

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2008 - 29. Jahrg.

Übersicht

Akute Pankreatitis – ist die prophylaktische Antibiotikagabe indiziert?

Zu den häufigsten Ursachen einer akuten Pankreatitis zählen ein Alkoholabusus und eine Cholelithiasis mit Papillenverschluss. Die entzündliche Reaktion wird durch Rückstau von Galle und/oder Pankreassekret ausgelöst. Bei der alkoholbedingten Pankreatitis sind eine direkte toxische Schädigung und eine Eindickung des Pankreassekrets pathogenetisch bedeutsam. Eine akute alkoholbedingte Pankreatitis geht häufig in eine chronische Form über, die immer wieder akut exazerbieren kann. Eine prospektive Studie aus Schweden zeigte, dass auch Rauchen als wichtiger Risikofaktor für eine akute Pankreatitis zu bewerten ist.^{1,2}

Die akute Pankreatitis ist durch eine enzymvermittelte Selbstandauung der Bauchspeicheldrüse und Aktivierung diverser Mediatoren charakterisiert, die zu einer primär abakteriellen entzündlichen Reaktion führt. Aufgrund des möglichen fulminanten Verlaufs ist das Zeitfenster für rationale therapeutische Maßnahmen extrem kurz. Nach Ablauf dieser Frist beschränkt sich die Therapie auf symptomatische Maßnahmen.²

Diagnostik

Die Pankreatitis ist gekennzeichnet durch starke, akute Bauchschmerzen, die periumbilikal bzw. im linken Oberbauch lokalisiert werden und häufig gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen. Die Schmerzen treten oft zusammen mit Übelkeit und Erbrechen auf. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist die eindeutige Erhöhung der Serumlipase beziehungsweise Serumamylase auf mehr als das Dreifache der Norm. Eine Lipaseerhöhung persistiert im Vergleich mit der Amylase meist länger. Geringere als dreifache Anstiege sind in der Regel unspezifisch, niedrige Werte schließen jedoch eine schwere akute Pankreatitis nicht aus.

Inhalt

2/2008

Übersicht

– Pankreatitis

Seite 11-13

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (26)

– Haemophilus influenzae

Seite 13

Neueinführung

– Raltegravir

Seite 14-15

Sepsis

– Basistherapie überdenken

Seite 15-16

Fluorchinolone

– Levofloxacin im Kindesalter

Seite 16-17

Mittel der Wahl

– Nitrofurantoin bei Zystitis?

Seite 17

– Sinusitis – Antibiotika oder Steroide?

Seite 17-18

– Adefovir bei chronischer Hepatitis

Seite 18

– Unkomplizierte Hautinfektionen mit Staphylokokken: Antibiotika notwendig?

Seite 18

Daptomycin

– In der Endokarditis-Therapie

Seite 18-19

– Daptomycin-resistente Staphylokokken

Seite 19

– Daptomycin in der Pädiatrie?

Seite 19-20

Kolonisation

– Mupirocin bei chirurgischen Patienten

Seite 20

Eine Sonographie oder ein Abdomen-CT dienen der Absicherung der Diagnose.

Die Aufklärung der Ursache ist unter therapeutischen Aspekten von erheblicher Bedeutung. Bei Nachweis einer biliären Pankreatitis mit Choledocholithiasis erfolgt obligat eine endoskopische Sphinkterotomie oder Entfernung von Steinen. Gallenblasensteine machen eine biliäre Genese wahrscheinlich. Allerdings kann auch ohne Nachweis von Gallengangssteinen eine biliäre Genese vorliegen, da Steine bereits abgegangen sein können. Eine alkoholische Genese ist bei regelmäßigem überhöhtem Konsum wahrscheinlich, bei mäßigem

Verbrauch aber nicht ausgeschlossen. Seltene Ursachen einer Pankreatitis, wie Hyperkalzämiesyndrome, Hyperlipoproteinämie sowie Arzneimittel [Valproinsäure (ERGENYL u.a.), Virustatika u.a.] müssen ausgeschlossen werden.

Prognose

Neben leichten, unkomplizierten Verlaufsformen mit guter Prognose ist die schwere Pankreatitis mit ausgedehnten Nekrosen und systemischen Komplikationen durch eine Mortalität von 10 bis 30% charakterisiert. Die Infektion von Nekrosen ist wegen der Gefahr, ein Multiorganversagen auszu-

lösen prognostisch ungünstig. Trotz deutlicher Fortschritte in den letzten Jahrzehnten bleibt die frühzeitige Unterscheidung zwischen einer leichten, ödematösen und einer schweren, nekrotisierenden Pankreatitis schwierig. Wegweisend kann die Zeitdauer zwischen dem Beginn der Schmerzen und der Vorstellung beim Arzt sein.

Bei schwerer Pankreatitis wird der Arzt innerhalb der ersten 24 Stunden aufgesucht, bei ödematöser Pankreatitis liegt meist ein längerer Zeitraum dazwischen.^{3,4} Ein wesentlicher Laborparameter bei der Unterscheidung zwischen den beiden Formen ist der CRP-Wert. Eine Erhöhung auf Werte über 15 mg/dl weist auf eine nekrotisierende Form hin. Der CRP-Wert ist jedoch erst nach einer Latenz von ca. zwei bis drei Tagen ausreichend prädiktiv. Auch eine frühe CT-Untersuchung liefert keine zuverlässige Information über den späteren Verlauf der Erkrankung. Die Bedeutung der CT-Untersuchung wird in dieser Hinsicht häufig überschätzt.

Weiterhin werden zur Differenzierung die so genannten Ranson-Kriterien oder der APACHE-II-Score herangezogen. Von Nachteil ist, dass auch mit diesen beiden Methoden erst nach zwei Tagen eine definitive Einordnung getroffen werden kann. Allerdings ist der Blutzuckerspiegel bei der Erstuntersuchung als eines der Ranson-Kriterien von prognostischer Bedeutung, was auch in neueren Studien bestätigt werden konnte. Ein Blutzucker von > 125 mg/dl muss als prognostisch ungünstig angesehen werden, ein normaler Blutzuckerwert zeigt eine hohe Korrelation mit einer ödematösen Form der Erkrankung.⁵ Ebenfalls aussagekräftig ist der Hämatokrit: ein Hämatokrit > 43 % beim Mann und ein Hämatokrit von > 39,6 % bei der Frau haben einen hohen negativen prädiktiven Wert von 88 % für das Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis.

Therapie

Primär ist eine intensivmedizinische Überwachung nicht notwendig, sie ist jedoch zwingend bei schwerem Krankheitsbild. Der Einsatz von Opioid-Analgetika ist häufig unumgänglich, wegen der spasmogenen Wirkung der meisten Substanzen ist eine entsprechende Analgesie allerdings nicht unproblematisch. Eine adäquate Flüssigkeitssubstitution ist für die Prognose entscheidend, wobei der Flüssigkeitsbedarf oft unterschätzt wird. Eine vollständig parenterale Ernährung wurde früher als zwingend erforderlich angesehen. Eine Folge der fehlenden enteralen Nahrungszufuhr ist jedoch eine Atrophie der gastrointestinalen Schleimhaut mit vermehrtem bakteriellen Wachstum und erhöhter intestinaler Permeabilität. Diese Veränderungen können

den Übertritt von Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte in die Blutbahn begünstigen. Obwohl die meisten entsprechenden Studien nur an einer begrenzten Zahl von Patienten durchgeführt wurden, wird doch angesichts eines reduzierten Infektionsrisikos der möglichst rasche Beginn einer enteralen Ernährung empfohlen.^{3,6,7}

Antibiotikaphylaxe

Besonders umstritten ist die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis.^{3,8} Bei etwa jedem zweiten Patienten entwickelt sich eine infektiös-nekrotisierende Form, die mit einer erheblichen Mortalität assoziiert ist. Obwohl bereits während der ersten Woche nach Beginn der Erkrankung eine bakterielle Besiedlung des Pankreas erfolgen kann, entwickeln sich die meisten infektiösen Komplikationen erst in der dritten Woche und sind in dieser Phase oft für letale Verläufe der Erkrankung verantwortlich. Meist handelt es sich um polymikrobielle Infektionen mit Beteiligung von aeroben und anaeroben Bakterien aus der Darmflora (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. und Enterokokken), aber auch Staphylokokken und *Candida* können als Erreger vorkommen. Daher liegt es nahe, Antibiotika mit breitem Spektrum zu verabreichen, um die pankreatische bzw. peripankreatische Infektion zu verhindern. Seit den 1970er Jahren wird daher intensiv diskutiert, ob die prophylaktische Gabe von Antibiotika in dieser Situation sinnvoll ist, oder ob sie unterbleiben sollte, weil sie zu einer Selektion resistenter Erreger und zu einem erhöhten Risiko für *Candida*-Infektionen führt. In den einzelnen zu dieser Thematik durchgeführten Studien wurden nur wenige Patienten erfasst und bisher liegen nur zwei Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien vor. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind widersprüchlich. In einer offenen Studie aus den 1990er Jahren wurde zum Beispiel der Nutzen einer Behandlung mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM u.a.) gezeigt. Auch frühere Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe zu einer Reduktion der Sterblichkeit führen könnte, andere Auswertungen von gepoolten Daten kamen dagegen zu abweichenden Ergebnissen.^{3,9}

