

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2008 - 29. Jahrg.

Übersicht

Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie

Die ambulant erworbene Pneumonie stellt unverändert eine diagnostische und therapeutische Herausforderung an den behandelnden Arzt dar.¹ Epidemiologisch tritt sie vorwiegend bei jungen Kindern und bei älteren Patienten auf und verläuft bei diesen Patienten mit einer bedeutsamen Letalität. In Deutschland wird pro Jahr mit etwa 400 - 600.000 Pneumonie-Erkrankungen gerechnet, von denen nach den neuesten Zahlen des deutschen Qualitätserfassungsprogrammes knapp 200.000 Patienten stationär behandelt werden. Die Zahl der stationär eingewiesenen Pneumonie-Patienten schwankt erheblich in Europa. So weisen neuere Studien aus Italien und Frankreich darauf hin, dass nur 8,5 bis 20 % dieser Patienten in der Klinik betreut werden.^{2,3} Zahlreiche Faktoren beeinflussen die mikrobiologische Ätiologie der Pneumonie beim individuellen Patienten, wobei das Alter, die Schwere der Erkrankung, die Grundkrankheiten (einschließlich der immunologischen Situation), der Ort der Behandlung (innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses), die geographische Lokalisation und die damit zusammenhängenden lokalen Empfindlichkeitsdaten (Resistenz von Pneumokokken) eine Rolle spielen. Neuerdings wird auch intensiv diskutiert, ob die sogenannte „im Gesundheitswesen erworbene Pneumonie (health care associated pneumonia/HCAP)“ als getrennte Pneumonieform mit pathogenetischen und ätiologischen Besonderheiten differenziert werden soll (siehe auch *ZCT* 2007; 28: 59).⁴

Erreger der Pneumonie

Eine Vielzahl von Erregern kann prinzipiell eine Pneumonie verursachen. Problematisch ist die geringe Anzahl von epidemiologischen Studien im ambulanten Bereich, wo 98 % der Patienten ohne Kenntnis des Erregers empirisch behandelt werden. Selbst in Studien in akademischen klinischen Zen-

Inhalt

1/2008

Übersicht

– Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie Seite 1-4

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (25)

– *Helicobacter pylori* Seite 3

Neueinführung

– Maraviroc Seite 5-6

Intensivmedizin

– Epidemiologischer Trend nosokomialer Erreger Seite 6-7

– Prognose der *E. coli*-Sepsis Seite 7

– Heparin plus Drotregocin bei Sepsis? Seite 7

– Therapie von Methicillin-sensiblen Staphylokokken Seite 7-8

– Prävention der Beatmungspneumonie Seite 8

Mykosen

– Antimykotika-Gebrauch auf deutschen Intensivstationen Seite 8

– Voriconazol: Kontrolle der Plasmaspiegel? Seite 8-9

Resistenzen

– *Helicobacter*-Resistenz bei Clarithromycin Seite 9

– Makrolid-resistente Mykoplasmen Seite 9

HIV-Infektionen

– Primäre HIV-Resistenz in Deutschland Seite 9-10

– VIRIP – Peptid mit antiretroviralen Eigenschaften Seite 10

tren mit intensiver Diagnostik liegt die mikrobiologische Nachweisrate zumeist nicht über 50-60 %. Eine Zusammenstellung von zahlreichen Studien sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich zeigt, dass *S. pneumoniae* mit Abstand der häufigste Keim bei der ambulant erworbenen Pneumonie ist (Tab. 1).⁵ Andere Erreger wie *S. aureus*, *Legionella* Spezies und gramnegative Enterobakterien treten bei Patienten im ambulanten Bereich selten auf. Diese Erreger werden vermehrt bei Patienten mit schwerer Infektion und damit zumeist während einer Krankenhausbehandlung nachgewiesen. *Mycoplasma pneumoniae* hingegen wird häufiger im ambulanten Bereich insbesondere bei jüngeren Patienten beob-

achtet. *M. pneumoniae*, *Legionella* Spezies, *Chlamydia pneumoniae* und Viren bilden die sogenannten „atypischen Pneumonieerreger“ und werden mit Ausnahme der Legionellen vorwiegend bei ambulanten Patienten isoliert. *Legionella* Spezies sind die zweithäufigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie in den Mittelmeerlandern, insbesondere Spanien, was bei deutschen Urlaubern nach der Rückkehr aus diesen Gebieten berücksichtigt werden sollte. Andere Erreger wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis* werden häufiger bei Patienten mit chronischer Bronchitis isoliert, Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* sind als seltene Erreger bei Patienten unter chronischer Kortikosteroidthera-

Tabelle 1: Häufigkeit der Pneumonie-Erreger (Prozent)

Erreger	Ambulant	Hospital	Intensivstationen
kein Erreger identifiziert	49,8	43,8	41,5
Streptococcus pneumoniae	19,3	25,9	21,7
Haemophilus influenzae	3,3	4,0	5,1
Legionella spp	1,9	4,9	7,9
Staphylococcus aureus	0,2	1,4	7,6
Moraxella catarrhalis	0,5	2,5	-
Gramnegative Enterobakterien	0,4	2,7	7,5
Mycoplasma pneumoniae	11,1	7,5	2
Chlamydiophila (Chlamydia) pneumoniae	8	7	-
Chlamydiophila (Chlamydia) psittaci	1,5	1,9	1,3
Coxiella burnetii	0,9	0,8	0,2

modifiziert nach Woodhead (5)

Tabelle 2: Empfehlungen zur Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie

Ambulante Behandlung	Antibiotikum
1. Primär gesunde Patienten ohne Risikofaktoren und antibiotische Vorbehandlung	Makrolidantibiotika, Amoxicillin
2. Patienten mit Risikofaktoren, hohem Alter, Vorbehandlung, chronischen Grunderkrankungen etc.	Moxifloxacin, Levofloxacin oder β -Laktamantibiotika plus Makrolidantibiotika

modifiziert nach (1,8)

Tabelle 3: Empfehlungen zur Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie

Stationäre Behandlung	Antibiotikum
1. <u>Patienten auf Normalstationen</u>	Moxifloxacin, Levofloxacin oder β -Laktamantibiotika plus Makrolidantibiotika
2. <u>Patienten in der Intensivstation</u>	
2.1 Ohne Risikofaktoren für eine Pseudomonas-Infektion	β -Laktamantibiotika plus Makrolid oder Fluorchinolon
2.2 Mit Risikofaktoren für eine Pseudomonas-Infektion	Pseudomonas-wirksame β -Laktamantibiotika plus Ciprofloxacin oder Pseudomonas-wirksame β -Laktamantibiotika plus Aminoglykosid und Makrolid
2.3 Mit Risikofaktoren für eine MRSA-Infektion	zusätzlich Vancomycin oder Linezolid

modifiziert nach (1,8)

pie, bei fortgeschrittenen bronchopulmonalen Grunderkrankungen, Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus, Alkoholismus

und vorangegangener antibiotischer Therapie zu berücksichtigen. Anaerobe Erreger, häufig als Mischinfektion, werden vermehrt bei der Aspirationspneumonie, sowie

bei gleichzeitigen Ösophaguserkrankungen oder auch Zahn- und Zahnfleischinfektionen gesehen.

Antibiotikaresistenz

Risikofaktoren für Infektionen mit Antibiotika-resistenten Pneumokokken sind ein höheres Lebensalter über 65 Jahre, eine vorangegangene Therapie mit β -Laktamantibiotika oder Chinolonen (in den letzten drei Monaten), Alkoholismus, andere gravierende Grunderkrankungen und immunsuppressive Behandlungen. S. aureus-induzierte Pneumonien werden insbesondere im Zusammenhang mit vorangegangenen Influenza-Infektionen beobachtet; neuerdings werden auch in Europa vereinzelt schwere Pneumonien mit nekrotisierendem Verlauf verursacht durch so genannte ambulant erworbene Methicillin-resistente Staphylokokken (Ca-MRSA) beschrieben.⁶ In Deutschland liegt die Penicillin-Resistenz von Pneumokokken zwischen 1 und 6 %, während die Makrolidresistenz dieser Erreger sich in deutlich höheren Bereichen zwischen 15 und 25 % bewegt. Gegenüber Fluorchinolonen, wie Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX), sind in Deutschland bisher kaum resistente Pneumokokken beschrieben worden, jedoch könnte sich dieses bei zu intensivem Einsatz dieser Substanzen ändern.

