

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2015 - 36. Jahrg.

## Übersicht

### Antibiotikatherapie bei geriatrischen Patienten

Nach den Analysen der Vereinten Nationen aus dem Jahr 2012 hat sich die Lebenserwartung von im Mittel 47 Jahren zwischen 1950 bis 1955 fünfzig Jahre später auf 69 Jahre erhöht. In den Jahren 2045 bis 2050 soll sich die Lebenserwartung weltweit weiter auf im Mittel 76 Jahre erhöhen und auf 82 Jahre im Zeitraum 2095 bis 2100. Der Anteil der Bevölkerung mit einem Lebensalter über 60 Jahren betrug im Jahr 1950 12%, im Jahr 2013 23% und soll bis im Jahr 2050 bis auf 32% ansteigen.<sup>1</sup> Diese Zahlen belegen nachdrücklich, dass auch die ältere Bevölkerung vom globalen medizinischen Fortschritt profitiert hat; allerdings bedeuten Infektionen in der geriatrischen Bevölkerung wegen ihrer häufigen Inzidenz, unterschiedlichen Epidemiologie, vermehrt atypischen klinischen Symptome sowie durch den altersbedingten veränderten Medikamentenstoffwechsel spezielle Herausforderungen für die behandelnden Ärzte. Insbesondere sehr alte Patienten in Pflegeheimen unterliegen einem hohen Infektionsrisiko. Zahlenmäßig ist davon auszugehen, dass der Anteil der geriatrischen Patienten in Pflegeheimen deutlich zunimmt; im Jahr 2010 wurde die Zahl der Patienten in Pflegeheimen auf 3,7 Millionen in der Europäischen Union beziffert.<sup>2</sup>

### Disposition und Klinik der Infektionen

Die physiologischen Veränderungen des menschlichen Körpers im Alter disponieren zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Die besondere Sensibilität für Infektionen im Alter beruht auf der Kombination unterschiedlicher Faktoren. Von großer Bedeutung ist die sogenannte Immunseneszenz, die bedingt ist durch verminderte Funktionen von B- und T-Lymphozyten, verzögerte und verminderte Reaktionen des angeborenen Immunsystems und auch aufgrund der herabgesetzten Antikörperbildung nach Infektionen bzw. Impfungen.

## Inhalt

# 4/2015

### Übersicht

– Antibiotikatherapie in der Geriatrie Seite 31-34

### Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (3)

– Clostridium difficile Seite 33

### Neueinführung

– Tedizolid Seite 34-36

### Pharmakokinetik

– Cefazolin bei posttraumatischen Patienten Seite 36

– Ceftarolin bei Übergewichtigen Seite 36

### Optimierte Infektionstherapie

– Frühe Meningitis-Therapie Seite 36-37

– Frühe antiretrovirale Therapie Seite 37

– Kurzzeittherapie bei intraabdominellen Infektionen Seite 37-38

### Mittel der Wahl

– Staphylokokken-Sepsis: Penicilline oder Cephalosporine? Seite 38

– Rektale Chlamydien-Infektionen Seite 38

– Helicobacter pylori: Optimierte Dreifach-Therapie Seite 38-39

### Verträglichkeit

– Netzhautablösung durch Chinolone? Seite 39

– Endokarditis-Prophylaxe Seite 39-40

– Kristallurie nach Amoxicillin Seite 40

Weitere Faktoren sind veränderte Haut- und Schleimhautabwehrfunktionen, degenerative Veränderungen von Knochen und Kollagen, Verminderung der respiratorischen Funktionen sowie häufig existierende Grunderkrankungen (Diabetes, renale, kardiale und hepatische Insuffizienzen u. a.). In Pflegeheimen tragen zwischen 40% und 60% der Patienten Harnblasenkatheter, die in hohem Maße (Risiko 3% bis 4% pro Tag) zu Harnwegsinfektionen führen. Auch die häufige Versorgung des alten Menschen mit prothetischem Material (Gelenkprothesen, Schrittmacher, Herzklappen) disponieren vermehrt zu Infektionen, die von diesen Implantaten ausgehen. Die führenden Infektionen betreffen die

Harnwege, die Atemwege sowie Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Symptome und klinische Infektionszeichen, wie Fieber und Schüttelfrost, sind beim älteren Menschen eher selten und erschweren daher die frühzeitige Diagnose einer Infektion. Akut auftretende Verwirrheitszustände und/oder Veränderungen der Bewusstseinslage können auf einen infektiösen Prozess hinweisen und sollten eine infektiologische Diagnostik auslösen. Häufig ist die Anamneseerhebung erschwert durch kognitive Störungen oder Demenz; auch Entzündungsparameter sind zu Beginn der Infektion häufig nicht erhöht oder nur wenig angestiegen, was ebenfalls eine frühzeitige Diagnose und Therapie erschwert.

**Tabelle: Altersbedingte pharmakokinetische Veränderungen und mögliche Interaktionen**

	Altersbedingte Änderungen	Mögliche Folgen
Resorption (Bioverfügbarkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhter Magen-pH-Wert</li> <li>• Verzögerte Magenentleerung</li> <li>• Reduzierte splanchnogene Durchblutung</li> <li>• Verminderte Resorptionsfläche</li> <li>• Verminderte gastrointestinale Motilität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Risiko für Ösophagus-schädigungen</li> <li>• Änderung der Löslichkeit und chemischen Stabilität der Pharmaka</li> <li>• Änderungen von <math>t_{MAX}</math> und <math>C_{MAX}</math></li> <li>• Reduzierter aktiver Transport</li> </ul>
Verteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Körper-Kompartimente</li> <li>• Reduzierte Proteinbindung</li> <li>• Veränderung der Blut-Hirnschranke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Verteilungsvolumen für lipidlösliche Substanzen</li> <li>• Vermindertes Verteilungsvolumen für wasserlösliche Substanzen</li> <li>• Vermehrte Toxizität für Substanzen bei schwerer Hypalbuminämie oder verminderter Proteinbindung</li> </ul>
Metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verminderte hepatische Durchblutung und Lebermasse</li> <li>• Reduzierter first-pass Metabolismus und Phase I Metabolismus</li> <li>• Verminderte P450-Aktivität (umstritten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition und/oder Induktion von Cytochrom P450 durch Polypharmakotherapie</li> </ul>
Ausscheidung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzierte glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion (renal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestörte (verlängerte) Elimination von wasserlöslichen Substanzen</li> </ul>

Patienten in Pflegeheimen stellen besondere Probleme dar. Bedingt durch zahlreiche Grunderkrankungen, altersbedingte verminderte Hygiene, gemeinsame Veranstaltungen (z. B. Essenseinnahmen) können sich Krankheitserreger (z. B. Influenza- und Noroviren) schnell ausbreiten; durch zahlreiche Antibiotika-Behandlungen finden sich vermehrt Kolonisationen mit mehrfach resistenten Erregern.<sup>3,4,5</sup>

### Altersbedingte pharmakokinetische und pharmakodynamische Veränderungen

Zahlreiche pharmakokinetische Parameter werden im Alter verändert (Tabelle). Häufig kommt es zu Arzneimittelinteraktionen durch die gleichzeitige Einnahme von Basismedikamenten, die die Pharmakokinetik von verordneten Antiinfektiva beeinflussen können.

Altersbedingte Veränderungen der Resorption von oral verabreichten Antibiotika können bedingt sein durch eine verminderte Ösophagusperistaltik und auch verminderte Produktion von Magensäure. Ein erheblicher Anstieg des Magen-pH-Wertes, z. B. durch die gleichzeitige Gabe von Antazida oder Protonenpumpeninhibitoren kann die Löslichkeit und chemische Stabilität von Betalaktam-Antibiotika, Makroliden und Azolderivaten beeinflussen und deren Bioverfügbarkeit herabsetzen. Auch Magenent-

leerungsstörungen sowie der eingeschränkte gastrointestinale Blutfluss mit Verminderung der altersbedingten Resorptionsfläche der Schleimhaut können zum Beispiel zur reduzierten Resorption von Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) führen, wenn dieses nach dem Essen verabreicht wird. Inhibition des intestinalen Cytochroms P450 3A4 durch Makrolidantibiotika kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von Kalziumkanalblockern und Sulfonylharnstoffderivaten führen, sowie auch zu einer erhöhten Toxizität von anderen Wirkstoffen, wie Midazolam, Ciclosporin, Statinen, Antidepressiva und Antiarrhythmika.

