

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2015 - 36. Jahrg.

Übersicht

Bakterizide versus bakterio- statische Antibiotika – klinisch relevant?

Die seit Beginn der Entwicklung von Antibiotika vorgenommene Unterscheidung zwischen bakterizider und bakterio-
statischer Wirkung ist ein scheinbar erfolg-
reiches Konzept, um Antibiotika-Klassen
mit einer Abtötung von Bakterien zu unter-
scheiden von Antibiotika-Klassen, die nur
das bakterielle Wachstum behindern. Die-
se Klassifikation der Wirkungsweise wird
seit vielen Jahrzehnten in den führenden
Lehrbüchern, in klinischen Leitlinien und
bei der Bewerbung von neuen Antibiotika
kontinuierlich benutzt und suggeriert, dass
bakterizid wirkende Substanzen eine stär-
kere antibakterielle Effektivität aufweisen,
weil sie Bakterien abtöten. Im Gegensatz
hierzu wird vermittelt, dass bei der An-
wendung von bakterio-
statischen Antibio-
tika funktionsfähige und eine ausreichende
Zahl granulozytärer Leukozyten nötig sind,
damit eine bakterielle Infektion erfolgreich
behandelt werden kann. Dieses theoretische
Modell hat in der Vergangenheit dazu ge-
führt, dass bei schwerkranken und immun-
gestörten Patienten bakterielle Infektionen
möglichst nur mit bakteriziden Antibiotika
behandelt werden sollten.¹ Darüber hinaus
wird bei bestimmten Krankheitsbildern,
wie der bakteriellen Endokarditis, der bakte-
riellen Meningitis und bei Infektionen
von neutropenischen Patienten grundsätz-
lich eine bakterizide Therapie gefordert.

Die klinische Datenlage zur Begründung
dieser Strategie kann als unzureichend
eingestuft werden. Es ist daher begrüßens-
wert, dass in einer umfangreichen Analyse
verfügbarer Studien dieses Konzept zu-
mindest bei einigen wichtigen bakteriellen
Erkrankungen kritisch überprüft wurde.²
In einer Metaanalyse wurden alle verfü-
gbaren randomisierten kontrollierten Stu-
dien mit einem Vergleich von bakterio-
statischen versus bakteriziden Antibiotika bei
ernsthaften bakteriellen Infektionen, die
zur Krankenhausaufnahme führten, erfasst

Inhalt

2/2015

Übersicht

– Bakterizide versus bakterio-
statische Antibiotika Seite 11-12

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (1)

– Carbapenemresistenz Seite 13

Neueinführungen

– Delamanid Seite 12-14
 – Triumeq Seite 14-15
 – Posaconazol intravenös Seite 15

Venerische Infektionen

– Benzathin-Penicillin bei Frühsyphilis – eine Injektion ist ausreichend Seite 15
 – Gonorrhö – welche Alternativtherapie? Seite 15-16

Pneumonie

– Klinische Identifizierung der Pneumokokken-Pneumonie Seite 16
 – Kortikosteroide bei ambulant erworbener Pneumonie Seite 16-17
 – Ceftarolin versus Ceftriaxon bei CAP Seite 17-18

Hepatitis

– Tenofovir bei Lamivudin-resistenter Hepatitis B Seite 18
 – Exantheme nach Telaprevir Seite 18
 – Therapiekosten bei Hepatitis C Seite 18

Prävention

– Antimikrobielle Verschlusslösungen bei Kathetern wirksam? Seite 18-19

Mittel der Wahl

– Helicobacter pylori Infektion: Drittlinien-Therapie Seite 19
 – Doripenem bei Nierenersatztherapie Seite 19-20
 – Nitrofurantoin Seite 20

und mit strikten Einschlusskriterien bewert-
et. Antibiotika wurden als bakterizid oder
bakteriostatisch bewertet entsprechend der
in der Tabelle dargestellten Substanzen. Von
primär 16.490 Veröffentlichungen wurden
81 Publikationen komplett geprüft, von
denen letztlich 33 die Einschlusskriterien
erfüllten. Analysiert wurden 13 Studien zu
Pneumonien, acht Studien zu Haut- und
Hautweichteilinfektionen, vier Studien zu
intraabdominellen Infektionen und acht

Studien zu Infektionen mit anderen Loka-
lisationen.

Die Studienlage zur Endokarditis, Meningi-
tis und zu Infektionen bei neutropenischen
Patienten erwies sich als unzureichend, so
dass diese Infektionen nicht bewertet wer-
den konnten. Mit Ausnahme einer Studie
zu Typhus bei Kindern wurden alle anderen
ausschließlich bei Erwachsenen durchge-
führt.

Tabelle: Bakterizide und bakteriostatische Antibiotika

Bakterizid	Bakteriostatisch
Aminoglykoside	Glycylcycline
Betalaktame	Lincosamide
Fluorchinolone	Makrolide
Glykopeptide	Oxazolidinone
Lipopeptide	Streptogramine
Nitroimidazole und Nitrofurantoin	Sulfonamide

Hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate konnten 9.597 Patienten bewertet werden. Von diesen waren 4.717 (49,2 %) mit bakteriostatischen Substanzen behandelt worden. Die Metaanalyse zeigte, dass es keine Unterschiede hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate zwischen bakteriziden und bakteriostatischen Antibiotika gab (95 % CI 0,97 – 1,01; $p = 0,11$). Subgruppenanalysen wurden vorgenommen für Tigecyclin (TYGACIL), Linezolid (ZYVOXID), Makrolidantibiotika, Betalaktam-Antibiotika, Glykopeptide und Fluorchinolone. Interessanterweise ergab sich in dieser Subgruppenanalyse für Linezolid eine günstigere klinische Erfolgsrate im Vergleich zu der Therapie mit bakteriziden Antibiotika, zumeist Vancomycin (VANCOMYCIN) (95 % CI 0,87 – 0,99; $p = 0,04$). In den Vergleichsstudien mit Tigecyclin zeigte sich allerdings eine ungünstige Tendenz hinsichtlich der Erfolgsquote dieser Substanz im Vergleich zu bakteriziden Antibiotika (95 % CI 1,02 – 1,12; $p = 0,01$). Bezüglich der Bewertung der Letalität konnte auf Daten von insgesamt 13.098 Patienten zurückgegriffen werden. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Antibiotika-Gruppen bei der Betrachtung der Gesamtzahlen (95 % CI 0,76 – 1,08; $p = 0,28$). Eine erhöhte Letalität wurde wiederum in der Subgruppenanalyse bei Tigecyclin nachgewiesen (95 % CI 0,46 – 0,94; $p = 0,02$). Diese insgesamt ungünstigen Ergebnisse zu Tigecyclin werden von der Mehrzahl der Experten mit einer zu niedrigen Dosierung dieser Substanz und den daraus resultierenden pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Parametern bewertet.³ Bezüglich der Subanalyse von Studien mit anderen Antibiotika ergaben sich keine Unterschiede für einzelne Antibiotika bezüglich der Letalität. In 12 der 33 analysierten Studien wurden auch Rezidivraten mitgeteilt. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen einer bakteriostatischen oder bakteriziden Therapie dokumentiert werden. Bei einer Subanalyse von unterschiedlichen Infektionslokalisationen ergab sich eine erhöhte Letalität unter einer bakteriostatischen Therapie bei Haut- und Hautweichteilinfektionen (95 % CI 0,23 – 0,84; $p = 0,01$). Allerdings war dieser Unterschied nicht mehr signifikant, sobald die Ergebnisse der Tigecyclin-Studien

ausgeschlossen wurden. Auf der anderen Seite ergaben sich bei den vier Studien mit Tigecyclin in der Behandlung von abdominalen Infektionen keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität im Vergleich zu einer bakteriziden Behandlung.