Ein Zusammenschluss von Gastroenterologen in Deutschland publizierte im Jahr 2004 eine Untersuchung an 114 Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis, die entweder mit Placebo oder einer Kombination aus Metronidazol (FLAGYL u.a., 2x500 mg täglich) plus Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a., 2x400 mg täglich) intravenös behandelt wurden. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen:

12 % der antibiotisch behandelten Patienten entwickelten eine infektiöse Nekrose, im Vergleich zu 9 % in der Placebogruppe. In dieser Untersuchung wurde von der Studienmedikation zu einer individuellen Antibiotikatherapie gewechselt, sobald es Hinweise auf eine Infektion gab. Dazu gehörten die Zeichen einer Sepsis oder einer SIRS, mehrfaches Organversagen oder Infektion des Pankreas bzw. anderer Organe. Ein Wechsel der Studienmedikation wurde bei 16 Patienten (Antibiotika) bzw. 26 Patienten (Placebo) vorgenommen ($p < 0,05$).¹⁰

Zu entsprechenden Ergebnissen kam auch eine weitere Placebo-kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit von Meropenem (MERONEM u.a.; 3 x tägl. 1,0 g intravenös) bei 100 Patienten mit einer schwer verlaufenden nekrotisierenden Pankreatitis überprüft wurde. Eine pankreatische oder peripankreatische Infektion entwickelte sich bei 18 % (Meropenem) bzw. 12 % der Patienten (Placebo). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die Sterblichkeit war mit 20 % bzw. 18 % in beiden Gruppen sehr ähnlich.¹¹

Die Ergebnisse aus beiden Studien geben also keinen Anhalt für den Nutzen einer frühen prophylaktischen Gabe von Antibiotika bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Ohne Zweifel ist jedoch eine antibiotische Therapie indiziert, sobald es Zeichen einer Infektion gibt. Da bei den Patienten mit einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis Fieber und eine Leukozytose in der Regel vorliegen, reichen diese Parameter nicht aus für eine Entscheidung zur Antibiotikatherapie. In der zuvor beschriebenen Studie wurde die Diagnose einer Pankreasinfektion mikrobiologisch gesichert durch CT-gestützte Feinnadelaspiration oder aus OP-Material.^{11,12}

ZUSAMMENFASSUNG: Vor der Entscheidung über den Beginn einer Antibiotikagabe bei einer akuten Pankreatitis, ist zunächst zu klären, ob es sich um eine nekrotisierende oder ödematöse Form handelt. Einfache Laborparameter, wie Blutzucker- und Hämatokritwert sind hierbei entscheidend. Neuere Studien zeigen, dass eine generelle Gabe von Antibiotika auch bei der akuten, nekrotisierenden Pankreatitis nicht indiziert ist. Solange keine pankreatische oder peripankreatische Infektion nachgewiesen wurde, sind Antibiotika nicht angezeigt. Weder eine Kombination aus Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) plus Metronidazol (FLAGYL u.a.) noch Meropenem (MERONEM u.a.) erwiesen sich bei früher prophylaktischer Gabe als wirksam. Eine Infektion des Pankreas konnte durch die Substanzen offenbar nicht verhindert werden. Erst bei nachgewiesener

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (26)

Haemophilus influenzae

Morphologie und Kultur: Morphologisch handelt es sich bei *Haemophilus influenzae* um kleine (ca. 1-1,5 µm x 0,3 µm) unbewegliche, z.T. bekapselte, sporenlose gramnegative Stäbchen, die oft ein kokkenähnliches Aussehen haben. *H. influenzae* gehört, wie der Name es ausdrückt, zu den hämophilen Bakterien. Als hämophil werden solche Bakterien bezeichnet, die zu ihrer Vermehrung Wachstumsfaktoren benötigen, die im Blut vorkommen. *H. influenzae* benötigt zum Wachstum die beiden Faktoren X (Hämmin) und V (NAD bzw. NADP), die in Erythrozyten vorhanden sind. Die Anzucht gelingt somit nur auf solchen Nährböden, die beide Wachstumsfaktoren in ausreichender Menge enthalten (z.B. Kochblutagar oder Nährböden, denen X und V zugesetzt wurde). Normaler Blutagar enthält zu wenig freien V-Faktor. *H. influenzae* kann auf Blutagar aber in unmittelbarer Nähe von Kolonien eines β-hämolisierenden *Staphylococcus aureus* wachsen, da von *S. aureus* genügend V-Faktor in das Medium freigesetzt wird (sog. Satelliten- oder Ammenphänomen).

Bekapselte Stämme werden nach dem chemischen Aufbau des Kapselpolysaccharids in die Serovare A-F unterschieden, von denen der Kapseltyp B (HiB) die meisten Infektionen verursacht.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *H. influenzae* kommt ausschließlich beim Menschen vor. Dort besiedelt er die Schleimhaut des Nasopharynx. Außerhalb des Organismus ist er nur für kurze Zeit lebensfähig. Die Trägerrate variiert zwischen 30% und 50%. Meist handelt es sich bei den Besiedlern um unbekapselte Stämme mit geringer Virulenz. Träger von bekapselten Stämmen sind überwiegend Kinder (Häufigkeit 2-4%). Die Weiterverbreitung der Bakterien erfolgt durch Tröpfchen- und Kontaktinfektion.

Der wichtigste Pathogenitätsfaktor ist die Kapsel, die einen Schutz vor der Phagozytose bietet. Invasive Infektionen (Meningitis, Sepsis, Epiglottitis) werden zumeist von Stämmen des Kapseltyps B verursacht. Schwere Erkrankungen durch *H. influenzae* treten aufgrund eines Mangels an Antikörpern gegen die Kapselantigene vor allem bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und fünf Jahren auf. Deshalb wird die Impfung mit HiB-Impfstoff im ersten und zweiten Lebensjahr empfohlen.

H. influenzae-Infektionen bei Erwachsenen manifestieren sich meist als Komplikation bestehender Grundkrankheiten oder bei Abwehrschwäche. Sie werden auch durch unbekapselte Stämme verursacht. Häufigstes Krankheitsbild ist die akute Exazerbation bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Auch als Pneumonie-Erreger ist *H. influenzae* verbreitet. Bei den ambulant erworbenen Pneumonien, die im Anschluss an eine Influenza auftreten, macht *H. influenzae* nach einer Information des CAPNETZ ca. 7% der nachweisbaren Erreger aus. Weitere Infektionen sind Konjunktivitis, Otitis media und Sinusitis.

Diagnostik: Der Nachweis des Erregers erfolgt durch die Kultur. Als Untersuchungsmaterialien kommen je nach Infektionsort Blut, Liquor, Eiter, purulentes Sputum, Sinuspunktat und Konjunktivalabstriche in Betracht. Aufgrund der geringen Umweltresistenz von *H. influenzae* sind die Verwendung geeigneter

Transportmedien, kurze Versandzeiten sowie die schnelle Verarbeitung des Materials im Labor sehr wichtig für den Nachweis. Das Material wird auf Blutagar mit einem Impfstrich von *S. aureus* als Amme (s.o.) und auf Kochblutagar ausgeimpft. Zur Anreicherung wird Fildes-Bouillon oder Hirn-Herz-Bouillon, die ausreichend X- und V-Faktor enthalten, verwendet. Die Inkubation erfolgt bei 37°C in CO₂-haltiger Atmosphäre.

Die HiB-Meningitis stellt einen medizinischen Notfall dar. Für die Schnelldiagnose kommen die Anfertigung eines mikroskopischen Präparates sowie der Nachweis von Kapselantigenen im Liquorpunktat, Blut oder Urin mit Hilfe von Agglutinationstests in Betracht. Der Antigennachweis bringt auch dann ein positives Ergebnis, wenn Bakterien nicht anzüchtbar sind, z.B. nach antibiotischer Behandlung. Die Einteilung in Serotypen erfolgt unter Verwendung von Antikörpern gegen die Kapselsubstanz.

Therapie: Für die orale Therapie von Infektionen im HNO-Bereich und von Infektionen der unteren Atemwege werden primär Aminopenicilline, ggf. in Kombination mit einem β-Laktamase-Inhibitor, sowie Cephalosporine wie zum Beispiel Cefuroxim-Axetil (diverse Warenzeichen) empfohlen. Die älteren Oralcephalosporine besitzen keine ausreichende Aktivität. Als Alternativen stehen die Fluorchinolone Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) zur Verfügung. Dem gegenüber ist die In-vitro-Aktivität der Makrolide gegen *H. influenzae* unzureichend.

Bei der Empfindlichkeitsprüfung ist vor allem der Nachweis der Resistenz gegen Aminopenicilline von Bedeutung. Meistens wird die Resistenz durch β-Laktamasen verursacht. Die verfügbaren β-Laktamase-Inhibitoren erfassen in Kombination mit Aminopenicillinen auch β-Laktamase-bildende Stämme. Im Fall von β-Laktamase-negativen, Ampicillin-resistenten Stämmen (BLNAR) ist die Resistenz auf veränderte Penicillinbindeproteine zurückzuführen. Die Häufigkeit einer Ampicillin-Resistenz liegt in Deutschland bei 5-10%. In anderen Ländern wurden aber z.T. deutlich höhere Resistenzraten ermittelt. Stämme mit einer Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.), *Haemophilus*-wirksamen Cephalosporinen oder Fluorchinolonen werden hierzulande selten beobachtet.

Bei der Meningitis ist ein möglichst frühzeitiger Beginn der antibiotischen Behandlung erforderlich. Die Therapie der Wahl für die kalkulierte Therapie ist Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) über sieben Tage. Ceftriaxon erfasst auch BLNAR-Stämme von *H. influenzae*. Kinder mit HiB-Meningitis erhalten darüber hinaus Dexamethason (FORTECORTIN u.a.) zur Entzündungshemmung (zweimal tgl. 0,4 mg/kg während 2 Tagen oder 4 x tgl. 0,15 mg/kg während 4 Tagen, beginnend 20 - 30 Minuten vor erster Antibiotika-Gabe). Als Umgebungsprophylaxe wird Rifampicin (RIFA u.a.; zweimal tgl. 10 mg/kg) für 4 Tage empfohlen.

Meldepflicht: Nach § 7 besteht eine namentliche Meldepflicht für den direkten Nachweis von *H. influenzae* aus Liquor oder Blut.

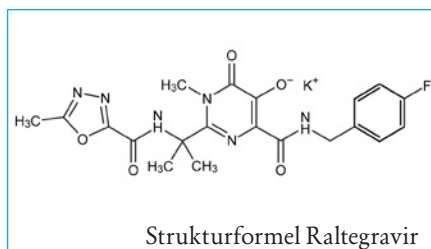
bakterieller Infektion sind entsprechende Antibiotika, die ein breites Spektrum von aeroben und anaeroben Erregern erfassen müssen, indiziert.

- LINDKVIST, B. et al.
Pancreatology 2008; 8: 63 - 70
- PANDOL, S. J.
Curr Opin Gastroenterol 2006; 22 : 481 - 486
- HEINRICH, S. et al.
Ann Surg 2006; 243: 154 - 168
- BROWN, A. et al.
Pancreatology 2002; 2:104 - 107
- LANKISCH, P.G. et al.
Pancreatology 2001; 1: 224 - 229
- MARIK, P.E. und ZALOGA, G.P.
Brit Med J 2004; 328: 1407 - 1412
- MAYERLE, J. et al.
Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2: 473 - 483
- BEGER, H.G. et al.
Pancreatology 2005; 5: 10 - 19
- MAZAKI, T. et al.
Brit J Surg 2006; 93: 674 - 684
- ISENMANN, R. et al.
Gastroenterology 2004; 126: 997 - 1004
- DELLINGER, E.P.
Ann Surg 2007; 245: 674 - 683
- DELLINGER, E.P. et al.
Ann Surg 2008; 247: 394 - 395

Neueinführung

Raltegravir – der erste Integrase-Inhibitor zur antiretroviralen Therapie

Antimikrobiell wirksame Arzneimittel sollten möglichst eine „selektive Toxizität“ aufweisen, also bereits in niedriger Konzentration den Erreger beseitigen, ohne die Funktionen der Wirtszellen zu beeinträchtigen. In der antiretroviralen Therapie bedeutet dies, dass nach Wirkstoffen gesucht wird, die eines der drei HIV-spezifischen Enzyme hemmen, welche in der menschlichen Zelle nicht vorkommen: die reverse Transkriptase, die Protease und die Integrase. Während die Hemmung der beiden zuerst genannten Enzyme mit den heute verfügbaren Arzneimitteln schon lange möglich ist, wurde die Entwicklung der Integrase-Inhibitoren zwar seit vielen Jahren vorangetrieben, die Suche war aber zunächst nicht erfolgreich. Erst nach der Entdeckung der „Strangtransfer-Inhibition“ und der Entwicklung entsprechender Testmethoden, war die systematische Untersuchung verschiedener Substanzklassen möglich. Nun steht mit Raltegravir (ISENTRRESS) ein erster Integrase-Inhibitor zur Verfügung, der grundsätzlich neue Ansätze in der antiretroviralen Therapie ermöglicht. Von seiner chemischen Struktur her handelt es sich um ein Hydroxypyrimidinon-Derivat.



Antivirale Wirkung

Nach der reversen Transkription der HIV-RNA in DNA erfolgt die Integration der viralen DNA in das Genom des Menschen. Dieser Prozess verläuft in mehreren Schritten. Zunächst bindet das Integrase-Enzym im Zytoplasma an die virale DNA und bildet damit einen sogenannten Präintegrationskomplex. Anschließend schneidet die Integrase ein Dinukleotid an beiden Enden der viralen DNA heraus, wodurch neue 3'-Hydroxylgruppen innerhalb des Präintegrationskomplexes entstehen (3'-Prozessierung). Der entsprechend veränderte Präintegrationskomplex wird in den Zellkern transportiert, dort bindet die Integrase an die DNA der menschlichen Zellen und katalysiert die irreversible, kovalente Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA („Strangtransfer“). Dieser zuletzt genannte

Schritt wird durch Raltegravir spezifisch gehemmt. Etliche weitere Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus sind zur Zeit in der klinischen Entwicklung, die Wirkstoffgruppe wird als „Strangtransfer-Inhibitoren“ bezeichnet.¹

Raltegravir hemmt die isolierte HIV-1-Integrase bereits in Konzentrationen von 2 bis 7 nmol/l. In Zellkulturexperimenten wurde auch bei Zusatz von Humanserum bereits bei Konzentrationen von etwa 20 bis 30 nmol/l eine deutliche Inhibition der viralen Vermehrung beobachtet.²

Mehrere Mutationen des HIV sind beschrieben worden, die eine deutliche Reduktion der Empfindlichkeit der Integrase verursachen können. An isolierter HIV-Integrase von Patienten mit Therapieversagen konnte gezeigt werden, dass sowohl die 3'-Prozessierung als auch der Strangtransfer betroffen sein kann.³ Um die Risiken der Resistenzentwicklung zu reduzieren, muss auch Raltegravir in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen verabreicht werden.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Raltegravir rasch resorbiert, es kann nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Im „steady-state“ werden im Plasma Spitzenkonzentrationen von 4,5 µmol/l erreicht, die Talkonzentrationen liegen bei 0,14 µmol/l und die AUC-Werte (0 bis 12 Std.) wurden mit 14,2 µmol/l x h berechnet. Raltegravir wird zu etwa 83 % an Plasmaproteine gebunden. In der Leber erfolgt die UGT1A1-vermittelte Metabolisierung zum Glukuronid. Im Urin wurden sowohl Raltegravir als auch Raltegravir-Glukuronid nachgewiesen, die 9 % bzw. 23 % der verabreichten Dosis entsprachen. Raltegravir wird mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 9 Stunden ausgeschieden. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität aufgrund eines genetischen Polymorphismus ist nicht notwendig.⁴

Es waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar. Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine Verabreichung unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden. Es waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion und gesunden Probanden feststellbar. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Raltegravir ist bislang nicht untersucht worden.²

Klinische Studien

Unter dem Stichwort „Raltegravir“ werden im Internet derzeit insgesamt 30 klinische Studien aufgeführt, in denen die Eigenschaften des ersten Integraseinhibitors untersucht werden (www.ClinicalTrials.gov). Im direkten Vergleich mit Placebo wurde zum Beispiel gezeigt, dass dieses Arzneimittel in Dosierungen von 200 mg, 400 mg oder 600 mg jeweils zweimal täglich verabreicht, zu deutlichen therapeutischen Effekten führte (Reduktion der Viruslast, Anstieg der CD4-Zellzahlen). Eine Dosisabhängigkeit der Wirkung wurde nicht beobachtet. In den weiteren Studien wurde daher die Dosierung auf zweimal täglich 400 mg festgelegt.⁵

In zwei noch nicht abgeschlossenen, für einen Zeitraum von insgesamt drei Jahren angelegten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien (BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2) werden die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels in dieser Dosierung in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie bei HIV-infizierten Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegen jeweils mindestens ein Arzneimittel aus drei verschiedenen Klassen (nukleosidische und nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase, Proteaseinhibitoren) untersucht. Die weiteren Bestandteile der Kombinationstherapie für den einzelnen Patienten werden durch den Prüfarzt vor der Randomisierung anhand der jeweiligen Therapie-Anamnese des Patienten sowie der eingangs durchgeführten genotypischen und phänotypischen Resistenztests bestimmt. Die Patienten waren zuvor durchschnittlich 10 Jahre lang mit 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden (jeweils Medianwerte).

