

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2008 - 29. Jahrg.

Übersicht

Okulotoxizität von Antiinfektiva

Eine Vielzahl von Arzneimitteln kann unerwünschte Wirkungen am Auge hervorrufen, die nahezu jede Komponente dieses Organs betreffen können. So werden Entzündungen der Bindehaut und Sklera, Trübungen der Hornhaut und Linse, Erhöhung des Augennendruckes sowie Schädigung der Netzhaut und des Sehnervs mit zum Teil irreversiblen Folgen für den Patienten beschrieben. Zu diesen Arzneimitteln zählen auch einige Antiinfektiva, deren okulotoxische Wirkungen bei einer antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden müssen.^{1,2}

Neuropathien des Nervus opticus

Neuropathien des Nervus opticus sind häufig klinisch charakterisiert durch eine Störung des Farbsehens und einer oft erheblichen Visusminderung. Diverse Mechanismen sind bekannt, durch die es zu einer toxischen Schädigung des Sehnervs kommen kann. Die Zielstrukturen sind häufig die Axone retinaler Ganglienzellen, die von der Macula zur Papille ziehen und als das papillomakuläre Bündel bezeichnet werden. Diese besonders empfindlichen Zellfortsätze sind typischerweise beim Glaukom und auch bei einer Reihe von genetisch bedingten Erkrankungen primär betroffen (z.B. Leber'sche Optikusneuropathie, LHON). Die langen Axone besitzen einen hohen Energiebedarf und sind im Bereich der Retina nicht myelinisiert, um die notwendige Transparenz der Zellschicht zu gewährleisten. Sie enthalten zahlreiche Mitochondrien. Die Anzahl dieser Zellorganellen wird geringer wenn die Fasern eine Myelinscheide erhalten, sich zum N. opticus vereinigen und an der Lamina cribrosa den Bulbus verlassen. Die Mitochondrien entstehen nicht in den Axonen, sondern im Soma der Nervenzellen; der energieabhängige Transport dieser nur etwa 0,5 µm großen Zellorganellen in die kleinen Axone mit einem Durchmesser von etwa 0,6 µm geschieht aufgrund der Größenverhältnisse in einem kritischen

Inhalt

5/2008

Übersicht

– Okulotoxizität von Antiinfektiva Seite 41-44

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (29)

– Acinetobacter baumannii Seite 43

Neueinführung

– Doripenem Seite 44-46

Influenza

– Anstieg der Oseltamivir-Resistenz Seite 46-47

– Oseltamivir oder Zanamivir im Kindesalter? Seite 47

S. aureus-Infektionen

– Kombination mit Rifampicin sinnvoll? Seite 47-48

Prophylaxe

– Kniegelenkersatz – optimaler Zeitpunkt? Seite 48

– Rezidivierende Pyelonephritis im Kindesalter Seite 48

Pharmakokinetik

– Moxifloxacin bei dekompensierter Leberzirrhose Seite 48-49

– Intravenöses Voriconazol bei Niereninsuffizienz Seite 49

Chronische Bronchitis

– Kurzzeittherapie wirksam? Seite 49-50

Herpes genitalis

– Famciclovir versus Valaciclovir Seite 50

Grenzbereich und ist daher anfällig für endogene oder exogene Störungen. Ursache der Leber'schen Optikusneuropathie sind zum Beispiel Punktmutationen der mitochondrialen DNA, was zu Störungen der Atmungskette führt. Als Folge kommt es zu einem ATP- bzw. Energiemangel und zu einer Anreicherung von reaktiven Sauerstoffspezies mit entsprechenden funktionellen und strukturellen Schäden des Gewebes. Häufig sind zusätzlich zu dieser genetischen Disposition exogene Einflüsse notwendig, um die typische Symptomatik hervorzurufen.³

Die empfindlichen Strukturen im Auge werden durch verschiedene Mechanismen geschützt. Die meisten systemisch verabreichten Stoffe erreichen die Retina nur in geringen Mengen. Oft werden nur 1 - 2% der Plasmakonzentrationen eines Arzneistoffes im Glaskörper erreicht, weil sie durch die innere und äußere Blut-Retina-Schranken und die Blut-Kammerwasser-Schranke an einer Penetration in das Augeninnere gehindert werden. Diese Schranken sind charakterisiert durch dynamische anatomische Verbindungen zwischen Zellen des Gefäßendothels, des Pigmentepithels oder des

Ziliarkörperepithels, welche sich selektiv für Substanzen öffnen oder verschließen können auch unterstützt durch Arzneimitteltransporter wie das P-Glykoprotein (P-gp).^{4,5}

Chloramphenicol

Nur kurze Zeit nach der Einführung von Chloramphenicol wurden bereits zu Beginn der 1950er Jahre Patienten beschrieben, die unter langfristiger Gabe des Antibiotikums Sehstörungen – oft zusammen mit den Symptomen einer peripheren Neuropathie – entwickelten. Die typischen Symptome bei diesen Patienten waren verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen und ein erheblicher Visusverlust. Die Veränderungen waren zwar bei den meisten Patienten reversibel, Fälle von Blindheit wurden allerdings mit zunehmender Verbreitung des Medikamentes vermehrt beschrieben. Spätestens seit dem Jahr 1965, als im *British Medical Journal* ein Leitartikel mit der Überschrift „Chloramphenicol Blindness“ erschien, war es medizinisches Grundwissen, dass eine antimikrobielle Therapie mit irreversiblen Sehstörungen verbunden sein kann.⁶ Chloramphenicol ist in Deutschland mittlerweile nicht mehr zur systemischen Therapie im Handel. Trotzdem ist die Problematik nach wie vor aktuell, denn mehrere der heute üblichen Antiinfektiva können Sehstörungen verursachen, deren Ursachen verschieden sind und die bei frühzeitigem Absetzen ganz überwiegend reversibel verlaufen (s. Tabelle). Fälle von Blindheit als Folge unerwünschter Wirkungen von Antiinfektiva kommen auch heute noch vor.

