Rezidiv [49]. Eine häufige Ursache für wiederkehrende Erysipel-ähnliche Erytheme bei (Lymph)Ödemen sind rezidivierende akute Stauungsdermatitiden (Hypodermatitis) oder neutrophile Dermatitis auf Lymphödem, die auch mit leicht erhöhtem CRP einhergehen können und ausgeschlossen werden sollten, um unnötige Antibiotika-Gaben zu vermeiden.

Therapie der Wahl: Zunächst eine parenterale Therapie des akuten Rezidivs des Erysipels (siehe oben), d.h. Penicillin G. 3x 10 Mio. IU/Tag i.v. für 7–14 Tage; danach prophylaktische Langzeittherapie mit Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) 2x 250 mg/d bzw. 2x 0,425 Mio. IU/d für 12 Monate [49], [50]. In Deutschland ist diese Dosierung allerdings nur schwer einzustellen, da die meisten verfügbaren Tabletten 1,2 oder 1,5 Mio IU enthalten, entsprechend 708,0 oder 885,0mg Phenoxymethylpenicillin und ein Saft zwar verfügbar, aber nicht so lange praktikabel ist. Wenn die Tablette eine Bruchkerbe (Teilhilfe) trägt und nach Rücksprache mit dem Apotheker teilbar ist, könnten täglich zwar z.B. 2 halbe Tabletten a 1,2 Mio IU eingenommen werden, allerdings gäbe es zu Wirkung und Verträglichkeit dieser leicht höheren Dosis keine Evidenz.

Die Indikation für eine parenterale prophylaktische Therapie ist eine fehlende Compliance. Sie besteht aus einer Prophylaxe mit Depotpenicillin (Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. E i.m. alle 2–3 Wochen [51] (Metaanalyse [50])). Wenn es nach ca. 6 Monaten zu keinem Rezidiv gekommen ist, kann das Intervall verlängert werden.

Empfehlungen bei Penicillin-Allergie: Clarithromycin 250 mg/d p.o. für 12 Monate. Für die empfohlene Dosis gibt es keine Evidenz; sie ist aus einer Fallserie mit Erythromycin hergeleitet und entspricht der dort für die Prophylaxe verwendeten niedrigen Erythromycin-Dosis; Erythromycin selbst wird wegen seiner ungünstigen Resorptionsrate und unerwünschten Wirkungen nicht mehr als Antibiotikum empfohlen.

Kommentar zur Evidenz: Die entsprechenden Studien [49], [50], [51] sind im Text oben bereits genannt.

Begrenzte Phlegmone (begrenzte Weichgewebeeinfektion, z.B. bei chronischen Wunden)

Eine begrenzte Phlegmone ist eine teilweise eitrig-infektiöse Infektion der Dermis und Subkutis, die weder ein (Streptokokken-bedingtes) Erysipel noch eine eitrig-nekrotische, bis an die Faszie reichende Infektion (schwere Phlegmone) darstellt. Sie bedarf in der Regel keiner chirurgischen Versorgung, wohl aber einer antimikrobiellen Behandlung. Die begrenzte Phlegmone tritt meist um eine größere Wunde auf (ist aber zu unterscheiden von einer Wundinfektion oder Wundbesiedlung) und wird bei immunkompetenten Patienten häufig von *Staphylococcus aureus* verursacht, selbst wenn die Eintrittspforte multibakteriell besiedelt oder mit anderen Erregern infiziert ist. Trotz Infektion der Weichgewebe muss sie nicht das für die „acute bacterial skin and skin structure infections“ (ASSSBI) festgelegte Mindestausmaß von 75 cm² haben. Der Begriff „begrenzte Phlegmone“ wurde erstmals in den Heften 6a/6b der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen verwendet

[7], [8], [9], [10], [11]. Im Englischen wird bisweilen der Begriff „Cellulitis“ in diesem Sinn gebraucht, aber ähnlich häufig auch als Oberbegriff für das Erysipel und die hier gemeinte begrenzte Weichgewebeeinfektion [13].

Die klinischen Kriterien umfassen eine überwärmte, ödematöse, schmerzhafte, dunkle oder livide Rötung bzw. teigige Schwellung um eine Eintrittspforte (Ulkus, Wunde) herum. Die Läsion ist meist von dunklerem oder gar lividem Rotton sowie matter und unschärfer begrenzt als beim klassischen Erysipel. Anfänglich fehlen systemische Infektionszeichen wie Leukozytose mit Neutrophilie, Fieber, Anstieg von BSG oder CRP. Wenn aus der Wundeintrittspforte *Staphylococcus aureus* isoliert wird, so ist er meist auch der verantwortliche Erreger im Gewebe der infizierten Dermis, unabhängig davon, ob noch andere kolonisierende oder kontaminierende Mikroorganismen, z.B. Vertreter der Hautmikrobiota oder gramnegative Bakterien aus der Intestinalmikrobiota, im Wundabstrich isoliert wurden (Sunderkötter, Becker, et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Wenn schwerere Erkrankungen oder andere Beeinträchtigungen der Immunabwehr vorliegen (periphere arterielle Verschlusskrankheit, nicht gut eingestellter Diabetes mellitus, Immunsuppression inkl. Neutropenie) können auch andere relevante Bakterien aus dem Weichgewebe isoliert werden. Es handelt sich dann aber meist nicht mehr um eine begrenzte, sondern schon um eine schwere Phlegmone oder komplizierte HWGI.

Indikationen für die parenterale (statt orale), allenfalls sequentielle Antibiotikagabe (siehe oben) wären hier

- die oben genannten Kriterien, wie systemische Zeichen einer Infektion, oder
- eingeschränkte Durchblutung oder Resorption,
- oberflächlich ausgedehnte Infektionen,
- ein Übergang in tiefer reichende, schwere Phlegmone,
- eine Lokalisation an den Beugesehnen bzw. im Gesicht.

Die in den folgenden Absätzen genannten Optionen mit höheren Dosen sollten dann erwogen werden, wenn Zeichen einer Sepsis bzw. der ehemaligen SIRS-Definition entsprechend vorliegen (d.h. Fieber [Körpertemperatur >38 °C] oder Hypothermie [Körpertemperatur <36 °C], Leukozytose [Leukozyten >12.000/µl] oder Leukopenie [Leukozyten <400/µl], Tachykardie [Herzfrequenz >90/min] oder Tachypnoe [>24 Atemzüge/min]) oder bei ungenügendem Ansprechen nach empirischer Gabe sonst wirksamer Antibiotika.

- Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierten Infektionen: Cefazolin 4x 0,5 g [27] oder 2x 1 g (bei gramnegativen Erregern bis 2x 2 g [Fachinformation]) oder Flucloxacillin (3x 1 g oder 4x 1 g laut Fachinformation). Zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen werden für Cefazolin nach Messungen von Gewebespiegeln [26] höhere Dosen von 3x 1–2 g/d (die Fachinformation gibt eine maximale Tagesdosis von 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen von maximal

12 g an) und für Flucloxacillin von 12 g pro Tag (Maximaldosis laut Fachinformation) empfohlen (Expertenmeinung).

- Mittel der zweiten Wahl bei unkomplizierten Infektionen: Clindamycin. Wenn das Areal um die Eintrittspforte stark kontaminiert oder mit gramnegativen Erregern besiedelt ist: Cefuroxim (3x 1,5 g/Tag i.v.) [18], [19].

Bei Penicillin-Allergie:

- 1. Wahl: Clindamycin (3x 0,9 g/d)
- 2. Wahl: orales Clarithromycin 2x 0,5 g/d für 7–10 Tage [18], [19] (Roxithromycin 1x 0,3 g/d nur für orale Gabe in Deutschland zugelassen)

Aus Studien mit abszedierenden Infektionen kann auf die Situation übertragen werden, dass Moxifloxacin ähnlich wirksam ist wie Clindamycin, aber es wird von uns wegen seiner anderen Eigenschaften nicht in gleichem Maß empfohlen.

Kommentar zur Evidenz: Da es für diese Gruppe der begrenzten HWGI („begrenzte Phlegmone“) bisher keine anerkannten Kriterien gibt, existieren kaum Studien mit entsprechenden Einschlusskriterien, ganz im Gegensatz zur Situation bei den sog. komplizierten HWGI nach FDA-Definition, die bei begrenzten Phlegmonen aber meist nicht vorliegen.

Studien aus den letzten Jahren, welche ihre Kriterien teilweise nach den neuen Definitionen für akuten HWGI richteten, betreffen ebenfalls oft HWGI, die eher komplizierte oder schwere Phlegmonen sind, oder diese Studien unterscheiden nicht genau zwischen Abszessen (>5 cm² Fläche) und „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion oder betreffen die US-amerikanische Populationen mit hoher CA-MRSA-Prävalenz.

In einer Cochrane-Analyse zu „cellulitis and erysipelas“ von 2010 [40] konnten keine abschließenden Empfehlungen gegeben werden, weder für das Erysipel noch für die dort unter „Cellulitis“ zusammengefassten, begrenzten HWGI. Eine weitere Metaanalyse führt im Titel zwar Erysipel und „Cellulitis“ auf, unterscheidet aber im Text nicht weiter zwischen ihnen und bezeichnet sie als Infektionen, die mehrheitlich und klinisch nicht unterscheidbar durch *Streptococcus pyogenes* oder *Staphylococcus aureus* (bzw. in entsprechenden Endemiegebieten durch MRSA) verursacht werden. Es wurden 15 Studien herangezogen, in denen verschiedene Beta-Lactam-Antibiotika (Penicillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin, Cephalexin, Cefprozil, Cefaclor) sowie Makrolide und Lincosamide (Clindamycin) zum Einsatz kamen. Die Autoren gelangten zu der Schlussfolgerung, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanzen vergleichbar und betreffs des gängigen Erregerspektrums ausreichend seien, aber in Regionen mit hoher CA-MRSA Prävalenz Makrolide oder Lincosamide den genannten Beta-Lactam-Antibiotika vorgezogen werden sollten [43]. Laut einer Metaanalyse von 2006 waren Beta-Lactam-Antibiotika (ohne Cephalosporine der Gruppe 3) bei den milden bis mäßigen Infektionen ähnlich gut wirksam wie Fluorchinolone, sollten aber wegen der geringeren Rate unerwünschter Wirkungen bevorzugt eingesetzt werden [52].

In den Leitlinien der IDSA werden zur kalkulierten Therapie der nicht eiternden „Cellulitis“ mit systemischen Zeichen (nach unserer Definition Erysipel und zum Teil begrenzte Phlegmone) Antibiotika empfohlen, die Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) erfassen: Flucloxacillin 1–2 g alle 4 h i.v., Cefazolin 1–2 g alle 8 h i.v., Clindamycin 600 mg alle 8 h i.v., Dicloxacillin 500 mg alle 6 h p.o., Cephalexin 500 mg alle 4 h p.o., Doxycyclin oder Minocyclin 100 mg alle 12 h p.o., Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg alle 12 h p.o.

Im Falle von „Cellulitis“, die mit penetrierenden Traumata, Drogenabusus und Nachweis von MRSA in einer anderen Infektion oder in der Nase assoziiert ist, werden, wie bei schweren HWGI (i.S.e. schweren Phlegmone), Vancomycin und solche Antibiotika empfohlen, die gegen MRSA und Streptokokken wirksam sind: Vancomycin 30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen (auch Mittel der Wahl bei Penicillin-Allergie), Linezolid 600 mg alle 12 h i.v. (oder 600 mg alle 12 h p.o.), Clindamycin 600 mg alle 8 h i.v. (oder 300–450 mg alle 6 h p.o.), Daptomycin 4 mg/kg alle 24 h i.v., Ceftarolin 600 mg alle 12 h i.v., aber auch Doxycyclin, Minocyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [12], [13].

Unsere Empfehlungen weichen insofern davon ab, als dass wir die Indikationen etwas differenzierter betrachten. Als Therapiedauer werden allgemein 5 Tage empfohlen, da 10 Tage keinen Vorteil brachten [50], nur bei ausbleibender Besserung mehr Tage [12].

Placebo-kontrollierte oder direkte Vergleichsstudien zu unkomplizierten HWGI („abscesses >5 cm“ oder sog. „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion) gab es zuletzt mit oralen Antibiotika in den USA. Sie betrafen mithin eine Population mit hoher Prävalenz von PVL-positiven MRSA. Sie werden im Abschnitt zu Abszessen beschrieben.

In einer Vergleichsstudie zu unkomplizierten Hautinfektionen (im Sinne von Abszessen >5 cm oder sog. „Cellulitis“) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg pro Tag p.o.) und Clindamycin (3x 300 mg pro Tag p.o.) [34]. Wie bereits erwähnt, konnte in einer US-amerikanischen Studie kein signifikanter Wirkunterschied zwischen einer niedrigen Tagesdosis (2x 160/800 mg pro Tag p.o.) und einer hohen Tagesdosis (2x 320/1.600 mg pro Tag p.o.) von Trimethoprim/Sulfamethoxazol festgestellt werden [35].

Eine randomisierte doppelblinde Studie, allerdings mit relativ geringer Stichprobengröße von 58 stationären Patienten, hat die parenterale Gabe von Ampicillin (4x 1 g) plus Sulbactam (4x 0,5 g) mit Cefoxitin (4x 1 g) bei Infektion der Haut und Anhangsorgane, sowie mit Cefazolin (4x 0,5 g) bei „Cellulitis“ (hier am ehesten zu übersetzen mit „begrenzte Phlegmone“) verglichen. Bei „Cellulitis“ wurde mit Ampicillin/Sulbactam und Cefazolin ein Therapieerfolg (Heilung oder wesentliche Besserung) in 100% bzw. 91,7% der Fälle innerhalb von 7,7 bzw. 7,2 Tagen und bei den anderen HWGI ein Therapieerfolg mit Ampicillin/Sulbactam und Cefoxitin in 80% bzw. 64,7% bei stationärem Aufenthalt innerhalb von 7,7 bzw. 9,4 Tagen

erzielt. Insgesamt ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen zwischen den Behandlungsgruppen [27]. Ein Vergleich zwischen oralem Cefalexin und Clindamycin bei Kindern mit unkomplizierten, z.T. eitrigem HWGI und hoher Prävalenz von CA-MRSA ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied [18].

Da im deutschsprachigen Raum keine hohe Prävalenz an CA-MRSA vorliegt, werden aus o.g. Gründen (Abschnitt Abszesse) auch Isoxazolympenicilline empfohlen.

Flucloxacillin weist auch niedrige MHK⁹⁰-Werte für *Strep-tococcus pyogenes* auf (siehe Abschnitt „Erysipel“). In einer randomisierten Studie war entsprechend die intravenöse Monotherapie mit Flucloxacillin (4x 1 g i.v.) bei Patienten mit „Cellulitis“ an den Unterschenkeln ebenso wirksam wie die Kombinationstherapie von Flucloxacillin mit Benzylpenicillin (1x 1,2 g i.v.) [47]. In zwei retrospektiven Studien wurde Cefazolin gegen Oxacillin (nicht Flucloxacillin) bei komplizierten Bakteriämien durch MSSA verglichen [53], [54]. Die Wirksamkeit beider Antibiotika wurde als vergleichbar gedeutet, während die Rate unerwünschter Wirkungen in der Oxacillin-Gruppe einmal höher [54] und in der Studie mit höherem Anteil an Weichgewebeeinfektionen [53] mit Cefazolin vergleichbar war. Denkbar ist, dass das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Flucloxacillin noch etwas besser ist als das von Oxacillin.

Cefuroxim besitzt im Vergleich zu Cefazolin ein breiteres, wenn auch begrenztes Wirkspektrum im gramnegativen Bereich (inkl. *Haemophilus influenzae*) und hat auch Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, die allerdings geringer ist als die von Cefazolin und Isoxazolympenicillinen. Oft resistent sind *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii* und *Proteus vulgaris*, die aber bei begrenzten, nicht komplizierten Weichgewebeeinfektionen meist nicht relevant sind. Cefuroxim sollte wegen der vergleichsweise geringen Bioverfügbarkeit nicht oral eingesetzt werden. Obwohl es parenteral häufig bei HWGI gegeben wird, gibt es bei Erwachsenen keine gute Studie. Eine randomisierte, prospektive Vergleichsstudie bei Kindern mit HWGI zwischen Cefuroxim (50–100 mg/kg/d aufgeteilt in 3 oder 4 Tagesdosen) und Ampicillin/Sulbactam (150–300 mg/kg/d aufgeteilt in 4 Tagesdosen) über maximal 14 Tage erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit [55]. Was die Dosierung von Cefazolin betrifft, scheint laut den Ergebnissen einer Studie, die Gewebespiegel von Cefazolin bestimmt hat, bei Infektionen durch *Staphylococcus aureus* eine Dosierung von 3x 1 g/d i.v. in den meisten Fällen ausreichend zu sein, während bei Infektionen durch Enterobacteriaceae wahrscheinlich mindestens 3x 2 g benötigt werden [26]. Bei anderen Antibiotika haben wir in Tabelle 1, in Analogie zu abszedierenden Infektionen in anderen Geweben, zusätzlich höhere Dosen angegeben als in Publikationen oder Fachinformationen als Standard-Dosierungen genannt werden, z.B. für Clindamycin von 4x 0,3 g [21], [36] oder 3x 0,9 g (Fachinformation) bis 3x 1,2 g oder 3x 1,8 g (Expertenmeinung).

Zur Zeit werden Studien mit Cephalexin plus Trimethoprim/Sulfamethoxazol versus Placebo (NCT00676130) und mit oralem Flucloxacillin plus Phenoxymethylpenicillin versus Flucloxacillin alleine bei „Cellulitis“ (damit sind am ehesten Erysipel und begrenzte Phlegmone und ggf. abszedierende Infektionen gemeint) („Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department outpatient treatment of cellulitis“, EudraCT Number 2008-006151-42) durchgeführt [56], [57].

Bei Penicillin-Allergie ist Clindamycin das Mittel der Wahl. Falls innerhalb von 2–3 Tagen keine klinische Besserung zu beobachten ist und noch kein Erregernachweis mit Antibiotogramm vorliegt, kann ein Fluorchinolon (Moxifloxacin) gegeben werden, insbesondere, wenn gramnegative Bakterien mit in Betracht zu ziehen sind. Bei leichten Infektionen wäre auch eine Initialtherapie mit Clarithromycin (zur mäßigen Datenlage siehe oben [44], [45]) denkbar.

Resistenzen gegenüber Nicht-Beta-Lactam-Antibiotika kommen auch bei *Staphylococcus-aureus*-Isolaten (vor allem MRSA) aus dem ambulanten Bereich vor. In Deutschland sind, anders als in den USA, aber HA-MRSA (in Gebieten mit intensiver Tierzucht auch sog. „Livestock-assoziierte MRSA [LA-MRSA]) und nicht CA-MRSA vorherrschend. In der PEG-Resistenzstudie 2013 wurden für Isolate von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich folgende Resistenzraten ermittelt: Induzierbare und konstitutive Resistenz gegenüber Clindamycin, 7,3% (MSSA, n=343) bzw. 43,3% (MRSA, n=30); Clarithromycin, 13,1% (MSSA) bzw. 56,7% (MRSA) und Moxifloxacin, 7,6% (MSSA) bzw. 76,7% (MRSA) [33].

Schwere Phlegmone (invasive, grenzüberschreitende, meist eitrig-Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)

Klinisch manifestiert sich eine „schwere Phlegmone“ zwar – wie die „begrenzte Phlegmone“ – als überwärmte, ödematöse, schmerzhaft, dunkle Rötung bzw. teigige Schwellung, jedoch weist diese zusätzlich deutliche Eiteransammlungen sowie unter Umständen bereits Nekrosen auf und bezieht grenzüberschreitend tiefer gelegene Anteile der Weichgewebe wie Faszien, ggf. auch Muskelschichten, mit ein. Es treten meist eine regionale Lymphadenitis, starke Schmerzen und Fieber auf, mitunter können, v.a. bei nicht ausreichender Therapie, auch die Zeichen der früheren SIRS-Kriterien eintreten (siehe oben). *Probengewinnung:* Die Leitlinien der IDSA empfehlen Gewebeprobe für den kulturellen Nachweis, außer bei abszedierenden Infektionen, nur bei schweren Infektionen unter antineoplastischer Chemotherapie, Neutropenie, Defizienz der zellvermittelten Immunität und bei Immersions- oder Bissverletzungen zu entnehmen; dann auch

jedes Mal in Kombination mit Blutkulturen [12], [13]. Der Grund für die Einschränkung sei die geringe Ausbeute oder Spezifität [13]. Unserer Erfahrung nach sind bei korrekter Durchführung der Probengewinnung v.a. an Antibiotika-naiven Patienten Ausbeute oder Spezifität hoch genug, um die Empfehlung weiter zu fassen. Wenn sich eine HWGI in Richtung schwerer Phlegmone oder komplizierter HWGI entwickelt, ist eine adäquate Probengewinnung sinnvoll [7], [8], [58]. Weitere dringende Indikationen für den kulturellen Erregernachweis sind solche begrenzten Phlegmonen, welche nicht innerhalb von 2–3 Tagen auf ein *Staphylococcus-aureus*-wirksames Antibiotikum ansprechen. Hierzu gehören Abszesse, Hautinfektionen nach operativen Eingriffen oder anderen iatrogenen Prozeduren, Infektionen bei Immunsuppression mit der Möglichkeit seltenerer Verursacher (z.B. *Cryptococcus* sp. und andere Pilze) sowie Bisswunden oder Hauteffloreszenzen im Zusammenhang mit systemischen Infektionen (z.B. bei Endokarditis, Sepsis, Rickettsiosen, Rattenbissfieber und Systemmykosen).

Grundsätzlich sind Gewebeprobe im *nativen* Zustand für die Erregerdiagnostik besser geeignet als Abstriche, da sie den Einsatz von sowohl kulturellen Verfahren als auch Nukleinsäurenachweistechiken (z.B. PCR-Verfahren) und auch eine histologische Untersuchung ermöglichen. Dadurch erhöhen sich Sensitivität und Spezifität. Ihre sorgsame Gewinnung ist aufwändig, aber gerechtfertigt. Dazu sollte aus dem infizierten Gewebe mit 1–2 cm Abstand vom Wundrand eine Gewebespinde von ca. 1 cm Länge entnommen werden, die jeweils bis in die Subkutis reicht. Vorher muss durch gründliche Hautdesinfektion an der Entnahmestelle eine Reduktion der Hautmikrobiota gewährleistet werden. Nach der sterilen Entnahme der Gewebeprobe empfiehlt es sich zusätzlich, deren oberen, epidermalen Teil mit einem weiteren, sterilen Skalpell von der unteren Dermis und Subkutis abzutrennen, damit ausschließlich die im Weichgewebe befindlichen Erreger identifiziert werden. Zur Abtrennung empfiehlt es sich, das Biopsat auf eine sterile, feste Unterlage (nicht auf Vlies) zu legen. Danach wird die zu untersuchende Gewebeprobe in ein steriles Transportmedium oder in ein steriles flüssiges Anreicherungsmedium (insbesondere bei Austrocknungsgefahr bei kleinen Probenvolumina und/oder Möglichkeit empfindlicher Erreger) überführt [7], [8]. Ihre Vorteile gegenüber der Entnahme von Abstrichen werden zurzeit in Vergleichsstudien weitergehend untersucht.

Für einen geeigneten Abstrich aus der Eintrittspforte sollten Stieltupfer mit Dacron-Gewebe für Transportmedien benutzt, oberflächliche Sekrete mit sterilem Tupfer entfernt und fibrinöse oder nekrotische Beläge abgehoben werden. Die Probenentnahme erfolgt vom Wundgrund und unter den Wundrändern, möglichst von verschiedenen Lokalisationen [7], [8]. Flächige oder spiralförmig geführte Abstriche erscheinen weniger geeignet, da sie viele klinisch irrelevante, die Oberflächen kontaminierende oder kolonisierende Mikroorganismen erfassen.

Während Procalcitonin als Entscheidungshilfe für die Initiierung und Beendigung von Antibiotika-Therapien bei Pneumonie oder Sepsis hilfreich ist, reicht die Datenlage bei HWGI noch nicht für eine eindeutige Empfehlung aus [13].

Behandlung: Zusätzliche Maßnahmen – Behandlung der Eintrittspforte, der prädisponierenden Faktoren (Ödem) und Komorbiditäten, Hochlagern des betroffenen Areals, [ggf. Thrombose-Prophylaxe].