Leitlinien

Wesentliche Leitlinien bezüglich der ambulant erworbenen Pneumonie existieren in Nordamerika, Europa und auch auf nationaler deutscher Ebene.^{1,7,8} Diese Leitlinien geben Empfehlungen nicht nur für die optimale antibiotische Therapie sondern auch für die Entscheidung, ob ein Patient ambulant oder stationär behandelt werden sollte. In Deutschland werden für diese Entscheidung vor allem die so genannten CURB-Kriterien eingesetzt. Darüber hinaus sind die deutschen Leitlinien auch die Basis für die seit 2006 geltenden Qualitätskontrollen in allen Krankenhäusern, in denen ambulant erworbene Pneumonien behandelt werden. Problematisch bei den europäischen und den nationalen deutschen Leitlinien ist allerdings, dass beide die Infektionen der tiefen Atemwege zumindest im ambulanten Bereich nicht differenziert in Pneumonien oder Bronchitiden unterscheiden. Weiterhin erscheint in den europäischen und deutschen Leitlinien die Unterschätzung der atypischen Pneumonieerreger nicht unproblematisch, da neuere internationale Studien auf einen Anteil dieser Erreger von 20 bis 25 % hinweisen.⁹ Darüber hinaus zeigen diese Analysen auch ein günstigeres Therapieergebnis, wenn in der empirischen Wahl der Antibiotika eine atypische Ätiologie berücksichtigt wird.

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (25)

Helicobacter pylori

Morphologie und Kultur: *Helicobacter pylori* gehört zur Gruppe der spiralförmigen (helikalen) Bakterien. Es handelt sich um gramnegative, bewegliche Stäbchenbakterien mit unipolarer Begeißelung, die mikroaerophil sind. Die Kultivierung der Bakterien erfolgt auf Spezialnährböden über 3 bis 4 Tage in einer Atmosphäre, die 80 % N₂, 10 % H₂ und 10 % CO₂ enthält. *Helicobacter* wächst in grülich-glasigen Kolonien.

Epidemiologie und Krankheitsbilder: Hauptwirt von *H. pylori* ist der Mensch, wo er sich mit Hilfe spezialisierter Haftstrukturen in der Magenschleimhaut ansiedelt. Mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit *H. pylori* infiziert. Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich auf oralem oder fäkal-oralem Weg. Bei Menschen, die unter schlechten hygienischen Bedingungen leben, kann die Infektionsrate bis zu 100 % betragen. Familienmitglieder sind häufig mit demselben Stamm infiziert. Die Infektion wird meist bereits im Kindesalter erworben und kann ohne Therapie über Jahrzehnte andauern.

Die Infizierten entwickeln das klinische Bild einer chronisch-aktiven Gastritis (Typ-B-Gastritis), die bei den meisten Patienten asymptomatisch oder mit uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden verläuft. Bei 10-20% der Infizierten kommt es zu Folgekrankheiten (Ulkuskrankheit, Magenschleimhautatrophie, MALT-Lymphom, Magenkarzinom), die mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Die Zahl der Todesfälle durch Magenkarzinome, die weltweit durch *H. pylori*-Infektion verursacht werden, wird mit 500.000 pro Jahr angegeben. Dabei ist die Tendenz in den westlichen Industrienationen rückläufig.

Pathogenese: Die Erreger müssen kurzzeitig im sauren Milieu des Magens lumens überleben, bevor sie das fast neutrale Milieu der Magenschleimhaut erreichen. Hierfür ist das Enzym Urease wichtig, das durch Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und CO₂ die Magensäure neutralisiert. *H. pylori* können sich mit langen Proteinfäden und aufgrund der Spiralform gut im viskösen Magenschleim bewegen. Mit Hilfe von Sensorproteinen erreichen sie die Magenschleimhaut. Während die Mehrzahl der Bakterien knapp oberhalb der Epithelzellen ein schwimmendes Reservoir bildet, gelingt es einem Teil der Bakterien, sich mittels spezieller Adhäsine fest an die Epithelzellen anzuheften. Die meisten Patienten tragen einen individuellen Infektionserreger. Diese Vielfalt ist auf eine hohe Mutationsrate und die Fähigkeit von *Helicobacter* zurückzuführen, DNA-Fragmente mit gleichzeitig kolonisierenden Stämmen auszutauschen.

Eine Invasion von Bakterien in Epithelzellen wird selten beobachtet. Die Schleimhautschädigung resultiert aus der direkten Wirkung bakterieller Toxine und der chronischen Entzündungsreaktion der Magenschleimhaut. Das vakuolisierende Zytotoxin VacA wird etwa von der Hälfte aller *H. pylori*-Stämme produziert. Ein weiterer Virulenzfaktor ist das CagA-Protein, das nach Anheftung an Epithelzellen in die Zellen injiziert wird. Das CagA-Protein löst Änderungen intrazellulärer Signalvorgänge aus, die zu veränderten Migrations- und Wachstumseigenschaften der Zellen führen.

Es gibt Hinweise, dass das CagA-Protein an der Tumorentstehung beteiligt ist. Es wird daher als bakterielles Onkoprotein bezeichnet. Die Anheftung von *H. pylori* an die Zellen führt zu einer vermehrten Freisetzung von Interleukin 8 im Magenepithel, das vermehrt Granulozyten anlockt. Weitere Entzündungsmediatoren, die vermehrt gebildet werden, sind die Interleukine 1 β , 2 und 6 sowie Tumor-Nekrosefaktor α . Häufig werden auch Antikörper gegen die Parietalzellen gebildet.

Diagnostik: Es stehen invasive und nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Urease-Schnelltest, histologischer Nachweis, Kultur sowie molekularbiologische Methoden erfordern eine Gastroskopie. Beim Urease-Schnelltest wird Biopsiematerial in ein Urease-Testmedium eingebracht. Der Nachweis des Erregers erfolgt über den Farbumschlag eines Indikators. Die nicht-invasiven Verfahren umfassen den ¹³C-Harnstoff-Atemtest, den *H. pylori*-Stuhlantigen-ELISA sowie die Serologie. Falls die klinische Symptomatik mit einer *H. pylori*-Infektion vereinbar ist und die Indikation für eine endoskopische Untersuchung besteht, reicht es für antibiotisch nicht vorbehandelte Patienten aus, den Erregernachweis über den Urease-Schnelltest oder die histopathologische Untersuchung zu führen. Wenn keine endoskopische Untersuchung durchgeführt wird, kann der Nachweis einer *H. pylori*-Kolonisation über eines der nicht-invasiven Verfahren geführt werden. Der kulturelle Nachweis mit Antibiogramm ist nicht erforderlich, da die Erreger bei dieser Patientengruppe vergleichsweise selten gegen die primär eingesetzten Antibiotika resistent sind. Für eine ggf. erforderliche Verlaufskontrolle kommen der Stuhlantigen-ELISA oder ¹³C-Harnstoff-Atemtest in Betracht. Die serologische Untersuchung ist hier wegen der Antikörperresistenz nicht geeignet.

Bei erfolglos vorbehandelten Patienten finden sich bereits nach dem ersten Therapieversuch signifikant häufiger resistente Erreger als bei unbehandelten Patienten. Daher ist hier, wenn möglich, die Kultivierung der Erreger aus der Magenbiopsie anzustreben, um eine Empfindlichkeitstestung zu ermöglichen.

Therapie: In der Standardtherapie wird ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) mit zwei Antibiotika kombiniert (Dreifachtherapie). Bei nicht vorbehandelten Patienten wird die Behandlung eines PPI (2mal tägl. Standarddosis) mit Clarithromycin (BIAXIN u.a.; 2mal tägl. 250 mg) plus Metronidazol (diverse Warenzeichen; 2mal tägl. 400 mg) oder Clarithromycin (2mal tägl. 500 mg) plus Amoxicillin (diverse Warenzeichen; 2mal tägl. 1 g) für eine Woche empfohlen. Mit beiden Therapieschemata werden Eradikationsraten von >90 % erreicht. Zur empirischen Behandlung nach erfolgloser Vorbehandlung ohne Kenntnis der Erregerempfindlichkeit stehen die Vierfachtherapie eines PPI (2mal tägl. Standarddosis) mit Wismut Salz (4mal tägl.) plus Tetracyclin (4mal tägl. 500mg) plus Metronidazol (3mal tägl. 400 mg) und die Amoxicillin-Hochdosistherapie mit 3mal tägl. 1g plus 40 mg Omeprazol 3mal tägl. zur Verfügung. Bei bekannter Erregerempfindlichkeit können die Antibiotika gezielt eingesetzt werden.

Therapeutische Empfehlungen (Tabellen 2/3)

Prinzipiell sollten heute drei unterschiedliche Manifestationen der ambulant erworbenen Pneumonie unterschieden werden:

1. Die leichte bis mittelschwere Pneumonie,
2. die schwere Pneumonie und
3. die im Gesundheitswesen erworbene Pneumonie (HCAP).