Ethambutol

Die Optikusneuropathie durch Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) ist fast ebenso lange bekannt, wie die Okulotoxizität des Chloramphenicols. Bereits bei der klinischen Prüfung des Antituberkulotikums zu Beginn der 1960er Jahre fiel diese Nebenwirkung auf. Die toxische Wirkung betrifft direkt das papillo-makuläre Bündel der Nervenfasern. Charakteristisch sind bitemporale Gesichtsfeldverluste, wenn das Chiasma betroffen ist, ansonsten äußert sich die Nebenwirkung vor allem in Form von Störungen des Rot-Grün-Sehvermögens. Der Mechanismus der toxischen Wirkung ist immer noch nicht geklärt. Angesichts der Eigenschaft dieses Wirkstoffes, Chelatkomplexe mit mehrwertigen Kationen, wie zum Beispiel Kupfer oder Eisen zu bilden, sind entsprechende Mechanismen als Ursache diskutiert worden. Die Cytochrom c-Oxidase der Mitochondrien (Komplex IV) enthält Kupfer und die NADH:Q-Oxidoreduktase (Komplex I) ist ein Eisen-haltiges Enzym in diesen Zellorganellen.⁷ Die Wirkung ist dosisabhängig. Sehstörungen wer-

Antiinfektiva mit einem Potenzial zur Schädigung des N. opticus (Neuritis oder Atrophie)

Chloramphenicol
Chinin
Chloroquin
Clindamycin
Dapson
Didanosin
Ethambutol
Ethionamid
Gentamicin
Isoniazid
Metronidazol
Streptomycin
Sulfadiazin
Sulfamethoxazol
Tobramycin

mod. nach Lloyd und Fraunfelder, 2007

den am häufigsten beobachtet bei Patienten, die mit Tagesdosen von 60 - 100 mg/kg KG behandelt werden, bei Dosierungen von 15 mg/kg liegt das Risiko für eine Ethambutol-induzierte Neuropathie bei weniger als 1% der Patienten. Die Sehverluste können nach Absetzen des Medikamentes reversibel aber auch irreversibel verlaufen.⁸

In der Regel wird Ethambutol in Kombination mit Isoniazid (INH u.a.) und anderen Antituberkulotika verabreicht. Da Isoniazid ebenfalls eine Optikusneuropathie verursachen kann, kann es schwierig sein, im Einzelfall die verursachende Substanz eindeutig zu identifizieren. Ethambutol wird überwiegend renal eliminiert, daher ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von großer Bedeutung. Weitere Risikofaktoren für diese Nebenwirkung sind eine bereits bestehende periphere Neuropathie, Alkoholabhängigkeit, Lebensalter über 60 Jahre und längere Behandlungsdauer. Bei Kindern unter sechs Jahren und Patienten, bei denen aus anderen Gründen eine zuverlässige Visuskontrolle nicht durchgeführt werden kann, ist Ethambutol kontraindiziert. Wichtig ist eine augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn, um bei nachfolgenden regelmäßig durchgeführten augenärztlichen Kontrolluntersuchungen in monatlichen Abständen Veränderungen während der Medikation frühzeitig zu erkennen. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

Linezolid

Linezolid (ZYVOXID) ist seit dem Jahr 2001 im Handel und wird zunehmend häufiger bei Infektionen durch Staphylokokken und andere grampositive Erreger angewandt. Vorteilhaft ist die Wirkung gegen Methicillin-resistente Stämme (MRSA) sowie die orale Bioverfügbarkeit und die gute Gewebegängigkeit des Wirkstoffes.

Auch im Kammerwasser des Auges und im Glaskörper werden relativ hohe Konzentrationen erreicht.⁹

In mehreren Publikationen wurde über optische Neuropathien – manchmal progredient bis zum Verlust des Sehvermögens – bei langfristiger Behandlung mit Linezolid berichtet. Alle Patienten sollen daher angehalten werden, Symptome einer gestörten Sehkraft, wie beispielsweise Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle, zu berichten. In diesen Fällen wird eine sofortige Untersuchung empfohlen, gegebenenfalls sollte eine Überweisung zu einem Augenarzt erfolgen. Das Arzneimittel ist nur für eine Behandlung von maximal 28 Tagen zugelassen, angesichts des chronischen Verlaufs einiger Infektionen und der günstigen pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes ist aber eine mehrmonatige Behandlung nicht selten. Bei allen Patienten, die Linezolid über einen längeren Zeitraum anwenden, sollte die Sehkraft regelmäßig kontrolliert werden.¹⁰

Linezolid entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die 23S rRNA in der 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Die Ribosomen in Säugetierzellen unterscheiden sich wesentlich vom Aufbau der bakteriellen Ribosomen; die mitochondrialen Ribosomen in den Zellen des menschlichen Körpers weisen allerdings erhebliche Gemeinsamkeiten mit den bakteriellen Zellorganellen auf. Daher wird vermutet, dass die durch Linezolid verursachten Sehstörungen durch einen Angriff auf die mitochondrialen Ribosomen in den Ganglienzellen der Retina zustande kommen. Die Ähnlichkeiten zwischen der Pathogenese einer Leber'schen Optikusneuropathie und den durch Linezolid verursachten Schäden sind in diesem Zusammenhang diskutiert worden.¹¹

Telithromycin

Das Ketolid Telithromycin (KETEK) leitet sich von den Makroliden ab, von therapeutischer Bedeutung ist die Aktivität des Antibiotikums gegen Makrolid- und Penicillin-resistente Pneumokokken. Es hemmt ebenfalls die bakterielle Proteinbiosynthese durch Angriff an der 23S rRNA der ribosomalen 50S-Untereinheit, obwohl sich der Wirkungsmechanismus im Detail von dem der Oxazolidinone unterscheidet.

Telithromycin kann Sehstörungen verursachen. Sie wurden bei weniger als 1% der behandelten Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme von Telithromycin registriert. Die Symptome, wie verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen und Doppeltsehen waren zumeist leicht bis

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (29)

Acinetobacter baumannii

Morphologie und Kultur: Bei *Acinetobacter baumannii* handelt es sich um unbewegliche, aerobe, gram-negative Kurzstäbchen mit einer Größe von ca. 1-1,5 x 1,5-2 µm. Ursprünglich gehörte die Gattung *Acinetobacter* zur Familie der *Neisseriaceae*. Später wurde sie der Familie der *Moraxellaceae* zugeordnet. Die meisten Stämme von *Acinetobacter baumannii* zeigen auf festen Kulturmedien flache farblose Kolonien, die etwas kleiner als die von *Enterobacteriaceae* sind. Einige Stämme lassen sich in flüssigen Kulturmedien nicht oder nur schwer kultivieren.