- Mittel der ersten Wahl neben der chirurgischen Sanierung bei bislang unbehandelter schwerer Phlegmone (z.B. später Behandlungsbeginn einer zunächst begrenzten Phlegmone) und ohne schwere relevante Komorbiditäten
 - Cefazolin 4x 0,5 g [27] oder 2x 1 g, bei Verdacht auf gramnegative Erreger bis 2x 2 g; für ernste, lebensbedrohliche Infektionen) höhere Dosen (3x 2 g/d [26] (die Fachinformation gibt maximal 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen bis maximal 12 g an) ODER
 - Flucloxacillin 3x 1 g oder 4x 1 g laut Fachinformation, bei lebensbedrohlichen Infektionen aufgrund Expertenmeinung bis 12 g Tagesdosis (Maximaldosis laut Fachinformation) [10], [27], [53], [59]) ODER
 - Cefuroxim 3x 1,5 g/Tag i.v. (Fachinformation) bis 3x 3 g bei schweren Verläufen (Expertenmeinung)

Bei fehlendem Ansprechen, Penicillin-Allergie oder unbehandelten, aber tieferen Phlegmonen:

- Clindamycin ist in der Dosierung von 3x 0,6 g/d (Fachinformation) bei schweren Phlegmonen nicht ausreichend wirksam. Daher werden bei schweren Hautinfektionen höhere Dosen empfohlen (z.B. 3x 0,9 g/d, 4x 0,6 g/d oder 3x 1,2 g) (Expertenmeinung; die Höchstdosis gemäß Fachinformation beträgt 4,8 g/d).

Die höheren Dosen werden bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten, ausgeprägter progredienter Infektion, beginnender Sepsis und/oder mangelnden Ansprechens der empirisch sonst wirksamen Antibiotika empfohlen. Sie beruhen meist auf Expertenmeinungen, da entsprechende Dosisstudien nicht vorliegen.

Bei schweren *Staphylococcus aureus*-Infektionen ohne ausreichendes Ansprechen kann die Kombination eines Penicillinase-festen Penicillins mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar, orale Therapie wegen Anzahl und Größe der Tabletten nicht immer zuverlässig möglich) erwogen werden. Aufgrund schneller Resistenzentwicklung soll aber keine Monotherapie und keine Therapie über einen längeren Zeitraum mit diesen Substanzen durchgeführt werden; die Studienlage ist eingeschränkt und eine Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* gegen diese drei Kombinationspartner ist unter Therapie möglich.

- Bei Verdacht auf komplizierte, chronische, möglicherweise polymikrobielle HWGI oder anzunehmender Be-

teiligung von anderen grampositiven bzw. gramnegativen Erregern sowie Anaerobiern (abhängig von z.B. Hautregion und Kontamination möglicher Eintrittspforten):

- Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (Amoxicillin/Clavulansäure 3x 2,2 g/d i.v.) ODER
- Ampicillin/Sulbactam 3x 3 g/d i.v., ODER
- Clindamycin (3x 0,9 g/d bis 3x 1,2 g/d oder 3x 1,8 g/d i.v.) bei vorrangigem Verdacht auf grampositive Erreger und Anaerobier
- Bei Penicillin-Allergie empfiehlt sich Moxifloxacin [60] (1x 400 mg/d; in den beiden ersten Tagen kann die Gabe von 2x 400 mg/d erwogen werden); ggf. mit Fusidinsäure kombinieren (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar; die Studienlage ist eingeschränkt)

Die Therapiedauer wird hier mit mindestens 7 Tagen angegeben, z.T. bis 21 Tagen bei Moxifloxacin und sequentieller Therapie [29].

- Bei Verdacht auf schwere HWGI nosokomialer Genese mit zusätzlichen infektionsbedingten Zeichen einer Sepsis bzw. mit Kriterien der früheren SIRS-Definition, sowie bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten (u.a. schwere Durchblutungsstörung, Chemotherapie bei Malignomen, Neutropenie, schweren Störungen der zellvermittelten Immunität) und/oder zusätzlichen Organ dysfunktionen:
 - Piperacillin/Tazobactam bei schweren HWGI mit *Staphylococcus aureus* (nicht MRSA), gramnegativen Erregern und Anaerobiern (z.B. bei Diabetes mellitus oder pAVK, auch bei Bissverletzungen) [29], [61]; bei immunsupprimierten oder neutropenischen Patienten nur in höherer Dosierung.
 - Carbapeneme (Imipenem; Meropenem, Ertapenem) bei schweren Phlegmonen mit gramnegativen Erregern bei immunsupprimierten bzw. neutropenischen Patienten oder bei tiefer, die Extremität gefährdender Infektion (aber nicht durch MRSA) im Rahmen einer peripheren Vaskulopathie oder eines schweren Diabetes mellitus („diabetischer Fuß“, siehe unten) [62], [63].
- Ertapenem ist aufgrund der einmal täglichen Gabe auch ambulant einsetzbar; die zugelassene Dosis beträgt 1 g/d [64], [65]; 2 g/d können erwogen werden. Imipenem/Cilastatin ist epileptogener und hat bei längeren kontinuierlichen Infusionen eine geringere Stabilität als die anderen Carbapeneme; bei schweren Infektionen kann Meropenem initial in hoher Dosierung von 3x 2 g erwogen werden (Expertenmeinung).
 - Tigecyclin bei multiresistenten grampositiven und gramnegativen Erregern wie MRSA (siehe unten), Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaerobier; nicht wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*.
- Bei Patienten mit Weichgewebeinfektion, Fieber und Neutropenie (**erstmalige** Episode) *Pseudomonas aeruginosa*-wirksame Antibiotika:

- Piperacillin/Tazobactam plus zusätzlicher Gabe von Piperacillin zur Erzielung einer ausreichend hohen Piperacillin-Dosis (mindestens 4x 4,5 g/d) bzw. Piperacillin allein; bei schweren Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann eine kontinuierliche Infusion wirksamer sein, als die Gabe in Intervallen [66]; ansonsten
- Imipenem/Cilastatin bzw. Meropenem [12] ODER als zweite Wahl Ceftazidim (CAVE: unzureichende Wirkung gegen Staphylokokken) ODER
- Cefepim (cave: vergleichsweise geringe Wirkung gegen Staphylokokken).
- Bei Patienten mit HWGI und *anhaltender* oder *wiederholter* Neutropenie mit Fieber
- *Pseudomonas aeruginosa*-wirksame Antibiotika (siehe oben) PLUS
- Therapie gegen Hefe- und Schimmelpilze (*Candida*, *Aspergillus*, Fusarien) PLUS
- Vancomycin ODER Linezolid ODER Daptomycin ODER Ceftarolin [12].
- Bei Nachweis von MRSA oder Risiko für eine MRSA-Infektion: (siehe Abschnitt „MRSA“):
 - Vancomycin ODER Linezolid ODER ein anderes gegen MRSA wirksames Antibiotikum; bei Verdacht auf weitere Erreger ggf. kombiniert mit Piperacillin/Tazobactam ODER einem Carbapenem [12].

Folgende Erreger erfordern bei dringendem Verdacht oder ihrem Nachweis spezielle Antibiotika:

- *Aeromonas hydrophila*, z.B. bei Traumata mit Süßwasserexposition:
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ciprofloxacin 2x 400 mg/d i.v. ODER
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ceftriaxon 1x 1–2 g/d i.v.) [12]
- *Vibrio* spp. (*Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*) bei Traumata mit Salzwasserexposition:
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ceftriaxon 1x 1 g/d i.v. [12]
- *Haemophilus influenzae* bei Kindern (periorbitale Zellulitis):
 - Cefuroxim (Kinder ab 2 Monaten bis 14 Jahre: 3x 0,01 g/kg/d bis 3x 0,03 g/kg/d; meist reicht eine Tagesdosis von 0,06 g/kg KG/Tag)

Kommentar zur Evidenz: Fluorchinolone der Gruppe 4 (Moxifloxacin) zeigen Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern (Streptokokken, Staphylokokken) und wirken auch gegen Anaerobier und gramnegative Erreger, nicht aber gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Moxifloxacin war in Studien mit sequentieller Gabe (erst i.v., dann p.o.) genauso wirksam wie die initiale intravenöse Gabe von Piperacillin/Tazobactam, gefolgt von einer oralen Amoxicillin/Clavulansäure-Gabe [29]. Bei etwa 4–10% der mit Moxifloxacin behandelten Patienten treten aber unerwünschte Wirkungen auf, am häufigsten am Gastrointestinaltrakt, dem Nervensystem, dem Gefäßsystem und der Haut. Bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie) oder gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika

besteht ein erhöhtes Risiko für Torsade-de-Pointes. Selten wurden Fälle von Hepatitis bis hin zum Leberversagen beobachtet. Auf jeden Fall besteht ein starker Selektionsdruck.

- Fluorchinolone der Gruppe 2 (z.B. Ciprofloxacin) besitzen eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae, eine weniger gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* und schwache bis unzureichende Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Streptokokken sowie Enterokokken [67], [68]. In der kalkulierten Initialtherapie schwerer Infektionen sind sie wichtige Kombinationspartner, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit gramnegative Enterobakterien als Ursache vermutet werden. Ciprofloxacin zeigte in einer randomisierten Studie zur Therapie von HWGI vergleichbare Wirksamkeit wie Ceftazidim [69]. Fluorchinolone der Gruppe 3 (Levofloxacin) besitzen im Vergleich zu den Fluorchinolonen der Gruppe 2 eine höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern (Streptokokken, Staphylokokken), aber eine schlechtere Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* [58], [70].
- Amoxicillin/Clavulansäure ist gut wirksam gegen Methicillin-empfindliche Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* und einige Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus* spp., aber nicht gegen *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* und *Morganella morganii*. Es verursacht dosisabhängig sehr häufig gastrointestinale Beschwerden, deren Ausprägung bei gleichzeitiger Einnahme mit den Mahlzeiten sowie durch Fraktionierung hoher Dosen und vorherige Gabe von Metoclopramid vermindert werden können. Ein Anstieg der Transaminasen kann ohne Vorliegen eines schweren Leberschadens und ohne Eintritt einer Cholestase oder hepatozellulären Schädigung bis zum 3- bis 4-fachen der Norm geduldet werden.
- Metronidazol wird im Rahmen von aerob-anaeroben Mischinfektionen in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt, wenn Isolate beteiligt sind, die gegen Clindamycin resistent sind (insbesondere *Bacteroides fragilis*).
- Die Oxazolidinone Linezolid und Tedizolid besitzen ausschließlich eine Wirkung gegen grampositive Bakterien (einschließlich MRSA und VRE). Der Einsatz soll sich auf die (gezielte) Therapie von Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger beschränken. Linezolid hat eine sehr gute Verteilung im Haut- oder Weichgewebe und ist unter Beachtung der Kontrolluntersuchungen und unerwünschten Wirkungen gut oral und parenteral einsetzbar. Tedizolid (einmal täglich oral oder parenteral) verursachte bei einer Therapiedauer von 6 Tagen weniger gastrointestinale Beschwerden und Thrombozytopenien als Linezolid [71], [72], [73].
- Piperacillin/Tazobactam besitzt ein vergleichsweise breites Wirkspektrum und ist der Therapie schwerer HWGI vorbehalten, bei denen *Staphylococcus aureus*, gramnegative Erreger und Anaerobier vermutet werden

(d.h. Infektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus, pAVK oder Bissverletzungen). Bei Infektionen durch *Pseudomonas* spp. soll die Dosis mindestens 4x 4,5 g/d betragen. Bei schwersten HWGI (Fournier Gangrän) können bis zu 4x 9 g eingesetzt werden. Publiziert sind jedoch nur Dosen bis 4x 4,5 g, aber wegen der großen therapeutischen Breite sind die hohen Dosen möglich. Bei schweren Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann eine kontinuierliche oder prolongierte Infusion wirksamer sein als die Gabe in Intervallen [66].

- Cephalosporine der Gruppe 3: Ceftazidim (Gruppe 3b) besitzt im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) eine gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit, zeigt aber keine ausreichende Wirkung gegenüber Staphylokokken. Die Wirkung von Cefotaxim und Ceftriaxon gegen Staphylokokken ist schwächer als die der Cephalosporine der Gruppen 1 und 2. In einer randomisierten Studie zur Therapie von Patienten mit HWGI war Ceftazidim vergleichbar gut wirksam wie Ciprofloxacin [69], [74].
- Die parenteralen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol und Ceftarolin) weisen ein breites Wirkspektrum auf, das grampositive Erreger (einschließlich MRSA) sowie viele gramnegative Erreger, aber keine ESBL-bildenden Enterobacteriaceae und nicht *Acinetobacter baumannii* einschließt. Ceftobiprol besitzt im Gegensatz zu Ceftarolin auch Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Ihr Einsatz ist bei MRSA-Infektionen angezeigt. Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Ceftobiprol war vergleichbar mit der von Vancomycin plus Ceftazidim bei Patienten mit komplizierten HWGI, durch grampositive und gramnegative Bakterien [75].
- Tigecyclin hat ein breites Wirkungsspektrum und erfasst auch viele multiresistente grampositive und gramnegative Erreger wie MRSA, ESBL-bildende Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaerobier, aber nicht *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*. Bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zeigte es in zwei Studien vergleichbare Wirksamkeit wie das Fluorchinolon Delafloxacin [76] bzw. Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure [28]. In einer Studie zur Therapie von Diabetes-Patienten mit infizierten Füßen war es dem Ertapenem aber unterlegen [77].
- Carbapeneme (alle parenteral) haben ein sehr breites antimikrobielles Spektrum. Sie erfassen die meisten grampositiven Erreger inkl. Penicillinase-produzierende Staphylokokken (aber keine MRSA), viele gramnegative Bakterien, einschließlich „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase-bildender Erreger, und Anaerobier. Sie sind aber unwirksam gegen *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile* und Enterokokken. Ertapenem hat auch keine hinreichende Wirkung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Carbapeneme sind indiziert zur Therapie von schweren Phlegmonen mit gramnegativen Erregern bei immu-

supprimierten Patienten oder bei tiefer, die Extremität gefährdender Infektion im Rahmen einer peripheren Vaskulopathie oder eines schweren Diabetes mellitus („diabetischer Fuß“, siehe unten) [63]. Ertapenem hat aufgrund der langen Halbwertszeit den Vorteil der einmal täglichen Gabe, was es auch für eine lang dauernde ambulante parenterale Antibiotika-Therapie attraktiv macht. Bei MSSA hat es vergleichbare Wirksamkeit wie Piperacillin/Tazobactam. Die zugelassene Dosierung ist 1 g/d [64], [65], [77], [78], aber 2 g/d können erwogen werden. Wenn Patienten ein erhöhtes MRSA-Risiko haben, sollten die Carbapeneme in Kombination mit Vancomycin oder Linezolid gegeben werden (siehe unten, Abschnitt zu MRSA).

Die Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Lipoglykopeptide (Dalbavancin, Oritavancin), Lipopetide (Daptomycin), Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid) [71] (weitere Referenzen siehe unten, Abschnitt über MRSA) sowie die MRSA-wirksamen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol, Ceftarolin) sollten nur bei Verdacht auf MRSA-Infektionen bzw. nach Antibiogramm eingesetzt werden, oder wenn andere Substanzen nicht in Frage kommen. Sie werden daher in Tabelle 1 nicht alle aufgeführt (z.B. Teicoplanin, oder Ceftobiprol).

In Vergleichsstudien und in Metaanalysen erwies sich Vancomycin hinsichtlich klinischer und mikrobiologischer Wirksamkeit [79], [80] dem Linezolid und den Telavancin (bei MRSA) unterlegen, aber Telavancin führte zu mehr schweren unerwünschten Effekten und birgt das Risiko einer Nephrotoxizität, Daptomycin das einer CK Erhöhung, und Linezolid das einer Thrombozytopenie. Aufgrund der bisherigen (Vergleichs-) Studien wurde in der Gesamtbilanz noch kein Grund gesehen, die neueren Substanzen dem Vancomycin generell vorzuziehen [79], [80], [81], [82], [83].

Zu den in Tabelle 1 genannten besonderen Indikationen, wie schwere Weichgewebeeinfektionen bei Patienten mit Neutropenie und Fieber bzw. zusätzlich anhaltender oder wiederholter Neutropenie mit Fieber, gibt es nur wenige Studien. Die IDSA [12] u.a. haben hierzu aber Leitlinien entwickelt, auf die wir uns beziehen. Eine französische Vergleichsstudie erzielte mit Cefepim und Ceftazidim, jeweils in Kombination mit Amikacin, gute Ergebnisse bei neutropenischen Patienten mit febrilen Episoden [84]. Die Therapiedauer sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Allgemein beträgt sie bei unkomplizierten Infektionen 5–10 Tage, bei Immungeschwächten kann sie 7–14 Tage betragen [13].

Fußinfektionen bei Diabetes mellitus

Fußläsionen beim Diabetiker entstehen als Folge komplexer neuropathischer und angiopathischer Spätschäden. Die verminderte Immunreaktion führt nach Bagateltraumen und permanentem mechanischen Stress zu häufig schmerzlosen Weichgewebeeinfektionen, die auf angrenzende Sehnen, Gelenkkapseln und Knochen oder den gesamten Fuß übergreifen können. Nach den vorherigen

Kriterien der FDA liegt fast immer eine komplizierte Weichgewebeeinfektion vor [5].

Die Fußinfektionen von Patienten mit schwerem Diabetes mellitus sollten zunächst nach dem Schweregrad eingeteilt werden, z.B. gemäß einer internationalen Klassifikation wie PEDIS (Akronym für **P**erfusion, **E**xtent/size, **D**epth/tissue loss, **I**nfection, und **S**ensation). Die Antibiotika-Auswahl sollte dann entsprechend den Empfehlungen der International Working Group on Diabetic Foot erfolgen. Eine Differenzierung zwischen sehr oberflächlichen und tieferen, aber klinisch moderat verlaufenden Infektionen ist insbesondere wegen des unterschiedlichen Erregerspektrums sinnvoll [85], [86], [87], [88]. Je nach Schwere, zusätzlichen relevanten Komorbiditäten und Verdacht auf polymikrobielle Infektion ähneln die Empfehlungen der International Working Group on Diabetic Foot unseren oben genannten Empfehlungen zur Therapie der begrenzten oder schweren Phlegmone. PEDIS 1 (nicht infizierte Ulzera) bedürfen keiner Antibiotikagabe.

- Bei PEDIS 2 (= Ulkus, oberflächliche Infektion, ≤ 2 cm Durchmesser):
 - Cefuroxim ODER Cefazolin (ggfs auch orale Therapie mit z.B. Cefalexin),
 - wenn ein breiteres Erregerspektrum nicht auszuschließen ist: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor [61], [85], [86], [87], [88], [89], [90],
 - bei Penicillin-Allergie: Moxifloxacin.

Kommentar: Die häufigsten Erreger sind zwar *Staphylococcus aureus* und beta-hämolyisierende Streptokokken, aber da auch eine Mischinfektion vorliegen kann, sollte das Wirkspektrum des verwendeten Antibiotikums andere mögliche Erreger ebenfalls erfassen. Zum Einsatz von Aminopenicillinen plus Beta-Lactamase-Inhibitoren gibt es zwar Studien, die einen höheren Evidenzgrad erlauben [61], [85], [86], [87], [88], [89], [90], aber ihr Wirkspektrum für diese Indikation ist sehr breit (Expertenmeinung), so dass zumindest bei PEDIS 2 initial eines der o.g. Cephalosporine gegeben werden und bei ungenügendem Ansprechen auf ein Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor gewechselt werden kann. Auch zu Moxifloxacin ist die Evidenzlage besser, aber wegen des etwas ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses (siehe Kommentar im Abschnitt über schwere Phlegmone) sehen wir es eher als gutes Ersatzpräparat bei Patienten an, die allergisch auf Penicillin reagieren.

- Bei PEDIS 3 (= Ulkus mit tiefer Infektion): Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor ODER Moxifloxacin ODER Piperacillin/Tazobactam [29], [61] ODER Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin plus Metronidazol (um Anaerobier mit zu erfassen) ODER Carbapeneme.

Kommentar: Die häufigsten Erreger neben *Staphylococcus aureus* und beta-hämolyisierenden Streptokokken sind Enterobacteriaceae und Anaerobier. Die Erreger sollten auf ihre Empfindlichkeit getestet und die Antibiotikagabe entsprechen angepasst (ggf. deeskaliert) werden, wobei dann Antibiotika ausgewählt werden können, die ausreichend hohe Wirkspiegel in Weichgewebe und

angrenzenden Knochenregionen erreichen (z.B. Clindamycin, Fluorchinolone, Fosfomycin).

Schwere, (Toxin-bedingte) lebensbedrohliche nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen

Die sogenannten nekrotisierenden Weichgewebeeinfektionen mit unmittelbar vitaler Bedrohung (z.B. nekrotisierende Faszitis) sind eine eigenständige Entität mit besonderer, Toxin-vermittelter Pathogenese. Sie werden im anglo-amerikanischen Schrifttum unter der Bezeichnung necrotizing skin and soft tissue infections (nSSTI) zusammengefasst [3]. Sie sind kein direktes Kontinuum der vorgenannten Weichgewebeeinfektionen (Phlegmone, Abszess).

Sie betreffen die Haut, das Unterhautgewebe, die Faszie einschließlich des darunter liegenden Muskels (nekrotisierende Faszitis) und die Skelettmuskulatur (clostridiale, nekrotisierende Myositis = Gasbrand) oder nicht-clostridiale, meist streptogene Myonekrose oder Pyomyositis. Sie sind in ihrer Pathophysiologie durch die Wirkung bakterieller Toxine, intravasale Thrombosen, ischämisch bedingte Nekrosen und durch eine Fehlsteuerung der humoralen und zellulären Wirtsabwehr gekennzeichnet. Eintrittspforten der Erreger sind neben der hämatogenen Streuung meist Bagateltraumen, infizierte Operationswunden und Injektionsstellen (Spritzenabszess), seltener entzündete periurethrale Drüsen oder perianale Infektionen (Fournier'sche Gangrän).

In ca. 80% der Fälle (Typ I) handelt es sich hierbei um Mischinfektionen durch grampositive Erreger (Streptokokken, z.T. auch Staphylokokken u.a.), Anaerobier (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*) und Enterobacteriaceae [91], [92]. In etwa 20% der Fälle treten Monoinfektionen auf (Typ II); sie sind vor allem an den Extremitäten zu finden und werden in der Regel durch Toxinproduzierende sowie mit bestimmten M-Proteinen ausgestattete, hämolysierende Streptokokken der Gruppe A ausgelöst, in den letzten Jahren verstärkt vom hyperinvasiven Serotyp M1T1, oder seltener durch meist PVL produzierende *Staphylococcus aureus*. Seltener sind der Typ III (nach „seafood“-Genuss oder durch wasserkontaminierte Wunden, verursacht durch *Vibrio* spp. und *Aeromonas* spp.) und der Typ IV (nach Traumata; bedingt durch Zygomyceten u.a. Pilze).

Die Fournier'sche Gangrän ist die schnell fortschreitende polymikrobielle nekrotisierende Faszitis des Perineums, Scrotums und Penis bei Männern, kann aber auch perineal and genital bei Frauen und Kindern auftreten. Sie kann sich weiter ausdehnen in die anorektale Region, zu den Oberschenkeln und zur Bauchwand und umfasst den Verschluss der subkutanen Arterien, Nekrose der Haut, der Subkutis, der Muskeln, der Faszien mit Eiter- und oft Gasbildung. Zwischen urogenitaler und rektaler Form der Fournier Gangrän gibt es Unterschiede hinsichtlich des Erregerspektrums. *Staphylococcus aureus* ist bei der urogenitalen Form öfter (z.B. nach schweren Harnwegs-

infektionen), aber bei analen Manifestationen in der Regel nicht beteiligt.

Charakteristisch für die schweren, Toxin-bedingten nekrotisierenden Weichgewebeeinfektionen ist der akute foudroyante Verlauf mit schwerer Allgemein- und letztendlich Schock-Symptomatik bzw. ein frühzeitig einsetzendes Organversagen. Der extreme, Ischämie-bedingte, lokale Schmerz, der in keinem offensichtlichen Verhältnis zu dem zunächst sichtbaren klinischen Befund steht, ist zugleich Leit- als auch einziges typisches Frühsymptom. Bei entsprechendem Verdacht wird eine frühe chirurgische Inspektion empfohlen, aber folgende Laborbestimmungen können bei der Unterscheidung von einer nicht nekrotisierenden Phlegmone hilfreich sein: Leukozytose >15.400 Zellen/ mm^3 oder Natrium i.S: >135 mEq/L (Sensitivität 90%, Spezifität 76%) [93] oder Laktat von 2 mmol/L (Sensitivität 100%, Spezifität 76%) [13], [94]. Bildgebende Verfahren haben keine hohe Sensitivität für die frühe Diagnose, aber Gasansammlung im CT, ohne dass ein Trauma vorlag oder ein Flüssigkeitsspiegel (\rightarrow Abszess) vorliegt, kann ein charakteristisches, wenn auch nicht obligates Zeichen sein [13].