Als Endpunkte der Studien wurden die CD4-Zellzahlen und die Konzentration der viralen RNA im Blut der Patienten ausgewertet. Die zusammengefassten Daten aus beiden Studien zeigten bei der vorliegenden Zwischenauswertung nach 24 Wochen eine deutlich überlegene Wirkung von Raltegravir im Vergleich mit Placebo. Bei 75,5 % der mit Raltegravir behandelten Patienten (n=462) lag die Anzahl der viralen RNA-Kopien unter 400 / ml Blut, in der Placebogruppe (n=237) war dies nur bei 39,3 % der Patienten der Fall. Die entsprechenden Zahlen für Patienten mit Werten unter 50 Kopien / ml Blut lauten 62 % (Raltegravir) und 33,3 % (Placebo). Auch bei den CD4-Zellzahlen zeigte sich die Wirksamkeit des Virustatikums: der mittlere Anstieg der Helferzellen betrug 89 Zellen / µl Blut (Raltegravir) im Vergleich zu 35 Zellen / µl Blut in der Placebogruppe.^{3,4}

Aus einer Phase-II-Dosisfindungsstudie liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit des Präparates bei vorbehandelten Patienten

über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen vor. Zu diesem Zeitpunkt konnten 64 % der Patienten HIV1-RNA-Werte von < 400 Kopien/ml aufrechterhalten.²

Verträglichkeit, Interaktionen

Raltegravir erwies sich in der klinischen Prüfung als gut verträglich. Zu den am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen der Kombinationstherapie gehörten gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Flatulenz, Diarrhö etc.), Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Abbruchrate in den Phase-III-Studien aufgrund von unerwünschten Wirkungen lag bei 1,9% (Plazebo: 2,1%).⁶

Raltegravir wird durch Glukuronidierung metabolisiert. Es ist kein Substrat, Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen oder des Transportproteins P-Glykoprotein. Der Plasmaspiegel von Raltegravir kann durch gleichzeitige Gabe von Induktoren der Glukuronosyltransferase UGT1A1, wie zum Beispiel Rifampicin (RIFA u.a.), reduziert werden. Falls eine gleichzeitige Gabe unumgänglich ist, kann eine Verdopplung der Raltegravir-Dosis in Erwägung gezogen werden. Der Einfluss anderer Induktoren dieses Phase-II-Enzyms ist bisher nicht bekannt, schwache Induktoren der UGT1A1, wie Efavirenz (SUSTIVA), Rifabutin (MYCOBUTIN) oder Johanniskraut-Präparate, können zusammen mit Raltegravir in üblicher Dosierung gegeben werden. Atazanavir (REYATAZ) ist ein starker Inhibitor der UGT1A1 und verursacht bei gleichzeitiger Gabe einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Raltegravir. Bei den im Rahmen der klinischen Prüfung entsprechend behandelten Patienten führte diese Kombination jedoch nicht zu erkennbaren Verträglichkeitsproblemen.⁶

ZUSAMMENFASSUNG: Raltegravir (ISENTRESS) ist der erste zur antiretroviralen Therapie verfügbare Integrase-Inhibitor. Neben den Hemmstoffen der reversen Transkriptase, den Protease-Inhibitoren und Eintrittsinhibitoren steht damit eine weitere Klasse von Wirkstoffen zur Behandlung HIV-infizierter Patienten zur Verfügung. Insbesondere unter dem Aspekt der Resistenzentwicklung stellt dies einen wesentlichen Fortschritt dar. Das Arzneimittel hemmt die virale Vermehrung in vitro bereits in nanomolaren Konzentrationen. Es wird zweimal täglich oral in Kombination mit anderen Virustatika eingenommen. Raltegravir wird nicht oxidativ verstoffwechselt, sondern in einer Phase-II-Reaktion glukuronidiert. Bei Patienten mit einer bereits optimierten antiretroviralen Therapie bewirkte es einen deutlichen zusätzlichen therapeutischen Effekt im Vergleich zu Plazebo. Es erwies

sich in der klinischen Prüfung als gut verträglich. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die die Glukuronidierung beeinflussen, sind möglich, aber in den meisten Fällen nicht therapeutisch relevant. Raltegravir stellt eine wichtige neue Behandlungsoption vor allem für Patienten dar, deren Viren gegen mehrere andere antiretrovirale Wirkstoffe resistent sind. Weitere Erfahrungen sind notwendig, um einen möglichen Einsatz als primäres Therapeutikum beurteilen zu können.

1. LATAILLADE, M. et al. AIDS Pat Care STD 2006; 20: 489 - 501
2. ISENTRESS Fachinfo (SPC), MSD Haar, Dezember 2007 (www.fachinfo.de)
3. MALET, I. et al. Antimicrob Agents Chemother 2008 (online)
4. CROXTALL, J. D. et al. Drugs 2008; 68: 131 - 138
5. GRINSZTEJN, B. et al. Lancet 2007; 369: 1261 - 1269
6. ISENTRESS Full Prescribing Information, Merck & Co. INC., www.isentress.com

Sepsis

Hydrokortison bei Sepsis?

Septische Infektionen nehmen weltweit zu, wobei besonders die schwere Sepsis häufig in Form des septischen Schocks bei 30 bis 60 % der Patienten tödlich verläuft. Der Einsatz von Glukokortikoiden als supportive Basistherapie wird weltweit praktiziert, ohne dass es gesicherte Daten über einen positiven Effekt gibt. Auch in Leitlinien (Surviving Sepsis Campaign Guidelines, 2004) wurde niedrig dosiertes Hydrokortison (diverse Warenzeichen) bei Patienten im septischen Schock empfohlen. Diese Empfehlungen beruhen auf einer Studie, in der Patienten unter Hydrokortison einen Überlebensvorteil hatten, soweit sie nicht auf einen Cortikotropintest positiv reagierten. In einer multizentrischen europäischen Studie (CORTICOS-Studie) wurde erneut der Stellenwert von Hydrokortison beim septischen Schock untersucht. 251 Patienten erhielten in einer Doppelblindstudie 50 mg Hydrokortison intravenös alle sechs Stunden über fünf Tage, danach in langsam reduzierter Dosierung über einen Zeitraum bis zum 11. Tag. 248 Patienten erhielten in randomisierter Zuteilung eine Plazebo-Injektion. Endpunkt der Studie war die Letalität zum Tag 28 bei Patienten, die keinen positiven Cortikotropintest aufwiesen. Von den insgesamt 499 Patienten hatten 233 (46,7%) keinen Cortisolanstieg im Cortikotropintest (125 Patienten in der Hydrokortisongruppe, 128 in der Plaze-

bogruppe). Am Tag 28 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Letalität in den beiden Studiengruppen bei den Patienten mit einem negativen Cortikotropintest (39,2% Letalität in der Hydrokortisongruppe, 36,1 % in der Plazebogruppe). Auch bei den Patienten mit einem positiven Cortikotropintest zeigten sich keine Unterschiede (28,8 % versus 28,7 %). Auch bei der Betrachtung der beiden Hauptgruppen ergaben sich in der Hydrokortisongruppe mit 34,3 % Todesfällen gegenüber der Plazebogruppe mit 31,5 % hinsichtlich der Letalität keine Unterschiede. Bemerkenswert war, dass die mediane Zeitdauer bis zur Reversibilität des Schocks in der Hydrokortisongruppe mit 3,3 Tagen signifikant kürzer war als in der Plazebogruppe (5,8 Tage). Auffällig war darüber hinaus, dass in der Hydrokortisongruppe Infektionskomplikationen, insbesondere neue septische Infektionen, häufiger auftraten als in der Plazebogruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Hydrokortisontherapie war nicht besser als eine Plazebogabe bezüglich der Letalität am Tag 28 bei Patienten mit septischem Schock. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Patienten einen positiven oder einen negativen Cortikotropintest aufwiesen.¹

SPRUNG, C.L. et al. N Engl J Med 2008; 358: 111 - 124

Intensivierte Insulintherapie?

Seit der Publikation einer holländischen Studie im Jahre 2001 wurde empfohlen, bei septischen Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie die Blutzuckerspiegel möglichst in einem Bereich zwischen 80 bis 110 mg/dl zu halten.¹ Im klinischen Alltag wurde jedoch wiederholt beobachtet, dass eine derartige intensive Insulintherapie zu häufigen und beträchtlichen hypoglykämischen Reaktionen führen kann. In einer deutschen Studie (SEPNET) wurde der Stellenwert der intensivierten Insulintherapie erneut untersucht und gleichzeitig auch der Frage nachgegangen, ob für die Volumentherapie kolloidale oder kristalloide Infusionslösungen von Vorteil sind. In einer multizentrischen Studie wurden Patienten randomisiert zugeteilt zu einer Gruppe, die eine intensivierte Insulintherapie erhielt, und mit einer Kontrollgruppe mit konventioneller Insulinbehandlung verglichen. Gleichzeitig wurden die Patienten randomisiert bezüglich der Gabe einer 10%igen Hydroxylstärkelösung (HAES 200/0.5) oder einer modifizierten Ringer-Laktat-Lösung zur Volumensubstitution. Die Letalität am Tag 28 und die mittlere Zahl der Fälle von Organversagen waren die gemeinsamen Endpunkte. Nachdem 537 Patienten in die Studie eingeschlossen

wurden, musste die Studie aus Sicherheitsgründen beendet werden. Die Anzahl der schweren Hypoglykämien (Glucosespiegel < 40 mg/dl) war mit 17,0 % in der Insulin-Intensivtherapiegruppe gegenüber der konventionell behandelten Gruppe signifikant höher. Auch die Rate der schweren Nebenwirkungen war mit 10,9 % versus 5,2 % signifikant unterschiedlich. Bezüglich der Letalität am Tag 28 ergaben sich mit 26 % in der konventionellen Therapie versus 24,7 % in der intensivbehandelten Gruppe keine Unterschiede: nach 90 Tagen lag die Letalität mit 35,4 % in der konventionell behandelten Gruppe und bei 39,7 % in der Vergleichsgruppe. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, dass eine HAES-Therapie mit vermehrtem Nierenversagen (30,9 %) verbunden war im Gegensatz zur Therapie mit Ringer-Laktat Lösung in 21,7 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine intensivierete Insulintherapie erwies sich bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis als risikoreich bezüglich der Entwicklung von schweren Hypoglykämien und anderen Unverträglichkeitsreaktionen im Vergleich zu einer normal behandelten Kontrollgruppe. Da die Letalität bis zum Tag 90 sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen unterschied, empfehlen die Autoren bei derartigen Patienten keine intensivierete Insulintherapie vorzunehmen. Bezüglich der Volumensubstitution erwies sich eine Hydroxylstärkelösung (HAES) als ungünstiger und war mit vermehrter Nierentoxizität verbunden, insbesondere bei höheren Dosierungen.²

1. VAN DEN BERGHE, F.M. et al. N Engl J Med 2001; 345: 1359 - 1367
2. BRUNKHORST, F.M. et al. N Engl J Med 2008; 358: 125 - 139

Vasopressin-Therapie

Vasopressin (PITRESSIN u.a., in Deutschland nicht im Handel) wird häufig zusammen mit Katecholaminen beim refraktären septischen Schock eingesetzt, ohne dass bisher eine positive Evidenz eindeutig belegt war. In einer randomisierten Doppelblindstudie an 778 Patienten wurde eine niedrigdosierte Vasopressin-Gabe (0,01 bis 0,03 U/Min.) verglichen mit der Verabreichung von Norepinephrin (ARTERENOL) in einer Dosis von 5 bis 15 µg/min; beide Substanzen wurden zusammen mit üblichen Vasopressoren kombiniert. Insgesamt ergaben sich zum Tag 28 keine Unterschiede in der Letalität (35,4 % Vasopressin, 39,3 % Norepinephrin); allerdings war bei weniger schwer verlaufener Sepsis die Letalität unter Vasopressin mit 26,5 % gegenüber 35,7 % signifikant niedriger. Niedrig dosiertes Vasopressin reduzierte die Letalität bei

schwerer Sepsis im Vergleich zu Norepinephrin nicht.

Russell, J.A. et al. N Engl J Med 2008; 358: 877 - 887

Fluorchinolone

Therapie mit Levofloxacin im Kindesalter

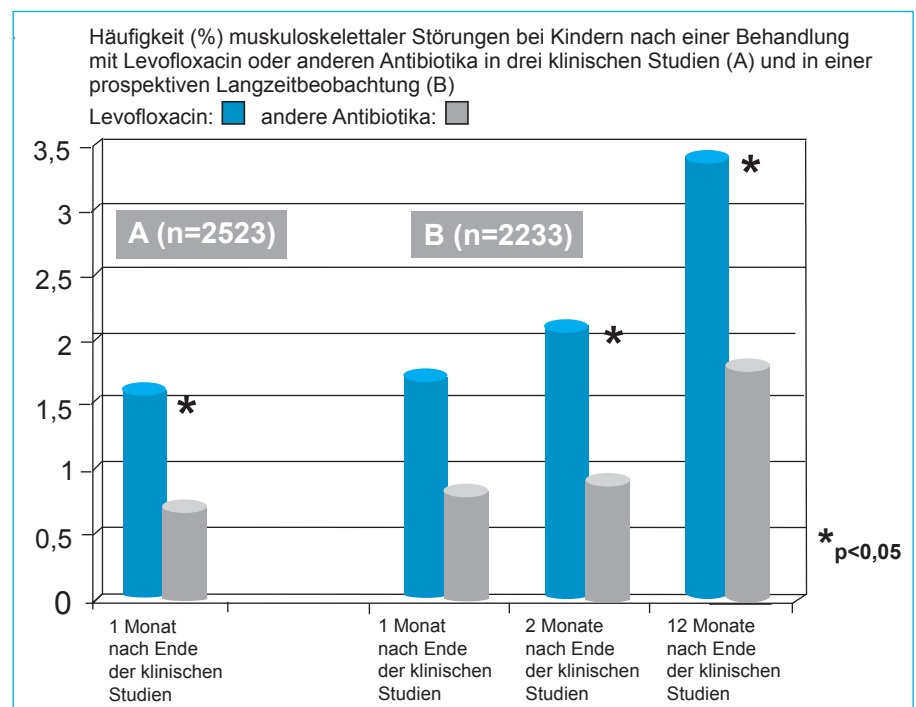
Die Kontraindikation der Chinolone bei pädiatrischen Indikationen beruht primär auf den Ergebnissen von Tierexperimenten. Bei allen untersuchten Spezies, wie Hund, Ratte und vielen anderen, verursachen Chinolone Veränderungen des Gelenkknorpels, wenn die Tiere während des postnatalen Wachstums behandelt werden. Die toxischen Dosierungen in diesen Experimenten liegen bei Hunden im Bereich der üblichen humantherapeutischen Dosen (ca. 10 mg/kg), bei Ratten sind aufgrund pharmakokinetischer Speziesunterschiede höhere Dosierungen notwendig, die allerdings zu therapeutisch relevanten Serumspiegeln führen.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose nicht zu erkennbaren Gelenkschäden führt, und auch andere Chinolone, die bei verschiedenen Indikationen im Kindesalter angewandt wurden, keine erkennbaren Schäden verursachen, wird die mögliche Anwendung der Chinolone im Kindesalter wieder vermehrt diskutiert.¹

Umfangreiche Doppelblindstudien mit Gatifloxacin (in Deutschland nicht im Handel, in den USA: TEQUIN) bei Kindern mit Otitis media hatten keine eindeutigen

Hinweise auf unerwünschte Wirkungen auf den Gelenkknorpel gezeigt. Nach den aktuellen Empfehlungen des „Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics“ sollten Chinolone bei Kindern jedoch wegen der nach wie vor nicht endgültig geklärten Risiken und wegen der Gefahren einer beschleunigten Resistenzentwicklung klinisch wichtiger Erreger nur bei einigen ausgewählten, schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Infektionen angewandt werden.² In einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift wurden diese Empfehlungen der nordamerikanischen Pädiater bereits vor einiger Zeit beschrieben (vgl. ZCT 2006; 27: 45 - 46).

Ein weiteres Chinolon, das nun in einer klinischen Studie bei mehr als 400 Kindern in einem Alter ab sechs Monaten untersucht wurde, ist Levofloxacin (TAVANIC). Die Kinder wurden oral und/oder intravenös wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie behandelt, die Diagnose wurde aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt und musste laut Studienprotokoll radiologisch bestätigt sein. Ein spezifischer Erreger wurde nur bei etwa jedem dritten Patienten nachgewiesen. In dieser offenen Studie wurden die folgenden Antibiotika als Vergleichssubstanzen eingesetzt: Amoxicillin plus Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) bei Kindern bis zu fünf Jahren und ein Makrolid [z. B. Clarithromycin (KLACID u.a.)], gegebenenfalls auch in Kombination mit Ceftriaxon bei Kindern zwischen 5 und 16 Jahren. Der am häufigsten, durch serologische Untersuchung, nachgewiesene Erreger war M. pneumoniae. Die Heilungsrate nach klinischen Kriterien lag nach zehntägiger Behandlung in beiden Gruppen bei 94 %, Unterschiede zwischen den



beiden Altersgruppen wurden nicht beobachtet. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen bestanden in gastrointestinalen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen. Unterschiede in der Verträglichkeit wurden zwischen den beiden Gruppen nicht beschrieben.³

In einer ausführlichen Analyse der Verträglichkeitsdaten aus dieser und zwei anderen Studien bei pädiatrischen Patienten mit Otitis media wurden die teilnehmenden Kinder gezielt hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen von Seiten des muskuloskelettalen Systems untersucht.^{4,5} Vor dem Hintergrund der tierexperimentellen Befunde wurde dabei vor allem auf die folgenden vier Veränderungen geachtet: 1. Arthritis, 2. Arthralgie, 3. Gangveränderungen und 4. Tendopathien. Insgesamt wurden 2523 Kinder in den Phase 3 Studien behandelt (Levofloxacin n= 1534; Vergleichssubstanzen n= 989), davon konnten fast 90 % der Kinder bis zu einem Jahr nach Abschluss der Behandlung im Rahmen der prospektiven Studie beobachtet werden. In der üblichen Auswertung der „unerwünschten Erscheinungen“ – also ohne Beurteilung eines möglichen Kausalzusammenhangs – wurden bei den Teilnehmern der Studien in beiden Gruppen jeweils bei 3 % der Kinder „unerwünschte Ereignisse“ am muskuloskelettalen System gefunden. Bei einer Fokussierung auf die zuvor definierten Arten der muskuloskelettalen Symptome ergab sich jedoch einen Monat nach der Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied: bei 1,6 % der Kinder in der Levofloxacingruppe traten Nebenwirkungen auf, jedoch nur bei 0,7 % in der Vergleichsgruppe (p= 0,046). Auch bei späteren Kontrollen nach 2 bzw. 12 Monaten waren die Unterschiede signifikant (s. Abbildung Seite 16).

