

A bőr- és lágyrész-infekciók antibiotikum-kezelése

A légúti fluorokinolonok helye a terápiában

Magyar Tamás

ANTIBIOTIC TREATMENT OF SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS – THE USE OF RESPIRATORY FLUOROQUINOLONS

A szerző ismerteti a bőr- és lágyrész-infekciók felosztását, besorolását, a súlyossági fokozatokat, valamint a leggyakoribb kórokozókat. Figyelembe véve az antibakteriális, farmakokinetikai tulajdonságokat és a mellékhatásokat is, sorra veszi a javasolható antibiotikumokat. Egy – eddig szinte kizárólag csak légúti infekciókban alkalmazott – antibiotikum (levofloxacin) alkalmazásának lehetőségére hívja fel a figyelmet. Amennyiben az infekció a megszokottnál súlyosabb, és a beteg hospitalizációja levofloxacin adásával elkerülhető, az alapellátásban dolgozó orvosok is rendelhetik ebben az indikációban ezt a szert. Az irodalmi adatok és a szerző saját tapasztalatai szerint a levofloxacinnak kiemelt szerepe lehet az alap- és a szakellátásban a bőr- és lágyrész-infekciók kezelésében.

The paper reviews the classification and grading of skin and soft tissue infections and their most common pathogens. The recommended antibiotics are itemized taking into account their antibacterial and pharmacokinetic properties and side effects. The use of levofloxacin, an antibiotic that have so far been almost exclusively given in respiratory tract infections, is noted as a new therapeutic option. In unusually severe infections hospitalisation of the patient can be avoided since levofloxacin can also be prescribed by general practitioners. Both published data and the author's own experience suggest that levofloxacin may gain a prominent role in the treatment of skin and soft tissue infections both in primary and specialist care.

bőr, lágy rész, infekció, levofloxacin, légúti fluorokinolon, új indikáció

infection, skin and soft tissue, levofloxacin, respiratory fluoroquinolone, new indication

dr. Magyar Tamás (levelezési cím/correspondence): Péterfy Sándor Utcai Kórház A Belgyógyászati és Onkológiai Osztálya/Péterfy Hospital, "A" Department of Internal Medicine and Oncology; H-1076 Budapest, Péterfy S. u. 16–20.

Érkezett: 2006. március 30. Elfogadva: 2006. június 14.

A statisztikai adatok szerint az utóbbi évtizedekben a bőr- és lágyrész-fertőzések gyakorisága számos ok miatt jelentősen növekedett:

– egyre több a háztartási baleset, a hobbitevékenységéből származó bőrsérülés, az állati harapást követő infekció; a sporttal vagy természetjárással, mezőgazdasági munkával, ipari tevékenységgel kapcsolatba hozható sérülések is gyakoribbak;

– a mind nagyobb számban élő veszélyeztetett betegek – például: diabeteses, érszűkületes, immunszupprimált, vese-, máj-, malignus betegségben szenvedők –

bőrsérülései, illetve az egyre magasabb életkor ellenére szerencsére aktívan tevékenykedő, de „sérülékenyebb” embertársaink infekcióinak száma is egyre több.

Az enyhébb bőr- és lágyrész-fertőzések egy része magától, „házi kezelésre” is gyógyul, azonban súlyosabb esetekben orvosi beavatkozás – sebészeti ellátás, antibiotikum-terápia – nélkül progresszió, mélybe terjedő súlyos infekció is kialakulhat, amely akár a végtagot vagy az életet is veszélyeztető generalizált fertőzést, sepsist okozhat (1, 2).

1. TÁBLÁZAT

A bőr különböző rétegeiben infekció hatására létrejövő klinikai entitások

A kültakaró rétegei	Infektív kórképek
Epidermis	erysipelas, impetigo, folliculitis
Dermis	ecthyma, furunculosis, cellulitis
Superficialis fascia, subcutan zsír (erek, idegek), mély fascia	cellulitis, nekrotizáló fascitis
Izom	myonecrosis

Az optimális antibiotikum kiválasztása nem egyszerű, figyelembe véve a kórkép sokszínűségét, az infekciót okozó baktériumok széles spektrumát, rezisztenciájukat, és még számos további szempontot, amely befolyásolja az antibiotikum-választást. Ez utóbbiak közül a legfontosabbak:

- a biológiai elérhetőség,
- a hatóanyag szöveti szintje,
- a mellékhatások gyakorisága, súlyossága,
- a beteg compliance-a,
- a szekvenciális terápia lehetősége (kezdeti parenterális adagolás után jó biológiai elérhetőségű, jól felszívódó antibiotikum per os adása).