Ein früher Beginn der Therapie und eine von Beginn an ausreichend hohe Dosierung der Antibiotika in den möglichen Maximaldosen [16], [17] sind entscheidend für die Prognose. Sofortmaßnahmen sind deshalb unverzüglich einzuleiten. Sie umfassen das radikale chirurgische Débridement mit einer spätestens intraoperativ begonnenen, ergänzenden Antibiotika-Therapie und einer intensivmedizinischen Betreuung. Wichtig im Hinblick auf die kalkulierte Initialtherapie sind die Erfassung der infrage kommenden grampositiven und gramnegativen Bakterien (einschließlich Anaerobier) sowie die Inhibierung der Toxinbildung und der Beta-Lactamase-Aktivität mit Substanzen, die eine gute Gewebegängigkeit haben. Die betreffenden Substanzen sollen ausreichend hoch dosiert werden.

Antibiotika der ersten Wahl für die initiale kalkulierte Therapie

Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (z.B. Piperacillin/Tazobactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 1 oder Gruppe 2 (jeweils hochdosiert) in Kombination mit Clindamycin oder Linezolid sind sowohl gegen die polymikrobiell verursachten als auch die Streptokokken- oder CA-MSSA-bedingten nekrotisierenden Infektionen wirksam.

Bei MRSA-Verdacht soll Linezolid als Kombinationspartner verwendet werden. Die zusätzliche Applikation von Linezolid oder Clindamycin wird aber nicht nur aus diesem Grund empfohlen, sondern auch um bei grampositiven Bakterien über eine Inhibition der Proteinbiosynthese die Toxin-Wirkungen herabzusetzen. So können septische Komplikationen durch eine Exotoxin-Produktion (z.B. Superantigene) abgemildert werden [42], [95]. Einschränkend sollte betont werden, dass es für die zusätzliche Anwendung eines Proteinbiosyntheseinhibitors bisher

keine Belege aus kontrollierten klinischen Studien gibt, sondern nur tierexperimentelle Daten (*Clostridium-perfringens*-Infektion in Mäusen [12], [95]) vorliegen.

Alternativ kommt die Applikation eines Cephalosporins der Gruppe 3 mit Metronidazol in Frage. Die in den IDSA-Leitlinien empfohlene Primärtherapie mit Vancomycin wird von uns nicht favorisiert, weil zum einen die Erregersituation in den USA (ca. 60% aller Weichgewebeeinfektionen sind CA-MRSA-*verursacht*, in Deutschland nur 1–3%) unterschiedlich ist und weil die Patienten häufig entweder bereits präoperativ eine kompensierte Niereninsuffizienz haben oder infolge der fortgeschrittenen Sepsis eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion erleiden, die durch die Gabe von (hochdosiertem) Vancomycin verschlechtert würde. Bei Therapieversagen der oben genannten, primär einzusetzenden Substanzen kann Tigecyclin als Mono- oder Kombinationstherapie im Sinne einer sog. Second-Line-Option eingesetzt werden [96]. Da bei der urogenitalen Form der Fournier'schen Gangrän auch *Staphylococcus aureus* als Teil einer Mischinfektion beteiligt sein kann, kann v.a. nach entsprechendem Erregernachweis ein Staphylokokken-wirksames Cephalosporin anstelle von Piperacillin/Tazobactam eingesetzt werden [96].

Als Therapiedauer empfehlen wir nach adäquater chirurgischer Sanierung 7–10 Tage (die Guideline der Infectious Diseases Society of America empfiehlt 2–3 Wochen [12]).

Wenn bestimmte Erreger vermutet werden:

- Clostridiale Gangrän oder Myonekrose
 1. Chirurgisches Debridement des gesamten betroffenen Gewebes
 2. Vor der Erreger-Identifizierung: Vancomycin plus Piperacillin/Tazobactam, ODER Ampicillin/Sulbactam, ODER Carbapenem. **Nach** der Erreger-Identifizierung von Clostridia: Penicillin plus Clindamycin [12]
- Streptokokken der Gruppe A
 1. Chirurgisches Debridement des gesamten betroffenen Gewebes und
 2. Penicillin plus Clindamycin
- *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus*
 1. Chirurgisches Debridement und
 2. z. B. Doxycyclin plus Ceftriaxon

Die Anwendung hyperbaren Sauerstoffs (hyperbare Oxygenation, HBO) wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Kollektiven konnte z.T. eine Reduktion der notwendigen Debridements der Patienten erreicht werden; in anderen Publikationen blieb dieser Effekt aus. Da die Letalität durch HBO nicht signifikant reduziert werden konnte, wird die generelle Anwendung der HBO derzeit in Übersichtsarbeiten nicht empfohlen [12].

Therapie von Haut- und Weichgewe- infektionen mit MRSA als vermutetem Erreger

Wenn der Verdacht auf eine Infektion durch MRSA besteht, stellen Penicilline, Cephalosporine der Gruppen 1–4, Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen sowie Carbapeneme keine Option zur kalkulierten Antibiotika-Therapie dar.

Für die MRSA-wirksamen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol, Ceftarolin) ist die klinische Studienlage noch eingeschränkt.

Werden HA-MRSA als Erreger vermutet, ist deren Multiresistenz zu berücksichtigen. Dagegen weisen CA-MRSA und LA-MRSA bisher deutlich seltener zusätzliche Resistenzen gegen andere Antibiotikaklassen auf (Ausnahmen: Tetracyclin-Resistenz bei LA-MRSA, Fusidinsäure-Resistenz bei CA-MRSA). Weitere Angaben zu MRSA finden sich in Kapitel 2 [97].

HA-MRSA sind in hohem Ausmaß gegen Fluorchinolone (ca. 85–90%) und zu ca. 50–70% gegen Clindamycin und Erythromycin resistent. Eine Resistenz gegen Doxycyclin findet sich bei 5–7% der HA-MRSA-Stämme, und jeweils <2% der Stämme weisen Resistenzen gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin auf. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind sehr selten (aktuelle Resistenzdaten, siehe <https://www.p-e-g.org/resistenzdaten-46.html> und <https://ars.rki.de/>).

In Deutschland und Österreich ist bei MRSA-Verdacht zumeist von Infektionen durch HA-Stämme auszugehen. LA- und CA-MRSA-Stämme sind insgesamt noch wenig verbreitet. In Regionen mit landwirtschaftlicher Intensivtierhaltung (Nordwestdeutschland) kann der Anteil von LA-MRSA-Stämmen an allen MRSA aber deutlich höher sein [37].

- *Erste Wahl:* Linezolid [81], [82], [83] ODER Daptomycin [98], [99],
- *Zweite Wahl bzw. wenn obige Antibiotika nicht wirksam:* Vancomycin plus Kombinationspartner (Rifampicin oder Fosfomycin oder Fusidinsäure).

Bei Verdacht auf CA-MRSA wird in Ländern mit hoher CA-MRSA-Prävalenz für unkomplizierte HWGI empfohlen: Trimethoprim/Sulfamethoxazol (oral, 2x 160/800 mg/Tag), das gegen CA-MRSA, aber auch gegen HA-MRSA und Streptokokken wirksam sein soll) [30], [31], [32], [33] ODER Clindamycin, das auch gegen Streptokokken wirksam ist (oral oder parenteral; in Studien 3x 300 mg/Tag [34], aber wir empfehlen höhere Dosen) ODER Doxycyclin (2x 0,1 g p.o.) [12], [100].

Kommentar zur Evidenz: Eine mit strengen Maßstäben von der Cochrane-Initiative durchgeführte Analyse zur Antibiotika-Behandlung von infizierten Wunden und Weichgewebeeinfektionen durch MRSA ergab wegen Fehlens einer ausreichenden Zahl an randomisierten Vergleichsstudien keinen eindeutigen Vorteil von Linezolid über Vancomycin [101]. In zwei Studien waren die Thera-

pie- und stationäre Verweildauer jedoch unter Linezolid kürzer als unter Vancomycin [82], [83] und eine neuere Übersichtsarbeit, die 21 Metaanalysen berücksichtigt hat, kommt zu dem Schluss, dass Linezolid, wie Teicoplanin, aus klinischer und mikrobiologischer Sicht Vorteile gegenüber Vancomycin bei durch MRSA verursachten Haut- und Weichgewebeeinfektionen bietet, aber wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen deshalb nicht generell vorgezogen werden muss [81]. Die unter Linezolid-Therapie beobachteten Blutbildveränderungen bzw. die periphere Neuropathie und/oder Optikus-Neuropathie treten überwiegend bei einer Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen auf. Bei einer komplizierten HWGI kann auch Daptomycin eingesetzt werden [98], [99]. In Metaanalysen wurden eine bei MRSA-Infektionen dem Vancomycin nicht unterlegene Wirksamkeit und ein relativ gutes Sicherheitsprofil gezeigt [89], [99].

Unser Empfehlungsgrad für Linezolid und Daptomycin ist gleich, aber für Linezolid ist die Evidenz höher. Statt der in Studien oft verwandten 4 mg/kg/d wird Daptomycin inzwischen generell für HWGI mit der bei gleichzeitigem Vorliegen einer MRSA-Bakteriämie zugelassenen Dosis von 6 mg/kg/d und bei schwer zu behandelnden Infektionen in einer Dosierung von 8–10 mg/kg/d empfohlen [99], [102]. Daptomycin wies in einer Beobachtungsstudie (EU-CORE) gute Wirksamkeit bei komplizierten Weichgewebeeinfektionen auf [103]. Es fehlen klinische Vergleichsstudien zu Linezolid.

Tedizolid war in den beiden zulassungsrelevanten Vergleichsstudien dem Linezolid nicht unterlegen. Die Therapiedauer beim Linezolid betrug aber 6 anstatt 10 Tage [71], [73].

Dalbavancin (1 g an Tag 1 und 0,5 g an Tag 8) zeigte in einer Vergleichsstudie keine Unterlegenheit gegenüber Vancomycin (2x 1 g/Tag über mindestens 3 Tage, optionale Sequenztherapie mit 2x 0,6 g Linezolid p.o. für insgesamt 10–14 Tage) bezüglich wirksamer Unterdrückung der Infektionsausbreitung und des Fiebers nach 48–72 Stunden, war aber wegen der nur zweimaligen Gabe einfacher zu handhaben [104], [105].

Tigecyclin war bei schweren Infektionen gleichwertig mit Ampicillin/Sulbactam, aber in der Behandlung von Fußinfektionen (mit und ohne Osteomyelitis) bei Patienten mit schwerem Diabetes mellitus dem Ertapenem unterlegen [28], [77]. Bei polymikrobiellen Infektionen mit MRSA-Beteiligung (z.B. infiziertes diabetisches Fußsyndrom Typ PEDIS 3 oder 4) stellt Tigecyclin aber eine therapeutische Alternative dar.

Bei Gabe eines Glykopeptids (Vancomycin oder Teicoplanin) wird die Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin empfohlen. Fosfomycin erreicht ausreichend hohe Konzentrationen im Weichgewebe und im Knochen [106].

CA-MRSA sind in der Regel gegenüber Clindamycin, Cotrimoxazol, Doxycyclin und oft auch gegenüber Fluorchinolonen sensibel. Infektionen durch CA-MRSA, insbesondere in den USA, treten in Kollektiven gesunder Patienten mit erhöhtem Hautverletzungsrisiko und gemeinsamer Nutzung von Waschtensilien auf (Militär, Gefängnis, Sportvereine). Aufgrund ihrer Toxin-Produktion (Panton-Va-

lentine-Leukozidin, PVL) reicht das klinische Spektrum von Furunkeln bis hin zur nekrotisierenden Faszitis [107]. Eine in den USA durchgeführte Studie wies nach, dass Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 320 mg/1.600 mg/Tag für 7 Tage) bei drainierten Abszessen die Heilungsraten gegenüber Placebo erhöht (92,9% versus 85,7%) und die Anzahl wiederholter Drainagen oder weiterer Abszesse senkte [31]. In dieser Studie wurden bei über 40% der Abszesse PVL-positive MRSA (USA300) nachgewiesen. Bereits erwähnte Vergleichsstudien zu HWGI (inklusive Abszessen) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Clindamycin [34] oder zwischen unterschiedlichen Dosen von Trimethoprim/Sulfamethoxazol für jeweils 7–15 Tage [35]. In der PEG-Resistenzstudie 2013 zeigten sich auch sämtliche HA-MRSA (n=75) und Streptococcus-pyogenes-Isolate (n=246) als Cotrimoxazol-sensibel [33]. Die Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA sind unerlässlich, um eine Ausbreitung von MRSA innerhalb von medizinischen und pflegerischen Einrichtungen zu vermeiden [36]. Für dermatologische Läsionen ist ein Wundverschluss bei Besiedlung bzw. Infektion mit MRSA anzustreben.

Bissverletzungen

Bissverletzungen können mechanisch zu schweren Gewebsdestruktionen führen, die durch Kontamination mit der oralen Mikrobiota des beißenden Subjektes nachfolgend schwere Infektionen bedingen kann. Auch auf den ersten Blick banale Bissverletzungen dürfen nicht unterschätzt werden, da das Ausmaß der Verletzung durch die manchmal relativ kleinen Läsionen an der Hautoberfläche verschleiert werden kann. Insbesondere bei Tierbissen ist das mikrobiologische Laboratorium daraufhin zu unterrichten, da auch Mikroorganismen zu berücksichtigen sind, die nicht dem üblichen humanadaptierten Spektrum entsprechen. Für Bisswunden ist ein multidisziplinäres Herangehen erforderlich [108].

Bei Katzen- und Hundebissen handelt es sich meistens um aerob-anaerobe Mischinfektionen unter Beteiligung von *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga* spp., *Bartonella* spp., *Staphylococcus aureus* und anderen Koagulase-positiven Staphylokokken (z.B. Vertreter der *Staphylococcus-pseudintermedius*-Gruppe), beta-hämolisierenden Streptokokken und Anaerobiern. Insbesondere nach Bissen von Katzen erreichen die übertragenen Erreger aufgrund des punktionsartigen Bisscharakters relativ leicht tiefere Gewebeschichten. Sofern Knochen oder Sehnen betroffen sind, kann es dabei zu einer chronischen Osteomyelitis oder Tendomyositis bzw. Tendosynovitis kommen. Unter den am häufigsten isolierten Anaerobiern nach Hunde- und Katzenbissen finden sich *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp., und *Peptostreptococcus* spp.

Bei Rattenbissen muss an *Streptobacillus moniliformis*, den Erreger des Rattenbissfiebers, gedacht werden.

Bissverletzungen durch Menschen führen sowohl zu akuten wie chronisch-rezidivierenden Infektionen. Meist handelt es sich um grampositive (i.d.R. *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*) und gramnegative Erreger (z.B. *Pasteurella multocida* und andere *Pasteurella*-Arten, *Mannheimia* [früher *Pasteurella] haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Eikenella corrodens*) und Anaerobier, darunter Fusobakterien, *Prevotella*- und *Porphyromonas*-Spezies.

Zunehmend finden sich auch MRSA und Methicillin-resistente (MR), Koagulase-positiv non-*Staphylococcus aureus*-Staphylokokken-Isolate (MR-*Staphylococcus pseudintermedius*) bei Begleit- (Hund, Katze, Pferd) und Lebensmittel-liefernden Tieren (Schwein, Rind, Geflügel). Bei allen Bissverletzungen muss der Impfstatus für Tetanus überprüft werden und das Risiko einer Tollwut-Infektion in Erfahrung gebracht werden.

Unmittelbare Maßnahmen: Evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie fehlen bislang. Nach einem Übersichtsartikel von Rothe et al. einschließlich der Leserdiskussion zu diesem Artikel [108] sind optimales chirurgisches Management und spezialisierte Versorgung von zentraler Bedeutung für die Versorgung von Wundinfektionen. Hierbei bilden die korrekte Nekroektomie, eine mechanische Reduktion der Keimzahl und die Optimierung der Mikrozirkulation im Wundbereich die Grundlage der chirurgischen Therapie. Da bei komplizierten Verlaufsformen die schweren Infektionen nahezu immer von den subkutan gelegenen Faszienstrukturen (u.a. Sehngewebe, Gelenkkapsel) ausgehen, sollte die chirurgische Exploration bis zur Faszie erfolgen [109]. Kontrovers diskutiert wird der Einsatz von Wundspülungen zur mechanischen Reinigung und Erregerreduktion von Bisswunden. Die Nekroektomie können sie auf keinen Fall ersetzen. Für eine Spülung spricht, dass diese zusammen mit der Wundsäuberung zu den allgemein anerkannten Maßnahmen der Wundbehandlung gehören und zur Reduktion der Erregerlast führen können. Gegen die Spülung wird als Argument angeführt, dass sie zu einer möglichen Verschleppung von Erregern in andere Gewebereiche führe und es keine Evidenz für diese Maßnahme gäbe. Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene empfiehlt ein kombiniertes Vorgehen mit chirurgischem Debridement und antiseptischer Lavage in Abhängigkeit von Alter und Art der Wunde.

Ein primärer Wundverschluss wird nicht empfohlen, eine mögliche Ausnahme stellen Bisswunden im Gesicht dar; gerade dann muss aber vorher ausreichend gespült und die Wunde exploriert und debridiert bzw. nekroektomiert werden sowie eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen. Wir empfehlen aber auch im Gesicht die Wunde 2–3 Tage zu spülen und offen zu lassen und erst dann zu schließen, um das Risiko einer Infektion zu mindern; der sekundäre Wundverschluss ermöglicht dann immer noch ein gutes kosmetisches Ergebnis [110], [111], [112].

Für die Einteilung in Schweregrade von Bissverletzungen wurde folgender Vorschlag unterbreitet [108]:

- Grad I: oberflächliche Hautläsion, Risswunde, Kratzwunde, Bisskanal, Quetschwunde,
- Grad II: Hautwunde, bis zur Faszie/Muskulatur/Knorpel reichend,
- Grad III: Wunde mit Gewebnekrose oder Substanzdefekt

Für offene Hundebissverletzungen im Gesichtsbereich wurde folgende Stadieneinteilung vorgeschlagen [113]:

- Stadium I: oberflächliche Verletzung ohne Beteiligung der Muskulatur
- Stadium II: tiefe Verletzung mit Beteiligung der Muskulatur
- Stadium III: tiefe Verletzung mit Beteiligung der Muskulatur und Substanzdefekt
- Stadium IVA: Stadium III und Gefäß- und Nervenverletzung
- Stadium IVB: Stadium III und Knochenbeteiligung

Die Indikationen für eine (prophylaktische) Antibiotikagabe sind:

- mäßige bis schwere und tiefe Bisswunden
- Bisswunden der Hand und im Gesicht
- Bisswunden, die möglicherweise bis Periost oder Gelenkkapsel reichen
- Immunsuppression/Immundefizienz
- Leberinsuffizienz
- Z.n. Milzexstirpation
- Ödeme im betroffenen Gebiet

Jeder Menschen- und Tierbiss stellt aufgrund der durch die Zähne und den Speichel übertragenen sehr großen Anzahl an Mikroorganismen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine potentielle Infektionsgefahr dar, mit einer in der täglichen Praxis nicht immer gut erkannten Tiefe und Traumatisierung des Gewebes. Daher empfehlen wir als Regel auch dann eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika, wenn man Tiefe und Ausmaß der Bisswunde nicht sicher genug einschätzen kann. Dies gilt mit Nachdruck für die Indikationen, auf die sich andere Autoren bzw. Empfehlungen beschränken (siehe unten) [110], [111], [112].

Antibiotika für die Prophylaxe bei Bissen durch Hunde oder Katzen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor. Die prophylaktische Gabe sollte 3–5 Tage erfolgen.

Infizierte Bisswunden

Eitrige Bisswunden sind meist polymikrobiell besiedelt, nicht offensichtlich eitrige Infektionen eher mit Staphylokokken und Streptokokken. *Pasteurella*-Spezies finden sich sowohl in purulenten als auch in nicht eitrigem Infektionen [114].

Es empfiehlt sich je nach Tier und Ausmaß folgende kalkulierte Gabe von Antibiotika:

Erste Wahl bei Hunden und Katzen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor.

Zweite Wahl (je nach Tier und Ausmaß): Cefuroxim PLUS Clindamycin ODER Metronidazol gegen Anaerobier bei tiefen Bisswunden, ODER Moxifloxacin [109], [115] PLUS Clindamycin oder Metronidazol [12] ODER Piperacillin/Tazobactam (und so bald wie möglich das weitere Vorgehen nach Antibiotogramm) [12].

Bei Verdacht auf MRSA/MR *Staphylococcus pseudintermedius* sind MRSA-wirksame Antibiotika einzubeziehen. Bei Menschenbissen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor ODER Ertapenem, u.a. wegen *Eikenella corrodens* [12]; bei schweren Infektionen oder immunsupprimierten Patienten Piperacillin/Tazobactam.

Kommentar zur Evidenz: Die bisherige Studienlage zur prophylaktischen Antibiotika-Therapie bei Bisswunden ist nicht einheitlich und gestattet keine eindeutige Aussage. Der Nutzen scheint bei Hundebissen, mit denen sich ansonsten immunkompetente Patienten binnen 12–24 h vorstellen und die nicht sehr tief sind, marginal zu sein [110], [111]. Eine Cochrane-Analyse empfiehlt die prophylaktische Behandlung nur für Bisse an der Hand und für Menschenbisse. Es standen aber nur wenige klinische Studien zur Verfügung [112]. Da die Tiefe und das Ausmaß der Bisswunde aber nicht immer richtig durch eine angemessene Sondierung, die bis zur Faszie durchgeführt werden sollte, eingeschätzt werden können, empfehlen wir die Indikation für eine kurze Antibiotika-Prophylaxe auf alle Fälle auszuweiten, in denen nicht alle o.g. Kriterien zweifelsfrei ausgeschlossen werden können.

Die Empfehlungen zu bereits infizierten Bissen basieren vor allem auf den mikrobiologischen Befunden [114] und einzelnen Studien [12], [114], [115].

In den amerikanischen „Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections“ werden zur Behandlung von infizierten Menschenbissen Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor sowie Ertapenem empfohlen. Die genannten Antibiotika besitzen eine Aktivität gegen *Eikenella corrodens*, Anaerobier und Streptokokken, aber keine Wirksamkeit gegen MRSA [12]. Demgegenüber wird Piperacillin/Tazobactam in den „Practice guidelines“ nicht empfohlen, eignet sich aber aufgrund seines Wirkspektrums für die Behandlung von schweren Infektionen nach Bissverletzungen durch *Staphylococcus aureus* (nur MSSA), gramnegative Erreger und Anaerobier gut, v.a. bei immunsupprimierten Patienten (hohe Dosierung möglich).

Anmerkungen

Dies ist das neunte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Nach Veröffentlichung der 1. Version der Leitlinie wurden von der Arbeitsgruppe folgende Dosierungsvorschläge aktualisiert: Ergänzende Anmerkungen zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels (im Text und in Tabelle 2).

