

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2007 - 28. Jahrg.

Übersicht

Pulmonale unerwünschte Wirkungen von Antiinfektiva

Unerwünschte Wirkungen, die sich an der Lunge manifestieren, sind im Zusammenhang mit zahlreichen Arzneimitteln beschrieben worden. Eine kontinuierlich aktualisierte Liste von Arzneimitteln mit dem Potenzial für pulmonale Nebenwirkungen ist im Internet seit etwa zehn Jahren verfügbar.¹ Der genaue Mechanismus der pulmonalen Nebenwirkungen ist meist nicht geklärt. Es kann unterschieden werden zwischen direkt toxischen Wirkungen oder indirekten Effekten, die über Zellen des Immunsystems bzw. Entzündungsreaktionen vermittelt werden. Im Detail werden pathogenetisch zum Beispiel Schäden durch die Bildung von Sauerstoffradikalen, eine gestörte Synthese intrazellulärer Phospholipide oder auch ein Arzneimittel-induzierter systemischer Lupus erythematosus diskutiert. Je nach Arzneistoff können sich diese Effekte in den Atemwegen, der Pleura, im Mediastinum oder im Lungenparenchym manifestieren.²

Die Zahl der bekannten Arzneimittel mit unerwünschten pulmonalen Wirkungen ist in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Aufmerksamkeit gegenüber diesen Nebenwirkungen stark angestiegen. Häufig treten diese zum Beispiel bei einer Therapie mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron (CORDAREX u.a.) auf. Bei 4 bis 15% aller Patienten wurden pulmonale Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere bei Tagesdosen von mehr als 400 mg und einer Therapiedauer von mehr als zwei Monaten. Auch bei einer Therapie mit ACE-Hemmern [z. B. Captopril (diverse Handelsnamen)] sind Reaktionen der Atemwege sehr häufig. Bei etwa 40% der Behandelten kann Husten auftreten, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Symptomatik ist in der Regel innerhalb von vier Wochen nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

Unerwünschte pulmonale Wirkungen von Arzneimitteln werden in vielen Fällen über-

Inhalt

5/2007

Übersicht

– Pulmonale unerwünschte Wirkungen von Antiinfektiva Seite 41-43

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (23)

– Vibrio cholerae Seite 43

Antibiotika neu bewertet

– Nitrofurantoin Seite 43-45

Probiotika

– Wirksam bei kindlicher Diarrhöe Seite 45
– Nützlich in der Prävention Seite 45-46

Pilzinfektionen

– Voriconazol bei pulmonaler Aspergillose Seite 46
– Candida – Epidemiologie in Deutschland Seite 46

Mittel der Wahl

– Diabetische Fußinfektion Seite 46-47
– Helicobacter-Eradikation bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura? Seite 47

Intensivmedizin

– Orale Dekontamination bei der Beatmungspneumonie Seite 47
– Carbapenem-resistente Acinetobacter Seite 47

Resistenzen

– Pneumokokkenresistenz bei Kindern in Deutschland Seite 47-48
– Mechanismen der INH-Resistenz Seite 48

Pharmakokinetik

– Daptomycin-Kinetik bei Adipositas Seite 48
– Caspofungin-Kinetik bei Intensivpatienten Seite 48-49
– Elimination von Moxifloxacin durch Rifampicin beschleunigt Seite 49

Nebenwirkungen

– Kardiotoxizität von Antimalaria-Substanzen Seite 49-50
– Warnhinweis zu inhalativem Colistin Seite 50

sehen. Insbesondere wenn es sich um Antiinfektiva handelt, kann die Diagnose unerwünschter, pulmonaler Arzneimittelwirkungen eine Herausforderung darstellen, weil die Symptomatik meist unspezifisch ist und den Symptomen der Grunderkrankung

ähnlich sein kann. Grundsätzlich sollte daher bei jedem Patienten mit Fieber und unklaren Befunden im Röntgenthorax immer auch an eine Arzneimittel-induzierte Ursache der Erkrankung gedacht werden. Obwohl pulmonale Nebenwirkungen bei

Antiiinfektiva, die eine eosinophile Pneumonie verursachen können

Arzneistoff	Handelsname (Beispiel)
Ampicillin	Binotal
Chloroquin	Resochin
Clarithromycin	Klacid
Cotrimoxazol	Bactrim
Daptomycin	Cubicin
Levofloxacin	Tavanic
Minocyclin	diverse
Nitrofurantoin	Furadantin
Penicillin	diverse
Pentamidin	Pentacarinat
Pyrimethamin	Daraprim
Roxithromycin	Rulid
Sulfonamide	diverse

mod. nach Solomon und Schwarz, 2006

einer antiinfektiven Therapie nicht so häufig vorkommen, wie bei den eingangs erwähnten Beispielen, spielen sie eine wichtige Rolle bei einigen Stoffen, die hier detaillierter dargestellt werden sollen. In der Tabelle sind einige Beispiele für Antiiinfektiva, die unerwünschte pulmonale Wirkungen hervorrufen können, zusammengefasst.

Nitrofurantoin

Bereits vor etwa 50 Jahren wurde erstmals eine unerwünschte pulmonale Reaktion im Zusammenhang mit Nitrofurantoin (diverse Generika) beschrieben. Seitdem ist auf dieses Risiko in zahlreichen Publikationen hingewiesen worden, so dass es heute allgemein bekannt ist. Trotzdem werden entsprechende Fälle immer wieder gemeldet. Erst vor einigen Monaten wurde mit dem folgenden Bericht erneut auf das Risiko einer Nitrofurantoin-Behandlung hingewiesen:

Eine 61-jährige Frau erhielt wegen rezidivierender Harnwegsinfektionen über ein Jahr lang täglich 50 mg Nitrofurantoin. Die Patientin entwickelte eine zunehmende Dyspnoe, die zur stationären Aufnahme führte. Hier zeigte sich computertomografisch das Bild einer ausgeprägten Lungenfibrose im relativ akuten Stadium. Wegen einer rasch zunehmenden respiratorischen Insuffizienz wurde eine maschinelle Beatmung notwendig. Eine immunsuppressive Therapie erwies sich als unwirksam, die Lungenfunktion verschlechterte sich kontinuierlich. Schließlich verstarb die Patientin im progredienten Schock.³

Laut Fachinformation kann es unter Nitrofurantoin „häufiger“, d.h. bei mehr als 1% der Patienten, zu Reaktionen der Lunge kommen.⁴ Dabei können akute und chronische Reaktionen unterschieden werden. Die häufigere akute Form tritt unter Umständen bereits einige Stunden nach der Ein-

nahme von Nitrofurantoin auf und äußert sich als allergisches Lungenödem oder als so genannte „Nitrofurantoin-Pneumonie“. Die Symptome sind nach dem Absetzen reversibel. Bei erneuter Gabe treten die Symptome verstärkt auf, Glukokortikoide können therapeutisch mit Erfolg angewandt werden.^{5,6}

Chronische Lungenreaktionen wie interstitielle Pneumonien, Lungenfibrose, Asthmaanfälle oder pulmonale Vaskulitis werden nach längerer Therapie über mehr als sechs Monate und bevorzugt bei älteren Frauen beobachtet und sind nur teilweise reversibel. Sie werden häufig nicht erkannt, weil das Medikament bereits seit längerer Zeit genommen wird. Falls nicht rechtzeitig die Diagnose gestellt wird und die Therapie fortgesetzt wird, kann ein tödlicher Verlauf wie in dem beschriebenen Fall die Folge sein.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame BfArM- und AkdÄ-Datenbank; Stand Mai 2007) sind 126 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Nitrofurantoin erfasst, davon beziehen sich 47 Berichte auf den Respirationstrakt. Am häufigsten werden dabei Lungenfibrose (20 Berichte) und respiratorisches Versagen (5 Berichte) genannt. Seit 1990 wurden vier Todesfälle nach Lungenreaktionen gemeldet.³

Daptomycin

In einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift wurde bereits der Fall einer eosinophilen Pneumonie bei einem Patienten nach Behandlung mit Daptomycin (CUBICIN) beschrieben (ZCT 2007; 28: 29-30). Inzwischen gibt es weitere Fallberichte, die auf ein entsprechendes Risiko, vor allem bei einer länger dauernden Therapie, hinweisen. Der Mechanismus ist auch in diesem Fall nicht geklärt, spekulativ wird angenommen, dass sich das Antibiotikum im „surfactant“ in den Alveolen anreichert und dadurch zu einer Schädigung des Epithels führt. Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Daptomycin ist damit zu rechnen, dass in Zukunft weitere Fallberichte publiziert werden und eventuell auch gezielte Studien erforderlich sind, die eine Abschätzung der Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkung erlauben.^{7,8}

