

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2008 - 29. Jahrg.

Übersicht

Herpes zoster - neue Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese, Therapie und Prävention

Epidemiologie

Als Folge einer Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) kommt es im Laufe des Lebens bei etwa 20 - 30 % aller Menschen zu einem Herpes zoster. Die Häufigkeit der Zweiterkrankung nimmt nach dem 50. Lebensjahr deutlich zu - mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung ist daher auch mit einer Zunahme von Zostererkrankungen zu rechnen. In den USA erkranken pro Jahr etwa 600.000 Patienten.¹

Trotz dieser seit langem bekannten Fakten, wurden bisher nur wenige genaue Untersuchungen zur altersabhängigen Inzidenz der Erkrankung publiziert. In einer retrospektiven Auswertung der Daten von insgesamt 27.225 ambulant behandelten Zoster-Patienten aus Großbritannien konnte eine Inzidenz von 5,23 pro 1000 Personenjahre ermittelt werden. Es handelte sich um immunkompetente Patienten mit einem Lebensalter von mindestens 50 Jahren. Bei den 50 bis 54 Jahre alten Patienten lag die Inzidenz bei 3,44 und stieg auf 7,29 bei 80 bis 84 Jahre alten Patienten. In allen Altersgruppen waren Frauen häufiger betroffen als Männer. Ein wesentliches Problem der Erkrankung sind die postherpetischen Schmerzen. Je nach Definition werden darunter Schmerzen verstanden, die einen oder mehrere Monate nach dem Beginn des Exanthems bestehen. In dieser Studie litten nach einem Monat 19,5 % und nach drei Monaten 13,7 % der Patienten an postherpetischen Neuralgien. Neben einer oftmals deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen, sind diese Komplikationen auch mit erheblichen zusätzlichen Kosten verbunden, die in dieser Untersuchung mit bis zu etwa 500 Euro berechnet wurden.²

Vor einigen Jahren wurde darauf hingewiesen, dass eine bestimmte genetische

Inhalt

4/2008

Übersicht

- Herpes zoster Seite 31-33
- Valaciclovir bei Immunsuppression Seite 33-34

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (28)

- Stenotrophomonas maltophilia Seite 33

Neueinführung

- Atripla Seite 34-35

Nosokomiale Infektionen

- Epidemiologie in Deutschland Seite 35
- Therapie von Acinetobacter-Infektionen Seite 35

C. difficile-Infektionen

- Epidemiologie / Meldepflicht Seite 35-36

Harnwegsinfektionen

- Trimethoprim bei Enterokokken-Infektionen Seite 36-37
- E. coli-Resistenzanstieg unter Therapie Seite 37

Resistenz

- Vancomycin-resistente Enterokokken Seite 37
- Telithromycin-Resistenz bei S. pyogenes Seite 37-38
- Grenzwerte problematisch für Cefepim Seite 38
- FDA ändert Grenzwerte für Penicillin/Vancomycin Seite 38
- Multiresistente Tb-Bakterien Seite 38

ZNS-Infektionen

- Neuroborreliose-Therapie Seite 38-39
- Moxifloxacin Liquorkinetik Seite 39

Verträglichkeit von Antibiotika

- N-Acetylcystein protektiv bei AMG Seite 39-40
- Nephrotoxizität bei ambulanter Vancomycin-Therapie Seite 40

Veränderung in der Promotorregion des Interleukin-10-Gens zu einer besonderen Sensitivität für die Erkrankung führen könnte. Um zu klären, inwieweit es eine genetische Disposition für eine Zostererkrankung gibt, wurden in Texas bei etwa 500 Patienten ausführliche Familienanamnesen erhoben und mit den Daten einer etwa gleich großen Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnten

sich 39 % der Zosterpatienten, aber nur 11 % der Kontrollpatienten erinnern, dass eine nahe verwandte Person an einem Zoster erkrankte. Obwohl die Möglichkeit für eine Verfälschung des Ergebnisses durch unterschiedliches Erinnern der beiden Patientengruppen in Betracht gezogen werden muss, deutet das Resultat doch auf die Möglichkeit einer genetischen Disposition hin.³

Substanz (Präparat)	Dosierung
Aciclovir (ZOVIRAX u.a.)*	5 x 800 mg oral (oder 10 mg/kg i.v.)
Valaciclovir (VALTREX)*	3 x 1000 mg oral
Famciclovir (FAMVIR)*	3 x 250 - 500 mg oral
Brivudin (ZOSTEX)*	1 x 125 mg oral

* eine ausführliche Beschreibung dieser Virustatika findet sich auf der Internetseite der Zeitschrift für Chemotherapie unter www.zct-berlin.de

Therapie

Die Empfehlungen zur Therapie des Zosters haben sich in den vergangenen Jahren nicht wesentlich geändert und werden in der Tabelle zusammenfassend wiedergegeben. Es stehen mehrere antiviral wirksame Nukleosidanaloga zur oralen Therapie zur Verfügung. Während in der Regel die orale Therapie mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.), Valaciclovir (VALTREX), Famciclovir (FAMVIR) oder Brivudin (ZOSTEX) ausreichend ist, kann bei Komplikationen die intravenöse Gabe von Aciclovir notwendig sein. Aciclovir ist von den aufgeführten Arzneimitteln das einzige, welches zur intravenösen Infusion erhältlich ist.¹

Entscheidend für einen Therapieerfolg ist in jedem Fall ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Auftreten des Exanthems. Die Dauer der Therapie beträgt im Allgemeinen sieben Tage. Bei Patienten mit Immunsuppression muss in Abhängigkeit von der Symptomatik meist länger behandelt werden; eine intravenöse Gabe von Aciclovir wird bei diesen Patienten bevorzugt. Durch die Entwicklung der Nukleosidanaloga ist der Zoster zu einer behandelbaren Erkrankung geworden; problematisch ist allerdings, dass die antivirale Therapie kaum einen Einfluss auf die Häufigkeit der postherpetischen Neuralgie hat.

Nosokomiale Übertragung

Prinzipiell ist es möglich, dass eine Erkrankung mit Varizellen nach Kontakt mit einem Zosterpatienten auftritt. Allerdings wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass eine Übertragung des Virus nur erfolgen kann, wenn ein direkter Kontakt mit den Hautläsionen eines Zosterpatienten besteht. Die Kontagiosität dieser Patienten im Vergleich zu den an Varicellae (Windpocken) Erkrankten ist gering, weil die Infektion lokal begrenzt abläuft und die Atemwege nicht befallen sind. Einige Studien haben jedoch gezeigt, dass der Erreger auch von Zosterpatienten über die Luft übertragen werden kann.

Im Speichel von Patienten mit einem Zoster oticus und peripherer Facialisparesie (Ramsay Hunt Syndrom) konnte VZV

bereits vor einigen Jahren nachgewiesen werden. In einer aktuellen Arbeit wurde berichtet, dass der Erreger unabhängig von der Lokalisation der Hautveränderungen im Speichel vorhanden ist. Es wurden insgesamt 54 Patienten vor Beginn und nach der Behandlung mit Valaciclovir untersucht. Während der Nachweis vor der Therapie bei allen Patienten gelang, war dies nach der Therapie bei 82 % der Patienten nicht mehr der Fall. Zwei weitere Befunde dieser Untersuchung sind bemerkenswert: erstens wurde ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Schmerzen und der Menge an viraler DNA gezeigt und zweitens war die DNA des Erregers bei einer 21-jährigen Patientin mit typischer Schmerzsymptomatik bereits im Blut und Speichel nachweisbar, bevor sich ein Hautausschlag entwickelte.⁴

Eine detaillierte Untersuchung von Patienten mit Varicella-Erkrankungen in einem Pflegeheim macht die Möglichkeiten der nosokomialen Übertragung des Erregers deutlich. Ausgehend von einer dementen, 86-jährigen Zoster-Patientin wurden offenbar insgesamt drei Personen mit dem Erreger infiziert, die an Windpocken erkrankten. Dabei handelte es sich um eine 29-jährige Pflegekraft und zwei weitere Heimbewohner im Alter von 49 und 92 Jahren. Der direkte Zusammenhang der Erkrankungen konnte durch eine molekularbiologische Analyse der viralen DNA belegt werden. Die am Rücken und Abdomen der Patientin lokalisierten Hautveränderungen waren durch Verband und Kleidung abgedeckt, trotzdem wurde das Virus offenbar weiter verbreitet. In zahlreichen Proben aus dem Zimmer der Zoster-Patientin konnte das Virus in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden.⁵

Prävention

In den USA und in Europa wurde bereits im Mai 2006 ein Impfstoff zur Prävention des Zosters zugelassen, der leider nur jenseits des Atlantiks unter dem Handelsnamen ZOSTAVAX von der Firma Merck & Co. vertrieben wird. In einer umfangreichen Studie wurde der Impfstoff an etwa 38.000 Personen über 60 Jahren untersucht.² Im Vergleich zu Placebo wurde eine ca. 50 %ige Reduktion der Erkrankungen erreicht,

damit verbunden war eine Reduktion der Fälle mit postherpetischer Neuralgie um etwa zwei Drittel.⁶

Der Impfstoff enthält eine lyophilisierte Zubereitung des Oka/Merck-Stammes in hoher Menge. Der Stamm wurde bereits Anfang der 1970er Jahre in Japan von einem Kind isoliert, das an Varizellen erkrankt war. Der gleiche attenuierte Stamm, aber in geringerer Menge, wird im VARIVAX Impfstoff zur Impfung gegen Varizellen angewandt. Ein erheblicher Nachteil des Zoster-Impfstoffes ist seine thermische Labilität: eine ununterbrochene Aufbewahrung bei Temperaturen von weniger als minus 15°C ist unbedingt erforderlich. Zum Transport muss Trockeneis verwendet werden, nach dem Auftauen kann der Impfstoff nur 30 Minuten lang verwendet werden. Für den europäischen Markt wird eine Modifikation entwickelt, die bei Kühlschranktemperaturen stabil sein wird. Nachdem zunächst eine Vermarktung dieses Präparates für 2007 vorgesehen war, wird nun eine Einführung erst im nächsten Jahr erwartet.