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

- Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22(4):406-19. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00154-7
- Kingston D, Seal DV. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg*. 1990 Mar;77(3):260-4. DOI: 10.1002/bjs.1800770309
- Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Nov;28(11):1290-8. DOI: 10.1086/520743
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry – Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
- Itani KM, Shorr AF. FDA guidance for ABSSTI trials: implications for conducting and interpreting clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58 Suppl 1:S4-9. DOI: 10.1093/cid/cit612
- Lewis RT. Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1992 Sep;6(3):693-703.
- Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil I (MiQ 6a). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier Urban und Fischer; 2013.
- Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil II (MiQ 6b). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2013.
- Sunderkötter C, Altiner A, Berner R, Eckmann C, Fritsche G, Graninger W, et al. Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Mastitis. In: Grabein B, Kresken M, Al-Nawas B, Eckmann C, Heppner H, Kunze M, Olzowy B, Pletz MW, Shah PM, Stallmach A, Sunderkötter C, Wagenlehner F, et al, editors. *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre) – Update 2014. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.* Forthcoming.
- Kujath P, Eckmann C, Graninger W, Gross G, Sunderkötter C. Haut- und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., editors. *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010*. Rheinbach: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; 2010. p. 58-64.
- Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Jun;13(6):501-24; quiz 525-6. DOI: 10.1111/ddg.12721
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul;59(2):147-59. DOI: 10.1093/cid/ciu296
- Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA*. 2016 Jul;316(3):325-37. DOI: 10.1001/jama.2016.8825
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Bodmann KF, Höhl R, Krüger W, Grabein B, Graninger W. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sepsis [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Sepsis]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc09. DOI: 10.3205/id000053
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
- Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts JA, Taccone FS, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016 May;20(1):133. DOI: 10.1186/s13054-016-1285-6
- Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Orduin J, Goldstein MA, Kulkarni G, Cantey JB, Siberry GK. Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e573-80. DOI: 10.1542/peds.2010-2053
- Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A; German Society of Dermatology (DDG)/ Professional Association of German Dermatologists (BVDD); Infectious Diseases Society of Germany (DGI); German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM); German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI); Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). Diagnosis and treatment of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Nov;9(11):953-67. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x

20. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobotta I. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1142-7. DOI: 10.1128/AAC.01267-10
21. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med.* 2010 May;55(5):401-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2009.03.014
22. Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, Harris H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Nov;51(11):4044-8. DOI: 10.1128/AAC.00377-07
23. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, Kumar N, Downing M, Pettibone S, Hoagland R, Eells SJ, Boyle MG, Parker TC, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017 06;376(26):2545-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1607033
24. Alimov V, Lovecchio F, Sinha M, Foster KN, Drachman D. Use of a silver-containing hydrofiber dressing for filling abscess cavity following incision and drainage in the emergency department: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care.* 2013 Jan;26(1):20-5. DOI: 10.1097/01.ASW.0000425936.94874.9a
25. O'Malley GF, Dominici P, Giraldo P, Aguilera E, Verma M, Lares C, Burger P, Williams E. Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med.* 2009 May;16(5):470-3. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00409.x
26. So W, Kuti JL, Nicolau DP. Population Pharmacokinetics of Cefazolin in Serum and Tissue for Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI). *Infect Dis Ther.* 2014 Dec;3(2):269-79. DOI: 10.1007/s40121-014-0049-3
27. Chan JC. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin or cefoxitin in the treatment of skin and skin-structure infections of bacterial etiology. *Adv Ther.* 1995 Mar-Apr;12(2):139-46.
28. Matthews P, Alpert M, Rahav G, Rill D, Zito E, Gardiner D, Pedersen R, Babinchak T, McGovern PC; Tigecycline 900 cSSSI Study Group. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov;12:297. DOI: 10.1186/1471-2334-12-297
29. Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Schaper N, Hampel B, Reimnitz P, Alder J, Arvis P. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov;66(11):2632-42. DOI: 10.1093/jac/dkr344
30. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J, Huebner K, Lightfoot J, Ritz B, Bates C, Schmitz M, Mete M, Deye G. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med.* 2010 Sep;56(3):283-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.002
31. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, Steele MT, Rothman RE, Hoagland R, Moran GJ. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med.* 2016 Mar;374(9):823-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1507476
32. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt H. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf
33. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt N. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_N.pdf
34. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, Pettibone S, Hoagland RJ, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med.* 2015 Mar;372(12):1093-103. DOI: 10.1056/NEJMoa1403789
35. Cadena J, Nair S, Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju PV. Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec;55(12):5430-2. DOI: 10.1128/AAC.00706-11
36. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut [Recommendations for prevention and control of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) in medical and nursing facilities]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x
37. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K; study group. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol.* 2012 Oct;50(10):3186-92. DOI: 10.1128/JCM.01174-12
38. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection.* 1984 Nov-Dec;12(6):390-4. DOI: 10.1007/BF01645222
39. Bernard P, Bedane C, Mounier M, Denis F, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Arch Dermatol.* 1989 Jun;125(6):779-82
40. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2
41. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr Med Res Opin.* 2006 Dec;22(12):2419-28. DOI: 10.1185/030079906X148355

42. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov;41(10):1373-406. DOI: 10.1086/497143
43. Ferreira A, Bolland MJ, Thomas MG. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection*. 2016 Oct;44(5):607-15. DOI: 10.1007/s15010-016-0895-x
44. Hebert AA, Still JG, Reuman PD. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Dec;12(12 Suppl 3):S112-7.
45. Parish LC. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Clarithromycin Study Group. *Int J Dermatol*. 1993 Jul;32(7):528-32. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb02843.x
46. Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1461-70. DOI: 10.1183/13993003.00649-2015
47. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005 May;22(5):342-6. DOI: 10.1136/emj.2004.019869
48. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9-23;164(15):1669-74. DOI: 10.1001/archinte.164.15.1669
49. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, Nasr IS, Brindle RJ, English J, Meredith SK, Reynolds NJ, de Berker D, Mortimer PS, Williams HC; U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1695-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1206300
50. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):26-34. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.011
51. Chakroun M, Ben Romdhane F, Battikh R, Souki A, Bouzouaia N. Intérêt de la benzathine pénicilline dans la prévention des récurrences d'érysipèle [Benzathine penicillin prophylaxis in recurrent erysipelas]. *Med Mal Infect*. 1994;24(10):894-7. DOI: 10.1016/S0399-077X(05)80579-7
52. Falagas ME, Matthaiou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2006 Dec;81(12):1553-66. DOI: 10.4065/81.12.1553
53. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, Crank CW, Wang SK. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5232-8. DOI: 10.1128/AAC.04677-14
54. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5117-24. DOI: 10.1128/AAC.02800-14
55. Azimi PH, Barson WJ, Janner D, Swanson R. Efficacy and safety of ampicillin/sulbactam and cefuroxime in the treatment of serious skin and skin structure infections in pediatric patients. UNASYN Pediatric Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jul;18(7):609-13. DOI: 10.1097/00006454-199907000-00008
56. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, Hooper DC, Camargo CA Jr. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(12):1754-62. DOI: 10.1093/cid/cit122
57. Quirke M, Wakai A, Gilligan P, O'Sullivan R. Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department outpatient treatment of cellulitis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jun;14:164. DOI: 10.1186/1745-6215-14-164
58. Sunderkötter C, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva Grundlagen zum rationalen Einsatz systemischer Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with antibiotics. Overview of important antibiotics in dermatology]. *Hautarzt*. 2014 Feb;65(2):113-24. DOI: 10.1007/s00105-013-2743-6
59. Becker K. Staphylokokken. In: Rascher W, editor. Therapie-Handbuch Infektionskrankheiten (Sonderedition). 1st ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. p. 444-51.
60. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amábile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, Bogner JR; STIC Study Group. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009 Oct;37(5):407-17. DOI: 10.1007/s15010-009-8468-x
61. Schaper NC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Arvis P, Reimnitz P, Alder J, Gyssens IC. Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection*. 2013 Feb;41(1):175-86. DOI: 10.1007/s15010-012-0367-x
62. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, Melnick D, Soto NE. Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(3):269-82. DOI: 10.1089/sur.2005.6.269
63. Embil JM, Soto NE, Melnick DA. A post hoc subgroup analysis of meropenem versus imipenem/cilastatin in a multicenter, double-blind, randomized study of complicated skin and skin-structure infections in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1164-74. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.08.008
64. Gesser RM, McCarroll KA, Woods GL. Efficacy of ertapenem against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in complicated skin/skin structure infections: results of a double-blind clinical trial versus piperacillin-tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):235-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2003.07.013
65. Qureshi ZA, Syed A, Doi Y. Safety and efficacy of long-term outpatient ertapenem therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6):3437-40. DOI: 10.1128/AAC.02721-14
66. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
67. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):19-26. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.009

68. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;52(3):265-73. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.003
69. Sifuentes-Osornio J, Macías A, Amieva RI, Ramos A, Ruiz-Palacios GM. Intravenous ciprofloxacin and ceftazidime in serious infections. A prospective, controlled clinical trial with third-party blinding. *Am J Med.* 1989 Nov 30;87(5A):202S-5S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90059-4
70. Sunderkötter C, Brehler R, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva. Übersicht über wichtige Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with anti-infective agents. Principles of rational use of systemic antibiotics in dermatology]. *Hautarzt.* 2014 Feb;65(2):106-12. DOI: 10.1007/s00105-013-2653-7
71. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Aug;14(8):696-705. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70737-6
72. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA.* 2013 Feb;309(6):559-69. DOI: 10.1001/jama.2013.241
73. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Feb;59(2):864-71. DOI: 10.1128/AAC.03688-14
74. Dominguez J, Palma F, Vega ME, Magaña JL, Ortiz G, Teresa-Hojo M, Dominguez L. Prospective, controlled, randomized non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of skin or soft-tissue infections. *Am J Med.* 1989 Nov 30;87(5A):136S-7S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90043-0
75. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527
76. O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2015 Jan;30:67-73. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.10.009
77. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, Sabol MB, Castaing N, Dartois N, Yan J, Dukart G, Maroko R. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;78(4):469-80. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.007
78. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceesay TP, Gesser R. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun;34(11):1460-8. DOI: 10.1086/340348
79. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, Manos P, Keech R, Singh R, Heller B, Bubnova N, O'Riordan W; SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 15;60(2):254-62. DOI: 10.1093/cid/ciu778
80. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, Giordano P, Lucasti C, Perez A, Good S, Jiang H, Moeck G, O'Riordan W; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014 Jun;370(23):2180-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1310422
81. Tsoulas C, Nathwani D. Review of meta-analyses of vancomycin compared with new treatments for Gram-positive skin and soft-tissue infections: Are we any clearer? *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jul;46(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.011
82. Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg.* 2010 Jun;199(6):804-16. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.045
83. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jun;49(6):2260-6. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005
84. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan;24(1):41-51. DOI: 10.1093/clinids/24.1.41
85. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct;39(7):885-910. DOI: 10.1086/424846
86. Singer AJ, Dagum AB. Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med.* 2008 Sep;359(10):1037-46. DOI: 10.1056/NEJMra0707253
87. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA, Urbančič-Rovan V, Jeffcoate WJ; International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:234-5. DOI: 10.1002/dmrr.2251
88. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, Urbančič-Rovan V, Bakker K, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:142-62. DOI: 10.1002/dmrr.2247
89. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2398-402. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004
90. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):e132-73. DOI: 10.1093/cid/cis346
91. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2014;1:36. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036

92. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010 Aug;75(4):249-57. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.01.028
93. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg.* 2000 Sep;191(3):227-31. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00318-5
94. Murphy G, Markeson D, Choa R, Armstrong A. Raised serum lactate: a marker of necrotizing fasciitis? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Dec;66(12):1712-6. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.07.008
95. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Feb;31(2):213-8. DOI: 10.1128/AAC.31.2.213
96. Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF, von Eiff C, Petrik C, Loeschmann PA. Tigecycline in the Treatment of Patients with Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections Due to Multiresistant Bacteria. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Oct;16(5):618-25. DOI: 10.1089/sur.2014.089
97. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
98. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun;38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
99. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47-58. DOI: 10.2147/IDR.S99046
100. Tong SY, Andrews RM, Kearns T, Gundjirryr R, McDonald MI, Currie BJ, Carapetis JR. Trimethopim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2010 Mar;46(3):131-3. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01697.x
101. Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in non surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 18;(11):CD010427. DOI: 10.1002/14651858.CD010427.pub2
102. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb;52(3):285-92. DOI: 10.1093/cid/cir034
103. Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, Sarma J, José González Ramallo V, Bouylout K, Trostmann U, Pathan R, Hamed K. Daptomycin in the Clinical Setting: 8-Year Experience with Gram-positive Bacterial Infections from the EU-CORE(SM) Registry. *Adv Ther.* 2015 Jun;32(6):496-509. DOI: 10.1007/s12325-015-0220-6
104. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014 Jun;370(23):2169-79. DOI: 10.1056/NEJMoa1310480
105. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T; Dalbavancin Skin and Soft-Tissue Infection Study Group. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003 Nov;37(10):1298-303. DOI: 10.1086/379015
106. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, Popovic M, Scharnagl E, Joukhadar C. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Sep;64(3):574-8. DOI: 10.1093/jac/dkp230
107. Becker K, Kriegeskorte A, Sunderkötter C, Löffler B, von Eiff C. Chronisch rezidivierende Infektionen der Haut und Weichgewebe durch *Staphylococcus aureus*. Klinische Bedeutung des Small-colony-variant (SCV)-Phänotyps und von Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positiven *S. aureus*-Isolaten [Persistent and recurrent skin and soft tissue infections by *Staphylococcus aureus*. Impact of the small colony-variant (SCV) phenotype and of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive *S. aureus* isolates]. *Hautarzt.* 2014 Jan;65(1):15-25. DOI: 10.1007/s00105-013-2636-8
108. Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jun;112(25):433-42; quiz 443. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0433
109. Ellis R, Ellis C. Dog and cat bites. *Am Fam Physician.* 2014 Aug;90(4):239-43.
110. Dire DJ. Emergency management of dog and cat bite wounds. *Emerg Med Clin North Am.* 1992 Nov;10(4):719-36.
111. Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med.* 1994 Mar;23(3):535-40. DOI: 10.1016/S0196-0644(94)70073-7
112. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD001738. DOI: 10.1002/14651858.CD001738
113. Lackmann GM, Draf W, Isselstein G, Töllner U. Surgical treatment of facial dog bite injuries in children. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992 Feb-Mar;20(2):81-6. DOI: 10.1016/S1010-5182(05)80472-X
114. Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Apr;24(2):231-46. DOI: 10.1128/CMR.00041-10
115. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan;340(2):85-92. DOI: 10.1056/NEJM199901143400202

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Cord Sunderkötter
 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und
 Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
 Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Deutschland
 cord.sunderkoetter@uk-halle.de

Bitte zitieren als

Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Haut- und Weichgewebeeinfektionen. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc11. DOI: 10.3205/id000055, URN: urn:nbn:de:O183-id000055

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000055.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Sunderkötter et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Skin and soft tissue infections

Abstract

This is the ninth chapter of the guideline “Calculated Parenteral Initial Therapy of Adult Bacterial Disorders – Update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

The chapter contains the first German S2k guidelines for bacterial skin and soft tissue infections. They encompass recommendations on diagnosis and treatment of the defined entities erysipelas (caused by beta-hämolytic streptococci), limited superficial cellulitis (*S. aureus*), severe cellulitis, abscess, complicated skin and soft tissue infections, infections of feet in diabetic patients (“diabetic foot”), necrotizing soft tissue infection and bite injuries.

Cord Sunderkötter¹
Karsten Becker²
Christian Eckmann³
Wolfgang Graninger⁴
Peter Kujath⁵
Helmut Schöfer⁶

1 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

2 Institut für Med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Germany

3 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine, Germany

4 Vienna, Austria

5 Chirurgische Klinik, Medizinische Universität Lübeck, Germany

6 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, Germany

Introduction

Bacterial skin and soft tissue infections (SSTIs) are among the most common infections worldwide. Many derive from chronic wounds (the incidence of which increases with age), others from small superficial lesions (impetigo or foot mycosis), others from acute trauma or surgical wounds.

The clinical features of SSTIs show a broad spectrum from superficial pyoderma to life-threatening myonecrosis with high mortality [1]. In order to classify this multitude of diseases, in 1990 the British microbiologist Kingston proposed a classification into three degrees of severity,

the decisive criterion being the necessity or urgency of surgical intervention [2].

Another clinical definition that was relevant for approval until a few years ago was that of “complicated” skin and soft tissue infections (cSSTIs). It was, as it were, an inclusion criterion for clinical antibiotic studies and according to the US Food and Drug Administration (FDA) was present when there was a need for major surgical intervention due to a spread to fascia (severe phlegmon), when more than 3% of the body surface area were affected or when a severe underlying disease or other condition was present which impeded response to treatment (see Table 1) [3].

Table 1: Definition of “complicated skin/soft tissue infection” according to FDA [5], [12], [42]

- Infection requires major surgical intervention (for example debridement of devitalized tissue, abscess drainage, removal of infection-maintaining foreign bodies, surgical fascia incision).
- The infection process has been proven to affect deeper soft tissue (fascia and/or muscle layer).
- There is a serious underlying disease, making effective treatment more difficult. These include:
 - Diabetes mellitus
 - Bacteremia
 - “Cellulitis” involving more than 3% of the body surface
 - Corticoid therapy (>7.5 mg/d prednisolone-equivalent)
 - Neutropenia (granulocyte count <500/mm³)
 - Cirrhosis of the liver (Child classification B or C)
 - Burns (>10% of body surface area)
 - Local or systemic radiotherapy
 - Known patient history of alcoholism (over 6 months)
 - Organ transplantation
 - Malnutrition
 - Immunosuppressive treatment

Since 2013 the following inclusion and progression criteria have been recommended by the FDA, in particular for studies under the heading “acute bacterial skin and skin structure infections” (ABSSSI) [4], [5]. These include “cellulitis” and erysipelas, wound infections and major cutaneous abscesses, which have a minimum spread of erythema, swelling and induration or infiltration of 75 cm². Furthermore, in SSTIs it must be taken into account that it may be a local or a diffusely spreading infection with a general reaction [6]. The depth of an infections with spread to the subcutaneous tissue, the fascia or the musculature must also be considered.

The non-congruent use of entity terms in German-speaking and Anglo-Saxon literature and the lack of generally accepted definitions are problematic for evidence-based recommendations (see below: “cellulitis” term and newly introduced definition of “limited phlegmon”). We therefore discuss the definitions used by us, such as that of an infected wound (without soft tissue infection) versus erysipelas versus limited phlegmon versus severe phlegmon versus necrotizing soft tissue infections [7], [8], [9], [10], [11].

In cases of severe and complicated SSTIs, if initially calculated treatment fails, the next step should be targeted treatment once the pathogens have been identified and tested for sensitivity. The prerequisite for this is the extraction of smears, aspirates or, if possible, correctly taken tissue samples prior to the start of antibiotic treatment [7], [8].

With infections requiring predominantly conservative treatment, i.e. primary cutaneous, superficial bacterial infections, include impetigo contagiosa, erysipelas, limited phlegmon and erysipeloid, sometimes also boils.

Indications for a systemic administration of antibiotics include the diffuse spread of infection in the soft tissue and/or an infection-related general reaction of the body, such as shivering, fever, fatigue, neutrophilic leukocytosis and CRP elevation. In case of fever, three blood culture sets (each both aerobic and anaerobic) should be taken. In the 2014 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines, the presence of ≥ 1 or ≥ 2 signs of the Systemic

Inflammatory Response Syndrome (SIRS) are thus interpreted or termed as “moderate” or “severe” SSTIs (“cellulitis”), and as a result the decision about whether to use parenteral treatment and if so, which [12], [13]. The corresponding symptoms, i.e. fever >38 °C, hypothermia (<36 °C), leukocytosis >12,000/ μ l or leukopenia <400/ μ l, tachycardia (>90/min) or tachypnoea (>24 breaths/min) are signs of incipient sepsis. However a SIRS stage is no longer defined, according to the new consensus definition of 2016 [14]. Instead, organ dysfunction is used as the key sign for sepsis, and the so-called “quickSOFA” score determined to allow rapid identification of a possible sepsis or an increased risk of an unfavorable progression in patients suspected of having an infection. It results when ≥ 2 of the following 3 criteria are applicable (<http://www.qsofa.org/>) [14] (see chapter 11 [15]):

- low systolic blood pressure (≤ 100 mmHg),
- increased respiratory rate (≥ 22 breaths per min) or
- altered mental status (Glasgow Coma Scale <15).

Indications for parenteral (possibly sequential) antibiotic treatment are generally:

- severe infection with pronounced systemic signs or signs of incipient sepsis (further criteria for severe infections are explained in detail under respective infections),
- critical localization with risk of serious consequences (for example hands or face),
- presence of corresponding comorbidities (such as circulatory disorders, gastrointestinal absorption disorders),
- relevant immunosuppression.

For many antibiotics, the dosage recommendations must be increased to achieve adequate efficacy, especially in critically ill patients. Critically ill patients are often not included in approval studies. However, in these patients altered volume distribution and clearance lead to systemic reactions with changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics. Therefore beta-lactams especially should

and can be used in critically ill patients in very high doses (including piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem), especially initially [16], [17].

Therefore, in Table 2 and in some places in the text, in addition to the authorized doses we have also recommended higher doses. The higher doses should be considered if there are signs of sepsis [14] or signs consistent with the former SIRS definition (fever [body temperature $>38^{\circ}\text{C}$] or hypothermia [body temperature $<36^{\circ}\text{C}$], leukocytosis [leukocytes $>12,000/\mu\text{l}$] or leukopenia [leukocytes $<400/\mu\text{l}$], tachycardia [heart rate $>90/\text{min}$] or tachypnoea [>24 breaths/min]) or in case of insufficient response to otherwise empirically effective antibiotics.

Regarding critically ill patients we also refer to the dosage recommendations in chapter 11 [15].

Treatment of selected bacterial skin and soft tissue infections

The following are the recommendations for parenteral antibiotic treatment of selected SSTIs. Indications for oral administration (for example erysipelas prophylaxis) are mentioned or reference is made to PEG recommendations for oral therapy [9].

Recommendations for the calculated treatment in case of suspected MRSA are summarized in a separate section.

Impetigo and ecthyma

Parenteral antibiotics are not required for treatment of impetigo and ecthyma (the deep and ulcerating form of impetigo).

Boils and carbuncles

The most common pathogen is *Staphylococcus aureus*. In many cases in the USA but also in Germany, these can be caused by PVL-positive MSSA or MRSA (usually called “community-acquired MRSA” [CA-MRSA]). Boils and carbuncles should be lanced if they are adequately abscessed (“matured”) [18]. Maturation can be promoted through ointments containing ichthyol or warm moist compresses (expert opinion). Antibiotics are also usually indicated additionally if the surrounding soft tissue is noticeably reddened and indurated or if systemic symptoms persist (see above) or if there are larger, not yet clearly abscessed (“matured”) boils on the face or other vulnerable regions, (for an overview see [11]).

Localization in the central facial region is an indication for *rapid parenteral* administration of antibiotics, to reduce the risk of orbital cellulitis, cavernous sinus thrombosis or meningitis.

Drugs of first choice: Cefazolin 3x 1 g/d i.v. or flucloxacillin 3x 1 g/d i.v. (higher plasma protein binding) (expert opinion).

Drugs of second choice: Cefuroxime i.v. (3x 1.5 g) or clindamycin i.v. (in the case of a pure abscess 3x 0.6 g

[according to package insert], with phlegmonous spreading 4x 0.6 g or 3x 0.9 g [according to the package insert] up to 3x 1.2 g [expert opinion]) [18], [19].

In case of penicillin allergy: Clindamycin (dose see above). The duration of treatment should ideally be 5–7 days [18], [20].

If boils develop extremely rapidly in otherwise healthy patients, expand rapidly or if necroses rapidly form or recur, PVL-producing *Staphylococcus aureus* should be considered as a possible cause (further steps below in the section on MRSA).

Furunculosis

The treatment is similar to that of boils, supplemented by restoration of pathogen reservoirs (for example PVL-positive *Staphylococcus aureus*) and treatment of underlying diseases (diabetes control) [19].

Abscesses

Cutaneous abscesses are encapsulated pus-filled cavities in the dermis and subcutis resulting from tissue destruction by granulocytes and bacterial enzymes, which present clinically bulging, fluctuating, dark-red, painful, overheated swellings under mostly intact epidermis. Depending on their origin they are caused by one or more bacterial species. The pathogens (mainly *Staphylococcus aureus* but also hemolyzing streptococci, and especially Enterobacteriaceae) usually originate from the resident or transient skin flora (microbiota) and, with penetrating lesions, also from the invading object. Abscesses can constitute a high risk of complications and belong to the type of compartments which are generally difficult to reach with antibiotics.

Treatment of first choice: Incision and drainage, surgical care.

Comment on the evidence: According to studies and systematic reviews, incision and drainage is the most important and primarily effective treatment of abscesses, also to prevent spreading. Depending on the size of the abscess, incision and drainage may be sufficient even if there is an infection with CA-MRSA [18], [21], [22]. Note: Shortly before going to print, a study from the US found a significantly better cure rate for *Staphylococcus aureus* abscesses $\leq 5\text{ cm}^2$ (MSSA and MRSA) when, after drainage for 7–10 days, clindamycin or trimethoprim/sulfamethoxazole was given (83.1% and 81.7% compared to 68.9% for placebo). After administration of clindamycin, fewer relapses occurred within one month (6.8%) than after trimethoprim/sulfamethoxazole (13.5%) or placebo (12.4%) but there were also more adverse events (21.9% versus 11.1% or 12.5%). However, the study did not indicate how high the proportion of PVL-formers was, although PVL-positive MRSA (USA300) is endemic in the US. In addition, the duration of treatment was unusually long [23]. The results are not directly transferable to the situation in Central Europe and thus did not alter our recommendations.

