

Management komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Autoren:

Prof. Dr. med. Christian Eckmann
Klinikum Peine gGmbH

Dr. rer. nat. Kora Huber
Mikrobiologin, Consultant Infektiologie

Hintergrund

Infektionen der Haut und der Weichgewebe (SSTI = Skin and Soft Tissue Infections) beinhalten alle Infektionen der Haut und Subkutis, der Hautanhangsgebilde (Nagel, Haare und Haarbalg) und der Muskulatur (Myositis) einschließlich ihrer Faszien (Fasziitis). Infektionen tiefer gelegener Strukturen im Mediastinum, z. T. auch innerhalb und außerhalb der Peritonealhöhle (peri- und retroperitoneal), werden ebenfalls zu den Haut- und Weichgewebeeinfektionen gerechnet (Brodth 2012). Üblicherweise dient die Haut als Barriere gegen das Eindringen bakterieller Erreger sowie gegen mechanische und chemische Einflüsse. Die Besiedlung der Haut mit einer transienten (z. B. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) und einer residenten (z. B. *Staphylococcus epidermidis*) Normalflora verursacht beim Verbleib am natürlichen Standort bei immunkompetenten Personen in der Regel keine Infektionen. Die Entstehung von Hautinfektionen wird durch Verletzungen und andere Störungen der Hautintegrität begünstigt, aber auch relevante Abwehrschwächen beeinflussen Ausmaß und Schnelligkeit der Ausbreitung. Durch eine Störung des Schutzmechanismus der Haut können sich exogen und endogen verursachte lokale, progrediente oder systemische, tiefere Infektionen in Form von Monoinfektionen oder Mischinfektionen bis hin zur Sepsis manifestieren (Brodth 2012). Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen können lebensbedrohlich verlaufen

und waren in der präantibiotischen Ära die häufigste Infektionstodesursache. Verursacht werden SSTI in erster Linie durch Bakterien, aber auch parasitäre Erreger, Pilze oder Viren können die Infektion auslösen (Brodth 2012, Sunderkötter et al. 2017). Bakterielle Haut- und Weichgewebeeinfektionen (SSTI) 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 (Sunderkötter et al. 2017). SSTI können ambulant oder nosokomial erworben werden und sind durch eine große Heterogenität charakterisiert. Dies betrifft die Vielfalt der bakteriellen Erreger, die unterschiedlich große Ansteckungsgefahr, die Infektionslokalisation, die unterschiedlichen Formen und Orte der Ausbreitung (z. B. hämatogen/lymphogen/per continuitatem) sowie Ausmaß und Schweregrad der Infektion (Brodth 2012). In der klinischen Ausprägung zeigen SSTI ein breites Spektrum von harmlosen oberflächlichen Pyodermien bis zu lebensbedrohlichen Myonekrosen mit hoher Letalität (Abb. 1) (Kujath et al. 2017). Die differenzierten Formen und Dringlichkeiten der Behandlung haben international zu sehr unterschiedlichen Klassifikationen von Haut- und Weichgewebeeinfektionen geführt (Brodth 2012).

Beispiele für SSTI mit unterschiedlicher Ausbreitung

Erysipel
Zellulitis
Furunkel
Fasziitis
Myonekrose

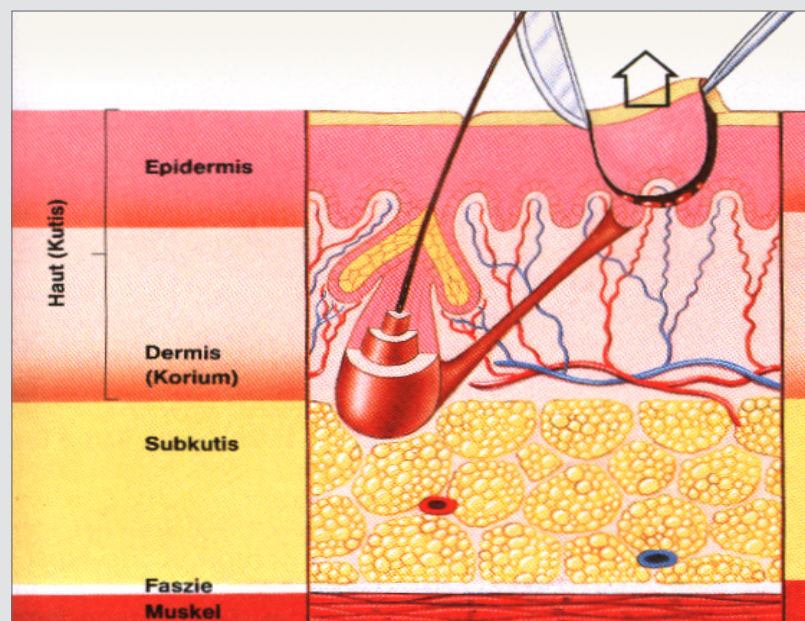


Abbildung 1: Einteilung der SSTI nach anatomischen Strukturen.

Klassifikation nach Kingston:

Einteilung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen (SSTI) nach Schweregraden und Dringlichkeit der chirurgischen Intervention

Um die Vielfalt der Erkrankung zu gliedern, legte 1990 der britische Mikrobiologe Kingston eine Einteilung in drei Schweregrade vor (Kingston und Seal 1990). Zur ersten Gruppe gehören leichte Infektionen, wie Furunkulose, Impetigo oder Erysipel, die primär keiner chirurgischen Versorgung bedürfen. Davon unterschieden werden mittelschwere Infektionen wie Abszess, Phlegmone oder eitrige Bursitis, die innerhalb

eines angemessenen Zeitraums zur Verhinderung einer weiteren Ausbreitung chirurgisch versorgt werden sollten. In die dritte Gruppe gehören schwere, foudroyant fortschreitende Weichgewebeeinfektionen, wie die nekrotisierende Faszitis oder clostridiale Myonekrose (Gasbrand) (Eckmann C 2014a). Die Einteilung hat klinische Relevanz, da sie die Dringlichkeit der chirurgischen Intervention berücksichtigt (siehe Abb. 2).

Leichte Infektionen mit primär <u>konservativer</u> Behandlung	Furunkulose
	Impetigo
	Begrenzte Phlegmonen / Zellulitis
	Erysipel
Mittelschwere Infektionen mit <u>dringlicher</u> chirurgischer Versorgung	Panaritien
	Abszesse
	Phlegmonen
	Eitrige Bursitiden
Schwere Weichgewebeeinfektionen mit <u>sofortiger</u> chirurgischer Versorgung	Nekrotisierende Faszitis
	Myonekrose des Gasbrandes
	Nekrotisierende Mischinfektionen

Abbildung 2: Einteilung der Haut- und Weichgewebeeinfektionen (SSTI) nach Schwere und Dringlichkeit der chirurgischen Versorgung (Kingston und Seal 1990).

Eine Kurzbeschreibung der in **Abbildung 1** genannten SSTI zeigen die **Abbildungen 3a–c**.

Erysipel	Wundrose; akute Entzündung des Koriums (Lederhaut); Symptome: hohes Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose; schmerzhafte, scharf begrenzte ödematöse Rötung. <u>Erreger:</u> A-Streptokokken
Furunkel	Eitrige Entzündung; meist aus Follikulitis hervorgehend, akute eitrige Entzündung eines Haarfollikels und seiner Talgdrüse; <u>Erreger:</u> meist <i>Staphylococcus aureus</i>
Karbunkel	Flächenhaft konfluierende Entzündung mehrerer Furunkel; <u>Erreger:</u> Staphylokokken
Impetigo contagiosa (Grindflechte, Eitergrind)	Hochinfektiöse bakterielle Hauterkrankung, in erster Linie bei Kindern und Neugeborenen durch Bakterien, die sich mit spezifischen Pathogenitätsfaktoren in der Haut ausbreiten und Gewebe zerstören können. Übertragung der Erkrankung durch Schmierinfektion; <u>Erreger:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , A-Streptokokken (<i>S. pyogenes</i>)
Begrenzte Phlegmone	Bakteriell bedingte Entzündung des interstitiellen Bindegewebes mit lokalen und allgemeinen Entzündungszeichen. Äußere Auslöser: Schnittwunden, Bissverletzungen, Hautabschürfungen, Haarbalgentzündungen, Folge einer Operation; <u>Erreger:</u> Staphylokokken, Streptokokken, Anaerobier, oft Mischinfektionen

Abbildung 3a: Leichte SSTI mit Indikation zur primär konservativen Behandlung.

Zellulitis	Degeneration der kollagenen und elastischen Fasern des subkutanen Bindegewebes; <u>Erreger:</u> A-Streptokokken, <i>Staphylococcus aureus</i>
Phlegmone	Entzündung des interstitiellen Bindegewebes mit lokalen und allgemeinen Entzündungszeichen; <u>Erreger:</u> Streptokokken, <i>S. aureus</i> , Anaerobier (selten)
Abszess	Umkapselte Eiteransammlung in einer nicht präformierten Körperhöhle durch entzündliche Gewebeseinschmelzung; <u>Erreger:</u> <i>S. aureus</i> ; Streptokokken, <i>E. coli</i> und andere, oft Mischinfektionen
Panaritium	Eitrige Entzündung des Fingers u. der Zehen; schnelles Übergreifen der Infektion an den benachbarten Strukturen (Knochen, Sehnenscheide und Gelenke) möglich; <u>Erreger:</u> <i>S. aureus</i> , A-Streptokokken, je nach Verletzungsmuster auch gramnegative Erreger wie <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> oder <i>Enterobacter cloacae</i>
Eitrige Bursitis	Entzündung eines Schleimbeutels; <u>Erreger:</u> meist <i>Staphylococcus aureus</i>
Mediastinitis	Bindegewebsentzündung im Brustraum; akut v.a. infolge von Ösophagusperforation (Karzinomdurchbruch, Fremdkörper, Verätzung): Schwerwiegende Erkrankung mit hoher Letalität; <u>Erreger:</u> Staphylokokken u.a.; unabhängig von der Ätiologie sollte jede akute Mediastinitis nach außen drainiert werden
Dekubitus	Durch äußere (längerfristige) Druckeinwirkung mit Kompression von Gefäßen und lokaler Ischämie hervorgerufene trophische Störung von Gewebe; vor allem bei längerer Bettlägerigkeit

Abbildung 3b: Mittelschwere (schwere) SSTI mit Indikation zur dringlichen chirurgischen Versorgung.

Nekrotisierende Faszitis (Typ I und II)	<p>Durch Bakterien ausgelöste, sehr heftig (foudroyant) verlaufende Infektionskrankheit der Unterhaut und Faszien. Häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus, anderen Durchblutungsstörungen (Raucherbein) oder verminderter Körperabwehr. Eintrittspforte für Erreger sind oft kleinste Hautverletzungen. Beginn mit unspezifischen Krankheitszeichen (starke örtliche Schmerzen, Fieber)</p>
Nekrotisierende Mischinfektionen	<p>Anschwellen der betroffenen Stellen (heiß, rot und Blasen). Später kann vollständiges Absterben (Nekrose) der Haut (Cutis), Unterhaut (Subcutis) und der Muskelfaszie erfolgen. Das infizierte Gewebe muss schnellstmöglich – noch vor dem Erregernachweis – vollständig operativ entfernt werden, ansonsten kann die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zu großflächigen Hautverlusten und zum Tod führen.</p> <p><u>Typ I (90 %):</u> Mischinfektionen: Fournier'sche Gangrän, polymikrobielle Weichteilinfekte; Erreger: Streptokokken, <i>S. aureus</i> / MRSA, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, Peptostreptokokken, Clostridien</p> <p><u>Typ II (10 %):</u> Erreger β-hämolyisierende Streptokokken</p>
Clostridiale Myonekrose (Gasbrand)	<p>Schnell entstehendes, infektiös-toxisches Krankheitsbild. Ursächlich lokale Weichteilinfektion mit gasbildenden Clostridien (<i>C. perfringens</i>). Rasch fortschreitendes septisches Krankheitsbild. Abzugrenzen sind eitrige Mischinfektionen, die ebenfalls mitunter Gas bilden können (z. B. Nekrotisierende Faszitis oder nicht durch Clostridien verursachte Zellulitis). Aufgrund des schnellen und tödlichen Verlaufs der unbehandelten Krankheit und der Notwendigkeit einer sofortigen, aber zugleich eingreifenden Therapie bis zur Amputation von Extremitäten muss die Diagnose unverzüglich und sicher gestellt werden.</p>

Abbildung 3c: Schwere SSTI mit Indikation zur sofortigen chirurgischer Versorgung.

Postoperative Wundinfektionen

Postoperative Wundinfektionen (SSI) treten bei etwa 2 % der operierten Patienten auf. SSI stellen in Deutschland die häufigste nosokomiale Infektion dar. Das Auftreten postoperativer Wundinfektionen ist abhängig vom Stadium und zusätzlichen Risikofaktoren (Kujath et al. 2010). Die Einteilung erfolgt in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen, die durch die Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) definiert wurden. Bei allen postoperativen Wundinfektionen sollte ein mikrobiologischer Erregernachweis geführt werden. Therapie der Wahl ist die Öffnung der infizierten Wunde und eine weitere Wundbehandlung. Eine antibiotische Therapie ist bei Immunsuppression oder Sepsis und bei Häufung von Risikofaktoren indiziert. Die kalkulierte Initialtherapie sollte kompetitiv zum perioperativ eingesetzten Antibiotikum sein

(Kujath et al. 2010). Bei jeder postoperativen Wundinfektion muss differenzialdiagnostisch an eine operative Komplikation (Nahtinsuffizienz, infizierte Prothese, belassene Fremdkörper) gedacht und diese ausgeschlossen werden. Bei schweren Verläufen und Risikofaktoren für MRSA kann die zusätzliche Gabe von Daptomycin, Linezolid oder Cefartarin (Kujath et al. 2010, Sunderkötter et al. 2017) initial erwogen werden. Sollten keine resistenten Erreger nachgewiesen werden, kann rasch auf Basisantibiotika (z.B. Erstgenerations-Cephalosporine) deeskaliert werden (Kujath et al. 2010).

Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI): Definition der FDA

Eine weitere klinisch relevante Untergliederung ist die SSTI-Unterteilung in „unkompliziert“ und „kompliziert“. Nach Definition der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) handelt es sich bei cSSTI (complicated Skin and Soft Tissue Infections) um Infektionen, bei denen nachweislich auch tiefere Weichgewebeschnitten, z. B. Faszien und/oder die Muskelschicht, betroffen sind oder die einer größeren chirurgischen Intervention bedürfen (z. B. Débridement von devitalisiertem Gewebe, Abszessdrainage, Entfernung von infektionsunterhaltenden Fremdkörpern, operativer Faszienchnitt). Zudem gilt die Infektion als kompliziert, wenn mindestens eine schwere Grundkrankheit, z. B. Diabetes mellitus, Verbrennung oder Leberzirrhose, das Ansprechen auf die Therapie erschwert, da von einer

Immunsuppression auszugehen ist (Abb. 4). Diese Definition wurde viele Jahre für Antibiotika-Zulassungsstudien herangezogen. Mit einer Inzidenz von 17 % gehören cSSTI zu den häufigsten Gründen für eine stationäre Einweisung in den USA. Sie sind nach pulmonalen und intraabdominellen Infektionen die dritthäufigste organbezogene Ursache eines septischen Schocks (AMR 2010, Kumar et al. 2009, Eckmann 2014b). Bei der antibiotischen Therapie von cSSTI ist das polymikrobielle Erregerspektrum dieser Erkrankungen zu berücksichtigen. Diese oft schwer verlaufenden Infektionen werden überwiegend durch grampositive Erreger verursacht, zu rund 30 % sind aber auch gramnegative Keime beteiligt (Eckmann 2014b).

Infektion erfordert größere chirurgische Intervention
Infektion erfasst tiefere Weichteilgewebe (Faszie und/oder Muskelschicht)
Mindestens eine der genannten Grunderkrankungen erschwert die Therapie:

– Diabetes mellitus	– Bakteriämie	– Zellulitis >3 % KO
– Kortikoide >7,5 mg	– Neutropenie	– Leberzirrhose
– Verbrennung	– Strahlentherapie	– Alkoholabusus
– Organtransplantation	– Mangelernährung	– Immunsuppression

Abbildung 4: Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektion (cSSTI) nach FDA (<http://www.fda.gov/cder/guidance/2566dft>).

Anmerkung: Aktualisierte Definition für klinische Zulassungsstudien

Da eine Metaanalyse gezeigt hat, dass die cSSTI-Beurteilungskriterien in der Mehrzahl der Studien vielfach nicht erfüllt wurden, wurde von der FDA eine weitere Definition für die Vereinheitlichung der Infektionen in klinischen Studien erarbeitet, die u. a. die Mindestausdehnung akuter bakterieller Weichgewebeeinfektionen (75 cm²) und das obligate Vorliegen systemischer Zeichen wie Lymphknotenvergrößerung oder Fieber festschreibt. Darüber hinaus muss das Ausmaß der Infektion vorab klar dokumentiert sein, um den neuen primären Endpunkt, d. h. eine Verbesserung oder Verschlechterung unter antibiotischer Therapie nach 2–3 Tagen, valide beurteilen zu können (Corey und Stryjewski 2011, Eckmann 2014a).

Für die Durchführung von Zulassungsstudien wird von der FDA seit 2013 der Einschluss von Patienten mit „Akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen“ (ABSSSI = Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections) vorgegeben. Zu den ABSSSI gehören Erysipel, Zellulitis, Wundinfektionen und schwere Hautabszesse, die in den Studien-Einschlusskriterien klar definiert sind (Brodts 2012, Eckmann 2014a).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die im Rahmen von Haut- und Weichgewebeeinfektionen verwendeten Begriffe und deren Definition (Brodth 2012; Eckmann 2014b):

Tabelle 1: Einteilung der Haut- und Weichgewebeeinfektionen als Voraussetzung für ein angepasstes Management und die Durchführung klinischer Studien (Brodth 2012, Eckmann 2014b).

Typus der Haut- und Weichgewebeeinfektion	Infektionserkrankung
<p>Akut bakteriell (ABSSSI): Definition für Antiinfektiva-Studien</p> <p>Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections</p>	<p>Infektionen, für die mit einem wahrscheinlichen Prozentsatz ein positiver Behandlungseffekt vorhergesagt werden kann und Vergleichbarkeits- oder Überlegenheitsstudien indiziert sind. Erysipel, Zellulitis, Wundinfektionen (75 cm² Mindestausdehnung) und schwerer Hautabszess; obligates Vorliegen systemischer Zeichen (wie Lymphknotenvergrößerung oder Fieber)</p>
<p>Unkompliziert (uSSTI)</p> <p>uncomplicated Skin and Soft Tissue Infections</p>	<p>Einfache Abszesse, Impetigo, Furunkel und Phlegmone</p>
<p>Kompliziert (cSSTI)</p> <p>complicated Skin and Soft Tissue Infections</p>	<p>Infektion, die eine größere chirurgische Intervention erfordert (z. B. Débridement, Abszessdrainage, Entfernung von Fremdkörpern, operativer Faszienchnitt)</p> <p>Infektion tiefer gelegener Weichgewebe, Faszien und/oder Muskelschichten</p> <p>Schwere Grund- und Begleiterkrankung (z. B. Diabetes mellitus, Immunsuppression, Leberzirrhose, Mangelernährung)</p> <p>Unkomplizierte Infektionen an Stellen mit hohem Risiko für anaerobe und gramnegative Infektionen (z.B. rektal, Dekubitus). Infektionen mit hochresistenten Erregern</p>

Bakterielle Erreger

Je nach Verletzungsmechanismus und Tiefe der betroffenen Strukturen (Abb. 1) ist bei oberflächlichen SSTI am ehesten mit grampositiven Erregern wie Streptokokken und Staphylokokken zu rechnen. Bei tiefer eindringenden Infektionen sind, meist im Rahmen einer Mischflora, zusätzlich Anaerobier sowie gramnegative Erreger – meist Enterobacteriaceae – nachweisbar. Bei chronischen Wunden wie Dekubitalgeschwüren, Ulzera bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder venöser Insuffizienz ist *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger, oft handelt es sich aber auch um polymikrobielle Infektionen (*S. aureus*, beta-hämolyse-

rende Streptokokken, Enterobacteriaceae) (Kujath et al. 2010). Bei ausbleibendem Therapieerfolg sollte in jedem Fall die gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, wobei der Erregernachweis nach Möglichkeit aus einer Gewebeprobe durchgeführt werden sollte (Kujath et al. 2010). Eine SSTI-Übersicht mit den jeweils häufig nachgewiesenen Erregern zeigt Tabelle 2 (Brodt 2012, Eckmann 2009).