Minocyclin

Auch bei einer Therapie mit Minocyclin (diverse Handelsnamen) kommt es häufig zu einer Überempfindlichkeitssymptomatik. Dazu gehören zum Beispiel generalisierte Exantheme, Urtikaria oder ein fixes Arzneimittelexanthem. Über Lungeninfiltrate ist ebenfalls berichtet worden. Im peripheren Blut findet sich in diesen Fällen oftmals eine Eosinophilie. Die respiratorischen

Symptome können so ausgeprägt sein, dass eine Beatmung notwendig wird. Unklar ist, inwieweit eine schwere pulmonale Reaktion bei Minocyclin häufiger ist als bei anderen Tetrazyklinen. Eine komplette Kreuzsensibilisierung scheint nicht zu bestehen. Im Fall einer jungen Frau, die wegen einer Akne zunächst für einige Monate Tetrazyklin und später Minocyclin erhielt, entwickelte sich die schwere lebensbedrohliche Nebenwirkung erst zwei Wochen nach dem Wechsel zu Minocyclin.⁹

Andere Antiiinfektiva

Wie aus der Tabelle ersichtlich, muss auch nach anderen häufig verordneten Antiiinfektiva, wie β -Laktamantibiotika oder Makroliden, mit pulmonalen Reaktionen im Sinne einer eosinophilen Pneumonie gerechnet werden.¹⁰ Obwohl sehr schwere Verläufe selten sind, kann davon ausgegangen werden, dass eine erhebliche Zahl dieser unerwünschten Wirkungen unerkannt bleibt.

ZUSAMMENFASSUNG: Pulmonale unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln nehmen an Häufigkeit zu. Neben anderen Medikamenten können insbesondere auch einige Antiiinfektiva zu einer respiratorischen Symptomatik führen. Am bekanntesten sind die pulmonalen akuten oder chronischen Reaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Nitrofurantoin (diverse Generika). Daneben sind entsprechende Reaktionen beschrieben worden mit β -Laktamantibiotika, Makroliden, Tetrazyklinen und anderen. An diese Ursache zumeist unspezifischer pulmonaler Befunde sollte daher immer gedacht werden. Eine sorgfältige Arzneimittelanamnese unter Beachtung der zeitlichen Assoziation zwischen den Symptomen und dem Behandlungsbeginn kann wegweisend sein für die Diagnose einer unerwünschten pulmonalen Wirkung eines Arzneimittels. Im Zweifelsfall sollte – wenn klinisch vertretbar – das unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

1. FOUCHER, P. et al.,
Eur Respir J 1997; 10: 265 - 279
Im Internet: www.pneumotox.com
2. ROSENOW, E. und LIMPER, A.
Sem Respir Dis 1995; 10: 86 - 95
3. NN (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, www.akdae.de)
Deutsches Ärzteblatt 2007; 104: A2149
4. FACHINFO Nitrofurantoin retard-ratiopharm
Ratiopharm GmbH, Januar 2006,
(www.fachinfo.de)
5. MENDEZ, J.L. et al.
Mayo Clin Proc 2005; 80: 1298 - 1302
6. MOHAMED, A. et al.
CMAJ 2007; 176: 319 - 320

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (23)

Vibrio cholerae

Morphologie und Kultur: *Vibrio cholerae* gehört zur Familie der *Vibrionaceae*. Die Gattung *Vibrio* umfasst gramnegative, zu meist gekrümmte Stäbchen mit einer Länge von 1,5-2 µm und einer Breite von ca. 0,5 µm, die über eine einzige polare Geißel verfügen. Die Bezeichnung *Vibrio* geht auf den dänischen Arzt und Naturforscher Otto Friedrich Müller zurück, der beim Mikroskopieren lebhaft Bewegungen der Vibrionen in einem Wassertropfen beobachtete. Die Vibrionen lassen sich wie andere gramnegative Bakterien aufgrund von O-Antigenen (Lipopolysacchariden) in Serovaren unterteilen. Die Erreger der Cholera sind fast ausschließlich Stämme der Serovarietät 0:1 mit den Untergruppen Ogawa und Inaba. Aufgrund der physiologischen Eigenschaften werden sie in die Biotypen *Cholerae* und *El Tor* eingeteilt. Ein weiterer Choleraerreger, der vor allem auf dem indischen Subkontinent verbreitet ist, ist der Serotyp 0:139.

V. cholerae lässt sich gut auf einfachen Nährböden bei 37°C anzüchten. Aufgrund der ausgeprägten Alkalitoleranz können sie bei einem pH-Wert von 9 selektiv kultiviert werden.

Epidemiologie: Die Cholera, die nur den Menschen befällt, gehört zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Im Jahr 2006 wurde dem Robert Koch-Institut eine Erkrankung an Cholera übermittelt (*V. cholerae* 0:1, Biotyp *cholerae*, Serotyp Ogawa). In 2005 erfolgte kein Nachweis und in 2004 wurden drei Krankheitsfälle berichtet. Der WHO wurden 2005 mehr als 130.000 Choleraerkrankungen gemeldet. Davon wurde die weitaus größte Zahl der Fälle in afrikanischen Ländern (v. a. Senegal, Kongo und Guinea Bissau) beobachtet. Die Erkrankung tritt als Armutphänomen bei Menschen mit sehr niedrigem Hygiene-Standard auf. Die Hauptinfektionsquelle stellt mit Fäkalien kontaminiertes Trinkwasser dar. Die klassischen Choleraerregern (*Biotyp cholerae*) scheinen außerhalb des Menschen nur wenige Tage überleben zu können. Dagegen gilt der *El Tor*-Biotyp als umweltresistenter. Bei Cholera-Epidemien durch den *El Tor*-Biotyp ist die Zahl der subklinisch Infizierten größer als die der Erkrankten. Sie stellen somit ebenfalls eine wichtige Infektionsquelle dar.

Pathogenese und Krankheitsbilder: Die Keime müssen zunächst die Magenpassage überleben, denn die Magensäure stellt eine wirksame Abwehrmaßnahme dar. Im oberen Dünndarm finden sie dann aufgrund des dort herrschenden alkalischen pH-Wertes gute Vermehrungsbedingungen vor. Die Adhäsion an die Rezeptoren der Epithelzellen erfolgt mittels der Fimbrien. Für das Krankheitsbild ist ausschließlich das von den Erregern produzierte Toxin verantwortlich, das in den Enterozyten die vermehrte Sekretion von Chlorid, Bikarbonat und Kalium veranlasst. Damit erklärt sich das Hauptsymptom der Cholera, der exzessive Wasser- und Elektrolytverlust durch Erbrechen und sehr starke Durchfälle. Eine Invasion der Mukosa durch die Erreger findet nicht statt. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis fünf Tage. Die Erkrankung beginnt mit breiigen fäkalen Stühlen, die zunehmend wässriger werden und schließlich Schleimflocken enthalten („Reiswasserstuhl“). Kurz nach den ersten Durchfällen tritt auch Erbrechen auf. Der Körper kann so pro Tag bis zu 25 Liter Flüssigkeit verlie-

ren. Die Folge ist eine Dehydratation mit Exsikkose. Der Patient klagt zunächst über Heiserkeit und Durstgefühl. Später folgen Wadenkrämpfe und bedrohliche Herz-Kreislaufsymptome wie Blutdruckabfall, Tachykardie und Oligurie. In unbehandelten Fällen beträgt die Letalität bis zu 60% bei der klassischen Cholera und 15-30% bei der Cholera durch den *El Tor*-Biotyp.

Diagnostik: Die Diagnostik beruht auf dem mikroskopischen und dem kulturellen Nachweis des Erregers. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Stuhl, Rektalabstriche, Erbrochenes und Duodenalsaft. Das Untersuchungsmaterial muss schnellstmöglich oder unter Verwendung eines geeigneten Transportmediums ins Labor gebracht werden, da die Vibrionen durch Austrocknung oder Verschiebung des pH-Wertes rasch absterben können. Zur selektiven Anreicherung eignet sich alkalisches Peptonwasser. Als feste Kulturmedien werden Spezialnährböden wie Thiosulfat-Citrat-Gallensalz-Saccharose (TCGS)-Agar, Taurocholat-Tellurit-Gelatine (TTG)-Agar oder Cholera-Agar nach Felsenfeld und Watanabe verwendet. Verdächtige Kolonien werden biochemisch sowie durch Nachweis des Antigens in einer Agglutinationsreaktion identifiziert.

Therapie: Im Mittelpunkt der Therapie steht die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie die Gabe von Glukose. In schweren Fällen müssen 10-30 Liter Flüssigkeit pro Tag parenteral zugeführt werden. Bei leichten bis mittelschweren Verläufen ist die orale Therapie ausreichend. Die WHO hat für diesen Zweck eine Salz- und Glukoselösung entwickelt (20g Glukose, 3,5g NaCl, 2,5g NaHCO₃, 1,5g KCl auf 1 Liter Wasser), die als „Oral Rehydration Formula“ in Apotheken südlicher Länder käuflich erworben werden kann.