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Therapy recommendation (where there is only evidence for oral treatment, the oral dose p.o. is listed)	Daily dose Daily dose standard, adjustment of daily dose according to body weight i.v. (oral dose for some alternative or sequential treatment)	Duration of treatment	RG
Boils and carbuncles in the centropfacial region	<i>Staphylococcus aureus</i>	Incise and drain when abscess sufficiently matured (fluctuating), possibly in preparation: drawing salves containing ichthylol or warm moist compresses 1) cefazoline OR flucloxacillin 2) cefuroxime OR clindamycin – at the start of phlegmonous spread <i>In case of penicillin allergy:</i> Clindamycin – with phlegmonous spread	3x 1g 3–4x 1g 3x 0.75 g 3x 0.6 g p.o./i.v. 4x 0.6 g or 3x 0.9 g	(5–)7 days (5–)7 days (5–)7 days (5–)7 days (5–)7 days	B B B B C
	With suspected CA-MRSA or HA-MRSA	See Abscesses and section on MRSA (below)	3x 0.6 g p.o./i.v. 4x 0.6 g or 3x 0.9 g	(5–)7 days (5–)7 days	B C

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Abscesses (staphylogenic)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Incision and drainage Antibiotics not obligatory (indications and recommendations, see text) Indication for parenteral administration: critical localization, such as hand or facial area, relevant comorbidities, especially immunosuppression: 1) Cefazolin – in severe forms OR flucloxacillin – with severe infections 2) Clindamycin (preferred for deeper abscesses possibly with anaerobes) – with severe general symptoms and dangerous localization, for example near hand flexor tendons OR cefuroxime (for example with heavily contaminated entry site)	4x 0.5 g / 2x 1 g 2x 2 g 3–4x 1 g up to max. 4x 3 g 3x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4.8 g/d) 3x 0.75–1.5 g (high dose, especially if Gram-negative pathogens are likely)	(5–)7 days	A A C B C B C C
		<i>In case of penicillin allergy:</i> Clindamycin – with severe general symptoms and dangerous localization, for example near hand flexor tendons	3x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4.8 g/d)	(5–)7 days	A C
Abscesses (complicated, not solely staphylogenic)	with suspected anaerobes and/or Gram-negative pathogens (for example, in penetrating traumas in contaminated areas, wound infections after operations in the area of the axilla, intestine, perineal area or genital tract)	1) Amoxicillin/sulbactam OR amoxicillin/clavulanic acid 2) Piperacillin/tazobactam (if necessary further oral treatment with amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin/sulbactam) OR ciprofloxacin PLUS metronidazole	3x 1.5 g up to 3x 3 g 3–4x 1.2 g 3–4x 4.5 g 3x 0.25–0.5 g 3x 0.5 g (up to 4x 0.5 g)	7 days	A A B C
		<i>In case of penicillin allergy:</i> Ciprofloxacin PLUS metronidazole (see section on MRSA below)	3x 0.25–0.5 g 3x 0.5 g (up to 4x 0.5 g)		C
	with suspected CA-MRSA				

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Erysipelas (St. Anthony's fire)	Hemolytic streptococci, mostly of group A. (<i>S. pyogenes</i>), more rarely by B-, C-, G- streptococci	1) Penicillin G	3x 10 million IU (3x 6 g) (EUCAST: 4–6x 2 million IU (4–6x 1.2 g))*	depending on severity at least 7–10 days or 1–2 days beyond the reduction of clinical symptoms and inflammatory para- meters (after 5–7 days if necessary further oral treatment with penicillin V)	A
		if a limited phlegmon (see below) cannot be ruled out with certainty (for example in the case of infection in the face) or if there is no response to penicillin: 2) Flucloxacillin 3) Cefuroxime (also effective against <i>H. influenzae</i> in the face)	4x 1 g 3x 0.75–1.5 g (high dose, especially if Gram-negative pathogens are likely)	7–10 days 7–10 days	B C
Recurrent erysipelas (Recurrence prophylaxis after acute treatment)	Streptococci, mostly of group A (<i>S. pyogenes</i>), more rarely by B-, C-, G- streptococci	<i>In case of penicillin allergy:</i> 1) Clindamycin 2) Clarithromycin 3) Moxifloxacin	3x 0.6 g, 3x 0.9 up to 3x 1.2 g 2x 0.5 g 1x 0.4 g	7–10 days	A C C
		Phenoxyethylpenicillin (penicillin V) <u>p.o.</u> (oral prophylaxis indicated and better documented than parenteral prophylaxis) Benzylpenicillin benzathine i.m	2x 0.25 g p.o. = 2x 0.425 million IU (equivalent to 2x 236 mg phenoxyethylpenicillin) 1.2 million IU i.m. every 3 weeks (In case of recurrence more often, i.e. every 2 weeks, if no recurrence, interval can be extended to every 4 weeks)	12 months 6–12 months	A B

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Limited phlegmons (limited soft tissue infections, for instance in chronic wounds)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1) Cefazolin – in severe cases with systemic signs OR flucloxacillin	4x 0.5g / 2x 1 g 4x 1–2 g	(5–)7 days (5–)7 days	A C
	where appropriate anaerobes (especially in case of deep infections)	2) a) Clindamycin – with severe general symptoms, dangerous localization, for instance near hand flexor tendons OR b) cefuroxime (with heavily contaminated entry site or in areas with dense colonization of Gram-negative pathogens)	3–4x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4.8 g/d)	(5–)7 days	B C
	where appropriate Gram-negative pathogens (especially inguinal or anogenital region or with appropriate contamination)	c) trimethoprim/sulfamethoxazole (at high prevalence of PVL-pos. <i>S aureus</i> , see below MRSA) parenteral dose	3x 0.75–1.5 g (high dose, especially if Gram-negative pathogens are likely)		C
	with suspected PVL-forming MRSA/MSSA (for example USA300)		(2x 160/800 mg p.o.)		B
		<i>In case of penicillin allergy:</i> 1) Clindamycin – high dosage – with severe general symptoms, dangerous localization, for example near hand flexor tendons 2) Clarithromycin	5–10 mg/kg body weight	5–7 days	C
			3x 0.6 g 4x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4–8 g/d)		A C
			2x 0.25–0.5 g		C

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Severe phlegmons (infection crossing boundaries, usually purulent and requiring urgent surgical care and/or marked signs of systemic reaction)	<i>S. aureus</i> and others	Surgical debridement PLUS in previously untreated severe phlegmons without severe comorbidities: cefuroxime – with severe progression OR cefazolin – with severe progression OR flucloxacillin	3x 1.5 g 3x 3 g 3x 1 g 3x 2g (up to 12g for life-threatening infections) 3–4x 1 g	5–10 days 5–10 days 5–10 days 5–10 days 5–10 days	B C B C B
		<i>In the absence of response or untreated but deeper phlegmons:</i> 1) Clindamycin – in severe progression 2) in addition to above-mentioned penicillinase-resistant penicillins + rifampicin OR + fosfomicin OR + fusidic acid (no parenteral formulation available in Germany and Switzerland) <i>In case of penicillin allergy:</i> Clindamycin – with severe progression	3–4x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4.8 g/d) 3x 0.2–0.4 g 2–3x 4–5 g 3–4x 0.5 g	5–10 days 5–10 days each 5–10 days	B C C C C
			3x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (maximum 4.8 g/d)	5–10 days 5–10 days	A C

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Severe phlegmons (infection crossing boundaries, usually purulent and requiring urgent surgical care and/or marked signs of systemic reaction)	With suspected mixed infection with Gram-positive/-negative pathogens and also anaerobes	<p><i>Prolonged infection, contaminated area or prior treatment unsuccessful:</i> Amoxicillin/sulbactam OR Amoxicillin/clavulanic acid <i>In case of penicillin allergy:</i> moxifloxacin</p>	3x 1.5–3 g	7 days	A
			3–4x 1.2 g		A
			1x 0.4 g (initially, if necessary 2x 0.4 g)		A
		<p><i>Prolonged infection, contaminated area or prior treatment AND relevant comorbidities:</i> 1) Piperacillin/tazobactam (if necessary followed by amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin/sulbactam orally) 2) Imipenem/cilastatin OR Meropenem OR Ertapenem 3) Tigecycline <i>In case of penicillin allergy:</i> Carbapenem (see above)</p>	3–4x 4.5 g (up to 3x 9 g)	10 (7–14) days (see package insert) (7–14 days in the majority of studies)	A
			3–4x 1 g	7–14 days	B
			3x 1 g	7–14 days	B
			1x 1 g (1x 2 g/d can be considered)	7–14 days	B C
			Initial 0.1 g, thereafter 2x 0.05 g (50 mg)	5–14 days (see package insert)	B/C

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG	
Complicated severe soft tissue infections a) in case of multiple comorbidities (see text)	<i>S. aureus</i> , Gram-negative pathogens, anaerobes and others, also <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1) Piperacillin/tazobactam In severe cases, increased total dose or increased piperacillin dose (available as a single preparation).	3–4x 4.5 g (up to 3x 9 g)	10 (7–14) days (see package insert) (7–14 days in the majority of studies)	A	
		2) Imipenem/cilastatin OR Meropenem	3–4x 1 g 3x 1 g	7–14 days 7–14 days	C B	
		3) Ceftazidime OR cefepime (in addition to other <i>S. aureus</i> -effective antibiotics)	3x 1–2 g 2x 2 g (see package insert)	7–14 days 7–14 days	B B	
		PLUS Treatment against yeast and mold (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> ,)/ <i>Fusarium</i>) (see text) PLUS vancomycin OR linezolid OR daptomycin OR ceftaroline	often also <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 mg/kg	7–14 days	C
				2x 0.6 g	7–14 days	C
1x 4 mg/kg up to 1x 6–10 mg/kg	7–14 days			C		
b) plus additional neutropenia and fever			2x 0.6 g	7–14 days	C	

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Foot infections in severe diabetes mellitus a) PEDIS 2 (= superficial infection, ≤ 2 cm diameter)	Staphylococci Streptococci Possibly also Gram-negative pathogens (with relevant localization or contamination):	1) Cefuroxime	3x 0.75–1.5 g (high dose, especially if Gram-negative pathogens are likely) 3x 3 g	5–14 days	B
		– with severe progression OR cefazolin – with severe progression	3x 1 g 3x 2 g	7–14 days 7–14 days	C B C
b) PEDIS 3 (= deep infection)	Staphylococci Streptococci Enterobacteriaceae Anaerobes	2) Amoxicillin/clavulanic acid OR ampicillin/sulbactam	3–4 x 1.2 g 3x 1.5 g up to 3x 3 g	7–14 days 7–14 days	B B
		<i>In case of penicillin allergy:</i> Moxifloxacin	1x 0.4 g (initially, if necessary 2x 0.4 g)	7–14 days	A
		1) Amoxicillin/clavulanic acid OR ampicillin/sulbactam OR piperacillin/tazobactam In severe cases, increased total dose or increased piperacillin dose (available as a single preparation)	3–4x 1.2 g 3x 1.5–3 g 3–4 x 4.5 g (up to 3x 9 g)	5–14 days 10 (7–14) days (see package insert) (7–14 days in the majority of studies)	B B B
		2) Ciprofloxacin OR Levofloxacin PLUS metronidazole (to cover anaerobes)	2x 0.4 g 1x 0.5 g 3x 0.5 g (up to 4x 0.5 g)	C B	
		OR Imipenem/cilastatin OR Meropenem OR Ertapenem	3–4x 1 g 3x 1 g 1x 1g (1x 2 g/d can be considered)	B B B	

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Severe (toxin-related), life-threatening necrotizing soft tissue infections	Type I: aerobic-anaerobic mixed infection with streptococci, staphylococci, anaerobes (<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>), Enterobacteriaceae and Pseudomonads Type II: toxin-producing hemolytic streptococci group A or <i>S. aureus</i> (especially PVL-positive CA-MRSA)	Surgical debridement PLUS 1a) Piperacillin/tazobactam PLUS linezolid OR clindamycin OR 1b) Linezolid OR clindamycin PLUS imipenem/cilastatin OR meropenem OR ertapenem OR 1c) Ceftriaxone PLUS metronidazole PLUS clindamycin OR 1d) Tigecycline	3–4x 4.5 g (up to 3x 9 g) 2x 0.6 g 3x 0.6 g 2x 0.6 g 3x 0.6 g 3–4 x 1 g 3x 1 g 1x 1g (1x 2g/d can be considered) 1x 2 g 3–4x 0.5 g 3x 0.6 g Loading dose 0.1–0.2 g, then 2x 0.05–0.1 g 2x 100 mg 1x 1–2 g i.v.		B C/B B C
		Type III (after consumption of seafood or through water-contaminated wounds) <i>Vibrio</i> spp. and <i>Aeromonas</i> spp.	Doxycycline PLUS ceftriaxone		

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Cat or dog bite injuries	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. and <i>Peptostreptococcus</i> spp. sometimes also MRSA and methicillin- resistant non- <i>S. aureus</i> staphylococcal isolates (<i>S. pseudintermedius</i>)	For prophylaxis after bite: Amoxicillin/clavulanic acid OR ampicillin/sulbactam With infection: 1) Amoxicillin/clavulanic acid OR ampicillin/sulbactam 2) (depending on the animal and extent): Cefuroxime PLUS clindamycin OR PLUS metronidazole OR moxifloxacin PLUS clindamycin OR PLUS metronidazole OR piperacillin/tazobactam Suspected MRSA/MR <i>S. pseudintermedius</i> MRSA-effective antibiotics (see below).	3x 2.2 g 3x 3 g 3x 2.2 g 3x 3 g 3x 0.75–1.5 g 3x 0.6 g 3–4x 0.5 g 1x 0.4 g 3x 0.6 g 3–4x 0.5 g 3x 4.5 g	3–5 days 5–10 days	B B B B B B B

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Bite injuries by humans	Gram-positive (usually <i>Streptococcus</i> spp. and <i>S. aureus</i>) and Gram-negative pathogens (for example <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> (especially in human bites) and anaerobes including fusobacteria, <i>Prevotella</i> and <i>Porphyromonas</i> species)	For prophylaxis: Amoxicillin/clavulanic acid orally OR ampicillin/sulbactam orally	3x 1 g p.o. 2–3x 0.75 g p.o.	3–5 days	B
		Prophylaxis in case of penicillin allergy Doxycycline and follow-up (in case of Gram-negative pathogens or resistant streptococci) OR ertapenem	(2x 0.1 g p.o.) 1x 1g		B
		With infection Amoxicillin/clavulanic acid OR ampicillin/sulbactam OR ertapenem (especially in immunosuppressed patients) Piperacillin/tazobactam	3x 2.2 g 3x 3 g 1x 1 g	5–10 days	B B B
			3–4x 4.5 g (up to 3x 9 g)		B

(Continued)

Table 2: Treatment recommendation tables

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
MRSA If an MRSA-effective antibiotic has not already been listed in the above recommendations (for example ceftaroline), the substances listed below may be given in addition or as an alternative preparation; as monotherapy especially if infection exclusively by Staphylococci is assumed.	with suspected HA-MRSA	1) Linezolid	2x 0.6 g	10 (7–14) days (see package insert) (7–14 days in the majority of studies)	A
		2) Vancomycin	30 mg/kg	7–14 days	A
		3) Daptomycin – with suspected MRSA bacteremia	1x 4 mg/kg 1x 6 mg/kg up to 1x 10 mg/kg	7–14 days	B B
		4) Tedizolid OR tigecycline OR dalbavancin	1x 0.2 g	5–14 days (package insert and studies) 7–14 days	B B
	with suspected CA-MRSA (+ PVL) without the broad resistance of HA-MRSA in boils, abscesses, possibly even limited phlegmons (for example USA 300)	with furuncle, abscess monotherapy with: 1) Cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) OR clindamycin – with phlegmonous spread	Initial 0.1 g, thereafter 2x 0.05 g (50 mg) 1 g on day 1, 0.5 g on day 8	8 days	B B
		2) (Doxycycline orally)	2x 160 mg/800 mg orally (5–10 mg/kg i.v.) 3–4 x 0.6 g 3x 0.9–1.2 g (2x 0.1 g p.o.)		B C B C C

RG: recommendation grade

* Additional comments on the doses of penicillin G and penicillin V in the treatment of complicated erysipelas – EUCAST has recently used the following dosages as a basis for the “penicillin-sensitive” evaluation: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0.5–2 g orally and benzylpenicillin: as high dose 4–6x, 1.2 g i.v., depending on the species and type of infection. In the authors’ experience, the dosage 3x 10 million IU/day in erysipelas has proven effective for many years and in daily hospital routines three administrations of a high dose have proven more practical compared to four administrations.

After incision, depending on the size of the abscess, consideration may be given to packing the abscess cavity with hydrofiber silver dressing, which has been shown to be superior to iodophorm gauze in terms of healing time and pain [24]. No general rule can be inferred from this, since there is no controlled study that demonstrates the benefit of packing at all and because other packing materials were more painful than a simple sterile cover [25]. The most important aspect is to ensure continuous out-flow.

Indications for the additional administration of antibiotics are found in cases of:

- localization on the face, hands or genito-anal area,
- chambered abscesses or other factors complicating adequate drainage (sufficient drainage should, whenever possible, take precedence and not be replaced by administration of antibiotics),
- recurrent abscesses [19],
- diffuse spreading into the soft tissues (phlegmon), particularly if a) the surrounding soft tissue is clearly reddened and indurated or systemic symptoms persist (see above); and b) the process is not already clearly abscessed (“matured”);
- immunosuppression,
- risk factors in the sense of a complicated SSTI,
- systemic symptoms (see above).

Since abscesses are difficult to target for antibiotics, especially antibiotics with good cell membrane penetration should be used (clindamycin and also some fluoroquinolones [especially moxifloxacin]). Treatment can be optimized after pathogen detection and sensitivity testing. Following normalization of temperature, general symptoms, CRP, and leukocytosis <8,000/ μ l antibiotic treatment may be terminated. Five days of treatment may suffice [20]. If early-stage immature abscesses cannot be distinguished from a limited phlegmon, initial treatment should match that of limited phlegmons.

In case of indications for antibiotic treatment but without the need for parenteral administration, after successful drainage oral therapy for 5–7 days may be sufficient: Cefadroxil (2x 1 g p.o., maximum 4 g/d) or cefalexin (3x 1 g p.o.) (Study in children: [18]), in deep abscesses clindamycin (3x 0.6 g/d) (good tissue penetration and activity against anaerobes) [18], [19].

- *In case of indication for parenteral administration and suspected exclusively Gram-positive aerobic pathogens:* Cefazolin 4x 0.5 g [26] or 2x 1 g (in Gram-negative pathogens up to 2x 2 g [package insert]) or flucloxacillin (3x 1 g or 4x 1 g [package insert]). For the treatment of severe, life-threatening infections (based on measured tissue levels [26]), cefazolin is given higher doses of 3x 1–2 g/d (package insert indicates a maximum daily dose of 6 g, for life-threatening infections a maximum of 12 g) and for flucloxacillin 12 g per day is recommended (expert opinion) (maximum dose according to package insert).

- *In case of deep abscesses:* Clindamycin (3x 0.6 g/d (package insert) or 4x 0.3 g/d for at least 5 days (clinical study on oral administration in infected gingival and odontogenic, drained abscesses [20]). For severe skin infections higher doses are recommended (for example clindamycin 3x 0.9 g/d, 4x 0.6 g/d or 3x 1.2 g/d (expert opinion), the maximum dose according to the package insert is 4.8 g/d. Although moxifloxacin was slightly superior to clindamycin in this study, it is not recommended to the same extent because of its other properties.
- *For superficial abscesses possibly caused by Gram-negative bacteria:* due to correspondingly high bacterial contamination at the entry portal: Cefuroxime (3x 750–1,500 mg/d), second choice cefazolin at a dose of at least 2x 2 g/d).
- *If the abscess is pronounced or phlegmonous and infection with anaerobes or Gram-negative pathogens is likely,* i.e. in penetrating traumas with contaminated objects, bacteria-rich areas, wound infections after operations in the area of the axilla, the intestine, the perineal area or the female genital tract:
 - First choice: Ampicillin/sulbactam [27] or amoxicillin/clavulanic acid (3–4x 1.2 g) (study on complicated SSTIs for example [28]).
 - Second choice: Piperacillin/tazobactam (due to the very broad spectrum), followed by oral administration of amoxicillin/clavulanic acid [29].
- *In case of penicillin allergy:* Ciprofloxacin plus metronidazole (no study, expert opinion); with a lower Recommendation Grade: moxifloxacin.
- *In case of recurrent abscesses additionally:* a) diagnostics to exclude pilonidal sinus, acne inversa, foreign bodies and infection with PVL-positive *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA or MSSA); exclusion of neutrophilic disorders (only if relapses began in childhood); b) if necessary (in the case of *Staphylococcus aureus*) a 5-day local decolonization with nasal mupirocin and daily whole-body washing (for instance with chlorhexidine, octenisan) as well as daily change of personally used items (towels and similar); however, the evidence for this is weak [12].
- *In case of suspected CA-MRSA* (see also separate section on MRSA):
 - *First choice:* (based on existing studies in the USA with mainly CA-MRSA): oral administration of trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 160/800 mg/day, effective against CA-MRSA, but also against hospital-associated MRSA [HA-MRSA] and streptococci) [30], [31], [32], [33] or clindamycin (also parenteral [34], also effective against streptococci).
 - *Second choice:* oral doxycycline [12], [35]. Further procedure according to antibiogram as well as recommendations for MRSA decolonization [36].

Comment on the evidence: There are only a few studies for the indications mentioned here and for the selection of a systemic antibiotic treatment and these usually include phlegmons [30], [31], [34].

In the PEG resistance study in 2013, all HA-MRSA (n=75) and *Streptococcus pyogenes* isolates (n=246) were co-trimoxazole-sensitive [32], [33].

Further controlled randomized studies on uncomplicated purulent skin infections are available for oral antibiotics:

- Clindamycin and cephalexin for 7 days for the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections (SSTIs) in children in the US, mostly caused by CA-MRSA: 97% cure with cephalexin and 94% with clindamycin after 7 days (difference not significant) [18].
- Placebo-controlled or direct comparative studies on uncomplicated SSTIs (“abscesses >5 cm” or so-called “cellulitis” in the sense of a non-festering infection) were last done on oral antibiotics in the USA. They therefore related to a population with a high prevalence of PVL-positive MRSA (ST-8 or USA300). One study showed that oral trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 320/1,600 mg per day for 7 days) in drained abscesses increased the healing rate versus placebos (92.9% vs. 85.7%) and the number of repeated drainages or further abscesses decreased [31]; the latter was also confirmed by an older study which, however, did not show any better healing of the drained abscess [30]. A further comparative study on uncomplicated skin infections (in the sense of abscesses >5 cm or so-called “cellulitis”) showed no significant difference between trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 160/800 mg per day p.o.) and clindamycin (3x 300 mg per day p.o.) [34]. In a US study, no significant difference between the two o.a. daily doses of trimethoprim/sulfamethoxazole [35].

The IDSA guidelines recommend antibiotic treatment, which is effective against both PVL-positive MRSA and streptococci, for the calculated treatment of abscesses: clindamycin or trimethoprim/sulfamethoxazole plus a cephalosporin [12]. In our experience in Germany, Austria and Switzerland, streptococci are rarely the main cause of abscesses. In German-speaking countries, where there is no high prevalence of CA-MRSA but at best PVL-positive MSSA [37], in cases of uncomplicated limited infections isoxazolympenicillins (flucloxacillin in Germany) are thus very effective against *Staphylococcus aureus* and exercise a relatively low selection pressure (expert opinion). Flucloxacillin has a higher plasma protein binding than cephalosporins, a genetically determined risk of hepatopathy (and an adverse interaction, for example with methotrexate). They should therefore not be given for more than 14 days.

Further comments on the evidence can be found in the section “Limited Phlegmons”.

Erysipeloid (“swine erysipelas”)

The pathogen is *Erysipelothrix rhusiopathiae*. The treatment of choice for local infections and the rare systemic spread (with fever, endocarditis or arthritis) is the oral

administration of penicillin. For patients with a penicillin allergy, clindamycin or fluoroquinolones are possible candidates. Note the resistance of erysipelothrix to glycopeptides and sulfonamides.

Erysipelas (“St. Anthony’s fire”)

Classic erysipelas is an acutely bacterial, non-purulent infection of the dermis, including the lymphatic spaces and vessels, involving significant inflammation and usually derives from small entry sites; beta-hemolytic streptococci, mostly group A (*Streptococcus pyogenes*) and more rarely groups B, C and G [38], [39] are usually seen as the underlying pathogens. Detecting these in the tissue or at the entry sites in culture often fails [summarized in [39]], [Sunderkötter, Becker, et al., manuscript in preparation]. This definition is clinically relevant because beta-hemolytic streptococci are penicillin-sensitive, making penicillin the treatment of choice.

Entry sites are usually small lesions (for example mycosis between the toes, impetigo contagiosa, wounds). The characteristic symptoms and parameters which, amongst others, distinguish it from limited phlegmons are:

1. an acute, overheated, slightly painful, bright red erythema with a shiny surface, sharply defined margins and tongue-shaped processes, usually starting a few centimeters away from the entry site,
2. systemic inflammatory reaction right from the start, consisting of fever or at least shivering, rarely chills, as well as
3. increased ESR, increased CRP and/or neutrophilia.