Napjainkban a bőr- és lágyrész-infekciók kezelésére számos hatékony antibiotikummal rendelkezünk, de mégsem állíthatjuk, hogy ezek minden terápiás igényt kielégítenének. Ezért, ha egy új antibiotikum alkalmazási javaslata, illetve a klinikai vizsgálatok eredményei lehetővé vagy indokoltá teszik az adott antibiotikum alkalmazását a bőr- vagy lágyrész-infekciók kezelésében, akkor javasolt ezzel az antibiotikummal bővíteni a terápiás fegyvertárat (3, 4).

Az antibiotikum-választás bővítésének lehetőségei között az egyik legújabb antibiotikum a levofloxacin; az elmúlt három-négy évben ezt mint légúti fluorokinolont ismertük meg. Váratlannak tűnhet ennek az antibiotikumnak egy egészen más típusú infekcióban való alkalmazása, de az eddigi terápiás indikáción túl a levofloxacin valóban hatékonyan alkalmazható ebben az indikációs körben is (5, 6). A kérdés: Kinek, mikor, miért javasolt levofloxacin adása bőr- vagy lágyrész-infekciókban (7)? Erre a klinikai vizsgálatok eredményei, az infektológiai, farmakokinetikai szempontok adnak választ. Természetesen nem minden bőr- és lágyrész-infekcióban ajánlott levofloxacin adni, mert a bőr- és lágyrész-fertőzések klinikai megjelenési formája rendkívül széles, a „self-limited” lokalizált gyulladástól kezdve a rapidan kifejlődő súlyos, a végtagot – vagy akár az életet – veszélyeztető toxikus, nekrotizáló folyamattá. Ezért az adott infekcióban az antibiotikum-választáshoz ismerni kell:

- az infekció típusát, súlyosságát,
- az infekció leggyakoribb kórokozóit, rezisztenciájukat,
- a választható antibiotikumok antibakteriális spekt-

rumát, farmakokinetikai, illetve farmakodinámiás tulajdonságait,

- a beteg compliance-át.

Az alábbiakban ismertetem a bőr- és lágyrész-infekciók felosztását és a kezelésnél szóba jövő antibiotikum kiválasztásának szempontjait.

A bőr-, lágyrész-infekciók felosztása, besorolása

Az infekció széles klinikai megjelenési formájának megfelelően többféle besorolás, beosztás is ismert (1, 2). Ezek közül a terápiás beavatkozásokat, a választandó antibiotikumokat leginkább befolyásoló beosztást ismertetem; e szerint a bőr- és lágyrész-infekciókat nem nekrotizáló és nekrotizáló csoportként osztályozzák, és a nem nekrotizáló eseteket nem komplikált és komplikált osztályba sorolják be. Ez a felosztás figyelembe veszi a bőr régióinak érintettségét, a legvalószínűbb kórokozókat és a választandó antibiotikumokat, illetve az egyéb, elsősorban sebészeti beavatkozások indikációit.

Infekció esetén a bőr régióinak érintettségét az 1. táblázat, a klinikai kórképeket és a leggyakoribb kórokozókat a 2. és a 3. táblázat tartalmazza.

Antibiotikum-választás

Az alábbiakban ismertetem a bőr- és lágyrész-infekciók kezelésében alkalmazott antibiotikumok jellemzőit, valamint azokat a szempontokat, amelyeket a gyógyszer kiválasztásánál figyelembe kell venni. Ezt követően sorra veszem, hogy az eddig alkalmazott hatóanyagokhoz képest milyen új lehetőséget adhat a levofloxacin a bőr- és lágyrész-infekciók kezelésében, elsősorban a nem nekrotizáló, de komplikált, illetve a nosocomialis fertőzések kezelésében.