Die leichte bis mittelschwere Pneumonie kann in der Regel ambulant behandelt werden. Eine schwere Pneumonie ist durch einen CURB-Index von > 1 definiert, sowie nach den europäischen Leitlinien bei Vorliegen von mindestens zwei und mehr der folgenden Befunde:

- systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- ausgeprägte respiratorische Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ Ratio \leq 250),
- multilobäre Infiltrationen oder die Not-

wendigkeit für eine Beatmung oder für die Therapie mit Katecholaminen über mehr als vier Stunden.

Derartige Patienten sollten umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen und dort intensivmedizinisch betreut werden.

Die leichte bis mittelschwere Pneumonie im ambulanten Bereich kann in Abhängigkeit von der lokalen Resistenzsituation mit Makrolidantibiotika wie Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oder Clarithromy-

cin (KLACID u.a.) behandelt werden; alternativ wird Amoxicillin (diverse Warenzeichen) in einer Dosis von 3 x 1 g empfohlen, da mit dieser Dosierung auch mäßig sensible Pneumokokken erfasst werden. Grundsätzlich sollte diese Therapie nach zwei bis drei Tagen überprüft werden, um einen therapeutischen Misserfolg, z.B. bei Makrolid-resistenten Pneumokokken oder bei einer atypischen Ätiologie unter einer Amoxicillin-Behandlung auszuschließen. Liegen Risikofaktoren vor, wie antibiotische Vorbehandlung in den letzten drei Monaten, höheres Lebensalter oder auch spezifische Reisetätigkeiten, sollten Fluorchinolone wie Moxifloxacin oder Levofloxacin primär eingesetzt werden.

Bei stationär behandelten Patienten sollte auf der Normalstation eine Kombinationstherapie aus einem β -Laktamantibiotikum [Ceftriaxon (ROCEPHIN) oder Cefotaxim (CLAFORAN u.a.)] mit einem Makrolidantibiotikum erfolgen, alternativ kann eine Monotherapie mit einem modernen Fluorchinolon vorgenommen werden. Die schwere Pneumonie sollte immer kombiniert behandelt werden mit einem β -Laktamantibiotikum zusammen mit einem Makrolid oder einem Fluorchinolon. Neuere Studien weisen zwar darauf hin, dass Moxifloxacin in Monotherapie auch bei der schweren Pneumonie ausreichend aktiv ist, jedoch hat dieses in den Empfehlungen bisher noch keine Berücksichtigung gefunden.

HCAP-Patienten wurden erstmals in den nordamerikanischen Richtlinien von 2005 definiert.¹⁰ Neuere Studien auch aus Europa zeigen, dass bis zu 20% der stationär behandelten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie unter dieser Kategorie einzuordnen sind.¹¹ Zumeist handelt es sich um Patienten mit einer engen Assoziation zu Akutkrankenhäusern oder um Patienten aus Pflegeheimen, die ein erhöhtes Risiko haben für resistente Erreger wie MRSA und gramnegative Erreger wie *P. aeruginosa*, ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter* Spezies. In der Regel sind diese Patienten älter, haben mehrere Grunderkrankungen und weisen einen höheren Risikoscore auf. Vermehrt muss auch an Aspirationsvorgänge mit anaeroben Mischinfektionen gedacht werden. Eine mikrobiologische Ätiologie bei diesen Patienten ist unbedingt anzustreben, um möglichst eine gezielte Therapie vornehmen zu können. Die empirische Anfangsbehandlung sollte in der Kombination aus einem β -Laktamantibiotikum wie Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC), Meropenem (MERONEM) oder Imipenem (ZIENAM) mit einem Pseudomonas-wirksamen Fluorchinolon wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) durchgeführt werden. Eine zusätzliche Erfassung von MRSA mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) oder Linezolid (ZYVOXID) sollte

im Zweifelsfall erfolgen bis das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung (z.B. Nasenabstrich) vorliegt.

Die Dauer der Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie schwankt zwischen drei und zehn Tagen. Während im ambulanten Bereich bei milder Manifestation mit Azithromycin über drei Tage ein ausreichender Therapieerfolg möglich ist, was auch mit fünftägiger Fluorchinolon-Therapie in Studien belegt wurde, muss bei hospitalisierten Patienten häufig länger und zumeist zu Beginn parenteral behandelt werden. Allerdings sollte nach einer parenteralen Anfangstherapie und schnellem Behandlungserfolg mit Rückbildung der Inflammationsparameter eine baldige Umstellung auf ein orales Antibiotikum in Form einer Sequentialbehandlung erfolgen. Die mittlere Liegedauer in den deutschen Kliniken könnte durch ein konsequentes Vorgehen in der geschilderten Weise von zurzeit noch im Mittel neun bis zehn Tagen sicherlich deutlich gesenkt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ambulant erworbene Pneumonien sollten heute unterschieden werden in die leichte bis mittelschwere Pneumonie, die schwere Pneumonie und die im Gesundheitswesen erworbene Pneumonie (HCAP). Die dominierenden Erreger der Pneumonien sind unverändert Pneumokokken, bei HCAP-Patienten müssen auch gramnegative Problemerreger berücksichtigt werden. Pneumokokken weisen in Deutschland noch eine günstig niedrige Resistenz gegenüber Penicillin auf. Regional gibt es beträchtliche Makrolidresistenzen. Im ambulanten Bereich kann eine leichte bis mittelschwere Pneumonie ohne weitere Risikofaktoren mit Makroliden oder Amoxicillin (diverse Warenzeichen) behandelt werden; bei stationären Patienten, insbesondere mit schweren Infektionen, muss eine Kombinationstherapie aus β -Laktamantibiotika plus Makroliden oder Fluorchinolonen erfolgen. Bei Patienten mit HCAP sollten antibiotische Kombinationen [β -Laktamantibiotika plus Ciprofloxacin (CIPROBAY)] eingesetzt werden, um resistente Problemkeime zu erfassen. Die Dauer der Behandlung kann bei Auswahl des richtigen Antibiotikums auf drei bis acht Tage reduziert werden.

1. MANDELL, L.A. et al.
Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27 - S72
2. SANGUINETTI, C.M. et al.
Monaldi Arch Chest Dis 2005; 63: 23 - 29
3. FANTIN, B. et al.
Chest 2001; 120: 185 - 192
4. MICEK, S.T. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3568 - 3573

5. WOODHEAD, M.
Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 36): 20s - 27s
6. LODE, H.
Respir Med 2007; 101: 1864 - 1873
7. WOODHEAD, M. et al.
Eur Respir J 2005; 26: 1138 - 1180
8. HÖFFKEN, G. et al.
Pneumologie 2005; 59: 612 - 664
9. ARNOLD, F.W. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1086 - 1093
10. ATS/IDSA
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388 - 416
11. CARRATALA, J. et al.
Arch Intern Med 2007; 167: 1393 - 1399

Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Kombinationstherapie oder Fluorchinolon?

In den internationalen Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonien werden sowohl Kombinationen bestehend aus einem β -Laktamantibiotikum mit einem Makrolid oder eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon bevorzugt. Welches dieser Behandlungsregime bei der schweren Pneumonie – definiert als Fine-Klasse V – effektiver ist, wurde in dieser Studie aus dem Staat New York untersucht. In einer retrospektiven Analyse von fünf Krankenhäusern der „Veteran Affairs Organisation“ zwischen Oktober 1999 und Mai 2003 wurden die Daten von insgesamt 845 Patienten mit einer eindeutigen ambulant erworbenen Pneumonie hinsichtlich der Letalität nach 14 bzw. 30 Tagen und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes analysiert. 261 dieser 845 Patienten erhielten die Kombination eines β -Laktamantibiotikums mit einem Makrolid, 254 Patienten wurden mit Levofloxacin (TAVANIC) als Monotherapie in einer Dosis von 500 mg täglich behandelt. In der Kombination wurde bei 237 Patienten (91%) ein Breitspektrum-Cephalosporin zusammen mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) eingesetzt. 49 Patienten in der Gruppe mit kombinierter Antibiotikatherapie und 41 in der Levofloxacin-Gruppe konnten als Schweregrad V eingestuft werden. Sowohl in den Gesamtgruppen wie auch bei den Patienten mit schweren Pneumonien bestanden keine Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Grunderkrankungen und anderer Risikofaktoren. Unter den Patienten mit den schweren Pneumonien ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der 14-Tages-Letalität zugunsten der Kombination (8,2% versus 26,8%) und auch bei der 30-Tages-Letalität mit 18,4% versus 36,6%. Keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen konnte bei den weniger schwer erkrankten Pneumonie-Pa-

tienten festgestellt werden. Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigten sich bei den Patienten mit der schweren Pneumonie keine Unterschiede (jeweils acht Tage); hingegen lag bei den weniger schwer erkrankten Patienten der Krankenhausaufenthalt in der Kombinationsgruppe mit sechs Tagen signifikant über den fünf Tagen der Fluorchinolon-Gruppe. Führende Erreger dieser Studie waren Pneumokokken, gefolgt von Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Analyse erwies sich eine Kombinationstherapie aus einem β -Laktamantibiotikum mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) bei Patienten mit schwerer Pneumonie als wirksamer gegenüber einer Monotherapie mit Levofloxacin (TAVANIC). Allerdings betonen die Autoren die eher niedrige Dosis des Fluorchinolons mit 500 mg, die zum Zeitpunkt der Studie den Empfehlungen entsprach; heute wird in den USA mindestens eine Tagesdosis von 750 mg empfohlen.