Bezüglich der abschließenden Bewertung ihrer Daten weisen die Autoren auf einige Einschränkungen hin. So waren 17 der 33 in der Analyse bewerteten Studien nicht verblindet, was ein erhebliches Risiko für eine Bias-Situation darstellt. Weiterhin waren mehr als 50 % der Studien von der pharmazeutischen Industrie gesponsert, was ebenfalls mögliche Interpretationsrisiken beinhaltet. Eine bewährte statistische Methode, um einen Publikations-Bias auszuschließen, zeigte allerdings ein negatives Resultat. Weiterhin weisen die Autoren einschränkend auf ihre Annahme hin, dass sich die entscheidenden Faktoren bei jeder Infektion (Wirt, Erreger und Substanz) gleichmäßig in den Behandlungsarmen verteilt haben, da nur so der Unterschied zwischen bakteriostatisch oder bakterizid wirkender Substanz zu bewerten ist. Zu beachten ist auch, dass bestimmte Antibiotika-Gruppen, wie Makrolide und Tetrazykline, die primär als bakteriostatische Antibiotika deklariert sind, unter besonderen in vivo- und in vitro-Bedingungen durchaus bakterizide Effektivität aufweisen können.⁴ Es scheint daher recht schwierig, individuell beim Patienten mit einer ablaufenden bakteriellen Infektion zu entscheiden, ob das verabreichte Antibiotikum eindeutig bakteriostatisch oder bakterizid gewirkt hat. Die Effektivität eines verabreichten Antibiotikums ist abhängig von der Zahl der bakteriellen Erreger und der Interaktion mit dem Immunsystem am Ort der Infektion. In diesem Zusammenhang sei auf neuere Befunde hingewiesen, die zeigen, dass auch die Kapazität der neutrophilen Granulozyten hinsichtlich der Phagozytose begrenzt ist, wenn die Bakterienzahl zu hoch ist.⁵

ZUSAMMENFASSUNG: Die unterschiedlichen Wirkungsprofile von bakteriziden und bakteriostatischen Antibiotika werden offensichtlich hinsichtlich ihrer klinischen Auswirkungen überschätzt. In einer sehr umfangreichen und kritischen Auswertung verfügbarer Stu-

dien kommen Schweizer Autoren zu dem Ergebnis, dass zumindest bei den Krankheitsbildern der Pneumonie, der abdominalen Infektionen und der Haut- und Hautweichteilinfektionen kein Unterschied zwischen diesen antibiotischen Wirkgruppen besteht. Allerdings können die Autoren keine Aussage zur Endokarditis, zur bakteriellen Meningitis und zu bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten machen, da die Datlage hierzu unzureichend ist.

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416
2. NEMETH, J. et al.
J Antimicrob Chemother 2015; 70:382-395
3. RAMIREZ, J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:1756-1762
4. PANKEY, J. A., SABATH, L. D.
Clin Infect Dis 2004; 38:864-870
5. DRUSANO, G. L. et al.
J Infect Dis. 2014; 210:1319-1324

Neueinführungen

Delamanid zur Behandlung der MDR-Tuberkulose

Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*, die mindestens gegen Isoniazid (ISOZID u.a.) und Rifampicin (EREMFAT u.a.) resistent sind, werden als „multidrug-resistant“ (MDR) bezeichnet. Kommen weitere Resistenzen – z. B. gegen ein Fluorchinolon oder Aminoglykosid – hinzu, werden sie als XDR (ausgedehnt resistente Stämme) klassifiziert. In der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose werden zunehmend Arzneimittel angewandt, die dafür nicht zugelassen sind. In den vergangenen Jahren traf dies zum Beispiel für Moxifloxacin (AVALOX u.a.) oder Linezolid (ZYVOXID u.a.) zu. Daneben spielen ältere, wenig bekannte Arzneimittel, wie Cycloserin oder Ethionamid eine Rolle (beide in Deutschland nicht im Handel). Mit Delamanid (DELTYBA) ist seit einigen Monaten neben Bedaquilin (SIRTURO, vgl. ZCT 2014; 35:55-57 oder www.zct-berlin.de) ein weiteres Medikament im Handel, das bei Patienten mit MDR-TB geprüft und zugelassen ist. Trotz gleicher Indikation unterscheiden sich die beiden Arzneistoffe wesentlich in ihrer Struktur, ihrem Wirkmechanismus und anderen pharmakologischen Eigenschaften.

Struktur, Wirkungsmechanismus

Die antituberkulöse Aktivität von Nitroimidazol-Derivaten wurde bereits vor Jahrzehnten beschrieben, die ersten unter-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (1)

Carbapenemresistenz

Gramnegative Erreger mit Resistenz gegen Carbapeneme führen bei manifesten Infektionen zu einem therapeutischen Dilemma, da nur noch wenige wirksame Antiinfektiva gegenwärtig zur Verfügung stehen. Die beiden wichtigsten Substanzen Colistin (COLISTIMETHAT u. a.) und Tigecyclin (TYGACIL), werden bei vielen Patienten mit Infektionen kombiniert verabreicht; bei niedrigen MHK-Werten gegen Carbapeneme wird gelegentlich auch empfohlen, diese in die Therapie zu integrieren.^{1,2} Unklar bleibt, welche Kombinationen am effektivsten sind, da kontrollierte Studien fehlen³; vor allem ist fraglich, inwieweit die Gabe von Carbapenemen in dieser Situation den Selektionsdruck in Richtung Carbapenemresistenz noch weiter erhöht. Die gegenwärtige Situation in Deutschland weist bei vielen wichtigen Spezies der Familie Enterobacteriaceae zumindest nach den ARS-Daten (Zugriff 28.02.2015) bis zum Jahr 2013 keine beunruhigenden Steigerungsraten auf. Die Resistenzen (resistent plus intermediär) für *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*-Komplex, *Serratia marcescens* und *Enterobacter cloacae* lagen zwischen 2008 und 2013 zwischen 0 % und 0,6 % mit einer Gesamtzahl von positiven Stämmen von insgesamt 664. Eine interessante Entwicklung zeigt sich jedoch bei *Proteus mirabilis*: der Anteil resistenter Stämme stieg über die Jahre von 0,4 % auf immerhin 3,5 % an, der Anteil intermediär empfindlicher Isolate von 2,5 % auf 21,8 %! Möglicherweise steht hinter dieser Entwicklung ein Laborartefakt, da ein weit verbreitetes System zur Testung der Antibiotikaempfindlichkeit falsch hohe berechnete Werte für die Kombination *P. mirabilis* und Imipenem liefert und diese Werte ungeprüft in die Statistik eingang finden könnten.⁴

Nach Daten des nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger für das Jahr 2013 wird bei Enterobacteriaceae mit steigender Nachweisfrequenz OXA-48 als häufigste Carbapenemase (meist *K. pneumoniae*) detektiert, gefolgt von KPC 2 bzw. 3 (meist *K. pneumoniae*); unter den Metallo- β -Laktamasen war VIM-1 am häufigsten zu finden, gefolgt von NDM-1 mit zunehmender Tendenz. Insgesamt können diese epidemiologischen Daten für Enterobacteriaceae mit einem sehr geringen Anteil von Carbapenem-resistenten Stämmen jedoch nicht darüber hinweg-

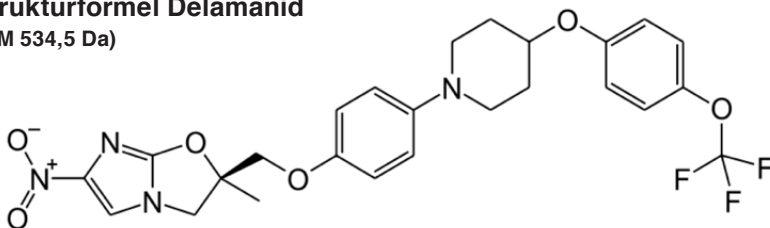
täuschen, dass diesem Thema höchste Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Noch sind diese Erreger nicht in der menschlichen Population außerhalb des Krankenhauses endemisch. Das Problem besteht vielmehr darin, lokale Ausbrüche, wie an einer sächsischen Universitätsklinik oder auch an einem Krankenhaus in Hessen, rasch zu erkennen, um umgehend entsprechende Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Im letztgenannten Ausbruchgeschehen bestand die Herausforderung darin, dass nicht nur eine Spezies Träger des Resistenzplasmids war, sondern eine ganze Reihe unterschiedlicher Bakterienarten.⁵ Auch durch die wachsende Zahl von Flüchtlingen aus Ländern des Nahen Ostens oder Nordafrika mit hohen Inzidenzraten, beispielsweise an Stämmen mit NDM-1 Produktion, wird sich die Epidemiologie in einer nur schwer vorhersehbaren Weise verändern.

Wie bedeutsam eine Einschleppung multiresistenter Erreger ist, zeigt der jüngste Ausbruch durch einen Stamm mit Carbapenemasebildung aus dem *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*-Komplex (ACB-Komplex) an einem Universitätsklinikum. Der Indexpatient verunglückte in der Türkei, wurde dort in einem Krankenhaus medizinisch versorgt und dann nach Deutschland verlegt. Insgesamt waren in diesem Krankenhaus 31 Patienten betroffen, 14 verstarben an unterschiedlichen Ursachen. Der (finanzielle) Schaden für das Klinikum beträgt nach Aussagen der Verwaltung ca. 3,9 Millionen Euro! Während nach deutschen ARS-Daten der Anteil von Carbapenem-resistenten Stämmen aus dem ACB-Komplex zwischen 10,6 % (2013) und 15,6 % (2012) betrug, lag nach neueren Untersuchungen aus der Türkei der Anteil dieser Stämme dort bei über 90 %.⁶ Neben einem guten mikrobiologischen Labor und einer aufmerksamen Krankenhaushygiene bedarf es künftig zusätzlicher Instrumente, um epidemiologische Veränderungen ohne großen zusätzlichen Aufwand zeitnah dektieren zu können.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (1)“).