Die Differenzierung im Routinelabor erfolgt aufgrund der Stoffwechselleistungen. Jedoch ist die genaue Differenzierung der Spezies mit Standardmethoden oft nicht möglich. Daher wurden vier Genomospezies zum *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii*-Komplex zusammengefasst. *Acinetobacter*-Spezies können Glucose nicht fermentieren und gehören somit zu den sogenannten „Non-Fermentern“.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Acinetobacter*-Spezies sind in der Natur und darüber hinaus im Hospitalbereich weit verbreitet. Sie können auf feuchten und trockenen Oberflächen gut überleben. Darüber hinaus lassen sie sich oft in Nahrungsmitteln sowie in der Hautflora des Menschen nachweisen. *Acinetobacter baumannii* besitzt die größte klinische Bedeutung unter den *Acinetobacter*-Spezies. Als klassischer Opportunist ist er ein häufiger Infektionserreger bei Patienten mit Abwehrschwäche. Bei den Krankheitsbildern steht die nosokomiale Pneumonie im Vordergrund, die vorzugsweise bei Beatmungspatienten im Intensivpflegebereich beobachtet wird. Weitere häufige Erkrankungen sind Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Sepsis. Nicht selten kommen Hospitalausbrüche vor. Wichtigstes epidemiologisches Reservoir ist der Magen-Darm-Trakt. Als Risikofaktoren für eine Infektion durch *Acinetobacter* wurden eine antibiotische Vorbehandlung und/oder ein chirurgischer Eingriff sowie die Verwendung von Beatmungsgeräten und anderer medizinischer Instrumente identifiziert.

Bei ambulanten Patienten wurden tödlich verlaufende Pneumonien durch *Acinetobacter* nach Einsatz nicht wirksamer Antibiotika beschrieben. Schwere Wundinfektionen und Osteomyelitiden durch multiresistente *Acinetobacter baumannii* wurden bei amerikanischen Soldaten diagnostiziert, die bei Kampfhandlungen im Irak und Afghanistan verletzt worden waren.

Diagnostik und Resistenzsituation: Die Diagnose wird durch die Anzucht aus entsprechenden Untersuchungsmaterialien und biochemische Identifizierung gestellt.

Aufgrund zahlreicher von Natur aus vorhandener und erworbener Resistenzmechanismen sind die Klinikstämme oft multiresistent. Fast immer werden eine oder mehrere Betalaktamasen produziert. Zudem sind in Deutschland ca. 20-30% der Stämme gegen Fluorchinolone [Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.)] resistent. Die Ergebnisse aus der Empfindlichkeitsprüfung mit Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen unter Verwendung einer fixen Konzentration des Betalaktamase-Inhibitors müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da resistente Isolate fälschlich als sensibel ausgewiesen werden können. Resistenz gegen Aminoglykoside wird durch Aminoglykosid-modifizierende Enzyme oder Effluxpumpen verursacht.

Therapie: Als Mittel der Wahl werden die Carbapeneme [Imipenem (ZIENAM), Meropenem (MERONEM)] empfohlen. Dabei können jedoch Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber beiden Substanzen bestehen, d.h. bei nachgewiesener Empfindlichkeit gegen Imipenem darf nicht automatisch auch auf eine Empfindlichkeit gegen Meropenem geschlossen werden und umgekehrt. Als weitere Therapieoption steht neuerdings Doripenem (DORIBAX) zur Verfügung. Allerdings hat die Resistenzhäufigkeit gegen Carbapeneme in den letzten Jahren weltweit deutlich zugenommen. Als therapeutische Alternativen kommen die Aminoglykoside (in Kombination mit einem anderen wirksamen Antibiotikum) in Betracht. Colistin (in Deutschland nicht im Handel) wird zur Behandlung von Infektionen durch pan-resistente Stämme angewandt.

Betalaktamase-Inhibitoren, besonders Sulbactam (COMBACTAM), besitzen intrinsische Aktivität gegen *Acinetobacter baumannii*. Die Monotherapie mit Sulbactam wird jedoch nicht für schwere Infektionen empfohlen. Aus der Kombination mit einem Betalaktamantibiotikum scheint keine Wirkungssteigerung zu resultieren. Tigecyclin (TYGACIL) besitzt bakterio-statische Aktivität gegen multiresistente *Acinetobacter*. Allerdings ist eine Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich. Vor diesem Hintergrund ist Tigecyclin hier eher als eine Reservesubstanz anzusehen.

mäßig und waren nach Behandlungsende voll reversibel. Im deutschen Spontanerfassungssystem war bereits vor Jahren aufgefallen, dass ein sehr hoher prozentualer Anteil der eingegangenen Meldungen über Telithromycin-verursachte Nebenwirkungen Sehstörungen betraf. So fand sich zum Beispiel bei einer 45-jährigen Patientin, die 800 mg Telithromycin eingenommen hatte, ca. eine Stunde nach Einnahme eine schwere Akkommodationsstörung, die sich nach 6 bis 8 Stunden leicht besserte, nach 11 bis 12 Stunden vollkommen verschwunden war, jedoch nach jeder weiteren Dosis erneut auftrat. Die Patientin war nicht mehr in der Lage zu lesen.¹² Auf diese mögliche Nebenwirkung müssen Patienten hingewiesen werden, insbesondere wenn es sich um Autofahrer oder Personen handelt, die Maschinen bedienen. In der Information für Fach-

kreise des Präparates KETEK wird empfohlen, das Antibiotikum „vor der Nachtruhe einzunehmen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen.“¹³