LODISE, T.P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 3977 - 3982

Neueinführung

Maraviroc - kein Eintritt für HIV

Der Eintritt des humanen Immundefizienz Virus (HIV) in eine Zelle des menschlichen Organismus ist komplex. Der Vorgang kann in die folgenden drei Abschnitte unterteilt werden: 1. Anheftung („attachment“) des Virus über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor, 2. Bindung an einen Korezeptor nach einer Konformationsänderung des gp120 und 3. Fusion von Virus und Zelle. Alle drei Schritte können durch spezifische Wirkstoffe gehemmt werden, die als Virustatika zur Behandlung der HIV-Infektion in Frage kommen; zusammen werden sie als „entry inhibitors“ oder „Eintrittsinhibitoren“ bezeichnet.¹ Ein Fusionsinhibitor ist bereits seit Jahren im Handel [Enfuvirtid (FUZEON)] und wird erfolgreich bei HIV-Infizierten als Reservemittel angewandt, nachteilig ist allerdings, dass die Substanz nicht oral gegeben werden kann (vgl. ZCT 2003; 24: 44-45; www.zct-berlin.de). Große Erwartungen werden in die so genannten Korezeptor-Inhibitoren gesetzt. Mit Maraviroc (CESENTRI) steht nun ein erstes Medikament aus dieser Gruppe zur Therapie antiretroviral vorbehandelter Erwachsener in Kombination mit anderen Substanzen zur Verfügung.² Der Wirkstoff wurde aus fast 1000 verschiedenen Verbindungen zur Weiterentwicklung ausgewählt, weil aufgrund der Daten aus verschiedenen

in vitro-Tests günstige pharmakologische Eigenschaften erwartet werden konnten.³

Hemmung des Eintritts von HIV

Mitte der 90er Jahre wurde entdeckt, dass es zwei verschiedene Korezeptoren gibt, über die das HI-Virus in die menschlichen Zellen gelangt. Sie dienen normalerweise natürlichen Chemokinen als Rezeptoren und werden als CCR5- und CXCR4-Rezeptoren bezeichnet. HI-Viren weisen eine Präferenz für einen dieser Rezeptoren auf und werden entsprechend als R5-Viren oder X4-Viren bezeichnet. Die häufigeren R5-Viren infizieren bevorzugt Makrophagen und wurden früher „M-trope“ Viren genannt, die selteneren, aber möglicherweise virulenteren X4-Viren dringen vorwiegend in T-Zellen ein („T-trope Viren“), sie sind in der Regel erst in späteren Stadien der HIV-Infektion zu finden. Dualtrope Viren können beide Rezeptortypen benutzen. Gegen beide Rezeptortypen wurden Antagonisten entwickelt. Die Entwicklung von Inhibitoren gegen den CCR5-Rezeptortyp ist von besonderem Interesse, weil bekannt ist, dass Menschen mit einem angeborenen Defekt des Rezeptors gegen eine HIV-Infektion geschützt sind. Bei homozygoten Trägern dieser genetischen Mutante („Delta-32-Deletion“), das sind ca. 1% der weißen Bevölkerung, wird eine Infektion mit HIV verhindert, bei Heterozygoten verläuft die Progression langsam.⁴

Klinische HIV-Isolate werden durch den CCR5-Inhibitor bereits bei Konzentrationen von weniger als 1 ng/ml gehemmt. Maraviroc ist ein selektiver Inhibitor des CCR5. Daher muss vor der Anwendung mit einem spezifischen Test nachgewiesen werden, dass ausschließlich R5-trope Viren vorliegen. Die Bedeutung dieser diagnostischen Maßnahme wird dadurch unterstrichen, dass bei etwa 60% der Patienten, die nicht auf eine Behandlung mit Maraviroc ansprachen, zum Zeitpunkt des Therapieversagens ein CXCR4 nutzendes Virus nachgewiesen wurde.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Maraviroc wird in ausreichenden Mengen aus dem Magendarmtrakt resorbiert. Die

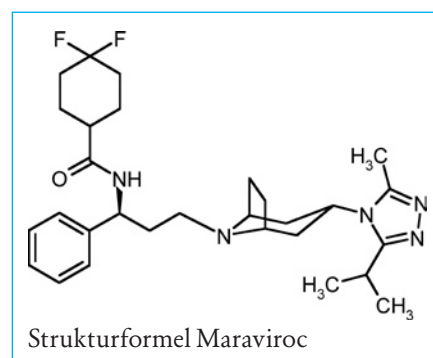
empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 150, 300 oder 600 mg in Abhängigkeit von der gleichzeitig angewandten Therapie, die durch Interaktionen das pharmakokinetische Verhalten von Maraviroc mehr oder weniger beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit ist variabel und liegt bei 23 bis 33%. Bei gesunden Probanden wurden die Konzentrationen durch ein fettreiches Frühstück um etwa ein Drittel reduziert; die Erfahrungen aus den klinischen Studien zeigen jedoch, dass die Einnahme des Arzneimittels mit oder ohne Nahrung erfolgen kann. Der Wirkstoff wird zu 76% an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen wurde mit $2,8 \pm 0,9$ l/kg berechnet.

Maraviroc wird über Cytochrom-abhängige Monoxygenasen verstoffwechselt. Dabei spielt CYP3A4 offenbar die größte Rolle, andere Isoenzyme, wie CYP2C9, CYP2D6 und CYP2C19, tragen nur unwesentlich zum Metabolismus bei. Ein relevanter induktischer oder inhibitorischer Effekt von Maraviroc auf diese Enzyme wurde nicht nachgewiesen. Wichtigstes Stoffwechselprodukt ist ein am Stickstoff desalkylierter Metabolit, dessen pharmakologische Aktivität gering ist. Die Substanz wird hauptsächlich mit den Fäces eliminiert (etwa 25% unverändert); nur 8% einer Dosis von 300 mg erscheinen als unverändertes Maraviroc im Urin. Nach intravenöser Gabe wurde die Eliminationshalbwertszeit mit etwa 13 Stunden bestimmt.²

Die renale Clearance von Maraviroc ist bei alleiniger Gabe gering, sie kann jedoch deutlich erhöht sein, wenn gleichzeitig Hemmstoffe der Cytochrome, wie zum Beispiel Proteaseinhibitoren [Ausnahme: Tipranavir/r (APTIVUS)], eingenommen werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die gleichzeitig starke Inhibitoren der Cytochrome einnehmen, soll das Dosierungsintervall auf 24 Stunden verlängert werden, wobei nicht zwischen verschiedenen Stufen der Niereninsuffizienz unterschieden wird. Bei einer Komedikation mit Saquinavir/r (INVIRASE plus NORVIR) soll das Medikament nur alle 48 Stunden ($Cl_{cr} < 50$ bis 30 ml/min) bzw. nur alle 72 Stunden ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) eingenommen werden. Bei leichter oder mittlerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A oder B) sind die Blutspiegel (AUC-Werte) um etwa 25 bis 46% erhöht. Insgesamt sind die Erfahrungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz noch nicht ausreichend, um eindeutige Empfehlungen zur Anpassung der Dosierung geben zu können. Studien zur Pharmakokinetik des Medikamentes bei Kindern und alten Patienten wurden bisher nicht durchgeführt.^{2,5}

Klinische Studien

In zwei Doppelblindstudien (Motivate 1 und Motivate 2) wurden die klinische Wirk-



samkeit und Verträglichkeit von Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen überprüft. Es wurden nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die zuvor mindestens jeweils eine Substanz aus drei verschiedenen Substanzklassen erhalten hatten oder bei denen Erreger isoliert wurden, die gegen drei Substanzklassen resistent waren. Das Ergebnis der Behandlung mit Maraviroc plus „optimierte Begleittherapie“ wurde mit dem Resultat unter Placebo plus „optimierte Begleittherapie“ verglichen. Patienten, die mit einem Ritonavir-geboosterten Proteasehemmer (Ausnahme: Tipranavir/r, Fosamprenavir/r) behandelt wurden, erhielten das Prüfmedikament in einer Dosierung von ein- oder zweimal täglich 150 mg, die anderen bekamen die doppelte Dosis. In beiden Studien war nach 24 Wochen die Viruslast bei den Maraviroc-behandelten Patienten signifikant deutlicher gefallen, als bei den Placebo-behandelten. Bei etwa jedem zweiten Patienten im Maraviroc-Arm (48,5%) konnte die Viruslast unter 50 Kopien pro Milliliter Blut gesenkt werden, dies wurde in der Kontrollgruppe nur bei 24,6% erreicht. Das günstige Ergebnis konnte auch bei der Auswertung nach 48 Wochen bestätigt werden, der Unterschied zwischen den Gruppen war zu diesem Zeitpunkt noch größer (46,8% vs. 16,1%).^{5,6}

Mit der einmal täglichen Gabe von Maraviroc wurde ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis als unter Placebo erzielt, die zweimal tägliche Einnahme war jedoch bei gleich guter Verträglichkeit etwas wirksamer und wird daher als Standarddosierung empfohlen. Bei der Dosierung sind die möglichen Interaktionen durch Hemmung oder Induktion der metabolisierenden Monooxygenasen zu beachten. Die Normdosis von 300 mg wird halbiert, wenn gleichzeitig ein Proteasehemmer gegeben wird (Ausnahmen: Tipranavir/r, Fosamprenavir/r); die Dosis von Maraviroc muss dagegen auf 600 mg verdoppelt werden, wenn Efavirenz (SUSTIVA) als Bestandteil der Begleittherapie gegeben wird, ohne gleichzeitige Verabreichung eines Inhibitors des CYP3A4.

Verträglichkeit, Interaktionen

Maraviroc erwies sich in der klinischen Prüfung als gut verträglich. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Maraviroc war bei höheren Dosierungen bis zu 1200 mg das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie, die aber in den klinischen Studien bei der empfohlenen Dosierung von 300 mg nicht relevant war. Insgesamt wurden 426 Patienten mit zweimal täglich 300 mg Maraviroc behandelt. Gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhöen waren in den Studien häufig, jedoch gab es keine Unterschiede zwischen dem Maraviroc- und dem Placebo-Arm. Unter Maravi-

roc traten die folgenden Ereignisse häufiger auf als im Placebo-Arm: Infektionen der oberen Atemwege, Herpes-Infektionen, Husten, Exantheme und Myalgien. Erhöhte Transaminasen oder CPK-Werte wurden bei ca. 2 bis 3% der Patienten im Maraviroc-Arm beobachtet und waren damit etwas häufiger als in der Placebo-Gruppe. Da die Zahl der in den klinischen Studien Behandelten niedrig ist, sind Häufigkeitsangaben über selten aufgetretene unerwünschte Wirkungen problematisch und gestatten derzeit noch keine abschließende Beurteilung der Verträglichkeit. Die Abbruchraten in der Motivate-1-Studie lagen nach 48 Wochen in einem ähnlichen Bereich wie in der Placebogruppe (4,7% vs. 5,9%).^{2,5,6}

Maraviroc ist ein Substrat des CYP3A4 und des Efflux-Transporters P-Glykoprotein. Die Plasmakonzentrationen von Maraviroc werden durch gleichzeitig gegebene Hemmstoffe oder Induktoren der Cytochrome verändert. Dies macht unterschiedliche Dosierungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Begleitmedikation notwendig. Weitere CYP-Inhibitoren, die eine Halbierung der empfohlenen Maraviroc-Dosis erforderlich machen, sind zum Beispiel Itraconazol (SEMPERA u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) oder Telithromycin (KETEK); andererseits muss die Dosis auf 600 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Rifampicin (RIFA u.a.), Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) oder Phenytoin (ZENTROPIL u.a.) gegeben werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Maraviroc (CELSENTRI) ist ein antiretroviral wirksames Medikament mit neuartigem Wirkmechanismus. Es blockiert die CCR5-Rezeptoren, über die das HI-Virus in die Zellen des menschlichen Organismus gelangt („Eintrittsinhibitor“). Es wird zusammen mit anderen antiretroviral wirksamen Medikamenten zur Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Patienten angewandt. Voraussetzung ist der Nachweis von ausschließlich CCR5-tropen Viren, wie sie bei etwa 80% der neu HIV-Infizierten vorliegen. Maraviroc wird zweimal täglich oral in einer Dosis von 300 mg gegeben. Bei gleichzeitiger Gabe von Cytochrom-Induktoren [z.B. Efavirenz (SUSTIVA)] muss die Dosis verdoppelt werden, bei gleichzeitiger Gabe von Cytochrom-Inhibitoren, wie zum Beispiel Lopinavir/r (KALETRA) wird die Dosis halbiert. Maraviroc wird durch Cytochrom-abhängige Monooxygenasen metabolisiert, ist aber selbst kein Inhibitor oder Induktor dieser Enzyme. Die Halbwertszeit liegt bei 13 Stunden, das Verteilungsvolumen ist hoch. In den Placebo-kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit konnte bei vorbehandelten Patienten mit optimierter

Begleittherapie die signifikante Überlegenheit des Wirkstoffes gezeigt werden. Nach 24 bzw. 48 Wochen war die Reduktion der Viruslast signifikant deutlicher als unter Placebo. Die Verträglichkeit war gut, eine abschließende Beurteilung der Verträglichkeit ist derzeit aufgrund der begrenzten Erfahrungen allerdings noch nicht möglich. Insgesamt stellt die neue Therapieoption einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der HIV-Infektion dar. In Zukunft wird vor allem von Interesse sein, ob Maraviroc auch bei nicht vorbehandelten Patienten ein ähnlich gutes Nutzen-Risiko-Profil zeigt.

1. ESTE, J.A. und TELENTI, A.
Lancet 2007; 370: 81 - 88
2. Fachinfo CELSENTRI®
Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, September 2007
3. DORR, P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 4721 - 4732
4. SAMSON, M. et al.
Nature 1996; 382: 722 - 725
5. CARTER, N.J. und KEATING, G.M.
Drugs 2007; 67: 2277 - 2288
6. PFIZER INC.
AVDAC Briefing Document, April 2007
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/>

Intensivmedizin

Epidemiologischer Trend von nosokomialen Infektionserregern auf deutschen Intensivstationen

In den letzten Jahren ist bei nosokomialen Infektionen ein deutlicher Trend zu resistenten Erregern sowohl im gramnegativen wie auch im grampositiven Bereich insbesondere bei Intensivpatienten zu erkennen. In dem deutschen Erfassungssystem für nosokomiale Infektionen wurde speziell mit einer Subanalyse (ICU-KISS) registriert, wie sich die Erreger von nosokomialen Infektionen auf deutschen Intensivstationen vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2005 entwickelten. Die zugrunde liegenden Daten stammten von 139 kontinuierlich teilnehmenden Intensivstationen in Deutschland, von denen insgesamt 686.000 Patienten mit 19.822 nosokomialen Infektionen erfasst wurden. Im Einzelnen handelte es sich um 11.058 Infektionen der tiefen Atemwege, 5.594 Harnwegsinfektionen und 3.170 septische Infektionen mit positiven Blutkulturen. Der relative Anteil von beatmeten Patienten und auch die Zahl der zentralvenösen Katheter blieben während des fünfjährigen Zeitraums unverändert, nur die Zahl der Harnblasenkatheter stieg leicht an. Der Anteil der gramnegativen Bakterien erhöh-

te sich von 63,9 % (2000) auf 68,4 % (2005), wobei insbesondere ein Anstieg bei *E. coli*, *Enterobacter* Spezies, *Serratia* Spezies und *Stenotrophomonas maltophilia* zu beobachten war. Bei den septischen Infektionen mit positiven Blutkulturen wurde allerdings eine Verminderung der gramnegativen Erreger von 36,4 % auf 22,7 % beobachtet, hingegen kam es zu einem korrespondierenden Anstieg von grampositiven Erregern, insbesondere mit koagulasenegativen Staphylokokken, die von 29,0 % auf 42,6 % anstiegen. Besonders hervorzuheben war die deutliche Zunahme von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) mit 19,8 % im Jahre 2000 auf 37,2 % im Jahre 2005. Insbesondere bei Infektionen der tiefen Atemwege und septischen Infektionen wurde ein deutlicher Anstieg von MRSA registriert, hingegen nicht bei den Harnwegsinfektionen. Auch die Häufigkeit von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) erhöhte sich signifikant von 1,3 % auf 3,0 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Studie deuten auf eine problematische Entwicklung bei nosokomialen Infektionen auf deutschen Intensivstationen hin. Es werden mehr resistente gramnegative Erreger insbesondere bei tiefen Atemwegsinfektionen beobachtet und auch ein deutlicher Anstieg von MRSA, der sich in seiner Inzidenz im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren fast verdoppelt hat.

KOHLBERG, A. et al.
Clin Microbiol Infect 2008; 14: 93 - 96

Prognose der *E. coli*-Sepsis

E. coli ist der häufigste gramnegative Erreger, der eine Sepsis verursacht. Da in den letzten Jahren eine vermehrte Resistenz dieses Erregers gegenüber den führenden Antibiotika beobachtet wird, untersuchte eine umfangreiche spanische retrospektive Kohortenstudie, wie weit eine nicht adäquate antibiotische Therapie bei diesen Patienten Einfluss auf die Prognose des Krankheitsbildes hat. Zwischen Januar 1997 und Juni 2005 wurden insgesamt 663 Patienten mit einer *E. coli*-Sepsis erfasst, von denen 36 (5,4 %) verstarben. 51 % dieser Patienten waren Männer und die Mehrzahl der Patienten (72,5 %) war älter als 65 Jahre. 9,4 % der Infektionen waren nosokomial erworben und die Harnwege mit 59,6 % sowie die Gallenwege mit 16,6 % waren die häufigsten Ausgangsherde der Sepsis. 57,2 % der Patienten litten an Grunderkrankungen. Patienten mit einem mehrfach-resistenten *E. coli* als Erreger der Sepsis erhielten signifikant seltener eine korrekte empirische antibiotische Therapie und wiesen auch eine signifikant höhere Letalität auf (RR 3,31). Eine deutliche Resistenzsteigerung in der Untersu-

chungsperiode von 1997 bis 2005 wurde gegenüber Ampicillin (BINOTAL u.a.), Cotrimoxazol (COTRIMOXAZOL u.a.), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) sowie Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) beobachtet. Nach Adjustierung der Analyse hinsichtlich anderer signifikanter Risikofaktoren verblieb eine inadäquate empirische antibiotische Therapie als signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Letalität. In einer Multivariationsanalyse konnten andere Faktoren wie hohes Alter, das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks und eine nicht von den Harnwegen ausgehende Sepsis als weitere Risikofaktoren für einen letalen Ausgang definiert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass eine nicht adäquate empirische Antibiotikatherapie der *E. coli*-Sepsis ein unabhängiger Risikofaktor ist für einen letalen Verlauf. Die zunehmende Resistenz von *E. coli* gegenüber den führenden Antibiotika sollte bei der Wahl der Anfangstherapie unbedingt berücksichtigt werden, wobei möglichst schnell zur Verfügung gestellte mikrobiologische Resistenzdaten hilfreich sein können.

PERALTA, G. et al.
J Antimicrob Chemother 2007; 60: 855 - 863

Heparin bei septischen Patienten unter Drotregocin-Therapie?

Aktiviertes Protein C (Drotregocin alpha/XIGRIS) wird bei Patienten mit einem APACHE II-Score über 25 in Kombination mit anderen therapeutischen Maßnahmen vermehrt eingesetzt. Unter dieser Therapie ist es in klinischen Studien zu Blutungen gekommen, so dass der zusätzliche Einsatz von Heparin zur Thrombose-Prophylaxe bei Sepsis-Patienten umstritten ist. In einer Doppelblindstudie mit Einschluss von 1994 Patienten wurde geprüft, ob eine zusätzliche Gabe von Heparin möglich ist oder ob sie zu vermehrten Unverträglichkeitsreaktionen führt. In einer 1:1:2 Randomisierung erhielten die Patienten entweder Placebo oder einmal täglich 40 mg Enoxaparin (CLEXANE) subkutan bzw. zweimal täglich 5000 Einheiten eines unfraktionierten Heparins. Aktiviertes Protein C wurde in einer Dosierung von 24 µg/kg stündlich über 96 Stunden appliziert. Am Endpunkt der Studie (Tag 28) ergab sich eine niedrigere Letalität unter Heparin mit 28,3 % versus 31,9 % in der Placebo-Gruppe, was jedoch nicht statistisch signifikant war. In einer prospektiv definierten Subgruppe von Patienten, die Heparin vor Beginn der Studie erhalten hatten, wiesen die Patienten mit einer Placebogabe allerdings eine höhere

Letalität mit 35,6 % versus 26,9 % auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bezüglich Blutungskomplikationen während der ersten sechs Tage der Studie ergaben sich 78 Komplikationen unter Placebo und 105 Komplikationen unter Heparin, was statistisch signifikant war; bezüglich eines ischämischen Insults in den ersten sechs Tagen und auch nach 28 Tagen waren signifikant weniger Patienten in der Heparin-Gruppe betroffen. Die Inzidenz von tiefen venösen Thrombosen war mit 4,6 % in der Heparin-Gruppe versus 5,1 % in der Placebo-Gruppe nicht unterschiedlich in den ersten sechs Tagen bis zum Tag 28; beobachtet wurde eine verminderte Tendenz zu oberflächlichen venösen Thrombosen in der Heparin-Gruppe mit 5,7 % versus 7,0 % in der Placebo-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die zusätzliche Gabe von Heparin zu einer Therapie mit aktiviertem Protein C (XIGRIS) resultierte nicht in vermehrten Blutungskomplikationen oder anderen Unverträglichkeitsreaktionen; die 28-Tage-Letalität war eher geringfügig vermindert und auch die Zahl der tiefen venösen Thrombosen war tendenziell eher geringer. Insgesamt scheint damit eine zusätzliche Heparin-Therapie bei diesen schwerkranken septischen Patienten möglich.

LEVI, M. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 483 - 490

Vancomycin oder β -Laktamantibiotika bei Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken?

Hämodialyse-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für eine Bakteriämie durch *S. aureus* auf. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Häufigkeit von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) wird zunehmend Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) angewandt, auch wenn kein konkreter Nachweis eines MRSA-Stammes vorliegt. Auf der Basis von sowohl mikrobiologischen als auch klinischen Daten scheinen aber β -Laktamantibiotika bei Methicillin-sensiblen Stämmen (MSSA) die überlegenen Antibiotika zu sein. In Durham (USA) wurden in der nephrologischen Abteilung der Duke Universität die Akten von insgesamt 123 Hämodialyse-Patienten dahingehend ausgewertet, ob ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Vancomycin und Cefazolin (diverse Warenzeichen) bei der Behandlung einer MSSA-Bakteriämie besteht. Vancomycin war signifikant häufiger mit einem Versagen der Therapie assoziiert als Cefazolin (31 vs. 13%), obwohl fast alle Erreger bereits bei Konzentrationen von 1 mg Vancomycin/l oder niedriger

gehemmt wurden. Falls nicht zwingende Gründe - wie zum Beispiel die β -Laktamallergie eines Patienten - dafür sprechen, sollten Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken nicht mit Vancomycin behandelt werden.¹

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ärzte in Seoul, Südkorea. In dieser Auswertung von fast 300 Patienten wurde gezeigt, dass bei einer Bakteriämie durch MSSA unter Vancomycin ein signifikant höheres Risiko für einen tödlichen Ausgang der Infektion bestand, als bei einer Behandlung mit einem β -Laktamantibiotikum (37 % vs. 18 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mehrere Studien deuten darauf hin, dass bei Infektionen mit Methicillin-sensiblen Staphylokokken (MSSA), Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) schlechter wirksam ist, als Cefazolin (diverse Warenzeichen) oder andere β -Laktamantibiotika. Vancomycin sollte bei Nachweis von Methicillin-empfindlichen Staphylokokken nicht angewandt werden.

1. STRYJEWSKI, M. E. et al.
Clin Infect Dis 2007; 44: 190 - 196

2. KIM, S.-H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 192 - 197

Prävention der Beatmungspneumonie durch Spezialtubus

Zwischen 20 und 40 % der Patienten an einem Beatmungsgerät entwickeln eine Pneumonie. Der beträchtliche pathogenetische Einfluss des Endotrachealtubus sowohl durch die distale Biofilmbildung wie auch durch die Ansammlung von bakteriellem Material oberhalb des Cuffs und dessen Miniaspiration ist bekannt. In einer spanischen Studie wurde analysiert, ob ein spezieller endotrachealer Tubus mit einem großvolumigen und niedrigen Druck ausgestatteten Polyurethan-Cuff und einer ultradünnen Cuff-Membran (Dicke = 7 μ m) sich günstig auf die Vermeidung einer Beatmungspneumonie auswirkt. Dieser Tubus hatte darüber hinaus oberhalb des Cuffs eine Absaugvorrichtung, die stündliches Absaugen aus diesem Bereich erlaubte. In einer 24 Betten umfassenden internistisch-chirurgischen Intensivstation wurden 280 Patienten prospektiv vom März 2006 bis Ende Oktober 2006 untersucht. Jeweils die Hälfte der Patienten (140) erhielt den neuartigen Tubus im Vergleich zu dem konventionellen Tubus. 31 von 140 Patienten (22,1 %) entwickelten eine Pneumonie mit dem konventionellen Tubus, hingegen nur 11 von 140 (7,9 %) der Patienten mit dem Polyurethan-Tubus. Führende Erreger in beiden Gruppen waren Staphylokokken, Pseudomonas

aeruginosa sowie E. coli. Die Letalität in der Intensivstation betrug 22,9 % in der konventionell beatmeten Patientengruppe und 18,6 % in der Vergleichsgruppe, was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Auch die Dauer der Beatmung und des Aufenthaltes auf der Intensivstation unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz einiger inhaltlicher Einschränkungen der vorgelegten Daten konnte mit dem neuartigen endotrachealen Tubus, der sowohl eine kontinuierliche Absaugung von Sekret oberhalb des Cuffs und auch eine bessere Abdichtung der Trachealwand erlaubte, eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Patienten mit Beatmungspneumonie erreicht werden.

LORENTE, L. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2007;
176: 1079 - 1083

Mykosen

Antimykotika-Gebrauch auf deutschen Intensivstationen

Seit 25 Jahren ist es zu einem beträchtlichen Anstieg von lebensbedrohlichen Pilzinfektionen gekommen und Candida albicans ist zurzeit der an siebter Stelle stehende Erreger unter den häufigsten Keimen bei nosokomialen Infektionen in deutschen Intensivstationen. Durch die Einführung von Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) im Jahre 1990 mit seiner allgemein guten Verträglichkeit wurde der Einsatz von Antimykotika deutlich verstärkt. Von Januar 2004 bis Juni 2005 wurden in einem deutschen Überwachungssystem („SARI“) Daten von 45 Intensivstationen gesammelt, wobei allerdings nur 13 Intensivstationen Daten zum Antibiotika- und Antimykotikaverbrauch lieferten. Die Intensität des Gebrauchs von antimikrobiellen Substanzen wurde als sogenannte „täglich definierte Dosis auf 1000 Patiententage (AD)“ beschrieben. Der mittlere systemische Einsatz von Antimykotika betrug 93,0 AD, der Schwankungsbereich lag dabei zwischen 18,9 und 232,2. Intensivstationen mit der Behandlung von Transplantationspatienten wiesen einen signifikant häufigeren Einsatz von Antimykotika auf mit einer mittleren AD von 152,9 im Vergleich zu Intensivstationen ohne Transplantationspatienten mit einer AD von 46,0. Es bestand auch ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit eines Pilznachweises von primär sterilen Regionen und dem Einsatz der Antimykotika. Fluconazol war das am meisten verwendete Antimykotikum (mittlerer AD 69,6) gefolgt von Amphotericin B (AD 11,4; AMPHO B

u.a.) sowie Voriconazol (AD 6,2; VFEND). Interessanterweise korrelierte der Gebrauch der Antimykotika signifikant mit dem Einsatz von Fluorchinolonen, Carbapenemen und Breitspektrumpenicillinen, aber nicht mit dem Gesamtantibiotikagebrauch und nicht mit der Zugehörigkeit der Intensivstationen zu einem universitären oder nicht-universitären Krankenhaus. In der Multivarianzanalyse erwiesen sich zwei Parameter als hochsignifikant assoziiert mit einem umfangreichen Einsatz von Antimykotika, diese waren Intensivstationen mit Behandlung von Transplantationspatienten und ein umfangreicher Gebrauch von Fluorchinolonen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auf 13 deutschen Intensivstationen konnte eine mittlere Intensität des Gebrauchs von Antimykotika von 93 AD (täglich definierte Dosis auf 1000 Patiententage) registriert werden. Allerdings gab es beträchtliche Unterschiede zwischen einzelnen Stationen. Insbesondere bei Intensivabteilungen mit der Behandlung von Transplantationspatienten war ein hoher Gebrauch von Antimykotika festzustellen. Insgesamt dürfte ein zu umfangreicher Einsatz vorliegen, der durch Vergleichsdaten aus Überwachungsstudien möglicherweise zu einem rationaleren Einsatz der Antimykotika führen könnte.

MEYER, E. et al.
J Antimicrob Chemother 2007; 60: 619 - 624

Voriconazol - ist es sinnvoll, die Plasmaspiegel zu kontrollieren?

Die Bestimmung von Plasmaspiegeln ist bei einigen Antibiotika, wie zum Beispiel Aminoglykosiden oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), üblich und wird routinemäßig durchgeführt, um die Therapie zu optimieren. Bei Antimykotika liegen viel weniger Erfahrungen mit einem „therapeutischen drug monitoring“ vor, doch wird zunehmend häufiger die Einführung dieser Maßnahme gefordert. Die Pharmakokinetik der Azole Voriconazol (VFEND), Itraconazol (SEMPERA u.a.) und Posaconazol (NOXAFIL) weist eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität auf. Daher sind vor allem diese Antimykotika entsprechend untersucht worden. Bis heute fehlen zwar für alle drei Wirkstoffe eindeutige Empfehlungen, die sich aus größeren prospektiven Studien ableiten ließen, trotzdem werden auf der Basis der begrenzten Erfahrungen mit diesen Azolen Konzentrationsbereiche publiziert, die während der Therapie erreicht werden sollten. Dieser Bereich liegt zum Beispiel für Voriconazol zwischen 2 und 6 mg/l.¹

In einer aktuell publizierten Studie wurden in einem Universitätskrankenhaus in der Schweiz insgesamt 181 Voriconazol-Spiegel bei 52 Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen bestimmt.^{2,3} Die Ärzte hatten Konzentrationen von 1 bis 5,5 mg/l als anzustrebenden Bereich für die Talkonzentrationen definiert. Damit sollte einerseits eine ausreichende therapeutische Wirksamkeit gewährleistet werden und andererseits sollte das Risiko für toxische Wirkungen reduziert werden. Die Auswertung der analytischen und klinischen Daten zeigte in verschiedener Hinsicht interessante Resultate:

1. Die Konzentrationen variierten über einen weiten Bereich. Bei jedem vierten Patienten lagen sie bei 1 mg/l und niedriger, bei 31% der Patienten wurden Werte von mehr als 5,5 mg/l gemessen.

2. Bei Patienten mit Spiegeln unter 1 mg/l kam es häufiger zu Therapieversagen (6 von 13; 46%) als bei Patienten deren Konzentrationen oberhalb dieses Wertes lagen (5 von 39; 12%). Nach einer Dosiserhöhung konnte bei allen sechs Patienten mit zu niedrigen Spiegeln die Infektion erfolgreich behandelt werden.

3. Bei 5 der 16 Patienten mit Spiegeln über 5,5 mg/l traten schwerwiegende neurologische Komplikationen auf, die bei Absetzen des Medikamentes oder bei Dosisreduktion reversibel waren. Die Patienten waren verwirrt und es kam zu Halluzinationen und Agitation.

4. Schwerwiegende hepatotoxische Wirkungen wurden nicht in Abhängigkeit von den Voriconazolspiegeln beobachtet. Eine ausgeprägte Cholestase trat bei sechs Patienten auf, bei zwei von ihnen bestand eine chronische Lebererkrankung vor Beginn der Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Voriconazol (VFEND) und einige andere Azole zeigen bei üblicher Dosierung stark schwankende Plasmaspiegel. Derzeit gibt es noch keine ausreichenden Daten, die als Grundlage für ein „therapeutisches drug monitoring“ dienen könnten. Es zeichnet sich aber ab, dass für Voriconazol ein Bereich für die Talspiegel zwischen 1 und 5,5 mg/l angestrebt werden sollte.

1. GOODWIN, M. L. und DREW, R.L.
J Antimicrob Chemother 2008;
61: 17 - 25

2. LEWIS, R. E.
Clin Infect Dis 2008; 46: 212 - 214

3. PASCUAL, A. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: 201 - 211

Resistenzen

Helicobacter-Resistenz gegen Clarithromycin beachten

Clarithromycin (BIAXIN u.a.) ist ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie der Helicobacter pylori-Infektion. Nach insgesamt 15jährigem intensivem Einsatz dieser Substanz bei dieser Indikation wird weltweit eine deutliche Zunahme der Helicobacter-Resistenz beobachtet. In einer italienischen Studie wurden die Ergebnisse von 147 Patienten aus den Jahren 1989 bis 1990 178 Helicobacter-Infektionen in der zweiten Untersuchungsperiode in den Jahren 2004 bis 2005 gegenüber gestellt. Die Resistenzrate in der ersten Untersuchungsperiode lag bei 10,2 % und stieg auf 21,3 % in der letzten Untersuchungsperiode im Jahr 2004 bis 2005 an. Dieser Anstieg war besonders deutlich bei Frauen (7,2 % 1990, 23,3 % 2005) und bei Dyspepsie-Patienten ohne Ulcus-Befund (12,2 % auf 26,4 %). Als Ursache der Resistenzsteigerung konnte bei der großen Mehrzahl der Helicobacter-Stämme eine Punktmutation (A2143G) nachgewiesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neben der bekannten deutlichen Resistenzsteigerung von Helicobacter pylori gegenüber Metronidazol (CLONT u.a.) sollte die dargestellte Verdoppelung der Resistenzrate dieses Keimes gegenüber Clarithromycin (BIAXIN u.a.) mehr berücksichtigt werden. In eigenen Studien der Autoren konnte durch die Verlängerung der Dreifachtherapie auf zehn Tage bei einer nachgewiesenen Helicobacter pylori-Infektion auch bei resistenten Stämmen eine günstige Heilungsrate von über 90 % erreicht werden.

DE FRANCESCO, V. et al.
J Antimicrob Chemother 2007;
59: 783 - 785

Makrolid-resistente Stämme von M. pneumoniae

Bei Kindern und Jugendlichen kommen Mykoplasmen als Erreger von Pneumonien sehr häufig vor. Makrolide gelten als Mittel der Wahl bei Infektionen der Atemwege mit Mycoplasma pneumoniae, resistente Stämme dieses Erregers waren bis vor einigen Jahren sehr selten. In Japan wurde in den vergangenen Jahren ein dramatischer Anstieg von Makrolid-resistenten M. pneumoniae-Stämmen beobachtet. Erstmals beschrieben im Jahr 2001, stieg der Anteil resistenter Stämme auf mehr als 10% in 2004. Im Jahr 2006 wurde etwa jeder dritte Stamm

als Makrolid-resistent identifiziert. Die Resistenz betraf alle untersuchten Makrolide, wie zum Beispiel Erythromycin (diverse Warenzeichen), Clarithromycin (KLACID u.a.), Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), aber auch das Ketolid Telithromycin (KETEK). Dagegen waren die Erreger empfindlich gegenüber Minocyclin (diverse Warenzeichen) und Levofloxacin (TAVANIC). Da beide Antibiotika zu Substanzklassen gehören, die in der Pädiatrie nicht primär angewandt werden sollen, stellen die Befunde ein erhebliches therapeutisches Problem dar.

Den Daten liegt die detaillierte mikrobiologische Analyse von insgesamt 3.678 nasopharyngealen Abstrichen zugrunde, die von Kindern mit Pneumonie gewonnen wurden. Bei den Erregern lag eine Mutation in der 23S-Untereinheit der ribosomalen RNA vor. Eine Auswertung der klinischen Daten zeigte, dass die Zeit bis zur Fieberfreiheit von 1,6 Tagen bis auf 4,1 Tage bei den Patienten mit resistenten Mykoplasmen signifikant verlängert war. Unter 30 Proben von erwachsenen Patienten wurde kein Makrolid-resistenter Stamm gefunden. Obwohl die Anzahl der untersuchten Proben klein ist, kann vermutet werden, dass dies mit der häufigeren Anwendung von Chinolonen, wie zum Beispiel Levofloxacin, bei Erwachsenen zusammen hängt.

ZUSAMMENFASSUNG: Makrolid-resistente Mykoplasmen haben sich bei Kindern in Japan in den vergangenen Jahren rasch ausgebreitet. Angesichts der hohen Resistenzquote von über 30% können Makrolide, wie zum Beispiel Clarithromycin (KLACID u.a.), in Japan nicht mehr als Mittel der Wahl bei diesen Infektionen angesehen werden. Die wirksamen Alternativen, wie Levofloxacin (TAVANIC) und Minocyclin (diverse Warenzeichen), sind bei Kindern aus Verträglichkeitsgründen nicht primär indiziert.

MOROZUMI, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 348 - 350

HIV-Infektionen

Primäre HIV-Resistenz in Deutschland

Resistenzen gegenüber den führenden antiretroviralen Substanzen bei nicht vorbehandelten HIV-positiven Patienten werden als primäre HIV-Medikamentenresistenzen (PDR) definiert und stellen ein zunehmendes therapeutisches Problem dar. In den Jahren 1995 bis 1998 lag die Prävalenz derartiger

Medikamenten-resistenter HIV-Varianten in Westeuropa und in den USA zwischen 10 und 20 %. Die primäre Resistenz ist assoziiert mit einem ungünstigen Therapieerfolg bei der Erstlinien-Therapie, wenn der behandelnde Arzt die Resistenz nicht zum Therapiebeginn berücksichtigt. In einer prospektiven Studie in Nordrhein-Westfalen zwischen Januar 2001 und Dezember 2005 wurden in 37 spezialisierten Zentren insgesamt 831 Patienten erfasst. Die Mehrzahl der Patienten war männlichen Geschlechts (77 %), der dominante HIV-Subtyp war B (67 %) und 80 % waren Patienten mit weißer Hautfarbe. Die HIV-Übertragung erfolgte in 51 % über homosexuelle Kontakte, in 49 % über andere Infektionswege. Im Jahre 2001 betrug die Resistenzrate 4,8 % und war am höchsten im Jahre 2004 mit 11,6 %. Von 2004 bis 2005 kam es zu einem Rückgang auf 9,0 %. Eine signifikante Tendenz zu einer höheren PDR im Jahre 2005 bestand bei nicht-weißen Patienten wie auch bei Infektionen mit non B-Subtypen des Erregers und bei einer nicht-homosexuellen Transmissionsform. Die primäre Resistenz war für die nukleosidischen Hemmstoffe der reversen Transkriptase am häufigsten, gefolgt von den nicht-nukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase und den Proteaseinhibitoren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Primäre HIV-Resistenzraten steigen insgesamt an, wobei besonders spezielle Subgruppen betroffen sind. Diese umfassen Infektionen mit dem nicht-B-HIV-Subtyp, ethnische Gruppen mit nicht-weißer Hautfarbe und nicht-homosexuelle Infektionsformen. Die vorgelegten Resultate unterstützen die Empfehlung einer Resistenztestung bei allen HIV-infizierten Patienten, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

SAGIR, A. et al.

J Antimicrob Chemother 2007; 60: 843 - 848

VIRIP – ein Peptid mit antiretroviralen Eigenschaften

Als VIRIP (= virus inhibitory peptide) wird von den Entdeckern ein neues Peptid bezeichnet, das aus dem Hämofiltrat von Dialysepatienten gewonnen wurde. Ähnlich wie Enfuvirtid (FUZEON), ein seit einigen Jahren zur antiretroviralen Therapie angewandtes synthetisches Peptid, blockiert auch dieser physiologische Faktor durch Interaktion mit dem gp41-Fusionspeptid den Eintritt von HIV in die Zellen des menschlichen Körpers. Virologen aus Ulm haben diesen Faktor erstmals beschrieben. Es handelt sich um ein Peptid aus 20 Aminosäuren, das exakt der Sequenz der Aminosäuren in den Positionen 353 bis 372 aus dem

α_1 -Antitrypsin des Menschen entspricht. Das Antitrypsin ist ein Kontrollprotein bei vielen physiologischen Prozessen, vor allem ist es aber bekannt durch seine Schutzfunktion der Lunge gegenüber der Elastase aus Neutrophilen. Auch dieses Protein hat eine antivirale Aktivität, die aber geringer ist als die des Peptids. Die inhibitorische Konzentration des VIRIP (IC_{50}) wurde mit etwa 20 μ M ermittelt, sie ließ sich durch gezielten Austausch einzelner Aminosäuren weiter erhöhen. Besonders bemerkenswert ist, dass VIRIP auch gegen HIV-Mutanten aktiv ist, die gegen die bisher üblichen antiretroviralen Wirkstoffe – einschließlich Enfuvirtid – resistent sind. Der neu entdeckte Wirkstoff besitzt ein Potenzial als Ausgangsstoff für neue antiretrovirale Medikamente. Die üb-

liche, mehrjährige Entwicklungszeit wird allerdings notwendig sein, bevor aus diesem körpereigenen Faktor ein therapeutisch verwendbarer Arzneistoff geworden ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Peptid aus dem Hämofiltrat von Dialysepatienten zeigte bei in vitro-Tests eine bemerkenswerte antiretrovirale Aktivität durch Hemmung der Fusion zwischen HIV und humanen Zellen. Das neue Wirkprinzip könnte zu einem Ausgangspunkt für neue Arzneistoffe zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten werden.

MÜNCH, J. et al.

Cell 2007; 129: 263 - 275

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. Jahresbezugpreise 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!