A kristályos (benzyl-) *penicillin* és származékai (penamecillin, phenoxymethylpenicillin) továbbra is az elsőként választandó antibiotikumok a biztosan *Streptococcus (S.) pyogenes* okozta – monobakteriális – bőr- és lágyrész-infekciókban (például a nem súlyos erysipelasban), mert a *S. pyogenes* jelenleg is 100%-ban penicillinérzékeny. A minimális napi dózist (4–6 millió E) ma már az új kissereléseknek köszönhetően per os adással is elérhetjük. *S. pyogenes* okozta súlyos nekrotizáló fascitisben, toxikus sokk szindrómában a napi javasolt dózis 12–16 millió egység parenteralisan. Olyan infekciókban, ahol *S. pyogenes* mellett más baktériumok – *Staphylococcus aureus*, Gram-negatív kórokozók, anaerobok – kóroki szerepével is számolni kell (kevert baktériumflóra), a penicillin általában nem fedi le teljesen a bakteriális flórát. Ezért nagy dóziszú penicillin adása ellenére sem ritka a terápiás kudarc, mert a *Staphylococcus* közel 100%-a penicillinrezisztens, és 100%-os a rezisztencia a Gram-negatív aerobok (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. stb.) és számos anaerob (*B. fragilis* stb.) esetében is. Az utóbbi évtizedek-

2. TÁBLÁZAT

A nem nekrotizáló bőr- és lágyrész-infekciók típusai és a leggyakoribb kórokozók

Erysipelas	<i>S. pyogenes, S. aureus</i>
Cellulitis	<i>S. pyogenes, S. aureus, H. influenzae, P. multocida, Enterobacteriaceae spp., Aeromonas spp.</i>
Impetigo	<i>S. pyogenes, S. aureus</i>
Ecthyma	<i>S. aureus, S. pyogenes, P. aeruginosa</i>
Furunculus	<i>S. aureus</i>
Carbunculus	<i>S. aureus</i>
Folliculitis	<i>S. aureus, P. aeruginosa</i>
Bőr- és lágyrész-abscessus	<i>S. aureus</i>
Harapás okozta infekció	* <i>Streptococcus spp., S. aureus, Eikenella corrodens, Pasteurella multocida, Capnocytophaga canimorum</i> , anaerobok
Diabetesez beteg lábinfekciója*	<i>S. aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae spp.</i> (például <i>E. coli</i>), koaguláznegatív <i>Staphylococcus spp.</i> , anaerobok
Sebészeti beavatkozás utáni sebinfekciók* (nosocomialis!)	<i>S. aureus</i> , koaguláznegatív <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i> (például <i>E. coli</i>), anaerobok, <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp., P. aeruginosa</i>
Decubitus okozta infekciók* (többnyire nosocomialis!)	<i>S. aureus</i> , koaguláznegatív <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae spp., P. aeruginosa</i> , anaerobok

*Komplikált infekciók

Bármelyik a fentiek közül súlyos alapbetegség vagy elhanyagolt állapot, illetve inadekvát kezelés miatt nekrotizáló folyamatot okozhat, és toxikus, szepतिकus sokkal járó állapotot idézhet elő

ben csökkent a penicillin hatékonysága a Gram-pozitív anaerobok (*Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Prevotella spp., Clostridium spp.*) ellen is, ezért a bőr- és lágyrész-infekciók kezelésében lényegesen szűkült, korlátozottabbá vált az indikációja. A fentiek érvényesek az *ampicillinre* és az *amoxicillinre* is, bár ezek a Gram-negatívak ellen közepes hatékonysággal rendelkeznek, és az amoxicillin felszívódása optimális.

Penicillinázenzimet termelő *Staphylococcusok*ra hatékony per os penicillin (oxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, nafcillin stb.) Magyarországon nem érhető el. Ezért is értékelődtek fel a β -laktamáz-inhibitor kombinációk, illetve a β -laktamáz-stabil cefalosporinok.

Az enyhe-középsúlyos bőr-, lágyrész-infekciókban (például: diabetesez láb) a Gram-pozitív kórokozók dominanciáját figyelembe véve jelenleg is választható az első generációs cefalosporinok közül a *cefalexin*: jól szívódik fel, hatékony a *Streptococcusok*ra és az oxacillinérzékeny *Staphylococcusok*ra. Hátránya, hogy csak mérsékelten hatékony a Gram-negatív kórokozókra, és hatástalan az anaerobokra. Alkalmazását korlátozza a rövid felezési idő miatti naponta négyszeri adagolás, és az ezzel járó rossz beteg-compliance.

A szakirodalomban szintén gyakran javasolt, ugyancsak I. generációs cefazolin csak parenteralisan adható; a II. generációs cefalosporinok per os adása során elért hatékonyságáról kevés közlemény számol be.