Über den Pathomechanismus dieser Nebenwirkung ist sehr wenig bekannt. In einer Kasuistik wird über einen 17-jährigen Patienten berichtet, der im Zusammenhang mit einer zweimaligen, jeweils fünftägigen Telithromycin-Behandlung einen erheblichen bilateralen Visusverlust erlitt. Die genetische Untersuchung zeigte jedoch die typische Disposition für eine Leber'sche Optikusneuropathie und außerdem hatte der Patient die Drogen Kokain und Ecstasy konsumiert, die beide zu der Schädigung des Sehnerven beigetragen haben könnten. Der mögliche Anteil des Antibiotikums an

der Auslösung der Sehstörungen ist damit in diesem Fall nicht eindeutig zu klären.¹⁴

Voriconazol

Sehstörungen stellen bei einer Behandlung mit Voriconazol die häufigsten unerwünschten Wirkungen dar. In klinischen Studien traten sie bei etwa jedem dritten Patienten auf. Auch nach mehrjähriger klinischer Erfahrung mit dem Antimykotikum kann festgestellt werden, dass die Effekte offenbar stets vorübergehend sind und nur in seltenen Fällen zu einem Absetzen des Medikamentes zwingen. Auch bei langfristiger Gabe des Azols waren die Sehstörungen immer reversibel, wie bei Patienten dokumentiert wurde, die Voriconazol in einer Dosierung von 2 x 200 mg täglich über mindestens sechs Monate erhalten hatten.

Über den Mechanismus dieser Wirkungen auf das Sehvermögen ist wenig bekannt. Bei gesunden Probanden wurde ein Elektroretinogramm angefertigt, mit dem die Funktion der Stäbchen und Bipolarzellen („Blitz-ERG“) und die der Zapfen („Flimmer-ERG“) untersucht werden kann. Voriconazol führt zu einer Beeinträchtigung der Zapfen und teilweise auch der Stäbchen. Es zeigte sich eine Abnahme der Amplituden der a- und b-Wellen im ERG - ein Befund, der mit den Ergebnissen einer experimentellen Studie beim Hund übereinstimmt. In dieser tierexperimentellen Untersuchung wurden über die funktionellen Veränderungen hinaus keine morphologischen oder histologischen Veränderungen der Retina nach 12-monatiger Verabreichung beobachtet.¹⁵

Licht verursacht in der Retina eine Kaskade von biochemischen Reaktionen, die mit der Aktivierung von Rhodopsin und nachfolgend von Transducin beginnt, welches wiederum die Hydrolyse von cGMP durch die Phosphodiesterase Typ 6 (PDE6) einleitet. Am Ende der Reaktionskette werden Kationenkanäle verschlossen. Es gibt Hinweise, dass Azole Kalziumkanäle und Kalzium-abhängige Kaliumkanäle, sowie Phosphodiesterasen in Säugetierzellen hemmen können. Dieser Effekt könnte indirekt durch Beeinflussung von Calmodulin verursacht werden. Ein direkter oder indirekter Einfluss von Voriconazol auf das PDE6, Calmodulin, Kalziumkanäle oder die Guanylatcyclase könnte für die Voriconazol-induzierten Sehstörungen verantwortlich sein. Erst weitere gezielte Untersuchungen werden hier eine genaue Erklärung liefern können.¹⁶

Die Sehstörungen nach Voriconazol sind abhängig von den im Plasma gemessenen Konzentrationen. In einer retrospektiven Analyse von insgesamt 2925 Plasmaproben lag der Spiegel bei Patienten mit Sehstörungen bei 3,5 mg/l und bei Patienten ohne Sehstörungen bei 2,7 mg/l (Medianwerte).¹⁷ Während der Behandlung mit anderen Azol-Antimykotika wurden Sehstörungen nicht beobachtet. Eine Erklärung für diese Unterschiede könnte darin liegen, dass sich mit Voriconazol relativ hohe Konzentrationen im Auge erreichen lassen (ca. 1 mg/l).¹⁸

ZUSAMMENFASSUNG: Mehrere Antituberkulotika können zu Sehstörungen führen. Hierzu gehören das Antituberkulotikum Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.), sowie die antibakteriell wirksamen Substanzen Linezolid (ZYVOXID) und Telithromycin (KETEK). Während Ethambutol und Linezolid schwerwiegende und irreversible Wirkungen auf das Sehvermögen haben können und durch eine Optikusneuropathie zu voll-

ständiger Erblindung führen können, verursacht Telithromycin offenbar primär reversible Akkommodationsstörungen. Über den Mechanismus dieser Wirkungen ist sehr wenig bekannt. Trotz einiger Hypothesen ist auch der Mechanismus der Sehstörungen bei einer antimykotischen Therapie mit Voriconazol (VFEND) unklar. Sie treten sehr häufig auf, sind aber nach allen bisherigen Erkenntnissen stets reversibel. Bei einer Therapie mit Ethambutol ist eine augenärztliche Kontrolle unerlässlich, ebenso bei längerer Behandlung mit Linezolid. Grundsätzlich sollten die Patienten über die mögliche Nebenwirkung am Auge informiert werden, so dass sie für anfänglich feine Beeinträchtigungen sensibilisiert werden und frühzeitig augenärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird. Neben dem weiteren Einsatz des Medikaments müssen Tätigkeiten, die eine gute Seheleistung erfordern, wie das Autofahren und die Bedienung von Maschinen, dann neu bewertet werden.

1. FRAUNFELDER, F.T. et al., 2007 Clinical Ocular Toxicology, Elsevier Health Sciences ISBN-13: 9781416046738
2. LI, J. et al. Drug Safety 2008; 31: 127 - 141
3. CARELLI, V. et al. Neurochem. Int. 2002; 40: 573 - 584
4. MANNERMAA, E. et al. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58: 1136 - 1163
5. STEUER, H. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1047 - 1053
6. NN (Leading Article) Brit Med J 1965; 1: 1511
7. LLOYD, M.J., FRAUNFELDER, F.W. Drugs Today 2007; 43: 827 - 836
8. MELAMUD, A. et al. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1409 - 1411
9. FISCELLA, R.G. et al. Ophthalmology 2004; 111: 1191 - 1195
10. Zyvoxid, Information für Fachkreise, Pharmacia GmbH, Juli 2007 (www.fachinfo.de)
11. JAVAHERI, M. et al. Br J Ophthalmol 2007; 91: 111 - 115
12. AKdÄ Dtsch Ärztebl 2002; 99: A2574
13. Ketek, Information für Fachkreise Aventis Pharma, Mai 2007 (www.fachinfo.de)
14. CARDAIOLI, E. et al. J Neurol 2007; 254: 255 - 256
15. FDA Briefing Document for Voriconazole www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/01/briefing/3792b2_01_Pfizer.pdf
16. MELETIADIS, J. et al. Pharmacogenomics 2008; 9: 561 - 584
17. TAN, K. et al. J Clin Pharmacol 2006; 46: 235 - 243
18. HARIPRASAD, S.M. et al. Arch Ophthalmol 2004; 122: 42 - 47