Das Verteilungsvolumen für lipophile Pharmaka erhöht sich im Alter mit verlängerter Halbwertszeit, während wasserlösliche Substanzen ein geringeres Verteilungsvolumen aufweisen mit erhöhten Serum-Konzentrationen. Hieraus sollten niedrige Anfangsdosierungen resultieren. Von Bedeutung sind auch Veränderungen der Protein-Bindungs-kapazität, insbesondere bei einer krankheitsbedingten Hypalbuminämie. So wurden bei 94 älteren Patienten mit ausgeprägter Hypalbuminämie und einer MRSA-Pneumonie signifikant verlängerte Halbwertszeiten von Vancomycin (diverse Generika) und häufiger nephrotoxische Reaktionen beobachtet im Vergleich zu Patienten mit einer leichten Hypalbuminämie.<sup>7</sup> Auch Interaktionen hinsichtlich der Proteinbindung sind von Bedeutung; so ist bekannt, dass

Cotrimoxazol (zahlreiche Generika) die Serumkonzentrationen von Methotrexat und Sulfonylharnstoffen erhöht durch die Verdrängung dieser Substanzen von ihrer Plasmaproteinbindung.<sup>6</sup>

Metabolische Veränderungen im Alter beruhen auf einer verminderten hepatischen Durchblutung und der Abnahme der Lebermasse, woraus sich eine reduzierte hepatische Clearance von Substanzen mit flusslimitiertem Metabolismus um bis zu 40% ergeben kann. Auch die hepatische Clearance durch die P450-Cytochrome (Oxidation, Hydrolyse) ist in Folge der zuvor beschriebenen hepatischen Veränderungen häufig gestört. Zahlreiche antimikrobielle Substanzen, insbesondere Makrolide, Fluorchinolone und antimykotisch wirksame Azolderivate unterliegen einem metabolischen Prozess in der Leber in Form eines Phase I-Metabolismus (Oxidation) gefolgt von Phase II-Reaktionen (Konjugation), um die Substanzen wasserlöslich für die renale Exkretion umzuformen. Makrolide, mit Ausnahme des Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), inhibieren das CYP3A4 sowohl intestinal wie auch hepatisch und sind besonders zu beachten hinsichtlich Interaktionsmöglichkeiten mit Arzneistoffen, die ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden. Hier sei insbesondere auf die Interaktion der zuvor erwähnten Makrolide mit Antiarrhythmika, trizyklischen Antidepressiva und anderen Psychopharmaka hingewiesen. Einige Fluorchinolone behindern die Funktion von CYP3A4 und CYP1A2, was zur vermehrten Toxizität von Wirkstoffen mit häufigem Einsatz bei alten Patienten, führen kann (z. B. Benzodiazepine, Carbamazepin, Statine, Theophyllin, Haloperidol und Warfarin).<sup>6,8</sup> Altersbedingt kommt es zur verminderten renalen glomerulären Filtration und tubulären Sekretion, was beträchtliche pharmakokinetische Auswirkungen hat. So können die Serumkonzentrationen von Betalaktam-Antibiotika zusätzlich erhöht werden durch Pharmaka wie Probenecid, Methotrexat, Acetylsalicylsäure und Indomethacin, die die renale tubuläre Sekretion dieser Stoffe vermindern. Digoxin und Methotrexat erhöhen die Serumkonzentration und damit mögliche toxische Konsequenzen für Cotrimoxazol ebenfalls durch eine verminderte tubuläre Sekretion dieser Substanz. In gleicher Weise reduziert Ciprofloxacin die renale Exkretion und tubuläre Sekretion von Methotrexat, was zu schweren dermatologischen, hämatologischen, hepatischen und renalen toxischen Reaktionen beitragen kann.

### Wesentliche Empfehlungen

Bei alten Menschen und insbesondere bei Patienten in Pflegeheimen sollten einige Regeln in der Infektionstherapie eingehalten werden.<sup>9</sup>

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (3)

### Clostridium difficile – Epidemiologie, Diagnostik, Rezidiv

*C. difficile* scheint gegenwärtig nach MRSA die zweithäufigste Ursache nosokomialer Infektionen in Deutschland zu sein (Prävalenzstudie 2012).<sup>1</sup> Bei 578 Ausbrüchen nosokomialer Infektionen in Deutschland 2011/2012 wurden 108 durch bakterielle Erreger verursacht, davon 27 durch *C. difficile*.<sup>2</sup> Dabei stellt sich die Frage, ob es sich um exogene (d.h. Erwerb des Erregers im Krankenhaus) oder endogene (d.h. der Erreger wird als Bestandteil der Darmflora des Patienten mitgebracht) Infektionen handelt. Schon Neugeborene sind bis zu 63% mit *C. difficile* besiedelt, ohne jedoch daran zu erkranken.<sup>3</sup> Interessanterweise ist ein Kontakt zu Kindern im Alter von unter einem Jahr ein Risikofaktor für Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erworbenen *C. difficile*-Infektionen ( $p=0,04$ ).<sup>4</sup> Wahrscheinlich bleiben einmal besiedelte Personen über lange Zeit hinweg oder gar lebenslang *C. difficile*-Träger in sehr niedriger Keimzahl. Die Hypothese des endogenen Trägertums wird auch durch epidemiologische Daten gestützt, da bei Patienten im Krankenhaus nur ca. 35% aller Fälle in Zusammenhang mit einem vorausgegangenem Erkrankungsfall standen.<sup>5</sup> Nach neuen Schätzungen bleiben jedes Jahr bei 40.000 hospitalisierten Patienten in 482 europäischen Krankenhäusern auf Grund des fehlenden klinischen Verdachts sowie einer suboptimalen Diagnostik *C. difficile*-Infektionen unentdeckt.<sup>6</sup> Obwohl auf europäischer Ebene Vorschläge zu einem einheitlichen diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine *C. difficile*-Infektion existieren,<sup>7</sup> bleibt die Frage nach der besten Strategie des Vorgehens im Labor weiterhin offen. In der routinemäßigen Diagnostik wird ein mehrstufiges Verfahren empfohlen: Screening mit einem Nachweis der Glutamat-Dehydrogenase von *C. difficile*, gefolgt bei positivem Testausfall von einem Toxin A/B-Nachweis z.B. mittels ELISA.<sup>8</sup> In jüngster Zeit wird zunehmend der Nachweis des Genoms beispielsweise für die Produktion des Toxin B propagiert. Als vorteilhaft wird die relativ kurze Analysendauer sowie eine erhöhte Sensitivität im Vergleich zu Standardmethoden gesehen.<sup>9</sup> Gegenwärtig ist jedoch unklar, inwieweit der Nachweis des Genoms vor allem bei Patienten mit geringen klinischen Symptomen ohne Toxinachweis im ELISA Konsequenzen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, einer notwendigen Therapie bzw. einer unnötigen Therapie hat.<sup>10,11</sup> Daher gilt nach wie vor die Regel, nur Patienten mit den typischen Symptomen von Seiten des Gastrointestinaltrakts (>2 Durchfälle pro Tag; bei sehr schwerem Verlauf auch

ein Ileus), Anstieg von Temperatur und Leukozytenzahl sowie positivem Testausfall im zweistufigen Vorgehen zu behandeln. Zusätzlich kann der Lactoferrin-Nachweis im Stuhl herangezogen werden, da dieser mit dem Schweregrad der Infektion korreliert.<sup>12</sup> Der Nachweis des Toxin-Genoms sollte daher auf Einzelfälle oder besondere epidemiologische Situationen beschränkt bleiben.

Problematisch sind Patienten mit einem Rezidiv der Infektion (bei 18 bis 30% der erstmalig Erkrankten), welches zwei Ursachen haben kann: erneute Episode durch den patienteneigenen Stamm oder Reinfektion durch eine exogene Quelle. Von Interesse ist, dass Patienten ohne Appendektomie ein verringertes Risiko für ein Rezidiv haben (RR 0,4), während Patienten älter als 60 Jahre ein erhöhtes Risiko besitzen (RR 2,44).<sup>13</sup> Patienten mit rezidivierenden Infektionen haben im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach der ersten Episode ein erhöhtes Risiko zu versterben (HR 1,33;  $p=0,001$ ), dabei scheint ein Nierenversagen (Hämodialyse, niedrige Kreatinin-Clearance) bedeutsam zu sein.<sup>14</sup> Im Umkehrschluss kann aus diesen Daten jedoch nicht gefolgert werden, dass rezidivierende Krankheitsepisoden Ursache für einen letalen Verlauf sein müssen. Möglicherweise tragen Grunderkrankungen, wie beispielsweise eine Insuffizienz der Darmgefäße, ein vermindertes Herz-Zeit-Volumen, Stoffwechselerkrankungen oder andere entzündliche Erkrankungen des Darms über eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms zur Entwicklung eines Rezidivs bei. Diese Annahme spiegelt sich auch in einem Score wider, der die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs vorhersagt: Alter >65 Jahre, Schweregrad der Grunderkrankung (Horn-Index Score 3 oder 4) sowie zusätzliche Antibiotikatherapie.<sup>15</sup> Erfüllt ein Patient beispielsweise alle drei Punkte, dann liegt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv zwischen 67 und 87%. Trotz aller Daten bleiben bei Infektionen durch *C. difficile* weiterhin eine Reihe von offenen Fragen bzw. ungeklärten Konsequenzen für eine Therapie.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (3)“).