3. TÁBLÁZAT

A nekrotizáló bőr- és lágyrész-infekciók típusai és a leggyakoribb kórokozók

Kórkép	Kórokozó
Gázgangraena	<i>Clostridium spp.</i>
I. típusú polimikrobiális nekrotizáló fascitis	kevert aerob és anaerob baktériumok
II. típusú (<i>Streptococcus</i> okozta) nekrotizáló fascitis	<i>S. pyogenes</i>
Progresszív, szinergén bakteriális eredetű gangraena (Meleney's gangraena)	microaerophil <i>Streptococcus</i> plusz <i>S. aureus</i>
<i>Clostridium</i> okozta cellulitis	<i>C. perfringens</i>
Nem <i>Clostridium</i> okozta cellulitis	kevert aerobok és anaerobok

A III. generációs *ceftriaxon* antibakteriális spektruma a Gram-pozitívak mellett a Gram-negatívakat is lefedi, de hatástalan a *Pseudomonas aeruginosára* és az anaerobokra. Csak parenteralisan adható, ezért indikációja csak a ceftriaxonérzékeny kórokozók okozta súlyos infekció. Alkalmazásának előnye, hogy elégséges naponta egyszer adagolni, gyakran clindamycinnel kombinálva.

A β -laktamáz-inhibitor kombinációk hatékonyak a bőr- és lágyrész-infekciót okozó leggyakoribb aerob és anaerob Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók ellen, és ebből a csoportból a (csak parenteralisan adható) piperacillin-tazobactam súlyos, életveszélyes infekcióban (például: Fournier-gangraena esetén) – még a

4. TÁBLÁZAT

A levofloxacin hatékonysága a leggyakoribb kórokozókkal szemben

Kórokozó	Levofloxacin MIC 90% (mg/l)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (oxacillinérzékeny)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,0
Enterobacteriaceae spp.	0,003–8
Anaerobok	0,39–8

Pseudomonas aeruginosa ellen is – az egyik elsőként választandó antibiotikum. Alkalmazásának korlátja, hogy orálisan csak kisebb dózis vihető be, mint parenterálisan, illetve gyakori a gastrointestinalis mellékhatás. Mint minden β -laktám típusú antibiotikumnál, a fluorokinolonokhoz képest kisebb a koncentrációjuk a bőrben és a légyszövetekben.

A *clindamycint* kiterjedten alkalmazzák bőr- és légyszövet-infekciókban, tekintettel jó *Streptococcus* és *Staphylococcus* elleni hatékonyságára, valamint magas szöveti szintjére. Alkalmazását korlátozza, hogy Gram-negatív kórokozókra hatástalan, illetve orálisan csak kevesebbet lehet adni (maximum 1200 mg/nap) a parenterálisan javasolt dózissal (általában 1800–2400 mg/nap).

A *ciprofloxacin* jelenleg kiemelt szerepe van egyes bőr-, légyszövet-infekciókban, például diabéteses láb fertőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy hatástalan a *Streptococcus pyogenes* és az anaerobok ellen. A *Pseudomonas (P.) aeruginosa* érzékenysége (például diabéteses láb esetén) 60-70%-os. Előnye, hogy orálisan adva is magas szöveti szintet ér el és dóziszskalációra is lehetőség van.

Az *ofloxacin* hatékonysága – a *P. aeruginosát* leszámítva – közel azonos a *ciprofloxacin*éval.

A *makrolid* ebben a körképben csak a penicillin adásának indikációiban, elsősorban penicillinallergiás betegeknél alkalmazzuk. A csoporton belül az *azitromycint* egyedülálló farmakokinetikai tulajdonságai miatt az egyik első választandó szernek tekinthetjük. Alkalmazásuk korlátai a *Streptococcus pyogenes* egyre növekvő makrolidrezisztenciája, valamint az anaerobok elleni mérsékelt aktivitásuk.

A *trimetoprim/szulfonamid* kombinációk adása a növekvő bakteriális rezisztencia, a mellékhatások gyakorisága miatt visszaszorult, akárcsak a tetracyclineké.

Életveszélyes infekciókban, elsősorban *P. aeruginosa* okozta esetekben indokolt lehet *imipenem*, *meropenem*,

piperacillin-tazobactam adása, mert ezek anaerobokra is hatékonyak; csak parenterálisan adhatók, terápiai költségük magas.

Speciális, de ma már nem ritka kórokozók – MRSA, MRSSp., *Enterococcus* spp. – esetén *vancomycin*, *teicoplanin*, *linezolid* adása indokolt, de ezek alkalmazása is költséges.