Neueinführung

Doripenem – ein Carbapenem zur parenteralen Therapie schwerer Infektionen

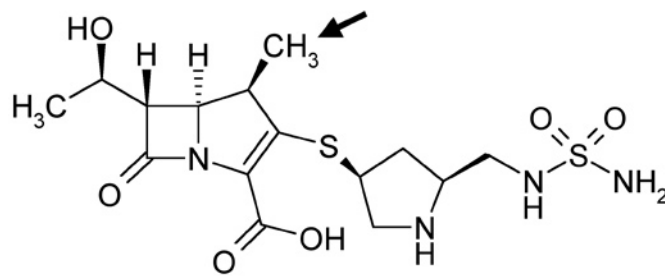
Thienamycin – der Vorläufer der Carbapeneme – wurde Mitte der 1970er Jahre aus Streptomyces cattleya isoliert. Die Bezeichnung „cattleya“ für diese Streptomycesart wurde gewählt, weil die Kulturen des Mikroorganismus farblich an Orchideenblüten der Gattung Cattleya erinnern.¹ Thienamycin ist aufgrund seiner Instabilität nicht als Arzneimittel geeignet, daher ist der Naturstoff durch chemische Modifikationen kontinuierlich weiter entwickelt worden. Während das klassische Imipenem (ZIENAM) nur zusammen mit Cilastatin als „Stabilisator“ angewandt werden konnte, sind mit Meropenem (MERONEM) und Ertapenem (INVANZ) mittlerweile auch zwei Carbapeneme erhältlich, die nicht durch Dehydropeptidasen in der menschlichen Niere abgebaut werden. Mit Doripenem (DORIBAX) steht nun ein weiteres Carbapenem zur Verfügung, das für die Behandlung von schweren, oft lebensbedrohlichen Infektionen zugelassen ist. Auch dieses Molekül weist eine 1-β-Methylgruppe am Grundgerüst auf (s. Abbildung S. 45), die der Substanz Stabilität gegenüber einer Hydrolyse durch die Dehydropeptidase verleiht.^{2,3}

Antimikrobielle Aktivität

Die charakteristische Eigenschaft der Carbapeneme ist ihr breites antibakterielles Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Bakterien.⁴ Doripenem ist im grampositiven Bereich etwa so wirksam wie Imipenem und gegen gramnegative Bakterien etwa so wirksam wie Meropenem. Nicht zum Spektrum gehören Methicillin-resistente Staphylokokken und E. faecalis. Bemerkenswert ist vor allem die verbesserte Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa. Alle während einer klinischen Studie bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie isolierten Stämme von P. aeruginosa wurden durch Konzentrationen von höchstens 4 mg Doripenem/l gehemmt; dies traf bei Imipenem nur auf 19 von 25 Stämmen zu, bei drei Stämmen wurde eine MHK von 8 mg/l und bei weiteren drei Stämmen eine MHK von ≥16 mg/l bestimmt.⁵ Von Interesse ist auch die hohe Aktivität gegen Acinetobacter baumannii und andere Erreger, die β-Laktamasen mit erweitertem Spektrum bilden (ESBL).

Pharmakokinetische Eigenschaften

Doripenem wird in einer Dosierung von 500 mg alle acht Stunden über eine Stunde



Strukturformel Doripenem

Der Pfeil markiert die 1- β -Methylgruppe, die der Substanz Stabilität gegenüber der Dehydropeptidase verleiht.

infundiert; aufgrund der relativ hohen Stabilität bei Raumtemperatur ist mit Doripenem auch eine verlängerte Infusion bis zu vier Stunden möglich. Dadurch verlängert sich die Zeit, in denen die Plasmaspiegel von Doripenem über der MHK der jeweiligen Erreger liegen. Die „Zeit über der MHK“ ist der entscheidende pharmakologische Parameter für die bakterizide Wirkung der β -Laktamantibiotika. Die längere Infusionsdauer kann gerade bei komplizierten Infektionen geeignet sein, da auch weniger empfindliche Erreger erfasst werden können. Nach einstündiger Infusion lag die Spitzenkonzentration im Plasma bei 23 mg/l, der AUC-Wert wurde mit 36 mg/l x h berechnet.^{2,6}

Doripenem verteilt sich gut in Körperflüssigkeiten und Geweben, die Plasmaproteinbindung ist mit ca. 8,1% niedrig. Das Carbapenem wird durch Öffnung des β -Laktamrings zu einem mikrobiologisch inaktiven Metaboliten hydrolysiert. Doripenem wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden; ca. 20% lassen sich im Urin in Form des Metaboliten nachweisen. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit aus dem Plasma bei gesunden Erwachsenen ist kurz, sie beträgt etwa eine Stunde; für den Metaboliten wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 2,5 Stunden ermittelt.⁶ Bei Personen über 66 Jahre ist die AUC etwa 50% höher als bei jüngeren Probanden. Dies ist in erster Linie auf eine geringere Kreatinin-Clearance (CrCl) im Alter zurückzuführen.