In den USA hat erstmals die Impfkommision der CDC Empfehlungen zur Anwendung des Impfstoffes publiziert. Demnach wird die Impfung für alle Personen ab 60 Jahren empfohlen, wenn nicht eine Kontraindikation besteht. Dazu gehören zum Beispiel Patienten mit AIDS oder anderen Formen einer Immunsuppression, Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die TNF-antagonistisch wirken (z.B. Infliximab, Etanercept) oder Patienten, die auf Bestandteile der Vakzine allergisch reagieren. Die Zosterimpfung wird im Übrigen auch nicht empfohlen für Personen, die gegen Varizellen geimpft wurden. Häufige chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz oder rheumatoide Arthritis gelten nicht als Kontraindikation.⁷

ZUSAMMENFASSUNG: Eine Zoster-Erkrankung ist für viele Patienten mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden, da diese Zweiterkrankung einer Varicella-Zoster-Infektion häufig zu einer lang anhaltenden, schmerzhaften postherpetischen Neuralgie führt. In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich auch bei Zoster-Patienten das Virus im Speichel nachweisen lässt und dass es eine Korrelation zwischen der Anzahl der Viren im Speichel und dem Ausmaß der Schmerzen gibt. Da die antivirale Therapie mit Nukleosid-Analoga keine wesentliche Beeinflussung der postherpetischen Schmerzen bewirkt, ist die Option einer Zosterimpfung besonders interessant. Durch die Impfung

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (28)

Stenotrophomonas maltophilia

Morphologie und Kultur: *Stenotrophomonas maltophilia* gehört zu den *Xanthomonadaceae*. Zunächst wurde die Bakterienspezies als *Pseudomonas maltophilia* und später als *Xanthomonas maltophilia* bezeichnet. Es handelt sich um ca. 1 x 0,5 µm große aerobe gramnegative Stäbchenbakterien mit polarer Begeißelung. Die optimale Wachstumstemperatur beträgt 35°C. Auf festen Kulturmedien zeigen sich meist kleine zunächst transparente, später gelb pigmentierte Kolonien. Die gelbe Farbe resultiert aus der Bildung eines bromierten Aryl-Polyens (Xanthomonadin). Die Differenzierung erfolgt aufgrund der Stoffwechselleistungen. *Stenotrophomonas maltophilia* ist Katalase-positiv und Oxidase-negativ. Es können nur wenige Nährstoffe für das Wachstum genutzt werden, so ist die Bakterienspezies nicht in der Lage, z.B. Kohlenhydrate zu verwerten. Aus diesem Grund wird *Stenotrophomonas maltophilia* auch den sogenannten „Non-Fermentern“ zugeordnet.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Stenotrophomonas maltophilia* wird primär als opportunistischer Keim betrachtet. In der Natur ist er weit verbreitet (Gewässer, Boden, Tiere und Pflanzen). Darüber hinaus lässt er sich oft in der Kommensalfloora des Menschen nachweisen. Die Kontamination von Patienten erfolgt entweder über exogene Quellen wie Nahrung, medizinische Instrumente, Luftbefeuchter, Hämodialyseflüssigkeit, Infusionslösungen, Aerosole sowie antiseptische Lösungen wie Chlorhexidin oder durch manuelle Übertragung. Hierbei kann eine Kolonisierung der Haut (Wunde), der Schleimhäute (im Tracheobronchialbereich) oder von Körperflüssigkeiten (z.B. Blut) erfolgen.

Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfektion oder Septikämie werden fast immer bei immunsupprimierten Patienten diagnostiziert. Über die Virulenzfaktoren von *Stenotrophomonas maltophilia*

ist jedoch relativ wenig bekannt. Wahrscheinlich spielen verschiedene extrazelluläre Enzyme, z.B. DNase, RNase, Fibrinolyse, Lipasen, Hyaluronidase, Proteasen und Elastasen, eine Rolle bei der Pathogenität. Darüber hinaus kann *Stenotrophomonas maltophilia* an Kunststoffen, Glas und sogar Teflon anhaften. Dieser Umstand erklärt zumindest teilweise, warum das Bakterium häufig bei Patienten mit invasiven medizinischen Instrumenten (Venen- oder arterielle Katheter, Endotrachealtubus) nachgewiesen wird. Bei Patienten mit Mukoviszidose ist oft der Schleim mit *S. maltophilia* kolonisiert.

Diagnostik und Resistenzsituation: Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt über die Anzucht aus entsprechenden Untersuchungsmaterialien und die biochemische Identifizierung.

Stenotrophomonas maltophilia ist bereits von Natur aus gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika resistent. Wichtige unspezifische Resistenzmechanismen sind die geringe Permeabilität der äußeren Membran sowie Effluxpumpen. Zudem werden Aminoglykosid-modifizierende Enzyme und zwei chromosomal-kodierte induzierbare Betalaktamasen (L1 und L2) gebildet. L1 vermag u.a. Carbapeneme [z.B. Imipenem (ZIENAM), Meropenem (MERONEM)] zu hydrolysieren, während L2 für die Resistenz gegen Cefepim (MAXIPIME) und Aztreonam (AZACTAM) verantwortlich ist.

Therapie: Als Mittel der Wahl wird Cotrimoxazol (BACTRIM u.a.) empfohlen. In vitro sind oft auch Ticarcillin/Clavulansäure (in Deutschland nicht im Handel), Moxifloxacin (AVALOX), Minocyclin (UDIMA u.a.), sowie Tigecyclin (TYGACIL) wirksam. Sensibilität gegen Ceftazidim (FORTUM u.a.) findet sich bei ca. einem Drittel der Isolate.

konnte im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit der postherpetischen Schmerzen signifikant reduziert werden. Leider ist mit der Einführung des entsprechenden Impfstoffes in Europa erst im nächsten Jahr zu rechnen.

1. DWORKIN, R.H. et al.
Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 1): S1 - S26
2. GAUTHIER, A. et al.
Epidemiol Infect 2008; (online)
3. HICKS, L.D. et al.
Arch Dermatol 2008; 144: 603 - 608
4. MEHTA, S.K. et al.
J Infect Dis 2008; 197: 654 - 657
5. LOPEZ, A.S. et al.
J Infect Dis 2008; 197: 646 - 653
6. OXMAN, M.N. et al.
N Engl J Med 2005; 352: 2271 - 2284
7. CDC, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)
MMWR 2008; 57: 1-30 (15. Mai 2008, online: www.cdc.gov/mmwr)

Valaciclovir zur Behandlung des Herpes zoster bei immunsupprimierten Patienten

Valaciclovir (VALTREX) ist ein „Prodrug“ für Aciclovir (ZOVIRAX u.a.): durch Ver-

esterung mit der Aminosäure Valin wurde die Bioverfügbarkeit von Aciclovir deutlich erhöht. In einer Doppelblindstudie bei immunkompetenten Patienten mit Herpes zoster konnte bereits früher gezeigt werden, dass die optimierten pharmakokinetischen Eigenschaften mit etwas besseren therapeutischen Ergebnissen verbunden waren.¹ Bei immunsupprimierten Patienten wurde die Wirksamkeit von Valaciclovir bis heute nicht untersucht, obwohl gezeigt werden konnte, dass durch intravenöse oder hoch dosierte orale Gabe von Aciclovir der Verlauf der Erkrankung beeinflusst werden kann. Die Plasmakonzentrationen von Aciclovir, die nach Einnahme von 2 g Valaciclovir erreicht werden, liegen im Bereich der Konzentrationen, wie sie nach intravenöser Gabe von 10 mg Aciclovir/kg Körpergewicht gemessen werden.