A *levofloxacin* a korábban alkalmazott antibiotikumokhoz képest számos új lehetőséget biztosít a bőr- és légyszövet-infekciók kezelésében (8). Bár a III.-IV. generációs fluorokinolonokat a „légúti” fluorokinolonok jelzővel determinálták, de legtöbbjük – így a *levofloxacin* mellett a *gatifloxacin*, a *gemifloxacin* – számos országban bőr- és légyszövet-infekciók kezelésére is törzskönyvezték, bár Magyarországon ezek közül egyet sem. A *levofloxacin* bőr- és légyszövet-infekcióban történő hazai törzskönyvezése után a *moxifloxacin* is törzskönyvezték ebben az indikációban, de csak jelentős megszorításokkal: komplikált bőr- és légyszövet-fertőzések esetén – amelyek kezdetben intravénás kezelést igényelnek – a kórházban elkezdett intravénás terápiát lehet per os *moxifloxacin*nal folytatni a járóbeteg-ellátásban (9). A *levofloxacin* orális formában korlátozás nélkül rendelhető. További előnyei az egyéb csoportba tartozó antibiotikumokkal, valamint a más fluorokinolonokkal szemben a következők: antibakteriálisan hatékony a Gram-pozitív baktériumok – *Streptococcus*ok, *Staphylococcus*ok – és a leggyakoribb Gram-negatívok ellen (4. táblázat) (10–12). *Anti-Pseudomonas* hatékonysága is eléri a *ciprofloxacin*ét (11). Összehasonlításképpen: az orálisan is adható β -laktám-inhibitor kombinációknak nincs *Pseudomonas*-ellenes hatékonyságuk, és a Gram-negatív-ellenes aktivitásuk is mérsékelt, mint a *levofloxacin*é. Az I. és II. generációs cefalosporinokkal szemben hatékonyabb a Gram-negatív baktériumokra, míg a *ceftriaxon*nál lényegesebb hatékonyabb a *P. aeruginosára*. A *levofloxacin* anaerobellenes hatékonysága vitatott, ezért mikrobiológiailag igazolt vagy klinikailag megalapozott esetekben *clindamycinnel* vagy *metronidazollal* kombinálandó.

A *levofloxacin* az antibakteriális spektrum alapján az eddig alkalmazott antibiotikumok antimikrobiális spektrumával nemcsak azonos, hanem számos antibiotikummal összehasonlítva szélesebb spektrumú is, így minimalizálja a spektrum hiányait, ezért nagyobb biztonságot ad az empirikus terápiában (3).

A választást alapvetően befolyásoló antibakteriális spektrumon túl a *levofloxacin*nak kedvezőek a farmakokinetikai tulajdonságai, figyelembe véve a felszívódást, az antibiotikum koncentrációját az infekció helyén, és ritkák, nem súlyosak a mellékhatásai, kedvező a beteg compliance-a és a költség-hatékonyság is. Magas a szöveti szintje és per os adagoláskor a szérumszint szint megegyezik a parenterális adás során mérttel. Ez azért fontos, mert így orális adagolással sokkal olcsóbban is kevesebb komplikációval érhető el ugyanaz a terápiás hatékonyság, mint intravénásan (13–18). Ugyanakkor orális adásának nehézsége – például gyomoratómia – esetén lehetőség van szekvenciális te-

rápiára, tehát néhány napos parenteralis adagolás után javuló klinikai állapotban per os adásra lehet áttérni. A beteg compliance-a szempontjából fontos, hogy általában naponta egyszer elégséges 500 mg adagolása, de szükség esetén a napi dózis 1×750 mg-ra vagy 2×500 mg-ra emelhető, a korábbi vizsgálatok – légúti infekció – eredményei alapján (19).

Néhány nemzetközi közlemény eredményei szerint a levofloxacin hatékony és költséghatékony a bőr- és légúti-infekciók kezelésében. *Nichols*, valamint *Nicodemo* és munkatársai tanulmányaiban a levofloxacin klinikailag 3–8%-kal, mikrobiológiailag 5–10%-kal hatékonyabb volt, mint a ciprofloxacinnal, illetve a ticarcillin, 90% feletti hatékonyság mellett (20, 21). Diabetikus láb infekciójának kezelésében is eredményes volt (22). A levofloxacin hatékonyságát in vitro szövetiszint-mérések is megalapozzák, amely szerint azonos vagy magasabb szintet ér el a gyulladt szövetekben, mint a szérumban, és ez többnyire meghaladja a baktériumokat elpusztító minimális antibiotikum-koncentrációt (13).