Tabelle 2: Häufigste Erreger bei SSTI (Brodt 2012, Eckmann 2009).

Infektion	Erreger
Offenes Trauma (ambulant)	<i>S. aureus</i> ; selten: Enterobacteriaceae (penetrierende Traumen), <i>Clostridium</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> und <i>Bacillus</i> spp.
Infektion der Hand	<i>S. aureus</i> , <i>Mycobacterium marinum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i>
Postoperative Wundinfektion	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , koagulasenegative Staphylokokken
Nekrotisierende, ulzerierende Wundinfektion	Streptokokken, <i>S. aureus</i> /MRSA, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Peptostreptokokken, <i>Nocardia</i> , <i>Actinomyces</i>
Verbrennungen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tierbiss	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Neisseria weaveri</i> , <i>N. canis</i> , <i>Actinobacillus</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Capnocytophaga cynodegmi</i> , <i>C. canimorsus</i>
Katzenkratz	<i>Bartonella henselae</i>
Salzwasserexposition	<i>Aeromonas hydrophila</i> oder <i>Vibrio vulnificus</i>

Besondere Bedeutung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Insbesondere in Krankenhäusern und Altersheimen können Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch multiresistente MRSA hervorgerufen werden, wodurch die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt werden. Häufigster Manifestationsort sind postoperative oder chronische Wunden. Die Wundbehandlung erfolgt lokal ebenso wie bei anderen Haut- und Weichgewebewunden. Bezüglich der Dekolonisation wird auf entsprechende Hygienerichtlinien auf lokaler Ebene verwiesen (Kujath et al. 2010).

Nach einer Untersuchung in vier deutschen Universitätskliniken sind cSSTI durch MRSA wesentlich häufiger als MRSA-Pneumonien oder MRSA-Sepsis (Chaberny et al. 2005). Dies sollte bei der Therapieauswahl entsprechend berücksichtigt werden. Risikofaktoren, die eine Infektion mit MRSA begünstigen, sind in Abbildung 5 dargestellt.

In den letzten Jahren ist es vor allem in den USA zum Auftreten der „community associated“ MRSA (caMRSA) gekommen, die in Kollektiven gesunder Patienten (Militär, Sportvereinen) auftritt. Durch eine stärkere Virulenz aufgrund ihrer Toxinproduktion (insbesondere Panton-Valentine-Leukocidin) kann es u. a. zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen aller Schweregrade kommen. Die Prävalenz von caMRSA liegt in Deutschland derzeit stabil bei 1–3 % aller MRSA-Isolate. Die frühzeitige Diagnose und konsequente Therapie erscheint derzeit als die wichtigste Option zur Prävention.

Das Robert Koch-Institut (RKI) sieht eine dritte MRSA-Gruppe als weitere, interdisziplinäre Herausforderung, die als „Livestock-assoziierte Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*“ (LA-MRSA) bezeichnet wird und ein besonderes Problem darstellt, das mit der Tiermast assoziiert ist. In etwa der Hälfte aller konventionellen Schweinemastanlagen in Deutschland sind die Tiere nasal mit LA-MRSA CC398 besiedelt. In Ställen kann eine Kolonisation auch über die Inhalation kontaminierten Staubs erfolgen. Bei 86 % der beruflich Exponierten (Landwirte, Tierärzte), die in untersuchten MRSA-positiven Anlagen tätig sind, liegt eine nasale Besiedlung mit LA-MRSA vor. LA-MRSA können neben der asymptomatischen Besiedlung auch tiefgehende Haut-Weichgewebeeinfektionen verursachen, die einer chirurgischen Intervention bedürfen. Davon waren bisher überwiegend Menschen mit direkter beruflicher Exposition zur Tiermast, bei gleichzeitigem Vorliegen der bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von *S.-aureus*-Infektionen, betroffen. Nach Angaben des RKI haben LA-MRSA unter allen MRSA aus tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektionen einen Anteil von ca. 12–15 % (www.rki.de). Ausgehend von einer nasalen Besiedlung können auch nosokomiale Infektionen mit LA-MRSA auftreten (z. B. nach Hüftgelenkoperationen). Besondere Aufmerksamkeit erfordert die zwischen Staphylokokken übertragbare Resistenz gegen Linezolid, einem Antibiotikum für die Behandlung schwerwiegender MRSA-Infektionen (www.rki.de).

- **Alter >60 Jahre**
- **männliches Geschlecht**
- **periphere Gefäßerkrankungen**
- **schlechter Zustand der Haut / chronische Wunden**
- **Druckulcera**
- **Dialysepflicht**
- **Patient aus einem Pflegeheim**
- **vorangegangener Krankenhausaufenthalt (<12 Monate)**
- **vorangegangene MRSA-Besiedlung/-Infektion**
- **vorangegangene antibiotische Behandlung (<3 Monate)**
- **Dauer des Krankenhausaufenthaltes**

Abbildung 5: Risikofaktoren für MRSA-Besiedlung/-Infektion (Kaye et al. 2004).

Therapeutisches Vorgehen bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Für die Behandlung und Prognose von Haut- und Weichgewebeeinfektionen ist eine Einteilung nach Grunderkrankung und Begleittherapie (z. B. Immunsuppression), Ausbreitung und Schweregrad sowie nach den zu erwartenden oder nachgewiesenen Erregern und deren Resistenzverhalten erforderlich. Sowohl für den Umfang notwendiger Diagnostik als auch für eine erforderliche Behandlung vor Erregernachweis ist eine zusätzliche Unterscheidung in ambulant oder nosokomial erworbene Infektion sinnvoll, ergänzt durch eine meist schnell erkennbare Unterscheidung nach Eintrittspforte in das Gewebe:

- **Lokal:** Gewebeeinfektion durch lokal begrenzte und definierte Zerstörung der Barrierefunktion der Haut (einschließlich iatrogenen Infektionen z. B. durch Spritzen oder Chirurgie)
- **Systemische Streuung:** Haut- und Gewebeeinfektionen bzw. parainfektiose Befunde, entstanden durch hämatogene Streuung, Embolien

Nicht immer gelingt eine solche Unterscheidung gerade im Krankenhaus, wenn beide Formen gleichzeitig auftreten können und unterschiedliche, auch schnelle Maßnahmen notwendig sind bzw. die Auswahl der „kalkulierten Therapie“ und die durchzuführende Diagnostik bestimmen (Brodth 2012). Grundlage der Behandlungsstrategie zugunsten einer lokalen oder systemischen oralen bzw. parenteralen Antibiotikatherapie ist die Beurteilung des Schweregrades der Infektion und der Ausbreitungsformen.

- Lokal abgrenzbare Infektionen lassen sich entweder rein konservativ, d. h. nur mit Antiinfektiva, oder – wie bei manchen Abszedierungen – nur mit lokalen chirurgischen Maßnahmen erfolgreich behandeln. Eine alleinige chirurgische Versorgung ist jedoch lediglich bei unkomplizierten SSTI ausreichend (Kujath et al. 2010, Sunderkötter et al. 2017).
- Indikation zum Einsatz eines Antibiotikums ist die Infektion mit Allgemeinreaktionen des Körpers: Fieber ($> 38,5^\circ\text{C}$), Leukozytose ($> 10\,000/\mu\text{l}$) und deutlicher CRP-Anstieg (Kujath et al. 2010, Sunderkötter et al. 2017).

- In einigen Fällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich. Hierzu zählen Panaritien, Abszesse, Phlegmonen, eitrige Bursitiden und schwere nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen (Kujath et al. 2010, Sunderkötter et al. 2017).
- Bei allen postoperativen Wundinfektionen sollte ein mikrobiologischer Erregernachweis geführt werden. Therapie der Wahl ist die Eröffnung der infizierten Wunde und eine weitere Wundbehandlung (Kujath et al. 2010).
- Tiefe Weichgewebeeinfekte und hier v. a. diffus nekrotisierende Infektionen gelten wie Infektionen mit Gasbildnern als chirurgische Notfälle, die eines – meist ausgedehnten – Débridements einschließlich begleitender Antiinfektivtherapie bedürfen (Brodth 2012).
- Das chirurgische Vorgehen bei cSSTI zur Sanierung des Infektionsherds umfasst das Débridement von devitalisiertem Gewebe, die Abszessdrainage und die Entfernung von infektionsunterhaltenden Fremdkörpern. Daran schließt sich bei schweren Infektionen eine ergänzende kalkulierte Antibiotikatherapie, ggf. auch eine intensivmedizinische Behandlung an (Eckmann 2014a; Kujath et al. 1995).
- Üblicherweise beruht die Behandlung von cSSTI auf den drei Säulen: Antibiotikatherapie, Chirurgie und intensivmedizinische Versorgung. Bei diesen schweren Infektionen steigert eine adäquate empirische Antibiotikatherapie die Chance auf einen Behandlungserfolg etwa um das Sechsfache (Szumowski et al. 2007, Eckmann 2014b; Eckmann 2016).
- Bei der clostridialen Myonekrose (Gasbrand) muss aufgrund des schnellen und tödlichen Verlaufs der unbehandelten Krankheit und der Notwendigkeit einer sofortigen, aber zugleich eingreifenden Therapie bis zur Amputation von Extremitäten die Diagnose unverzüglich und sicher gestellt werden (Eckmann 2009).
- Beispiele für SSTI unterschiedlicher Schweregrade und entsprechende Behandlungsoptionen zeigt Tabelle 3 (Eckmann 2009).

Tabelle 3: Differenzierung von Weichgewebeeinfektionen unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten (Eckmann 2009).

Klinische Vorgehensweise	Chirurgische Therapie	Beispiel
Primär konservativ	Primär nein	Erysipel
Dringliche chirurgische Versorgung	Ja, innerhalb 6–24 h	Perianalabszess
Unmittelbare chirurgische Versorgung	Ja, umgehend	Nekrotisierende Fasziiitis

Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Antibiotikatherapie bei cSSTI

Basierend auf den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur Therapie von cSSTI sind in Tabelle 4 mittelschwere und schwere Infektionen bezüglich der häufigsten Infektionserreger und der daraus resultierenden Therapieoptionen differenziert dargestellt. (Eckmann 2014a).

Aktuelle Therapieempfehlungen liefern auch die Guidelines der US-Fachgesellschaft „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA).

Da die relativ oft auftretenden akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen zunehmend auch durch MRSA, die gegenüber vielen Antibiotika resistent sind, verursacht werden, hat die Gesellschaft ihre Leitlinie zur Diagnose und Therapie der akuten bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSTI) im Jahr 2014 aktualisiert. Die in der Leitlinie enthaltenen Algorithmen vereinfachen das Therapiemanagement bei komplizierten Infektionen wie z. B. bei durch MRSA verursachten cSSTI (siehe Abb. 6) (Stevens et al. 2014).

Tabelle 4: Empfehlungen zur Therapie von Haut- und Weichgewebeeinfektionen (Eckmann 2014a).

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Mittelschwere Infektionen	<i>S. aureus</i> , Streptokokken Gruppe A, B, C, F, G	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gr. 1/2 Moxifloxacin Clindamycin Tigecyclin	Nach erfolgreicher chirurgischer Sanierung < 7 Tage
Schwere Infektionen, nekrotisierende Infektionen	Mischinfektionen Streptokokken Staphylokokken Anaerobier Enterobakterien	Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gr. 1/2 Cephalosporin Gr. 3a ± Metronidazol Moxifloxacin Tigecyclin jeweils + Clindamycin oder Linezolid	7 Tage

BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor

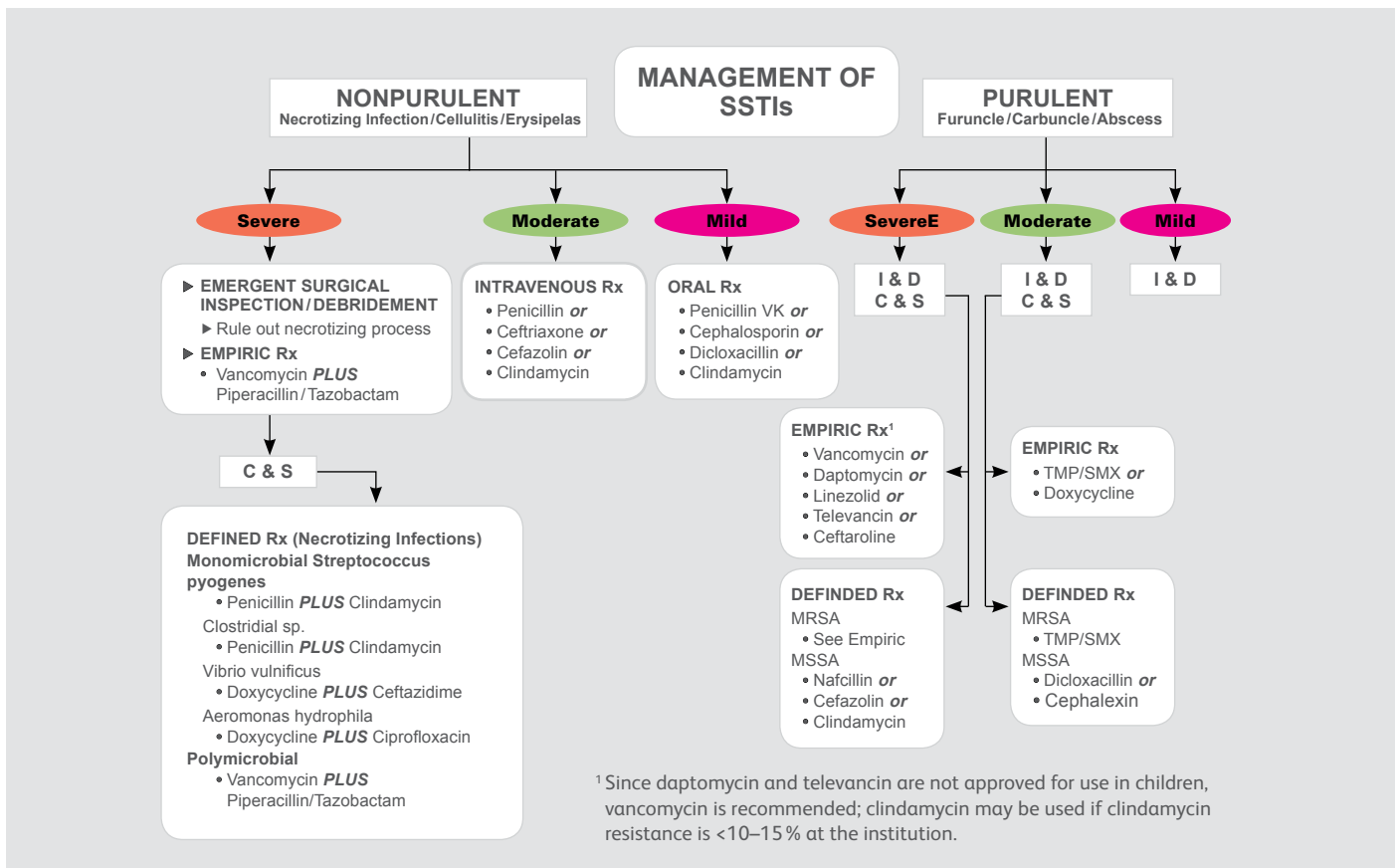


Abbildung 6: Management von Haut- und Weichgewebeeinfektionen nach IDSA Guideline (Stevens et al. 2014). C&S: Kultur und Sensitivität; I&D: Inzision und Drainage; RX: Therapie

Die ausführlichen PEG-Empfehlungen und IDSA-Leitlinie mit Tabellen und Grafiken sind im Internet als Volltext zugänglich.