In einer aktuellen Doppelblindstudie wurde überprüft, ob durch orale Behandlung von immunsupprimierten Patienten mit Valaciclovir bei Herpes zoster eine ausreichende therapeutische Wirkung erreicht wird. Es wurde ein direkter Vergleich zwischen zwei oralen Dosierungen des Virustatikums durchgeführt: die insgesamt 87 Patienten erhielten entweder dreimal täglich 1,0 g oder dreimal täglich 2,0 g oral. In allen Fällen wurde die Behandlung innerhalb von

maximal 72 Stunden begonnen, bei den meisten Teilnehmern sogar innerhalb von 48 Stunden. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten lag eine Krebserkrankung vor, etwa 20% der Studienteilnehmer waren HIV-infiziert und bei den anderen lagen verschiedene andere Gründe für eine Immunsuppression vor.

In beiden Gruppen kam es nach acht Tagen zu einer kompletten Verkrustung des Ausschlags. Tendenziell besserten sich bei den Patienten mit der hohen Dosierung die Zoster-assoziierten Schmerzen etwas rascher als in der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Auch das Ausmaß der Schmerzen unterschied sich in beiden Gruppen nicht: etwa 70% der Patienten in beiden Gruppen beurteilten ihre Schmerzen als leicht bis mittelschwer, jeweils 13% gaben starke bis sehr starke Schmerzen an. Die Verträglichkeit des Arzneimittels war in beiden Gruppen etwa gleich; bei 13% bzw. 14% der Patienten traten unerwünschte Symptome auf, die als Arzneimittel-verursacht angesehen wurden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Valaciclovir (VALTREX) erwies sich bei im-

munsupprimierten Patienten als wirksam bei Herpes zoster. Im direkten Vergleich zweier Dosierungen wurde deutlich, dass eine Dosierung von dreimal täglich 2,0 g offenbar nicht zu besseren Therapieergebnissen führt, als die Behandlung mit dreimal täglich 1,0 g. Die niedrigere Dosierung kann daher auch bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen, empfohlen werden.

1. BEUTNER, K. R.
Antimicrob Agents Chemother 1995;
39: 1546 - 1553
2. ARORA, A. et al.
J Infect Dis 2008; 197: 1289 - 1295

Pharmakokinetik von Aciclovir und Valaciclovir bei Kindern im direkten Vergleich

Zur Therapie disseminierter Varizellen oder eines Herpes zoster bei Kindern mit Immunsuppression wird Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) intravenös verabreicht, weil die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes nur im Bereich von 10 - 20 % liegt. Als mögliche Alternative kommt das Prodrug Valaciclovir (VALTREX) in Frage, aus dem bei der Resorption der Wirkstoff Aciclovir freigesetzt wird. Obwohl Valaciclovir zunehmend häufig auch bei schwerkranken Kindern angewandt wird, liegen Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Substanz bei Kindern mit Immunsuppression nicht vor. In einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum wurde daher eine vergleichende Studie zur Kinetik von Aciclovir nach intravenöser Gabe und nach oraler Gabe von Valaciclovir durchgeführt. Die Patienten waren überwiegend an einer Leukämie erkrankt.

Bei 32 Kindern und Jugendlichen mit einem Lebensalter von drei bis 18 Jahren (Median: neun Jahre) wurde zunächst die Kinetik nach oraler Gabe von Valaciclovir in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht bestimmt. Die Spitzenkonzentration lag bei $18,8 \pm 7 \mu\text{mol/l}$ und wurde nach etwa zwei Stunden erreicht. Als Maß für die Gesamtexposition wurde für die AUC („area under the curve“) bei den Kindern zwischen sechs und 12 Jahren ein Mittelwert von $4,106 \mu\text{mol/l} \times \text{min}$ berechnet. Bei jüngeren Kindern war dieser Wert niedriger ($2,925 \mu\text{mol/l} \times \text{min}$), bei älteren Patienten dagegen höher ($4,707 \mu\text{mol/l} \times \text{min}$), was mit Unterschieden in der Eliminationsgeschwindigkeit erklärt werden kann. Die Clearance nahm in den drei Altersgruppen von 16 ml/min/kg über $10,4 \text{ ml/min/kg}$ bis zu $9,1 \text{ ml/min/kg}$ mit zunehmendem Lebensalter ab.

Bei 11 Patienten konnte ein individueller Vergleich der kinetischen Daten nach Gabe von Valaciclovir in einer mittleren Dosie-

rung von $14,4 \text{ mg/kg}$ mit den Ergebnissen nach einstündiger intravenöser Infusion von Aciclovir (Dosis: $9,2 \text{ mg/kg}$) durchgeführt werden. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir aus der Prodrug-Zubereitung wurde im Mittel mit 64 % bestimmt (Bereich: 40 bis 87 %). Die mittleren AUC-Werte wurden nach oraler Gabe mit $4,294 \pm 1,635$ und nach intravenöser Infusion mit $6,446 \pm 4,110 \mu\text{mol/l} \times \text{min}$ berechnet.

Valaciclovir erwies sich in dieser Studie als gut verträglich, bei etwa jedem zehnten Kind traten jedoch Übelkeit und Erbrechen auf. Bei drei Kindern bestand ein Herpes zoster, eines dieser Kinder zeigte keine Besserung der Symptomatik und wurde anschließend mit Aciclovir i.v. behandelt; bei den beiden anderen waren die Läsionen nach neun Tagen verkrustet und Valaciclovir wurde abgesetzt.

ZUSAMMENFASSUNG: Angesichts der guten Bioverfügbarkeit von Valaciclovir (VALTREX) kommt das Präparat als Alternative zur intravenösen Therapie mit Aciclovir auch bei Kindern mit Immunsuppression in Frage.

BOMGAARS, L. et al
Pediatr Blood Cancer 2008; (online)

Neueinführung

Atripla - einmal täglich eine Tablette zur antiretroviralen Kombinationstherapie

Die antiretrovirale Therapie ist immer eine Kombinationstherapie. Da das HI-Virus rasch resistent wird, müssen stets Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen mit einander kombiniert werden. Da einige Wirkstoffe nur in relativ geringer Menge pro Tablette oder Kapsel vorliegen und die Wirkdauer für eine einmal tägliche Gabe nicht ausreichend lang ist, müssen die Patienten häufig mehr als ein Dutzend Tabletten täglich einnehmen. Dies ist lange beklagt worden, denn unter dem Aspekt der Patienten-Compliance bzw. Adhärenz,

die bei der antiretroviralen Therapie ganz besonders bedeutsam ist, wäre die einmal tägliche Einnahme nur einer Tablette wünschenswert. Dieses schon lange verfolgte Ziel ist nun erreicht worden.

In der Filmtablette ATRIPLA werden drei in der HIV-Therapie bewährte Hemmstoffe der reversen Transkriptase aus verschiedenen Substanzgruppen mit einander kombiniert: der nicht-nukleosidale Hemmstoff Efavirenz (SUSTIVA, 600 mg), das nukleosidale Emtricitabin (EMTRIVA, 200 mg) und das nukleotidale Tenofovir (VIREAD, 300 mg). Das Kombinationspräparat wurde von den Firmen Bristol-Myers Squibb und Gilead gemeinsam entwickelt.¹

Von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA wurde die Zulassung im Dezember 2007 zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen erteilt. Damit stehen nun insgesamt fünf Kombinationspräparate mit verschiedenen Wirkstoffen in antiviral ausreichender Dosierung zur Verfügung und gestatten eine Vereinfachung der Therapie (s. Tabelle). Zusätzlich wird mit KALETRA ein weiteres Kombinationspräparat angeboten, in dem niedrig dosiertes Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik von Lopinavir kombiniert wird.

ATRIPLA wurde in einer 48-wöchigen Studie an 244 HIV-positiven Erwachsenen getestet. Bei 84 % der Teilnehmer wurde das Virus unter einen Wert von 400 Kopien / ml Blut reduziert, gleichzeitig stieg die Zahl der CD4-Helferzellen. Die Wirkungen waren deutlicher ausgeprägt als in der Vergleichsgruppe, die neben Efavirenz mit einer Kombination aus Zidovudin und Lamivudin (= COMBIVIR) behandelt worden war.