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Störungen der Nierenfunktion ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance eine Dosisreduktion und/oder eine Verlängerung des Applikationsintervalls erforderlich. Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 50 ml/min soll die Dosierung halbiert werden (250 mg alle acht Stunden), bei einer CrCl < 30 ml/min wird diese reduzierte Dosis nur alle 12 Stunden infundiert.²

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Doripenem bei nosokomialen Pneumonien wurde in

zwei offenen Studien an insgesamt 979 Patienten überprüft (DORI-09, DORI-10). Doripenem erwies sich dabei als mindestens gleich gut wirksam wie die Vergleichsantibiotika Imipenem oder Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC). Die klinischen Heilungsraten der 531 beatmeten Patienten in der DORI-10 Studie lagen bei 68% (Doripenem) und 64% (Imipenem), ein größerer Unterschied war bei Infektionen durch *P. aeruginosa* erkennbar: hier betrug die Heilungsrate unter Doripenem 80% (16 von 20 Patienten) und unter Imipenem 42,9% (6 von 14 Patienten), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.⁵ Die mittlere Krankenhaus-Verweildauer war in dieser Studie unter Doripenem mit 22 Tagen signifikant kürzer als unter Imipenem mit 27 Tagen ($p=0,01$). Patienten in der Doripenem-Gruppe mussten nur sieben Tage beatmet werden, die Beatmungsdauer in der Imipenem-Gruppe lag dagegen bei zehn Tagen ($p=0,034$). Die Liegedauer auf der Intensivstation war in beiden Gruppen vergleichbar.⁷

In zwei Doppelblindstudien wurden 946 erwachsene Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen mit Doripenem (500 mg i.v. über eine Stunde alle acht Stunden) oder Meropenem (1.000 mg i.v. Bolus-Injektion alle acht Stunden) behandelt. Nach mindestens drei Tagen parenterale Therapie war ein Wechsel auf eine orale Behandlung mit Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) erlaubt. Doripenem war sowohl nach klinischen als auch nach mikrobiologischen Kriterien vergleichbar gut wirksam wie Meropenem. Die Heilungsraten lagen jeweils bei ca. 85%.⁸

In zwei weiteren Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doripenem bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis überprüft. In einer Doppelblindstudie wurden die Patienten zum Vergleich mit Levofloxacin (TAVANIC, 250 mg alle 24 Stunden) behandelt. Die Behandlung dauerte zehn Tage mit der Option, auf eine orale Levofloxacin-Therapie nach mindestens drei Tagen i.v.-Therapie zu wechseln.

Doripenem erwies sich auch bei dieser Indikation als nicht-unterlegen gegenüber Levofloxacin hinsichtlich mikrobiologischer Eradikationsraten oder der klinischen Heilungsrate.⁹

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

In den klinischen Studien wurde Doripenem gut vertragen. Als unerwünschte Wirkungen wurden am häufigsten Kopfschmerzen (10%), Diarrhö (9%) und Übelkeit (8%) registriert. Ferner traten Pruritus, Hautausschlag, Phlebitis, orale Candidose, Pilzinfektionen der Vulva und Erhöhungen der Leberenzyme auf. Krampfauslösende Wirkungen wurden nur sehr selten beobachtet (s. auch S.46). Nur bei 0,1% der Patienten kam es zu einem Nebenwirkungsbedingten Abbruch der Therapie.²

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure (ERGENYL u.a.) mit Meropenem oder anderen Carbapenemen sind die Plasmakonzentrationen des Antiepileptikums deutlich reduziert und es kann zu Krampfanfällen kommen.^{10,11} Valproinsäure wird überwiegend durch Glukuronidierung verstoffwechselt, der Metabolit wird anschließend teilweise aber auch wieder hydrolytisch gespalten. Offenbar hemmen die Carbapeneme die Hydrolyse des Glukuronids und dadurch liegt weniger freie Valproinsäure im Plasma vor. Die Serumspiegel von Valproinsäure müssen daher kontrolliert und die Dosierung eventuell angepasst werden, wenn Doripenem oder ein anderes Carbapenem gleichzeitig verabreicht wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit Doripenem (DORIBAX) steht ein neues Carbapenem zur parenteralen Therapie schwerer Infektionen zur Verfügung. Das Antibiotikum ist in vitro aktiv gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer, aerober und anaerober Bakterien einschließlich Pseudomonas und ESBL-Bildnern. Die übliche Dosis von 500 mg wird dreimal täglich als Infusion über eine Stunde verabreicht. Aufgrund seiner guten Stabilität in wässrigen Lösungen kann es auch über vier Stunden infundiert werden. Die Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde renal, bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. In umfangreichen, teils doppelblind durchgeführten klinischen Prüfungen erwies es sich als wirksam bei Patienten mit nosokomialen Pneumonien, einschließlich Pneumonien bei beatmeten Patienten, sowie bei komplizierten abdominalen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis. Das Antibiotikum war gut verträglich. Bei gleichzeitiger Gabe von

Valproinsäure (ERGENYL u.a.) müssen die Spiegel des Antiepileptikums kontrolliert werden, da mit Interaktionen aufgrund der Erfahrungen mit anderen Carbapenemen gerechnet werden muss.

1. KAHAN, J.S. et al.
J Antibiotics 1979; 32: 1 - 12
2. Doribax Fachinfo,
Janssen-Cilag, Stand: 07 / 2008
3. ZHANEL, G.G. et al.
Drugs 2007; 67: 1027 - 1052
4. GE, Y. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2004;
48: 1384 - 1396
5. CHASTRE, J. et al.
Crit Care Med 2008; 36: 1089 - 1096
6. CIRILLO, I. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 3478 - 3483
7. MERCHANT, S. et al.
Clin Therap 2008; 30: 717 - 733
8. LUCASTI, C. et al.
Clin Therap 2008; 30: 868 - 883
9. NABER, K. et al.
ECCMID 2007, München, Poster 833
10. NAKAJIMA, Y. et al.
Drug Metabol Disp 2004; 32: 1383 - 1391
11. NACARKUCUK, E. et al.
Pediatr Neurol 2004; 31: 232 - 234

ZNS-Toxizität der Carbapeneme im Vergleich

Alle β -Laktamantibiotika besitzen ein krampfauslösendes Potenzial. Diese Nebenwirkung spielt im klinischen Alltag allerdings nur eine untergeordnete Rolle, wenn die empfohlenen Dosierungen eingehalten werden und eine renale Insuffizienz des Patienten berücksichtigt wird. In der Gruppe der Carbapeneme traten ZNS-Komplikationen vor allem nach Gabe höherer Dosen von Imipenem (ZIENAM) auf. Bei täglicher Gabe von 3,0 g oder mehr wird die Häufigkeit von Krampfanfällen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mit 3,6% angegeben.¹ Als Imipenem hinsichtlich seiner Eignung als Therapeutikum bei Meningitis klinisch geprüft wurde, musste die Studie abgebrochen werden, weil Krampfanfälle bei jedem dritten Patienten auftraten.² Als Konsequenz aus diesen Erfahrungen erfolgen die Dosierungsempfehlungen für Imipenem heute sehr differenziert, um bei möglichst maximaler antibakterieller Wirkung ein möglichst geringes Risiko für ZNS-Nebenwirkungen einzugehen.