Antibiotika zur Behandlung von cSSTI mit MRSA-Beteiligung

Für die Behandlung von MRSA-bedingten cSSTI-Infektionen stehen Glykopeptide (z. B. Vancomycin), Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid), das Lipopeptid Daptomycin und das MRSA-wirksame Beta-Laktam-Antibiotikum Ceftarolin (ein Cephalosporin der 5. Generation = Gruppe 5) zur Verfügung (das 5. Generations-Cephalosporin Ceftobiprol hat in Deutschland keine Zulassung für cSSTI) (Eckmann und Dryden 2010, Eckmann 2014a+b, Sunderkötter et al. 2017). Bei Vorliegen einer MRSA-Monoinfektion zeigte Linezolid nach den bisher vorliegenden Daten eine signifikant höhere Eradikationsrate als Vancomycin. Bei Vorliegen einer systemischen Infektion oder einer MRSA-Bakteriämie kann auch Daptomycin eingesetzt werden. Bei polymikrobiellen Infektionen mit MRSA-Beteiligung stellt Tigecyclin eine therapeutische Alternative dar. Bei Gabe eines Glykopeptids (Vancomycin oder Teicoplanin) wird die Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin empfohlen (Eckmann 2010, Eckmann et al. 2015, Sunderkötter et al. 2017). Mit Ceftarolin steht erstmals ein Cephalosporin der 5. Generation als neue

Therapieoption für die Behandlung von cSSTI mit vermuteten oder nachgewiesenen MRSA zur Verfügung. Ceftarolin hat sich in klinischen Studien bei cSSTI als sehr gut wirksam erwiesen und wird in der aktuellen IDSA-Guideline sowie in den aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur Therapie von Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit vermuteten oder nachgewiesenen MRSA als Therapieoption empfohlen (Corey et al. 2011, Friedland HD 2012, Eckmann 2014a und 2014b, Stevens et al. 2014, Sunderkötter et al. 2017, Wilcox et al. 2010). Der Einsatz dieses Antibiotikums ist bei stationären Patienten mit schweren, durch MRSA und/oder polymikrobiell bedingten Infektionen zu erwägen. Beispiele sind Dekubitalulzera, infizierte Wunden bei Risikopatienten mit bekanntem MRSA-Status, Verlegung aus einem Land mit hoher MRSA-Prävalenz/aus einem Pflegeheim oder nekrotisierende SSTI. Gleichzeitig sollte allerdings das Vorhandensein von VRE, ESBL-Bildnern und Bacteroides-Spezies mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen sein (Eckmann 2014b).

Pharmakoökonomische Aspekte der MRSA-bedingten cSSTI-Therapie

Wie in einer europaweiten retrospektiven Observationsstudie gezeigt werden konnte, besteht bei MRSA-bedingten cSSTI ein erhebliches Kosteneinsparungspotenzial durch den Wechsel von einer parenteralen auf eine orale Therapie. Dies ermöglicht auch eine frühere Entlassung aus der Klinik („Early switch and early discharge“) (Eckmann et al. 2014, Nathwani et al. 2014).

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Christian Eckmann
Klinikum Peine gGmbH
Virchowstr. 8 h
31226 Peine
christian.eckmann@klinikum-peine.de

Literatur

- AMR Hospital Antibiotic Market Guide – Book 2: Diagnosis and Surgery Reports January 2010–June 2010
- Brodthorn HR. Haut- und Weichgewebeeinfektionen. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer 2012:856–865
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (1998) *Uncomplicated and complicated skin and skin-structure infections – developing antimicrobial drugs for treatment*. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>
- Chaberny IF, Ziesing S, Mattner F et al. The burden of MRSA in four German university hospitals. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(6):447–453
- Corey GR, Stryjewski ME. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 7):S469–476
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* 2010;51(6):641–650
- Eckmann C. Schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen. *Intensivmed* 2009;46:480
- Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res* 2010;15(12):554–563
- Eckmann C. Wirksamkeit von Ceftarolin bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014a;139(S03):S87–S88
- Eckmann C. Therapie von Haut- und Weichgewebeeinfektionen aus der Sicht des Chirurgen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014b;139(S03):S91–S92
- Eckmann C, Lawson W, Nathwani D et al. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014c;44(1):56–64
- Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF et al. Tigecycline in the treatment of patients with necrotizing skin and soft tissue infections due to multiresistant bacteria. *Surg Infect* 2015;16(5):618–625
- Eckmann C. The importance of source control in the management of severe skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(2):139–144
- Friedland HD, O'Neal T, Biek D et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5):2231–2236
- Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS et al. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Clin Dis N Am* 2004;18(3):467–511
- Kingston D, Seal DV. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg* 1990;77(3):260–264
- Kujath P, Eckmann C, Benecke P. Diagnose und Therapie der nekrotisierenden Fasziiitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(27):965–968
- Kujath P, Eckmann C, Graninger W et al.; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Haut und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bodmann KF, Grabein B (Hrsg.) *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010*.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136(5):1237–1248

Nathwani D, Eckmann C, Lawson W et al. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):993–1000

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. 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;59(2):e10-e52

Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C et al. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. In: Bodmann KF, Grabein B (Hrsg.) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2017. Download bei www.p-e-g.org

Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F et al. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):423–428

Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4): iv53–iv65