Über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der drei Bestandteile aus der ATRIPLA-Tablette liegen inzwischen nicht nur die Resultate der 48-wöchigen Behandlung sondern auch die Ergebnisse einer langfristigen Therapie vor.^{2,3} Auch zu diesem Zeitpunkt bestätigte sich die überlegene Wirksamkeit

Kombinationspräparate zur antiretroviralen Therapie

Handelsname	Wirkstoffe		
A) Zweimal tägliche Gabe			
COMBIVIR	Lamivudin	Zidovudin	
TRIZIVIR	Lamivudin	Zidovudin	Abacavir
B) Einmal tägliche Gabe			
KIVEXA	Lamivudin	Abacavir	
TRUVADA	Emtricitabin	Tenofovir	
ATRIPLA	Emtricitabin	Tenofovir	Efavirenz

Hinweis: Kurzbeschreibungen zu allen Wirkstoffen stehen auf der Internetseite dieser Zeitschrift www.zct-berlin.de zur Verfügung.

des Prüfpräparates: bei 71 % der Patienten konnte die Viruslast unter 400 Kopien/ml gesenkt werden, in der Vergleichsgruppe war dies nur in 58 % der Fall. Auch unter den Aspekten der Resistenzentwicklung und der Abbruchrate war die ATRIPLA-Kombination überlegen. In dieser Gruppe wurde die Therapie von 5 % der Patienten abgebrochen, gegenüber 11 % in der Vergleichsgruppe.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit ATRIPLA steht erstmals ein Präparat zur anti-retroviralen Therapie zur Verfügung, das nur einmal täglich in Form einer Filmtablette eingenommen werden muss. In dem Kombinationspräparat werden drei in der HIV-Therapie bewährte Hemmstoffe der reversen Transkriptase miteinander kombiniert: Efavirenz (SUSTIVA, 600 mg), Emtricitabin (EMTRIVA, 200 mg) und Tenofovir (VIREAD, 300 mg). Eine Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikamentes bei Patienten, die über fast drei Jahre behandelt worden waren, zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe unter beiden Aspekten überlegene Eigenschaften.

1. ATRIPLA Full Prescribing Information, www.atripla.com
2. GALLANT, J.E. et al. N Engl J Med 2006; 354: 251 - 260
3. ARRIBAS, J. R. et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47: 74 - 78

Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen in Deutschland

Exakte Daten zur jährlichen Häufigkeit von nosokomialen Infektionen, zur Anzahl der Todesfälle und zur Inzidenz derartiger Infektionen, z.B. verursacht durch MRSA, fehlen in Deutschland. Auf der Basis der Daten des statistischen Jahrbuchs 2006, der Nationalen Prävalenzstudie NIDEP I, des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und einer Untersuchung zur kausalen Letalität auf der Grundlage der NIDEP II-Studie wurden Schätzungen zur Häufigkeit der zuvor genannten Parameter vorgenommen. Nach dem statistischen Jahrbuch wurden in Deutschland im Jahr 2006 16,8 Mio. Patienten in deutschen Krankenhäusern behandelt. Eine erste grobe Abschätzung, basierend auf der nationalen Querschnittstudie NIDEP I ermittelte eine Punkt-Prävalenz der nosokomialen Infektionen von 3,5 %. Damit konnte die Anzahl von nosokomialen Infektionen mit etwa 370.000 im Jahre 2006 berechnet werden. Allerdings kommt

eine Hochrechnung auf der Basis des KISS-Systems zu einer höheren Zahl von 550.000. Diese Zahl gliedert sich wiederum auf in geschätzte 155.000 Harnwegsinfektionen, 225.000 postoperative Wundinfektionen, 80.000 untere Atemwegsinfektionen (davon 60.000 Pneumonien), 20.000 primäre Sepsisfälle und ca. 13 %, d.h. 70.000, andere Infektionsfälle. Eine Schätzung zur jährlichen Inzidenz der nosokomialen MRSA-Infektionen resultierte in etwa 14.000 Fällen. Eine Schätzung zur Letalität kommt auf 10.000 bis 15.000 Patienten jährlich, die in Deutschland aufgrund von nosokomialen Infektionen versterben. Diese Zahlen aus Deutschland sind mit anderen westeuropäischen Ländern durchaus vergleichbar; das europäische Center for Prevention and Disease Control (ECDC) schätzt für Europa jährlich etwa 3 Millionen Patienten mit nosokomialen Infektionen und etwa 50.000 Todesfälle als Konsequenz dieser Infektionen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nosokomiale Infektionen haben eine große Bedeutung für die Krankenhäuser in Deutschland. Aufgrund der mit ihrem Auftreten resultierenden längeren Verweildauer sind sie ein erheblicher Kostenfaktor und können auch in nicht unerheblichem Maße zum Tode führen. Geeignete Präventionsmaßnahmen haben deshalb unverändert eine hohe Priorität.

GASTMEIER, P., GEFFERS C.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008;
133: 1111 - 1115

Ampicillin/Sulbactam versus Polymyxin bei Carbapenem-resistenten Acinetobacter-Infektionen

Acinetobacter-Spezies verursachen nosokomiale Pneumonien, Sepsis, komplizierte Harnwegsinfektionen und sekundäre Meningitiden. In den letzten Jahren ist es weltweit auf Intensivstationen zu einem deutlichen Anstieg der Resistenz von Acinetobacter-Stämmen gekommen; in letzter Zeit wird insbesondere über eine zunehmende Resistenz gegenüber Carbapenemen berichtet. Bei derartigen Infektionen wird neuerdings vermehrt mit Polymyxinen (in Deutschland zur i.v. Therapie nicht im Handel) behandelt, was jedoch mit Unverträglichkeitsreaktionen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und neuromuskulärer Blockade verbunden sein kann. Eine Alternative in der Behandlung ist die Kombination aus Ampicillin mit Sulbactam (UNACID), wobei das Sulbactam in vitro eine hohe Aktivität gegenüber Acinetobacter aufweist. In einer retrospektiven Analyse von nosokomialen Infektionen durch Carbapenem-resistente Acinetobacter-Spezies

aus den Jahren 1996 bis 2004 aus Brasilien wurde ein Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Polymyxinen versus Ampicillin/Sulbactam vorgenommen. 82 Patienten wurden mit Polymyxinen behandelt, 85 mit Ampicillin/Sulbactam. Das mittlere Lebensalter lag zwischen 63 und 74 Jahren und der mittlere APACHE II-Score lag bei 16.

87 % bzw. 74 % der Patienten mit überwiegend schweren Grunderkrankungen wurden beatmet. Fast die Hälfte der Patienten hatten septische Infektionen, ein knappes Drittel nosokomiale Pneumonien und ein Fünftel der Infektionen bezogen sich auf postoperative infektiöse Komplikationen. Über 60 % der Keime wurden aus Blutkulturen isoliert, gut 20 % wurden mittels bronchoalveolärer Lavage und bis zu 13 % mittels Lumbalpunktion gewonnen. 50 % der Patienten unter Polymyxinen verstarben während der Behandlung, dagegen nur 33 % unter der Ampicillin/Sulbactam-Therapie. Eine multiple Regressionsanalyse ergab als unabhängige prognostische Faktoren für einen tödlichen Verlauf während der Behandlung einen hohen APACHE II-Score, einen septischen Schock, die zeitliche Verzögerung der antibiotischen Therapie, ein Nierenversagen und die Behandlung mit Polymyxin. In der Multivarianzanalyse bezüglich eines tödlichen Verlaufs während des Krankenhausaufenthalts waren ein hohes Alter, ein septischer Schock und ein hoher APACHE II-Score signifikante Risikofaktoren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Infektionen durch resistente Acinetobacter-Spezies sind mit einer hohen Letalität verbunden. In dieser retrospektiven Vergleichsanalyse erwies sich die Kombination aus Ampicillin mit Sulbactam (UNACID) als signifikant wirksamer bezüglich des klinischen Behandlungserfolges als die Vergleichstherapie mit Polymyxinen (in Deutschland nicht im Handel).

OLIVEIRA, M.S. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1369 - 1375

C. difficile-Infektionen

Meldepflicht für C. difficile-Infektionen in Deutschland

In den vergangenen Jahren wurde in den USA und Europa einschließlich Deutschland wiederholt über eine zunehmende Morbidität und Mortalität der Infektionen mit *Clostridium difficile* berichtet. Die Erkrankung nimmt hauptsächlich bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres zu. Etwa

zeitgleich wurde auch ein neuer Stamm von *C. difficile* Ribotyp O27 beschrieben, der durch eine außergewöhnlich hohe Toxinproduktion und hohe Virulenz charakterisiert ist. Dieser Stamm hat bereits sowohl in Nordamerika als auch in mehreren europäischen Ländern große nosokomiale Ausbrüche mit einem hohen Anteil besonders schwerer Krankheitsverläufe verursacht. Der erste bekannte Fall einer *C. difficile*-Infektion Ribotyp O27 in Deutschland trat im April 2007 auf. Um die Virulenzfaktoren des Erregers und deren Einfluss auf den klinischen Verlauf besser zu charakterisieren, sind Anstrengungen zur regelmäßigeren molekularen Typisierung der Stämme erforderlich. Inwieweit der Ribotyp O27, aber auch andere vergleichsweise häufig auftretende Ribotypen, tatsächlich epidemisch virulente Hospitalstämme darstellen, muss erst durch weitere Arbeiten geklärt werden.^{1,2}

Die Abbildung zeigt die jährliche Anzahl der ICD-10 kodierten Entlassungsdiagnose A04.7 („Enterokolitis durch *C. difficile*“) pro 100.000 in Deutschland vollstationär versorgter Patienten für den Zeitraum 2000 bis 2006. Gegenüber 2004 hat sich die Inzidenz von CDAD im Jahr 2006 mehr als verdoppelt. Inwieweit dies auf einen tatsächlichen Anstieg der Erkrankung zurückzuführen oder zum Beispiel durch Änderungen im Kodierverhalten nach Einführung von DRGs bedingt ist, kann nicht sicher beurteilt werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sich der Trend einer zunehmenden Häufigkeit von CDAD aus den Jahren 2000 bis 2004 auch in den folgenden Jahren fortgesetzt hat. Angesichts dieser Entwicklung sollten alle Hygienemaßnahmen zur Prävention von CDAD konsequent umgesetzt werden.