Depending on the toxin production of the bacteria and the patient’s inflammatory reaction, blisters and bleeding may occur. Transition to bacteremia and sepsis is possible. Most common sites are the lower legs or the face. In principle, however, any skin area can be affected. There are swellings of draining lymph nodes and occasionally visible lymphangitis.

The diagnosis becomes more difficult only if the skin is significantly altered, for example by chronic stasis or other dermatoses or in facial infections, as the therapeutically relevant distinction from limited phlegmons (see below) is not always possible.

- In uncomplicated erysipelas of otherwise healthy adults, oral treatment with phenoxymethylpenicillin (penicillin V), 3x 1.2–1.5 million IU/d for 7–14 days, is sufficient.
- Parenteral antibiotic treatment of erysipelas is indicated *in complicated erysipelas* in the form of hemorrhagic, necrotizing or blistering erysipelas and/or localization of the face and other *indications for systemic antibiotics* (such as venous or arterial circulatory disorders, gastrointestinal absorption disorders). Relative indications for parenteral therapy are clear systemic signs such as fever, leukocytosis or neutrophilia and a CRP increase. In patients with immunocompetence, oral treatment may be sufficient or a quick switch to oral treatment (sequential therapy) may be possible.

Drugs of choice: Penicillin G i.v. 3x 10 million IU/day for 7–10 days or for about 5–7 days with subsequent oral administration of penicillin V (3x 1.2–1.5 million IU/day). (Additional comments on the doses of penicillin G and penicillin V in the treatment of the complicated erysipelas – EUCAST has recently used the following doses as the basis for “penicillin-sensitive” evaluation: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0.5–2 g orally and benzylpenicillin: as high dose 4–6x, 1.2 g (corresponding to 4–6x 2 Mio IU). In the authors’ experience, the dosage 3x 10 million IU/day in erysipelas has proven effective for decades and in daily hospital routines three administrations of a high dose have proven more practical and reliable compared to four administrations (thus including one nightly administration). Those studies included in a Cochrane Review [40] give doses of 3x 3 g (3x 5 million IU), 8x 2.5 million IU until free from fever, 6x 18 [sic] million IU until free from fever and in the IDSA guideline 4–6x 2–4 million IU [12]. The duration of treatment is at least 7–10 days, depending on the severity; included are 1–2 days of treatment beyond the reduction of clinical symptoms to minimize the risk of streptococcus persistence in tissue [9], [38], [40].

Treatment should always include any possible entry sites (for example interdigital mycosis).

- If a limited phlegmon (see below) cannot be excluded with sufficient certainty, for example on pre-damaged skin, we initially recommend a primary application of penicillin G i.v. (3x 10 million IU/day) but in the absence of response within 1–3 days, a switch to flucloxacillin or cefuroxime i.v. (3x 0.75 g to 3x 1.5 g/d) [26], [40], [41], [42].

In erysipelas-like infections of the face, even on previously unaltered skin, infections caused by *Staphylococcus aureus* or *Haemophilus influenzae* may be clinically very similar to erysipelas. Therefore, for practical reasons, we recommend either the administration of cefuroxime or if observation is possible (for example under in-patient treatment) only initial administration of penicillin, then switching to cefuroxime after 1–3 days if the response is inadequate (cefazolin has no effect on *Haemophilus*) (adjusted based on recommendations and meta-analysis [12], [43]). **Reason:** Patients with soft facial tissue infections or suspected phlegmons should be hospitalized and seen on a daily basis so that penicillin, the most effective antibiotic with the least side-effects, can be used as the primary antibiotic in cases of streptococcal infection but if necessary changed to cefuroxime in time.

In case of penicillin allergy:

- **First choice:** Clindamycin (3x 0.3 g/d to 3x 0.6 g/d for 7–10 days)
- **Second choice:** Clarithromycin (2x 0.5 g/d i.v.) or roxithromycin 1x 0.3 g/d p.o. (a form for intravenous administration has not been licensed in Germany).
- **Third choice:** Moxifloxacin (1x 400 mg)

Comment on the evidence: Penicillin is very well suited for erysipelas treatment and its oral bioavailability comparable to its parenteral administration (small controlled comparative study) [38]. Aminopenicillins are less active against streptococci than penicillin and cephalosporins of groups 1 and 2 and thus, considering their adverse effects, less well suited for targeted treatment.

In case of a penicillin allergy, clindamycin or a macrolide is recommended, which has been shown to be effective according to studies and meta-analyses that did not strictly distinguish between erysipelas and limited phlegmons [34], [43].

The newer macrolides have a great potential for interaction, for example with antiarrhythmic drugs. Moxifloxacin shows an unfavorable risk-benefit ratio (see the section on limited phlegmons), especially in elderly patients with classic erysipelas. The approved dose of moxifloxacin (400 mg/d) may not always be sufficient in overweight or large patients. In this situation, a dose of 2x 400 mg/d can be considered as an off-label treatment for the first two days. There are no appropriate studies on parenteral administration of clarithromycin and regarding oral administration, only studies on children with skin and soft tissue infections [44], [45]; the data is better regarding the efficacy and safety of clarithromycin in the treatment of skin infections with (non-tuberculous) mycobacteria [46]. Flucloxacillin has low MIC₉₀ values for *Streptococcus pyogenes* (0.064 mg/l) and group C and G streptococci (0.25 mg/l) (EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms; <https://mic.eucast.org/Eucast2/>) and is effective in cases of “cellulite” sensitivity [47] but showed a higher rate of adverse side effects compared to penicillin G. The use of flucloxacillin should be limited to the treatment of infections by penicillinase-producing, methicillin-sensitive staphylococci. Thus, we do not recommend flucloxacillin as the first-choice treatment for erysipelas.

With regard to the duration of treatment, different treatment regimens were used in the respective studies. Often it was either 7–10 or 10–14 days. In a study on the treatment of “cellulitis” (uncomplicated SSTI without separation between limited phlegmons and classic erysipelas) with levofloxacin, there was no difference between the success rates of 5- and 10-day treatments [48] but due to the potential risk of recurrence, we recommend treatment duration of at least 7 days (in the case of edema or PAOD at least 10 days). For the same reason, treatment with clindamycin should also be limited to 10 days to minimize the risk of *Clostridium difficile* colitis.

Chronic recurrent erysipelas

Inadequate treatment of erysipelas or lack of treatment of the entry site leads to recurrences. Repeated episodes of erysipelas (recurrent erysipelas) in turn cause increasing irreversible damage to the lymphatic vessels and result in serum-rich edema, which creates the conditions for renewed recurrences. Traditionally, recurrence prophylaxis is recommended after 3–4 recurrences per year

[12] but according to recent studies, it has proven useful even after the first recurrence [49]. A common cause of recurrent erysipelas-like erythema in (lymph) edema is recurrent acute stasis dermatitis (hypodermatitis) or neutrophilic dermatitis on lymphedema, which may also be associated with mildly elevated CRP and should be excluded to avoid unnecessary administration of antibiotics.

Treatment of choice: Initially parenteral treatment of the acute erysipelas recurrence (see above), i.e. penicillin G. 3x 10 million IU/day i.v. for 7–14 days; thereafter prophylactic long-term treatment with phenoxymethylpenicillin (penicillin V) 2x 250 mg/d or 2x 0.425 million IU/d for 12 months [49], [50]. This dosage is difficult to achieve in Germany because most available tablets contain 1.2 or 1.5 million IU, corresponding to 708.0 or 885.0 mg phenoxymethylpenicillin. While a syrup is available, this is not as practical. If the tablet has a score line (division aid) and after consultation with the pharmacist is deemed divisible, 2 half tablets of 1.2 million IU can be taken, however, there would be no evidence for the effect and tolerability of this slightly higher dose.

Indication for parenteral prophylactic treatment is a lack of compliance. It consists of prophylaxis with depot penicillin (benzathine benzylpenicillin 2.4 million U i.m. every 2–3 weeks [51] (meta-analysis [50])). If there is no relapse after about 6 months, the interval can be extended.

Recommendations for cases of penicillin allergy: clarithromycin 250 mg/d p.o. for 12 months. There is no evidence for the recommended dose; it is derived from a case series with erythromycin and corresponds to the low prophylactic erythromycin dose used there; erythromycin itself is no longer recommended as an antibiotic because of its unfavorable absorption rate and adverse effects.

Comment on the evidence: The corresponding studies [49], [50], [51] have already been mentioned above.

Limited phlegmons (limited soft tissue infection, for example in chronic wounds)

A limited phlegmon is a partially purulent infection of the dermis and subcutis, which is neither a (streptococcus-related) erysipelas nor a purulent-necrotic infection reaching the fascia (severe phlegmon). It usually requires no surgical intervention but antimicrobial treatment instead.

A limited phlegmon usually occurs around a larger wound (but can be distinguished from wound infection or wound colonization) and is often caused by *Staphylococcus aureus* in immunocompetent patients, even if the entry site is multibacterially populated or infected with other pathogens. Despite infection of the soft tissue, it does not necessarily meet the minimum size requirement of 75 cm² for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). The term “limited phlegmon” was first used in the 6a/6b Microbiological-Infectious Quality Standards of the German Society for Hygiene and Microbiology and the recommendations of the Paul-Ehrlich-

Gesellschaft for the rational use of oral antibiotics in skin and soft tissue infections [7], [8], [9], [10], [11]. In English, the term cellulitis is sometimes used in this sense but similarly often as a generic term for erysipelas and the limited soft tissue infection referred to here [13].

The clinical criteria include overheated, edematous, painful, dark or livid redness or doughy swelling around an entry site (ulcer, wound). The lesion is usually of a darker or even livid red shade as well as duller and less defined than in classic erysipelas. Initially, systemic signs of infection such as leukocytosis with neutrophilia, fever, increase in ESR or CRP are absent. If *Staphylococcus aureus* is isolated from the entry site, it is usually also the causative agent in the infected dermis tissue, regardless of whether other colonizing or contaminating microorganisms, such as representatives of skin microbiota or Gram-negative bacteria from the intestinal microbiota are isolated in the wound swab (Sunderkötter, Becker, et al. unpublished results).

In cases of more severe diseases or other impairments of the immune system (peripheral arterial occlusive disease, poorly controlled diabetes mellitus, immunosuppression, including neutropenia), other relevant bacteria can also be isolated from the soft tissue. But in this case, it is usually no longer a limited but rather a severe phlegmon or complicated SSTI.

Indications for the parenteral (instead of oral), if necessary sequential, antibiotics (see above) here would be

- the above-mentioned criteria, such as systemic signs of infection; or
- limited blood flow or absorption,
- superficially extensive infections,
- a transition to deeper, severe phlegmons,
- localization at the flexor tendons or in the face.

The higher dose options referred to in the following paragraphs should be considered when signs of sepsis or the former SIRS definition are present (i.e. fever [body temperature >38 °C] or hypothermia [body temperature <36 °C], leukocytosis [leucocytes >12,000/μl] or leukopenia [leukocytes <400/μl], tachycardia [heart rate >90/min] or tachypnoea [>24 breaths/min]) or in case of insufficient response after empirical administration of otherwise effective antibiotics.

- **First choice drugs for uncomplicated infections:** Cefazolin 4x 0.5 g [27] or 2x 1 g (in Gram-negative pathogens up to 2x 2 g [package insert]) or flucloxacillin (3x 1 g or 4x 1 g according to package insert). For Cefazolin, following measurement of tissue levels [26], higher doses of 3x 1–2 g/d (the package insert indicates a maximum daily dose of 6 g, for life-threatening infections no greater than 12 g) and for flucloxacillin 12 g per day (maximum dose according to package insert) are recommended for treatment of severe, life-threatening infections (expert opinion).
- **Second choice drugs for uncomplicated infections:** Clindamycin if the area around the entry site is heavily

contaminated or colonized with Gram-negative pathogens: Cefuroxime (3x 1.5 g/day i.v.) [18], [19].

In case of penicillin allergy:

- 1. choice: Clindamycin (3x 0.9 g/d)
- 2. choice: oral clarithromycin 2x 0.5 g/d for 7–10 days [18], [19] (roxithromycin 1x 0.3 g/d only approved for oral administration in Germany)

It can be deduced from studies on infections with abscess formation that moxifloxacin is similarly effective as clindamycin but it is not recommended by us to the same extent because of its other properties.

Comment on the evidence: Since there are no recognized criteria for this group of limited SSTIs (“limited phlegmons”), there are hardly any studies available with corresponding inclusion criteria, in contrast to the situation with the so-called complicated SSTIs according to the FDA definition but which usually do not apply to limited phlegmons.

Studies from recent years, which partly based their criteria on the new definitions for acute SSTIs, also often involve SSTIs which are more complicated or severe phlegmons; or these studies do not differentiate clearly between abscesses (> 5 cm² area) and “cellulitis” in the sense of a non-festering infection or involve US populations with their high CA-MRSA prevalence.

In a Cochrane analysis on “cellulitis and erysipelas” of 2010 [40], no conclusive recommendations could be made either for erysipelas or for limited SSTIs grouped under “cellulitis”. Another meta-analysis mentions erysipelas and “cellulitis” in the title but does not further distinguish between them in the text and describes them as infections which are clinically indistinguishable and mostly caused by *Streptococcus pyogenes* or *Staphylococcus aureus* (or by MRSA in corresponding endemic areas). Fifteen studies were compared in which various beta-lactam antibiotics (penicillin, cloxacillin, flucloxacillin, dicloxacillin, cephalixin, cefprozil, cefaclor) as well as macrolides and lincosamides (clindamycin) were used. The authors concluded that the efficacy and tolerability of the substances are comparable and sufficient with respect to the common spectrum of pathogens but that in regions with high CA-MRSA prevalence, macrolides or lincosamides should be preferred to the beta-lactam antibiotics mentioned [43]. According to a 2006 meta-analysis, beta-lactam antibiotics (without group 3 cephalosporins) were as effective in treating mild to moderate infections as fluoroquinolones but should be preferred for their lower rate of adverse events [52].

The IDSA guidelines recommend antibiotics which target methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) for the calculated treatment of non-festering “cellulitis” with systemic signs (in our definition, erysipelas and to a certain extent limited phlegmons): Flucloxacillin 1–2 g every 4 hrs i.v., cefazolin 1–2 g every 8 hrs i.v., clindamycin 600 mg every 8 hrs i.v., dicloxacillin 500 mg every 6 hrs p.o., cephalixin 500 mg every 4 hrs p.o., doxycycline or minocycline 100 mg all 12 hrs p.o., trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg every 12 hrs p.o.

In the case of “cellulitis” associated with penetrating trauma, drug abuse and detection of MRSA in another infection or in the nose, vancomycin and antibiotics which are effective against MRSA and Streptococci, are recommended as in cases of severe SSTIs (severe phlegmons): vancomycin 30 mg/kg/d i.v. in 2 doses (also the drug of choice in cases of penicillin allergy), linezolid 600 mg every 12 hrs i.v. (or 600 mg every 12 hrs p.o.), clindamycin 600 mg every 8 hrs i.v. (or 300–450 mg every 6 hrs p.o.), daptomycin 4 mg/kg every 24 hrs i.v., ceftaroline 600 mg every 12 hrs i.v. but also doxycycline, minocycline and trimethoprim/sulfamethoxazole [12], [13].

Our recommendations differ in that we take a more differentiated approach to the indications.

5 days are generally recommended as duration of treatment, since a duration of 10 days showed no advantage [50], duration should only be extended in the absence of improvement [12].

Placebo-controlled or direct comparative studies on uncomplicated SSTIs (“abscesses >5 cm” or so-called “cellulitis” in the sense of a non-festering infection) were last done on oral antibiotics in the USA. They therefore relate to a population with a high prevalence of PVL-positive MRSA. They are described in the section “Abscesses”.

In a comparative study on uncomplicated skin infections (in the sense of abscesses >5 cm or so-called “cellulitis”) there was no significant difference between trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 160/800 mg per day p.o.) and clindamycin (3x 300 mg per day p.o.) [34]. As previously mentioned, no significant difference was found in a US study [35] between a low daily dose (2x 160/800 mg per day p.o.) of trimethoprim/sulfamethoxazole and a high daily dose (2x 320/1,600 mg per day p.o.).

A randomized double-blind study with a relatively small sample size of 58 in-patients, compared parenteral administration of ampicillin (4x 1 g) plus sulbactam (4x 0.5 g) with that of cefoxitin (4x 1 g) for treatment of skin and skin appendage infections, and cefazolin (4x 0.5g) in cases of “cellulitis” (which here most likely refers to “limited phlegmons”). In “cellulitis” treatment success (cure or significant improvement) was achieved with ampicillin/sulbactam and cefazolin in 100% and 91.7% of cases within 7.7 and 7.2 days and in the other SSTIs, treatment success with ampicillin/sulbactam and cefoxitin was achieved in 80% and 64.7% of in-patient cases within 7.7 and 9.4 days respectively. Overall, there were no significant differences in efficacy and adverse effects between the treatment groups [27].

A comparison between oral cefalexin and clindamycin in children with uncomplicated, to some extent purulent SSTIs and high prevalence of CA-MRSA also showed no significant difference [18].

As there is no high prevalence of CA-MRSA in the German-speaking countries, isoxazolylpenicillins are also recommended for the above-mentioned reasons (see section on “Abscesses”).

Flucloxacillin also has low MIC₉₀ levels for *Streptococcus pyogenes* (see section on “Erysipelas”). In a randomized study, intravenous monotherapy with flucloxacillin (4x 1 g

i.v.) in patients with “cellulitis” on the lower legs was as effective as the combination therapy of flucloxacillin with benzylpenicillin (1x 1.2 g i.v.) [47]. In two retrospective studies cefazolin was compared to oxacillin (not flucloxacillin) in cases of complicated bacteremia caused by MSSA [53], [54]. The efficacy of both antibiotics was considered to be comparable but the rate of adverse events in the oxacillin group was higher in one [54] and comparable to cefazolin in the study of higher levels of soft tissue infections [53]. It is conceivable that the efficacy and safety profile of flucloxacillin is slightly better than that of oxacillin.

Compared to cefazolin, cefuroxime has a broader – albeit limited – action spectrum in the Gram-negative range (including *Haemophilus influenzae*) and also shows activity against *Staphylococcus aureus*, which is lower than that of cefazolin and isoxazolylpenicillins. *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii* and *Proteus vulgaris* are often resistant but these usually are not relevant in limited, non-complicated soft tissue infections. Cefuroxime should not be used orally because of its comparatively low bioavailability. Although frequently administered parenterally in SSTIs, there is no good study in adults. A randomized, prospective, comparative study in children with SSTIs between cefuroxime (50–100 mg/kg/d divided into 3 or 4 daily doses) and ampicillin/sulbactam (150–300 mg/kg/d divided into 4 daily doses) for a maximum of 14 days showed no significant difference in efficacy [55]. As regards the dosage of cefazolin, according to the results of a study which determined tissue levels of cefazolin, a dosage of 3x 1 g/d i.v. in *Staphylococcus aureus* infections appears to be sufficient in most cases, while infections of Enterobacteriaceae probably require at least 3x 2 g [26]. For other antibiotics, by analogy to infections with abscess formation in other tissues, we have additionally indicated higher doses than the standard dosages referred to in publications or package inserts in Table 1, for example for clindamycin from 4x 0.3 g [21], [36] or 3x 0.9 g (package insert) to 3x 1.2 g or 3x 1.8 g (expert opinion).

Currently, studies are being carried out with cephalexin plus trimethoprim/sulfamethoxazole versus placebo (NCT00676130) and with oral flucloxacillin plus phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone in “cellulitis” (most likely referring to erysipelas and limited phlegmons and possibly infections with abscess formation) (“Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department out-patient treatment of cellulitis”, EudraCT Number 2008-006151-42) [56], [57].

In cases of penicillin allergy, clindamycin is the drug of choice. If there is no clinical improvement within 2–3 days and an antibiogram identifying the pathogen is not yet available, a fluoroquinolone (moxifloxacin) may be given, especially if Gram-negative bacteria are a consideration. For mild infections, initial treatment with clarithromycin would also be a possibility (for the limited data situation, see above [44], [45]).

Resistance to non-beta-lactam antibiotics also occurs in *Staphylococcus aureus* isolates (especially MRSA) of out-patients. However, in Germany, unlike in the US, HA-MRSA (also known as livestock-associated MRSA [LA-MRSA]) rather than CA-MRSA is prevalent in areas with intensive animal husbandry. In the 2013 PEG resistance study, the following resistance rates were determined for out-patient isolates: Inducible and constitutive resistance to clindamycin, 7.3% (MSSA, n=343) and 43.3% (MRSA, n=30), respectively; clarithromycin, 13.1% (MSSA) and 56.7% (MRSA) and moxifloxacin, 7.6% (MSSA) and 76.7% (MRSA), respectively [33].

Severe phlegmons (invasive, cross-tissue, usually purulent infection requiring urgent surgical care and/or marked signs of systemic reaction)

Clinically, a “severe phlegmon” manifests – like a “limited phlegmon” – as an overheated, edematous, painful, dark redness or doughy swelling but in addition there is a significant accumulation of pus and possibly even necrosis, crossing to lower levels of soft tissue such as fascia, possibly also muscle layers. There is usually regional lymphadenitis, severe pain and fever and occasionally criteria of the former SIRS definition may occur (see above), especially in the case of inadequate treatment.

Specimen collection: Except in instances of infections with abscess formation, IDSA guidelines recommend samples of tissue for cultural detection only for severe infections in antineoplastic chemotherapy, neutropenia, deficiency of cell-mediated immunity, and immersion or bite injuries; in such cases always in combination with blood cultures [12], [13]. The reason for this limitation is the low yield or specificity [13]. In our experience, if sampling is carried out correctly, especially in antibiotic-naïve patients, the yield or specificity is sufficient to allow broader recommendations. If an SSTI develops in the direction of a severe phlegmon or complicated SSTI, adequate sample collection is advisable [7], [8], [58]. Other urgent indications for pathogen identification in culture are those limited phlegmons that do not respond to an antibiotic effective against *Staphylococcus aureus* within 2–3 days. These include abscesses, skin infections after surgical interventions or other iatrogenic procedures, infections under immunosuppression with the possibility of more rare pathogens (such as *Cryptococcus* sp. and other fungi) as well as bites or skin rash associated with systemic infections (for example endocarditis, sepsis, rickettsiosis, rat bite fever, and systemic mycosis).

In general, tissue specimens in their native state are better for pathogen diagnostics than smears because they allow the use of both cultural and nucleic acid detection techniques (for example PCR techniques) and histological examination. This increases sensitivity and specificity. Carefully extracting these is complicated but justified. For this purpose, a tissue spindle about 1 cm in length should be taken from the infected tissue 1–2 cm

away from the edge of the wound, down to the subcutis. Prior to this, a reduction of the skin microbiota must be ensured by disinfecting the skin at the sample site. After sterile removal of the tissue sample, it is additionally recommended to separate the upper, epidermal part from the lower dermis and subcutis with another, sterile scalpel so that only the pathogens in the soft tissue are identified. For separation, it is advisable to place the biopsy on a sterile, firm base (not on fleece). Afterwards the tissue sample to be examined is transferred into a sterile transport medium or into a sterile liquid enrichment medium (in particular if small samples are in danger of drying out and/or the possibility of sensitive pathogens) [7], [8]. Their benefits over smears are currently under further investigation in comparative studies.

For a suitable smear from the entry site, swabs with Dacron tissue should be used for transport media, superficial secretions removed with sterile swabs and fibrinous or necrotic pads removed. Sampling takes place from the wound bed and under the wound margins, if possible from different locations [7], [8]. Flat or spiral-shaped smears appear less suitable because they detect many clinically irrelevant microorganisms contaminating or colonizing the surface.

While procalcitonin is a helpful decision-making aid for determining when to initiate and stop antibiotic treatment for pneumonia or sepsis, there is insufficient data regarding SSTIs at the moment for making clear recommendations [13].

Treatment: Additional measures – treatment of the entry site, the predisposing factors (edema) and comorbidities, propping up the affected area, [if appropriate prophylaxis against thrombosis].

- *First choice drug apart from surgical restoration of severe phlegmons without treatment to date (for example late treatment of an initially limited phlegmon) and without serious comorbidities*
 - cefazolin 4x 0.5 g [27] or 2x 1 g, in case of suspected Gram-negative pathogens up to 2x 2 g; for serious, life-threatening infections) higher doses (3x 2 g/d [26] (the pathogen indicates a maximum of 6 g, for life-threatening infections up to a maximum of 12 g) OR
 - flucloxacillin 3x 1 g or 4x 1 g according to the package insert, in life-threatening infections according to expert opinion up to 12 g daily dose (maximum dose according to the package insert) [10], [27], [53], [59] OR
 - cefuroxime 3x 1.5 g/day i.v. (package insert) up to 3x 3 g if progression is severe (expert opinion)

In the absence of a response, penicillin allergy or untreated but deeper phlegmons:

- clindamycin at a dosage of 3x 0.6 g/d (SPC) is not effective enough in severe phlegmons. Therefore, higher doses are recommended for severe skin infections (for example 3x 0.9 g/d, 4x 0.6 g/d or 3x 1.2 g) (expert opinion, the maximum dose according to the package insert is 4.8 g/d).