Eine antibiotische Therapie kommt erst in zweiter Linie in Betracht. Sie dient der schnelleren Elimination der Vibrionen aus dem Darm. Als geeignet gilt die zweimal tägl. Gabe von 960mg Trimethoprim-Sulfamethoxazol (COTRIM u.a.), 100 mg Doxycyclin (viele Präparate) oder 250 mg Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) über drei Tage. Die einmal tägliche Gabe von 300mg Doxycyclin oder 1g Ciprofloxacin ist ebenfalls möglich. Resistenzen gegen alle drei Antibiotika sind beschrieben worden.

Prävention: Allgemein vorbeugende Maßnahmen sind eine adäquate Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene sowie korrekte Abfallbeseitigung. Im Einzelfall muss verhindert werden, dass vibriolenhaltige Ausscheidungen von Patienten in das Trinkwasser gelangen. Erkrankte und subklinisch Infizierte müssen daher isoliert und ihre Ausscheidungen desinfiziert werden. Die Cholera stellt eine der Quarantänekrankheiten der WHO dar. Die Quarantänezeit beträgt fünf Tage.

Die Schutzimpfung mit abgetöteten Choleraerregern ist nicht ausreichend zuverlässig und hält maximal sechs Monate an. Eine Antitoxin-induzierende Vakzine existiert nicht.

Meldepflicht: Nach § 7 IfSG besteht eine Meldepflicht für alle direkten und indirekten Nachweise von *Vibrio cholerae* 0:1 und 0:139. Gemäß § 6 IfSG sind Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an Cholera meldepflichtig.

ZUCKERMAN, J.N. et al., Lancet Inf Dis 2007; 7: 521 - 530

7. COBB, E. et al.

Ann Pharmacother 2007; 41: 696 - 701

8. SOLOMON, J. und SCHWARZ, M.

Sem Respir Crit Care Med 2006; 27: 192 - 197

9. CLAYTON, B. D. et al.

Arch Dermatol 1999; 135: 139 - 140

10. TERZANO, C. und PETROIANNI, A.

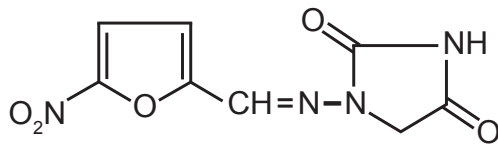
Brit Med J 2003; 326: 1377 - 1378

Antibiotika neu bewertet

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) wird seit vielen Jahren zur Prophylaxe und The-

rapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen angewandt.¹ Mit der Entwicklung von anderen Antiinfektiva, die zur Therapie von Harnwegsinfektionen besser geeignet sind, ging der Einsatz von Nitrofurantoin bei dieser Indikation über Jahrzehnte kontinuierlich zurück. Angesichts der rasch zunehmenden Resistenzhäufigkeit von *E. coli* gegen die üblichen Standardmedikamente ergibt sich heute aber zunehmend



Strukturformel Nitrofurantoin

das Problem, ein geeignetes Medikament für Patienten mit Harnwegsinfektionen auszuwählen. Da neu entwickelte therapeutische Alternativen derzeit und in absehbarer Zukunft nicht zur Verfügung stehen, muss gelegentlich auf ältere Antiinfektiva, wie Nitrofurantoin, trotz bekannter Risiken zurückgegriffen werden.^{2,3}

Antibakterielle Wirkung, Spektrum

Nitrofurantoin wirkt bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen auch bakterizid. Der Wirkungsmechanismus ist im Einzelnen nicht geklärt. Die antibakterielle Wirkung entfaltet sich nach Reduktion der Nitrogruppe im bakteriellen Stoffwechsel. Offenbar greift die Substanz in zahlreiche Vorgänge im bakteriellen Stoffwechsel ein. In reduzierter Form entstehen DNA-Addukte, in der Folge kommt es zu Strangbrüchen, einer Hemmung der Proteinsynthese und anderen Prozessen. Zum Spektrum des Wirkstoffs gehören die üblichen Erreger von Harnwegsinfektionen, wie *E. coli* mit einer minimalen Hemmkonzentration von etwa 16 mg/l. Im sauren Milieu des Urins ist die antibakterielle Aktivität erhöht. *Citrobacter* und die meisten Stämme von *Klebsiella* und *Enterobacter* Spezies sind ebenfalls empfindlich. Relativ hohe Resistenzquoten bestehen bei *Proteus*-, *Providencia* und *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* sind fast immer resistent. Bemerkenswert ist die gute Aktivität der Substanz gegen grampositive Kokken, wie *S. aureus*, *S. epidermidis* und auch Enterokokken. Sogar Vancomycin-resistente Enterokokken (meist *E. faecium*) werden durch Nitrofurantoin erfasst. Die Resistenzlage ist über die Jahrzehnte der therapeutischen Anwendung praktisch unverändert geblieben, was durch die vielfältigen Angriffspunkte der Substanz in der Bakterienzelle erklärt wird.^{2,4}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Nitrofurantoin fast vollständig resorbiert. In der makrokristallinen Form erfolgt die Resorption verzögert, was zu einer verbesserten gastrointestinalen Verträglichkeit beitragen soll. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 20 bis 30 Minuten, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist sie verlängert. Im Gewebe erfolgt ein rascher

Abbau der Substanz. Die Spitzenkonzentration im Plasma liegt nur bei etwa 1 mg/l, antibakteriell wirksame Konzentrationen im Plasma und im Gewebe werden also nicht erreicht.² Die Spiegel im Urin liegen zwischen 50 und 250 mg/l, weshalb Nitrofurantoin erfolgreich zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt werden kann. In niedrigen Konzentrationen wird Nitrofurantoin allerdings in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten verteilt, was unter dem Aspekt unerwünschter Wirkungen von Bedeutung ist. So werden zum Beispiel in der Plazenta und im Embryo Konzentrationen von etwa 2 µg pro Gramm Gewebe gemessen. In der Frauenmilch finden sich deutlich niedrigere Konzentrationen als im Plasma.¹

Präparate, Indikationen

Nitrofurantoin wird zur Behandlung der akuten und rezidivierenden Zystitis angewandt. Es soll allerdings nur verordnet werden, wenn „effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind“.¹ Es wird bei Frauen vor der Menopause als eine mögliche Alternative zu den sonst üblichen Therapeutika empfohlen, zum Beispiel wenn die Resistenz gegen Trimethoprim alleine (INFECTO-TRIMET) oder in Kombination mit Sulfamethoxazol (COTRIM u.a.) bei >20% liegt. Auch bei älteren Frauen ist es bei dieser Indikation anwendbar. Die empfohlenen Dosierungen liegen bei 3 x tgl. 50 bis 100 mg, bzw. 2 x tgl. 100 mg für Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes.⁴

Die Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage. Eine Kurzzeittherapie, wie sie mit anderen Therapeutika erfolgreich durchgeführt werden kann, ist mit Nitrofurantoin offenbar nicht möglich. Eine dreitägige Behandlung von Frauen mit Harnwegsinfektionen war mit einem Therapieversagen bei fast 20% der Patientinnen verbunden; günstiger waren die Therapieresultate mit Trimethoprim oder einem Chinolonpräparat.^{4,5} Unter Verträglichkeitsaspekten ist besonders die Anwendung von Nitrofurantoin zur länger dauernden Prophylaxe von Harnwegsinfektionen problematisch. Jedoch gilt Nitrofurantoin nach Abwägung aller Vor- und Nachteile auch bei dieser Indikation neben Trimethoprim und

Cotrimoxazol als eines der primär empfohlenen Mittel. Zur Prävention der häufig rezidivierenden Zystitis liegt die empfohlene Dosierung bei 50 bis 100 mg täglich.⁴

Umstritten ist nach wie vor die Anwendung von Nitrofurantoin in der Schwangerschaft. Häufig wird darauf hingewiesen, dass teratogene Wirkungen beim Menschen nicht bekannt geworden sind. Da Nitrofurantoin die Aktivität der Glutathion-Reduktase reduziert, kann es aber bei Neugeborenen zu einer hämolytischen Anämie führen, wenn die Schwangere kurz vor der Entbindung Nitrofurantoin erhalten hat. Zumindest die Anwendung im letzten Trimenon ist daher eindeutig kontraindiziert.^{6,7}

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Nitrofurantoin-Behandlung gehören Störungen des Gastrointestinaltrakts (Erbrechen, Übelkeit, cholestatischer Ikterus); gelegentlich kommt es zu allergischen Reaktionen (Pruritus, Exantheme, Fieber etc.). Die Häufigkeit von pulmonalen Nebenwirkungen liegt bei mehr als 1%, es werden akute und chronische Lungenreaktionen unterschieden (s. Übersicht in dieser Ausgabe der ZCT). Zentralnervöse Symptome (Schwindel, Kopfschmerzen) können ebenfalls auftreten; insbesondere bei Dauertherapie ist eine Polyneuropathie möglich, die irreversibel sein kann.⁸ Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Schwerwiegende hämatologische Veränderungen sind sehr selten (Anämien, Agranulozytose), ebenso Autoimmunreaktionen, die meist in Zusammenhang mit chronischen Lungen- oder Lebererkrankungen bekannt geworden sind. Leitsymptome dieser Lupus-ähnlichen Syndrome waren Fieber, Exanthem, Arthralgien und Eosinophilie.