Um angemessene Präventions- und Kontrollmaßnahmen zu ermöglichen und Da-

ten zur Ausbreitungsdynamik und klinischen Relevanz neu auftretender Erregervarianten zu erhalten, wurde eine Meldepflicht für schwer verlaufende Infektionen mit *C. difficile* eingeführt.

Danach sind dem Gesundheitsamt zu melden:

Patienten mit pseudomembranöser Kolitis oder Patienten mit Durchfall oder toxischem Megakolon mit *C. difficile*-Toxin nachweis (A und/oder B) oder Nachweis toxinbildender *C. difficile* mit einer anderen Methode, die mindestens eines der vier Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllen:

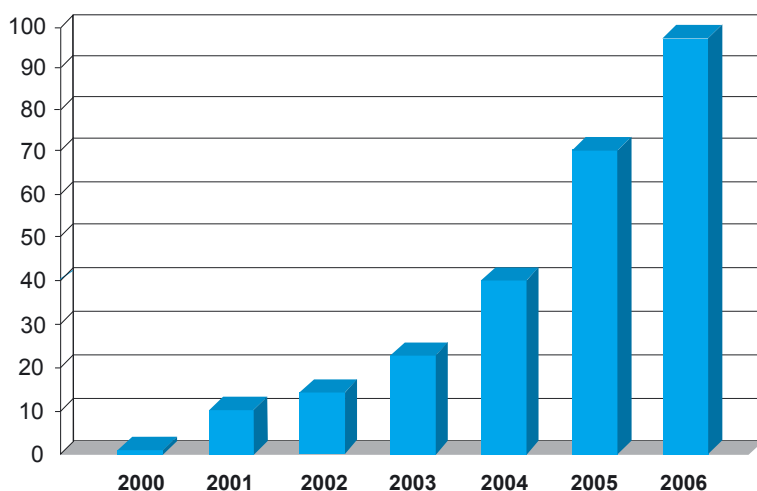
1. Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion,
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAD oder ihrer Komplikationen,
3. chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis,
4. Tod innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung und CDAD als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

und/oder

Nachweis des Ribotyps O27.

ZUSAMMENFASSUNG: Der in den letzten Jahren zu beobachtende Anstieg der Morbidität und Mortalität bei Infektionen mit *C. difficile* erfordert zunehmende Aufmerksamkeit. Um Planung und Evaluierung von angemessenen Präventions- und Kontrollmaßnahmen zu ermöglichen, Ausbruchsgeschehen frühzeitig zu erfassen und Daten zur Ausbreitungsdynamik und klinischen Relevanz neu auftretender Erregervarianten zu erhalten, wurde in Deutschland eine Meldepflicht für schwer verlaufende Infektionen mit *C. difficile* eingeführt.

1. Robert Koch-Institut
EPIDEM BULL 2008, Nr. 15, S. 117-119 (online)



Anzahl der Erkrankungen an *Clostridium-difficile*-assoziiertes Diarrhö (CDAD) pro 100.000 vollstationär versorgter Patienten
Daten des statistischen Bundesamtes (2000-2006)

Quelle: Robert Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 2008, Nr. 15, S. 119

2. www.rki.de > Infektionsschutz > Krankenhaus-hygiene > Informationen zu ausgewählten Erregern > *Clostridium difficile*.

Harnwegsinfektionen

Trimethoprim bei Harnwegsinfektionen durch Enterokokken?

Enterokokken sind als Erreger bei Harnwegsinfektionen alleine oder als Mischinfektion häufig nachzuweisen. Während *Enterococcus faecalis* häufig noch empfindlich ist gegenüber Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) sowie häufig auch gegenüber Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.), ist *E. faecium* zumeist komplett resistent gegenüber sämtlichen oral einzusetzenden Antibiotika. Linezolid (ZYVOXID) stellt hierbei eine Ausnahme dar, ist jedoch wegen der hohen Kosten selten Mittel der Wahl. Der Mangel an oralen Therapeutika zur Behandlung von Enterokokken-Infektionen hat zu einem erneuten Interesse an Trimethoprim (INFECTOTRIMET u.a.) geführt. In vitro sind zahlreiche Enterokokken noch empfindlich gegenüber Trimethoprim, allerdings nur in Testsystemen ohne Folate. Der Einsatz von Trimethoprim in der klinischen Behandlung von Enterokokken-bedingten Harnwegsinfektionen ist allerdings umstritten, da Enterokokken die Fähigkeit haben, exogene Folate intrazellulär aufzunehmen. Während die minimalen Hemmwerte von Trimethoprim in Mueller-Hinton Bouillon (MHB) sich zwischen 0,02 und 0,63 mg/l bewegen, steigen sie im Urin auf Werte zwischen 2 und 100 mg/l an. Die Wirksamkeit von Trimethoprim wird massiv beeinflusst durch die Gegenwart von Folaten sowie auch von der Osmolarität und Azidität des Urins. Es ist daher sehr schwierig, den prädiktiven Wert einer in vitro durchgeführten Empfindlichkeitstestung für die therapeutische Wirkung vorherzusagen. Tiermodelle und auch Berichte über klinische Misserfolge bei in vitro sensiblen *E. faecalis*-Stämmen deuteten auf den mangelnden klinischen Erfolg von Trimethoprim bei systemischen Infektionen hin. Allerdings ist im Urin mit einer wesentlich höheren Trimethoprimkonzentration zu rechnen, so dass durchaus therapeutische Erfolge verzeichnet werden können. Es existieren jedoch nur wenige klinische Studien mit insgesamt weniger als 40 Patienten, wobei auch keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, so dass eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist. Als Ergebnis einer europäischen Konferenz zu den Hemmwerten von Trimethoprim gegenüber Enterokokken wurde letztlich beschlossen, dass sämtliche in vitro-Testergebnisse als intermediär sensibel bezeichnet werden

sollen und bei einem in vitro-Hemmwert von > 1 mg/l mit einem resistenten Keim zu rechnen ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es herrscht offensichtlich eine Diskrepanz zwischen den in vitro günstig niedrigen Hemmwerten von Trimethoprim (INFECTOTRIMET) gegenüber Enterokokken im Vergleich zu den nicht überzeugenden klinischen Erfolgsraten bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen durch Enterokokken. Da gute klinische kontrollierte Studien fehlen, sollte eine Trimethoprim-Therapie bei derartigen Infektionen nur dann durchgeführt werden, wenn keine anderen Alternativen zur Verfügung stehen.

WISELL, K.T. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 35 - 40

E. coli-Resistenz während ambulanter Antibiotika-Therapie

Während jeder Antibiotikatherapie kommt es zu einem Selektionsdruck in der normalen Darmflora in Richtung auf resistente Erreger. Wie intensiv diese Resistenzentwicklung ist und welcher Dynamik sie unterliegt, ist allerdings noch wenig bekannt. Deutsche Forscher untersuchten bei 541 Patienten im Lebensalter über 40 Jahre vor, während und nach einer ambulanten Antibiotikatherapie die Resistenz von E. coli im Stuhl über einen Zeitraum von September 2003 bis September 2004. E. coli wurde bei 343 (63 %) der Patienten vor der Antibiotikagabe, bei 275 (51 %) während und bei 307 (58 %) nach Abschluss der Behandlung kultiviert. Vor der Therapie waren 25 % der E. coli-Isolate resistent gegenüber Ampicillin (BINOTAL u.a.), 20 % gegenüber Doxycyclin (zahlreiche Präparate) und 8 % gegenüber Cotrimoxazol (zahlreiche Präparate). Ein bis zwei Prozent der Isolate waren resistent gegenüber Cephalosporinen, Gentamicin (REFOBACIN u.a.) sowie Levofloxacin (TAVANIC). Während der Behandlung mit Betalaktamantibiotika wurde eine Resistenzentwicklung gegenüber Ampicillin, Cefuroxim (zahlreiche Präparate), Doxycyclin und Nalidixinsäure bei 38 %, 7 %, 31 % und 10 % der Isolate beobachtet. Gleichfalls stieg die Resistenz gegenüber Ampicillin und Doxycyclin während einer Behandlung mit Doxycyclin auf 42 % und 48 % an. Während der Behandlung mit einem Fluorchinolon bewegten sich die Resistenzraten gegenüber Ampicillin und Fluorchinolonen ebenfalls nach oben und erreichten 22 % für Levofloxacin und Nalidixinsäure. Erhebliche Kreuzresistenzen unter allen untersuchten Antibiotikaklassen wurden während der Behandlung mit allen Antibiotika registriert. Insbesondere die Resistenzen gegenüber Ampicillin, Doxycyclin, Cotrimo-

xazol stiegen signifikant an, auch bei kurzen Behandlungsdauern zwischen zwei und sieben Tagen. Nach Beendigung der Therapie reduzierten sich die Resistenzraten innerhalb von zwei bis vier Wochen und kehrten zur Ausgangsresistenzlage vor der Therapie zurück.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorgelegten Daten weisen nachdrücklich darauf hin, dass jede Antibiotikatherapie mit einer Resistenzentwicklung von dominierenden Darmbakterien wie E. coli verbunden ist. Zwar kommt es nach Abschluss der Therapie innerhalb von wenigen Wochen wieder zu einer Rückkehr zur Ausgangssituation, jedoch ist zu befürchten, dass resistente Klone in niedriger Keimzahl weiterhin existieren.