Die Symptome werden in der Publikation für jedes Kind individuell aufgelistet. Am häufigsten waren Gelenkschmerzen („Arthralgien“), die unter Levofloxacin deutlich häufiger waren als in der Vergleichsgruppe. Die Symptome waren stets zeitlich begrenzt und in keinem Fall irreversibel. Einschränkend muss bemerkt werden, dass die klinischen Untersuchungen nicht als Doppelblindstudien durchgeführt wurden. Die Eltern der Kinder und die behandelnden Ärzte waren also darüber informiert, mit welchem Antibiotikum behandelt wurde, und dass Levofloxacin zu Gelenkkomplikationen führen könnte. Eine Verfälschung der Ergebnisse ist möglich und die beschriebene Interpretation der Daten wird daher auch von einigen Experten kritisiert.⁶ Generelle Einigkeit besteht aber weiter hin darin, dass Chinolone in der Pädiatrie nicht zur Routinebehandlung eingesetzt werden sollen, wenn wirksame und sichere Alternativen aus anderen Antibiotikagruppen zur Verfügung stehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In drei umfangreichen Therapiestudien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levofloxacin (TAVANIC) bei Kindern ab einem Alter von sechs Monaten untersucht. Die Wirksamkeit bei Pneumonie und Otitis media zeigte keinen Unterschied zu den Vergleichsantibiotika, auch hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich bei einer Routineauswertung der Daten keine Unterschiede. In einer gezielten Analyse der Häufigkeit von Störungen des muskuloskelettalen Systems (Arthralgien, Tendopathien etc.) waren derartige Befunde unter Levofloxacin jedoch signifikant häufiger als unter den anderen Antibiotika. Da die Studien nicht doppelblind durchgeführt wurden, könnte das Resultat verfälscht sein und ist kritisiert worden. Nach wie vor sollen Chinolone bei Kindern aber nur angewandt werden, wenn keine gleichwirksamen Alternativen zur Verfügung stehen.

1. SENDZIK, J., STAHLMANN, R.
Pädiatr Praxis 2007; 70: 291 - 302
2. POWELL, K.R. et al.
Pediatrics 2006; 118: 1287 - 1292
3. BRADLEY, J. S. et al.
Ped Inf Dis J 2007; 26: 868 - 878
4. NOEL, G. J. et al.
Ped Inf Dis J 2007; 26: 879 - 891
5. ARGUEDAS, A. et al.
Ped Inf Dis J 2006; 25: 1102 - 1109
6. SCHAAD, U. B.
Ped Inf Dis J 2007; 26: 865 - 867

Mittel der Wahl

Nitrofurantoin bei der unkomplizierten Zystitis

Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) und Fluorchinolone sind normalerweise die empfohlenen Antibiotika für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis der Frau. Wegen der zunehmenden Resistenzentwicklung des häufigsten Erregers E. coli gegenüber beiden Substanzgruppen wird vermehrt nach Alternativbehandlungen gesucht. Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) ist eine Alternative zu den beiden zuvor genannten Substanzen, wurde aber bei der Indikation Zystitis bisher für mindestens eine siebentägige Therapie empfohlen. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde eine fünftägige Nitrofurantointherapie gegenüber einer dreitägigen Behandlung mit Cotrimoxazol bei der unkomplizierten Zystitis von gesunden Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war der klinische Erfolg am Tag 30 nach Abschluss der Behand-

lung. Zusätzlich wurden frühe klinische Erfolge und auch mikrobiologische Eradikationsraten analysiert. Bezüglich des primären Endpunktes der klinischen Erfolge nach 30 Tagen ergab sich eine Rate von 79 % für Cotrimoxazol (117 von 148 Patientinnen) und 84 % (134/160) für Nitrofurantoin. Die frühe klinische Heilung (5 bis 9 Tage nach der Therapie) lag in beiden Behandlungsarmen bei 90 %; die frühe mikrobiologische Eradikationsrate bewegte sich ebenfalls in der gleichen Größenordnung mit 91 % für Cotrimoxazol und 92 % für Nitrofurantoin. 17 Patientinnen im Cotrimoxazol-Arm hatten einen nichtempfindlichen Erreger, daher lag das Therapieergebnis bei diesen Frauen lediglich bei 41 %. Nur drei Frauen im Nitrofurantoin-Arm waren mit einem nichtsensiblen Keim infiziert; zwei dieser Frauen konnten erfolgreich behandelt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese kontrollierte Studie zeigte, dass eine fünftägige Therapie mit Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) einer dreitägigen Cotrimoxazoltherapie (COTRIM u.a.) bei der akuten unkomplizierten Zystitis der geschlechtsaktiven Frau gleichwertig war. Diese Studie wies außerdem darauf hin, dass eine Cotrimoxazol-Therapie bei nicht-empfindlichen Keimen mit einer hohen Misserfolgsrate verbunden ist.

GUPTA, K. et al.
Arch Intern Med 2007; 167: 2207 - 2210

Akute Sinusitis – Antibiotika und/oder Steroide sinnvoll?

Die akute, vorwiegend maxilläre Sinusitis ist eine häufige Infektion in der ambulanten Praxis; in Deutschland wird mit mehr als 10 Mio. Erkrankungen jährlich gerechnet. Die Antibiotikatherapie mit oder ohne lokale Steroidapplikationen ist umstritten, obwohl sie in vielen Ländern häufig eingesetzt wird. So erhalten 92 % der Sinusitispatienten in England Antibiotika, 85-98 % in den Vereinigten Staaten und 80 % in Holland sowie 67 % in Norwegen. In einem Cochrane-Review wurde nur ein mäßiger Effekt von oral verabreichtem Penicillin oder Amoxicillin (AMOXIPEN u.a.) beschrieben. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie in England wurde erneut der Stellenwert von Antibiotika und/oder lokalen Steroiden untersucht. 240 Patienten in Allgemeinpraxen mit mindestens zwei diagnostischen Kriterien wie purulenter Rhinitis, lokalisierten Schmerzen über dem Sinus oder Nachweis von Eiter in der Nase erhielten in randomisierter Zuordnung vier unterschiedliche Therapieregime: (1) Amoxicillin oral plus Budesonid nasal (PULMICORT TOPINASAL u.a.); (2) Placebo oral plus Budesonid

nasal; (3) Amoxicillin oral plus Placebo nasal und (4) zwei Placebos oral und nasal. Die Dosierung von Amoxicillin betrug 3 x 500 mg täglich über sieben Tage; Budesonid wurde in einer Dosierung von 200 µg in jedes Nasenloch einmal täglich für zehn Tage verabreicht. Als Endpunkt der Studie galt die Heilungsrate am Tag zehn nach Beginn der Therapie; weitere Parameter waren die Dauer und die Stärke der erfassten Symptome. Insgesamt 388 Patienten wurden für diese Studie zwischen November 2001 und November 2005 erfasst, von denen letztlich 240 in die Studie aufgenommen werden konnten. Das mittlere Lebensalter betrug 44 Jahre und die Mehrzahl der Patienten waren Frauen. 29 % der Patienten unter Amoxicillin hatten noch Symptome nach zehn Tagen im Vergleich zu 33,6 % der Patienten ohne Amoxicillin, was nicht signifikant unterschiedlich war. Unter topischem Budesonid wiesen 31,4 % der Patienten noch Symptome nach 10 Tagen auf, die gleiche Zahl wurde in der Gruppe ohne topisches Budesonid beobachtet. Auch zwischen der Gruppe mit der gemeinsamen Anwendung des Antibiotikums plus des lokalen Steroids und der Placebogruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine sekundäre Analyse deutete darauf hin, dass das nasal verabreichte Steroid bei Patienten mit geringer Symptomatik zu Beginn ihrer Erkrankung deutlich wirksamer war als bei Patienten mit ausgeprägten Symptomen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Studie konnte kein Effekt von Amoxicillin (AMOXIPEN u.a.) und Budesonid (PULMICORT TOPINASAL u.a.) alleine oder in Kombination im Vergleich mit Placebo bei der Therapie der akuten purulenten Sinusitis festgestellt werden.

WILLIAMSON, I.G. et al.
JAMA 2007; 298: 2487 - 2496

Dauertherapie mit Adefovir bei chronischer Hepatitis B

Mit Lamivudin (ZEFFIX), Entecavir (BARACLUDE) und Adefovir (HEPSERA) stehen drei Arzneistoffe zur Therapie der chronischen Hepatitis B zur Verfügung (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen). Obwohl alle drei Virustatika zu einer Besserung der Erkrankung führen, gelingt es nicht, den Erreger zu beseitigen. Dadurch wird eine Dauertherapie mit den Virustatika notwendig. Die größten Erfahrungen liegen mit Lamivudin bei dieser Indikation vor, die Probleme bei einer langfristigen Einnahme des Nukleosids entstehen hauptsächlich durch die Resistenzentwicklung der Viren. Adefovir wird in dieser Hinsicht besser beurteilt; bei diesem Nukleotid-Analogon bestehen aber gewisse Bedenken auf-

