

## *Staphylococcus- aureus-Infektionen*

Therapie mit älteren Antibiotika

## Consensus Statement

**Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer  
**Autoren:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter,  
OA Dr. Rainer Gattringer, OA Dr. Oskar Janata,  
Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, OA Dr. Heimo  
Lagler, Dr. Ulla Porsche, OA Dr. Agnes Wechsler-  
Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim.  
Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Dr. Judith  
Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler.

Unter Patronanz der



Österreichische Gesellschaft für  
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin



Österreichische Gesellschaft für  
antimikrobielle Chemotherapie

Das folgende Konsensusstatement befasst sich mit Wirksamkeit und Einsatz sogenannter alter oder älterer, gegen *Staphylococcus aureus* wirksamer Antibiotika. Dies sind vor allem bestimmte Betalaktame, weiters Clindamycin, Fosfomycin, Fusidinsäure, Tetrazykline und Kombinationen von Trimethoprim mit einem Sulfonamid. Andere Antibiotika werden aus diesem Blickwinkel im folgenden Text als „neue“ oder „neuere“ Antibiotika bezeichnet.

## 1. *Staphylococcus aureus* – österreichische Resistenzdaten

**1.1 Betalaktame:** In den letzten Jahren war bezüglich der Rate an Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) ein rückläufiger Trend in Europa und speziell auch in Österreich zu beobachten. Aktuelle EARS-Net-Daten zufolge (Q1–Q3/2012) liegt die MRSA-Rate bei Blutkulturisolaten in Österreich (n=1.200 getestete Isolate; 42 Datenquellen) bei ca. 8% (Abb. 1).

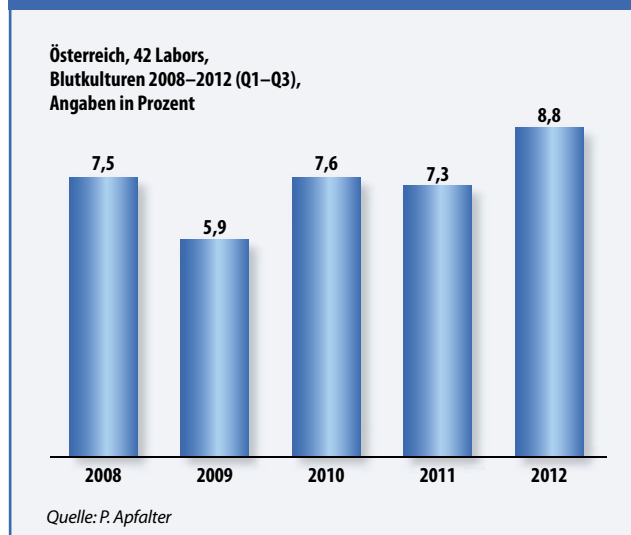
Das bedeutet im Umkehrschluss, dass in >90% der *S.-aureus*-Septikämien Betalaktam-Antibiotika wirksam sind. Allerdings ist zu beachten, dass Penicilline ohne Betalaktamase-Hemmer in drei von vier Fällen unwirksam sind und auch empfindliche Stämme unter Therapie rasch resistent werden. Ein EU-Projekt, das sich dem Thema Prävalenz und Resistenz kommensaler *S.-aureus*-Isolate in neun EU-Ländern widmete [1], fand für Österreich Folgendes: 3.380 Gesunde waren zu 16% mit *S. aureus* nasal besiedelt. Von diesen Isolaten waren nur acht Stämme MRSA (oder 0,2%, bezogen auf die gesamte Studienpopulation). Eigene Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) in Linz, die naturgemäß nur für Oberösterreich umlegbar sind, weisen MRSA-Raten zwischen 2% und 6% für *S. aureus* aus Blutkulturen sowie aus Wunden und Abszessen aus.

**1.2 Makrolide und Clindamycin:** Aktuelle EARS-Net-Daten zufolge (Q1–Q3/2012) liegt die Resistenzrate bei Blutkulturisolaten in Österreich (n=1.050 getestete Isolate) um die 16%. Die teils unterschiedliche Austestung und Angabe der Empfindlichkeit von Clindamycin – je nach Vorliegen einer MLSB-Resistenz\* – variiert teils erheblich, und der Wert von 16% entspricht dem anzunehmenden Höchstwert. Aus der APRES-Studie geht hervor, dass Makrolide (Azithromycin und Erythromycin) und Clindamycin die höchste Variabilität zwischen den Ländern zeigen, mit den höchsten Resistenzraten

\*) MLSB = Resistent gegen Makrolide, Lincosamide und Streptogramin B. Diese Resistenz wird durch Methylierung eines einzelnen Adenins im bakteriellen 50S-Ribosom erzeugt und kann sowohl konstitutiv sein als auch induziert werden.

\*\*) VRSA = Vancomycin-Resistenter *Staphylococcus Aureus*

**Abb. 1: MRSA in Österreich laut EARS-Net-Daten**



in Frankreich (16,8%) sowie Belgien (14,6%) und den niedrigsten in Schweden (1,5%) [1]. Daten aus Oberösterreich ergeben Resistenzen für Makrolide von 17,6% und Clindamycin von 3,6% (n=1.380; Erythromycin und Clindamycin werden am Befund wie getestet ausgewiesen; im Falle des Vorliegens einer MLSB-Resistenz bei Clindamycin-Empfindlichkeit wird dieser Umstand kommentiert).

**1.3 Andere Antibiotika:** Für folgende Antibiotika liegen *S.-aureus*-Resistenzdaten aus dem EARS-Net (Q1–Q3/2012) vor: Fusidinsäure 1%, Gentamicin 4% und Rifampicin 0,7%. Die Chinolone variieren von Levofloxacin mit 10% Resistenzrate über Ciprofloxacin mit 20% bis zu Ofloxacin mit 75% und sollten primär nicht zur Therapie von Staphylokokkeninfektionen angewandt werden. Keine Resistenzen wurden gegen Vancomycin und Linezolid berichtet.