RAUM, E. et al.
Clin Microbiol Infect 2008; 14: 41 - 44

Resistenz

Vancomycin-resistente Enterokokken in Deutschland

Enterokokken sind Teil der normalen Darmflora von Mensch und Tier, sie können aber auch insbesondere bei immunsupprimierten Patienten Wund- und Harnwegsinfektionen, Peritonitiden, intraabdominelle Abszesse und schwere Infektionen, wie z.B. Sepsis oder Endokarditis hervorrufen. Unter den in deutschen Krankenhäusern auftretenden nosokomialen Infektionen nehmen sie in der Ätiologie mit 12 % Platz drei der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen ein. Von den über 35 bekannten Enterokokkenspezies haben Enterococcus faecalis und E. faecium die größte klinische Bedeutung. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) traten erstmals 1986 zeitgleich in Kliniken in Frankreich und Großbritannien auf. Heute sind VRE weltweit in Krankenhäusern verbreitet, wenn auch mit differierenden Häufigkeiten. Innerhalb der klinisch bedeutsamen transferablen Glykopeptid-Resistenztypen unterscheidet man zwischen dem VanA- und VanB-Typ. [VanA: Kreuzresistenz zwischen Vancomycin und Teicoplanin; VanB: Vancomycin-Resistenz bei gleichzeitiger Teicoplanin-Empfindlichkeit.] Innerhalb dieser beiden Resistenztypen dominiert bei nosokomialen Enterokokken-Isolaten nach wie vor VanA, der – ebenso wie VanB – vorwiegend bei E. faecium vorkommt. Seit Mitte 2003/Anfang 2004 ist ein häufiges Auftreten von VRE (VanA- und VanB-Isolate) in deutschen Krankenhäusern zu beobachten. In der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wurde 2004 in 13,5 % eine Vancomycin-Resistenz bei E. faecium fest-

gestellt, aber nur eine 0,8 % betragende Vancomycin-Resistenz bei E. faecalis. In einem anderen Surveillance-Projekt (GENARS) konnte eine Glykopeptid-Resistenz von E. faecium im ersten Halbjahr 2006 von 11,1 % beobachtet werden.

In Süddeutschland wurden aus einem Heidelberger Labor besonders im letzten Erfassungsjahr 2007 in 28 % Vancomycin-resistente E. faecium-Isolate berichtet, gegenüber Teicoplanin waren diese Spezies in 13 % resistent. Demgegenüber waren an der Berliner Charité im Jahre 2006 nur 2 % der E. faecium-Isolate Vancomycin-resistent und bei E. faecalis wurden keine Resistenzen gegen Vancomycin oder Teicoplanin nachgewiesen. Die Ursachen dieser bemerkenswerten Unterschiede der Glykopeptidresistenz-Häufigkeiten zwischen der Berliner Charité und den Krankenhäusern in Süddeutschland lagen offenbar im gehäuftem Auftreten Krankenhaus-adaptierter epidemischer CC17-E. faecium-Stämme.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Vergleich zu anderen europäischen und nordamerikanischen Daten kann die deutsche Situation bezüglich VRE noch als relativ günstig beurteilt werden. Allerdings sollten offensichtlich epidemische Ausbrüche spezieller Krankenhaus-adaptierter E. faecium-Stämme Anlass sein, den verfügbaren Präventionsmaßnahmen für derartige Infektionen vermehrt Aufmerksamkeit zu geben und auch eine rationale, zurückhaltende Glykopeptidtherapie zu betreiben.

RKI
Epidemiol Bulletin 2008; 23: 179 - 189

Zunehmende Telithromycin-Resistenz von Streptococcus pyogenes

Makrolid-Antibiotika werden als Alternative bei Penicillin-allergischen Patienten mit Streptococcus pyogenes-Infektionen eingesetzt. Allerdings wird weltweit eine zunehmende Resistenz dieser Streptokokken gegenüber Makroliden beobachtet; die Mehrzahl der S. pyogenes-Stämme mit einer Makrolid-Resistenz verfügen über das erm-Gen, welches über die Methylierung der ribosomalen RNA Resistenz verursacht; der andere Resistenzmechanismus läuft über das mef-Gen, welches zu einer Ausschleusung des Antibiotikums beiträgt. Ketolide, wie Telithromycin (KETEK), sind aktiv gegenüber Makrolid-resistenten Pneumokokken, verfügen aber nur über eine variable Effektivität gegen S. pyogenes. In der vorliegenden Studie wurde analysiert, welche Makrolid- und Ketolid-Resistenzen gegenüber S. pyogenes-Stämmen aus Europa vorliegen. Im Jahre 2002

bis 2003 wurden insgesamt 2165 Stämme untersucht, zwischen 2004 und 2005 insgesamt 2333. Die Streptokokken stammten aus 15 europäischen Ländern einschließlich Deutschland. Die Resistenzbestimmung gegenüber Telithromycin und Erythromycin erfolgte mit der Mikrodilutionsmethode. Es ergab sich eine Erythromycin-Resistenzrate im letzten Jahr der Untersuchung (2004/2005) von 11,6 %, die sich zum Vergleichsjahr 2002 bis 2003 mit 10,4 % kaum verändert hatte. Die Telithromycin-Resistenz stieg von 1,8 % im Jahr 2002/2003 auf 5,2 % zwei bzw. drei Jahre später an. In den westeuropäischen Ländern konnte eine enge Korrelation zwischen der Telithromycin- und Erythromycin-Resistenz mit dem Verbrauch von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) sowie auch mit dem gesamten Einsatz von Makroliden/Lincosamiden nachgewiesen werden. Für die osteuropäischen Länder konnte ein derartiger Zusammenhang zum Antibiotika-Verbrauch nicht beobachtet werden. Bei 155 von 162 untersuchten Telithromycin-resistenten Isolaten konnte das erm-Gen nachgewiesen werden. In Deutschland lag bei 157 bzw. 170 isolierten Stämmen die Erythromycin-Resistenz weitgehend konstant bei 7 % bzw. 7,1 % in den beiden untersuchten Jahren; die Telithromycin-Resistenz stieg von 0,6 % auf 1,8 % an.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es wurde ein deutlicher Resistenzanstieg von *S. pyogenes* gegenüber Telithromycin (KETEK) in Europa in den Jahren 2004/2005 im Vergleich zu den Jahren 2002 bis 2003 nachgewiesen. Offensichtlich bestand ein enger Zusammenhang zwischen dem Verbrauch an Makrolidantibiotika und dem Anstieg der Ketolid-Resistenz.

RICHTER, S.S. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 61: 603 - 611

Grenzwerte für Cefepim in den USA offenbar zu hoch

Die Festlegung von Grenzkonzentrationen eines Antibiotikums, mit denen zuverlässig zwischen empfindlichen und resistenten Erregern unterschieden werden kann, ist schwierig und oftmals Gegenstand langwieriger Diskussionen. Gelegentlich ist es notwendig, bestehende Grenzwerte kritisch zu hinterfragen und gegebenenfalls neu festzusetzen. Häufig bestehen unterschiedliche Grenzwerte in verschiedenen Ländern, weil die jeweils zuständigen Kommissionen oder Gremien die Bedeutung der zugrunde liegenden mikrobiologischen, pharmakokinetischen und klinischen Daten unterschiedlich einschätzen. Eine derartige Situation besteht bei den Grenzwerten für

die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Cefepim (MAXIPIME) gegen Enterobacteriaceae und andere gramnegative Erreger. Gegenwärtig werden in den USA Erreger mit einem MHK-Wert von 8 mg/l oder niedriger als empfindlich eingestuft. Im Gegensatz dazu wurde in Europa durch EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegt, dass nur Enterobakterien, die bei 1 mg/l oder weniger gehemmt werden, als empfindlich anzusehen sind. Stämme von *P. aeruginosa* gelten nach amerikanischen Regeln ab 32 mg/l als resistent, in Europa werden diese Stämme bereits bei Werten über 8 mg/l als resistent bezeichnet.