grund des nephrotoxischen Potenzials. Eine bessere Beurteilung wird nun möglich, da inzwischen auch Erfahrungen mit dem Präparat bei einer Behandlung über fünf Jahre vorliegen. Die günstigen Ergebnisse der klinischen Prüfung, die aus den Zulassungsstudien nach einem Jahr im Vergleich zu Placebo erkennbar waren, haben sich bestätigt; tendenziell zeigen sich nach mehrjähriger Anwendung sogar noch bessere Ergebnisse bei den untersuchten Endpunkten, wie histologischer Befund, Serokonversion, Höhe der Transaminasen und anderen. Hinsichtlich der Resistenzentwicklung ist die Therapie mit Adefovir günstiger als die mit Lamivudin. Unter Lamivudin kam es nach vier Jahren zu einer Resistenz bei 71 % der Patienten. Die genotypische Resistenz gegen Adefovir lag in einer Studie nach fünf Jahren bei 29 % der Patienten. Dies war assoziiert mit einem mehr als zehnfachen Anstieg der Viruslast bei 20 % der Patienten („virologische Resistenz“), bei 11 % wurde auch nach klinischen Kriterien eine „Resistenz“ festgestellt, d. h. es kam zu einem deutlichen Anstieg der Transaminasen. Auch die Verträglichkeit wird nach fünf Jahren Therapie nicht wesentlich anders beurteilt als nach einem Jahr. Bei 4 von 125 Patienten (3 %) zeigte sich ein Anstieg des Serumkreatinins von 0,5 mg/dl oder mehr über den Ausgangswert. Auch bei Transplantationspatienten, die gleichzeitig mit anderen potenziell nephrotoxischen Medikamenten, wie Cyclosporin (SANDIMMUN u.a.) behandelt wurden, trat keine ausgeprägte Nephrotoxizität auf. Nach drei Jahren Therapie beendeten allerdings 4 % der Patienten die Adefovir-Behandlung aufgrund von Nierenfunktionsstörungen. Da Adefovir renal eliminiert wird, ist eine Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion in jedem Fall notwendig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Adefovir (HEPSERA) hat sich auch bei der langfristigen Gabe über fünf Jahre als wirksames Therapeutikum bei chronischer Hepatitis B bewährt. Eine Resistenzentwicklung ist relativ selten, die Nephrotoxizität ist bei der empfohlenen Dosierung von 10 mg täglich offenbar nur selten relevant.

DELANY, W.E.
J Antimicrob Chemother 2007; 59: 827 - 832

Unkomplizierte Hautinfektionen mit Staphylokokken: Antibiotika notwendig?

Unkomplizierte Hautinfektionen werden leider häufig mit Antibiotika insbesondere mit β -Laktamantibiotika behandelt, obwohl dieses nur selten notwendig ist. In den USA werden Hautinfektionen

zunehmend durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) verursacht, die darüber hinaus auch noch den besonderen Virulenzfaktor, das Panton-Valentine Leukocidin (PVL), tragen. In einer randomisierten prospektiven Doppelblindstudie in der Ambulanz des General Hospitals in San Francisco wurde zwischen November 2004 und März 2005 untersucht, ob eine orale Therapie mit 4 x 500 mg Cephalexin (CEPHALEX) gegenüber einer Placebogabe bei unkomplizierten Hautinfektionen sich als wirksamer darstellte. Zu den Patienten dieser Ambulanz zählen zahlreiche Drogensüchtige, Wohnungslose und Patienten mit chronischen Hepatitis C-, Hepatitis B- oder HIV-Infektionen. 166 Patienten konnten randomisiert werden, von denen 82 Cephalexin erhielten und 84 Patienten Placebo. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 44 Jahren, zumeist handelte es sich um Abszesse mit Befall des subkutanen Gewebes, in 18 % war jedoch auch muskuläres Gewebe mit beteiligt. Die antibiotische Therapie wurde nach Inzision und Drainage der Haut- und Weichteilabszesse über sieben Tage verabreicht. Von den Wunden wurden insgesamt 114 S. aureus-Keime isoliert, von denen 99 bezüglich ihrer antibiotischen Empfindlichkeit getestet werden konnten. 87 von diesen 99 Stämmen erwiesen sich als MRSA; 80 dieser Stämme waren positiv bezüglich PVL. Sämtliche Staphylococcus aureus-Stämme waren sensibel gegenüber Linezolid (ZYVOXID), Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol (CO-TRIM u.a.). Die klinischen Erfolgsraten lagen bei 90,5 % unter den 84 Placebo-behandelten Patienten und bei 84,1 % in der Cephalexin-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die hohe Heilungsrate von 90,5 % in der Placebogruppe unterstreicht erneut, dass unkomplizierte Hautinfektionen keine zusätzliche antibiotische Therapie neben einer chirurgischen bzw. dermatologischen Versorgung benötigen. Auch im Zeitalter von vermehrten MRSA-Infektionen bei derartigen Erkrankungen ist die Inzision und Drainage ein wirksames und ausreichendes therapeutisches Vorgehen.

RAJENDRAN, P.M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 4044 - 4048

Daptomycin

Daptomycin zur Behandlung der Endokarditis

Zur Therapie lebensbedrohlicher Infektionen durch Staphylococcus aureus oder an-

dere grampositive Erreger stehen nur wenige Antibiotika zur Verfügung. Insbesondere bei Bakteriämie und infektiöser Endokarditis durch Methicillin-resistente Stämme (MRSA) wird fast ausschließlich Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) angewandt. Nun steht ein weiteres Antibiotikum zur parenteralen Therapie zur Verfügung, Daptomycin (CUBICIN) wird seit einiger Zeit zur Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen durch grampositive Erreger eingesetzt (vgl. ZCT 2006; 27: 34 - 35 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen) und hat sich bei dieser Indikation bewährt. Seit einigen Monaten ist es in Europa auch zur Behandlung von Bakteriämien und Endokarditis zugelassen. Daptomycin wirkt bakterizid durch Beeinflussung der bakteriellen Zellmembran und unterscheidet sich damit grundlegend von Vancomycin, das die Zellwandsynthese inhibiert. Die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen unterstreichen die Bedeutung der neuen Therapieoption, da Parallelresistenzen nicht oder nur selten zu erwarten sind. Grundlage für die Zulassung des Daptomycin bei diesen Indikationen war eine Studie bei mehr als 200 Patienten mit *S. aureus* - Bakteriämie mit oder ohne Endokarditis. Daptomycin wurde in einer Dosis von 6 mg/kg einmal täglich intravenös verabreicht, die Vergleichsgruppe erhielt Vancomycin (1 g i. v. alle 12 Stunden) oder, bei entsprechender Empfindlichkeit des Erregers, ein Penicillinase-festes Penicillin (2 g i.v. alle 6 Stunden) plus Gentamicin (1 mg / kg i.v. alle 8 Stunden). Die Therapie war in beiden Gruppen zunächst bei etwa 61 % der Patienten erfolgreich, 42 Tage nach Ende der Behandlung konnte ein Behandlungserfolg noch bei 44,2 % bzw. 41,7 % (Daptomycin vs. Standardtherapie) der Patienten bestätigt werden.¹

Zu den Komplikationen einer Staphylokokken-Bakteriämie gehören Infektionen der Gelenke und Knochen. Eine gezielte Auswertung der entsprechenden Patienten aus der Studie zeigte, dass Daptomycin auch in diesen Fällen wirksam war. Allerdings können weitreichende Schlussfolgerungen aus diesen Daten nicht abgeleitet werden, da insgesamt nur 21 Patienten mit Daptomycin behandelt wurden.²

Die Therapie mit Daptomycin erwies sich als gut verträglich. Wegen unerwünschter Wirkungen des Antibiotikums wurde die Behandlung bei 8,3 % (Daptomycin) bzw. 11,2 % (Standardtherapie) der Patienten abgebrochen. Hinweise auf Nierenfunktionsstörungen traten unter Daptomycin deutlich seltener auf als in der Vergleichsgruppe. So wurde eine Verschlechterung der Creatinin-Clearance bei 46,8 % der Patienten unter Standardtherapie und 19,8 % der Patienten im Daptomycin-Arm der Studie festgestellt. Die Behandlung wurde wegen

Störungen der Nierenfunktion bei 4,3 % bzw. 0,8 % der Patienten abgebrochen. Eine bekannte Nebenwirkung des Daptomycins besteht in der Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur. Bei 11 von 116 Daptomycin-behandelten Patienten (9,5 %) wurden Creatinkinase-Werte von mehr als 500 IU/l gemessen (Standardtherapie: 1,5 % der Patienten). Bei drei Patienten (2,5 %) wurde die Therapie mit Daptomycin wegen erhöhter Creatinkinase-Werte abgebrochen.

ZUSAMMENFASSUNG: Daptomycin (CUBICIN) kann bei Haut- und Weichgewebsinfektionen angewandt werden, es ist aber auch zur Behandlung der Endokarditis und Bakteriämie durch *S. aureus* geeignet. Im direkten Vergleich mit der üblichen Standardtherapie war es etwa gleichgut wirksam und verträglich. Die Erweiterung der Zulassung von Daptomycin für Endokarditis und Bakteriämie ist zu begrüßen, da die therapeutischen Möglichkeiten bei schweren Infektionen durch Staphylokokken begrenzt sind.