The higher doses are recommended in the presence of relevant comorbidities, severe progressive infection, incipient sepsis and/or lack of response of the otherwise empirically effective antibiotics. They are usually based on expert opinions, as appropriate dose studies are not available.

In severe *Staphylococcus aureus* infections without adequate response, a combination of a penicillinase-resistant penicillin with rifampicin, fosfomycin or fusidic acid (no parenteral formulation available in Germany and Switzerland, oral treatment may not always be reliable due to number and size of the tablets) may be considered. Due to rapid development of resistance, however, no monotherapy and no long-term treatment should be carried out using these substances; there are few studies and development of resistance by *Staphylococcus aureus* against these three combination partners is possible under treatment.

- With suspected complicated, chronic, possibly polymicrobial SSTI or suspected involvement of other Gram-positive or Gram-negative pathogens and anaerobes (depends for example on skin region and contamination of possible entry sites):
 - aminopenicillin plus beta-lactamase-inhibitor (amoxicillin/clavulanic acid 3x 2.2 g/d i.v.) OR
 - ampicillin/sulbactam 3x 3 g/d i.v.; OR
 - clindamycin (3x 0.9 g/d up to 3x 1.2 g/d or 3x 1.8 g/d i.v.) in case of strongly suspected Gram-positive pathogens and anaerobes
- In cases of penicillin allergy, moxifloxacin is recommended [60] (1x 400 mg/d, in the first two days a dose of 2x 400 mg/d may be considered); if necessary combine with fusidic acid (no parenteral formulation available in Germany and Switzerland, the study situation is limited)

The treatment duration usually given is at least 7 days, in some cases up to 21 days for moxifloxacin and sequential therapy [29].

- If severe SSTI with nosocomial origin are suspected with additional infection-related signs of sepsis or criteria of the former SIRS definition in patients with multiple comorbidities (including severe circulatory disorder, chemotherapy for malignancies, neutropenia, severe cell-mediated immunity disorders) and/or additional organ dysfunction:
 - piperacillin/tazobactam in severe SSTIs with *Staphylococcus aureus* (not MRSA), Gram-negative pathogens and anaerobes (for example, in diabetes mellitus or PAD, including bite injuries) [29], [61]; only in higher doses in immunosuppressed or neutropenic patients.
 - Carbapenems (imipenem; meropenem, ertapenem) in severe phlegmons with Gram-negative pathogens in immunosuppressed or neutropenic patients or in patients with deep, limb-endangering infection (but not by MRSA) in the context of peripheral vasculopathy or severe diabetes mellitus (“diabetic foot”), see below [62], [63].

Ertapenem can also be used for treating outpatients because of the once-daily administration; the approved dose is 1 g/d [64], [65]; 2 g/d can be considered. Imipenem/cilastatin is more epileptogenic and less stable than the other carbapenems in prolonged continuous infusions; in severe infections a high initial dose of meropenem (3x 2 g) can be considered (expert opinion).

- Tigecycline in multidrug-resistant Gram-positive and Gram-negative pathogens such as MRSA (see below), Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, anaerobes; not effective against *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. and *Morganella morganii*.
- In patients with soft tissue infection, fever and neutropenia (first episode) *Pseudomonas aeruginosa*-effective antibiotics:
 - piperacillin/tazobactam plus the addition of piperacillin to achieve a sufficiently high dose of piperacillin (at least 4 4.5 g/d); or piperacillin alone; in severe infections with *Pseudomonas aeruginosa*, continuous infusion may be more effective than administration at intervals [66]; otherwise
 - imipenem/cilastatin or meropenem [12] OR as a second choice ceftazidime (BEWARE: inadequate activity against staphylococci); OR
 - cefepime (BEWARE: comparatively low activity against staphylococci).
- In patients with SSTIs and persistent or recurrent neutropenia with fever
 - antibiotics effective against *Pseudomonas aeruginosa* (see above) PLUS
 - treatment against yeasts and molds (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*) PLUS
 - vancomycin OR linezolid OR daptomycin OR ceftaroline [12].
- If there is evidence of MRSA or a risk of MRSA infection: (see section on “MRSA”):
 - vancomycin OR linezolid OR another antibiotic effective against MRSA; possibly combined with piperacillin/tazobactam OR a carbapenem if additional pathogens are suspected [12].

If detected or strongly suspected, the following pathogens require specific antibiotics:

- *Aeromonas hydrophila*, for example in traumas involving exposure to fresh water:
 - doxycycline 2x 100 mg/d i.v. PLUS ciprofloxacin 2x 400 mg/d i.v. OR
 - doxycycline 2x 100 mg/d i.v. PLUS ceftriaxone 1x 1–2 g/d i.v. [12]
- *Vibrio* spp. (*Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*) in trauma involving exposure to salt water:
 - doxycycline 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ceftriaxone 1x 1 g/d i.v. [12]

- *Haemophilus influenzae* in children (periorbital cellulitis):
 - Cefuroxime (children from 2 months up to 14 years: 3x 0.01 g/kg /d to 3x 0.03 g/kg/d; usually a daily dose of 0.06 g/kg body weight/day is enough)

Comment on the evidence: Group 4 fluoroquinolones (moxifloxacin) show activity against Gram-positive pathogens (streptococci, staphylococci) and are also active against anaerobes and Gram-negative pathogens but not against *Pseudomonas aeruginosa*. Moxifloxacin was as effective as initial intravenous administration of piperacillin/tazobactam in studies with sequential administration (first i.v., then p.o.), followed by oral administration of amoxicillin/clavulanic acid [29]. However, about 4–10% of patients treated with moxifloxacin have adverse reactions, most commonly in the gastrointestinal tract, nervous system, the vascular system and the skin. In patients with electrolyte imbalances (hypokalaemia) or concomitant use of antiarrhythmic drugs, there is an increased risk of torsade de pointes. Rarely, cases of hepatitis to the point of liver failure have been observed. In any case, there is a strong selection pressure.

- Group 2 fluoroquinolones (for example ciprofloxacin) show very good activity against Enterobacteriaceae, less against *Pseudomonas aeruginosa* and weak to inadequate activity against staphylococci, streptococci, and enterococci [67], [68]. In calculated initial treatment of severe infections, they are important combination partners, if there is a high likelihood of Gram-negative enterobacteria being the cause. In a randomized study of SSTI treatment, ciprofloxacin demonstrated efficacy comparable to that of ceftazidime [69]. Group 3 fluoroquinolones (levofloxacin) show higher activity against Gram-positive pathogens (streptococci, staphylococci) than group 2 fluoroquinolones but poorer activity against *Pseudomonas aeruginosa* [58], [70].
- Amoxicillin/clavulanic acid work well against methicillin-sensitive staphylococci, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* and some enterobacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus* spp. but not against *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* and *Morganella morganii*. Depending on the dose, it often leads to gastrointestinal problems, the severity of which can be reduced when taken with meals as well as by fractionation of high doses and prior administration of metoclopramide. An increase in transaminases up to 3–4 times the norm can be tolerated if there is no severe liver damage and without occurrence of cholestasis or hepatocellular damage.
- Metronidazole is used against mixed aerobic-anaerobic infections in combination with other antibiotics when isolates that are resistant to clindamycin are involved (in particular *Bacteroides fragilis*).
- The oxazolidinones linezolid and tedizolid only show activity against Gram-positive bacteria (including MRSA and VRE). Their use should be limited to (targeted) treatment of infections caused by multidrug-resistant

Gram-positive pathogens. Linezolid shows very good distribution in skin or soft tissue and works well orally and parenterally observing adverse effects and carrying out check-ups. Tedizolid (once daily orally or parenterally) caused fewer gastrointestinal complaints and thrombocytopenia than linezolid at 6 days of treatment [71], [72], [73].

- Piperacillin/tazobactam has a relatively broad action spectrum and is reserved for the treatment of severe SSTIs suspected of involving *Staphylococcus aureus*, Gram-negative pathogens and anaerobes (i.e. infections in patients with diabetes mellitus, PAOD or bite injuries). In infections with *Pseudomonas* spp. the dose should be at least 4x 4.5 g/d. For the most severe SSTIs (Fournier gangrene) up to 4x 9 g can be used. Publications only cover doses up to 4x 4.5 g but high doses are possible due to its wide therapeutic range. In severe infections with *Pseudomonas aeruginosa*, continuous or prolonged infusion may be more effective than administration at intervals [66].
- Cephalosporins of group 3: Ceftazidime (group 3b), in contrast to cefotaxime and ceftriaxone (group 3a), has good activity against *Pseudomonas* but does not show sufficient activity against staphylococci. The effect of cefotaxime and ceftriaxone on staphylococci is weaker than that of group 1 and 2 cephalosporins. In a randomized study on the treatment of SSTI patients, ceftazidime was as effective as ciprofloxacin [69], [74].
- Group 5 parenteral cephalosporins (ceftobiprole and ceftaroline) have a broad action spectrum that includes Gram-positive pathogens (including MRSA) as well as many Gram-negative pathogens but not ESBL-producing Enterobacteriaceae and not *Acinetobacter baumannii*. Ceftobiprole, in contrast to ceftaroline, also shows activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Their use is indicated for MRSA infections. The efficacy of monotherapy with ceftobiprole was comparable to that of vancomycin plus ceftazidime in patients with complicated SSTIs caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria [75].
- Tigecycline has a broad spectrum of activity and also covers many multidrug-resistant Gram-positive and Gram-negative pathogens such as MRSA, ESBL-producing Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, anaerobes but not *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. and *Morganella morganii*. In complex skin and soft tissue infections, it has shown efficacy comparable to the fluoroquinolone delafloxacin [76] or ampicillin/sulbactam or amoxicillin/clavulanic acid in two studies [28]. However, in a study on the treatment of diabetic patients with infected feet it was inferior to ertapenem [77].
- Carbapenems (all parenteral) have a very broad antimicrobial spectrum. They cover most Gram-positive pathogens, including penicillinase-producing staphylococci (but no MRSA), many Gram-negative bacteria, including anaerobes and extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens. But they are ineffec-

tive against *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile* and enterococci. Ertapenem also has inadequate activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Carbapenems are indicated for the treatment of severe phlegmons with Gram-negative pathogens in immunosuppressed patients or in patients with deep limb-endangering infections in the context of peripheral vasculopathy or severe diabetes mellitus (“diabetic foot”, see below) [63]. Ertapenem has the advantage of once-daily administration due to the long half-life, which makes it attractive for long-lasting out-patient parenteral antibiotic treatment. In MSSA, it has comparable efficacy to piperacillin/tazobactam. The approved dosage is 1 g/d [64], [65], [77], [78] but 2 g/d can be considered. If patients are at an increased risk of MRSA, carbapenems should be given in combination with vancomycin or linezolid (see below, section on MRSA).

The glycopeptides (vancomycin, teicoplanin), lipoglycopeptides (dalbavancin, oritavancin), lipopeptides (daptomycin), oxazolidinones (linezolid, tedizolid) [71] (for more references see the section on MRSA below) and group 5 MRSA-active cephalosporins (ceftobiprole, ceftaroline) should only be used in cases of suspected MRSA infection, once an antibiogram is available or if other substances are not suitable. Therefore they are not all listed in Table 1 (for example teicoplanin or ceftobiprole).

In comparative studies and in meta-analyses, vancomycin has proven to have inferior clinical and microbiological efficacy [79], [80] than linezolid and telavancin (in MRSA) but telavancin has more serious adverse effects and carries the risk of nephrotoxicity, daptomycin that of CK increase, and linezolid that of thrombocytopenia. On the basis of the (comparative) studies to date, there was no overall reason to prefer the newer substances to vancomycin in general [79], [80], [81], [82], [83].

There are only a few studies on the specific indications listed in Table 1, such as severe soft tissue infections in patients with neutropenia and fever or additional persistent or recurrent fever neutropenia. The IDSA [12] et al. however have developed guidelines regarding these and to which we refer. A French comparative study with cefepime and ceftazidime, each in combination with amikacin, has shown good results in neutropenic patients with febrile episodes [84].

Duration of treatment should be based on the clinical response. In general, it is 5–10 days for uncomplicated infections and 7–14 days for immunocompromised patients [13].

Foot infections in diabetes mellitus

Foot lesions in diabetics arise as a result of complex neuropathic and angiopathic late damage. The diminished immune response often leads to painless soft tissue infections after trivial trauma and permanent mechanical stress, which can spread to adjacent tendons, joint capsules and bones or to the entire foot. According to the

previous criteria of the FDA it is almost always a complicated soft tissue infection [5].

Foot infections of patients with severe diabetes mellitus should first be classified according to severity, for instance according to an international classification such as PEDIS (an acronym for **P**erfusion, **E**xtent/size, **D**epth/tissue loss, **I**nfection, and **S**ensation). The choice of antibiotic should then be in accordance with the recommendations of the International Working Group on Diabetic Foot. A differentiation between very superficial and deeper but clinically moderate infections is particularly useful because of the different pathogen spectrum [85], [86], [87], [88]. Depending on the severity, additional relevant comorbidities and suspected polymicrobial infection, the recommendations of the International Working Group on Diabetic Foot are similar to our above-mentioned recommendations for the treatment of limited or severe phlegmons. PEDIS 1 (non-infected ulcers) do not require antibiotics.

- For PEDIS 2 (= ulcer, superficial infection, ≤ 2 cm diameter):
 - cefuroxime OR cefazolin (or if appropriate oral treatment with, for example, cefalexin),
 - if a broad pathogen spectrum cannot be ruled out: aminopenicillin plus a beta-lactamase inhibitor [61], [85], [86], [87], [88], [89], [90],
 - in case of penicillin allergy: moxifloxacin.

Comment: The most common pathogens are *Staphylococcus aureus* and beta-hemolytic streptococci but since a mixed infection may be present, the action spectrum of the antibiotic used should also cover other likely pathogens. There are studies on the use of aminopenicillins plus beta-lactamase inhibitors which allow a higher evidence level [61], [85], [86], [87], [88], [89], [90] but their action spectrum for this indication is very broad (expert opinion), so that at least in cases of PEDIS 2 initially one of the above cephalosporins can be swapped for an aminopenicillin plus beta-lactamase inhibitor in case of insufficient response. Evidence is also better for moxifloxacin but because of the slightly less favorable risk-benefit ratio (see comment in the section on severe phlegmons), we see it as a good substitute in patients allergic to penicillin.

- In PEDIS 3 (= ulcer with deep infection): Aminopenicillin plus beta-lactamase inhibitor OR moxifloxacin OR piperacillin/tazobactam [29], [61] OR ciprofloxacin or levofloxacin plus metronidazole (to cover anaerobes) OR carbapenems

Comment: The most common pathogens besides *Staphylococcus aureus* and beta-hemolytic streptococci are Enterobacteriaceae and anaerobes. The pathogens should be tested for sensitivity and the antibiotic dose adjusted (and de-escalated if appropriate) which allows the selection of antibiotics which will achieve sufficiently high levels of efficacy in soft tissue and adjacent bone regions (for example clindamycin, fluoroquinolones, fosfomycin).

Severe (toxin-related) life-threatening necrotizing soft tissue infections

The so-called necrotizing soft tissue infections with an immediate threat to life (for example necrotizing fasciitis) constitute a distinct group with particular toxin-mediated pathogenesis. They are grouped together under the name “necrotizing skin and soft tissue infections” (nSSTI) in the UK and the US [3]. They are not on a direct continuum with the aforementioned soft tissue infections (phlegmons, abscesses).

They affect the skin, subcutaneous tissue, the fascia including the underlying muscle (necrotizing fasciitis) and skeletal muscle (clostridial, necrotizing myositis = gas gangrene) or non-clostridial, mostly streptogenic myonecrosis or pyomyositis. They are characterized in their pathophysiology by the effects of bacterial toxins, intravascular thrombosis, ischemic necroses and by a malfunction of humoral and cellular host defense. Pathogens entry sites are, in addition to hematogenous scattering, mostly trivial traumas, infected surgical wounds and injection sites (injection abscess), less frequently inflamed periurethral glands or perianal infections (Fournier gangrene). In about 80% of cases (type I), these are mixed infections caused by Gram-positive pathogens (streptococci, sometimes also staphylococci, etc.), anaerobes (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*) and Enterobacteriaceae [91], [92]. Monoinfections occur in about 20% of cases (type II); they are predominantly found on the extremities and are usually triggered by toxin-producing group A hemolytic streptococci with certain M-proteins, in recent years increasingly from the hyperinvasive serotype M1T1 or, more rarely, by mostly PVL-producing *Staphylococcus aureus*. Less common are type III (after consumption of seafood or through water-contaminated wounds caused by *Vibrio* spp. and *Aeromonas* spp.) and type IV (after trauma, caused by zygomycetes and other fungi).

Fournier gangrene is the rapidly progressing polymicrobial necrotizing fasciitis of the perineum, scrotum and penis in men but can also occur perineally and genitally in women and children. It may extend further into the anorectal region, to the thighs and to the abdominal wall, and includes occlusion of the subcutaneous arteries, necrosis of the skin, subcutis, muscles, fasciae with pus and often gas formation. There are differences in the pathogen spectrum between the urogenital and rectal forms of Fournier gangrene. *Staphylococcus aureus* is more often involved in the urogenital form (for example, after severe urinary tract infections) but not usually in anal manifestations.

Characteristic of the severe, toxin-related necrotizing soft tissue infections is the acute foudroyante progression with severe general and ultimately shock symptoms or an early onset of organ failure. The extreme, ischemia-related, local pain, which is in no apparent relation to the initially visible clinical findings, is both the leading and only typical early symptom

If suspected, early surgical inspection is recommended but the following lab tests may help distinguish it from non-necrotizing phlegmons: Leukocytosis $>15,400$ cells/ mm^3 or sodium i.S: >135 mEq/L (sensitivity 90%, specificity 76%) [93] or lactate of 2 mmol/L (sensitivity 100%, specificity 76%) [13], [94]. Imaging procedures do not have a high sensitivity for early diagnosis but gas accumulation in CT without trauma or with a fluid level (\rightarrow abscess) may be a characteristic, although not obligatory, sign [13].

Starting treatment early and a sufficiently high dose of antibiotics from the start in the maximum doses [16], [17] are key for the prognosis. Immediate measures must therefore be taken without delay. They include radical surgical debridement with complementary antibiotic treatment and intensive care started at the latest during surgery. With regard to calculated initial treatment, it is important to cover likely Gram-positive and Gram-negative bacteria (including anaerobes) as well as the inhibition of toxin formation and beta-lactamase activity with substances that have good tissue permeability. The relevant substances should be given in sufficiently high doses.

Antibiotics of first choice for initial calculated treatment

Acylaminopenicillin plus beta-lactamase inhibitor (for example piperacillin/tazobactam) or a carbapenem of group 1 or group 2 (each in high doses) in combination with clindamycin or linezolid are both effective against both polymicrobial and streptococcal or CA-MSSA-related necrotizing infections.

If MRSA is suspected, linezolid should be used as a combination partner. The additional administration of linezolid or clindamycin is not only recommended for this reason but also to reduce toxic effects of Gram-positive bacteria by inhibiting protein biosynthesis. In this way septic complications can be alleviated by exotoxin production (for example superantigens) [42], [95]. It should be emphasized that there is no evidence from controlled clinical trials as yet on the additional use of a protein biosynthesis inhibitor but only data from animal tests (*Clostridium-perfringens* infection in mice [12], [95]).

Alternatively, use of a group 3 cephalosporin with metronidazole is an option. We don't favor the primary therapy with vancomycin recommended in the IDSA guidelines because, on the one hand the pathogen situation in the USA is different (about 60% of all soft tissue infections are caused by CA-MRSA, compared to only 1–3% in Germany) and because patients often either suffer from pre-operative compensated renal insufficiency or significant renal impairment as a result of advanced sepsis which would be worsened by the administration of (high-dose) vancomycin. In case of treatment failure of the above-mentioned first-choice substances tigecycline can be used in monotherapy or combination therapy in the sense of a so-called second-line option [96]. Since in the genitourinary form of Fournier gangrene *Staphylococcus aureus*

may also be involved as part of a mixed infection, a cephalosporin effective against staphylococci can be used instead of piperacillin/tazobactam [96], especially following pathogen detection.

As duration of treatment we recommend 7–10 days after adequate surgical restoration (the guideline of the Infectious Diseases Society of America recommends 2–3 weeks [12]).

If certain pathogens are suspected:

- Clostridial gangrene or myonecrosis
 1. Surgical debridement of all affected tissue
 2. prior to pathogen identification: vancomycin plus piperacillin/tazobactam OR ampicillin/sulbactam OR carbapenem. **Following** pathogen identification of Clostridia: penicillin plus clindamycin [12]
- Streptococci of group A
 1. Surgical debridement of all affected tissue and
 2. penicillin plus clindamycin
- *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus*
 1. Surgical debridement and
 2. for example doxycycline plus ceftriaxone

The use of hyperbaric oxygen (HBO) is controversial in the literature. In some groups, it was possible to reduce the necessary debridement in some patients; in other publications this effect did not appear. Since it was not possible to significantly reduce mortality through HBO, the general use of HBO is currently not recommended in reviews [12].

Therapy of skin and soft tissue infections with MRSA as a suspected pathogen

If MRSA is suspected, penicillins, group 1–4 cephalosporins, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and carbapenems are not an option for calculated antibiotic treatment.

Regarding MRSA-effective cephalosporins of group 5 (ceftobiprole, ceftaroline), there are a limited number of clinical studies.

If HA-MRSA is suspected as a pathogen, its multi-resistance should be considered. By contrast, CA-MRSA and LA-MRSA have significantly less resistance to other classes of antibiotics (exceptions: tetracycline resistance in LA-MRSA, fusidic acid resistance in CA-MRSA). Additional information on MRSA can be found in chapter 2 [97]. HA-MRSA are almost always resistant to fluoroquinolones (approx. 85–90%) and approx. 50–70% to clindamycin and erythromycin. Resistance to doxycycline is found in 5–7% of HA-MRSA strains, and $<2\%$ of strains each have resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole, fosfomycin and rifampicin. Isolates with resistance to daptomycin, linezolid and tigecycline are very rare (current resistance data, see <https://www.p-e-g.org/resistenzdaten.html> and <https://ars.rki.de/>).

In Germany and Austria generally HA strains can be assumed as pathogens in suspected MRSA infections.

Overall, LA and CA-MRSA strains are still rare. However in regions with intensive agricultural animal husbandry (northwest Germany), the proportion of LA-MRSA strains in all MRSA can be significantly higher [37].

- *First choice:* Linezolid [81], [82], [83] OR daptomycin [98], [99].
- *Second choice, for instance when preferred antibiotic does not work:* Vancomycin with a combination partner (rifampicin or fosfomycin or fusidic acid).

The following is recommended for uncomplicated SSTIs if CA-MRSA is suspected in countries with high CA-MRSA prevalence: Trimethoprim/sulfamethoxazole (oral, 2x 160/800 mg/day), which is said to be active against CA-MRSA but also against HA-MRSA and streptococci [30], [31], [32], [33] OR clindamycin which is also active against streptococci (oral or parenteral, in studies 3x 300 mg/day [34] but we recommend higher doses) OR doxycycline (2x 0.1 g p.o.) [12], [100].

Comment on the evidence: A rigorous analysis by the Cochrane Initiative of the antibiotic treatment of infected wounds and soft tissue infections by MRSA revealed no clear advantage of linezolid over vancomycin due to an insufficient number of randomized comparative studies [101]. However, in two studies, treatment and hospital stay were shorter under treatment with linezolid than vancomycin [82], [83] and a recent review that looked at 21 meta-analyses concludes that from a clinical and microbiological viewpoint linezolid, such as teicoplanin, offers advantages over vancomycin in dermal and soft tissue infections caused by MRSA but should not, due to its potential adverse effects, be preferred in general [81]. The changes in the blood count observed under treatment with linezolid or the peripheral neuropathy and/or optic neuropathy predominantly occur after treatment duration of more than 28 days. In a complicated SSTI, daptomycin can also be used [98], [99]. In meta-analyses, it showed efficacy which was not inferior to vancomycin in MRSA infections and a relatively good safety profile [89], [99]. Our recommendation grade for linezolid and daptomycin is similar but for linezolid the evidence is greater. Daptomycin is now generally recommended in SSTIs, with the approved dose of 6 mg/kg/d in the presence of MRSA bacteremia and 8–10 mg/kg/d in infections which are difficult to treat, instead of the 4 mg/kg/d, which is often used in studies [99], [102]. Daptomycin showed good efficacy in complicated soft tissue infections in an observational study (EU-CORE) [103]. There are no comparative clinical studies on linezolid.