Nitrofurantoin besitzt ein mutagenes und kanzerogenes Potenzial, bei Verabreichung an trächtige Tiere wurden erhöhte Fehlbildungsraten bei den Nachkommen beobachtet. In höheren Dosierungen beeinträchtigt es die Spermatogenese. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise auf teratogene oder fertilitätsstörende Wirkungen beim Menschen.¹

Kontraindikationen

In folgenden Situationen ist Nitrofurantoin kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- bei Niereninsuffizienz (auch bei geringfügiger Einschränkung der Nierenfunktion)
- bei Polyneuropathien

- im letzten Trimenon der Schwangerschaft (in den ersten sechs Monaten nur bei eindeutiger Indikation!)

- bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (Risiko für hämolytische Anämie!)

Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, da hier stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden muss, und bei Patienten mit Erkrankungen, die als unerwünschte Wirkungen von Nitrofurantoin auftreten können (z. B. Lungenfibrose, chronische Hepatitis oder Cholestase).

ZUSAMMENFASSUNG: Nitrofurantoin (diverse Generika) ist ein lange bekanntes Antiinfektivum mit einer Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Die Resistenzsituation ist trotz jahrzehntelanger Anwendung noch günstig. Wegen der raschen Elimination und geringen Gewebegängigkeit kann Nitrofurantoin nur bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (akute und rezidivierende Zystitis) angewandt werden. Die Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig, besonders bedeutsam sind akute und chronische pulmonale Reaktionen, die tödlich verlaufen können. Auch Leberschäden und allergische Reaktionen sind als mögliche unerwünschte Wirkungen von Nitrofurantoin zu berücksichtigen. Da sich die Resistenzsituation bei den anderen Substanzen, die zur Therapie der Zystitis empfohlen werden, in den letzten Jahren deutlich verschlechtert hat, besitzt das Nitrofurantoin trotz der erheblichen Nachteile und Risiken auch heute noch einen gewissen therapeutischen Stellenwert. Sein Einsatz sollte jedoch in jedem Fall sehr wohl überlegt sein.

1. FACHINFO Nitrofurantoin retard-ratiopharm Ratiopharm GmbH, Januar 2006 (www.fachinfo.de)
2. CUNHA, B. *Med Clin N Am* 2006; 90: 1089 - 1107
3. GUAY, D.R. *Drugs* 2001; 61: 353 - 364
4. European Association of Urology (EAU) www.uroweb.org/publications/
5. GOETTSCH, W.G. et al. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 184 - 189
6. CIMOLAI, N., CIMOLAI, T. *CMAJ* 2007; 176: 1860 - 1861
7. LEE, J. et al. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1692 - 1701
8. KAMMIRE, L.D. und DONOFRIO, P.D. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 510 - 512

Probiotika

Probiotika in der Therapie der kindlichen Diarrhö

Die Behandlung der akuten Diarrhöen bei Kindern besteht aus dem Ersatz der verlorenen Flüssigkeitsmenge mit Glukose-Elektrolytlösungen zur Rehydratation. Allerdings vermindert dieser Flüssigkeitseratz weder die Schwere noch die Dauer der Diarrhö. Probiotika – definiert als Mikroorganismen mit positiven gesundheitlichen Effekten nach der Kolonisation im Darmtrakt – werden grade bei Kindern zunehmend als adjuvante Therapie eingesetzt. Verschiedene Mikroorganismen sind wirksam bei dieser Indikation, so dass es auch mehrere Präparationen mit unterschiedlichen Erregern gibt. In der vorliegenden Studie aus Italien wurden bei Kindern im Alter zwischen drei bis 36 Monaten mit einer akuten Diarrhö unterschiedliche probiotische Präparationen prospektiv randomisiert untersucht und mit einer Kontrollgruppe, die nur eine orale Rehydratationslösung erhielt, verglichen. Insgesamt 571 Kinder wurden in die Studie aufgenommen. Die mediane Dauer der Diarrhö war mit 78,5 Stunden signifikant kürzer bei Kindern, die ein probiotisches Präparat mit *Lactobacillus rhamnosus* erhielten und war ebenfalls kürzer nach Gabe eines Präparates mit einer Mischung aus vier unterschiedlichen Stämmen (*L. delbrückii*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *B. bifidum*) (im Median 70 Stunden) im Vergleich zu Kindern mit ausschließlich oraler Rehydratationslösung (im Median 115 Stunden). Ein Tag nach der ersten Gabe dieser wirksamen probiotischen Lösungen war die Anzahl der Stuhlentleerungen signifikant niedriger. Die anderen drei Präparationen bestehend entweder aus *Saccharomyces boulardii* oder aus *Bacillus clausii* oder einer dritten Lösung aus *Enterococcus faecium* wiesen im Vergleich zu der Kontrollgruppe keine signifikanten Effekte auf. Bezüglich der sekundären Endpunkte dieser Studie (Fieber, Erbrechen sowie Anzahl der Krankenhausweisungen) zeigten sich mit allen Präparationen und der Kontrollgruppe keine Unterschiede.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Probiotische Präparationen können in zusätzlicher Applikation zu einer Rehydratationslösung aus einem Glukose-Elektrolytmischung offensichtlich bei Kleinkindern die Dauer und die Schwere einer Diarrhö günstig beeinflussen. Allerdings vermögen dieses offensichtlich nicht alle probiotischen Präparate; in der hier vorgelegten Studie aus Italien war nur die Präparation mit *Lactobacillus rhamnosus* (= *L. casei*) sowie eine

Präparation aus mehreren Bakterien (*L. delbrückii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *B. bifidum*) bezüglich der gewählten Endpunkte wirksam.

CANANI, R.B. et al.
Brit Med J 2007; online (Epub ahead of print)

Probiotika zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhö?

Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö, insbesondere die Enteritis verursacht durch *C. difficile*, ist ein weltweit zunehmendes Problem geworden. Bei Patienten unter einer Antibiotikatherapie soll der Einsatz von Probiotika (zumeist Nahrungsergänzungen in Form von vermehrungsfähigen Bakterien) den Intestinaltrakt mit sogenannten „nicht pathogenen“ Erregern kolonisieren, die dann erfolgreich mit pathologischen Erregern wie z.B. *C. difficile* konkurrieren und hierdurch die Diarrhöen vermeiden. In einer neueren, zum Teil durch den Hersteller gesponserten Doppelblindstudie wurde in London der Effekt von Probiotika bei 135 hospitalisierten, antibiotisch behandelten Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 74 Jahren analysiert. Die Teilnehmer an der Studie erhielten entweder ein Joghurtgetränk mit *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus* oder ein bakterienfreies, kommerzielles Milchgetränk. Die Behandlung in dieser Studie mit den beiden unterschiedlichen Präparationen begann innerhalb von 48 Stunden nach Start der Antibiotikatherapie und wurde bis eine Woche nach Ende der Antibiotikabehandlung fortgeführt. Sobald eine Diarrhö auftrat, wurde der Stuhl auf *C. difficile* untersucht. Die Compliance der Patienten betrug 75 % in der Probiotika-Gruppe und 79 % in der Kontrollgruppe. In der Intention-to-treat-Analyse verminderte das probiotische Joghurtgetränk signifikant die Antibiotika-assoziierten Diarrhöen im Mittel um 22 % und auch die *C. difficile*-assoziierten Diarrhöen (im Mittel um 17 %). Die Autoren berechneten, dass fünf bzw. sechs Patienten behandelt werden mussten, um eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö bzw. eine *C. difficile*-assoziierte Diarrhö zu vermeiden. Eine niedrige Serum-Natrium- und Albumin-Konzentration waren unabhängige Risikofaktoren für die Manifestation einer Diarrhö.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz der Probleme im Design dieser Untersuchung (Einschluss von nicht sehr kranken Patienten mit relativ kurzen Antibiotikabehandlungen) deuten die erhaltenen Ergebnisse doch auf einen präventiven Effekt der Probiotika hin. Da in den letzten Jahren sowohl die Antibiotika-assoziierte Diarrhö wie auch die durch

C. difficile ausgelöste Enteritis ein erhebliches klinisches Problem geworden sind, sollte eine umfangreichere Doppelblindstudie diese Ergebnisse bestätigen.

HICKSON, M. et al.
Brit Med J 2007; 335: 80 - 85

Pilzinfektionen

Voriconazol wirksam bei chronischer pulmonaler Aspergillose

Die Wirksamkeit der neueren Azolderivate in der Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose bei neutropenischen Patienten wurde in mehreren Studien belegt. Bei nicht neutropenischen Patienten mit einer chronischen pulmonalen Aspergillose ist primär die chirurgische Entfernung, z.B. des Aspergilloms, Mittel der Wahl. In einem französischen Zentrum wurden alle Patienten mit einer chronischen pulmonalen Aspergillose in den Jahren 2001 bis 2004 analysiert, wobei einfache Aspergillome, allergische bronchopulmonale Aspergillose und eine aktive Lungeninfektion ausgeschlossen wurden. Von 24 Patienten hatten 15 eine chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillose und neun wiesen eine chronische cavitäre pulmonale Aspergillose auf. Als Einschlusskriterien dienten neben dem typischen Röntgenbild eine positive Serologie für Aspergillus, ein Nachweis von Aspergillus in einem bronchopulmonalen Medium und eine Beobachtungsphase von mindestens sechs Monaten. Alle eingeschlossenen Patienten hatten schwere Basiserkrankungen der Lunge, wie z.B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Typ IV Sarkoidose oder Folgeerkrankungen nach einer abgelaufenen Tuberkulose. Die Ausgangskulturen waren bei 21 von 23 Patienten zu Beginn der Therapie positiv. 13 Patienten erhielten Voriconazol (VFEND) als Erstlinientherapie und 11 Patienten waren von einer vorangegangenen, nicht erfolgreichen antimykotischen Therapie auf Voriconazol umgesetzt worden. Die Behandlungsdauer betrug 6,5 Monate und die gesamte Beobachtungsdauer zehn Monate (Medianwerte). Drei Patienten beendeten vorzeitig die Voriconazoltherapie wegen Unverträglichkeitsreaktionen. Bei 16 Patienten verbesserten sich die klinischen Symptome, bei 17 Patienten zeigten die radiologischen Verlaufskontrollen einen günstigeren Befund und am Ende der Beobachtungsphase konnte bei 19 analysierten Patienten in 18 Fällen eine Eradikation des Erregers beobachtet werden. Eine komplette Kontrolle des Krankheitsbildes (Eradikation zusammen mit klinischen und radiologischen Verbesserungen) wurde bei 11 von 19 Patienten erreicht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es muss einschränkend bemerkt werden, dass es sich um eine retrospektive Fallstudie handelt, so dass nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden können. Immerhin konnte durch die Voriconazol (VFEND)-Therapie bei dieser häufig ungünstig verlaufenden und schwer zu behandelnden Pilzinfektion der Lunge ein überwiegend positives Therapieergebnis erzielt werden.

CAMUSET, J. et al.
Chest 2007; 131: 1435 - 1441

Epidemiologie und Resistenz von Candida Spezies

In den letzten zwei Jahrzehnten ist es zu einem deutlichen Anstieg von invasiven Pilzinfektionen gekommen, wobei insbesondere Candida Spezies dominieren. In den USA sind Candida Spezies inzwischen die vierthäufigste Ursache einer nosokomialen Sepsis geworden, diese Keime werden dort bei 8-15 % aller positiven Blutkulturen nachgewiesen. Aus dem nationalen deutschen Referenzzentrum für systemische Mykosen in Göttingen wird über eine Studie berichtet, die vom Juli 2004 bis zum August 2005 insgesamt 561 Candida-Isolate analysierte. 428 dieser Isolate stammten aus Blutkulturen, der Rest ebenfalls von primär sterilen Bereichen. 42,5 % der Isolate wurden bei Intensivpatienten gewonnen. Candida albicans war der häufigste Keim (58,5 %) gefolgt von Candida glabrata (19,1 %), Candida parapsylosis (8 %) und Candida tropicalis (7,5 %). Candida krusei trat mit 1,4 % sehr selten auf. Ein neuer Keim war Candida kefyr. Die Mehrzahl der C. parapsylosis (89 %) wurden aus Blutkulturen isoliert, hingegen stammten ein Drittel der C. tropicalis-Isolate aus chirurgischem, vorwiegend abdominellem peritonitischem Material. Unter den getesteten antimykotischen Substanzen war Amphotericin B (AMPHO B u.a.) am aktivsten mit nur drei resistenten Isolaten (0,5 %). 25 Candida-Isolate (4,5 %) wiesen eine Resistenz gegen Flucytosin (ANCOTIL u.a.) auf, wobei sämtliche 25 Isolate als C. tropicalis identifiziert wurden. Die Resistenz gegenüber Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) betrug 3,7 % und gegenüber Itraconazol (SEMPERA u.a.) 17,6 %. Zwei Isolate (0,4 %) erwiesen sich als resistent gegenüber Voriconazol (VFEND). Caspofungin (CANCIDAS) war gegenüber der Mehrzahl der Isolate wirksam, wobei bei dieser Substanz noch keine gesicherten Grenzwerte existieren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese epidemiologische Studie aus Deutschland zeigt, dass Candida albicans unverändert die führende Candida Spezies ist. Darüber hinaus zeigte die Untersuchung,

dass noch eine recht günstige Resistenzsituation der führenden antimykotischen Substanzen vorliegt.

BORG-VON ZEPPELIN, M. et al.
J Antimicrob Chemother 2007; 60: 424 - 428

Mittel der Wahl

Therapie diabetischer Fußinfektionen: Moxifloxacin versus Tazobac/Coamoxiclav

Etwa 15 bis 20 % aller Diabetes-Patienten entwickeln eine Fußulzeration und ungefähr 60 % dieser Ulzerationen werden infiziert. Darüber hinaus ist bekannt, dass es bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer Fußinfektion zu einem Rückfall innerhalb von drei Jahren kommt. Besonders eindringlich ist, dass derartige Infektionen in über 80 % für eine Amputation verantwortlich sind. Neben einer optimalen Wundversorgung - und häufig auch chirurgischen Intervention - spielt die antibiotische Therapie bei derartigen Infektionen eine wesentliche Rolle (vgl. ZCT 2006; 27: 1-4). In einer großen umfangreichen Studie zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen wurden unter 617 Patienten auch 78 Patienten mit einer diabetischen Fußinfektion behandelt. In dieser Doppelblindstudie erhielten die Patienten entweder 400 mg Moxifloxacin (AVALOX) täglich oder Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) in einer Dosierung von 3g/0,375g alle sechs Stunden für zumindest drei Tage intravenös, gefolgt von einer oralen Moxifloxacin-Therapie in der gleichen Dosis oder Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) in einer Dosierung von 800 mg zweimal täglich. Die Therapiedauer bewegte sich zwischen sieben und 14 Tagen. Der primäre Endpunkt bezüglich der Wirksamkeit lag zwischen 10 und 42 Tagen nach Abschluss der antibiotischen Behandlung. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug in beiden Gruppen 57 Jahre und 46 % bzw. 44 % der Patienten hatten eine polymikrobielle Besiedlung ihrer Ulzera. 57 % bzw. 45 % der Patienten erhielten eine chirurgische Intervention unmittelbar vor oder während der antibiotischen Behandlung. Die Erfolgsraten waren bei den „per Protokoll“ behandelten Patienten mit 68 % für Moxifloxacin und 61 % in der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Eine mikrobiologische Eradikationsrate konnte mit 69 % in der Moxifloxacin-Gruppe erreicht werden, in der Kontrollgruppe lag diese Rate bei 66 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Subgruppenanalyse einer größeren Anzahl von diabetischen Fuß-

infektionen erwies sich Moxifloxacin (AVALOX) bei zunächst intravenöser, dann oraler Verabreichung als gleich wirksam wie die Standardtherapie mit Piperacillin plus Tazobactam (TAZO-BAC) gefolgt von Coamoxiclav (AUG-MENTAN).

LIPSKY, B.A. et al.

J Antimicrob Chemother 2007; 60: 370 - 376

Helicobacter pylori-Eradikation bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura?

In den letzten Jahren häufen sich die Berichte, dass *Helicobacter pylori* bedeutsam in der Pathogenese der chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) sein könnte. Da das hoch Antigen-wirksame *H. pylori* CagA-Protein und die Thrombozytenantigene relativ ähnlich sind, halten es einige Autoren für die mögliche Ursache dieser Erkrankung. Darüber hinaus hat es vermehrt Mitteilungen gegeben, die auch auf einen positiven Effekt der *H. pylori*-Eradikation hinsichtlich einer Normalisierung der Thrombozytenzahlen hinwiesen. In einer Metaanalyse von 17 Publikationen mit insgesamt 788 ITP-Patienten wurde dieser Hypothese nachgegangen. Insgesamt drei Gruppen wurden unterschieden:

1. *H. pylori*-infizierte Patienten, die einer erfolgreichen Eradikationstherapie unterzogen wurden,
2. *H. pylori*-infizierte Patienten, die eine nicht erfolgreiche Eradikationstherapie aufwiesen und
3. *H. pylori*-infizierte Patienten, die keine Eradikationsbehandlung erhielten sowie auch *H. pylori*-negative Patienten.

Die Analyse zeigte, dass im Vergleich zu den unbehandelten Patienten bei den erfolgreich eradizierten Patienten die Thrombozytenzahl im Mittel um 41.000 pro μ l Blut anstiegen; der Anstieg war mit 52.000 pro μ l Thrombozyten gegenüber Patienten, die nicht erfolgreich eradiziert wurden, und mit 46.000 pro μ l im Vergleich zu *H. pylori*-negativen Patienten noch deutlicher.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorhandene Datenlage deutet auf eine enge Korrelation zwischen der *H. pylori*-Eradikation und dem Anstieg der Thrombozytenzahlen bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) hin. Allerdings sollte eine umfangreiche Doppelblindstudie die insgesamt noch limitierten Daten absichern.

FRANCHINI, M. et al.

J Antimicrob Chemother 2007; 60: 237 - 246

Intensivmedizin

Beatmungspneumonie: Ist eine orale Dekontamination wirksam?

Die Pneumonie ist die führende Infektion bei Beatmungspatienten und unverändert mit einer hohen Letalität verbunden. Die Erreger einer Beatmungspneumonie stammen vorwiegend aus dem Oropharynx und dem oberen Intestinaltrakt, so dass eine Verminderung der Erregerzahlen in diesen Körperbereichen auch die Häufigkeit einer Beatmungspneumonie vermindern könnte. Die so genannte „selektive Dekontamination des Intestinaltraktes“ mit oral verabreichten Antibiotika oder auch lokal wirksamen antiseptischen Substanzen ist allerdings mit der Zunahme von resistenten Erregern verbunden. Zu prüfen war, ob eine ausschließliche Dekontamination des Oropharynx mit lokal wirkenden Antibiotika oder Antiseptika wirksam ist. In einer Metaanalyse von insgesamt 11 randomisierten kontrollierten Studien wurde dieser Frage nachgegangen. In vier Protokollen wurde eine lokale antibiotische Dekontamination bei insgesamt 1.098 Patienten analysiert; diese Form der oralen Dekontamination zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo bezüglich der Häufigkeit von Beatmungspneumonien, der Schwere der Infektion oder der Gesamtletalität. In sieben Studien mit antiseptischer Dekontamination (2.144 Patienten) konnte zwar eine signifikante Verminderung der Häufigkeit der Beatmungspneumonie gesichert werden, jedoch waren die Gesamtletalität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Zeitdauer am Beatmungsgerät nicht signifikant unterschiedlich. Die Autoren berechneten, dass 14 Patienten eine derartige orale Dekontamination benötigten, um eine Manifestation der Beatmungspneumonie zu verhindern.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz der Probleme bei der Vergleichbarkeit der einzelnen Studien konnten in der zusammenfassenden Bewertung hinsichtlich des entscheidenden Endpunktes der Letalität keine Unterschiede zwischen einer oralen Dekontamination und einer Placeboanwendung festgestellt werden. Die möglichen Nachteile einer oralen lokalen Anwendung von Antibiotika und Antiseptika bezüglich einer Resistenzentwicklung sollten beachtet werden.

CHAN, E.Y. et al.

Brit Med J 2007; 334: 889 - 896

Empfindlichkeit von Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*-Stämmen

Acinetobacter baumannii ist inzwischen einer der führenden resistenten Hospitalkeime insbesondere auf Intensivstationen. Dieser Erreger kann viele Bereiche des Körpers kolonisieren und auf Oberflächen langdauernd überleben. Fluorchinolone, Ceftriaxon (FORTUM u.a.), Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) sowie Carbapeneme sind aktiv gegen *Acinetobacter baumannii*-Stämme. In den letzten Jahren häuften sich jedoch die Berichte einer Multiresistenz dieser Keime auf zahlreichen Intensivstationen. Aus Südkorea wird über 43 Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*-Isolate berichtet und ihre in vitro-Empfindlichkeit beschrieben. Darüber hinaus wurde bei acht Stämmen eine in vitro-Abtötungsstudie vorgenommen, um die antibakterielle Aktivität von Colistin (in Deutschland zur systemischen Therapie nicht im Handel), Tigecyclin (TYGACIL), sowie einer Imipenem (ZIENAM u.a.) / Sulbactam (COMBACTAM)-Kombination und einer Colistin/Rifampicin (RIFA u.a.)-Kombination zu untersuchen. Die MHK_{50} -Werte betragen für Imipenem 32 mg/l (komplett resistent), für Colistin 1 mg/l, für Tigecyclin 4 mg/l (56 % vollsensibel, 44 % intermediär sensibel), für Sulbactam 32 mg/l (30 % resistente Stämme) und für Rifampicin (RIFA u.a.) 4 mg/l (95 % resistente Stämme). In den Abtötungsstudien erwies sich Colistin als bakterizid gegenüber *A. baumannii* in Konzentrationen von viermal bzw. achtmal der MHK -Werte; Tigecyclin zeigte eine bakteriostatische Aktivität bei allen Konzentrationen. Die Kombinationen aus Imipenem mit Sulbactam sowie Colistin mit Rifampicin waren synergistisch und bakterizid bei den jeweiligen MHK -Werten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombination aus Imipenem (ZIENAM u.a.) und Sulbactam (COMBACTAM) aber auch Colistin (in Deutschland zur systemischen Therapie nicht im Handel) und Tigecyclin (TYGACIL) wiesen eine gute in vitro-Aktivität gegen Carbapenem-resistente *A. baumannii*-Stämme auf. Die Colistin-Aktivität konnte in der Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) noch deutlich gesteigert werden.

SONG, J.Y. et al.

J Antimicrob Chemother 2007; 60: 317 - 322

Resistenzen

Pneumokokkenresistenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Die Inzidenz einer invasiven Pneumokokkeninfektion bei Kindern unter zwei Jahren liegt in Deutschland im Mittel bei 14

Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, in Spanien jedoch bei über 90 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die besondere Empfindlichkeit von Kleinkindern gegenüber Infektionen mit Pneumokokken wird durch die hohe Rate von Komplikationen nach einer abgelaufenen Pneumokokkenmeningitis mit über 20 % ersichtlich, auch die Letalität dieser Erkrankung ist mit 7,5 % unverändert hoch. In Europa ist mit einer zunehmenden Resistenz der Pneumokokken zu rechnen, wobei insbesondere Frankreich, Spanien und die osteuropäischen Länder betroffen sind. Deutschland und die nördlichen europäischen Länder haben bisher noch eine günstige Situation. In einer epidemiologischen Studie wurden in Deutschland zwischen 1997 und 2004 die Pneumokokken bei invasiven Infektionen von Kindern und Jugendlichen im Alter unter 16 Jahren gesammelt. Alle Patienten waren in Kinderkrankenhäuser eingewiesen worden und die Isolate stammten aus Blutkulturen, Liquor cerebrospinalis oder anderen sterilen Bereichen. Insgesamt 1517 Isolate wurden gewonnen, von denen 5,1 % intermediär und 1,1 % vollresistent (≥ 2 mg/l) waren. Während der Studienperiode über acht Jahre konnte eine deutliche Resistenzsteigerung sowohl gegenüber Penicillin V (diverse Warenzeichen) wie auch gegenüber Penicillin G (diverse Warenzeichen) sowie auch gegenüber Erythromycin (diverse Warenzeichen) beobachtet werden. Die Rate von Penicillin G-nicht-empfindlichen Isolaten (MHK $\geq 0,1$ mg/l) stieg von 1,4 % im Jahre 1997 auf 8,7 % in 2004. Die vergleichbaren Zahlen für Erythromycin betragen 11,1 % in 1997 und 29 % im Jahre 2004. Unter den Penicillin-nicht-empfindlichen Isolaten waren die Serotypen 14 (24,5 % der Isolate), 23F (16 %) und 6B (16 %) am häufigsten. Die Erfassung der Penicillin-nicht-empfindlichen Isolate durch die siebenvaleante konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) betrug in dieser Studie 77 %. Bei 58 Penicillin-nicht-sensiblen Stämmen wurde eine Sequenztypisierung durchgeführt; diese zeigte, dass der ST-Stamm 156 (der sogenannte Spanien^{9v-3}Klon) am häufigsten nachgewiesen werden konnte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorliegende Studie zeigt einen deutlichen Resistenzanstieg von Pneumokokken, insbesondere gegenüber Makroliden bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland; auch gegenüber Penicillin G (diverse Warenzeichen) ist ein klarer Resistenzanstieg nachweisbar, vollresistente Stämme sind allerdings noch recht selten. Neben einem offensichtlich aus Spanien eingeführten Klon sind zahlreiche andere Serotypen nachzuweisen. Eine konsequente Pneumokokkenvakzination mit einem möglichst noch erweiterten Serotypenspektrum wird nachhaltig empfohlen.

REINERT, R.R. et al.
Clin Microbiol Infect 2007;
13: 363 - 368

Mechanismen der INH-Resistenz bei *M. tuberculosis*

Seit mehr als 50 Jahren wird Isoniazid (INH, ISOZID u.a.) zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt. Ebenso lange ist bekannt, dass der Erreger rasch gegen das Antituberkulotikum resistent werden kann. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden aber erst heute aufgeklärt. INH wird durch eine bakterielle Peroxidase/Katalase (KatG) aktiviert. Durch dieses Enzym entstehen Isonicotinsäureacyl-Radikale und reaktiver Sauerstoff, es bilden sich schließlich Konjugate mit NAD. Dieses INH-NAD-Addukt blockiert die Enoylreduktase InhA, die in die NADH-abhängige Biosynthese von Mykolsäure eingeschaltet ist. Da Mykolsäure ein charakteristischer Bestandteil der mykobakteriellen Zellwand ist, lässt sich so die Selektivität der Wirkung erklären. Die Resistenz der Erreger wird überwiegend durch Mutationen im katG Gen verursacht. In aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass genetisch stabile Resistenz gegen INH durch den Wirkstoff in ruhenden Zellen des Erregers induziert werden kann. Dies kann in vitro bereits innerhalb von fünf bis sechs Tagen nachgewiesen werden. In jeder zweiten Kultur hatten die Bakterien ihre Katalaseaktivität verloren, überwiegend wurden Mutationen im katA Gen entdeckt. Im Gegensatz dazu wurden entsprechende Veränderungen mit Rifampicin (RIFA u.a.) nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der raschen Resistenzentwicklung von *M. tuberculosis* gegen Isoniazid (INH, ISOZID u.a.) spielt neben der Selektion unempfindlicher Mutanten während der Therapie auch die durch den Wirkstoff verursachte genetisch stabile Resistenz eine Rolle.

SIDDIQI, S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 2100 - 2104

Pharmakokinetik

Daptomycin-Kinetik bei stark Übergewichtigen

Die Mehrzahl der Dosierungsempfehlungen von neuen Antibiotika beruht auf Untersuchungen bei normal gewichtigen Probanden. Im Alltag nimmt jedoch die Zahl der beträchtlich übergewichtigen Patienten erheblich zu, so dass Unsicherheiten über die optimale Dosierung bei diesen Patienten existieren. Daptomycin (CUBICIN) ist ein neues Lipopeptidantibiotikum mit beson-

derer Wirkung gegen resistente grampositive Bakterien, insbesondere Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA). In der vorliegenden Studie wurde die Pharmakokinetik dieser Substanz in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht bei sieben weiblichen Probanden mit einem „body-mass-index“ von 46,2 kg/m² im Mittel untersucht und verglichen mit sieben Probanden mit einem normalen „body-mass-index“ von im Mittel 22 kg/m². Beide Gruppen hatten ein normales Serumkreatinin und auch die glomeruläre Filtrationsrate unterschied sich nicht signifikant. Eine Nicht-Kompartiment-Analyse wurde durchgeführt und die pharmakokinetischen Parameter wurden normalisiert bezüglich des Gesamtkörpergewichtes, des idealen sowie des fettfreien Körpergewichtes. Bei den Ergebnissen zeigte sich, dass die maximale Plasmakonzentration und auch die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve über 24 Stunden etwa 60 % höher bei den übergewichtigen Probanden ausfielen. Die mittlere Maximalkonzentration lag bei den übergewichtigen Probandinnen bei 67 mg/l, bei den normalgewichtigen Probanden bei 42 mg/l und die AUC-Werte betragen 494 versus 307 mg x h/l. Die Verteilungsvolumina waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich mit 10 l versus 7,7 l. Auch die Gesamclearance und die renale Clearance zeigten keine Unterschiede. Ebenfalls gab es keine Differenzen bei der Eliminationshalbwertszeit mit 8,7 Stunden für die Übergewichtigen versus 7,7 Stunden für die Normalgewichtigen und auch die Proteinbindung war mit 89 % bzw. 90 % nicht unterschiedlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Dosierung von Daptomycin (CUBICIN) auf der Basis des totalen Körpergewichtes resultierte in deutlich erhöhten Maximalspiegeln und auch Flächen unter den Serumkonzentrationskurven (AUC). Die übrigen pharmakokinetischen Daten korrelierten gut zu der Dosierung auf der Basis des Gesamtkörpergewichtes; dieses sollte daher trotz der beobachteten Veränderungen als Grundlage für die Dosierung dienen.

PAI, M.P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 2741 - 2747

Pharmakokinetik von Caspofungin bei Patienten auf der Intensivstation

Caspofungin (CANCIDAS) ist das erste Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine, das zur Therapie verfügbar ist (vgl. ZCT 2002; 23: 3-4 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Als besser verträgliche Alternative zu Amphotericin B (AMPHOTERICIN u.a.) ist es in den

vergangenen Jahren zunehmend häufiger bei Candida- und Aspergillus-Infektionen angewandt worden. Als Standarddosierung wird die einmal tägliche Gabe von 50 mg nach einer Initialdosis von 70 mg empfohlen. Das Körpergewicht der Patienten findet in den Dosierungsempfehlungen keine Berücksichtigung. Studien bei gesunden Freiwilligen hatten gezeigt, dass bei der Standarddosierung Plasmakonzentrationen von etwa 1,4 mg/l als Tal Spiegel erreicht werden. Die Variabilität dieses mittleren Wertes war relativ gering (1,12 bis 1,78 mg/l), die Konzentrationen lagen stets oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen von Caspofungin gegen die therapeutisch relevanten Pilzarten. Bei 40 Patienten auf einer Intensivstation der Universitätsklinik Heidelberg, wurden die Plasmakonzentrationen unter therapeutischen Bedingungen gemessen. Das Alter der Patienten lag zwischen 22 und 76 Jahren, das Körpergewicht schwankte zwischen 47 und 108 kg. Caspofungin wurde 3 bis 15 Tage lang gegeben (Median: 10 Tage). Die Talkonzentration (C_{24}) lag im Mittel aller gemessenen Proben bei 2,16 mg/l und war damit deutlich höher als bei den gesunden Probanden (1,41 mg/l). Erwartungsgemäß war die Variabilität der Talkonzentrationen größer als in der Probandenstudie, insgesamt lagen die gemessenen Talkonzentrationen bei 95% der Patienten zwischen 0,8 und 4,5 mg/l. Eine statistische Auswertung der Daten zeigte, dass ein niedriges Körpergewicht (< 75 kg) und eine hohe Albuminkonzentration (> 23,6 g/l) mit relativ hohen Caspofungin-Spiegeln assoziiert war. Von den 17 Patienten mit Talspiegeln < 1 mg/l hatten zehn ein Körpergewicht von > 75 kg.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Plasmakonzentrationen von Caspofungin (CANCIDAS) bei Patienten auf einer Intensivstation waren im Mittel höher und zeigten eine höhere Variabilität als die Konzentrationen bei gesunden Probanden. Körpergewicht und Albuminkonzentration wurden als die wesentlichen Einflussfaktoren ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen den Talkonzentrationen und dem Therapieergebnis sind bisher nicht ausreichend bekannt. Daher ist keine eindeutige Aussage zu der notwendigen Talkonzentration möglich, die für einen therapeutischen Erfolg mindestens erreicht werden muss.