1. FOWLER, V. G. et al.
N Engl J Med 2006; 355: 653 - 665
2. LALANI, T. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 61: 177 - 182

Daptomycin-resistente Staphylokokken

Daptomycin (CUBICIN) stellt eine wichtige therapeutische Alternative bei lebensbedrohlichen Infektionen durch Staphylokokken dar. Die therapeutische Gleichwertigkeit dieses Antibiotikums bei Bakteriämien und Endokarditis wurde im Vergleich zur Standardtherapie nachgewiesen. In mehreren Publikationen wurde allerdings auch über Patienten berichtet, bei denen die Behandlung mit Daptomycin versagte, weil die Erreger resistent wurden. Über die Mechanismen der Daptomycin-Resistenz von Staphylokokken ist bisher wenig bekannt. In Kalifornien wurden die Daptomycin-induzierten Veränderungen bei *S. aureus*-Isolaten untersucht, die bei einem Patienten eine Endokarditis verursacht hatten. Sowohl die Behandlung mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) als auch mit Daptomycin war in diesem Fall ohne Erfolg geblieben. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Daptomycin gegen den Methicillin-sensiblen Erreger war unter der Therapie von 0,5 mg/l zunächst auf 0,75 mg/l und später auf 2 mg/l angestiegen. Unter Berücksichtigung der üblichen Grenzwerte (≤ 1 mg/l) war der Erreger damit nicht mehr als „sensibel“ gegenüber Daptomycin anzusehen. Eindeutige Grenzwerte, mit denen „intermediär empfindliche“ von „resistenten“ Stämmen unterschieden werden könnten, sind für Daptomycin nicht festgelegt.

Insgesamt wurden vier Isolate des Patienten vor allem hinsichtlich möglicher Veränderungen der Zellmembran untersucht, weil Daptomycin seine antibakterielle Wirkung über Veränderungen der Zellmembran entfaltet. Bei den Isolaten mit höheren MHK-Werten ließen sich die folgenden Veränderungen nachweisen: 1. eine erhöhte Fluidität und positive Ladung der Membran, die zu einer reduzierten Bindung des Antibiotikums führte, sowie 2. eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber einer Daptomycin-induzierten Depolarisation, Permeabilisierung und Autolyse. Die Autoren fanden auch eine reduzierte Empfindlichkeit des Erregers gegenüber zwei kationischen Peptiden, die als Teil der Immunabwehr des menschlichen Körpers eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen spielen.

ZUSAMMENFASSUNG: Eine nachlassende Empfindlichkeit von *S. aureus* gegenüber Daptomycin (CUBICIN) kann zu einem Versagen der Therapie führen. Diverse Veränderungen in der Struktur und Funktion der Membran wurden bei *S. aureus*-Isolaten nachgewiesen, die während der Behandlung mit Daptomycin zunehmend unempfindlicher geworden waren.

- JONES, T. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 269 - 278

Daptomycin in der Pädiatrie?

Infektionen mit resistenten Staphylokokken haben auch in der Pädiatrie eine rasch zunehmende Bedeutung. Dabei spielen vor allem solche Stämme eine Rolle, die ursprünglich bei Infektionen beobachtet wurden, die außerhalb von Krankenhäusern erworben wurden (CA-MRSA = community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Oft handelt es sich um lokal begrenzte Infektionen der Haut bzw. des Weichgewebes, die primär chirurgisch durch Inzision und Drainage behandelt werden. Daneben treten systemische Infektionen auf, die antibiotisch behandelt werden müssen. Mittel der Wahl ist Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), jedoch besteht ein Bedarf für therapeutische Alternativen.¹

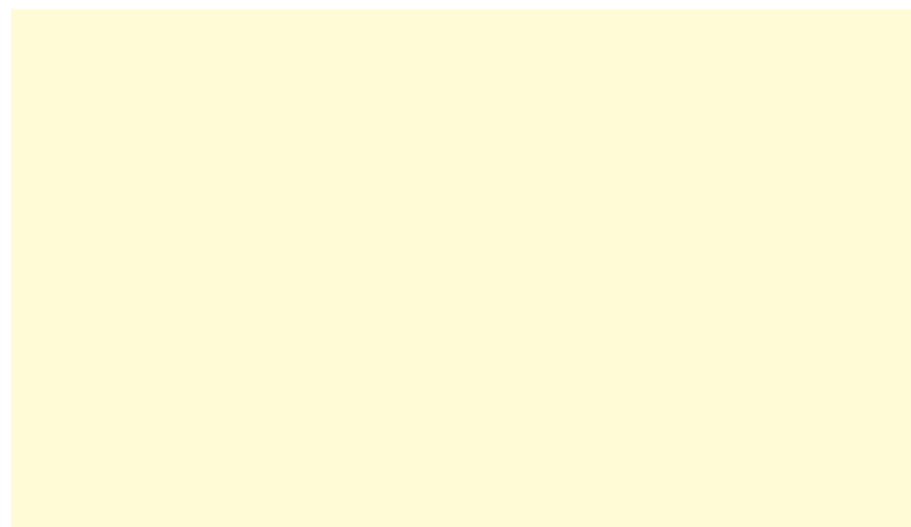
Erste Erfahrungen mit Daptomycin (CUBICIN) bei Kindern mit schwerwiegenden Staphylokokken-Infektionen berichteten Pädiater aus Dallas (Texas, USA).² Insgesamt wurden 16 Kinder mit einem Lebensalter von 6,5 Jahren (Medianwert), die auf eine Therapie mit Vancomycin und/oder anderen Antibiotika unzureichend ansprachen, zusätzlich zu der Standardtherapie mit Daptomycin behandelt. Das Antibioti-

kum wurde in einer Dosis von 4 bis 6 mg/kg einmal täglich intravenös verabreicht. Bei 14 Kindern wurden Methicillin-resistente Staphylokokken isoliert, davon waren 13 Stämme CA-MRSA. Bei sieben Kindern lagen positive Blutkulturen an jenem Tag vor, an dem mit der Daptomycin-Therapie begonnen wurde. Bei sechs dieser Patienten wurden die Kulturen innerhalb weniger Tage nach der zusätzlichen Gabe von Daptomycin negativ. Insgesamt konnten 14 Kinder aus der stationären Behandlung entlassen werden, zwei Patienten verstarben an den zugrunde liegenden Erkrankungen. Daptomycin wurde von den pädiatrischen Patienten gut vertragen.

ZUSAMMENFASSUNG: Es gibt kaum Publikationen über die Behandlung von Kindern mit Daptomycin (CUBICIN). In einer Zusammenstellung von insgesamt 16 Kindern mit lebensbedrohlichen Staphylokokken-Infektionen, berichten Pädiater aus den USA über erste Ergebnisse mit diesem Antibiotikum. Es erwies sich als wirksam und gut verträglich. Vergleichende Studien sind notwendig, um die möglichen Indikationen des Daptomycin in der Pädiatrie definieren zu können.

1. GORWITZ, R. J.
Ped Inf Dis J 2008; 27: 1 - 7

2. ARDURA, M.I. et al.
Ped Inf Dis J 2007; 26: 1128 - 1132



von insgesamt 211 Studien vorgenommen wurde. Ausschließlich Placebo-kontrollierte Studien mit mikrobiologischem Nachweis einer Staphylococcus aureus-Kolonisation vor dem chirurgischen Eingriff wurden in diese Auswertung aufgenommen. Auch die postoperativen Infektionen mussten mikrobiologisch eindeutig eine S. aureus-Infektion belegen und klinisch wurden die CDC-Kriterien verlangt. Letztlich blieben von den 211 Studien nur vier Publikationen übrig, die die strengen Einschlusskriterien erfüllten. Generell konnte in den vier Studien gezeigt werden, dass Mupirocin bei über 80 % der Patienten die Kolonisation von S. aureus eliminierte, in der Placebo-Gruppe lagen die entsprechenden Zahlen

zwischen 27 und 46 %. Auch in der postoperativen S. aureus-Infektionsrate gab es bei der gepoolten Auswertung eine signifikante Reduktion. Nur in einer Studie wurden Mupirocin-resistente Stämme in einer sehr geringen Anzahl von 0,6 % nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die intranasale Mupirocin (TURIXIN)-Gabe führte zu einer signifikanten Verminderung der post-operativen S. aureus-Infektionen bei chirurgischen Patienten, die präoperativ mit S. aureus nasal kolonisiert waren.

VAN RIJEN, M.M.L. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 61: 254 - 561

Kolonisation

Mupirocin intranasal bei chirurgischen Patienten mit Staphylokokken-Kolonisation

Die nasale Kolonisation mit S. aureus ist ein bekannter Risikofaktor für nachfolgende Infektionen bei Patienten, die operiert werden, bei Patienten mit chronischer Dialyse oder mit intravaskulären Kunstmaterialien und auch bei Patienten mit Leberzirrhose oder in der Intensivstation. Nasal appliziertes Mupirocin (TURIXIN) wird häufig zur Eradikation von kolonisierten Patienten eingesetzt, da zahlreiche Studien seine Wirksamkeit belegt haben, die Verträglichkeit der Substanz gut ist und der Preis relativ günstig. Die Unverträglichkeitsreaktionen bestehen ausschließlich in vermehrten Niesanfällen sowie gelegentlichem Brennen oder vermehrter Sekretion in der Nase. Vor zehn Jahren wurden die ersten Studien durchgeführt, die eine klare Verminderung der postoperativen Infektionsraten nach orthopädischen und kardiothorakalen Eingriffen belegten. Allerdings sind zahlreiche Studien statistisch nicht überzeugend, so dass eine zusammenfassende Auswertung

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. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

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!