Strukturformel Delamanid

(MM 534,5 Da)



suchten Substanzen zeigten jedoch deutliche mutagene Eigenschaften. Unter den Derivaten ohne genotoxisches Potenzial wurde OPC-67683 (= Delamanid) als Kandidat für weitere Untersuchungen ausgewählt.¹ Stämme von *M. tuberculosis* werden bereits durch Konzentrationen von 0,01 mg/l gehemmt. Solch niedrige MHK₉₀-Werte wurden bei Isolaten ermittelt, die empfindlich oder resistent gegenüber den üblichen

Antituberkulotika waren.¹ Biochemische Untersuchungen zeigten, dass Delamanid die Synthese der Mykolsäuren hemmt. Dabei handelt es sich um einen charakteristischen Bestandteil der mykobakteriellen Zellwand. Bei *M. tuberculosis* sind drei Typen von Mykolsäuren bekannt: die Alpha-, Methoxy- und Ketoform. Die Synthese dieser Zellwandbausteine wird auch durch Isoniazid gehemmt. Während dieses klassische

Arzneimittel die Bildung aller drei Arten inhibiert, werden durch Delamanid bevorzugt die Methoxy- und Ketoformen bei sehr niedrigen Konzentrationen beeinflusst.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen nimmt die Bioverfügbarkeit von Delamanid um das ca. Zwei- bis Dreifache zu, wenn es mit einer Standard-Mahlzeit eingenommen wird. Delamanid wird mit einer Halbwertszeit von ca. 30 bis 38 Stunden eliminiert; es wird nicht im Urin ausgeschieden. Über den Metabolismus der Substanz ist derzeit noch wenig bekannt. Es wird im Plasma zu >99,5 % an Proteine gebunden und zu einem geringen Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Die identifizierten Metaboliten zeigen keine antimykobakterielle Aktivität, aber einige tragen zur QTc-Verlän-

gerung bei, vor allem DM-6705. Die Spiegel der Metaboliten nehmen fortschreitend zu und erreichen nach sechs bis zehn Wochen steady-state Konzentrationen.²

Therapeutische Wirksamkeit

Delamanid wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose angewendet. Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang. Bereits 2012 wurden die ersten Ergebnisse einer klinischen Studie veröffentlicht, in der drei Gruppen von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose verglichen wurden: Patienten, die zusätzlich zu der empfohlenen Kombinationstherapie Delamanid in einer Dosierung von 100 oder 200 mg täglich erhielten oder die stattdessen ein Placebopräparat bekamen. Insgesamt wurden 481 Patienten in dieser Studie erfasst. Nach etwa zwei Monaten lag die Sputumkonversionsrate in den Verumgruppen mit 45,4 % und 41,9 % signifikant höher als in der Placebogruppe mit 29,6 %. Eine bessere Wirksamkeit des Präparates in der höheren Dosierung war nicht gegeben.³

Die Mehrzahl der in dieser Studie untersuchten Patienten wurde in einer Folgestudie mit offenem Design für weitere sechs Monate behandelt und anschließend weiter beobachtet. In einer Gruppe von 192 Patienten, die Delamanid für mindestens sechs Monate erhalten hatten, konnte zwei Jahre nach Beginn der Therapie bei 74,5 % ein positives Therapieergebnis festgestellt werden. Bei 229 Patienten, die das Medikament höchstens für zwei Monate erhalten hatten, lag der Therapieerfolg dagegen nur bei 55 %. Eine Reduktion der Sterberate von 8,3 % auf 1 % war bei den langfristig mit Delamanid behandelten Patienten feststellbar.⁴

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Nach den bisherigen Erfahrungen ist Delamanid in der empfohlenen Dosierung gut verträglich. In der Zweimonatsstudie traten Nebenwirkungen nach der höheren Dosierung etwas häufiger auf als in der Gruppe mit niedriger Dosierung. Parästhesien wurden zum Beispiel bei 12,5 % (200 mg), 10,6 % (100 mg) und 7,5 % (Placebo) der Patienten festgestellt. Obwohl in der Studie kein Todesfall durch Tachyarrhythmien aufgetreten war, gilt der beobachteten, dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls besondere Aufmerksamkeit. Diese EKG-Veränderung wurde bei 13,1 % (200 mg täglich), 9,9 % (100 mg täglich) bzw. 3,8 % (Placebo) gemessen.

Studien an gesunden Probanden zeigten, dass durch die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) mit dem potenten

CYP3A4-Induktor Rifampicin (EREMFAT u.a.; 300 mg täglich) die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45 % reduziert wird. Mit dem schwachen Induktor Efavirenz (SUSTIVA) in einer Dosierung von 600 mg täglich für zehn Tage wurde bei gleichzeitiger Anwendung keine klinisch relevante Reduktion der Delamanid-Exposition beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A-Inhibitor [Lopinavir / Ritonavir (KALETRA)] ging mit einer 30 % höheren Exposition des Metaboliten DM-6705 einher, der mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wird.

Eine gleichzeitige Gabe von Delamanid mit anderen Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, sollte nicht erfolgen. Auch bei anderen bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sollten Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Delamanid sorgfältig abgewogen werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Delamanid (DELTYBA) steht ein neues Arzneimittel zur Behandlung der pulmonalen multiresistenten Tuberkulose zur Verfügung. Das Antituberkulotikum muss in Kombination mit anderen geeigneten Substanzen gegeben werden. Unter diesen Bedingungen führt es zu einer Verkürzung der Zeitdauer bis zur Sputumkonversion und auch zu einer Abnahme der Sterberate.

1. MATSUMOTO, M. et al. PLOS Med 2006;3:2131-2144
2. Otsuka, SPC DELTYBA www.ema.europa.eu
3. GLER, M.T. et al. N Engl J Med. 2012; 366:2151-2160
4. SKRIPCONOKA, V. et al. Eur Respir J 2013; 41:1393-1400

Triumeq – ein weiteres Kombinationspräparat zur einmal täglichen antiretroviralen Therapie

Zu den wesentlichen Voraussetzungen einer dauerhaft erfolgreichen antiretroviralen Therapie gehört die regelmäßige Einnahme der Arzneimittel. Da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass die Zuverlässigkeit der Einnahme umso besser ist, je weniger Tabletten genommen werden müssen, stellen die festen Kombinationspräparate, die drei Wirkstoffe in einer Tablette enthalten, einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung der HIV-Infektion dar. Bisher standen

drei Kombinationspräparate zur antiretroviralen Behandlung zur Verfügung, die nur einmal täglich genommen werden müssen: drei enthalten Emtricitabin (EMTRIVA) und Tenofovir (VIREAD) als Nukleosidderivate. Diese Zweierkombination, die auch unter dem Namen TRUVADA verfügbar ist, wird im ATRIPLA mit Efavirenz kombiniert und im EVIPLERA mit Rilpivirin, also jeweils mit einem nicht-nukleosidischen Hemmstoff der reversen Transkriptase. Als Alternative stehen zwei Kombinationspräparate zur einmal täglichen Gabe zur Verfügung, die zwei Nukleoside zusammen mit einem Integraseinhibitor enthalten: in STRIBILD sind Elvitegravir mit Emtricitabin und Tenofovir kombiniert, das zusätzlich noch Cobicistat (TYBOST) zur verbesserten Pharmakokinetik von Elvitegravir enthält.

Als eine weitere Möglichkeit wurde TRIUMEQ entwickelt, das im Gegensatz zu den drei anderen Präparaten die Nukleoside Lamivudin und Abacavir (zusammen: KIVEXA) enthält, die mit dem Integraseinhibitor Dolutegravir (TIVICAY) kombiniert werden.¹ Damit steht erstmals eine Tenofovir-freie Dreierkombination für die einmal tägliche Gabe zur Verfügung. Dolutegravir löst sich langsamer als andere Integraseinhibitoren vom Integrase-DNA-Komplex. Daraus leiten sich theoretische Vorteile hinsichtlich der Resistenzrisiken ab. Die relativ hohe Schwelle für eine Resistenz des Virus wurde auch bei in vitro-Experimenten und während der klinischen Prüfung beobachtet.^{2,3}

Die Kombination der drei in TRIUMEQ enthaltenen Substanzen wurde unter anderem im direkten Vergleich mit der seit etwa zehn Jahren angewandten Dreierkombination ATRIPLA untersucht. In der Doppelblindstudie SINGLE zeigte das Dolutegravir-haltige Regime eine bessere klinische Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zum älteren Efavirenz-basierten Präparat. Allerdings wurden wegen des bekannten Risikos für schwere Hautreaktionen unter Abacavir bei Patienten mit HLA-B*5701 Allel, nur Teilnehmer eingeschlossen, die negativ für dieses Allel waren.⁴ Eine detaillierte Diskussion dieser Studie wurde bereits früher in der Zeitschrift für Chemotherapie veröffentlicht (vgl. ZCT 2014;35:33-36 oder im Internet unter www.zct-berlin.de, Antiinfektiva/Neueinführungen/Dolutegravir). Eine Übersicht über alle verfügbaren Präparate zur antiretroviralen Therapie findet sich auf der Homepage der ZCT unter Antiinfektiva/Übersichtstabellen (www.zct-berlin.de).