Saját tapasztalataink is vannak bőr- és légúti-infekciók kezelésében levofloxacinnal, miután kórházunkban, illetve osztályunkon 2004–2005-ben 32 (diabetikus, elhízott, vénás keringési zavarban szenvedő) beteget kezeltünk – átlagosan 7–14 napig – bőr- és légúti-infek-

ció miatt; az esetek jelentős részében empirikusan adva, 94%-os klinikai hatékonyságot értünk el.

Összegzés

Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján a levofloxacin hatékony a bőr- és légúti-infekciók kezelésében. A hatékonyságot az eddig csak légúti fluorokinolonként ismert levofloxacin széles antibakteriális spektruma, az orális terápiát lehetővé tevő – így a terápiás költségeket csökkentő – kiváló felszívódása, magas szöveti szintje, kevés mellékhatása biztosítja. Alkalmazása – sebészeti kontroll mellett – javasolható középsúlyos, súlyos és komplikált infekciók kezelésében, különösen, ha a betegnél kísérő betegség – diabetes mellitus, cirrhosis hepatis, varicositas stb. – is fennáll.

A levofloxacin légúti fluorokinolonként vezetékbe a klinikumba, ezért felmerülhet, hogy alkalmazásának kiterjedésével nem nő-e a bakteriális rezisztencia. Mivel a bőr- és légúti-fertőzést okozó kórokozók részben eltérnek az alsó légutak infekcióit okozó patogénektől, ezért remélhető, hogy alkalmazásának új indikációja nem befolyásolja a légúti infekciók kezelésében már jól ismert hatékonyságát.

IRODALOM

1. *Wilhelm MP, Edson RS.* Skin and soft-tissue infections. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. In: *Wilson WR, Sande MA* (ed.). *Lange Medical Books*; 2001. Section II/13. p. 177-190.
2. *Carrasco DA, Tyring SK.* Skin and soft tissue infections. Antibiotic and chemotherapy. In: *Finch RG, Greenwood D, Norby SR, Whitley RJ* (eds.). 8th edition. *Churchill Livingstone*; 2003. p. 692-706.
3. *Alam R, Hershberger E, Zervos MJ.* The role of fluoroquinolones in the treatment of skin and soft tissue infection. *Current Infectious Disease* 2002;4/5:426-34.
4. *Raghvan M, Linden PK.* Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs* 2004;64(15):1621-32.
5. *Martin SJ, Joung R, Garvin CG.* A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections. *Drug Safety* 2001;24(3):199-216.
6. *Hurst M, Lamb HM, Scott LJ, et al.* Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002;62(14):2127-46.
7. *Croom KF, Goa KL.* Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003;63(24):2769-83.
8. *Karchmer AW.* Use of the quinolones in skin and skin structure (osteomyelitis) and other infections. In: *The quinolones*. Adria VC (ed.). 3th edition. *Academic Press*; 2000.
9. <http://www.pharmindex.hu/ures.phtml?id=12357&sid=11131&teljes=1>
10. *Critchley IA, Sahn DF, Thornberry C, et al.* Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* isolated from respiratory and skin and soft tissue infections. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease* 2002;42(2):129-37.
11. *Karlowsky JA, Jones ME, Thornberry C, et al.* Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from 2001–2003 tracking resistance in the United States Today Surveillance Studies. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl2):S89-101.
12. *Hurt M, Lamb HM, Scott LJ, et al.* Levofloxacin, an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002; 62(14):2127-38.
13. *Bellmann R, Kunchling G, Deghannay P, et al.* Tissue pharmacokinetics of levofloxacin in human tissue infections. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):563-82.
14. *Rimmele T, Boressili E, Breilh D, et al.* Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrobial Chemoter* 2004; 53(3):533-41.
15. *Baum HV, Bottcher S, Abel R, et al.* Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(4):335-42.
16. *Bottcher S, Baum HV, Hoppe-Tichy T, et al.* An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. *J Pharm Biomed Anal* 2001;25(2):197-206.
17. *Chow AT, Chen A, Lattime H, et al.* Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2002;27 (2):143-51.
18. *Donald RG, Talan AD, Nichols LR, et al.* Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin structure infections: a randomised, open-label trial. *Clinical Infect Dis* 2002;35(4):381-92.
19. *Graham DR, Talan DA, Nichols RL, et al.* Once-daily, high dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomised, open label trial. *Clin Inf Dis* 2002;35(4):381-99.
20. *Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, et al.* A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *International Journal of Clinical Practice* 1998;52(2):244-61.
21. *Nicomedo AC, Robledo JA, Jasovich A, et al.* A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract* 1998;52(2):1121-34.
22. *Armstrong DG, Lipsky BA.* Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(2):167-76.