Aus der oberösterreichischen Stichprobe des NRZ (ca. 1.500 *S.-aureus*-Isolate aus 2012) lassen sich darüber hinaus, bezogen auf alle getesteten *S.-aureus*-Isolate, noch folgende Aussagen treffen: Doxycyclin und Gentamicin waren mit 3% bzw. 4% Resistenzrate die Spitzenreiter, gefolgt von Fusidinsäure mit 1,5%. Beachtenswert war die praktisch völlige Empfindlichkeit auf eine Trimethoprim/Sulfonamid-Kombination ebenso wie auf Linezolid und Tigecyclin. Die Resistenzraten gegen die folgenden Substanzen, die einer Stufentestung unterzogen wurden, lagen unter 1%: Vancomycin (keine VRSA\*\* detektiert), Teicoplanin, Daptomycin und Fosfomycin.

Weitere Details zur Prävalenz und Resistenz kommensaler *Staphylococcus-aureus*-Isolate in neun EU-Ländern finden sich in der APRES-Studie [1].

## 2. Staphylokokkeninfektionen im Überblick

Kolonisation mit Staphylokokken ist häufig, wobei der natürliche Standort von *S. aureus* die Nasenschleimhaut ist, während die gesunde Haut nur passager besiedelt wird. In der Normalbevölkerung liegt bei 16 bis 20% eine permanente, bei 50 bis 70% eine passagere Besiedelung mit *S. aureus* vor [2]. Abhängig von Alter, Geschlecht, genetischen Faktoren (HLA-Muster), Grunderkrankung (z.B. Diabetes mellitus, chronische Ekzeme, atopische Diathese) und Hospitalisierungsstatus kann das Besiedelungsmuster unterschiedlich sein. Eine Besiedelung mit *S. aureus* hat per se noch keinen Krankheitswert, führt jedoch zu einem erhöhten Risiko, eine Infektion zu entwickeln. Insbesondere handelt es sich hier um Haut- und Weichteilinfektionen, z.B. bei gestörter Barrierefunktion der Haut.

Die Übertragung kann durch direkten Kontakt oder Autoinokulation erfolgen. Direkter Kontakt kann als Schmierinfektion über infizierte bzw. kolonisierte Menschen oder Tiere (sowohl Haus- als auch Masttiere) erfolgen, weiters über kontaminierte Oberflächen oder Wäsche. Unter Autoinokulation ist die endogene Infektion aus dem eigenen Nasen-Rachen-Raum zu verstehen.

Eine Übertragung von *S. aureus* zwischen Patienten und medizinischem Personal (natürlich in beide Richtungen) ist in Praxen, Pflegestationen und Krankenhäusern über kontaminierte Hände, Oberflächen, Kleidung und Bettwäsche möglich – *S. aureus* gehört zu den häufigsten Ursachen für nosokomiale Infektionen [2].

*S. aureus* besitzt potente Virulenzfaktoren (Tab. 1), eine hohe Tenazität (Haftvermögen an Haut, Oberflächen, Arbeitsmäteln etc.), die Fähigkeit zur Biofilmbildung, eine gute Überle-

bensfähigkeit in unbelebter Umgebung (bis zu vier Monate in trockener Umgebung) und eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen Wärme (15 Minuten bei 80°C, in eingetrocknetem Blut bis zu 15 Minuten bei 100°C).

Zu den durch *S. aureus* verursachten Krankheitsbildern zählen pyogene Infektionen, Fremdkörper-assoziierte Infektionen, systemische Infektionen und Toxin-vermittelte Syndrome. Der sogenannte „Small-Colony Variant“- (SCV)-Phänotyp kann mit chronisch-persistierenden und rezidivierenden Infektionen (z.B.: chronische Otitis media) assoziiert sein, da dieser Phänotyp die Fähigkeit zur intrazellulären Persistenz besitzt [3].

*Pyogene Infektionen* können von der Haut und ihren Anhangsgebilden ausgehen – z.B. Follikulitis, Furunkulose, Karbunkel, Pyodermie oder Wundinfektionen. Per continuitatem können weiters auch tiefe Prozesse wie Mastitis, Abszess, Phlegmone, Faszitis, Pyomyositis, posttraumatische und postoperative Osteomyelitis, Empyem oder Pneumonie entstehen.

Als *systemische Infektionen* sind Bakteriämie/Sepsis sowie Endokarditis (auf Nativ- oder Prothesenklappe) zu bezeichnen. Im Rahmen einer *S. aureus*-Bakteriämie kommt es nicht selten zu metastatischen pyämischen Abszessen, z.B. in Gelenken (36%), Nieren (29%), ZNS (28%), Haut (16%) und vielen anderen Organen [4]. Durch *S. aureus* (sowohl MSSA<sup>1)</sup> als auch MRSA) ausgelöste Bakteriämien nehmen etwa ab dem 50. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern deutlich zu und erreichen um das 70. (MSSA) bzw. 80. Lebensjahr (MRSA) einen Häufigkeitsgipfel [5].

Zu den Toxin-vermittelten Syndromen zählen das „Staphylo-

1) MSSA = Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus aureus*

**Tab. 1: Virulenzfaktoren von *S. aureus***

Enzyme	Toxine	Oberflächenproteine
Koagulase	Superantigene: ● Enterotoxine ● Toxic-Shock-Toxin 1 (TST-1)	Protein A
Hyaluronidase	Exfoliativtoxine	Clumping-Faktor
Staphylokinase	Hämolysine	Peptidoglykane
Thermonuklease	Leukotoxine (z.B. PVL*)	Matrixprotein-bindende Proteine
Phospholipase C		
Proteasen		

\*) Panton-Valentin-Leukozidin

Quelle: [3]



Univ.-Prof.  
**Dr. Florian Thalhammer**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Doz.  
**Dr. Petra Apfalter**  
Institut für Hygiene, Mikro-  
biologie und Tropenmedizin,  
KH der Elisabethinen Linz



OA  
**Dr. Rainer Gattringer**  
Institut für Hygiene, Mikro-  
biologie und Tropenmedizin,  
Krankenhaus der  
Elisabethinen Linz



OA  
**Dr. Oskar Janata**  
Krankenhaushygiene,  
Donauspital im SMZ Ost  
der Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Robert Krause**  
Infektiologie, Univ.-Klinik  
für Innere Medizin,  
MedUni Graz

coccal Scalded Skin Syndrome“ (SSSS; durch Exfoliativtoxine), das „Toxic Shock Syndrome“ (durch Superantigen TST-1) und die gastrointestinale Toxikose (durch Enterotoxine).