Tedizolid was not inferior to linezolid in the two pivotal comparative studies. However the duration of treatment with linezolid was 6 instead of 10 days, [71], [73].

Dalbavancin (1 g on day 1 and 0.5 g on day 8) showed no inferiority to vancomycin (2x 1 g/day for at least 3 days, optional sequential therapy with 2x 0.6 g linezolid p.o. for a total of 10–14 days) in a comparative study for effective suppression of infection spread and fever after 48–72 hours but as it only required two administrations, dalbavancin was easier to handle [104], [105].

Tigecycline has been shown to be equivalent to ampicillin/sulbactam in severe infections but is inferior to erapenem in the treatment of foot infections (with and without osteomyelitis) in patients with severe diabetes mellitus [28], [77]. However tigecycline is an alternative in the treatment of polymicrobial infections with MRSA involvement (for instance infected diabetic foot syndrome type PEDIS 3 or 4).

If a glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) is given, combination with rifampicin or fosfomycin is recommended. Fosfomycin reaches sufficiently high concentrations in soft tissue and bone [106].

CA-MRSA are usually sensitive to clindamycin, cotrimoxazole, doxycycline and often also to fluoroquinolones. CA-MRSA infections, particularly in the US, are found in groups of healthy patients at increased risk of skin injury and sharing toiletries (military, prison, sports clubs). Due to their toxin production (panton-valentine-leukocidin, PVL), the clinical spectrum ranges from boils to necrotizing fasciitis [107].

A study conducted in the US found that trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 320 mg/1,600 mg/day for 7 days) in drained abscesses increased the healing rate compared to a placebo (92.9% versus 85.7%) and reduced the number of repeat drains or further abscesses [31]. In this study, PVL-positive MRSA (USA300) was detected in over 40% of abscesses. The already mentioned comparative studies on SSTIs (including abscesses) showed no significant differences between trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin [34] or between different doses of trimethoprim/sulfamethoxazole for 7–5 days each [35].

In the PEG resistance study in 2013, all HA-MRSA (n=75) and *Streptococcus pyogenes* isolates (n=246) were also cotrimoxazole-sensitive [32], [33].

The implementation of the KRINKO recommendations for the prevention and control of MRSA is essential to prevent the spread of MRSA within medical and nursing facilities [36]. For dermatological lesions, wound closure should be the goal in colonization or infection with MRSA.

Bite wounds

Bite injuries can lead to severe mechanical tissue destruction, which can subsequently cause severe infection by contamination with the oral microbiota of the biting subject. Even bite injuries which appear insignificant at first glance should not be underestimated, since the extent of the injury can be obscured by the sometimes relatively small lesions on the skin surface. Especially in case of animal bites, the microbiological lab should be informed, since microorganisms which do not usually appear on the human-adapted spectrum must also be taken into account. Bite wounds require a multidisciplinary approach [108].

In cats and dogs these are mostly aerobic-anaerobic mixed infections involving *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga* spp., *Bartonella* spp., *Staphylococcus aureus* and other coagulase-positive staphylococci (for

example members of the *Staphylococcus pseudintermedius* group), beta-hemolytic streptococci and anaerobes. The transmitted pathogens reach deeper tissue layers relatively easily due to the punctiform nature of the bites, especially in cat bites. If bones or tendons are affected, this can lead to chronic osteomyelitis or tendomyositis or tendosynovitis. Among the most commonly isolated anaerobes for cat and dog bites are *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp. and *Peptostreptococcus* spp.

In rat bites, *Streptobacillus moniliformis*, the causative agent of rat bite fever, must be considered.

Bite injuries by humans lead to both acute and chronic-recurrent infections. Most of them are Gram-positive (usually *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus aureus*) and Gram-negative pathogens (for instance *Pasteurella multocida* and other *Pasteurella* species, *Mannheimia* [formerly *Pasteurella*] *haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Eikenella corrodens*) and anaerobes, including *Fusobacteria*, *Prevotella* and *Porphyromonas* species.

Increasingly, MRSA and methicillin-resistant (MR), coagulase-positive non-*Staphylococcus aureus* staphylococcal isolates (MR-*Staphylococcus pseudintermedius*) are found in companion (dog, cat, horse) and food-producing animals (pig, cattle, poultry).

For all bite injuries, the tetanus vaccination status must be checked and the risk of infection with rabies determined.

Immediate measures: There are no evidence-based guidelines for treatment to date. According to a review by Rothe et al. including the readers' discussion of this article, [108], optimal surgical management and specialized care are key to the management of wound infections. Correct necrosectomy, a mechanical reduction of the number of germs and the optimization of the microcirculation in the wound area form the basis of surgical treatment. Since in complicated cases severe infections almost always originate from the subcutaneous fascial structures (amongst others, tendon tissue and joint capsules), surgical exploration should include the fascia [109]. The use of wound irrigation for the mechanical cleansing and pathogen reduction of bites is controversial. They are no replacement for necrosectomy. The fact that both wound cleansing and irrigation belong to the generally accepted measures of wound treatment and can lead to a reduction of the pathogen load speaks for irrigation. An argument against irrigation is that it may carry pathogens into other tissue areas and that there is no evidence for this measure. A working group of the German Society for Hospital Hygiene recommends a combined approach with surgical debridement and antiseptic lavage depending on the age and type of wound.

Primary wound closure is not recommended, with one possible exception being facial bites; especially in this case, however, the wound must be irrigated and explored sufficiently and debrided or necrosectomized and a prophylactic administration of antibiotics given. However, even in facial wounds we recommend irrigating the wound

for 2–3 days, leaving it open and only then closing it to reduce the risk of infection; secondary wound closure still leads to good cosmetic results [110], [111], [112].

The following proposal was submitted for severity level classification of bite injuries [108]:

- Grade I: superficial skin lesion, lacerated wound, scratch wound, bite duct, contusion
- Grade II: skin wound, reaching fascia/musculature/cartilage
- Grade III: wound with tissue necrosis or substance defect

For open dog bite injuries in the facial area, the following stages were proposed [113]:

- Stage I: superficial injury without involvement of the musculature
- Stage II: deep injury with involvement of the musculature
- Stage III: deep injury with involvement of the musculature and substance defect
- Stage IVA: Stage III with vascular and nerve injury
- Stage IVB: Stage III with bone involvement

The indications for (prophylactic) antibiotic administration are:

- moderate to severe and deep bites
- bite marks on the hand and face
- bite marks, possibly reaching to periosteum or joint capsule
- immunosuppression/immunodeficiency
- hepatic insufficiency
- condition after splenectomy
- edema in the affected area

Every human and animal bite is highly likely to represent a potential risk of infection due to the very high number of microorganisms transmitted through the teeth and saliva, with the added problem of depth and extent of and tissue trauma not always being recognized in routine medical practice. Therefore, as a rule, we also recommend prophylactic treatment with antibiotics, if depth and extent of the bite wound cannot be assessed with certainty. This emphatically applies to the indications to which other authors or recommendations limit themselves (see below) [110], [111], [112].

Prophylactic antibiotics for cat and dog bites: Aminopenicillin plus beta-lactamase-inhibitor. Prophylactic administration should last for 3–5 days.

Infected bite marks

Purulent bites are usually polymicrobially colonized, not obviously purulent infections are more likely to be colonized by staphylococci and streptococci. *Pasteurella* species are found in both purulent and non-purulent infections [114].

Depending on the animal and extent of the bite, the following calculated administration of antibiotics is recommended:

First choice with cats and dogs: Aminopenicillin plus beta-lactamase-inhibitor.

Second choice (depending on the animal and extent): Cefuroxime PLUS clindamycin OR metronidazole against anaerobes for deep bites, OR moxifloxacin [109], [115] PLUS clindamycin or metronidazole [12] OR piperacillin/tazobactam (and treatment based on an antibiogram as soon as possible) [12].

If MRSA/MR *Staphylococcus pseudintermedius* is suspected, MRSA-effective antibiotics should be included.

For human bites: Aminopenicillin plus beta-lactamase inhibitor OR ertapenem, amongst other things because of *Eikenella corrodens* [12]; in severe infections or immunosuppressed patients piperacillin/tazobactam.

Comment on the evidence: Currently available studies on prophylactic antibiotic treatment in bite wounds are not consistent and do not allow a clear statement. The benefit seems to be marginal immunocompetent patients with relatively shallow bites inflicted by a dog 12–24 hrs ago [110], [111]. A Cochrane analysis recommends prophylactic treatment only for bites on the hand and for human bites. However, only a few clinical studies were available [112]. As the depth and extent of the bite wound cannot always be properly assessed by appropriate probing (which should be performed down to the fascia), however, we recommend expanding the indication for a short antibiotic prophylaxis to all cases where the above-mentioned criteria cannot all be excluded beyond doubt. The recommendations for bites which are already infected are based primarily on the microbiological findings [114] and individual studies [12], [114], [115].

In the American Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections, aminopenicillin plus beta-lactamase inhibitor and ertapenem are recommended for the treatment of infected human bites. The antibiotics mentioned have activity against *Eikenella corrodens*, anaerobes and streptococci but have no activity against MRSA [12]. In contrast, piperacillin/tazobactam is not recommended in the Practice Guidelines but due to its action spectrum it is well-suited for the treatment of severe infections caused by *Staphylococcus aureus* (MSSA only), Gram-negative pathogens and anaerobes, especially in immunosuppressed patients (high dosage possible) following bite injuries.

Notes

This is the ninth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Following the publication of the 1st version of the guideline in German, these dosage suggestions were updated by the working group: Additional comments on the dosages of penicillin G and penicillin V in the treatment of complicated erysipelas (in the text and in Table 2).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22(4):406-19. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00154-7
2. Kingston D, Seal DV. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg*. 1990 Mar;77(3):260-4. DOI: 10.1002/bjs.1800770309
3. Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Nov;28(11):1290-8. DOI: 10.1086/520743
4. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry – Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
5. Itani KM, Shorr AF. FDA guidance for ABSSSI trials: implications for conducting and interpreting clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58 Suppl 1:S4-9. DOI: 10.1093/cid/cit612
6. Lewis RT. Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1992 Sep;6(3):693-703.
7. Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil I (MiQ 6a). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier Urban and Fischer; 2013.
8. Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil II (MiQ 6b). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2013.

9. Sunderkötter C, Altiner A, Berner R, Eckmann C, Fritsche G, Graninger W, et al. Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Mastitis. In: Grabein B, Kresken M, Al-Nawas B, Eckmann C, Heppner H, Kunze M, Olzowy B, Pletz MW, Shah PM, Stallmach A, Sunderkötter C, Wagenlehner F, et al, editors. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre) – Update 2014. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Forthcoming.
10. Kujath P, Eckmann C, Graninger W, Gross G, Sunderkötter C. Haut- und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., editors. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Rheinbach: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; 2010. p. 58-64.
11. Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jun;13(6):501-24; quiz 525-6. DOI: 10.1111/ddg.12721
12. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul;59(2):147-59. DOI: 10.1093/cid/ciu296
13. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA.* 2016 Jul;316(3):325-37. DOI: 10.1001/jama.2016.8825
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
15. Bodmann KF, Höhl R, Krüger W, Grabein B, Graninger W. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sepsis [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Sepsis]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc09. DOI: 10.3205/id000053
16. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemaq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
17. Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts JA, Taccone FS, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care.* 2016 May;20(1):133. DOI: 10.1186/s13054-016-1285-6
18. Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Ordun J, Goldstein MA, Kulkarni G, Cantey JB, Siberry GK. Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e573-80. DOI: 10.1542/peds.2010-2053
19. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A; German Society of Dermatology (DDG)/ Professional Association of German Dermatologists (BVDD); Infectious Diseases Society of Germany (DGI); German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM); German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI); Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). Diagnosis and treatment of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Nov;9(11):953-67. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x
20. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobottka I. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1142-7. DOI: 10.1128/AAC.01267-10
21. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med.* 2010 May;55(5):401-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2009.03.014
22. Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, Harris H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Nov;51(11):4044-8. DOI: 10.1128/AAC.00377-07
23. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, Kumar N, Downing M, Pettibone S, Hoagland R, Eells SJ, Boyle MG, Parker TC, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017 06;376(26):2545-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1607033
24. Alimov V, Lovecchio F, Sinha M, Foster KN, Drachman D. Use of a silver-containing hydrofiber dressing for filling abscess cavity following incision and drainage in the emergency department: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care.* 2013 Jan;26(1):20-5. DOI: 10.1097/01.ASW.0000425936.94874.9a
25. O'Malley GF, Dominici P, Giraldo P, Aguilera E, Verma M, Lares C, Burger P, Williams E. Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med.* 2009 May;16(5):470-3. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00409.x
26. So W, Kuti JL, Nicolau DP. Population Pharmacokinetics of Cefazolin in Serum and Tissue for Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI). *Infect Dis Ther.* 2014 Dec;3(2):269-79. DOI: 10.1007/s40121-014-0049-3
27. Chan JC. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin or cefoxitin in the treatment of skin and skin-structure infections of bacterial etiology. *Adv Ther.* 1995 Mar-Apr;12(2):139-46.
28. Matthews P, Alpert M, Rahav G, Rill D, Zito E, Gardiner D, Pedersen R, Babinchak T, McGovern PC; Tigecycline 900 cSSSI Study Group. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov;12:297. DOI: 10.1186/1471-2334-12-297
29. Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Schaper N, Hampel B, Reimnitz P, Alder J, Arvis P. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov;66(11):2632-42. DOI: 10.1093/jac/dkr344
30. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Oldergo C, Livengood T, Williams J, Huebner K, Lightfoot J, Ritz B, Bates C, Schmitz M, Mete M, Deye G. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med.* 2010 Sep;56(3):283-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.002
31. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, Steele MT, Rothman RE, Hoagland R, Moran GJ. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med.* 2016 Mar;374(9):823-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1507476

32. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt H. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_H.pdf
33. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt N. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Resistenzdaten/PEG-Resistenzstudie_2010_N.pdf
34. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, Pettibone S, Hoagland RJ, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015 Mar;372(12):1093-103. DOI: 10.1056/NEJMoa1403789
35. Cadena J, Nair S, Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju PV. Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Dec;55(12):5430-2. DOI: 10.1128/AAC.00706-11
36. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut [Recommendations for prevention and control of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) in medical and nursing facilities]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x
37. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K; study group. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol*. 2012 Oct;50(10):3186-92. DOI: 10.1128/JCM.01174-12
38. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection*. 1984 Nov-Dec;12(6):390-4. DOI: 10.1007/BF01645222
39. Bernard P, Bedane C, Mounier M, Denis F, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Arch Dermatol*. 1989 Jun;125(6):779-82
40. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2
41. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr Med Res Opin*. 2006 Dec;22(12):2419-28. DOI: 10.1185/030079906X148355
42. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov;41(10):1373-406. DOI: 10.1086/497143
43. Ferreira A, Bolland MJ, Thomas MG. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection*. 2016 Oct;44(5):607-15. DOI: 10.1007/s15010-016-0895-x
44. Hebert AA, Still JG, Reuman PD. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Dec;12(12 Suppl 3):S112-7.
45. Parish LC. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Clarithromycin Study Group. *Int J Dermatol*. 1993 Jul;32(7):528-32. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb02843.x
46. Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1461-70. DOI: 10.1183/13993003.00649-2015
47. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005 May;22(5):342-6. DOI: 10.1136/emj.2004.019869
48. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9-23;164(15):1669-74. DOI: 10.1001/archinte.164.15.1669
49. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, Nasr IS, Brindle RJ, English J, Meredith SK, Reynolds NJ, de Berker D, Mortimer PS, Williams HC; U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1695-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1206300
50. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):26-34. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.011
51. Chakroun M, Ben Romdhane F, Battikh R, Souki A, Bouzouaia N. Intérêt de la benzathine pénicilline dans la prévention des récurrences d'érysipèle [Benzathine penicillin prophylaxis in recurrent erysipelas]. *Med Mal Infect*. 1994;24(10):894-7. DOI: 10.1016/S0399-077X(05)80579-7
52. Falagas ME, Matthaiou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2006 Dec;81(12):1553-66. DOI: 10.4065/81.12.1553
53. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, Crank CW, Wang SK. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5232-8. DOI: 10.1128/AAC.04677-14
54. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5117-24. DOI: 10.1128/AAC.02800-14

55. Azimi PH, Barson WJ, Janner D, Swanson R. Efficacy and safety of ampicillin/sulbactam and cefuroxime in the treatment of serious skin and skin structure infections in pediatric patients. UNASYN Pediatric Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jul;18(7):609-13. DOI: 10.1097/00006454-199907000-00008
56. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, Hooper DC, Camargo CA Jr. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(12):1754-62. DOI: 10.1093/cid/cit122
57. Quirke M, Wakai A, Gilligan P, O'Sullivan R. Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department outpatient treatment of cellulitis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jun;14:164. DOI: 10.1186/1745-6215-14-164
58. Sunderkötter C, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva Grundlagen zum rationalen Einsatz systemischer Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with antibiotics. Overview of important antibiotics in dermatology]. *Hautarzt*. 2014 Feb;65(2):113-24. DOI: 10.1007/s00105-013-2743-6
59. Becker K. Staphylokokken. In: Rascher W, editor. *Therapie-Handbuch Infektionskrankheiten (Sonderedition)*. 1st ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. p. 444-51.
60. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amábile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, Bogner JR; STIC Study Group. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009 Oct;37(5):407-17. DOI: 10.1007/s15010-009-8468-x
61. Schaper NC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Arvis P, Reimnitz P, Alder J, Gyssens IC. Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection*. 2013 Feb;41(1):175-86. DOI: 10.1007/s15010-012-0367-x
62. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, Melnick D, Soto NE. Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(3):269-82. DOI: 10.1089/sur.2005.6.269
63. Embil JM, Soto NE, Melnick DA. A post hoc subgroup analysis of meropenem versus imipenem/cilastatin in a multicenter, double-blind, randomized study of complicated skin and skin-structure infections in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1164-74. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.08.008
64. Gesser RM, McCarroll KA, Woods GL. Efficacy of ertapenem against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in complicated skin/skin structure infections: results of a double-blind clinical trial versus piperacillin-tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):235-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2003.07.013
65. Qureshi ZA, Syed A, Doi Y. Safety and efficacy of long-term outpatient ertapenem therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6):3437-40. DOI: 10.1128/AAC.02721-14
66. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
67. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):19-26. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.009
68. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):265-73. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.003
69. Sifuentes-Osornio J, Macías A, Amieva RI, Ramos A, Ruiz-Palacios GM. Intravenous ciprofloxacin and ceftazidime in serious infections. A prospective, controlled clinical trial with third-party blinding. *Am J Med*. 1989 Nov 30;87(5A):202S-5S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90059-4
70. Sunderkötter C, Brehler R, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva. Übersicht über wichtige Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with anti-infective agents. Principles of rational use of systemic antibiotics in dermatology]. *Hautarzt*. 2014 Feb;65(2):106-12. DOI: 10.1007/s00105-013-2653-7
71. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Aug;14(8):696-705. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70737-6
72. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013 Feb;309(6):559-69. DOI: 10.1001/jama.2013.241
73. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):864-71. DOI: 10.1128/AAC.03688-14
74. Dominguez J, Palma F, Vega ME, Magaña JL, Ortiz G, Teresa-Hojyo M, Dominguez L. Prospective, controlled, randomized non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of skin or soft-tissue infections. *Am J Med*. 1989 Nov 30;87(5A):136S-7S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90043-0
75. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527
76. O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:67-73. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.10.009
77. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, Sabol MB, Castaing N, Dartois N, Yan J, Dukart G, Maroko R. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;78(4):469-80. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.007
78. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceasay TP, Gesser R. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun;34(11):1460-8. DOI: 10.1086/340348

79. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, Manos P, Keech R, Singh R, Heller B, Bubnova N, O'Riordan W; SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):254-62. DOI: 10.1093/cid/ciu778
80. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, Giordano P, Lucasti C, Perez A, Good S, Jiang H, Moeck G, O'Riordan W; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(23):2180-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1310422
81. Tsoulas C, Nathwani D. Review of meta-analyses of vancomycin compared with new treatments for Gram-positive skin and soft-tissue infections: Are we any clearer? *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Jul;46(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.011
82. Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2010 Jun;199(6):804-16. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.045
83. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jun;49(6):2260-6. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005
84. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997 Jan;24(1):41-51. DOI: 10.1093/clinids/24.1.41
85. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct;39(7):885-910. DOI: 10.1086/424846
86. Singer AJ, Dagum AB. Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med*. 2008 Sep;359(10):1037-46. DOI: 10.1056/NEJMra0707253
87. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA, Urbančič-Rovan V, Jeffcoate WJ; International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:234-5. DOI: 10.1002/dmrr.2251
88. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, Urbančič-Rovan V, Bakker K, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:142-62. DOI: 10.1002/dmrr.2247
89. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004 Jun;42(6):2398-402. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004
90. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73. DOI: 10.1093/cid/cis346
91. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg*. 2014;1:36. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036
92. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotising fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect*. 2010 Aug;75(4):249-57. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.01.028
93. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg*. 2000 Sep;191(3):227-31. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00318-5
94. Murphy G, Markeson D, Choa R, Armstrong A. Raised serum lactate: a marker of necrotizing fasciitis? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Dec;66(12):1712-6. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.07.008
95. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Feb;31(2):213-8. DOI: 10.1128/AAC.31.2.213
96. Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF, von Eiff C, Petrik C, Loeschmann PA. Tigecycline in the Treatment of Patients with Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections Due to Multiresistant Bacteria. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015 Oct;16(5):618-25. DOI: 10.1089/sur.2014.089
97. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
98. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun;38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
99. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist*. 2016;9:47-58. DOI: 10.2147/IDR.S99046
100. Tong SY, Andrews RM, Kearns T, Gundjirryir R, McDonald MI, Currie BJ, Carapetis JR. Trimethopim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2010 Mar;46(3):131-3. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01697.x
101. Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in non surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 18;(11):CD010427. DOI: 10.1002/14651858.CD010427.pub2
102. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb;52(3):285-92. DOI: 10.1093/cid/cir034
103. Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, Sarma J, José González Ramallo V, Bouylout K, Trostmann U, Pathan R, Hamed K. Daptomycin in the Clinical Setting: 8-Year Experience with Gram-positive Bacterial Infections from the EU-CORE(SM) Registry. *Adv Ther*. 2015 Jun;32(6):496-509. DOI: 10.1007/s12325-015-0220-6
104. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(23):2169-79. DOI: 10.1056/NEJMoa1310480

105. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T; Dalbavancin Skin and Soft-Tissue Infection Study Group. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov;37(10):1298-303. DOI: 10.1086/379015
106. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spindel S, Mauric O, Popovic M, Scharnagl E, Joukhadar C. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep;64(3):574-8. DOI: 10.1093/jac/dkp230
107. Becker K, Kriegeskorte A, Sunderkötter C, Löffler B, von Eiff C. Chronisch rezidivierende Infektionen der Haut und Weichgewebe durch *Staphylococcus aureus*. Klinische Bedeutung des Small-colony-variant (SCV)-Phänotyps und von Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positiven *S. aureus*-Isolaten [Persistent and recurrent skin and soft tissue infections by *Staphylococcus aureus*. Impact of the small colony-variant (SCV) phenotype and of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive *S. aureus* isolates]. *Hautarzt*. 2014 Jan;65(1):15-25. DOI: 10.1007/s00105-013-2636-8
108. Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jun;112(25):433-42; quiz 443. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0433
109. Ellis R, Ellis C. Dog and cat bites. *Am Fam Physician*. 2014 Aug;90(4):239-43.
110. Dire DJ. Emergency management of dog and cat bite wounds. *Emerg Med Clin North Am*. 1992 Nov;10(4):719-36.
111. Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med*. 1994 Mar;23(3):535-40. DOI: 10.1016/S0196-0644(94)70073-7
112. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001738. DOI: 10.1002/14651858.CD001738
113. Lackmann GM, Draf W, Isselstein G, Töllner U. Surgical treatment of facial dog bite injuries in children. *J Craniomaxillofac Surg*. 1992 Feb-Mar;20(2):81-6. DOI: 10.1016/S1010-5182(05)80472-X
114. Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Apr;24(2):231-46. DOI: 10.1128/CMR.00041-10
115. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(2):85-92. DOI: 10.1056/NEJM199901143400202

Corresponding author:

Prof. Dr. Cord Sunderkötter
 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Germany
 cord.sunderkoetter@uk-halle.de

Please cite as

Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Haut- und Weichgewebeinfektionen. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc11. DOI: 10.3205/id000055, URN: urn:nbn:de:0183-id0000555

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000055.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Sunderkötter et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.