- Es sollte keine antibiotische Therapie erfolgen ohne vorherige klinische Untersuchung. Zur Diagnostik einer manifesten Infektion sollten vermehrt Point-of-Care-Methoden (CRP, Urin-Antigentest u. a.) eingesetzt werden.
- Antibiotika sind nicht indiziert zur Therapie von Kolonisationen (z. B. asymptomatische Bakteriurien, Candida-Nachweis in Stuhl und / oder Sputum).
- Bei Virus-Infektionen (z. B. Influenza, RSV, Noroviren) keine Antibiotika verordnen!
- Antibiotika sind nicht sinnvoll im Alter zur Prophylaxe von Harnwegs- und Atemwegsinfektionen.
- Lokal wirkende Antibiotika sind nur in den seltensten Fällen indiziert.
- Für die häufigsten Infektionen im Alter (tiefe Atemwegsinfektionen, Harnwegs-

infektionen, Haut- und Weichgewebeeinfektionen) sollten die in Leitlinien empfohlenen Antibiotika orientiert an der lokalen Resistenzsituation verordnet werden.

- Der Einsatz von Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen sollte insbesondere bei Pflegeheimpatienten vermieden werden wegen des vermehrten Risikos für *C. difficile*-Infektionen und bakterielle Resistenzselektion.
- Jede Antibiotika-Therapie sollte am Tag 3 bis 4 hinsichtlich der Effektivität und Verträglichkeit kontrolliert werden.
- Die Dauer der antibiotischen Behandlung sollte limitiert werden; auch beim alten Menschen kann die überwiegende Mehrzahl der Infektionen mit maximal sieben-tägiger Therapiedauer erfolgreich behandelt werden.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Infektionen beim alten Menschen manifestieren sich häufig atypisch. Vermehrt werden Verwirrtheit und Störungen der Bewusstseinslage als erste Infektionssymptome beobachtet. Zur Sicherung der Diagnose sollten vermehrt Point-of-Care-Methoden eingesetzt werden. Bei den häufigsten Infektionen im Alter (respiratorische und Harnwegsinfektionen sowie Haut- und Weichgewebeeinfektionen) sollten die in Leitlinien empfohlenen Antibiotika orientiert an lokalen Resistenzdaten verordnet werden. Eine Limitierung der Antibiotikadauer auf im Mittel sieben Tage und eine Kontrolle der Wirksamkeit und Verträglichkeit nach drei Tagen werden empfohlen. Antibiotikagaben zur Prophylaxe von Infektionen der Atem- und Harnwege (Bakteri-



rie) sind nicht wirksam; auch bakterielle Kolonisationen ohne klinische Infektionssymptome sind keine Indikation für Antibiotika. Die Dosierung von Antibiotika beim alten Menschen sollte die veränderten exkretorischen und metabolischen Funktionen berücksichtigen, die erhebliche Einflüsse auf die Pharmakokinetik sowie Dosierung von Antibiotika und auch auf mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten haben.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Neueinführung

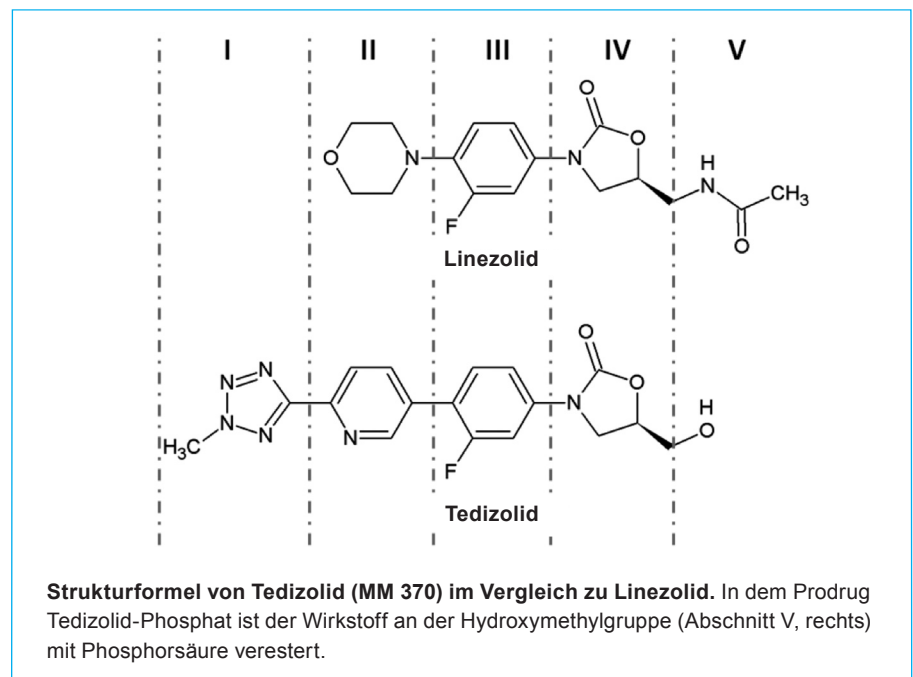
### Tedizolid – ein neues Oxazolidinon zur oralen und parenteralen Therapie

Die Entwicklung der Oxazolidinone geht nur langsam voran. Mehr als 20 Jahre vergingen nach der Erstbeschreibung eines antibakteriell wirksamen Oxazolidinons bis zur Einführung von Linezolid (ZYVOXID), des ersten klinisch verwendbaren Derivats im Jahr 2000. Bei mehr als 30 verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen wurde versucht, einen weiteren Wirkstoff aus dieser Gruppe zu entwickeln, doch fast alle Kandidaten scheiterten aufgrund ihrer mangelhaften Eigenschaften.<sup>1</sup> Sie zeigten entweder (1) nicht das gewünschte pharmakokinetische Verhalten und/oder (2) sie waren zu toxisch und/oder (3) sie zeigten keine bessere antibakterielle Aktivität als Linezolid, das sich bereits seit 15 Jahren als oral und intravenös zu verabreichendes Arzneimittel bei Infektionen durch grampositive Erreger, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA), bewährt hat.

Wenn nun mit Tedizolid (SIVEXTRO) ein zweiter Vertreter dieser Arzneimittelgruppe auf den Markt kommt, bleibt die entsprechende Aufmerksamkeit nicht aus.<sup>2,3</sup> Die chemische Struktur von Tedizolid weist an zwei Stellen Unterschiede zu der von Linezolid auf. Der Morpholino-Ring wurde ersetzt durch zwei aromatische Stickstoffhaltige Ringsysteme. Darüber hinaus wurde der Acetamid-Substituent am Oxazolidinonring durch eine Hydroxymethylgruppe ersetzt. Der Arzneistoff liegt als Phosphorsäureester vor, der rasch im Blut des Patienten durch Phosphatasen gespalten wird und den eigentlichen Wirkstoff Tedizolid freisetzt.

#### Antibakterielle Wirkung, Resistenz

Tedizolid bindet an die 50S-Untereinheit der



bakteriellen Ribosomen und hemmt dadurch die Proteinbiosynthese. Eine hohe Aktivität besteht gegen grampositive Erreger, wie Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken. Im Vergleich mit Linezolid besteht eine höhere *in vitro* Aktivität gegen MRSA. In einer Studie an jeweils mehr als 100 *S. aureus*-Isolaten, die entweder Methicillin-sensibel (MSSA) oder Methicillin-resistent waren, zeigte Tedizolid eine vierfach höhere Aktivität. *In vitro* wurden die MSSA bereits durch 0,5 mg/l (Linezolid: 2 mg/l) gehemmt (MHK<sub>90</sub>-Werte); für MRSA-Stämme war von beiden Wirkstoffen die doppelte Konzentration notwendig.<sup>4</sup> Insgesamt 13 Linezolid-resistente Stämme (MHK > 8 mg/l) wurden durch 8 mg/l Tedizolid inhibiert. Die hohe Aktivität gegen *Streptococcus pneumoniae* wird durch die niedrige Hemmkonzentration von 0,25 mg/l verdeutlicht (Linezolid: 2 mg/l). Die Aktivität im gramnegativen Bereich ist nicht ausreichend: *Haemophilus influenzae* (n=99) wird erst durch Konzentrationen von 98 (MHK<sub>50</sub>) bzw. 16 mg/l (MHK<sub>90</sub>) erfasst.

Es sind mehrere Mechanismen bekannt, wodurch Bakterien Resistenz gegen Linezolid erlangen können. Wenn die Resistenz über Veränderungen in der 23s rRNA oder in ribosomalen Proteinen der 50S-Untereinheit (L3, L4) erworben wurde, besteht im Allgemeinen auch Resistenz gegen Tedizolid. Beachtenswert ist ein Unterschied hinsichtlich der *cfr*-Resistenz. Die Abkürzung *cfr* steht für Chloramphenicol-Florfenicol-Resistenz, die ursprünglich bei Bakterien in veterinärmedizinischen Proben nachgewiesen wurde. Die genetische Information ist Plasmid-kodiert und bewirkt eine Multiresistenz gegen Linezolid und andere Antibiotikagruppen. Aufgrund seiner ab-

weichenden Struktur (Hydroxymethylgruppe) ist Tedizolid jedoch im Gegensatz zu Linezolid gegen Staphylokokken aktiv, die dieses Gen aufweisen.

#### Pharmakokinetische Eigenschaften

Tedizolid-Phosphat kann oral oder intravenös verabreicht werden. Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 3 Stunden gemessen, bei Einnahme mit einer Mahlzeit wurden die höchsten Konzentrationen mit einer Verzögerung von ca. 6 Stunden erreicht, wobei die Bioverfügbarkeit insgesamt nicht beeinflusst wurde.

An der Biotransformation von Tedizolid sind mehrere Sulfotransferasen (SULT1A1, SULT1A2, SULT2A1) beteiligt. Das antibakteriell inaktive Sulfatkonjugat wird überwiegend mit den Fäces eliminiert. Weitere pharmakokinetische Daten im Vergleich mit Linezolid wurden in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die Daten stammen überwiegend aus einer Studie, in der die Pharmakokinetik nach Einzeldosen zwischen 200 und 1200 mg, sowie nach 3-wöchiger Mehrfachdosierung von 200, 300 oder 400 mg bestimmt wurden.<sup>5</sup> Linezolid (2 x 600 mg) wurde vergleichend untersucht. Während die Halbwertszeit des Tedizolids sich innerhalb von drei Wochen praktisch nicht änderte, wurde Linezolid mit einer Halbwertszeit von 3,8 Stunden (1. Tag) bzw. 5,8 Stunden (21. Tag) ausgeschieden.

Mit Blick auf eine mögliche Verwendung des Arzneimittels bei pulmonalen Infektionen, sind die Konzentrationen des Wirkstoffs im Lungengewebe bedeutsam. Sechs Stunden nach oraler Verabreichung waren die Konzentrationen im alveolaren Flüssigkeitsfilm

**Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Tedizolid und Linezolid nach oraler Gabe im Vergleich am Tag 1 der Studie<sup>5</sup>**

	Tedizolid-phosphat	Linezolid
Dosis	1 x 200 mg	2 x 600 mg
Bioverfügbarkeit	91%	100%
C <sub>max</sub>	1,8 mg/l	12,2 mg/l
t <sub>1/2</sub>	11 h	3,8 h
AUC <sub>0-∞</sub>	21,6 mg/l x h	78,1 mg/l x h
Proteinbindung	70 - 90%	30%
V <sub>D</sub>	117 l	42,9 l
Elimination*	in metabolisierter Form: 20% Urin; 80% Fäces (als Sulfo-konjugat)	in metabolisierter Form: 50% Urin; 9% Fäces unverändert im Urin: ca. 30%

\* nach Fachinfo Sivextro und Zyvoxid

(ELF, *epithelial lining fluid*) und in den Alveolarmakrophagen mit 4,5 und 4,4 mg/l deutlich höher als im Plasma (1,5 mg/l).<sup>6</sup> Im Vergleich zu den freien, nicht-proteingebundenen Plasmakonzentrationen wurden 20- bis 40-fach höhere Konzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten der Lunge ermittelt.

## Klinische Studien

Tedizolid ist zunächst nur zur Behandlung von akuten, bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen bei Erwachsenen zugelassen. In den Zulassungsstudien (ESTABLISH-1 und -2) war es bei dieser Indikation in einer Dosierung von 1 x tgl. 200 mg gleich gut wirksam wie Linezolid in einer Dosierung von 2 x tgl. 600 mg. Der Therapieerfolg lag in beiden Gruppen bei etwa 80%, obwohl Tedizolid nur 6 Tage, Linezolid jedoch 10 Tage verabreicht wurde.<sup>7,8</sup> Eine Doppelblindstudie bei nosokomialer Pneumonie im Vergleich zu Linezolid bei mehr als 700 Patienten wird derzeit auf der Internetseite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) gelistet. Für die Studie (NCT02019420) ist ein Zeitraum von etwa vier Jahren vorgesehen, mit Ergebnissen ist nicht vor Ende 2017 zu rechnen.

## Verträglichkeit, Interaktionen

Linezolid verfügt neben der antibakteriellen Aktivität über weitere pharmakologisch-toxikologische Wirkungen, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen. Es ist naheliegend, dass diese Aspekte während der Entwicklung des neuen Oxazolidinons besonders beachtet wurden. In tierexperimentellen, toxikologischen Untersuchungen weist Tedizolid – ähnlich wie Linezolid – ein dosisabhängiges hämatotoxisches Potenzial auf.<sup>3</sup> *In vitro* hemmt es reversibel und nicht-

selektiv die Monoaminoxidase-Enzyme (MAO). Ob dadurch relevante Interaktionen auftreten lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen, da entsprechende Patienten während der klinischen Prüfung nicht untersucht wurden.

In den beiden ESTABLISH-Studien mit insgesamt 1.333 Patienten war Tedizolid besser verträglich als Linezolid: sowohl gastrointestinale Störungen als auch hämatologische Abweichungen traten deutlich seltener auf.<sup>9</sup> In der Tedizolid-Gruppe klagten 8,2% der Patienten über Übelkeit (Linezolid: 12,2%), zum Erbrechen kam es in 2,9% (Linezolid: 5,6%). Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten mit Thrombozyten-Werten von weniger als 150.000 pro mm<sup>3</sup> Blut lag am Ende der Behandlung bei 4,9% (Linezolid: 10,8%, p < 0,001).

**ZUSAMMENFASSUNG: Tedizolid (SIVEXTRO) ist ein neues Oxazolidinon, das in einer Dosierung von einmal täglich 200 mg oral oder intravenös bei Haut- und Weichgewebsinfektionen durch grampositive Erreger angewandt werden kann. Im Vergleich zu Linezolid (ZYVOXID) zeigt es eine höhere antibakterielle Aktivität und es wird langsamer eliminiert, was eine einmal tägliche Dosierung ermöglicht. Derzeit wird untersucht, ob das neue Arzneimittel auch bei nosokomialer Pneumonie eingesetzt werden kann. In den klinischen Studien war Tedizolid gleich gut wirksam und eindeutig besser verträglich als Linezolid. Verträglichkeit und Interaktionsrisiken können derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden.**

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Linezolid-resistente Erreger: auch nach 15 Jahren eher selten

Linezolid (ZYVOXID) ist seit 15 Jahren im Handel und wird zunehmend bei Infektionen durch grampositive Erreger eingesetzt. Im Rahmen umfangreicher Programme wird die Resistenzlage kontinuierlich überwacht. Im Jahr 2013 wurden weltweit fast 8.000 Erreger isoliert und hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Linezolid und anderen Wirkstoffen untersucht. Die MHK<sub>90</sub>-Werte liegen bei *Staphylococcus aureus* – unabhängig von der Methicillin-Resistenz – bei 1 mg/l. Gleiche Konzentrationen wurden bei Enterokokken

(*E. faecalis*, *E. faecium*) und bei *S. pneumoniae* bestimmt. Damit wurde die bereits in früheren Untersuchungen festgestellte sehr gute Resistenzlage bestätigt. Nur insgesamt sieben Stämme wurden in Brasilien, Polen und drei südeuropäischen Ländern isoliert, die mit minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 4 und 128 mg/l als resistent einzuordnen sind. Zwei *S. aureus*-Stämme waren positiv für das *cfr*-Gen, darunter der erste *cfr*-positive Stamm aus Polen. Dieses Gen kodiert für eine Methyltransferase, die einen Adeninrest in der Position 2503 der 23S rRNA methyliert. Vier koagulasenegative Staphylokokken waren resistent durch andere Veränderungen in der 23S rRNA (meist: G2576T) oder den Proteinen L3 bzw. L4 der ribosomalen 50S-Untereinheit. Ein *S. epidermidis*-Stamm aus Portugal zeigte die Mutation T2504A sowie ein verändertes L3-Protein. Die MHK wurde mit 128 mg/l bestimmt.<sup>1</sup>

Eine Untersuchung von 36 *S. epidermidis*-Isolaten aus Krankenhäusern in Deutschland zeigte bei sechs Stämmen das *cfr*-Gen, genauere Analysen gaben Anhalt für eine Plasmid-gebundene Verbreitung innerhalb der Kliniken.<sup>2</sup> In einer aktuellen Publikation weisen Wissenschaftler aus China auf einen neuen Resistenzmechanismus hin, der zu einem Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen von Linezolid bei Enterokokken führt. Hinter der Bezeichnung *optrA* steckt ein ABC-Transporter, der dazu führt, dass Oxazolidinone, wie Linezolid und Tedizolid (SIVEXTRO), ebenso wie Chloramphenicol und andere Phenicole, die in der Veterinärmedizin eingesetzt werden, aus der Bakterienzelle geschleust werden. Dieser plasmidkodierte Efflux-Mechanismus wurde bei *E. faecalis* und *E. faecium* von Nutztieren (20,3% und 5,7%) häufiger gefunden als in Proben vom Menschen (4,2% und 0,6%).<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Weltweite Kontrollen zeigen eine unverändert sehr niedrige Resistenzrate von Linezolid (ZYVOXID) bei Staphylokokken und Enterokokken. Vereinzelt Stämme wurden aber isoliert, die durch Veränderungen in der rRNA oder den Proteinen der ribosomalen 50S-Untereinheit Resistenz erworben haben. Die *cfr*-Resistenz ist als Plasmid-kodierte Multiresistenz dabei besonders beunruhigend. Aus China wird über ein weiteres Resistenzgen auf Plasmiden berichtet (*optrA*), das über einen Effluxmechanismus zur Resistenz gegen Phenicole und Oxazolidinone führt. Der Mechanismus macht nochmals die Zusammenhänge zwischen der Resistenz in der Landwirtschaft und Humanmedizin deutlich. Dies gilt in diesem Fall auch, wenn unterschiedliche Antibiotikagruppen eingesetzt werden.**

1. MENDES, R.E. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2015;  
59:2454-2457
2. BENDER, J. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:1630-1638
3. WANG, Y. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015 (advance access  
May 14, 2015)

## Pharmakokinetik

### Veränderte Cefazolin-Pharmakokinetik bei kritisch kranken, posttraumatischen Patienten

Cefazolin (BASOCEF u.a.) ist ein Standard-Cephalosporin, das bei kritisch kranken posttraumatischen Patienten umfangreich in der Prophylaxe und Behandlung von schweren Wundinfektionen eingesetzt wird. Die Substanz ist hoch an Albumin (über 90%) gebunden und benötigt zur optimalen Wirksamkeit möglichst langanhaltende Serum- und Gewebekonzentrationen oberhalb der effizienten Hemmkonzentration von 2 mg/l für *Staphylococcus aureus*. Die übliche Dosierung von Cefazolin bei normaler Nierenfunktion (renale Clearance-Werte zwischen 50 und 100 ml/min) beträgt 1 g alle acht Stunden. Von posttraumatischen Patienten auf der Intensivstation ist bekannt, dass die renale Clearance häufig stark erhöht ist mit Werten von über 200 ml/min und auch vermehrt eine Hypalbuminämie auftreten kann. Eine sehr erfahrene australische Forschergruppe untersuchte prospektiv bei 30 intensivmedizinischen Trauma-Patienten die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Cefazolin und nutzte neben kontinuierlichen Messungen von Plasmakonzentrationen auch das Modell der subkutanen implantierten Mikrodialyse als Parameter für Gewebekonzentrationen. Das mittlere Alter der vorwiegend männlichen Patienten war 37 Jahre, das mittlere Gewicht betrug 87 kg, der BMI lag bei 28,1 kg/m<sup>2</sup> und bei einer mittleren Serumkreatinin-Konzentration von 65,2 ± 19,7 µmol/l fanden sich gemessene mittlere renale Clearance-Werte von 163 ± 44 ml/min und eine mittlere Serum-Albumin-Konzentration von 26 g/l. 90% der Patienten wurden beatmet, 40% benötigten eine vasopressorische Medikation und der mittlere APACHE II-Score lag bei 17 ± 5. Die Ergebnisse zeigten, dass die freien Plasma- und Gewebekonzentrationen sich häufig unterhalb der notwendigen MHK-Werte für *S. aureus* (2 mg/l) bewegten, insbesondere am Ende des Dosierungsintervalls. Dabei ergaben sich relativ schnell innerhalb von 90 Minuten übereinstimmende freie Konzentrationen im Plasma und im Gewebe. Mittels Monte-Carlo-Simulationen und

Modell-Berechnungen mit Einschluss der renalen Clearance und der Albumin-Konzentrationen kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die übliche Dosierung von 3 x 1 g Cefazolin täglich bei normaler renaler Clearance 88% der Infektionserreger erfasst. Bei hohen renalen Clearance-Werten von mehr als 200 ml/min und niedrigen Albumin-Konzentrationen (unter 25 g/l) müssen mit 2 g alle 6 Stunden höhere Dosierungen gewählt werden, um ebenfalls 84% der möglichen Erreger zu beseitigen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei jüngeren kritisch kranken posttraumatischen Patienten in der Intensivmedizin muss häufig mit hohen renalen Clearance-Werten und verminderten Serum-Albumin-Konzentrationen gerechnet werden. Dadurch kommt es zu beträchtlichen Veränderungen von überwiegend renal ausgeschiedenen Antibiotika. Für Cefazolin (BASOCEF u.a.) konnte eine normale Dosierung von 3 x 1 g täglich bei normaler renaler Clearance bestätigt werden; bei der Mehrzahl der posttraumatischen Patienten muss jedoch mit wesentlich höheren Dosierungen bis zu 4 x 2 g behandelt werden.

ROBERTS, J. A. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:1495-1502

### Dosierung von Ceftarolin bei Übergewichtigen

Ceftarolin (ZINFORO) gehört zu den Cephalosporinen, die gegen ein breites Spektrum von Erregern wirksam sind und auch gegen MRSA (Methicillin-resistente *S. aureus*) eine ausreichende Aktivität aufweisen (vgl. [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), „Neueinführungen“). Die Informationen über die Pharmakokinetik des Arzneistoffes bei Patienten mit Übergewicht sind derzeit noch begrenzt. In den USA wurde daher die Kinetik bei vier Gruppen von Probanden mit unterschiedlichem BMI untersucht (Gr. 1: 18,5 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>; Gr. 2: 30 - 34,9 kg/m<sup>2</sup>; Gr. 3: 35 - 39,9 kg/m<sup>2</sup>; Gr. 4: ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>). Innerhalb von 12 Stunden nach der ein-stündigen Infusion wurden 12 Blutproben genommen und der Urin wurde in 2- bis 4-stündigen Intervallen gesammelt. Mit einer LC/MS/MS-Methode wurden in den Proben sowohl das Prodrug Ceftarolin-Fosamil, als auch der Wirkstoff Ceftarolin und sein Metabolit M1 bestimmt. Die mittleren AUC<sub>0-12</sub>-Werte für die vier Gruppen lagen bei 51,9 mg/l x h, 45,9 mg/l x h, 42,3 mg/l x h und 36,8 mg/l x h. Im Urin konnten während des Sammelzeitraums etwa 50% des verabreichten Ceftarolins und 4% des Metaboliten M1 wiedergefunden werden. Da sich für β-Laktamantibiotika die Zeitdauer ober-

halb der Hemmkonzentration (fT>MHK) als entscheidender pharmakologischer Index herausgestellt hat, wurden entsprechende Berechnungen für verschiedene Erreger mit MHK-Werten zwischen 0,5 und 2,0 mg/l angestellt. Als mögliche Zielvorgaben wurde angenommen, dass sich die Konzentrationen für 30%, 40% oder 50% des Dosierungsintervalls oberhalb der Hemmkonzentration bewegen sollten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ausreichend lange wirksame Konzentrationen im Plasma erreicht werden, liegt bei mindestens 90%, wenn die Erreger bereits durch Konzentrationen von weniger als 1 mg/l gehemmt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Pharmakokinetik von Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) wurde bei insgesamt 32 Probanden mit unterschiedlichem Körpergewicht untersucht (50 bis 180 kg). Bei Personen mit einem BMI von ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> lagen die Plasmakonzentrationen (Spitzenpiegel und AUC-Werte) etwa 30% niedriger als bei Probanden mit einem BMI von <30 kg/m<sup>2</sup>. Die Konzentrationen sind theoretisch auch in dieser Gruppe für eine erfolgreiche Therapie ausreichend, wenn die minimale Hemmkonzentration des Erregers nicht höher als 1 mg/l ist. Eine Dosisanpassung aufgrund eines erhöhten Körpergewichts wird daher als nicht notwendig angesehen. Diese Einschätzung sollte jedoch noch in Studien bei übergewichtigen Patienten mit entsprechenden Erkrankungen bestätigt werden.

JUSTO, J.A. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2015;  
59:3956-3965

## Optimierte Infektionstherapie

### Bakterielle Meningitis des Erwachsenen: Früher Therapiebeginn erforderlich

Die akute bakterielle Meningitis des Erwachsenen ist eine recht seltene Infektion, die jedoch mit einer hohen Letalität zwischen 10% und 30% sowie auch vermehrten neurologischen postinfektiösen Defiziten einhergehen kann. Die Meningitis führt zu einem zerebralen Ödem mit erhöhtem intrakraniellen Druck, was zu einer Hirnhernierung führen kann. In vielen nationalen und internationalen Leitlinien wird daher empfohlen, die Lumbalpunktion erst nach Durchführung eines Computertomogramms vorzunehmen, um eine Hernierung auszuschließen. Dieses Vorgehen be-



dingt allerdings in der Regel eine deutliche Zeitverzögerung hinsichtlich des Beginns einer wirksamen antibiotischen Therapie. In einer Analyse aus der Karolinska-Universitätsklinik in Stockholm (Schweden) wurde untersucht, ob dieses Vorgehen unverändert empfohlen werden kann. Im Jahr 2009 wurden die schwedischen Leitlinien revidiert, indem der gestörte mentale Status primär nicht mehr als Kontraindikation für eine sofortige Lumbalpunktion vor dem CT des Kopfes eingestuft wurde. In dem schwedischen Meningitis-Register waren in den Jahren 2005 bis 2009 394 Patienten erfasst worden, denen nach der Revision der Leitlinien 318 Patienten in den Jahren 2010 bis 2012 gegenübergestellt werden konnten. Bei der Gesamtzahl der Meningitis-Patienten handelte es sich in 52 % um Frauen mit einem mittleren Lebensalter von 61 Jahren. Ätiologisch konnte bei jedem zweiten Patienten *Streptococcus pneumoniae* als führender Keim nachgewiesen werden, gefolgt von Meningokokken (12,1%), *Haemophilus influenzae* (6,6%) und Streptokokken (5,8%). Die Mehrzahl der Patienten wurde mit Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) plus Ampicillin (diverse Generika) behandelt (41,6%), gefolgt von Meropenem (MERO-NEM u. a.) bei 30,1% der Patienten. In der zweiten Therapie-Periode wurde eine adäquate antibiotische Therapie im Vergleich zur Vorperiode im Mittel 1,2 Stunden früher begonnen und signifikant mehr Patienten wurden innerhalb von weniger als zwei Stunden nach Krankenhauseinweisung behandelt. Die sofortige Lumbalpunktion resultierte in einer 1,6 Stunden früheren Behandlung im Vergleich zur Periode mit zuerst durchgeführtem CT. Auch die Letalität in den beiden Untersuchungsperioden war signifikant unterschiedlich mit 6,9% im Zeitraum von 2010 bis 2012 im Vergleich zu 11,7% im Zeitraum davor. Das Risiko für neurologische Folgeerkrankungen reduzierte sich von 49% auf 38% in der zweiten Behandlungsperiode. Eine Verzögerung des Beginns der antibiotischen Therapie war mit einem signifikanten Anstieg bezüglich eines letalen Verlaufes verbunden, jede Verzögerungsstunde führte zu einem relativen Anstieg der Letalität um 12,6%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Änderung der schwedischen Meningitis-Leitlinien im Hinblick auf eine möglichst schnelle Lumbalpunktion mit nachfolgendem unmittelbarem Beginn der antibiotischen Therapie vor einem CT des Kopfes führte zu einer signifikanten Senkung der Letalität und auch zu deutlich verminderten neurologischen Folgeerkrankungen. Die Autoren regen an, dass auch internationale Leitlinien dieses Verfahren aufgreifen sollten.**

GLIMAKER, M. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 60:1162-69

## Frühe antiretrovirale Therapie bei HIV-Infektion sinnvoll

In einer aktuellen Online-Stellungnahme des National Institute of Health (NIH) in den USA werden die Zwischenergebnisse der sogenannten *Strategic Timing of Antiretroviral Treatment* (START-Studie) veröffentlicht, die eindeutig darauf hindeuten, dass bei HIV-infizierten Personen eine möglichst frühe antiretrovirale Therapie zu besseren Langzeitergebnissen führt. Die START-Studie begann im März 2011 und wurde vom NIH mit finanziert. Die Studie schloss bisher 4.685 HIV-infizierte männliche und weibliche Personen im Alter von 18 Jahren und älter in 215 Zentren in 35 unterschiedlichen Ländern ein. Die Hälfte der Studienteilnehmer wurde in randomisierter Form einer sofortigen antiretroviralen Therapie nach positivem HIV-Test zugeordnet, während die andere Hälfte erst eine Therapie erhielt, nachdem die Patienten mit den CD4-Zellen auf 350 pro mm<sup>3</sup> abgefallen waren. Alle Studienteilnehmer wurden im Mittel über drei Jahre beobachtet; als Endpunkt diente ein kombinierter Score aus ernsthaften AIDS-Komplikationen, ernsthaften nicht AIDS-bezogenen Erkrankungen (kardiovaskulär, Nieren- und/oder Lebererkrankungen) sowie Tumor und Tod. In einer Zwischenauswertung der Studie vom März 2015 ergaben sich signifikant weniger Patienten mit dem kombinierten Score in der frühen Therapiegruppe im Vergleich zu der erst später einsetzenden Behandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN UND DES NIH: Die Daten dieser umfangreichen, prospektiven, kontrollierten internationalen Studie unterstützen die Empfehlungen der derzeitigen nordamerikanischen HIV-Behandlungsleitlinien, die ebenfalls eine frühzeitige antiretrovirale Therapie bei allen asymptomatischen HIV-infizierten Personen unabhängig von der CD4-Zahl fordern.**

NIH: Immediate Release, 27. Mai 2015

## Antibiotische Kurzzeittherapie bei intraabdominellen Infektionen

Komplizierte intraabdominelle Infektionen, wie z. B. eine perforierte Appendizitis, sind häufige medizinische Probleme und zumeist mit einer Krankenhausbehandlung verbunden. Die übliche Behandlung besteht in der Beseitigung des Ausgangsherdes mittels operativem Eingriff, wobei möglichst eine vollständige Entfernung des infizierten bzw. nekrotischen Materials angestrebt

wird. Danach erfolgt eine antibiotische Therapie, um die noch verbleibenden Erreger zu beseitigen. Die Dauer einer Antibiotika-Behandlung ist umstritten und wird in neueren Leitlinien mit vier bis sieben Tagen angegeben. Beobachtungsstudien der letzten Jahre deuten allerdings darauf hin, dass die antibiotische Therapie deutlich länger über 10 bis 14 Tage fortgeführt wird, um die Anzahl der bedeutsamen infektiösen Komplikationen nach Behandlungsabschluss zu verringern.

In einer prospektiven Studie mit Einschluss von 518 Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen in 23 Krankenhäusern in Nordamerika wurde untersucht, ob eine antibiotisch fixierte Therapiedauer von vier Tagen zu gleichen Ergebnissen führt wie die bisherige Behandlung mit einer Gabe der Antibiotika bis zu zwei Tagen nach Beseitigung von Fieber, Leukozytose und Ileusymptomatik. Die primären Endpunkte waren eine Infektion im Operationsgebiet, eine rezidivierende, intraabdominelle Infektion oder ein tödlicher Verlauf innerhalb von 30 Tagen. Die Studie lief über einen Zeitraum von fünf Jahren von August 2008 bis August 2013 und das mittlere Lebensalter der 518 Patienten betrug 52 Jahre, der mittlere APACHE II-Score betrug 10,1 ± 0,3 und die Mehrzahl der Infektionen betrafen das Kolon oder Rektum. Eines der zuvor als Endpunkte genannten Ereignisse trat bei 56 von 257 (21,8%) Patienten in der Kurzzeittherapiegruppe auf im Vergleich zu 58 von 260 Patienten (22,3%) im herkömmlichen Therapiearm. Dieser Unterschied war nicht signifikant und auch bei der Subanalyse der Anzahl der Infektionen im Operationsgebiet oder intraabdominell sowie auch hinsichtlich der Todesraten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Fünf von 518 Patienten verstarben, davon entfielen zwei Patienten auf die herkömmliche Therapiegruppe und drei auf den Kurzzeit-Therapiearm. Die Todesursachen wurden durchgängig mit den Grunderkrankungen in Zusammenhang gebracht und nicht als Folge der intraabdominellen Infektionen eingestuft. Die mediane Dauer der antimikrobiellen Therapie betrug vier Tage in der Kurzzeit-Gruppe und acht Tage im Standardtherapie-Arm. Weitere Subgruppenanalysen bezüglich *Clostridium difficile*-Infektionen, Resistenzentwicklung und der Krankenhausverweildauer ergaben keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, die eine adäquate chirurgische Kontrolle ihres Infektionsherdes erhalten, ist eine kurzzeitige antibiotische Therapie über vier Tage der bisher üblichen längeren Behandlungs-**