In einer retrospektiven Analyse wurden in einem US-amerikanischen Krankenhaus die Daten von etwa 200 Patienten mit einer gramnegativen Bakteriämie ausgewertet. Alle waren primär mit Cefepim in einer Dosierung von zweimal täglich 1 bis 2 g intravenös behandelt worden, wenn nicht eine Anpassung der Dosierung wegen einer Nierenfunktionsstörung notwendig war. Unter den 204 isolierten Erregern hatten 34 einen MHK-Wert von 8 mg/l oder höher, darunter waren 24 *P. aeruginosa*-Isolate. Das Risiko für einen tödlichen Verlauf der Infektion war bei Patienten mit einem wenig empfindlichen bzw. resistenten gramnegativen Erreger (MHK: 8 mg/l oder höher) etwa doppelt so hoch, wie bei den Patienten, deren Erreger bereits bei Konzentrationen von weniger als 8 mg/l gehemmt wurden (Letalität: 54,8 % vs. 24,1 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Konzentration von 8 mg/l ist offenbar zu hoch, um zwischen gramnegativen Erregern zu unterscheiden, die gegen Cefepim (MAXIPIME) als „empfindlich“ oder „resistent“ eingestuft werden. Bei der üblichen Dosierung ist der europäische Grenzwert von 1 mg/l als geeigneter anzusehen.

BHAT, S. V. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2007;
51: 4390 - 4395

FDA – Veränderung der Grenzwerte für Penicillin G und Vancomycin

Im April 2008 kündigte die Food and Drug Administration (FDA) in den USA eine Veränderung der Hemmwerte (Breakpoints) für Penicillin in der Behandlung der Pneumokokken-Pneumonie an. Die minimale Hemmkonzentration für empfindliche Keime wurde von 0,06 auf ≤ 2 mg/l angehoben, der intermediäre Bereich liegt jetzt bei 4 mg/l und resistente Keime werden bei ≥ 8 mg/l angenommen. Von Bedeutung ist dabei, dass die Hemmwerte für

Pneumokokken, als Verursacher einer Meningitis, unverändert bleiben bei 0,06 mg/l. Diese Veränderungen wurden auf der Basis von klinischen Daten in den letzten Jahren vorgenommen, in denen eine Wirksamkeit des Penicillins auch bei Pneumokokken-Pneumonien mit MHK-Werten von 1 bis 2 mg/l gezeigt werden konnte. Im Mai 2008 kündigte die FDA eine Verminderung der Grenzwerte für Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) in der Behandlung von *S. aureus*-Infektionen an. Als empfindliche Keime werden jetzt Staphylokokken mit einem minimalen Hemmwert von ≤ 2 mg/l gegenüber früher 4 mg/l bezeichnet, der intermediäre Bereich liegt jetzt bei 4 bis 8 mg/l und resistente Keime werden mit einem Hemmwert von ≥ 16 mg/l eingeordnet. Die Hemmwerte für andere Erreger blieben unverändert. Diese neue Einordnung der *S. aureus*-Hemmwerte beruhen auf vermehrten Mitteilungen über Behandlungsmisserfolge bei primär im Labor als sensibel eingestuften Keimen.

FDA:
www.fda.gov/cder/

Resistenz der Tuberkulose

Die WHO weist in einer Mitteilung darauf hin, dass weltweit 500.000 neue Infektionen mit multiresistenten (MDR) Tb-Bakterien jährlich beobachtet wurden, was 5 % der neun Millionen neuen Infektionen umfasst. Neben China und Indien ist insbesondere Russland betroffen, wo bis zu 25 % Neuinfektionen durch MDR-Mykobakterien verursacht sind. Extensiv resistente Mykobakterien (XDR) werden inzwischen global in 45 Ländern nachgewiesen.

WHO-Report, Januar 2008

ZNS-Infektionen

Orale oder parenterale Behandlung der Neuroborreliose?

Borrelia burgdorferi ist in den USA als wichtigster Erreger der durch Zecken übertragenen Lyme-Borreliose bekannt. In Europa sind *B. garinii* und *B. afzelii* die vorherrschenden Spezies. Zu den häufigsten Symptomen einer durch diese Arten hervorgerufenen Neuroborreliose zählen schmerzhafte Radikulopathien und Neuropathien unter Beteiligung des N. facialis. Charakteristisch ist ferner eine Pleozytose des Liquor cerebrospinalis. Da in der Regel Infektionen des ZNS mit parenteraler Antibiotikagabe behandelt werden, wird auch in den Empfehlungen zur Therapie der Neuroborreliose häufig eine intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) empfohlen. Die Notwendigkeit einer

parenteralen Therapie ist bei der Neuroborreliose allerdings auch mehrfach hinterfragt worden. In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine parenterale Therapie offenbar nicht notwendig ist. Da diese Studien aber nur an relativ kleinen Patientengruppen und darüber hinaus nicht doppelblind durchgeführt wurden, besteht keine eindeutige Therapieempfehlung.¹

In Norwegen wurde daher die intravenöse Behandlung mit 2,0 g Ceftriaxon bei 48 Patienten mit einer oralen Behandlung mit 200 mg Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) bei 54 Patienten direkt im Rahmen einer Doppelblindstudie verglichen. Beide Antibiotika wurden einmal täglich zwei Wochen lang verabreicht. Die Beschwerden der Patienten wurden mit Hilfe eines Fragebogens und durch eine neurologische Untersuchung erfasst. Daraus wurde ein Punktwert auf einer Skala von 0 bis 64 errechnet, wobei „0“ das bestmögliche Resultat darstellt. Zu Beginn der Behandlung lag dieser Score bei $8,5 \pm 4,1$; vier Monate nach Beginn der Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Besserung auf Werte von 4,5 (Doxycyclin) bzw. 4,4 (Ceftriaxon). Bei 48 % der Patienten zeigte sich unter Doxycyclin eine komplette Besserung; dies war in der Vergleichsgruppe nur bei 33 % der Patienten der Fall. Doxycyclin wurde besser vertragen als das Cephalosporin. Drei Patienten in der Ceftriaxon-Gruppe brachen wegen unerwünschter Wirkungen die Therapie ab: jeweils ein Patient mit den Nebenwirkungen Cholezystitis, Stomatitis/Proktitis und Allergie.²

ZUSAMMENFASSUNG: In einer Doppelblindstudie an insgesamt 102 Patienten in Norwegen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) und Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) bei Neuroborreliose verglichen. Die orale Therapie mit dem Tetrazyklin-Präparat war mindestens ebenso wirksam wie die parenterale Behandlung mit dem Cephalosporin und darüber hinaus besser verträglich. Nur in den seltenen Fällen eines direkten Befalls des Gehirns bzw. bei einer schwerwiegenden neurologischen Symptomatik scheint eine parenterale Therapie der Neuroborreliose notwendig zu sein.

1. WORMSER, G. P., HALPERIN, J.J.
Lancet Neurol 2008; 7: 665 - 666
2. LJOSTAD, U. et al.
Lancet Neurol 2008; 7: 690 - 695

Liquorspiegel von Moxifloxacin

Wenn die üblichen Standardpräparate zur Behandlung einer Tuberkulose nicht vertragen werden oder der Erreger resistent ist, können Chinolone als Zweitlinienthe-

rapeutika angewandt werden. Unter den derzeit verfügbaren Chinolonen besitzt Moxifloxacin (AVALOX u.a.) in vitro die höchste Aktivität gegen *M. tuberculosis*. Auch bei anderen ZNS-Infektionen, z.B. mit Penicillin-resistenten Pneumokokken, könnte die Behandlung mit Moxifloxacin eine wichtige Alternative sein. Allerdings gibt es bisher nur sehr wenig Daten über die Konzentration des Chinolons im Liquor, die als Grundlage für eine rationale Therapie von ZNS-Infektionen bekannt sein sollten.