NGUYEN, T.H. et al.
J Antimicrob Chemother 2007; 60: 100 - 106

Ausscheidung von Moxifloxacin wird durch Rifampicin beschleunigt

Mit der zunehmenden Resistenzentwicklung von *M. tuberculosis* gegen die pri-

mär anzuwendenden Tuberkulosemittel, wächst das Interesse an der möglichen Verwendung von Fluorchinolonen zur Tuberkulosetherapie. Insbesondere mit Moxifloxacin (AVALOX u.a.) sind die bisherigen Ergebnisse aus tierexperimentellen und klinischen Studien viel versprechend. Da es sich bei der Tuberkulosebehandlung stets um eine Kombinationstherapie mit mehreren Chemotherapeutika handelt, ist die Untersuchung von möglichen Arzneimittelinteraktionen von großem Interesse. Rifampicin (RIFA u.a.) ist als Induktor für Cytochrom P450-Enzyme allgemein bekannt. Da Moxifloxacin nicht über diese Monoxygenasen verstoffwechselt wird, ist mit entsprechenden Wechselwirkungen nicht zu rechnen. Rifampicin induziert aber auch Enzyme der Phase-II-Reaktionen, die eine Glucuronidierung der Ausgangsstoffe katalysieren und es ist ein Induktor des P-Glycoproteins, das für die Resorption, Verteilung und Elimination von Fremdstoffen verantwortlich ist. Über diese Wege wäre also durchaus eine Interaktion zwischen Moxifloxacin und Rifampicin denkbar. Zum Nachweis möglicher Interaktionen wurden gesunde Freiwillige 14 Tage lang mit 400 mg Moxifloxacin täglich behandelt. Am vierten Tag wurde die Kinetik von Moxifloxacin und den beiden Metaboliten des Chinolons erstmals bestimmt. Anschließend wurde Moxifloxacin zehn Tage lang mit Rifampicin zusammen eingenommen und am Tag 14 des Versuchs erfolgte erneut eine Bestimmung des pharmakokinetischen Verhaltens von Moxifloxacin. Vom MDR1-Gen, das für das P-Glykoprotein kodiert, ist ein Polymorphismus bekannt (C3435T), der Einfluss auf die Funktion des Transportproteins hat. Bei sechs Probanden bestand der CC Genotyp, ein CT Genotyp wurde bei acht Personen nachgewiesen und ein TT Genotyp lag bei den übrigen zwei Teilnehmern vor.¹

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin wurde Moxifloxacin beschleunigt eliminiert, die Halbwertszeit lag bei 6,5 anstatt bei 10,2 Stunden. Der AUC-Wert für Moxifloxacin wurde mit 38,7 mg/l x h ermittelt, bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin war der Wert um 27% reduziert. Die Konzentrationen des Metaboliten M1 (Sulfat-Konjugat) wurden durch Rifampicin auf das Zwei- bis Vierfache erhöht. Bei Probanden mit dem MDR1 3435 CC-Genotyp zeigte sich eine signifikant raschere Resorption als bei Teilnehmern mit den anderen Genotypen. Die Spitzenkonzentration wurde bereits nach 1,1 Stunden erreicht, im Vergleich zu 2 Stunden bei den anderen Probanden. Sehr ähnliche pharmakokinetische Interaktionen wurden auch in einer Studie an 19 Tuberkulose-Patienten beobachtet.² Wenn beide Substanzen zusammen zur antituberkulösen Therapie eingesetzt werden, könnten diese Interaktionen von klinischer Relevanz sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN Rifampicin (RIFA u.a.) beschleunigt die Ausscheidung von Moxifloxacin (AVALOX u.a.). Die Resorption des Chinolons wird durch Veränderungen im P-Glykoprotein beeinflusst. Beide Phänomene wurden in einer Probandenstudie nachgewiesen. Ob diese Veränderungen eine klinische Bedeutung besitzen, muss in weiteren Studien geklärt werden.

1. WEINER, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 2861 - 2866

2. NIJLAND, H.M.J. et al.
Clin Infect Dis 2007; 45: 1001 - 1007

Nebenwirkungen

Kardiotoxizität von Antimalariamitteln

Antimalariamittel werden weltweit in großem Umfang therapeutisch und prophylaktisch verschrieben und auch weit verbreitet selbständig eingenommen. Die ersten Antimalariasubstanzen, die in die westliche Medizin eingeführt wurden, waren Cinchona-Alkaloide, eines dieser Derivate war Chinidin. [Hinweis: Es ist heute unter dem Handelsnamen CORDICHIN zur Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns im Handel.] Diese Substanz war ein Prototyp für Pharmaka mit der Fähigkeit, das QT-Intervall im EKG zu verlängern. Das Grundgerüst des Chinidins, die so genannte Chinolinstruktur findet sich in zahlreichen weiter entwickelten Antimalariasubstanzen wie Mefloquin (LARIAM), Lumefantrin (in: RIAMET), Primaquin, Halofantrin, Piperaquin und Pyronaridin wieder (die zuletzt genannten Stoffe sind in Deutschland nicht im Handel).

Die in den letzten Jahren beschriebene Kardiotoxizität von Chloroquin (RESOCHIN) in Überdosierung und die Entdeckung, dass Halofantrin durch eine deutliche QT-Verlängerung zum plötzlichen Herztod führen kann, hat zu einer Neubewertung dieser Substanzen bezüglich ihres kardiotoxischen Potenzials geführt. Unter den verschiedenen Klassen der Antimalariasubstanzen weisen nur die Chinolinderivate einen klinisch relevanten kardiovaskulären Effekt auf. Entsprechende Substanzen können eine, mit der Malaria assoziierte orthostatische Hypotension verstärken und auch die ventrikuläre Depolarisation mittelgradig verlängern. Dieses führt zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes, wobei bisher nur Chinidin und Halofantrin klinisch relevante Effekte auf die ventrikuläre Repolarisation gezeigt haben. Hierbei handelt es sich prinzipiell um Effekte wie

sie von den Antiarrhythmika der Klasse III bekannt sind. Die Zubereitungen von Chinolin-abgeleiteten Antimalariamitteln (Chloroquin, Chinin und Chinidin) zeigen sowohl im Tierexperiment wie auch beim Menschen gefährliche blutdrucksenkende Wirkungen, wenn sie zu schnell infundiert werden. Auch nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Chloroquin in Dosierungen von 5 mg Base pro kg Körpergewicht oder mehr kann es vorübergehend zu hypotensiv wirksamen Plasmakonzentrationen kommen. Von anderen Antimalariamitteln ist in den üblichen Dosierungen kein kardiotoxischer Effekt bekannt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Einige Antimalariamittel mit Chinolinstruktur wirken als Vasodilatoren und beeinflussen die myokardiale Depolarisation (Klasse I Effekt der Antiarrhythmika). Nur Chinidin (als Antiarrhythmikum: CORDICHIN) und Halofantrin (nicht im Handel) bewirken eine klinisch signifikante Verlängerung der ventrikulären Repolarisation (Klasse III Effekt der Antiarrhythmika). Andere Antimalariasubstanzen [z. B. Artemisinin (nicht im Handel), Atovaquone (in: MALARONE)] weisen keine relevanten kardiovaskulären Wirkungen auf. Zu beachten ist, dass in der Erholungsphase nach abgelaufener Malaria sehr häufig eine QT-Intervallverlängerung zu beobachten ist, die nicht als Medikamentenwirkung eingestuft werden sollte.

WHITE, N.J.
Lancet Infect Dis 2007; 7: 549 - 558

Warnhinweis der FDA zu inhalativem Colistin

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat kürzlich auf ihrer „MedWatch Seite“ im Internet eine Warnung bezüglich Colistin heraus gegeben.¹ Colistin (= Polymyxin E) ist häufig das einzige verfügbare aktive Antibiotikum, wenn es um multiresistente gramnegative Erreger wie z.B. Pseudomonas aeruginosa geht.² In Deutschland ist es zur intravenösen Therapie nicht im Handel (vgl. ZCT 2005; 26: 38 - 39). Für die Anwendung als Aerosoltherapie zur Eradikation von Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit zystischer Fibrose ist in Deutschland das Präparat COLISTIN CF erhältlich. Es enthält den Wirkstoff Colistimethat, welches in den USA auch für die intravenöse oder intramuskuläre Gabe zugelassen ist. Dieses Produkt als Lösung zur Inhalation mittels eines Verneblers ist jedoch in den USA nicht zugelassen. Der Hintergrund für diesen Warnhinweis war der tödliche Verlauf bei einem Patienten mit einer zystischen Fibrose nach der Inha-

lation dieses Colistin-Präparats. Die FDA weist darauf hin, dass aus dem inaktiven Prodrug Colistimethat nach der Lösung in wässrigen Flüssigkeiten aktives Colistin und andere potenziell toxische Substanzen freigesetzt werden, die eine schädigende Wirkung auf das Lungengewebe ausüben. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass zumindest eine Form von Colistin, das Colistin A (= Polymyxin E1), in den Atemwegen zu entzündlichen Reaktionen und einer Vermehrung von eosinophilen Zellen führen kann. Ärzte und Patienten, die Colistimethat zur Inhalation einsetzen, sollten über die geringe Stabilität und die möglichen toxischen Unverträglichkeitsreaktionen der Substanz informiert sein.

Die Lösung der Substanz sollte unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. In der Fachinformation COLISTIN CF wird darauf hingewiesen, dass der Wirkstoff Colistimethat in physiologischer Kochsalzlösung bei Raumtemperatur nur bis zu sechs Stunden stabil ist.³

1. US Food and Drug Administration (FDA)
www.fda.gov/medwatch/safety.htm
(28. Juni 2007)
2. LI, J. et al.
Lancet Inf Dis 2006; 6: 589 - 601
3. Fachinfo Colistin CF
Grünenthal GmbH Aachen, Januar 2007
www.fachinfo.de

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), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis 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.

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!