### 3. Therapie mit älteren Antibiotika

Allgemein ist zu bemerken, dass – ebenso wie jede antimikrobielle Therapie – auch die Behandlung von *S.-aureus*-Infektionen mit älteren Antibiotika adäquate Dosierungen erfordert. In Tabelle 2 werden zunächst die in den Zulassungen erwähnten Dosierungen dargestellt. Aus wissenschaftlichen Studien und der klinischen Erfahrung ist jedoch bekannt, dass manchmal – insbesondere bei schweren Infektionen – auch von der Zulassung abweichende höhere Dosierungen notwendig und sinnvoll sind. Diese werden deshalb ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt. Weiters wird auf die notwendigen Dosisanpassungen bei Leber- und Niereninsuffizienz hingewiesen.

Die optimale Strategie zur Behandlung einer *S.-aureus*-Bakteriämie ist weiterhin unklar [6]. In rezenten Literaturstellen [7-9] wird folgendes Vorgehen bei *S.-aureus*-Bakteriämie empfohlen:

- Entfernung intravaskulärer Katheter – falls vorhanden – als Infektionsfokus innerhalb von vier Tagen
- Entnahme weiterer Blutkulturen zwei bis vier Tage nach Beginn einer *S.-aureus*-Bakteriämie
- Verwendung von parenteralen Betalaktam-Antibiotika bei Vorliegen einer MSSA-Infektion
- Adäquate Therapiedauer
- Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung

Durch Einhaltung solcher Empfehlungen ließ sich in einer deutschen Studie die Letalität bei *S.-aureus*-Bakteriämie signifikant – von 43% auf 28% – senken [10].

#### 3.1 Betalaktame

*Penicillin G* wird heute aufgrund der hohen Prävalenz von Penicillinasebildnern nicht als Option zur Therapie von Sta-

phylokokkeninfektionen gesehen, da ein Therapieversagen durch Einschalten von Resistenzplasmiden unter laufender Therapie anzunehmen ist [12]. Für die im Prinzip sinnvolle Kombination von Penicillin G mit Sulbactam sind keinerlei Studiendaten bekannt [12]. Nach wie vor unbestritten ist hingegen der Stellenwert von Penicillin G bei Pneumokokken (ambulant erworbene Pneumonie) sowie bei beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe B (Erysipel).

*Flucloxacillin* ist als Isoxazolylpenicillin zwar weniger wirksam als Penicillin G gegen *S.-aureus*-Stämme, die auf Penicillin G empfindlich sind, es ist aber gegen Penicillin-G-negative und Methicillin-sensible *S.-aureus*-Stämme vier- bis achtmal wirksamer als Methicillin. Die Wirksamkeit von Flucloxacillin entspricht etwa jener von Oxacillin und Cloxacillin [13-15].

Mit Ausnahme von oralem Oxacillin mit seiner niedrigen Bioverfügbarkeit sind alle Penicillinase-festen Penicilline, also auch Isoxazolylpenicilline, etwa gleich wirksam in der Therapie von Staphylokokkeninfektionen, eine adäquate Dosierung vorausgesetzt [13]. Als Indikation für Flucloxacillin kommen zunächst Staphylokokkeninfekte, wie z.B. Haut- und Weichteilinfektionen, Osteomyelitis, Empyeme und postoperative Wundinfektionen infrage. Für schwere Infektionen wie Endokarditis, schwere Pneumonie oder Meningitis ergibt Flucloxacillin in hoher Dosierung (6–18g/Tag) vergleichbare Resultate wie Methicillin, Nafcillin, Oxacillin und Dicloxacillin. Bei MSSA-Endokarditis ist Flucloxacillin (oder Oxacillin) Mittel der Wahl bei Nativklappen, bei prothetischen Klappen in Kombination mit Rifampicin (Tagesdosis ist auf zwei Gaben aufzuteilen) [16].

Zur Therapie der *S.-aureus*-Meningitis gibt es nur wenig Daten – in einer Fallserie wurden 18 von 22 Patienten ohne Rezidiv geheilt [17].

Da die Wirkung von Flucloxacillin von der Zeit abhängt, die die Wirkstoffkonzentration über der MHK des Erregers liegt, ist eine kontinuierliche Infusion als Therapieoption zu diskutieren – dies wurde bei 20 Patienten mit schwerer MSSA-Sepsis erfolgreich (und größtenteils als Heimtherapie) durchgeführt; die Heilungsrate lag bei 82% [18].