**dauer von acht Tagen hinsichtlich des Therapieergebnisses nicht unterlegen. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass in diese Studie nur relativ junge Patienten eingeschlossen wurden, nur wenige Patienten mit einer Immunsuppression und auch die Rate der infektiösen Komplikationen nach Abschluss der Behandlung in beiden Gruppen relativ hoch war.**

SAWYER, R. G. et al.  
N Engl J Med 2015; 372:1996-2005

## Mittel der Wahl

### Penicilline oder Cephalosporine in der Therapie der Staphylokokken-Sepsis

Die Sepsis durch *Staphylococcus aureus* ist eine der führenden bakteriämischen Infektionen mit einer hohen Letalität zwischen 10% bis 30%. Die Standard-Therapie einer Sepsis durch Methicillin-sensible Staphylokokken (MSSA) ist ein Anti-Staphylokokken-Penicillin, wie Flucloxacillin (STAPHYLEX u. a.), Dicloxacillin oder Cloxacillin (beide in Deutschland nicht im Handel). Cefazolin (BASOCEF u. a.) stellt eine Alternative dar, wird jedoch in den meisten Leitlinien nur als Zweitlinien-Antibiotikum empfohlen. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Kanada wurde an einer großen Zahl von 354 Patienten analysiert, wie sich die klinischen Ergebnisse unter Cefazolin im Vergleich zu Cloxacillin darstellen. Von insgesamt 969 Patienten mit zumindest einer positiven *S. aureus*-Blutkultur erwiesen sich 354 als auswertbar für die Studie. Von diesen erhielten 249 (70%) Cloxacillin in einer Standarddosis von 8 bis 12 g täglich; 105 (30%) der Patienten wurden mit Cefazolin in einer Dosierung von im Median 3 g täglich behandelt. 9% der Cefazolin-Patienten erhielten zusätzlich Gentamicin (REFOBACIN u. a.), was ebenfalls bei 7% der Cloxacillin-Patienten der Fall war. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68 Jahre und 63% waren Männer. 60% der Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt und 33% hatten ihre Infektion im ambulanten Bereich erworben. Führende Infektionsausgangsherde waren Haut- und Weichgewebeinfektionen, Katheter- und respiratorische Infektionen. Zum Zeitpunkt der Studie am Tag 90 waren 27% (96) der Patienten verstorben, davon 20% in der Cefazolin-Gruppe und 30% in der Cloxacillin-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Signifikante Risikofaktoren für eine höhere Letalität zum Tag 90 waren ein Lebensalter über 65 Jahre sowie Leberzirrhose als Grunderkrankung. Zehn

(3%) Patienten entwickelten ein Rezidiv ihrer *S. aureus*-Infektion, davon sechs (6%) in der Cefazolin-Therapiegruppe und vier (2%) in der Vergleichsbehandlung mit Cloxacillin. Bei sämtlichen Cefazolin-Patienten mit einem Rezidiv handelte es sich um tief lokalisierte Infektionen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In Ergänzung zu früheren zahlenmäßig kleineren Studien deuten die Ergebnisse dieser kanadischen retrospektiven Analyse darauf hin, dass Cefazolin (BASOCEF u. a.) als gleich wirksam wie ein Anti-Staphylokokken-Penicillin in der Behandlung von Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Septikämien beurteilt werden kann. Ausnahmen von dieser Bewertung sind Staphylokokken-bedingte Endokarditiden und Infektionen in tiefen Kompartimenten des Körpers. Eine sichere Therapieempfehlung kann letztlich nur auf der Basis einer größeren prospektiven randomisierten Studie gegeben werden.

BAI, A. D. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:1539-1546

### Therapie von rektalen Chlamydien-Infektionen

*Chlamydia trachomatis* ist der weltweit am häufigsten auftretende Erreger, der über sexuellen Kontakt übertragen wird. Bei homosexuellen Männern sind rektale Infektionen häufiger als urethrale Infektionen und auch hier ist *Chlamydia trachomatis* der führende Erreger. Derartige Infektionen sind oft asymptomatisch und ein regelmäßiges Screening wird empfohlen. In den derzeitigen Leitlinien wird in den USA eine einmalige 1 g-Dosis von Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) empfohlen, eine Alternative über sieben Tage ist die Verordnung von 2 x tgl. 100 mg Doxycyclin (diverse Generika) täglich. Diese Therapie beinhaltet allerdings nicht unbedeutende Compliance-Probleme. In den letzten Jahren wurde vermehrt über Behandlungsmisserfolge in einer Größenordnung zwischen 13% und 21% berichtet, so dass die zuvor genannten Therapieempfehlungen umstritten sind.

In einer Metaanalyse von insgesamt acht Studien wurde untersucht, wie sich die Therapieergebnisse der beiden unterschiedlichen Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung darstellen. Insgesamt 529 Patienten wurden in diesen Studien mit Azithromycin behandelt und 422 mit Doxycyclin. Sämtliche Studien waren Beobachtungsstudien, davon zwei mit prospektiv erfassten Daten und die restlichen sechs mit retrospektiven Analysen. Insgesamt ergab sich für Azithro-

mycin eine Erfolgsrate von im Mittel 82,9% und für Doxycyclin von 99,6%, was einen deutlichen, allerdings nicht signifikanten Unterschied zugunsten von Doxycyclin darstellte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei insgesamt recht unzuverlässiger Studienlage erwies sich in dieser Metaanalyse Doxycyclin (diverse Generika) in einer Dosierung von 2 x 100 mg täglich über sieben Tage der einmaligen Azithromycin (ZITHROMAX u. a.)-Gabe von 1g als überlegen.

KONG, F. Y. S. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:1290-1297

### Optimierte Dreifach-Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion

Standard der Behandlung einer *Helicobacter pylori*-Infektion ist die Dreifach-Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI), Clarithromycin (KLACID u. a.) und Amoxicillin (AMOXIPEN u. a.) oder Metronidazol (CLONT u. a.). Zunehmende Clarithromycin-Resistenzen, vor allem in den südeuropäischen Ländern, erschweren die Behandlung und führen zu vermehrten therapeutischen Misserfolgen. Neue wirksame Therapieregime sind daher dringend notwendig. Die vorliegende Studie aus Spanien untersuchte die Effektivität und Sicherheit einer optimierten Dreifach-Therapie (OPT-TRI) im Vergleich zu einer simultanen Vierfachtherapie ohne Bismut (OPT-CON). In 16 spanischen Zentren wurden alle Patienten mit einer neu diagnostizierten *Helicobacter pylori*-Infektion über drei Monate mit einer Dreifach-Therapie, bestehend aus Esomeprazol (NEXIUM u. a. [Dosierung 2 x 40 mg täglich]), Amoxicillin (2 x 1 g täglich) und Clarithromycin (2 x 500 mg täglich) über 14 Tage behandelt (402 Patienten). In den nächsten drei Monaten wurden alle Patienten mit einer neu gesicherten *H. pylori*-Infektion mit einer Vierfachtherapie ebenfalls über 14 Tage behandelt, die neben der zuvor genannten Dreifachtherapie zusätzlich Metronidazol (2 x 500 mg täglich) enthielt (375 Patienten). Die Eradikationsraten (primärer Endpunkt) wurden mit einem <sup>13</sup>C-Harnstoff-Atemtest oder einer histologischen Diagnostik aus einer Gastroskopie ermittelt. Die Patienten mit einer Vierfachtherapie (OPT-CON) wiesen eine signifikant höhere Eradikationsrate in der Intention to treat-Analyse mit 90,4% versus 81,3% im Mittel bzw. in der Per Protocol-Analyse mit 93,8% versus 82,3% auf. In der OPT-CON-Studie (Vierfach-Behandlung) traten signifikant mehr Nebenwirkungen auf, insbesondere Diarrhöen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Krankheitsgefühl.



**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine Vierfach-Therapie mit Esomeprazol (NEXIUM u. a.), Amoxicillin (AMOXY-PEN u. a.), Clarithromycin (KLACID u. a.) und Metronidazol (CLONT u. a.) über 14 Tage erbrachte im Vergleich zur 14-tägigen Standard-Dreifach-Behandlung signifikant höhere *Helicobacter pylori*-Eradikationsraten. Insbesondere in Risikogebieten mit hoher Clarithromycin-Resistenz könnte diese Therapie trotz der höheren gastrointestinalen Nebenwirkungen bevorzugt eingesetzt werden.

MOLINA-INFANTE, J. et al.  
Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:581-589

## Verträglichkeit

### Netzhautablösung durch Chinolone – schwerwiegende Nebenwirkung oder blinder Alarm?

Vor etwa drei Jahren veröffentlichten Autoren aus British Columbia, Kanada, ihre epidemiologische Analyse von Patienten, die innerhalb eines Zeitraums von acht Jahren einen Augenarzt aufgesucht hatten. Sie fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen bei Patienten, die mit einem Chinolon, wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.), Levofloxacin (TAVANIC u. a.) oder anderen behandelt worden waren. Bei der Auswertung von Patienten, die ein  $\beta$ -Laktamantibiotikum erhalten hatten, ließ sich kein erhöhtes Risiko berechnen<sup>1</sup> (vgl. ZCT Heft 3, 2012, S. 29 bis 30, PDF-Datei unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) > frühere Ausgaben). Da es sich um eine schwerwiegende, wenn auch seltene, unerwünschte Wirkung handelt, induzierte diese Arbeit weitere epidemiologische Studien in anderen Ländern. Unklar war vor allem, ob diese Assoziation auch bei Patienten gefunden werden kann, bei denen keine ophthalmologische Grunderkrankung besteht.

In keiner anderen Studie ließ sich eine ähnlich deutliche, signifikante Assoziation erkennen (Tabelle).<sup>2</sup> Zunächst wurde 2014 aus Dänemark darüber berichtet, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer Chinolontherapie und einer Netzhautablösung nicht besteht, wenn die Analyse von der Allgemeinbevölkerung ausgeht und nicht nur Patienten berücksichtigt, die sich in augenärztlicher Behandlung befinden.

Bemerkenswert ist aber vor allem die Studie von Fife und Kollegen aus dem Jahr 2014. Hier wurden zwei große Datenbanken mit Patienten aus den USA benutzt, um die Studie aus Kanada mit dem gleichen me-

**Tabelle: Epidemiologische Studien zur Frage der Chinolon-induzierten Retinopathie (mod. nach Douros et al., 2015)<sup>2</sup>**

Jahr	Autor	Zeitschrift	Land	Patienten	Risiko signifikant erhöht
2012	Etmnan et al.	JAMA	Kanada	Ophthalmologische Patienten	Ja
2013	Pasternak et al.	JAMA	Dänemark	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Chui et al.	J Antimicrob Chemother	Hongkong, Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Kuo et al.	Clin Infect Disease	Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Ja
2014	Fife et al.	Drug Safety	USA	Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Eftekhari et al.	Drug Safety	UK	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Kapoor et al.	Ophthalmology	USA	Allgemeinbevölkerung	Nein
2015	Chui et al.	J Antimicrob Chemother	[Metaanalyse]	Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Nein

thodischen Ansatz zu wiederholen und gegebenenfalls die Ergebnisse zu bestätigen. Zusätzlich wurden weitere Auswertungen der Daten von insgesamt etwa 125 Millionen Patienten vorgenommen. Im Gegensatz zu der Mitteilung aus Kanada konnte kein ähnlich hohes Risiko ermittelt werden. Der zuvor beschriebene Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Netzhautablösung bei den Patienten, die mit Chinolonen und jenen, die mit  $\beta$ -Laktamantibiotika behandelt worden waren, war nicht erkennbar.

Im asiatischen Raum wurde eine weitere Studie bei Patienten aus Taiwan und Hongkong durchgeführt. Auch hier konnten die kanadischen Daten nicht bestätigt werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Daten von Chinesen stammen und eventuell ethnische Unterschiede bestehen könnten. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde eine aktuelle Metaanalyse veröffentlicht, in der alle bisherigen Arbeiten zusammenfassend ausgewertet wurden. Auch in dieser Arbeit wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In den drei Jahren nach der ersten Studie aus Kanada, in der eine signifikante Assoziation zwischen einer Netzhautablösung und der Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.), Levofloxacin (TAVANIC u. a.) oder anderen Chinolonen festgestellt wurde, sind zahlreiche weitere Analysen durchgeführt worden, um dieses Resultat zu überprüfen. Die Mehrheit der Arbeiten aus Europa, den USA und Taiwan fand keine signifikante Assoziation zwischen der Medikation

und der unerwünschten Wirkung. Insgesamt muss also davon ausgegangen werden, dass die ursprünglichen Ergebnisse durch Störfaktoren verfälscht waren und Chinolone nicht für Netzhautschäden verantwortlich sind.

1. ETMINAN, M. et al.  
JAMA 2012; 307:1414-1419
2. DOUROS, A. et al.  
Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015; 11: 25-39
3. CHUI, C. et al.,  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:971-978

### Verträglichkeit von Antibiotika bei der Endokarditis-Prophylaxe

Die Grundlage jeder medizinischen Intervention ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung. Um mögliche Risiken durch Antibiotika, wie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und eine Förderung der Resistenzentwicklung zu minimieren, wurde vor einigen Jahren empfohlen, die Antibiotika-Prophylaxe der infektiösen Endokarditis drastisch zu reduzieren. Nach der Empfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien im Jahr 2008 ging die Verordnung der Antibiotika Amoxicillin (diverse Generika) und Clindamycin (diverse Generika) für diese Indikation um ca. 90% zurück. In der Folge wurden vermehrte Fälle von Endokarditiden beobachtet (vgl. ZCT 2015; 36: 8-9). In einer aktuellen Veröffentlichung wird über die Veränderungen

der Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verordnung von Einzeldosen Amoxicillin (3,0 g) oder Clindamycin (0,6 g) stehen. Zugrunde liegen die Verordnungszahlen der Jahre 2004 bis 2014. Da unter den Bedingungen der Prophylaxe schwerwiegende Nebenwirkungen sehr selten sind, besteht eine gewisse Unsicherheit der Schätzungen, trotzdem sind die Ergebnisse von großem Interesse.

Es wurden bei insgesamt etwa 3 Millionen Verordnungen keine tödlich verlaufenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verordnung von Amoxicillin gemeldet. Die registrierten nicht-tödlichen Nebenwirkungen lagen bei 22 pro 1 Million Verschreibungen. Bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Penicillinallergie ist also die Einmaldosis Amoxicillin sehr sicher. Im Gegensatz dazu wurden pro 1 Million Verschreibungen von Clindamycin 13 tödliche und 149 nicht-tödlich verlaufende unerwünschte Reaktionen identifiziert. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine *C. difficile*-Infektion als Folge der Clindamycingabe. Die Berechnungen zeigen, dass es in England vor und nach Änderung der NICE-Empfehlungen zu 0,38 bzw. 0,02 tödlichen und 6,76 bzw. 0,49 nicht-tödlichen Komplikationen einer Endokarditis-Prophylaxe pro Jahr kam (ganz überwiegend durch Clindamycin).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Schwerwiegende, teilweise tödlich verlaufende Komplikationen sind im Rahmen einer Endokarditis-Prophylaxe sehr selten. Sie kommen nach Clindamycin (diverse Generika) jedoch deutlich häufiger vor, als nach Amoxicillin (diverse Generika). Die Empfehlung für Clindamycin als Alternative für Amoxicillin bei penicillinallergischen Patienten sollte kritisch hinterfragt und neu bewertet werden. Eventuell könnten Cephalosporine die bessere Alternative darstellen.**

THORNHILL, M. H. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015 (advance access published April 29, 2015)

## Kristallurie nach hoher Dosis Amoxicillin

Unerwünschte Wirkungen durch Kristallurie mit mehr oder weniger ausgeprägten nephrotoxischen Reaktionen können bei der Behandlung mit einigen Arzneimitteln vorkommen. Bei der Verabreichung eines gut wasserlöslichen  $\beta$ -Laktamantibiotikums ist solch ein Phänomen eher ungewöhnlich. Hohe Dosierungen, geringe Flüssigkeitszufuhr und ein niedriger pH-Wert des Urins können eine Auskristallisation von Amoxicillin (diverse Handelsnamen) und ver-

wandten Antibiotika jedoch begünstigen. Ärzte aus Reims, Frankreich, berichten über den Fall einer Patientin mit Endokarditis, die eine massive Kristallurie entwickelte, nachdem sie vier Tage lang Amoxicillin in einer Dosierung von 200 mg/kg plus einmal täglich 240 mg Gentamicin (diverse Generika) erhalten hatte. Der pH-Wert des Urins lag bei 5,5. Da sich ihr Zustand rasch verschlechterte, wurden eine Nierenersatztherapie begonnen und eine Herzklappe ersetzt. Schließlich konnte sie ohne weitere Symptome entlassen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine hochdosierte, intravenöse Therapie mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen) kann zur Kristallurie mit Nierenversagen führen. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Alkalisierung des Urins können die Auskristallisierung des Antibiotikums verhindern.**

HENTZIEN, M. et al.  
Lancet 2015; 385:2296

## 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.



www.zct-berlin.de

## Mitteilung des Verlages

### Änderung der Abonnementpreise

Der Preis für ein Abonnement der Zeitschrift für Chemotherapie ist in den letzten Jahren unverändert geblieben. Ab Januar 2016 werden die Abonnementpreise nun erstmalig nach fünf Jahren an gestiegene Kosten angepasst: Druckversion 39,- Euro, PDF-Datei 29,- Euro pro Jahr. Wir bitten dafür um Verständnis.

Abonnement-Bestellung über [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), per E-Mail ([redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de)) oder Telefon (030-312 47 42)