In einer Studie aus Athen wurde bei 50 Patienten, die einem urologischen Eingriff mit spinaler Anästhesie unterzogen wurden, die Diffusion des Moxifloxacin in den nicht entzündeten cerebrospinalen Liquor untersucht¹. Serum und Liquor wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einer Nüchtern dosis von 400 mg Moxifloxacin gewonnen. Fünf Gruppen wurden zeitlich unterschieden: Gruppe I 0,5 bis 1 Stunde, Gruppe II 1 bis 2 Stunden, Gruppe III 2 bis 4 Stunden, Gruppe IV 4 bis 6 Stunden und Gruppe V 6 bis 8 Stunden. Die Konzentrationen des Moxifloxacins wurden mittels HPLC bestimmt. Zusätzlich wurde die bakterizide Aktivität des Moxifloxacins im Liquor gegen zwei unterschiedliche Pneumokokken-Isolate mit einer minimalen Hemmkonzentration von 0,19 und 0,125 mg/l analysiert. Es ergaben sich mittlere Liquorspiegel von 0,19 mg/l (Gruppe I), 0,87 mg/l (Gruppe II), 3,0 mg/l (Gruppe III), 4,07 mg/l (Gruppe IV) und 1,82 mg/l (Gruppe V). Die entsprechenden Serumkonzentrationen lagen im Mittel bei einem Maximalspiegel von 6,55 mg/l nach zwei bis vier Stunden bzw. 5,49 mg/l nach vier bis sechs Stunden. Der mittlere bakterizide Titer, ausgedrückt als die Verdünnungsstufe des Liquors, bei dem noch eine 99,9 %ige Hemmung des Wachstums erreicht wurde, lag im Maximum bei zwei bis vier Stunden nach der Moxifloxacingabe. Die Substanz erscheint daher durchaus als Alternative bei einer Pneumokokkenmeningitis bei Penicillin-resistenten Stämmen geeignet.

Aus Groningen (Niederlande) berichten Ärzte über einen 31-jährigen Patienten mit Miliartuberkulose und ZNS-Beteiligung, der initial mit einer Kombination der üblichen Antituberkulotika behandelt wurde [INH 300 mg; RMP 600 mg; EMB 1200 mg und PZA 1500 mg einmal täglich]². Nach einem Monat Behandlung zeigte der Patient Gangstörungen, die als Folge einer peripheren Neuropathie durch INH gedeutet wurden. Das Mittel wurde abgesetzt und statt dessen wurde einmal täglich 400 mg Moxifloxacin verabreicht. Darauf hin ging die neurologische Symptomatik zurück und auch der Gesamtzustand des Patienten besserte sich weiterhin. Zu mehreren Zeitpunkten nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg oder 800 mg Moxifloxacin konnten bei diesem Patienten Blut- und Liquorpro-

ben untersucht werden. Nach der üblichen Dosierung von 400 mg war die Spitzenkonzentration im Blutplasma mit 1,06 mg/l erstaunlich niedrig. Dies ließ sich zumindest teilweise durch die beschleunigte Elimination bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) erklären. Im Vergleich zu den bei gesunden Freiwilligen ermittelten Daten war auch die Eliminationshalbwertszeit mit fünf Stunden deutlich reduziert. Der gleichzeitig gemessene Wirkstoffspiegel im Liquor betrug 0,616 mg/l, nach der doppelten Dosis wurden Konzentrationen von 2,45 mg/l (Plasma) und 1,42 mg/l (Liquor) gemessen. Die Quotienten aus den AUC-Werten im Liquor und Blutplasma wurden mit 0,74 bis 0,94 berechnet. Die Verträglichkeit des Chinolons - auch in der höheren Dosierung - war gut.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Moxifloxacin ist ein wichtiges Zweitlinien-Präparat bei Tuberkulose. In einer ausführlichen pharmakokinetischen Untersuchung bei einem Patienten mit tuberkulöser Meningitis konnte gezeigt werden, dass sich mit Moxifloxacin (AVALOX u.a.) hohe Konzentrationen im Liquor erreichen lassen. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) kann eine Dosiserhöhung angebracht sein.

1. KANELAKOPOULOU, K. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1328 - 1331
2. ALLFENAAR, J.W.C. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2293 - 2295

Verträglichkeit von Antibiotika

Aminoglykosid-verursachte Ototoxizität: protektive Wirkung von N-Acetylcystein

Aminoglykoside werden seit mehr als 50 Jahren zur Therapie von Infektionen durch gramnegative Bakterien angewandt. Trotz intensiver Bemühungen ist es nicht gelungen, die wesentlichen toxischen Risiken einer Aminoglykosidtherapie zu eliminieren. Wenn die Therapiedauer auf wenige Tage begrenzt wird und die Antibiotika nur einmal täglich verabreicht werden, sind nephrotoxische Reaktionen zwar relativ selten, aber ein Restrisiko bleibt bestehen. Ototoxische Reaktionen müssen als noch schwerwiegender angesehen werden, da sie häufig irreversibel sind. Die Mechanismen der toxischen Aminoglykosid-Wirkungen sind bis heute nicht im Detail bekannt. Es gibt aber Hinweise, dass reaktive Sauerstoff-Spezies eine Rolle spielen. N-Ace-

tylcystein (diverse Warenzeichen) ist eine Substanz mit antioxidativen Eigenschaften, die nachweislich die toxischen Wirkungen verschiedener Stoffe reduzieren kann. In Israel wurde daher bei Hämodialyse-Patienten untersucht, ob N-Acetylcystein auch die ototoxischen Wirkungen von Gentamicin (REFOBACIN u.a.) antagonisieren kann. Bei insgesamt 40 Patienten wurde eine Woche und sechs Wochen nach Ende einer Therapie mit Gentamicin ein Audiogramm durchgeführt, das Resultat wurde mit den Werten verglichen, die vor Beginn der Behandlung erhoben wurden. Zwanzig Patienten erhielten N-Acetylcystein in einer Dosierung von zweimal täglich 600 mg oral, die anderen 20 dienten als Kontrollgruppe. Gentamicin wurde in einer Dosierung von 2 mg/kg einmal täglich im Mittel für 14 Tage verabreicht. Die mittleren Blutspiegel von Gentamicin vor der Dialyse lagen in den beiden Gruppen bei 2,9 und 3,0 mg/l und waren nach üblichen statistischen Kriterien nicht signifikant unterschiedlich. Die Behandlung mit N-Acetylcystein zeigte einen deutlichen protektiven Effekt. Ototoxische Wirkungen ließen sich im Audiogramm nur bei fünf Patienten (25 %) nachweisen, während zwölf Patienten (60 %) in der Kontrollgruppe ohne N-Acetylcystein Zeichen einer Gehörschädigung aufwiesen. Der deutlichste Effekt war im Hochtonbereich nachweisbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch oral verabreichtes N-Acetylcystein (diverse Warenzeichen) konnten die ototoxischen Wirkungen von Gentamicin (REFOBACIN u.a.) bei Hämodialyse-Patienten mit gramnegativer Bakteriämie reduziert werden.

FLDMAN, L. et al.
Kidney Int 2007; 72: 359 - 363

TEPEL, M.
Kidney Int 2007; 72: 231 - 232

Nephrotoxisches Risiko der ambulanten Vancomycin-Therapie

Eine ambulante Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.)-Therapie wird häufig notwendig bei Osteomyelitiden durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA), die einer längeren Behandlung bedürfen. In Singapur wurde die potenzielle Nephrotoxizität einer derartigen Therapie retrospektiv bei 102 erwachsenen Patienten in den Jahren 2004 bis 2007 analysiert. Zwei Drittel dieser Patienten litten an Knochen- und Gelenkinfektionen; die Mehrzahl dieser Infektionen war durch MRSA (84 Patienten) und Koagulase-negative Staphylokokken (sieben Patienten) verursacht. Die Patienten erhielten Vancomycin über $12,3 \pm 9,3$ Tage innerhalb des Krankenhauses und da-

nach noch über im Mittel $23,8 \pm 16,9$ Tage als ambulante kontinuierliche Therapie. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten betrug $48,2 \pm 17,6$ Jahre, die Serumkreatininausgangskonzentration lag bei $78 \pm 32,5$ $\mu\text{mol/l}$ und die Steady-State-Vancomycin-Konzentration bei der kontinuierlichen Infusion über einen zentralen Katheter wurde mit im Mittel $15,5 \pm 10,8$ mg/l gemessen. Angestrebt war allerdings ein höherer Steady-State-Spiegel von 20 bis 25 mg/l. 15,7 % der Patienten entwickelten eine nephrotoxische Reaktion, wobei diese definiert wurde als ein mindestens 50 %iger Anstieg der Serumkreatininkonzentration gegenüber der Ausgangskonzentration. In der Multivarianzanalyse wurden als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrotoxizität eine arterielle Hypertonie,

die zusätzliche Gabe von Aminoglykosiden, die Behandlung mit Schleifendiuretika und eine Steady-State-Vancomycin-Konzentration von ≥ 28 mg/l nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser retrospektiven Analyse deuten darauf hin, dass ein Überwachen der Nierenfunktion während einer ambulanten Vancomycin-Therapie (VANCOMYCIN CP u.a.) notwendig ist, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie und/oder zusätzlicher Therapie mit Schleifendiuretika oder Aminoglykosiden. Darüber hinaus sollte die Steady-State-Serumkonzentration von Vancomycin möglichst unter 28 mg/l liegen.

INGRAM, P.R. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 168 - 171

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!