Angesichts der problematischen Erfahrungen mit Imipenem stellt sich die Frage nach

dem epileptogenen Potenzial der anderen zur Therapie verfügbaren Carbapeneme, wie Meropenem (MERONEM), Ertapenem (INVANZ) und Doripenem (DORIBAX). Biochemische Grundlage für die krampf-induzierende Wirkung der β -Laktame ist ihre Affinität zu den Rezeptoren der γ -Aminobuttersäure (GABA) im Zentralnervensystem. Sie binden an diese Rezeptoren und wirken als kompetitive Antagonisten. Es konnte gezeigt werden, dass im direkten Vergleich mit Imipenem etwa 20-fach höhere Konzentrationen von Meropenem erforderlich sind, um eine 50%ige Hemmung des Rezeptors zu erreichen. Als Folge des deutlich niedrigeren neurotoxischen Potenzials ist Meropenem auch zur Therapie der Meningitis zugelassen. Biochemische und tierexperimentelle Studien zeigten, dass das krampf-induzierende Potenzial von Doripenem nochmals deutlich geringer ist als das von Meropenem.^{3,4}

ZUSAMMENFASSUNG: Das krampfauslösende Potenzial von Imipenem (ZIENAM) ist klinisch relevant und bedingt eine strikte Limitierung der Dosierungen. Die neueren Carbapeneme besitzen ein deutlich geringeres epileptogenes Potenzial.

1. CALANDRA, G. et al.
Am J Med 1988; 84: 911 - 918
2. WONG, V.K. et al.
Pediatric Inf Dis J 1991; 10: 122 - 125
3. OWENS, R. C.
Crit Care 2008; 12 (Suppl 4): S3 - S14
4. HORIUCHI, M. et al.,
Toxicology 2006; 222: 114 - 124

Influenza

Influenza: Anstieg der Resistenz gegen Oseltamivir

Die Verfügbarkeit der Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) stellt eine therapeutische Option und damit wichtige Ergänzung zur jährlich empfohlenen Grippeimpfung dar. Untersuchungen der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde CDC zeigen jedoch, dass Oseltamivir-resistente Influenzaviren in der vergangenen Saison wesentlich häufiger isoliert wurden als in den Jahren zuvor. Diese neuen Daten machen weiter deutlich, dass die Impfprophylaxe einen unverändert hohen Stellenwert besitzt.

Zur Untersuchung der Empfindlichkeit von Influenzaviren wurde ein Chemolumineszenztest eingesetzt, mit dem die Aktivität der Neuraminidase festgestellt werden

kann. Weltweit wurden im Rahmen dieser Untersuchung 4.570 Proben von Influenzaviren zwischen Oktober 2004 und März 2008 isoliert. Die Influenza A (H3N2) Viren erwiesen sich im Vergleich mit den Influenza A (H1N1) Viren als sensibler: die Konzentrationen von Oseltamivir, die eine Hemmung der Neuraminidaseaktivität um 50% herbei führten (IC50-Werte) lagen im Mittel bei 0,44 nM (H3N2) und 0,91 nM (H1N1). Die Reihenfolge war für Zanamivir umgekehrt (2,54 und 1,06 nM). Die entsprechenden Werte für Influenza B-Stämme lagen bei 3,42 und 3,87 nM. Als potenziell resistent wurden die Viren eingestuft, wenn die Werte in diesem Enzymhemmungstest Ausreißer darstellten, d. h. wenn sie drei Standardabweichungen oberhalb des Mittelwertes lagen. Die Aminosäuresequenz der betreffenden Neuraminidase wurde bestimmt. Während der Saison 2004 / 2005 wurden keine resistenten Viren identifiziert, in den beiden Folgejahren lag die Resistenzrate bei 0,4% und 0,6%. In den USA wurden in den beiden ersten Zeiträumen keine Oseltamivir-resistenten Viren gefunden, in der Saison 2006/2007 jedoch 0,9%.

Besorgnis erregend sind die bis zum März 2008 erhobenen Daten zur Oseltamivirresistenz der letzten Saison: 57 der 896 weltweit isolierten Influenza A (H1N1) Viren wiesen sehr hohe IC50-Werte von 85,08 bis 255,83 nM auf, die als „extreme Ausreißer“ definiert wurden. Die Analyse der Neuraminidase zeigte in Position 274 des Proteins einen Austausch von Histidin gegen Tyrosin (H274Y) bei allen Isolaten. Bei einer Betrachtung der in den USA isolierten H1N1-Viren, errechnet sich eine Oseltamivir-Resistenz von 8,6% (50 von 579 Isolaten), wobei darauf hingewiesen werden muss, dass diese letzte Saison noch nicht endgültig bewertet werden kann, weil die Untersuchung des Materials zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht abgeschlossen war. Die in der vergangenen Saison isolierten Oseltamivir-resistenten Viren waren empfindlich gegenüber Zanamivir und Amantadin (diverse Warenzeichen).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während in den ersten Jahren nach der Einführung der Neuraminidase-Inhibitoren praktisch keine resistenten Influenzaviren beobachtet wurden, konnten in der letzten Saison vermehrt Isolate nachgewiesen werden, die gegen Oseltamivir (TAMIFLU) resistent waren. Es ist zwingend notwendig die weitere Entwicklung genau zu beobachten, um die Therapieempfehlungen gegebenenfalls anzupassen.

- SHEU, T.G. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 3284 - 3292

Osetamivir oder Zanamivir bei der Influenza im Kindesalter?