ZUSAMMENFASSUNG: Unter dem Namen TRIUMEQ steht eine fixe Kombination zur antiretroviralen Behand-

lung aus den drei Wirkstoffen Lamivudin, Abacavir (zusammen in KIVEXA) und Dolutegravir (TIVICAY) zur Verfügung. Es handelt sich um das einzige Kombinationspräparat zur einmal täglichen Therapie, das nicht Tenofovir (VIREAD) enthält. Wirksamkeit und Verträglichkeit sind insgesamt gut, allerdings sind Patienten mit dem HLA-B*5701 Allel ausgeschlossen, da sonst Abacavir verursachte schwere Hautreaktionen zu befürchten sind.

1. TRIUMEQ Summary of Product Characteristics, <http://www.ema.europa.eu/>
2. OSTERHOLZER, D.A. und GOLDMAN, M. Clin Inf Dis 2014; 59:265–271
3. FERNANDEZ-MONTERO, J.V. et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15:1051-1057
4. WALMSLEY, S. et al. N Engl J Med. 2013; 369:1807-1818

Posaconazol zur intravenösen Infusion

Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika steht Posaconazol (NOXAFIL) seit seiner Einführung in Form einer Suspension oder seit 2014 auch als magensaftresistente Tablette nur zur oralen Therapie zur Verfügung (ZCT Heft 1 / 2006, www.zct-berlin.de, Antiinfektiva/Neueinführungen). Da das Arzneimittel aber zur Therapie von invasiven Mykosen indiziert ist, bereitet die orale Verabreichung bei den schwer kranken Patienten nicht selten Probleme. Oftmals besteht eine durch die antineoplastische Chemotherapie induzierte Mukositis mit erheblichen Schluckbeschwerden und relativ häufig kommt es nach oraler Gabe zum Erbrechen. Mit Hilfe eines Cyclodextrin-Lösungsvermittlers wurde eine Formulierung des Wirkstoffs zur intravenösen Infusion entwickelt, die seit kurzem im Handel ist. Bei einer Infusion in eine periphere Vene wurden häufig lokale Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt, wenn die Infusion 90 Minuten dauerte. Auch eine mehrfache Infusion über 30 Minuten war mit einer unakzeptabel hohen Rate von inflammatorischen Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden. Bei einer einzelnen Infusion über eine halbe Stunde war die Verträglichkeit dagegen gut und wird als akzeptabel angesehen, wenn auf mögliche Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle geachtet wird. Es wurden Dosierungen zwischen 50 und 300 mg als Einzelinfusion verabreicht. Nach der höchsten Dosis wurden Spitzenkonzentrationen von 2,8 mg/l gemessen, der AUC-Wert wurde mit 46 mg/l x h berechnet. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei ca. 25 Stunden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Lösung von Posaconazol (NOXAFIL) zur intravenösen Infusion wurde entwickelt, um die therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern. Das Präparat sollte über einen zentralen Venenkatheter infundiert werden, da insbesondere bei mehrfacher Verabreichung in eine periphere Vene die lokale Verträglichkeit schlecht ist. Die Rate der inflammatorischen Reaktionen bei Infusion in eine periphere Vene ist bei einmaliger Verabreichung über 30 Minuten akzeptabel.

KERSEMAEKERS, W. M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1246-1251

Venerische Infektionen

Benzathin-Penicillin bei Frühsyphilis – eine Injektion ist ausreichend

Der Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*, ist auch nach jahrzehntelanger Behandlung mit Penicillin nach wie vor sensibel gegenüber diesem Antibiotikum. Wegen des langsamen Reproduktionszyklus der Spirochäten ist zur erfolgreichen Therapie ein kontinuierlicher Serumspiegel des Antibiotikums notwendig. Nach den aktuellen Leitlinien soll die Frühsyphilis einmalig mit Benzathin-Benzylpenicillin (TARDOCILIN u.a.) 2,4 Mio. I.E. i.m. (gluteal li/re je 1,2 Mio.I.E.) behandelt werden. Einige Untersuchungen zeigten, dass diese Empfehlung nicht von allen Ärzten befolgt wird, und oft auch drei Injektionen des Depot-Penicillins verabreicht werden. In einer aktuellen Untersuchung bei HIV-positiven Angehörigen des US-Militärs mit Frühsyphilis wurde daher der therapeutische Erfolg einer einmaligen Injektion mit dem Resultat nach mehreren Injektionen verglichen. Bei insgesamt 393 Erkrankungen wurde in 141 Fällen nur eine Dosis i.m. verabreicht, die anderen erhielten mehrere Injektionen. Die Therapie war bei 92 % der Patienten in beiden Gruppen erfolgreich, ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Ein höheres Lebensalter und niedrige CD4-Zellzahlen waren mit einem verzögerten serologischen Ansprechen der Behandlung assoziiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die aktuelle Auswertung bestätigt die Wirksamkeit einer einmaligen Injektion von 2,4 Mio. I.E. Benzathin-Penicillin (TARDOCILIN u.a.) bei HIV-positiven Patienten mit Frühsyphilis.

GANESAN, A. et al. Clin Inf Dis 2015; 60:653-660

Antibiotika-Kombinationen als Alternativtherapie der Gonorrhö

Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae* sind mit geschätzten 106 Millionen Erkrankungen jährlich ein globales Problem mit substanzieller Belastung der jeweiligen Gesundheitssysteme. Problematisch ist dabei auch die hohe Anzahl von nicht diagnostizierten Infektionen, die zu erheblichen Komplikationen, wie chronischen Adnexitiden, ektopischen Schwangerschaften u.a. führen können. Therapeutisch ist die Gonorrhö ebenfalls zu einer Herausforderung geworden, da inzwischen zahlreiche Antibiotika-Gruppen, wie Sulfonamide, Penicilline, Tetrazykline und Fluorchinolone, wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.), wirkungslos geworden sind. In den US-amerikanischen Leitlinien von 2007 wurden für die empirische Therapie nur noch bestimmte orale und parenterale Cephalosporine empfohlen. Auch gegenüber diesen Antibiotika-Gruppen werden zunehmend resistente Stämme beschrieben. In einer von der zentralen Gesundheitsbehörde in den USA (CDC) gesponserten Studie an fünf großen universitären Ambulanzen zwischen den Jahren 2010 und 2012 wurde daher die Wirksamkeit von alternativen Antibiotika-Kombinationen untersucht. Insgesamt 614 Patienten wurden prospektiv randomisiert in die Studie aufgenommen. Das mittlere Lebensalter bewegte sich zwischen 26 und 29 Jahren und ein Drittel der Patienten hatte homosexuellen Geschlechtsverkehr unter Männern. Die Hälfte der Patienten wurde in San Francisco in die Studie aufgenommen. 305 Patienten erhielten die Kombination aus Gentamicin (REFOBACIN u.a.; 240 mg einmalig intramuskulär) zusammen mit Azithromycin (ZITHROMAX u. a.; 2g oral in Form von vier 500 mg-Tabletten); die zweite Gruppe der Studienpatienten bestand aus 298 Personen, die Gemifloxacin (in Deutschland nicht im Handel, einmalig 320 mg oral) zusammen mit Azithromycin in der zuvor genannten Dosis simultan erhielten.

In der Per-Protokoll-Analyse bezüglich des mikrobiologischen Erfolges in Form der negativen Kultur einer urogenitalen *N. gonorrhoeae*-Besiedlung 10 bis 17 Tage nach Erhalt der Studienmedikation konnte bei 202 Patienten in dem Gentamicin-plus-Azithromycin-Arm ein hundertprozentiger Erfolg nachgewiesen werden. Im Vergleichsarm mit der Kombination Gemifloxacin plus Azithromycin war die Behandlung bei 199 beurteilbaren Patienten in 99,5 % erfolgreich; ein heterosexueller Patient wies noch

eine positive Kultur bei der Abschlusskontrolle auf, obwohl die primären minimalen Hemmkonzentrationen hohe Empfindlichkeiten aufgewiesen hatten. Problematisch an dieser Studie war die gastrointestinale Unverträglichkeit. Unter den 202 Patienten im Gentamicin-/Azithromycin-Arm berichteten 27,7 % über Übelkeit, 18,8 % über Diarrhöen und 7,4 % über Erbrechen. In der Vergleichsgruppe mit 199 Patienten unter der Einmalgabe von Gemifloxacin und Azithromycin lagen die entsprechenden Zahlen bei 37,2 % für Übelkeit, 23,1 % für Diarrhöen und 5 % für Erbrechen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae* sind ein erhebliches globales Problem wegen der zunehmenden Resistenz des Erregers. In der hier vorgelegten Studie mit einer Kombination von Azithromycin mit Gentamicin bzw. mit Gemifloxacin (in Deutschland nicht im Handel) konnte mit einer Einmalgabe ein fast hundertprozentiger Therapieerfolg erreicht werden. Problematisch war mit beiden Kombinationen die hohe Rate an gastrointestinalen Unverträglichkeiten, wobei insbesondere Erbrechen innerhalb der ersten Stunde mit einer unzureichenden Medikamentenaufnahme verbunden sein könnte. Besser verträgliche und gleich gut wirksame Therapieregime gegen diese sehr häufige Infektion wären wünschenswert.

KIRKCALDY, R. D. et al.
Clin Infect Dis 2014; 59:1105-1112

Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonie – gibt es eindeutige klinische Parameter?

Streptococcus pneumoniae ist der häufigste bakterielle Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie und wird bei 20 % bis 45 % der Patienten nachgewiesen. Die derzeitigen Leitlinien empfehlen national sowie auch international bei ambulant erworbenen Pneumonien eine relativ breite antibiotische Therapie mit einer Kombination aus Beta-laktam-Antibiotika mit Makroliden oder ein Pneumokokken-wirksames Fluorchinolon. Da in Deutschland die Pneumokokken nur eine geringe Resistenz gegenüber Penicillinen aufweisen (zwei bis drei Prozent der Stämme bei Erwachsenen) könnte bei eindeutigen klinischen Kriterien für eine Pneumokokken-Pneumonie die Therapie primär wesentlich gezielter und mit schmalere Spektrum begonnen werden. In einer prospektiven Beobachtungs- und Kohortenstudie zwischen Januar 2008 und April

2009 wurde in 23 holländischen Krankenhäusern analysiert, ob mit klinischen Parametern eine gesicherte ambulant erworbene Pneumokokken-Pneumonie identifiziert werden kann. Insgesamt 1.758 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie (CAP) wurden in die Studie aufgenommen, von denen 1.057 die Studienkriterien einer manifesten Pneumonie aufwiesen. Bei 461 Patienten (43,6 %) konnte die Ätiologie der CAP bestimmt werden; *S. pneumoniae* bei 328 Patienten (31 %) war der mit Abstand häufigste Erreger. Die Autoren setzten in dieser Studie moderne diagnostische Methoden ein, so dass neben Kulturen von Blut, Sputum und Pleuraflüssigkeit auch ein immunochromatografischer Assay und ein Serotyp-spezifisches Urin-Antigen-Bestimmungsverfahren zur Anwendung kamen. Mittels Multivarianzanalysen konnten neun prädiktorische Parameter für eine Pneumokokken-verursachte Pneumonie identifiziert werden. Primär signifikante unterschiedliche Parameter zwischen einer Pneumokokken-Pneumonie und einer anderen Ätiologie waren Pleuraschmerzen, höhere CRP-Werte, höhere Leukozytenzahlen sowie eine antibiotische Vorbehandlung. Sämtliche Parameter waren jedoch nicht spezifisch genug, um einen hohen positiven prädiktiven Wert zu sichern.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche prospektive Studie zur ambulant erworbenen Pneumokokken-Pneumonie konnte zeigen, dass klinische Parameter eine Pneumokokken-Pneumonie nicht eindeutig identifizieren können. Allerdings konnte mit Hilfe des schnell durchzuführenden Antigen-Tests im Urin in 20 % der Pneumonien eine sichere Pneumokokken-Ätiologie nachgewiesen werden. Diese Patienten sollten mit einem Penicillin behandelt werden.

HUIGTS, S. M. et al.
Clin Microbiol Infect 2014; 20:1316-1322

Kortikosteroide sinnvoll in der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie?

Seit vielen Jahren wird mit unterschiedlichen Ansätzen versucht, die seit 50 Jahren unveränderte Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) bei stationär behandelten Patienten zu senken. Kortikosteroide zeigten in Tiermodellen überwiegend positive Effekte, während in älteren klinischen Studien wenig überzeugende Ergebnisse beobachtet wurden. Drei neue Studien aus Japan, der Schweiz und Spanien haben erneut die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden neben der Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie untersucht

und sind kürzlich publiziert worden. In einer Doppelblindstudie mit Placebo-kontrolle wurden in sieben Schweizer Krankenhäusern zwischen Dezember 2009 und Mai 2014 insgesamt 802 Patienten in eine Pneumonie-Studie aufgenommen.¹ 402 Patienten erhielten neben der Leitlinien-orientierten antibiotischen Therapie täglich 50 mg Prednison für sieben Tage; 362 Patienten in dieser Gruppe konnten protokollgerecht ausgewertet werden. Die Vergleichsgruppe von 400 Patienten erhielt anstelle des Prednisons ein Placebo bei sonst vergleichbarer antibiotischer Therapie und 366 Patienten konnten letztlich bewertet werden. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 73 Jahre, 62 % waren Männer, 11 % hatten eine bakteriämisch verlaufende Pneumonie. Das C-reaktive Protein (CRP) betrug im Mittel 160 mg/l und im Blutbild wurden im Mittel 12.100 Leukozyten pro μ l Blut gezählt. Knapp die Hälfte der Patienten befand sich in den Klassen IV und V nach PORT. Der Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Erreichen der klinischen Stabilität, die mit den üblichen Parametern wie Körpertemperatur, Herzfrequenz und Blutdruck definiert war.

In der Analyse fand sich eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur klinischen Stabilität von 3 Tagen in der Prednison-Gruppe im Vergleich zu 4,4 Tagen in der Placebo-Gruppe. Auch bei einer Analyse von Subgruppen bezogen auf das Alter, die Höhe der CRP-Konzentration oder der Schwere der Pneumonie ergaben sich die gleichen positiven signifikanten Effekte. Während sich die Dauer der antibiotischen Therapie von neun Tagen in beiden Gruppen nicht unterschied, konnten die Patienten in der Prednison-Gruppe schon im Mittel am Tag 6 aus dem Krankenhaus entlassen werden im Vergleich zu Tag 7 in der Vergleichsgruppe. Auffällig niedrig war die Pneumonie-Letalität in dieser Studie (1 % bzw. 2 %) und hinsichtlich der Verträglichkeit fanden sich weniger Pneumonie-typische Komplikationen in der Prednison-Gruppe. Allerdings benötigten 76 Patienten (19 %) in der Prednison-Gruppe wegen einer Hyperglykämie eine Insulin-Behandlung, in der Vergleichsgruppe waren es 11 %.

Die Folgerung der Autoren aus diesen Daten war durchaus positiv bezüglich einer eher niedrig dosierten zusätzlichen täglichen Prednison-Therapie bei der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie jeglichen Schweregrades.

In einer weiteren Studie mit ähnlichem Design wurde der Stellenwert von Methylprednisolon zusätzlich zur antibiotischen Behandlung bei Patienten mit schwerer Pneumonie untersucht.² An drei spanischen Universitätskrankenhäusern wurden zwischen Juni 2004 und Februar

2012 insgesamt 120 Patienten in die Studie eingeschlossen. 61 Patienten erhielten alle 12 Stunden 0,5 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht für fünf Tage, in der Vergleichsgruppe wurde ein Placebo injiziert. Die mittlere Atemfrequenz der etwa 65 Jahre alten überwiegend männlichen Patienten lag bei 30/min in beiden Gruppen. 70 % bzw. 76 % der Patienten befanden sich im Schweregrad IV und V nach PORT; 75 % der Patienten wurden nach der Krankenhausaufnahme unmittelbar intensivmedizinisch behandelt. Die Einschlusskriterien bezüglich einer schweren Pneumonie orientierten sich an den internationalen Leitlinien, allerdings wurden nur Patienten mit einem CRP von über 150 mg/l in die Studie aufgenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war ein Versagen der Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten (innerhalb von 72 Stunden sowie innerhalb von 72 bis 120 Stunden). Die antibiotische Therapie in beiden Gruppen war vergleichbar und bestand vorwiegend aus Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) mit Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.). Bei 49 Patienten konnte ein positiver mikrobiologischer Nachweis geführt werden, wobei Pneumokokken die häufigsten Erreger waren. Die Analyse des klinischen Endpunktes hinsichtlich eines therapeutischen Misserfolges zum Zeitpunkt 72 bis 120 Stunden nach Therapiebeginn ergab einen signifikanten Unterschied von 13 % in der Methylprednisolon-Gruppe im Vergleich zu 31 % in der Placebo-Gruppe. Unverträglichkeitsreaktionen unterschieden sich prinzipiell nicht zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings traten mehr Hyperglykämien bei 11 Patienten (18 % in der Verum-Gruppe) im Vergleich zu 7 Patienten (12 % im Placebo-Arm) auf.

Die Autoren kommen zu recht vorsichtigen Folgerungen aus ihrer Studie, zumal sie auf die lange Studiendauer hinweisen und auch auf die insgesamt geringe Misserfolgsrate in dieser Studie bei schweren ambulant erworbenen Pneumonien. Eine umfangreichere Studie zur Absicherung der vorgelegten Ergebnisse ist inzwischen gestartet.

In einer weiteren Studie aus Japan zu diesem Thema wurde eine umfangreiche nationale Datenbasis analysiert bezüglich des Stellenwertes von niedrig dosiertem Methylprednisolon bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie.³ Im Zeitraum zwischen Juli 2010 und Ende März 2013 wurden die Daten von knapp 15.000 CAP-Patienten erfasst, die einer Beatmung im Rahmen der Behandlung unterzogen werden mussten. 6.925 Patienten konnten in die Studie eingebracht werden, die sich wiederum unterschieden in 2.524 Patienten mit einer Schocksymptomatik und Notwendigkeit einer Katecholamin-Gabe von 4.401 Patienten ohne eine Schocksymptomatik. Die in Japan einge-

setzten Methylprednisolon-Dosierungen lagen zwischen 0,5 bis 2,5 mg pro kg Körpergewicht täglich und wurden im Mittel über sieben bis acht Tage verabreicht. In der ersten analysierten CAP-Gruppe mit einer Schocksymptomatik erhielten 631 Patienten Kortikosteroide und wurden mit 1.893 Kontrollpatienten ohne Prednisolon verglichen. Zusätzlich wurde ein Propensity-Score-Matching vorgenommen bei 491 Paaren. Die Gesamtletalität zum Tag 28 (Endpunkt der Studie) betrug 33,4 %; in der Kortikosteroid-Gruppe war diese mit 24,6 % gegenüber 36,3 % in der Kontrollgruppe statistisch hochsignifikant niedriger, was auch in der Propensity-Score-Match-Analyse bestätigt wurde. In der Gruppe der Patienten mit schwerer CAP ohne Schocksymptomatik hatten 1.112 Patienten Kortikosteroide erhalten im Vergleich zu 3.289 Patienten ohne diese Behandlung. Die Gesamttodesrate zum Tag 28 betrug bei diesen 4.401 Patienten ohne Schock 18,5 %. Bei der Vergleichsanalyse zwischen den Kontroll- und den Kortikosteroid-Patienten-Gruppen zeigte sich zwar eine mäßige Verminderung der Letalität in der Methylprednisolon-Gruppe, jedoch fiel diese statistisch nicht signifikant aus.

Die japanischen Autoren weisen kritisch in ihren Schlussfolgerungen darauf hin, dass die vorgelegten Daten auf einer retrospektiven Analyse beruhen und daher zurückhaltend bewertet werden müssen. Allerdings deutet die Analyse auch darauf hin, dass die gleichzeitige Steroid-Gabe bei der schweren beatmungspflichtigen ambulant erworbenen Pneumonie nur einen Effekt auf die septisch verlaufende Infektion und weniger auf die Pneumonie ausübt.

ZUSAMMENFASSUNG: Die bisherigen Daten der zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden bei der ambulant erworbenen Pneumonie waren recht uneinheitlich. Die drei neuen Studien kommen ebenfalls nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Unklar ist vor allem die optimale Dosis des eingesetzten Kortikosteroids und ob Steroide schon bei milder bis mittelschwerer CAP verabreicht werden sollten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann vorsichtig abgeleitet werden, dass CAP-Patienten mit hohem inflammatorischen Verlauf (CRP 150 mg/l und höher) von einer Begleittherapie mit Kortikosteroiden profitieren könnten. Weitere umfangreiche Studien, wie sie von den spanischen Autoren angekündigt wurden, werden hoffentlich mehr Klarheit verschaffen.

1. BLUM, C. A. et al.
Lancet online [http://dx.doi.org/10-1016/S0140-6736\(14\)62447-8](http://dx.doi.org/10-1016/S0140-6736(14)62447-8)

2. TORRES, A. et al.
JAMA 2015;313: 677-686

3. TAGOMI, T. et al.
Eur Respir J 2015;45: 305-307

Ceftarolin versus Ceftriaxon bei ambulant erworbener Pneumonie

In internationalen Leitlinien wird bei Patienten mit schwerer bis mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie und einer notwendigen Krankenhausbehandlung eine Therapie mit Cephalosporin-Antibiotika mit oder ohne zusätzlicher Makrolid-Gabe empfohlen. Ceftarolin (ZINFORO), der aktive Metabolit des Prodrugs Ceftarolin-Fosamil (ZCT 6/2012), ist ein Cephalosporin mit hoher in vitro-Aktivität, insbesondere gegen *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* sowie gegen *Haemophilus influenzae* und nicht ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*. Im Vergleich zu anderen Betalaktam-Antibiotika verfügt Ceftarolin über eine erhöhte in vitro-Aktivität gegen MRSA und gegen Penicillin-resistente Pneumokokken. In einer internationalen Studie mit Beteiligung von 64 Krankenhäusern in China, Indien, Südkorea, Taiwan und Vietnam wurde in einer Doppelblindstudie der Stellenwert von Ceftarolin zu dem Standard-Cephalosporin für diese Indikation Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) verglichen. Zwischen Dezember 2011 und April 2013 erhielten insgesamt 764 Patienten die Studienmedikamente; die Ceftriaxon-Dosis betrug 2,0 g i.v. täglich, die Ceftarolin-Dosierung lag bei 2 x 600 mg i.v. täglich. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Patienten betrug 66 Jahre und 60 % der Patienten waren älter als 65 Jahre. 68 % der Patienten fielen in die PORT-Risikoklasse III, die übrigen Patienten in die Risikoklasse IV. Ein Prozent betraf bakteriämische Verläufe und in 50 % lag eine Hypoxie vor. Die führenden Erreger waren bei den Patienten mit positiver Mikrobiologie in 30 % Pneumokokken in der Ceftarolin-Gruppe und in 19 % im Ceftriaxon-Arm; weitere Erreger waren *K. pneumoniae* in 23 % versus 21 % und *H. influenzae* in 15 % versus 8 %. In der Intention-to-treat-Patientenpopulation hatten 12 % einen positiven Nachweis von atypischen Pneumonieerregern. Diese Patientengruppe wurde von den letztlich ausgewerteten Patienten ausgeschlossen. Für diese Analyse verblieben 498 Patienten; 217 (84 %) der 285 Patienten in der Ceftarolin-Gruppe und 178 (74 %) der 240 Patienten in der Ceftriaxon-Vergleichsgruppe wurden als klinisch erfolgreich behandelt eingestuft. Dieses ergab eine absolute Differenz von 9,9 %. Diese signifikante Differenz wurde auch bei vorher festgelegten Subgruppenanalysen bestätigt (Geschlecht, hohes Alter, Portrisikoklasse

III), nur bei den Patienten im Lebensalter unter 65 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Verträglichkeit beider Antibiotika war gut, es fanden sich die typischen Unverträglichkeitsreaktionen für Betalaktame. Hautausschläge wurden nur in einem Prozent in der Ceftarolin-Gruppe und in zwei Prozent unter Ceftriaxon beobachtet; in der Ceftarolin-Gruppe traten mit sechs Prozent mehr Diarrhöen im Vergleich zu drei Prozent unter Ceftriaxon auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Doppelblindstudie bei 764 erwachsenen asiatischen Patienten konnte mit einer Ceftarolin (ZINFORO)-Therapie in einer täglichen Dosierung von zweimal 600 mg i. v. im Vergleich zu einmal täglich 2 g Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) i. v. eine statistisch signifikant günstigere klinische Erfolgsrate (84 % versus 74 %) registriert werden. Die Verträglichkeit war gut. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren Diarrhöen.

ZHONG, N. S. et al.
Lancet Infect Dis 2015; 15:161-171

Hepatitis

Tenofovir bei Hepatitis B mit Lamivudin-Resistenz: Mono- oder Kombinationstherapie?

Im Gegensatz zur Hepatitis C gelingt bei der chronischen Hepatitis B eine Beseitigung des Erregers durch eine antivirale Therapie nicht und macht eine andauernde Verabreichung der Virustatika notwendig. Das erste Nukleosidanalogon, das zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen wurde, ist Lamivudin (ZEFFIX; vgl. ZCT 2000; 21:4). Unter der Behandlung mit diesem Arzneistoff entwickelt sich jedoch rasch Resistenz, die bereits nach einem Jahr bei jedem vierten Patienten nachgewiesen werden kann. Für die Behandlung der Patienten mit Lamivudin-Resistenz gibt es verschiedene Optionen. Unter Resistenzaspekten bestehen die günstigsten Voraussetzungen für Tenofovir (VIREAD), weil auch bei jahrelanger Einnahme die Verträglichkeit relativ gut ist und eine Resistenzentwicklung praktisch nicht beobachtet wird.¹ Offen ist, ob eine Kombination mit anderen Nukleosiden in diesen Fällen angezeigt ist.

In Korea wurden die Akten von insgesamt 153 Patienten ausgewertet, um festzustellen, ob eine Monotherapie mit Tenofovir bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz ausreichend ist, oder ob es sinnvoll ist, zusätzlich Lamivudin oder Telbivudin (SEBIVO) zu verabreichen.² In dieser retrospektiven Auswertung war die Kombinationstherapie

einer Monotherapie mit Tenofovir nicht überlegen. In beiden Gruppen konnte nach 12 Monaten ein virologisches Ansprechen bei etwa 90 % der Patienten festgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Patienten mit einer chronischen Hepatitis B, bei denen Resistenz gegen Lamivudin (ZEFFIX) festgestellt wird, können mit Tenofovir (VIREAD) behandelt werden. Eine zusätzliche Gabe anderer Nukleoside ist nicht erforderlich. Weitere Untersuchungen sollten überprüfen, ob dies auch über einen längeren Zeitraum als 12 Monate zutreffend ist.

1. BUTI, M. et al.,
Dig Dis Sci 2015 (ahead of print)
2. LEE, Y.B. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:972-978

Exantheme nach Telaprevir

Der Proteaseinhibitor Telaprevir (INCIVO) erhöht die Heilungswahrscheinlichkeit einer chronischen Hepatitis C erheblich, wenn das Medikament zusätzlich zu der Behandlung mit Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und Peginterferon (PEGINTRON, PEGASYS) gegeben wird. Zu den therapielimitierenden Nebenwirkungen des Arzneistoffs gehören schwerwiegende Hautveränderungen. Mehr als 90 % der während der klinischen Prüfung registrierten Fälle von Hautausschlag waren leicht oder mittelgradig ausgeprägt. Das Exanthem wurde üblicherweise als juckend und ekzematös beschrieben und war auf weniger als 30 % der Körperoberfläche beschränkt. Nach Markteinführung des Präparates wurden Fälle von Toxischer Epidermaler Nekrolyse (TEN) bis hin zu Fällen mit letalem Ausgang berichtet. In plazebokontrollierten Studien wurde schwerer Hautausschlag mit einer Ausdehnung auf mehr als 50 % der Körperoberfläche bei 4,8 % der Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir beobachtet, verglichen mit 0,4 % unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine.¹

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Patienten einer Poliklinik für Lebererkrankungen in Philadelphia, USA, zusammengestellt. Unter den 159 Patienten, die innerhalb von 14 Monaten mit Telaprevir behandelt wurden, entwickelten 70 (44 %) einen Hautausschlag; sieben (4 %) mussten deswegen die Behandlung beenden. Die anderen wurden überwiegend mit topischen Glukokortikoid-haltigen Zubereitungen oder oralen Antihistaminika versorgt. Die Patienten, welche ein Exanthem entwickelten, hatten ein um etwa 10 % nied-

rigeres Körpergewicht (81,7 vs. 89,8 kg) im Vergleich zu denen ohne Hautsymptomatik. Eine Arzneimittelallergie war anamnestisch in beiden Gruppen etwa gleich häufig (17 vs. 19 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Ambulanz in den USA entwickelten mehr als 40 % der Patienten einen Hautausschlag bei Behandlung mit Telaprevir (INCIVO) in Kombination mit Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und Peginterferon (PEGINTRON, PEGASYS). Patienten mit Exanthem hatten ein geringeres Körpergewicht.

SMITH, M.A. et al.
Ann Pharmacother 2014; 48:1166-1171

Therapiekosten günstiger – aber immer noch erheblich

Nach Mitteilung des Spitzenverbandes der Krankenkassen (GKK) ist es zu einer Einigung mit dem Hersteller GILEAD bezüglich des Erstattungsbetrages für den bei chronischer Hepatitis C sehr wirksamen, aber extrem teuren Polymerasehemmer Sofosbuvir (SOVALDI) gekommen. Rückwirkend zum 23. Januar 2015 sinkt der bisherige Herstellerabgabepreis von 16.270,00 Euro für 28 Tabletten auf 14.521,00 Euro. Der ausgehandelte Nachlass beträgt somit nicht 27 %, wie vielfach berichtet,¹ sondern nur knapp 11 %. Offensichtlich wird der neue rabattierte Herstellerabgabepreis fälschlicherweise mit dem Apothekenverkaufspreis gleichgesetzt. Der Apothekenverkaufspreis ist jedoch deutlich höher. Er enthält neben dem Herstellerabgabepreis Handelsaufschläge und die Mehrwertsteuer von 19 % und beträgt seit Markteinführung 19.099 Euro, also 714 Euro für eine Tablette. Nach Abzug des gesetzlichen Herstellerabschlages von 7 % lag der bisherige Preis für eine Packung mit 28 Tabletten Sofosbuvir bei 18.860 Euro. Künftig wird sich der Preis bei 16.840 Euro bewegen.

1. Dtsch. Ärzteblatt 2015; 112:265

Prävention

Antimikrobielle Verschlusslösungen bei Kathetern effektiv

Bakteriämisch verlaufende septische Infektionen, verursacht durch infizierte zentrale Venenkatheter, sind seltene, aber sehr kostspielige nosokomiale Infektionen. In den USA wird mit Kosten von knapp 46.000 Dollar für eine derartige Infektion pro Patient gerechnet. Intensive präventive

Maßnahmen und sorgfältige hygienische Versorgung der Katheter haben in den letzten Jahren schon zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz derartiger Infektionen beigetragen, jedoch stellen sie immer noch ein beträchtliches Problem dar. Eine der präventiven Maßnahmen, die erstaunlicherweise in den derzeitigen Leitlinien nicht empfohlen wird, ist die Verwendung von antimikrobiellen Verschlusslösungen (Antimicrobial Loc Solution), um Katheterinfektionen zu vermeiden. Der Stellenwert dieser Maßnahme wurde von amerikanischen Infektiologen in einer umfangreichen Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien überprüft. Sämtliche Studien zu diesem Thema bis zum 31. Dezember 2013 wurden gescreent und von den primär 2.371 Referenzen verblieben letztlich 23 für die Analyse. Der primäre Endpunkt der Metaanalyse war die Inzidenz der katheterinduzierten Bakteriämie im Vergleich von Heparin zu antimikrobiellen Lösungen. Führende antibiotische Lösungen in den Studien waren Gentamicin (REFOBACIN u. a.), Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.), Minocyclin (diverse Generika u. a.), Cefotaxim (CLAFORAN u. a.), Cefazolin (BASOCEF u. a.) in Kombination mit Gentamicin, Amikacin (AMIKACIN BRAUN u. a.) sowie Linezolid (ZYVOXID). Antimikrobielle Substanzen waren vorwiegend Taurolidin (in Deutschland nicht im Handel), Ethanol- und Zitratlösungen, 26 %-ige Natriumchloridlösung, Methylenblau sowie Fusidinsäure (FUCIDINE).

In der Gesamtanalyse fanden die Autoren eine signifikante Verminderung der Häufigkeit von katheterinduzierten Bakteriämien durch den prophylaktischen Einsatz der antimikrobiellen Lösungen. Bei einer Subgruppenanalyse ergaben sich hinsichtlich des Effektes keine Unterschiede zwischen dem Einsatz von antibiotikahaltigen Lösungen und Verwendung von nicht-antibiotischen antimikrobiellen Substanzen. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde geprüft, ob die Basiserkrankungen der Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse hatten. 16 der 23 analysierten Studien betrafen erwachsene Patienten, die eine chronische Hämodialyse über zentrale Venenkatheter erhielten. Es zeigte sich, dass bei den Hämodialyse-Patienten der Schutzeffekt hochsignifikant war, jedoch nicht so ausgeprägt, wie bei den Patienten ohne Hämodialyse. Auch die getrennte Analyse von sechs Studien aus Zentren mit weniger als 1,15 Infektionen per 1.000 Kathetertagen ergab eine hochsignifikante zusätzliche Verminderung der Infektionsraten mittels antimikrobieller Verschlusslösung.