An möglichen unerwünschten Wirkungen (UAW) von Fluclo-

**Tab. 2: Antibiotikadosierungen für Erwachsene<sup>1</sup> bei Infektionen mit S. aureus (MSSA)**

Freiname	Applikationsart	Dosierung					
		Lt. Zulassung (gem. FI)	Max. Dosierung lt. Expertenempfehlung	Leberinsuffizienz (gem. FI)	Niereninsuffizienz		
					GFR ≥30ml/min bis ≤50ml/min	GFR <30ml/min	Chronische Hämodialyse
Cefazolin	i.v.	3x 2g	3x 4g	Keine Angaben im Zulassungstext	3x 1g	2x 0,5–1g	1,0–1,5g p.HD <sup>2</sup>
Clindamycin	p.o.	3x 0,6–0,9g	3x 0,9g	Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz	3x 0,6–0,9g		3x 0,3–0,6g
	i.v.	3x 0,9–1,2g	3x 1,8g		3x 0,9–1,2g		3x 0,6–0,9g
Doxycyclin	p.o.	1x 0,2–0,3g	1x 0,2–0,3g	Bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert	1x 0,2–0,3g		
	i.v.	1x 0,2–0,3g	1x 0,2–0,3g		1x 0,2–0,3g		
Flucloxacillin	p.o.	3x 1g	3x 1g	Keine Dosisreduktion <sup>1</sup>	3x 0,5–1g	2x 0,5–1g	3x 0,5–1g
	i.v.	3x 2g	3x 6g		3x 2–4g	3x 1–3g	3x 1g
Fosfomycin <sup>3</sup>	i.v.	3x 4–8g	3x 4–8g	Keine Dosisreduktion	2–3x 3–6g		1x 4g p.HD <sup>2</sup>
Fusidinsäure	p.o.	<70kg KG <sup>4</sup> : 3x 0,5g >70kg KG: 4x 0,5g	4x 0,5g	Bei Patienten mit bestehender Leberschädigung oder Abnormalitäten der Gallenwege ist besondere Vorsicht geboten (periodische Leberfunktionstests)	3x 0,5g		
	i.v. <sup>5</sup>	>50kg KG: 3x (–max. 4x) 0,5g MTD 2g	4x 0,5g		3x 0,5g		
Minocyclin	p.o.	>50kg KG: 1. Dosis 0,2g, ab Tag 2 2x 0,1g	1x 0,2–0,3g	Dosisanpassung erforderlich; bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert	1x 0,2–0,3g		
Rifampicin <sup>3</sup>	p.o.	2x 450mg	2x 450–600mg	Bei eingeschränkter Leberfunktion MTD 8mg/kg KG; bei stärker eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert	Keine Anpassung		
	i.v.	2x 450–600mg	2x 450–600mg				
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol)	p.o.	2x 0,08/0,4g <sup>6</sup> 2x 0,16/0,8g <sup>7</sup> 2x 0,24/1,2g <sup>7</sup>	3x 0,32/1,6g	Bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert	2x 0,16/0,8g	2x 0,08/0,4g	Siehe Fußnote <sup>8</sup>
	i.v.	2x 0,16/0,8g <sup>9</sup> 2x 0,24/1,2g <sup>7,10</sup>	3x 0,32/1,6g		2x 0,16/0,8g	2x 0,08/0,4g	Siehe Fußnote <sup>11</sup>
Trimethoprim/ Sulfametrol	p.o.	2x 0,16/0,8g 2x 0,32/1,6g <sup>12</sup>	3x 0,32/1,6g	Bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert	Dosisreduktion erforderlich <sup>13</sup>		
	i.v.	2x 0,16/0,8g 3x 0,16/0,8g <sup>12</sup>	3x 0,32/1,6g		Siehe Fußnote <sup>14</sup>	2x 0,08/0,4g	Siehe Fußnote <sup>13</sup>

1) basierend auf einem Körpergewicht von 70kg; 2) post Hämodialyse; 3) nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum; 4) Körpergewicht; 5) derzeit keine parenterale Formulierung in Österreich verfügbar; 6) Minimaldosierung und Dosierung für Langzeitbehandlung (>14 Tage); 7) hohe Dosierung für schwere Fälle; 8) Nach einer üblichen Initialdosierung werden Folgedosen in Höhe der Hälfte oder eines Drittels der ursprünglichen Dosis alle 24–48h verabreicht; 9) nicht länger als 5 Tage; 10) nicht länger als 3 aufeinander folgende Tage; 11) Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten Bestimmungen der Plasmakonzentration von Sulfamethoxazol (SMZ) in Intervallen von 2–3 Tagen durchgeführt werden; die Probenentnahme soll 12h nach Verabreichung der letzten Dosis erfolgen. Wenn die Plasmakonzentration des Gesamt-SMZ über 150µg/ml ansteigt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis der Wert unter 120µg/ml fällt (z.B. nach Hämodialyse), dann kann die Behandlung fortgesetzt werden; 12) Intensivbehandlung bei schweren Infektionen; 13) dazu in der Fachinformation keine näheren Angaben; 14) Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis in Abhängigkeit von den Kreatinin-Clearance-Werten und je nach Höhe des jeweiligen Plasmawirkstoffspiegels zu verringern bzw. das Dosierungsintervall zu verlängern; als Richtlinie wird bei Kreatinin-Clearance-Werten <30ml/min und >15ml/min eine Dosisreduktion auf die Hälfte der Standard-Dosierung empfohlen

Quellen: Fachinformationen sowie [11]



OA  
**Dr. Heimo Lagler**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MedUni Wien



**Dr. Ulla Porsche**  
Infektiologischer Arbeits-  
kreis der SALK, Landes-  
apotheke Salzburg



OA  
**Dr. Agnes Wechsler-  
Fördös**  
Krankenhaushygiene,  
KH-Rudolfstiftung, Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Günter Weiss**  
Infektiologie, Immunologie,  
Rheumatologie, Pneumo-  
logie; Univ.-Klinik für  
Innere Medizin VI,  
MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Doz.  
**Dr. Christoph Wenisch**  
4. Medizinische Abteilung  
mit Infektiologie, SMZ Süd  
KFJ-Spital der Stadt Wien

xacillin sind Allergie, „Drug Fever“ sowie cholestatische Hepatitis (7,6–10,3/100.000 Anwendungen [19-21]), zu nennen [13]. Das Risiko für die Entwicklung einer cholestatischen Hepatitis steigt mit dem Lebensalter an – Odds Ratio 18,6 bei Patienten über 55 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 30 Jahren [22].

*Cefazolin* ist ein semisynthetisches Cephalosporin mit starker Wirkung gegen MSSA und intermediärer Stabilität gegen Staphylokokken-Penicillinase [13, 23, 24]. Einsatzgebiete für Cefazolin sind die perioperative Prophylaxe, schwere *S.-aureus*-Infektionen (wie Sepsis und Endokarditis) und die Osteomyelitis. Bei Endokarditis wird der Einsatz von Cefazolin wegen der nicht optimalen Stabilität gegenüber Betalaktamase und des relativ großen Inokulums jedoch kontroversiell gesehen. Bei Osteomyelitis wird eine kontinuierliche Infusion als ambulante Therapie diskutiert [25]. Bei *S.-aureus*-Meningitis besteht wegen der unzureichenden Penetration keine Indikation für Cefazolin.

Eine retrospektive Studie zeigte bei MSSA-Bakteriämien unter Nafcillin oder Cefazolin eine deutlich niedrigere Letalität als unter Vancomycin [26]. Eine andere, ebenfalls retrospektive Arbeit zeigte, dass die Letalität bei MSSA-Bakteriämien unter Cefazolin nicht signifikant anders ist als unter Cloxacillin, während die Therapie mit anderen Betalaktamen, einschließlich Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation, mit einer höheren Letalität assoziiert sein dürfte [27]. Für die systemische Therapie von Hautinfektionen durch *S. aureus* gelten Cefazolin i.v. und Flucloxacillin als ein Mittel der ersten Wahl [28].

Als UAW von Cefazolin sind Allergie, Nephrotoxizität, hämolytische Anämie, positiver Coombs-Test, Risiko für Infektion mit *Clostridium difficile* und Erhöhung der Leberwerte zu nennen. Was die Kreuzallergie mit Penicillinen angeht, so haben große Übersichtsarbeiten gezeigt, dass 93 bis 97% aller Patienten mit anamnestisch bekannter Penicillinallergie nicht allergisch auf Cephalosporine reagieren [29-31]. Bei Patienten, die auf Penicillin eine anaphylaktische oder andere Art

von allergischer Sofortreaktion entwickelten, sollten Cephalosporine jedoch vermieden werden [13, 32]. Als Mittel der ersten Wahl bei nachgewiesener monomikrobieller Infektion mit MSSA werden Flucloxacillin oder Cefazolin empfohlen. Die Kombination von Aminopenicillin bzw. Piperacillin mit einem Betalaktamasehemmer ist ebenfalls wirksam, wird jedoch aus verschiedenen Gründen (z.T. unterschiedliche Pharmakokinetik, schlechte Verträglichkeit) nicht als erste Wahl empfohlen.

### 3.2 Andere Staphylokokkenantibiotika

*Clindamycin* kann parenteral oder oral verabreicht werden (>90% Resorption), die Hauptindikation sind schwer behandelbare Haut- und Weichteilinfektionen sowie Infektionen der Knochen und Gelenke. Weitere Anwendungsgebiete von Clindamycin sind Infektionen der oberen und unteren Atemwege, intraabdominelle Infektionen, Septikämie, Zahninfektionen und gynäkologische Infektionen inklusive Zervizitis. Weitere mögliche Indikationen sind das tropische Ulkus (bei unklarem Erreger), pAVK IV mit feuchter Gangrän und Abszesse, Erysipele oder septische Thrombophlebitiden durch *S. aureus* bei Penicillinallergie.

Eine Studie mit Kindern zwischen drei Monaten und 15 Jahren, die an durch MSSA verursachten osteoartikulären Infektionen litten und Clindamycin oder ein Cephalosporin der ersten Generation erhielten, zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Performance zwischen den beiden Antibiotika [33]. Clindamycin wirkt auch gegen den – in Österreich im Gegensatz zu den USA noch sehr selten auftretenden – ambulant erworbenen MRSA.

Bei leichter bis mittelschwerer Leber- und Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, während sich bei schwerer Leber- bzw. Niereninsuffizienz die Halbwertszeit von Clindamycin erhöht und eine Dosisanpassung erforderlich sein kann. Die häufigsten Nebenwirkungen von Clindamycin sind gastrointestinale Beschwerden und Anstieg der Leberfunktionsparameter. Clindamycin wurde zudem in der Vergangenheit sehr häufig mit Ausbrüchen von Infektionen mit *Clostridium difficile* in Verbindung gebracht.



**Dr. Judith Wenisch**  
Krankenhaushygiene,  
Wilhelminenspital  
der Stadt Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Stefan Winkler**  
Klin. Abt. für Infektionen  
und Tropenmedizin, Univ.-  
Klinik für Innere Medizin I,  
MedUni Wien

Anwendungsgebiete der *Fusidinsäure* sind Osteomyelitis, septische Arthritis, Haut- und Weichteilinfektionen (durch Verletzungen oder chirurgische Eingriffe, weiters Abszesse, Furunkel, Phlegmonen, großflächige eitrige Hautinfektionen, Verbrennungen). Weitere seltenere Indikationen umfassen durch *S. aureus* bedingte Pneumonie, Sepsis, Leber- und Milzabszesse, Mastitis und durch *C. difficile* bedingte Kolitis. Auch Fusidinsäure kann parenteral (derzeit nicht verfügbar) oder oral verabreicht werden (orale Bioverfügbarkeit >90%) und wirkt auch gegen MRSA. Die häufigsten UAW sind gastrointestinale Störungen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht bezüglich der Dosierung geboten. Diskutiert wird, inwieweit Fusidinsäure wegen der relativ raschen Resistenzentwicklung (eine Mutation genügt) als Monotherapeutikum geeignet ist; bei langfristiger Therapie erscheint eine Kombinationstherapie sinnvoll. Ebenfalls diskutiert wird ein Dosisregime mit einer Loading-Dose (z.B. 2x 1.500mg) am Tag 1, gefolgt von 2x 600mg ab Tag 2 [34]. So wie auch bei Clindamycin ist die Wirkung von Fusidinsäure auf Biofilme von *S. aureus* fraglich.

Ein Argument für die Verwendung der *Kombinationen von Trimethoprim mit einem Sulfonamid (Sulfametrol bzw. Sulfamethoxazol)* besteht in der synergistischen Wirkung beider Komponenten gegen MRSA [35]. Randomisierte kontrollierte Studien zeigen für diese Kombinationen die gleiche Wirksamkeit bei Haut- und Weichteilinfektionen wie für Penicillin, Cloxacillin bzw. Doxycyclin [36-38]. Ein Vergleich einer Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination mit Vancomycin bei i.v. drogenabhängigen Patienten mit *S.-aureus*-Infektionen zeigte eine Gleichwertigkeit bei MRSA [39]. Eine Reihe anderer Studien untermauert die Wirksamkeit von Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen bei MRSA [40].

Die Bioverfügbarkeit von Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen liegt bei nahezu 100%. Offene Diskussionspunkte sind die Frage der Wirksamkeit auf *S.-aureus*-Biofilme, die Frage, ob Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen mit anderen Antibiotika kombiniert werden sollten bzw. ob umge-

kehrt Trimethoprim ev. allein verabreicht werden sollte. Zu beachten ist die Inzidenz schwerer allergischer, meist die Haut betreffender UAW von 3 bis 4%, was zum Teil auf die oxidativen Metaboliten von Sulfamethoxazol zurückgeführt wird [41, 42].

Die Kombination Trimethoprim/Sulfametrol bietet gegenüber Co-Trimoxazol eventuell klinisch relevante Vorteile: Die Metaboliten dieser Kombination sind wasserlöslicher, daher niedrigeres Risiko einer Kristallurie [43]. Die Kombination verursacht keine Hypoglykämie [44], die Trägerstoffe bei der i.v. Formulierung von Trimethoprim-Sulfametrol sind nicht toxisch, was insbesondere bei Kindern zu beachten ist [45], und die intravenöse Formulierung ist einfacher zu handhaben.

Die Tetrazykline *Doxycyclin* und *Minocyclin* können bei Haut- und Weichteilinfektionen eingesetzt werden, wenn die Empfindlichkeit des Erregers im Antibiogramm nachgewiesen ist. Systemische Infektionen wie Endokarditis oder Sepsis stellen keine Einsatzgebiete dar. Wesentliche Nebenwirkungen sind die Phototoxizität sowie die irreversiblen Zahnverfärbungen bei Kindern.

### 3.3 Kombinationssubstanzen

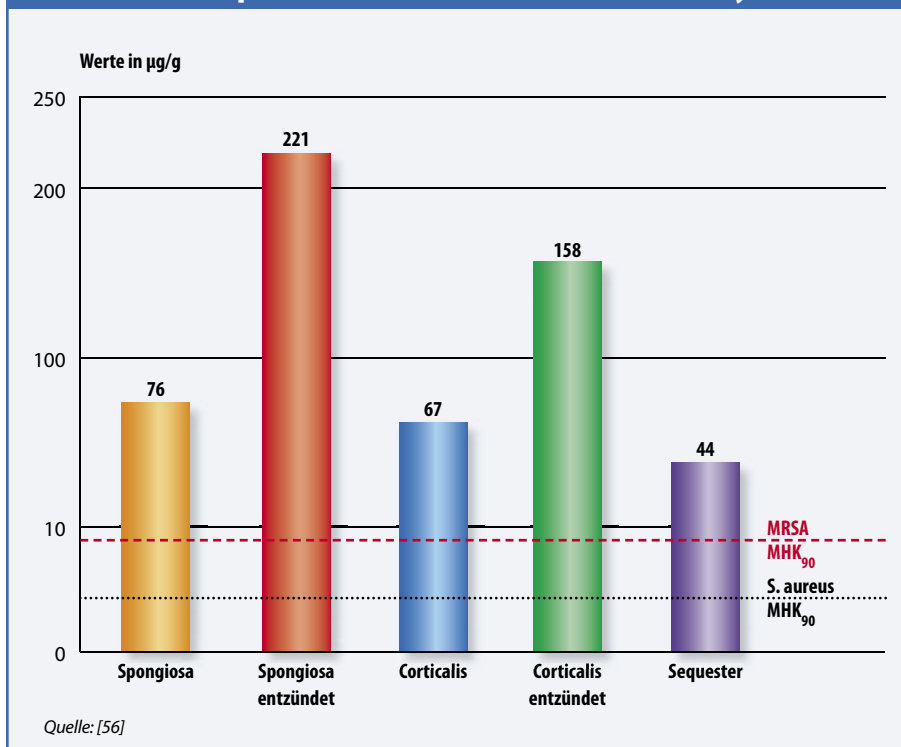
Sowohl Rifampicin als auch Fosfomycin führen bei Monotherapie zu rascher Resistenzentwicklung und sollten bei *S.-aureus*-Infektionen daher nur in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht werden.

Neben dem allgemeinen Rationale für eine Kombinationstherapie (potenzieller Synergismus, Verhinderung von Resistenzen [46, 47], Therapie polymikrobieller Infektionen, bessere Penetration, Reduktion der Toxizität der Einzelsubstanzen) kommen bei *S.-aureus*-Infektionen noch spezielle Aspekte hinzu: Wirkung auch auf intrazelluläre Staphylokokkenvarianten, Elimination von Biofilmbildnern, Hemmung der Toxinproduktion, raschere Erregerelimination [48] und MRSA-Wirkung.

*Rifampicin* zeigt nach oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit (Resorption >80%) und eine gute Gewebepenetration. In einer Schweizer Studie wurde bei Patienten mit Staphylokokkeninfektionen (davon der Großteil *S. aureus*) eine orale Therapiekombination von Rifampicin/Chinolon mit einer i.v. Monotherapie mit entweder Flucloxacillin oder Vancomycin verglichen [49]. In der Kombinationsgruppe fanden sich mindestens gleich gute Heilungsraten wie unter i.v. Monotherapie bei signifikant kürzerem Spitalsaufenthalt, jedoch höheren Nebenwirkungsraten. Auch bei der Eradikation von Protheseninfektionen mit „Small-Colony Variants“ von *S. aureus* scheint die Kombination mit Rifampicin hilfreich zu sein [50, 51].

Eine multizentrische Fallkontrollstudie untersuchte die Fakto-

**Abb. 2: Gewebepenetration (Knochen) unter Fosfomycin**



ren, die mit Rifampicin-Resistenz bei Protheseninfektionen mit Staphylokokken assoziiert sind [52]. Dazu zählten neben männlichem Geschlecht und mehr als drei chirurgischen Revisionen auch eine initial hohe Bakterienlast, eine weniger als zwei Wochen dauernde i.v. Kombinationstherapie und eine inadäquate Rifampicin-Therapie. Letzteres war definiert entweder als Rifampicin-Monotherapie oder als empirische Kombination von Rifampicin mit einem Schmalspektrum-Antibiotikum (z.B. Clindamycin oder Flucloxacillin) oder als Kombination mit einem oralen Antibiotikum mit niedriger Bioverfügbarkeit (z.B. einem Betalaktam) oder in inadäquat niedriger Dosis.

Die Kombination von Rifampicin mit Linezolid scheint die Selektion Rifampicin-resistenter Stämme zu reduzieren, bietet jedoch sonst weder Synergismus noch Antagonismus [53]. Eine koreanische Studie zeigte eine signifikant höhere Heilungsrate bei nosokomialer MRSA-Pneumonie durch die Kombination Vancomycin/Rifampicin im Vergleich zu Vancomycin allein [54].

Die wichtigsten UAW von Rifampicin sind allergische Reaktionen, Exantheme, Pruritus, gastrointestinale Störungen, cholestatische Hepatitis, Transaminasenanstieg und Thrombopenie. Von Bedeutung sind auch Interaktionen durch die Wirkung der Substanz auf Cytochrom-P450-abhängige Stoffwechselprozesse, z.B. Reduktion der Wirkung von Kontrazeptiva, Antikoagulanzen, Digitalis, orale Antidiabetika, Chi-

nidin oder Cyclosporin sowie Potenzierung der hepatischen Nebenwirkungen durch gleichzeitige Gabe von Azol-Antimykotika.

*Fosfomycin* weist im Gegensatz zu Rifampicin keine bekannte Metabolisierung und daher auch keine Nebenwirkungen über das Cytochrom-P450-System auf. Orales Fosfomycin weist eine Bioverfügbarkeit von 30 bis 50% auf und ist lediglich zur Therapie des Harnwegsinfekts indiziert. Da Fosfomycin als Dinatriumsalz vorliegt, sind Elektrolytkontrollen (Gefahr von Hypernatriämie und Hypokaliämie) erforderlich. Fosfomycin zeichnet sich aufgrund seiner geringen Molekülgröße durch eine exzellente Gewebepenetration aus [55]. Zahlreiche Studien belegen die hohe Penetration in alle untersuchten Gewebe, von Haut- und

Weichteilen (bis zu 70% der AUC des Serums) über sämtliche Knochensegmente (in infizierten Knochenbestandteilen werden höhere Spiegel erreicht als im gesunden Knochen – Abb. 2), Lunge und Liquor bis hin zu Herzklappen. Aufgrund der exzellenten Gewebepenetration ist Fosfomycin auch ein idealer Kombinationspartner bei allen Arten von Abszessen. Im Gegensatz zu den zahlreichen Studien zu Gewebepenetration und Wirksamkeit von Fosfomycin als Kombinationspartner liegen so gut wie keine vergleichenden, prospektiven klinischen Studien zu dieser Substanz vor.

Häufige klinisch relevante UAW von Fosfomycin sind Übelkeit, Erbrechen, Ödembildung sowie die erwähnten Elektrolytstörungen.

#### 4. Vergleich alter und neuer Antibiotika

Ein Vergleich älterer und neuerer Staphylokokkenantibiotika zeigt, dass auf der Basis einer niedrigen MRSA-Rate sowie jahrzehntelanger Erfahrungen nahezu alle Staphylokokkeninfektionen mit den in diesem Konsensusstatement beschriebenen „alten“ Antibiotika behandelt werden können und sollen. Für eine erfolgreiche Therapie ist in Abhängigkeit von der Klinik eine ausreichend hohe Dosierung einzufordern; die Expertise für diese hohen Dosierungen ist vorhanden, auch



wenn – wie bei zahlreichen neuen Antibiotika – die entsprechenden Empfehlungen in den Fachinformationen nicht vorliegen sollten. Die Wahl eines alten Antibiotikums ist auch im Sinne der Antimicrobial Stewardship (Vermeidung von Resistenzen), weiters kann ein neueres Antibiotikum bei sensiblen Staphylokokken sogar weniger aktiv sein als das alte. So wurde z.B. die schlechtere Wirksamkeit von Vancomycin bei MSSA gegenüber Cefazolin in einer Studie mit Hämodialysepatienten, die MSSA-Bakteriämien hatten, nachgewiesen [57]. Eine Studie mit i.v. Drogenabhängigen, die an MSSA-Endokarditis litten, zeigte, dass die Mortalität bei Therapie mit Vancomycin fast viermal so hoch war wie bei Initialtherapie mit einem Betalaktam [58]. Die Mortalität blieb auch dann gleich hoch, wenn nach initialer Therapie mit Vancomycin auf ein Betalaktam umgestellt wurde. Auch bei MSSA-Bakteriämien ist die Mortalität unter Vancomycin erheblich höher als unter einem Betalaktam [59, 60]. Studienergebnisse ähnlicher Art finden sich auch für Daptomycin, Linezolid oder Tigecyclin [61, 62].

Nachgewiesene MRSA-Infektionen sind bei fehlender Aktivität der „alten“ Antibiotika das Einsatzgebiet neuerer Antibiotika, wobei ebenfalls auf eine entsprechende Dosierung zu achten ist. Die Höchstdosiserfahrungen sind bei allen neuen Antibiotika nur beschränkt vorhanden, bei einigen in Diskussion; bei wenigen müssen Talspiegelmessungen durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass viele der neuen Antibiotika ein beachtenswerteres Nebenwirkungsspektrum haben als die älteren Substanzen. Die neueren Staphylokokken-Antibiotika haben ihren unver-

rückbaren Stellenwert in der Therapie von nachgewiesenen oder vermuteten MRSA-Infektionen in Abteilungen mit hohen MRSA-Raten sowie bei Patienten, die aufgrund von Antibiotikaallergien, eingeschränkten Organfunktionen (insgesamt mehr Auswahlmöglichkeiten zwischen alten und neuen Antibiotika, die entweder über die Leber metabolisiert oder durch die Niere eliminiert werden), Medikamenteninteraktionen, Gesamtkeimspektrum oder Lokalisation der Infektion ein neues Antibiotikum benötigen.

## 5. Ökonomische Aspekte

Was die Senkung der Therapiekosten angeht, so können alte Antibiotika im Vergleich zu den meist teuren neuen Substanzen zweifellos einen Beitrag leisten. Es muss allerdings beachtet werden, dass die kostengünstigste Substanz nicht immer und automatisch die effektivste sein muss. Weiters sind auch andere Faktoren wie Nichtansprechen, Rezidive und therapiebedürftige Nebenwirkungen zu beachten. Es ist aufgrund eines Vergleichs der Tagestherapiekosten klar, dass unter den Antibiotika, die für die Therapie von Staphylokokkeninfektionen infrage kommen, die neuen Substanzen – Ceftarolin, Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin sowie Teicoplanin – mit Abstand am teuersten sind. Sowohl aus ökonomischen Gründen als auch aus Sicht der Antimicrobial Stewardship sind hier lenkende Maßnahmen durch einschlägig ausgebildete Ärzte (Infektiologen, Mikrobiologen, Hygieniker) wünschenswert, um die dem Einzelfall und der Resistenzsituation angemessene Antibiotika-Auswahl vorzunehmen. ■

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH, Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, OA Dr. Rainer Gattringer, OA Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, OA Dr. Heimo Lagler, Dr. Ulla Porsche, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Dr. Judith Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, Fotos: Archiv; **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 11.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firmen Actavis, Sandoz und Rokitan

## Literatur

1. Den Heijer CD et al.: Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2013;e-pub:2013/03/12;doi:10.1016/s1473-3099(13)70036-7
2. Wertheim HF et al.: The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5(12):751-762
3. Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-532
4. Lautenschlager S et al.: Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis* 1993;16(4):567-573
5. Grundmann H et al.: Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med* 2010;7(1):e1000215
6. Thwaites GE et al.: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;11(3):208-222
7. Fowler VG, Jr. et al.: Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):478-486
8. Jenkins TC et al.: Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1000-1008
9. Chong YP et al.: Treatment Duration for Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia To Prevent Relapse: Analysis of a Prospective Observational Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1150-1156
10. Rieg S et al.: Mortality of *S. aureus* bacteraemia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009;59(4):232-239
11. Thalhammer F.: „Antibiotika & Antiinfektiva, Rasch nachschlagen – Richtig therapieren“. 6. überarbeitete. Aufl., 2012. Styria Verlag. 88 S. ISBN 978-3-9502982-7-7
12. Stille W.: „Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung“. 11. Aufl., 2005. Schattauer, Stuttgart [u.a.]. XVI, 862 S. S. ISBN 978-3-7945-2160-9
13. Grayson ML.: „Kucers' The Use of Antibiotics“. 6. Aufl., 2010. Hodder Arnold, ISBN 978-0-34092-767-0
14. Sutherland R et al.: Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin. *Br Med J* 1970;4(5733):455-460
15. Bergeron MG et al.: Bactericidal activity and pharmacology of flucloxacillin. *Am J Med Sci* 1976;271(1):13-20
16. Habib G et al.: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-2413
17. Ritchie SR et al.: Flucloxacillin treatment of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(7):501-504
18. Leder K et al.: The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(1):113-118
19. Derby LE et al.: Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin. *Med J Aust* 1993;158(9):596-600
20. Jick H et al.: Flucloxacillin and cholestatic hepatitis. *Med J Aust* 1994;160(8):525
21. Russmann S et al.: Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK: cohort study using data from the UK General Practice Research Database. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(1):76-82
22. Fairley CK et al.: Risk factors for development of flucloxacillin associated jaundice. *BMJ* 1993;306(6872):233-235
23. Lacey RW et al.: Susceptibility of the „penicillinase-resistant“ penicillins and cephalosporins to penicillinase of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol* 1977;30(1):35-39
24. Goldman PL et al.: Importance of beta-lactamase inactivation in treatment of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1980;141(3):331-337
25. Zeller V et al.: Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):883-887
26. Schweizer ML et al.: Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMC Infect Dis* 2011;11:279
27. Paul M et al.: Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(10):1581-1586
28. Schöfer H et al.: [Staphylococcal infections of the skin and mucous membranes. Guideline of the German Dermatologic Society, Study Group of Dermatologic Infectiology]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3(9):726-734
29. Boguniewicz M et al.: Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(3):221-231
30. Dash CH: Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975;1(3 Suppl):107-118
31. Apter AJ et al.: Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med* 2006;119(4):354 e311-359
32. Petz LD: Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137 Suppl:S74-S79

33. Peltola H et al.: Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood—a prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(6):582-589
34. Tsuji BT et al.: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and the justification of a novel fusidic acid dosing regimen: raising Lazarus from the dead. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 7:S513-519
35. Kaka AS et al.: Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):680-683
36. Tong SY et al.: Trimethopim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2010;46(3):131-133
37. Euba G et al.: Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(6):2672-2676
38. Cenizal MJ et al.: Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(7):2628-2630
39. Markowitz N et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117(5):390-398
40. Goldberg E et al.: Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):8-17
41. Hess DA et al.: Cytotoxicity of sulfonamide reactive metabolites: apoptosis and selective toxicity of CD8(+) cells by the hydroxylamine of sulfamethoxazole. *FASEB J* 1999;13(13):1688-1698
42. van der Ven AJ et al.: Urinary recovery and kinetics of sulphamethoxazole and its metabolites in HIV-seropositive patients and healthy volunteers after a single oral dose of sulphamethoxazole. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(6):621-625
43. Hekster YA et al.: Pharmacokinetics of sulphametrole and its metabolite N4-acetylsulphametrole in man. *J Antimicrob Chemother* 1981;8(2):133-144
44. Vouloumanou EK et al.: Trimethoprim/sulfametrole: evaluation of the available clinical and pharmacokinetic/pharmacodynamic evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(3):197-216
45. Whittaker A et al.: Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(4):F236-240
46. Zak O et al.: Rifampin in experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *Rev Infect Dis* 1983;5 Suppl 3:S481-490
47. Fantin B et al.: Fusidic acid alone or in combination with vancomycin for therapy of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2466-2469
48. Zeitlinger MA et al.: Target site bacterial killing of ceftiofime and fosfomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(6):562-567
49. Schrenzel J et al.: A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1285-1292
50. Sendi P et al.: *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):961-967
51. Zimmerli W et al.: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;279(19):1537-1541
52. Achermann Y et al.: Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 2012;e-pub:2012/09/19;doi:10.1007/s15010-012-0325-7
53. Grohs P et al.: In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):418-420
54. Jung YJ et al.: Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010;38(1):175-180
55. Frossard M et al.: Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(10):2728-2732
56. Meissner A et al.: Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989;17(3):146-151
57. Stryjewski ME et al.: Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):190-196
58. Lodise TP, Jr. et al.: Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3731-3733
59. Gonzalez C et al.: Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-1177
60. Kim SH et al.: Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):192-197
61. Campbell ML et al.: Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with a minimal inhibitory concentration of 2 µg/mL to vancomycin: old (trimethoprim/sulfamethoxazole) versus new (daptomycin or linezolid) agents. *Ann Pharmacother* 2012;46(12):1587-1597
62. Prasad P et al.: Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1699-1709

Mit finanzieller Unterstützung von

**rokitan**



Eine gesunde Entscheidung