Influenza-Infektionen im Kindesalter können mit erheblichen Komplikationen verbunden sein. Mittels Influenza-Schnelltest ist heute innerhalb kurzer Zeit die Diagnose einer Influenza-Infektion möglich. Therapeutisch stehen mit dem oral zu verabreichenden Osetamivir (TAMIFLU) und dem zu inhalierenden Zanamivir (RELENZA) zwei Neuraminidase-Inhibitoren zur Verfügung. An der Universitäts-Kinderklinik in Yokohama (Japan) wurde während der Influenza-Episoden in den Jahren 2005 bis 2007 in zwei nicht vergleichenden Studien die Wirksamkeit dieser beiden Substanzen bei Kindern im Lebensalter zwischen vier bis 16 Jahren untersucht.

Osetamivir wurde bei 91 Kindern mit einer Influenza A (H3N2)-Infektion und bei 24 Kindern mit einer Influenza A (H1N1)-Infektion eingesetzt. Die Dosierung des Osetamivirs erfolgte dabei gewichtsabhängig (< 15 kg, 60 mg täglich; 15-23 kg, 90 mg täglich; 23-40 kg, 120 mg täglich und über 40 kg, 150 mg täglich). Zanamivir wurde mittels Diskus zweimal täglich inhaliert, wobei die gesamte tägliche Dosis bei 20 mg lag. Die Therapiedauer für beide Arzneimittel betrug fünf Tage. Bei allen Kindern war mittels Influenza-Schnelltest die Diagnose einer Influenza A- oder Influenza B-Infektion gesichert. Zusätzlich wurden Virus-Isolierungen mittels Rachenabstrichen vorgenommen. Zanamivir wurde bei 35 Kindern mit einer Influenza A (H3N2)-Infektion und bei 12 Kindern mit einer Influenza A (H1N1)-Infektion eingesetzt. Zusätzlich erhielten 128 Kinder mit einer Influenza B-Infektion Osetamivir und Zanamivir wurde bei der gleichen Indikation bei 59 Kindern verabreicht.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer des Fiebers zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wobei diese bei der H3N2-Infektion mit 1,35 Tagen bzw. 1,40 Tagen ab Beginn der Behandlung kürzer ausfiel als bei den Influenza H1N1-Infektionen mit 1,79 Tagen bzw. 1,54 Tagen. Die Fieberdauer nach Beginn der Therapie war am längsten bei Influenza B-Infektionen mit 1,86 Tagen versus 1,67 Tagen. Im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe von Kindern aus der vorangegangenen Influenza-Saison konnte durch die Neuraminidasehemmer die Fieberdauer insgesamt um zwei Tage bei der Influenza A verkürzt werden; bei der Influenza B betrug diese Verkürzung nur ungefähr einen Tag. Besondere Unverträglichkeiten wurden bei den Kindern nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Osetamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) erwiesen sich als gleich wirksam in zwei nicht randomisierten

Studien bei der Behandlung der Influenza A- und Influenza B-Virusinfektion im Kindesalter.

SUGAYA, N. et al.
Clin Infect Dis 2008; 47: 339 - 345

S. aureus Infektionen

Kombination mit Rifampicin therapeutisch sinnvoll?

Staphylococcus aureus ist der führende Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen sowie der infektiösen Endokarditis. Der Erreger ist häufig beteiligt bei schweren Infektionen wie nosokomialer Sepsis, Kunststoff-assoziierten Infektionen und Osteomyelitiden. Infektionen mit S. aureus verlaufen schwer und sind mit hoher Letalität und Morbidität assoziiert. Wegen der ungünstigen Prognose werden oft Antibiotika-Kombinationen eingesetzt, ohne dass eine entsprechende wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Insbesondere die Kombinationen von typischen Staphylokokken-wirksamen Substanzen wie Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.), Clindamycin (SOBELIN u.a.) sowie der Isoxazolyl-Penicilline mit Rifampicin (RIFA u.a.) werden noch häufig angewandt.

Infektiologen aus Kalifornien untersuchten in einer systematischen Analyse der Literatur die bisher publizierten Ergebnisse von in vitro-Daten, Tierexperimenten und am Menschen vorgenommenen Studien bezüglich des Vergleiches einer Monotherapie mit Antibiotika gegenüber der Kombination mit Rifampicin in der Behandlung von S. aureus-Infektionen. Primär wurden 1464 Publikationen gesichtet, von denen letztlich 101 Studien den strengen Anforderungen der Autoren entsprachen. Die Methoden in den analysierten in vitro-Studien variierten erheblich und die Wirkungen des Rifampicins waren überwiegend inkonsistent. Die Ergebnisse von Tierexperimenten wiesen eine Tendenz bezüglich eines besseren mikrobiologischen Effekts der zusätzlichen Rifampicingabe auf, wobei dieses nur bei Modellen mit Osteomyelitis und infizierten Kunststoffmaterialien eindeutig nachzuweisen war. Viele Tierstudien konnten allerdings auch keine positiven Effekte einer Kombinationstherapie nachweisen. Nur wenige aussagefähige klinische Studien liegen zu der Kombinationstherapie mit Rifampicin vor. Die Mehrzahl dieser Studien hatten von der statistischen Betrachtung her zu wenig Patienten eingeschlossen und die Ergebnisse waren keineswegs einheitlich. Eine kombinierte Therapie schien nur bei der Behandlung von Osteomyelitiden und

bei Infektionen an prothetischen Materialien erfolgsversprechend zu sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In vitro-Studien und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen keine eindeutig positiven Effekte einer kombinierten Therapie mit Rifampicin (RIFA u.a.) gegen S. aureus-Infektionen. Die Analyse der klinischen Studien ergab positive Effekte der Kombinationstherapie nur bei der Behandlung von Patienten mit Osteomyelitis oder Infektionen von Kunststoffprothesen. Die bisherige Datenlage ist für eine abschließende Beurteilung nicht ausreichend; deshalb fordern die Autoren prospektive randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen.

PELROTH, J. et al.
Arch Intern Med 2008; 168: 805 - 819

S. aureus-Endokarditis: Rifampicin in der Kombinationstherapie problematisch

Staphylococcus aureus ist ein häufiger Erreger der infektiösen Endokarditis an normalen Herzklappen. