

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Knochen- und Gelenkinfektionen

Zusammenfassung

Dies ist das zehnte 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.

Diese Kapitel befasst sich mit bakteriellen Knochen- und Gelenks- sowie Implantatinfektionen. Dabei sollte nach einer kalkulierten Initialtherapie nach Möglichkeit immer auf eine keimgerichtete Therapie mit einem gut an den Infektionsort penetrierenden und über die üblicherweise lange Therapiedauer gut verträgliches Antibiotikum umgestellt werden.

Mathias G. Vossen¹
Rainer Gattringer²
Florian Thalhammer³
Matthias Militz⁴
Gunnar Hischebeth⁵

1 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen & Tropenmedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich

2 Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Klinikum Wels Grieskirchen, Wels, Österreich

3 Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

4 Abteilung für Septische und Rekonstruktive Chirurgie, BG-Unfallklinik Murnau, Deutschland

5 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

Einleitung

Entscheidend für den Verlauf und die Prognose von Knochen- und Gelenkinfektionen sind eine frühe Diagnose und eine adäquate Therapie. Diese besteht in dem radikalen chirurgischen Débridement, der Sequestrektomie bzw. der Synovektomie bei Gelenken, der Stabilisierung einer Fraktur/Pseudarthrose und der Versorgung der Haut-Weichgewebe-Defekte. Eine Antibiotika-Behandlung ist indiziert (Tabelle 1).

Wenn irgendwie möglich sollte versucht werden, Probenmaterial zur mikrobiologischen Aufarbeitung zu gewinnen. Dies gilt insbesondere im Fall der chronischen Osteomyelitis, bei der kein akuter Handlungsbedarf besteht und somit die Diagnostik oberste Priorität haben sollte. Die Entnahme von Probenmaterial aus dem Knochen, am besten vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie oder nach einer mindestens 2-wöchigen Antibiotikapause, gilt als klinischer Standard. Sollte im Fall einer akuten Osteomyelitis eine kalkulierte Initialtherapie begonnen worden sein, sollte die Umstellung auf eine gezielte Therapie erfolgen sobald ein Erregernachweis und das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung vorliegen [1], [2].

Klassischerweise empfiehlt sich initial eine hochdosierte parenterale Therapie. Eine Sequenztherapie ist möglich, wenn mit der oralen Medikation adäquate Wirkstoffspiegel sichergestellt werden können. Die Studienlage erlaubt bei chronischen Osteomyelitiden, auch bereits initial eine hochdosierte orale Therapie mit Clindamycin oder Trimehoprim/Sulfamethoxazol durchzuführen [3]. Doxycyclin und Tigecyclin weisen, je nach Art des infizierten Knochens, eine sehr unterschiedliche Penetration auf und sollten daher nur in speziellen Fällen eingesetzt werden. Eine Kombination von Rifampicin mit Fusidinsäure wurde lange Zeit problemlos eingesetzt, kann jedoch durch CYP3A4 Induktion zu niedrigen Fusidinsäure-Spiegeln führen und sollte aufgrund der Gefahr der Resistenzinduktion bis auf Weiteres eher zurückhaltend verwendet werden [4]. Die zusätzliche Verabreichung von Fosfomycin in den ersten zwei Wochen kann, unabhängig von der Genese der Osteomyelitis, erwogen werden [5], [6], [7]. Die Möglichkeiten und Vor- und Nachteile einer ambulanten parenteralen antimikrobiellen Therapie (APAT) sollten mit dem Patienten besprochen werden [8].

Bezüglich der Wahl des Therapeutikums scheint aufgrund der ohnehin notwendigen langen Therapiedauer kein Unterschied bezüglich Therapieerfolg oder Rezidivrate zwischen bakteriostatischen und bakteriziden antimikrobiellen Wirkstoffen zu bestehen [9].

Hämatogene Osteomyelitis

Bei der Osteomyelitis besteht eine Infektion des Markraums, wobei die posttraumatisch/postoperative von der hämatogenen Genese zu unterscheiden ist. Das Erregerspektrum bei der hämatogenen Form ist altersabhängig unterschiedlich. Im Erwachsenenalter dominieren Mono-

infektionen durch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken oder Enterobakterien.

Die kalkulierte Therapie wird, je nach zu erwartendem Erreger und lokaler Resistenzlage, mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin oder einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) begonnen. Bei Staphylokokken-Infektionen ist eine Monotherapie mit Flucloxacillin oder einem Cephalosporin der Gruppe 1 vorzuziehen. Prinzipiell ist für Flucloxacillin wie bei allen Beta-Lactamen eine kontinuierliche oder häufigere Dosierung vorzuziehen; die Aufteilung der Tagesdosis in 3 gleich große Einzeldosen („q8“-Dosierung) zeigt jedoch erfahrungsgemäß ebenfalls suffiziente Therapieerfolge. Bei Enterobakterien mit Resistenzmechanismen wie z.B. die Bildung von AmpC- oder „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen (ESBL) muss sogar ein Cephalosporin der Gruppe 4 (nur im Falle von Infektionen durch AmpC-bildende Erreger wirksam) oder ein Carbapenem in Betracht gezogen werden. Gerade in den ersten zwei Wochen der Therapie kann auch die zusätzliche Verwendung von Fosfomycin gewinnbringend sein. Alternativ zu den Beta-Lactamen kann Moxifloxacin als Monotherapie oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin eingesetzt werden.

Fusidinsäure stellt aufgrund seiner hohen Penetration in den Knochen ebenfalls einen guten Kombinationspartner in der Behandlung der *Staphylococcus-aureus*-Osteomyelitis dar.

Insbesondere bei komplizierten Fällen (z.B. schwere Spondylodiscitis) kann die Kombination von Fosfomycin mit einem Cephalosporin erwogen werden [10].

Spondylodiscitis

Eine besondere Form der hämatogenen Osteomyelitis ist die Spondylodiscitis. Hier ist – wie bereits der Name suggeriert – nicht nur der Wirbelkörper selbst, sondern auch der Discus infiziert. Auch hier dominieren grampositive Kokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* (einschließlich MRSA), als Infektionserreger. In Fällen, wo nur der Knochen betroffen ist, handelt es sich oft um *Mycobacterium-tuberculosis*-assoziierte Erkrankungen. Im Normalfall ist eine Therapiedauer von 6 Wochen ausreichend [11], [12]. Die Wahl der antimikrobiellen Wirkstoffe entspricht der für die hämatogene Osteomyelitis, da der Erreger vor Beginn der Behandlung meist nicht bekannt ist. Neben der Abnahme mehrerer Blutkulturen sollte auch mithilfe der CT-gestützten Punktion der Versuch einer Erregerisolierung unternommen werden. Bei unklarer Genese ist eine Fokussuche durchzuführen. Zu beachten ist die – wenn auch nur in einer retrospektiven Analyse aufgefallene – deutlich höhere Rezidivrate unter Vancomycin im Vergleich zu Daptomycin bei der MRSA-Spondylodiscitis [13]. Zudem sollte immer ein orthopädisches bzw. wirbelsäulenchirurgisches Konsil beauftragt werden, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen chirurgischen Sanierung oder/und Miederanpassung zur

Tabelle 1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Dosierung	Therapiedauer	EG
Hämato- gene Osteomyelitis/ Spondylodiscitis	Staphylococcus aureus beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G	Flucloxacillin Cephalosporine Gruppe 1/2 Clindamycin Teicoplanin (APAT, MRSA) Dalbavancin (APAT, MRSA)	2-4 g q8 / 2 g q4 Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8 0,9-1,2 g q8 Zielspiegel 40-60 mg/ml Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen Ceftarolin 1,2 g q8, Ceftibiprol 0,5-1 g q8 4-8 g q8	1-4 Wochen i. v., gefolgt von 2-6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone) Insgesamt mindestens 8 Wochen	A A B A B B B
		Cephalosporine Gruppe 5 (MRSA) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	Ampic/Sul 3-6 g q8, Amoxi/Clav 2,2-4,4 g q8 Cefuroxim 3 g q8, CRO 4 g q24, CTX 2-4 g q8		A B
Postoperative Osteomyelitis	Gramnegative Enterobakterien [<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. (selten)]	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2/3/4 (je nach Resistenz) Levofloxacin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Meropenem bei ESBL Bildnern	0,75 g q24 - 0,5 g q12 4-8 g q8 2 g q8		B B B B B
		Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	0,9-1,2 g q8 0,6 g q12 Zielspiegel 40-60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen 4-8 g q8	1-4 Wochen i. v., gefolgt von 2-6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	B B B B B B
Posttrauma- tische Osteomyelitis	Mischinfektionen (häufig) Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Levofloxacin Cephalosporin Gruppe 2 Fosfomycin (als Kombinationspartner)	Ampic/Sul 3-6g q8, Amoxi/Clav 2,2-4,4 g q8 0,75 g q24 - 0,5 g q12 Cefuroxim 3 g q8 4-8 g q8		A B B B
		Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	0,9-1,2 g q8 0,6 g q12 Zielspiegel 40-60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen 4-8 g q8	1-4 Wochen i. v., gefolgt von 2-6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	B B B B B B
Posttrauma- tische Osteomyelitis	Mischinfektionen (häufig) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteroides</i> und andere Enterobacteriaceae Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cefepim, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam (bei V.a. <i>Pseudomonas</i>) Cephalosporin Gruppe 2 Moxifloxacin	Ampic/Sul 3-6 g q8, Amoxi/Clav 2,2-4,4 g q8 Cefepim 2 g q8, Ceftazidim 2 g q8 Pip/Taz 4,5-9 g q8		A A A C B
		Cefuroxim 3 g q8 0,4 g q24			

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Dosierung	Therapiedauer	EG
Sternnumsteo- myelitis	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 1/2 + Clindamycin oder Fosfomycin Flucloxacillin Bei MRSA/MRSE: Linezolid oder Daptomycin	Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8 Clinda 0,9–1,2 g q8, Fosfo 4–8 g q8 2–4 g q8 / 2 g q4		B B C
			0,6 g q12 10 mg/kg q24		B B
Bakterielle Arthritis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G Enterokokken Anaerobier Selten Enterobacteriaceae Salmonellen Gonokokken	Clindamycin Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Bei MRSA/MRSE: Daptomycin Teicoplanin Linezolid	0,9–1,2 g q8 Ampi/Sul 3–6 g q8, Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 Cefuroxim 3 g q8		B A A
			10 mg/kg q24 Zielspiegel 40–60 mg/ml 0,6 g q12		B B B
Fremdkörper- assoziierte Infektionen	Staphylokokken incl. KNS beta-hämolyisierende Streptokokken <i>Propionibacterium acnes</i> Selten Enterobacteriaceae	Akute periprothetische Infektionen: Ciprofloxacin/Levofloxacin/Moxifloxacin Daptomycin jeweils + Rifampicin <i>Chronische periprothetische Infektionen:</i> Aminopenicillin/BLI Cephalosporin 1/2 jeweils + Rifampicin gefolgt von Ciprofloxacin/Levofloxacin/ Moxifloxacin + Rifampicin Alternativ: Linezolid Monotherapie	0,5 g q12 / 1g q24 / 0,4 g q24 10 mg/kg q24 0,45 g q12	DAIR + 3–6 Monate Gesamttherapiedauer	B/A/A B A
			Ampi/Sul 3–6 g q8, Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8	Prothesenwechsel + 3 Monate Therapie, davon 4–6 Wochen	A A A
			0,5 g q12 / 1 g q24 / 0,4 g q24 + 0,45 g q12 0,6 g q12	6–8 Wochen Prothesenwechsel + 6 Wochen Therapie	B/A A C

LD: „loading dose“ – die erste Dosis, MD: „maintenance dose“ – Erhaltungsdosis, EG: Empfehlungsgrad, BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor, DAIR: debridement, antibiotics and implant retention, CRO: Ceftriaxon, CTX: Cefotaxim

Prävention von Wirbelkörperkompressionen abschätzen zu können.

Posttraumatische/postoperative Osteomyelitis

Diese entsteht posttraumatisch (durch direkte Kontamination während eines Traumas) oder postoperativ (intraoperativ). Hier ist ebenfalls in vielen Fällen *Staphylococcus aureus* das auslösende Pathogen, insbesondere bei der postoperativen Osteomyelitis. Häufig liegen jedoch auch Mischinfektionen mit Streptokokken, Enterobacteriaceae und Anaerobiern vor. Bei posttraumatischen Osteomyelitiden kann in einigen Fällen auch *Pseudomonas aeruginosa* als ursächlich erachtet werden.

Die Therapie muss möglichst frühzeitig in einem chirurgischen Débridement, der Entfernung etwaiger Fremdkörper mit Stabilisierung des Knochens und einer kalkulierten initialen Antibiotika-Behandlung bestehen. Das beim Débridement gewonnene Material sollte auf jeden Fall zur mikrobiologischen Aufarbeitung geschickt werden. Zur antimikrobiellen Therapie werden ein Aminopenicillin/BLI (i.v.), ein Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 (i.v.) oder Clindamycin empfohlen. Bei hohem Risiko für multiresistente Staphylokokken können Daptomycin, Linezolid, Teicoplanin oder ein hochdosiertes Cephalosporin der Gruppe 5 eingesetzt werden. Für letztere gibt es bislang jedoch wenig Erfahrungen; insbesondere stellt sich die Frage nach einer möglichen Resistenzentwicklung aufgrund der notwendigen langen Therapiedauer [14], [15]. Die Verwendung von Vancomycin kann wegen der geringen Knochenpenetration bei gleichzeitig limitierten maximalen Serumspiegeln aufgrund des nephrotoxischen Risikos nicht empfohlen werden. Rifampicin zeigt eine gute Penetration, sowohl in den Knochen als auch in Biofilme. Es ist somit grundsätzlich als zusätzliche Therapieoption geeignet. Der Einsatz sollte sich aber nach Möglichkeit auf die Behandlung von Fremdkörper-assoziierten Infektionen beschränken. Bei der Verwendung von Linezolid kann initial eine höhere Dosierung mit bis zu 3x 0,6 g oder eine „Frontloading“-Strategie mit 2x 1,2 g erwogen werden. Die zu erwartende höhere Wirksamkeit sollte jedoch streng gegen die möglichen Toxizitätseffekte abgewogen werden [16], [17], [18].

Die Kombination mit Fosfomycin während der ersten zwei Wochen der Therapie kann einen zusätzlichen Nutzen bringen. Wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Infektion durch grampositive Erreger vermutet wird, kann auch eine ambulante intravenöse Therapie mit einem langwirksamen Glykopeptid wie Dalbavancin oder Teicoplanin erwogen werden. Liegt eine vermutete oder bestätigte Infektion mit *P. aeruginosa* vor, sollte ein *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin (z.B. Ceftazidim oder Cefepim) oder Piperacillin/Tazobactam verwendet werden. Bei der chronischen Osteomyelitis müssen der infizierte Knochen und etwaige vorhandene Implantate entfernt werden. Hier sollte eine gezielte Antibiotika-Therapie erfolgen [19], [20].

Sternumosteomyelitis

Die Sternumosteomyelitis tritt im Allgemeinen postoperativ als Komplikation einer Sternotomie auf, sie kann jedoch selten auch hämatogen entstehen. Im Wesentlichen wird sie durch *Staphylococcus aureus* oder Koagulase-negative Staphylokokken, die nicht selten multiresistent sind, verursacht. Es gibt allerdings auch einzelne Berichte über pilzassoziierte sternale Infektionen [21], [22]. Die Antibiotika-Therapie erfolgt initial hochdosiert mit einem Isoxazolylpenicillin oder einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 in Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin. Bei Infektionen durch MRSA oder Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken, wie z.B. *Staphylococcus epidermidis*, wird der Einsatz von Daptomycin oder Linezolid empfohlen [23]. Auch hier ist die Verwendung eines hochdosierten Cephalosporins der Gruppe 5 erwägenswert, jedoch bislang kaum erprobt [14].

Bakterielle Arthritis

Wesentliche Ursache der bakteriellen Arthritis ist die iatrogene Infektion. Dabei ist hinsichtlich der Prognose die Frühinfektion von der Spätinfektion zu differenzieren. Die Erreger sind meist Staphylokokken oder beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und G. Andere Erreger wie Enterobacteriaceae und Gonokokken sind selten. Neben der unverzüglichen chirurgischen Therapie, auch zur Sicherung der Diagnose, wird eine ähnliche kalkulierte Antibiotika-Initialtherapie wie bei der postoperativen Osteomyelitis empfohlen. Ist der Erreger durch vorherige Punktion gesichert, kann bei den seltenen Infektionen durch Salmonellen oder Gonokokken die alleinige Antibiotika-Therapie als ausreichend erachtet werden.

Endoprothesen-/Fremdkörper-assoziierte Infektionen

60–70% der Endoprothesen-Infektionen entwickeln sich innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Implantation [24]. Dabei sind *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken die häufigsten Verursacher. Polymikrobielle Infektionen kommen in etwa 15% der Fälle vor. Grundsätzlich besteht nicht nur bei Endoprothesen, sondern bei jedwedem Fremdkörper ein hohes Risiko der Biofilmbildung, besonders bei Koagulase-negativen Staphylokokken, welche zu einem hohen Prozentsatz Resistenzen gegen multiple Antibiotikaklassen aufweisen [25]. *Propionibacterium acnes* wird vor allem in infizierten Schulterprothesen gefunden, dabei ist eine Kontamination der Kultur letztlich jedoch nur schwer auszuschließen [24].

Der Ausbau bzw. Wechsel nach radikalem chirurgischem Débridement und eine, idealerweise auf den Erreger abgestimmte, Antibiotika-Gabe in maximaler Dosierung sind

die Therapie der Wahl [26]. Explantierte Fremdkörper können zur Verbesserung der Sensitivität des Erregernachweises sonifiziert werden [27]. Dies kann auch bei primär aseptisch interpretierten Prothesenlockerungen zu einer Erregerdiagnostik führen [28]. Bei frühen Protheseninfektionen (innerhalb der ersten 2–4 Wochen), können bereits der Austausch entfernbarer Oberflächen und chirurgisches Débridement gefolgt von einer drei- bis sechsmo-natigen Therapie mit Biofilm-aktiven Substanzen (Rifampicin oder Hochdosis Daptomycin) zu einer Heilung führen („debridement, antibiotics, and implant retention [DAIR]“) [29], [30], [31], [32], [33]. Dabei zeigen Streptokokken-Infektionen eine größere Heilungstendenz als Infektionen mit *Staphylococcus aureus* [34]. Auch beim einzeitigen Implantataustausch sollte eine Biofilm-aktive Therapie über drei Monate verabreicht werden [35]. Nach der initialen vier- bis sechswöchigen intravenösen Therapie mit einem Aminopenicillin/BLI, einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 oder einem Glykopeptid, jeweils in Kombination mit Rifampicin, sollte die weitere orale Therapie mit Rifampicin in Kombination mit einem geeigneten Fluorchinolon (bevorzugt Levofloxacin oder Moxifloxacin) erfolgen, um eine Resistenzentwicklung gegen Rifampicin zu verhindern. Es gibt jedoch lediglich eine kleine randomisierte kontrollierte Studie zur Verwendung von Ciprofloxacin plus Rifampicin für Prothesenfrühinfektionen [36]. Die Fluorchinolone der Gruppe 3 (Levofloxacin) und Gruppe 4 (Moxifloxacin) sind aber vermutlich als dem Ciprofloxacin (Gruppe 2) überlegen anzusehen [36], [37]. Die korrekte Dosierung von Rifampicin ist nicht gänzlich unumstritten. Während vielfach eine Dosierung von 2x 0,3–0,45 g pro Tag empfohlen wird, gibt es auch pharmakokinetische Argumente für eine Dosierung von 1x 0,6 g [36], [38], [39]. Die Kombination von Daptomycin plus Rifampicin zeigte im Rattenmodell eine sehr gute Effizienz [40]. Fosfomycin hat im Tiermodell eine sehr gute Wirksamkeit in der Therapie von Implantat-assoziierten MRSA-Osteomyelitiden gezeigt, sollte jedoch aufgrund der raschen Resistenzentwicklung nicht als Monotherapie eingesetzt werden [7], [41], [42]. Linezolid wurde als Alternativtherapie für späte Protheseninfektionen diskutiert [43]. Heilungserfolge unter ausschließlicher konservativer Therapie sind sehr selten.

Anmerkungen

Dies ist das zehnte 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 (Tabelle 1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen): Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen ANSTATT Dalbavancin 1 g als erste Dosis,

dann 1x/Woche 0,5 g als Erhaltungsdosis oder 1,5 g jeden 15. Tag.

Interessenkonflikte

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

Literatur

- Podbielski A, Abele-Horn M, Bückler A, Devidé A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Part 1. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. Munich: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
- Podbielski A, Abele-Horn M, Bückler A, Devidé A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Part 2. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. Munich: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
- Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb;54(3):393-407. DOI: 10.1093/cid/cir842
- Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jan;6(1):a025437. DOI: 10.1101/cshperspect.a025437
- Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child*. 2003; 88(6):512-6. DOI: 10.1136/adc.88.6.512
- Fernandez-Valencia JE, Saban T, Cañedo T, Olay T. Fosfomycin in Osteomyelitis. *Chemotherapy*. 1976;22(2):121-34. DOI: 10.1159/000221921
- Poepl W, Lingscheid T, Bernitzky D, Schwarze UY, Donath O, Perkmann T, Kozakowski N, Plasenzotti R, Reznicek G, Burgmann H. Efficacy of fosfomycin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5111-6. DOI: 10.1128/AAC.02720-13
- Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, Foti G, Carpentieri MS, Cellesi C, Zanelli G, Cellini A, Girmenia C, De Lalla F, Maiello A, Maio P, Marranconi F, Sabbatani S, Pantaleoni M, Ghinelli F, Soranzo ML, Vigano P, Re T, Viale P, Scudeller L, Scaglione F, Vullo V. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J Chemother*. 2007 Aug;19(4):417-22. DOI: 10.1179/joc.2007.19.4.417

9. Betz M, Landelle C, Lipsky BA, Uçkay I. Letter to the editor concerning the review of Prof. Sheldon L. Kaplan "Recent lessons for the management of bone and joint infections" - Bacteriostatic or bactericidal agents in osteoarticular infections? *J Infect.* 2015 Jul;71(1):144-6. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.014
10. Scheffer D, Hofmann S, Pietsch M, Wenisch C. Infektionen in der Orthopädie und Traumatologie: Pathogenese und Therapie. *Orthopäde.* 2008;37(7):709-20. DOI: 10.1007/s00132-008-1301-x
11. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debarb A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015 Mar 7;385(9971):875-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 61233-2
12. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, Le Moal G, Godet C, Mulleman D, Azaïs I, Becq-Giraudon B, Choutet P. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):269-77. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.004
13. Rangaraj G, Cleveland KO, Gelfand MS. Comparative analysis of daptomycin and vancomycin in the treatment of vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin Pract.* 2014;22(4):219-22. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000116
14. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):89-96. DOI: 10.1111/jcpt.12030
15. Sanchez EH, Mendes RE, Sader HS, Allison GM. In vivo emergence of ceftaroline resistance during therapy for MRSA vertebral osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 06;71(6):1736-8. DOI: 10.1093/jac/dkw001
16. Lopez-Garcia B, Luque S, Roberts JA, Grau S. Pharmacokinetics and preliminary safety of high dose linezolid for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *J Infect.* 2015 Nov;71(5):604-7. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.007
17. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2034-42. DOI: 10.1093/jac/dks153
18. Tsuji BT, Bulitta JB, Brown T, Forrest A, Kelchlin PA, Holden PN, Peloquin CA, Skerlos L, Hanna D. Pharmacodynamics of early, high-dose linezolid against vancomycin-resistant enterococci with elevated MICs and pre-existing genetic mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Sep;67(9):2182-90. DOI: 10.1093/jac/dks201
19. García-Lechuz J, Bouza E. Treatment recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Jan;10(1):35-55. DOI: 10.1517/14656560802611766
20. Kaplan SL. Challenges in the Evaluation and Management of Bone and Joint Infections and the Role of New Antibiotics for Gram Positive Infections. In: Finn A, Curtis N, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children V.* New York: Springer; 2009. p. 111-20. (Advances in Experimental Medicine and Biology; 634). DOI: 10.1007/978-0-387-79838-7
21. Gabrielli E, Fothergill AW, Brescini L, Sutton DA, Marchionni E, Orsetti E, Staffolani S, Castelli P, Gesuita R, Barchiesi F. Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: a review of 310 reported cases. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6):559-65. DOI: 10.1111/1469-0691.12389
22. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, Brause B, Walsh TJ. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis.* 2012 Nov;55(10):1338-51. DOI: 10.1093/cid/cis660
23. Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Elert O, Leyh R. Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(4):200-4. DOI: 10.1055/s-2008-1038386
24. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):302-45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
25. Bogut A, Niedźwiadek J, Strzelec-Nowak D, Blacha J, Mazurkiewicz T, Marczyński W, Kozioł-Montewka M. Infectious prosthetic hip joint loosening: bacterial species involved in its aetiology and their antibiotic resistance profiles against antibiotics recommended for the therapy of implant-associated infections. *New Microbiol.* 2014 Apr;37(2):209-18.
26. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ.* 2009 May;338:b1773. DOI: 10.1136/bmj.b1773
27. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A. Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication. *J Orthop Res.* 2013 Nov;31(11):1700-3. DOI: 10.1002/jor.22419
28. Kempthorne JT, Ailabouni R, Raniga S, Hammer D, Hooper G. Occult Infection in Aseptic Joint Loosening and the Diagnostic Role of Implant Sonication. *Biomed Res Int.* 2015;2015:946215. DOI: 10.1155/2015/946215
29. Kazimoglu C, Yalcin N, Onvural B, Akcay S, Agus H. Debridement, antibiotics, irrigation, and retention (DAIR) of the prosthesis after hip hemiarthroplasty infections. Does it work? *Int J Artif Organs.* 2015 Aug;38(8):454-60. DOI: 10.5301/ijao.5000430
30. Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015 Sep;39(9):1785-91. DOI: 10.1007/s00264-015-2819-2
31. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Jakob M, Balmelli C, Schaefer DJ, Weisser M, Elzi L, Battegay M, Widmer AF. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):457.e1-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.004
32. Perrotet N, Steinrücken J, Chan M, Pannatier A, Borens O, Yusuf E, Trampuz A. Efficacy and safety of high-dose daptomycin (>6 mg/kg) for complicated bone and joint infections and implant-associated infections caused by Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Oct;46(4):480-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.06.009
33. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabo J, Ariza J. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5576-80. DOI: 10.1128/AAC.02681-14
34. Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, Zenelaj B, Suvà D, Peter R, Uçkay I. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop.* 2015 Mar;39(3):397-401. DOI: 10.1007/s00264-014-2510-z
35. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese: Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen [Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections]. *Chirurg.* 2015 Oct;86(10):925-34. DOI: 10.1007/s00104-015-0073-1

36. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998 May;279(19):1537-41. DOI: 10.1001/jama.279.19.1537
37. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
38. Fierer J. Dosing rifampin. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):161. DOI: 10.1093/cid/cit186
39. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Reply to Eisen and Denholm, Dauchy et al, Fierer, and Nguyen and Jones. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):162-4. DOI: 10.1093/cid/cit189
40. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Aug;46(2):189-95. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004
41. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, Veletzky L, Kussmann M, Plasenzotti R, Burgmann H. Daptomycin plus fosfomycin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):859-63. DOI: 10.1128/AAC.04246-14
42. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann SG. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6):1893-7. DOI: 10.1128/JCM.03484-13
43. Cobo J, Lora-Tamayo J, Euba G, Jover-Sáenz A, Palomino J, del Toro MD, Rodríguez-Pardo D, Riera M, Ariza J; Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 May;76(1):93-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.019

Korrespondenzadresse:

Dr. Mathias G. Vossen

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen & Tropenmedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
 matthias.vossen@meduniwien.ac.at

Bitte zitieren als

Vossen MG, Gattringer R, Thalhammer F, Militz M, Hisebeth G. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Knochen- und Gelenkinfektionen. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc10. DOI: 10.3205/id000054, URN: urn:nbn:de:0183-id0000540

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000054.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020**Copyright**

©2020 Vossen 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 parenteral initial treatment of bacterial infections: Bone and joint infections

Abstract

This is the 10th 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.

This chapter deals with bacterial Infections of bones, joints and prosthetic joints. One of the most pressing points is that after an initial empirical therapy a targeted antimicrobial which penetrates well to the point of infection and is tolerated well over the usually long duration of the therapy is chosen.

Mathias G. Vossen¹
Rainer Gattringer²
Florian Thalhammer³
Matthias Militz⁴
Gunnar Hischebeth⁵

- 1 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen & Tropenmedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, Vienna, Austria
- 2 Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Klinikum Wels Grieskirchen, Wels, Austria
- 3 Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria
- 4 Abteilung für Septische und Rekonstruktive Chirurgie, BG-Unfallklinik Murnau, Germany
- 5 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Germany

Introduction

Early diagnosis and adequate treatment are critical for progression and prognosis of bone and joint infections. These include radical surgical debridement, sequestrectomy or joint synovectomy, stabilization of fracture/pseudarthrosis and skin-soft tissue defect repair. Antibiotic treatment is indicated (Table 1).

If possible, attempts should be made to obtain sample material for microbiological processing. This is especially true in the case of chronic osteomyelitis, in which there is no acute need for action and thus diagnosis should be the top priority. The removal of sample material from the bone, preferably before the start of antimicrobial therapy or after an antibiotic break lasting at least 2 weeks, is considered standard clinical procedure. If, in the case of acute osteomyelitis, calculated initial treatment has been started, the change to targeted treatment should take place as soon as the pathogens have been identified and the results of sensitivity testing are available [1], [2].

Traditionally, initial high-dose parenteral treatment is recommended. Sequential therapy is possible if adequate drug levels can be ensured with oral medication. Based on the available studies, initial high-dose oral treatment with clindamycin or trimethoprim/sulfamethoxazole can be carried out in cases of chronic osteomyelitis [3]. Doxycycline and tigecycline have very different penetration depending on the type of infected bone and should therefore only be used in special cases. A combination of rifampicin with fusidic acid has been used for a long time without any issues but can lead to low levels of fusidic acid through induction of CYP3A4 and should be used with restraint until further notice due to the risk resistance induction [4]. In the first two weeks, additional administration of fosfomycin may be considered, regardless of the origin of osteomyelitis [5], [6], [7]. The possibilities, advantages and disadvantages of out-patient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) should be discussed with the patient [8].

With regard to the choice of therapeutic agent, there appears to be no difference regarding treatment success or recurrence rate between bacteriostatic and bactericidal antimicrobial agents due to the long duration of treatment which is necessary in any case [9].

Hematogenous osteomyelitis

In osteomyelitis, there is an infection of the medullary cavity, with a distinction made between a post-traumatic/post-operative origin and a hematogenous origin. The pathogen spectrum in the hematogenous form varies according to age. In adulthood, mono-infections are dominated by *Staphylococcus aureus*, streptococci or enterobacteria.

Depending on the expected pathogen and local resistance situation, calculated treatment is started with a group 2 or 3 cephalosporin in combination with clindamycin or an aminopenicillin/beta-lactamase inhibitor (BLI). For

staphylococcal infections, monotherapy with flucloxacillin or a group 1 cephalosporin is preferable. In principle, for flucloxacillin, as with all beta-lactams, continuous or more frequent dosing is preferable; however, experience shows that splitting the daily dose into 3 equal single doses ("q8" dosing) also results in adequate treatment success. In enterobacteria with resistance mechanisms, such as the formation of AmpC or extended spectrum beta-lactamases (ESBL), even a group 4 cephalosporin (only effective in case of infections by AmpC-producing pathogens) or a carbapenem must even be considered. The additional use of fosfomycin can be beneficial, especially in the first two weeks of treatment. As an alternative to beta-lactams, moxifloxacin can be used as monotherapy or a group 2 or 3 fluoroquinolone in combination with clindamycin.

Due to its high penetration into the bone, fusidic acid is also a good combination partner in the treatment of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis.

The combination of fosfomycin with a cephalosporin may be considered, especially in complicated cases (for instance severe spondylodiscitis) [10].

Spondylodiscitis

Spondylodiscitis is a particular form of hematogenous osteomyelitis. As the name implies, in this form not only the vertebral body itself is infected but also the disc. Here, too, Gram-positive cocci dominate as infectious agents, in particular *Staphylococcus aureus* (including MRSA). In cases where only the bone is affected, the disease is often associated with *Mycobacterium tuberculosis*. In normal cases, treatment duration of 6 weeks is sufficient [11], [12]. The choice of antimicrobial agents is the same as for hematogenous osteomyelitis, as the pathogen is usually unknown before treatment starts. In addition to multiple blood cultures, an attempt to isolate the pathogens should also be made using CT-assisted puncture. If the origin is unclear, a focus search should be carried out. It should be noted that – although this was only noted in a retrospective analysis – there is a significantly higher recurrence rate with vancomycin compared to daptomycin in MRSA spondylodiscitis [13]. In addition, an orthopedic or spinal surgery consultation should always be requested to assess the need for additional surgical restoration and/or fitting of a corset to prevent vertebral body compression.

Post-traumatic/post-operative osteomyelitis

This develops post-traumatically (through direct contamination during trauma) or post-operatively (intra-operatively). *Staphylococcus aureus* is also the underlying pathogen in many cases, especially in post-operative osteomyelitis. However, mixed infections with streptococci, Enterobacteriaceae and anaerobes are also common. In

Table 1: Recommendations for the calculated antibiotic treatment of bone and joint infections

Diagnosis	Bacterial pathogens	Initial therapy	Dosage	Duration of treatment	RG
Hematogenous osteomyelitis/spondylodiscitis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hemolytic streptococci group A, B, C, G	Flucloxacillin Cephalosporin group 1 + 2 Clindamycin Teicoplanin (APAT, MRSA) Dalbavancin (APAT, MRSA)	2–4 g q8 / 2 g q4 Cefazolin 2 g q8, cefuroxime 3 g q8 0.9–1.2 g q8 Target level 40–60 mg/ml Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks Ceftaroline 1.2g q8, ceftibiprole 0.5–1.0g q8 4–8 g q8	1–4 weeks i.v. followed by oral for 2–6 weeks (depending on the pathogen oral cephalosporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones) Altogether at least 8 weeks	A A B A B B B
	Gram-negative enterobacteria [<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. (rare)]	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin group 2 + 3 + 4 (depending on resistance) levofloxacin fosfomycin (as a combination partner) meropenem in ESBL formers	Ampi/sul 3–6 g q8, amoxi/clav 2.2–4.4 g q8 Cefuroxime 3 g q8, CTX 4 g q24, CTA 2–4 g q8 0.75 g q24 – 0.5 g q12		A B B
Post-operative osteomyelitis	Staphylococci Streptococci Enterococci	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	0.9–1.2 g q8 0.6 g q12 Target level 40–60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks 4–8 g q8	1–4 weeks i.v. followed by oral for 2–6 weeks (depending on the pathogen oral cephalosporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones)	B B B B B B
	Mixed infections (common) anaerobes	Fosfomycin (as combination partner) Aminopenicillin/BLI Levofloxacin Cephalosporin group 2 Fosfomycin (as combination partner)	Ampi/sul 3–6g q8, amoxi/Clav 2.2–4.4 g q8 0.75 g q25 – 0.5 g q12 Cefuroxime 3 g q8 4–8 g q8		A B B B
Post-traumatic osteomyelitis	Staphylococci (incl. CNS) Streptococci incl. peptostreptococci Enterococci	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	0.9–1.2 g q8 0.6 g q12 Target level 40–60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks 4–8 g q8	1–4 weeks i.v. followed by oral for 2–6 weeks (depending on the pathogen oral cephalosporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones)	B B B B B B
	Mixed infections (common) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacteroides and other Enterobacteriaceae Anaerobes	Fosfomycin (as combination partner) Aminopenicillin/BLI Cefepime, ceftazidime or piperacillin/tazobactam (especially with <i>Pseudomonas</i>) Cephalosporin group 2 Moxifloxacin	Ampi/sul 3–6g q8, amoxi/clav 2.2–4.4 g q8 Cefepime 2 g q8, ceftazidime 2 g q8 Pipi/taz 4.5–9.0 g q8 Cefuroxime 3 g q8 0.4 g q24		B A A C B

(Continued)

Table 1: Recommendations for the calculated antibiotic treatment of bone and joint infections

Diagnosis	Bacterial pathogens	Initial therapy	Dosage	Duration of treatment	RG
Hematogenous osteomyelitis/ spondylodiscitis	Staphylococcus aureus beta-hemolytic streptococci group A, B, C, G	Flucloxacillin Cephalosporins group 1 + 2 Clindamycin Teicoplanin (APAT, MRSA) Dalbavancin (APAT, MRSA)	2-4 g q8 / 2 g q4 Cefazolin 2 g q8, cefuroxime 3 g q8 0.9-1.2 g q8 Target level 40-60 mg/ml Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks Ceftaroline 1.2g q8, ceftibiprole 0.5-1.0g q8 4-8 g q8	1-4 weeks i.v. followed by oral for 2-6 weeks (depending on the pathogen oral cephalo- sporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones) Altogether at least 8 weeks	A A B A B B B
		Cephalosporins group 5 (MRSA) Fosfomycin (as combination partner) Aminopenicillin/BLI Cephalosporin group 2 + 3 + 4 (depending on resistance) levofloxacin Fosfomycin (as a combination partner) meropenem in ESBL formers	Amp/sul 3-6 g q8, amoxi/clav 2.2-4.4 g q8 Cefuroxime 3 g q8, CTX 4 g q24, CTA 2-4 g q8 0.75 g q24 - 0.5 g q12		A B B
Post-operative osteomyelitis	Staphylococci Streptococci Enterococci	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	0.9-1.2 g q8 0.6 g q12 Target level 40-60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks 4-8 g q8	1-4 weeks i.v. followed by oral for 2-6 weeks (depending on the pathogen oral cephalo- sporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones)	B B B B B B
		Fosfomycin (as combination partner) Aminopenicillin/BLI Levofloxacin Cephalosporin group 2 Fosfomycin (as combination partner)	Amp/sul 3-6g q8, amoxi/Clav 2.2-4.4 g q8 0.75 g q25 - 0.5 g q12 Cefuroxime 3 g q8 4-8 g q8		A B B B
Post-traumatic osteomyelitis	Staphylococci (incl. CNS) Streptococci incl. peptostreptococci Enterococci	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	0.9-1.2 g q8 0.6 g q12 Target level 40-60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks 4-8 g q8	1-4 weeks i.v. followed by oral for 2-6 weeks (depending on the pathogen oral cephalo- sporins group 1, amoxicillin/BLI, fucidin, fluoroquinolones)	B B B B B
		Fosfomycin (as combination partner) Aminopenicillin/BLI Cefepime, ceftazidime or piperacillin/tazobactam (especially with Pseudomonas) Cephalosporin group 2 Moxifloxacin	Amp/sul 3-6g q8, amoxi/clav 2.2-4.4 g q8 Cefepime 2 g q8, ceftazidime 2 g q8 Pipi/taz 4.5-9.0 g q8 Cefuroxime 3 g q8 0.4 g q24		B A A C B
Mixed infections (common) anaerobes	Mixed infections (common) anaerobes	Fosfomycin (as combination partner)	4-8 g q8		B
Mixed infections (common) anaerobes	Mixed infections (common) anaerobes	Fosfomycin (as combination partner)	4-8 g q8		B

some cases, *Pseudomonas aeruginosa* may also be considered the underlying cause in post-traumatic osteomyelitis.

Treatment must commence as early as possible in surgical debridement, the removal of any foreign bodies with bone stabilization and calculated initial antibiotic treatment. In any case the material obtained during debridement should be sent for microbiological analysis. For antimicrobial treatment, aminopenicillin/BLI (i.v.), a cephalosporin of group 2 or 3 (i.v.) or clindamycin are recommended. Where there is high risk of multidrug-resistant staphylococci, daptomycin, linezolid, teicoplanin or a high-dose cephalosporin of group 5 can be used. For the latter, however, there is little experience so far; there is in particular a question of possible resistance development due to the necessarily long duration of treatment [14], [15]. The use of vancomycin cannot be recommended because of its low bone penetration and simultaneously limited maximum serum levels due to the nephrotoxic risk. Rifampicin shows good penetration, both in the bones and in biofilms. It is therefore generally suitable as an additional treatment option. However, its use should be limited as far as possible to the treatment of foreign body-associated infections. When using linezolid, initially a higher dosage of up to 3x 0.6 g or a front-loading strategy of 2x 1.2 g can be considered. However, the expected higher efficacy should be weighed carefully against its potentially toxic effects [16], [17], [18].

Combination with fosfomycin during the first two weeks of treatment can bring added benefits. If Gram-positive pathogens are strongly suspected, out-patient intravenous treatment with a long acting glycopeptide such as dalbavancin or teicoplanin may also be considered. If there is a suspected or confirmed infection with *P. aeruginosa*, a *Pseudomonas*-effective cephalosporin (for example ceftazidime or cefepime) or piperacillin/tazobactam should be used.

In chronic osteomyelitis, the infected bone and any existing implants must be removed. Targeted antibiotic treatment should be carried out [19], [20].

Sternal osteomyelitis

Sternal osteomyelitis generally occurs post-operatively as a complication of a sternotomy but occasionally it can have a hematogenous origin. In essence, it is caused by *Staphylococcus aureus* or coagulase-negative staphylococci, which are often multiresistant. However, there are also individual reports of fungal-associated sternal infections [21], [22]. Antibiotic treatment is initially high-dose with an isoxazolylpenicillin or a cephalosporin of group 1 or 2 in combination with clindamycin or fosfomycin. For infections with MRSA or methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, such as *Staphylococcus epidermidis*, the use of daptomycin or linezolid is recommended [23]. Again, the use of a high-dose cephalosporin of group 5 is worth considering but so far this has hardly been tested [14].

Bacterial arthritis

The main cause of bacterial arthritis is iatrogenic infection. With regard to the prognosis, early infection should be differentiated from late infection. The pathogens are usually staphylococci or beta-hemolytic streptococci of groups A, B, C and G. Other pathogens such as Enterobacteriaceae and gonococci are rare. In addition to immediate surgical treatment, also with confirmation of diagnosis, calculated initial antibiotic treatment similar to that of post-operative osteomyelitis is recommended. If the pathogen is confirmed through a preceding puncture, treatment with antibiotics only may be considered sufficient for rare infections caused by salmonella or gonococci.

Endoprosthesis/foreign body-associated infections

60–70% of endoprosthesis infections develop within the first two years following implantation [24]. *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci are the most common causes. Polymicrobial infections occur in about 15% of cases. Basically, there is a high risk of biofilm formation not only in endoprostheses but in any foreign body, especially of coagulase-negative staphylococci a high proportion of whom show resistance to multiple classes of antibiotics [25]. *Propionibacterium acnes* is found mainly in infected shoulder prostheses but it is ultimately difficult to rule out culture contamination [24]. Expansion or changes after radical surgical debridement and, ideally targeting specific pathogens, treatment with maximally high doses of antibiotics are the treatment of choice [26]. Extracted foreign bodies can be treated with ultrasound to improve the sensitivity of pathogen detection [27]. This can lead to pathogen diagnosis even in prosthesis loosening primarily interpreted as aseptic [28]. In early prosthesis infections (within the first 2[–4] weeks), even replacement of removable surfaces and surgical debridement followed by three to six months of biofilm-active drug treatment (rifampicin or high-dose daptomycin) may result in healing (“debridement, antibiotics, and implant retention [DAIR]”) [29], [30], [31], [32], [33]. Streptococcal infections show a greater tendency for healing than infections with *Staphylococcus aureus* [34]. Even in single-stage implant replacement, biofilm-active treatment should be administered over three months [35]. Following initial four to six-week intravenous treatment with an aminopenicillin/BLI, a group 1 or 2 cephalosporin or a glycopeptide, each in combination with rifampicin, further oral treatment should be carried out with rifampicin in combination with a suitable fluoroquinolone (preferably levofloxacin or moxifloxacin) to prevent development of resistance to rifampicin. However, there is only one study about a small randomized controlled trial on the use of ciprofloxacin plus rifampicin for early prosthesis infections [36]. Nonetheless, group 3 fluoroquinolones (levofloxacin) and group 4

(moxifloxacin) should probably be considered superior to ciprofloxacin (group 2) [36], [37]. The correct dosage of rifampicin is uncontroversial. While often a dosage of 2x 0.3–0.45 g per day is recommended, there are also pharmacokinetic arguments for a dosage of 1x 0.6 g [36], [38], [39]. The combination of daptomycin plus rifampicin showed very good efficiency in tests with rats [40]. Fosfomycin has shown very good efficacy in the treatment of implant-associated MRSA osteomyelitis in animal tests but should not be used as monotherapy due to the rapid development of resistance [7], [41], [42]. Linezolid was discussed as an alternative treatment for late prosthesis infections [43]. Healing rates under exclusively conservative treatment are very low.

Notes

This is the tenth 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 (Table 1: Recommendations for the calculated antibiotic therapy of bone and joint infections): dalbavancin 1.5 g on day 1 and day 8, sufficient for 8 weeks INSTEAD OF dalbavancin 1 g as first dose, then 0.5 g once per week as a maintenance dose or 1.5 g every 15 days.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Podbielski A, Abele-Horn M, Bücken A, Devide A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Part 1. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. Munich: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
- Podbielski A, Abele-Horn M, Bücken A, Devide A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Part 2. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. Munich: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
- Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb;54(3):393-407. DOI: 10.1093/cid/cir842
- Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jan;6(1):a025437. DOI: 10.1101/cshperspect.a025437
- Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child*. 2003; 88(6):512-6. DOI: 10.1136/adc.88.6.512
- Fernandez-Valencia JE, Saban T, Cañedo T, Olay T. Fosfomycin in Osteomyelitis. *Chemotherapy*. 1976;22(2):121-34. DOI: 10.1159/000221921
- Poepll W, Lingscheid T, Bernitzky D, Schwarze UY, Donath O, Perkmann T, Kozakowski N, Plasenzotti R, Reznicek G, Burgmann H. Efficacy of fosfomycin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5111-6. DOI: 10.1128/AAC.02720-13
- Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, Foti G, Carpentieri MS, Cellesi C, Zanelli G, Cellini A, Girmenia C, De Lalla F, Maiello A, Maio P, Marranconi F, Sabbatani S, Pantaleoni M, Ghinelli F, Soranzo ML, Viganò P, Re T, Viale P, Scudeller L, Scaglione F, Vullo V. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an Italian multicenter study. *J Chemother*. 2007 Aug;19(4):417-22. DOI: 10.1179/joc.2007.19.4.417
- Betz M, Landelle C, Lipsky BA, Uçkay I. Letter to the editor concerning the review of Prof. Sheldon L. Kaplan “Recent lessons for the management of bone and joint infections” - Bacteriostatic or bactericidal agents in osteoarticular infections? *J Infect*. 2015 Jul;71(1):144-6. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.014
- Scheffer D, Hofmann S, Pietsch M, Wenisch C. Infektionen in der Orthopädie und Traumatologie: Pathogenese und Therapie. *Orthopäde*. 2008;37(7):709-20. DOI: 10.1007/s00132-008-1301-x
- Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debarb A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):875-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 61233-2
- Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, Le Moal G, Godet C, Mulleman D, Azaïs I, Becq-Giraudon B, Choutet P. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Apr;36(5):269-77. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.004

13. Rangaraj G, Cleveland KO, Gelfand MS. Comparative analysis of daptomycin and vancomycin in the treatment of vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin Pract.* 2014;22(4):219-22. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000116
14. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):89-96. DOI: 10.1111/jcpt.12030
15. Sanchez EH, Mendes RE, Sader HS, Allison GM. In vivo emergence of ceftaroline resistance during therapy for MRSA vertebral osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 06;71(6):1736-8. DOI: 10.1093/jac/dkw001
16. Lopez-Garcia B, Luque S, Roberts JA, Grau S. Pharmacokinetics and preliminary safety of high dose linezolid for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *J Infect.* 2015 Nov;71(5):604-7. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.007
17. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2034-42. DOI: 10.1093/jac/dks153
18. Tsuji BT, Bulitta JB, Brown T, Forrest A, Kelchlin PA, Holden PN, Peloquin CA, Skerlos L, Hanna D. Pharmacodynamics of early, high-dose linezolid against vancomycin-resistant enterococci with elevated MICs and pre-existing genetic mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Sep;67(9):2182-90. DOI: 10.1093/jac/dks201
19. García-Lechuz J, Bouza E. Treatment recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Jan;10(1):35-55. DOI: 10.1517/14656560802611766
20. Kaplan SL. Challenges in the Evaluation and Management of Bone and Joint Infections and the Role of New Antibiotics for Gram Positive Infections. In: Finn A, Curtis N, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children V.* New York: Springer; 2009. p. 111-20. (Advances in Experimental Medicine and Biology; 634). DOI: 10.1007/978-0-387-79838-7
21. Gabrielli E, Fothergill AW, Brescini L, Sutton DA, Marchionni E, Orsetti E, Staffolani S, Castelli P, Gesuita R, Barchiesi F. Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: a review of 310 reported cases. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6):559-65. DOI: 10.1111/1469-0691.12389
22. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, Brause B, Walsh TJ. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis.* 2012 Nov;55(10):1338-51. DOI: 10.1093/cid/cis660
23. Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Elert O, Leyh R. Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(4):200-4. DOI: 10.1055/s-2008-1038386
24. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):302-45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
25. Bogut A, Niedźwiadek J, Strzelec-Nowak D, Błacha J, Mazurkiewicz T, Marczyński W, Koziol-Montewka M. Infectious prosthetic hip joint loosening: bacterial species involved in its aetiology and their antibiotic resistance profiles against antibiotics recommended for the therapy of implant-associated infections. *New Microbiol.* 2014 Apr;37(2):209-18.
26. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ.* 2009 May;338:b1773. DOI: 10.1136/bmj.b1773
27. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A. Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication. *J Orthop Res.* 2013 Nov;31(11):1700-3. DOI: 10.1002/jor.22419
28. Kempthorne JT, Ailabouni R, Raniga S, Hammer D, Hooper G. Occult Infection in Aseptic Joint Loosening and the Diagnostic Role of Implant Sonication. *Biomed Res Int.* 2015;2015:946215. DOI: 10.1155/2015/946215
29. Kazimoglu C, Yalcin N, Onvural B, Akcay S, Agus H. Debridement, antibiotics, irrigation, and retention (DAIR) of the prosthesis after hip hemiarthroplasty infections. Does it work? *Int J Artif Organs.* 2015 Aug;38(8):454-60. DOI: 10.5301/ijao.5000430
30. Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilahti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015 Sep;39(9):1785-91. DOI: 10.1007/s00264-015-2819-2
31. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Jakob M, Balmelli C, Schaefer DJ, Weisser M, Elzi L, Battegay M, Widmer AF. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):457.e1-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.004
32. Perrotet N, Steinrücken J, Chan M, Pannatier A, Borens O, Yusuf E, Trampuz A. Efficacy and safety of high-dose daptomycin (>6 mg/kg) for complicated bone and joint infections and implant-associated infections caused by Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Oct;46(4):480-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.06.009
33. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabo J, Ariza J. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5576-80. DOI: 10.1128/AAC.02681-14
34. Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, Zenelaj B, Suvà D, Peter R, Uçkay I. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop.* 2015 Mar;39(3):397-401. DOI: 10.1007/s00264-014-2510-z
35. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese: Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen [Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections]. *Chirurg.* 2015 Oct;86(10):925-34. DOI: 10.1007/s00104-015-0073-1
36. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998 May;279(19):1537-41. DOI: 10.1001/jama.279.19.1537
37. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004 Oct;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
38. Fierer J. Dosing rifampin. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(1):161. DOI: 10.1093/cid/cit186
39. Osmon DR, Barbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Reply to Eisen and Denholm, Dauchy et al, Fierer, and Nguyen and Jones. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(1):162-4. DOI: 10.1093/cid/cit189
40. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Aug;46(2):189-95. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004

41. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, Veletzky L, Kussmann M, Plasenzotti R, Burgmann H. Daptomycin plus fosfomycin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):859-63. DOI: 10.1128/AAC.04246-14
42. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann SG. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6):1893-7. DOI: 10.1128/JCM.03484-13
43. Cobo J, Lora-Tamayo J, Euba G, Jover-Sáenz A, Palomino J, del Toro MD, Rodríguez-Pardo D, Riera M, Ariza J; Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 May;76(1):93-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.019

Corresponding author:

Dr. Mathias G. Vossen
Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für
Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen &
Tropenmedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien,
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Austria
matthias.vossen@meduniwien.ac.at

Please cite as

Vossen MG, Gattringer R, Thalhammer F, Militz M, Hischebeth G.
*Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Knochen-
und Gelenkinfektionen. GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc10.
DOI: 10.3205/id000054, URN: urn:nbn:de:0183-id0000540

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000054.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Vossen 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/>.