In 12 Studien wurden auch Daten über die Anzahl der sogenannten Exit-Site-Infektionen mitgeteilt. Auch hier gab es gegenüber dem Gebrauch von Heparin eine deutliche

Senkung dieser Infektionen um im Mittel 32 %. In 13 Studien wurde die Gesamtleblichkeit bei den untersuchten Patienten erfasst, wobei sich zwar eine Senkung um 16 % zugunsten der antimikrobiellen Verschlusslösung ergab, dieses war jedoch statistisch nicht signifikant.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse deutet darauf hin, dass der Einsatz von antimikrobiellen Verschlusslösungen (Antimicrobial Loc Solutions) eine wirksame Prävention von Infektionen an zentralen Kathetern darstellt. Diese Aussage gilt insbesondere für Patienten unter einer Hämodialyse mittels zentralem Venenkatheter, da die Mehrzahl der analysierten Studien dieses Patientenkollektiv betraf. Es fehlen größere prospektive Studien bei pädiatrischen bzw. hämatologischen Patienten, um diese Methode generell zu empfehlen. Von besonderer Bedeutung dieser Analyse erscheint auch, dass nicht-antibiotische antimikrobiell wirksame Lösungen zu äquivalenten Ergebnissen wie antibiotikahaltige Zubereitungen geführt haben.

ZACHARIOUDAKIS, J. M. et al.
Clin Infect Dis 2014; 59:1741-49

Mittel der Wahl

Drittlinien-Therapie der Helicobacter pylori-Infektion

Die Standard-Eradikationstherapie von Helicobacter pylori mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), Clarithromycin (KLA-CID u. a.) und Amoxicillin (AMOXYPEN u. a.) versagt in über 20 % der Fälle. Auch die alternative Therapie als Sekundärbehandlung mit PPI, Amoxicillin und Levofloxacin (TAVANIC u. a.) ist ebenfalls in 20 % erfolglos. In Spanien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Bismut-haltigen Vierfach-Therapie bei Patienten untersucht, bei denen die zwei zuvor genannten Therapieformen erfolglos geblieben waren. Die dritte Eradikationsbehandlung bestand aus einer sieben- bis vierzehntägigen Therapie mit PPI (Standard-Dosis 2 x/Tag), Bismut-Subzitrat (4 x 120 mg oder 2 x 240 mg täglich), Tetrazyklin (3 x 250 mg bis 4 x 500 mg täglich) und Metronidazol (CLONT u. a., 3 x 250 mg bis 4 x 500 mg täglich). Eine Eradikation wurde vier bis acht Wochen nach der Therapie durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest kontrolliert. Die Compliance der Patienten wurde durch eine Befragung und anhand der zurückgegebenen Medikamentenbehälter ermittelt. Nebenwirkungen wurden durch einen Fragebogen erfasst. 200 Patienten (mittleres Alter 50 Jahre, 55 %

Frauen, 20 % mit peptischem Ulkus, 80 % mit nicht näher abgeklärten funktionellen Dyspepsien) wurden zu Beginn der Studie eingeschlossen; davon konnten 198 Patienten ausgewertet werden. Die Eradikationsrate der Per-Protokoll-Analyse betrug 67 % und die der Intention-to-treat-Analyse 65 %. Unverträglichkeitsreaktionen wurden von 22 % der Patienten berichtet, die häufigsten waren Übelkeit (12 %), Oberbauchschmerzen (11 %), metallischer Geschmack (8,5 %) und Durchfall (8 %). Keine dieser Reaktionen wurde als schwer eingestuft.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Bismut-haltige Vierfach-Therapie ist eine akzeptable Drittlinienbehandlung und eine überzeugende Alternative nach Versagen von zwei vorausgegangenen Eradikationsversuchen einer Helicobacter pylori-Infektion.

GISBERT, J. P. et al.
Dig Dis Sci 2014; 59:383-389

Kinetik von Doripenem bei Nierenersatztherapie (CVVHDF)

Die Dosierung von Antibiotika bei schwerkranken Patienten mit akutem Nierenversagen und kontinuierlicher Nierenersatztherapie stellt eine Herausforderung in der Intensivmedizin dar. Es gibt meist zu wenige Erfahrungen, insbesondere mit relativ neuen Antibiotika, um die erforderliche Dosierung rational ableiten zu können. Zudem stehen sehr unterschiedliche Formen des Nierenersatzes zur Verfügung, sodass die publizierte Literatur oftmals nicht relevant für die eigene Abteilung ist. Für das β -Laktamantibiotikum Doripenem (DORIBAX) sollten Plasmakonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers für mindestens 40 % des Dosierungsintervalls erreicht werden ($T_{>MHK} > 40\%$). In einer Studie wurde nun in Brisbane, Australien, untersucht, welche Dosierungen bei einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHDF) notwendig sind, um dieses Ziel zu erreichen. Die hier beschriebenen Patienten mit akutem Nierenversagen waren im Median 62 Jahre alt, wogen 77 kg und der Apache-II-Score lag bei 29. Alle zwölf Patienten erhielten in dieser Studie das Carbapenem in einer Dosierung von 500 mg alle acht Stunden als Infusion über 60 Minuten. Die Flussraten lagen bei 200 ml/h (Blut) und 1000 ml/h für das Dialysat und die Ersatzflüssigkeit. Unter diesen Bedingungen wurde die Clearance im Mittel mit 4,46 l/h berechnet und das Verteilungsvolumen lag bei 38 Litern. Die Doripenem-Clearance korrelierte signifikant mit der Flussrate der Ersatzflüssigkeit und machte etwa ein Drittel der Gesamt-

clearance aus. Unter den gewählten Dosierungsbedingungen waren die Plasmaspiegel ausreichend für Infektionen durch Erreger mit einer minimalen Hemmkonzentration von bis zu 4 mg/l.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Dosierung von dreimal täglich 500 mg Doripenem (DORIBAX) als einstündige Infusion liefert offenbar ausreichend hohe Plasmaspiegel bei Patienten mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVHDF). Höhe und Zeitdauer der Plasmaspiegel sind ausreichend für Infektionen mit Erregern bis zu einer minimalen Hemmkonzentration von 4 mg/l.

ROBERTS, J.A. et al.

J Antimicrob Chemother 2014; 69:2508-2516

Neue Erkenntnisse zur Wirkung von Nitrofurantoin auf Erreger von Harnwegsinfektionen

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzentwicklung von *Escherichia coli* gegen Cotrimoxazol (diverse Generika) und andere Harnwegstherapeutika, gewinnt Nitrofurantoin (diverse Generika) zunehmend an Bedeutung bei der Therapie von unkomplizierten Infektionen des Urogenitaltrakts. Beim Einsatz dieser Substanz wird eine Situation deutlich, die typisch für lange benutzte Chemotherapeutika ist: obwohl seit den 1950er Jahren im Gebrauch, sind Basisdaten zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Arzneistoffes nach heutigen Standards kaum bekannt. Da die Plasmakonzentrationen bei üblicher Dosierung sehr niedrig sind (<0,6 mg/l), kommt den hohen Urinkonzentrationen von ca. 50 bis 200 mg/l eine besondere Bedeutung zu. Als Grenzwert zur Unterscheidung von sensiblen und resistenten Erregern wird eine Konzentration von 64 mg/l angenommen.

Um die Substanz nach den heute üblichen Methoden zu untersuchen, wurden von Wissenschaftlern in Uppsala, Schweden, *in vitro*-Versuche zu den Effekten von Nitrofurantoin auf *E. coli*, *Enterococcus faecium* und *Staphylococcus saprophyticus* durchgeführt. Die MHK-Werte der fünf Teststämme lagen im Etest zwischen 2 und 8 mg/l. Über 24 Stunden wurde die Absterbekinetik der Erreger in einem statischen und einem dynamischen Modell geprüft. Der Effekt auf *E. coli* war unabhängig davon, ob der Erreger eine β -Laktamase mit erweitertem Spektrum (CTX-M-15) produzierte oder nicht. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen zwei *E. faecium*-Stämmen mit und ohne Resistenz gegen Vancomycin (diverse Generika). Auch bei diesen Stäm-

men war ein bakterizider Effekt nachweisbar, allerdings wurde die Keimzahl deutlich langsamer reduziert, als bei den anderen Erregern. Bei *E. coli* wurde innerhalb von sechs Stunden bei der achtfachen minimalen Hemmkonzentration eine Reduktion der Keimzahl um vier Logstufen erreicht. Höhere Konzentrationen führten nicht zu einer weiteren Steigerung der Bakterizidie. Der pharmakologische Index $T > \text{MHK}$, also die Zeitdauer der Konzentration oberhalb der MHK, war am besten geeignet, die bakterizide Wirkung zu charakterisieren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nitrofurantoin (diverse Generika) wird wieder zunehmend zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt. In einem in vitro-Modell konnte gezeigt werden, dass die Zeitdauer der Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration wesentlich für die bakterizide Wirkung ist. Ein ESBL-produzierender *E. coli*-Stamm war ähnlich sensibel wie der Wildtyp.

KOMP LINDGREN, P.K. et al.

J Antimicrob Chemother 2015; 70:1076-1082

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Abonnement-Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs ZCT-Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland
- 24,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!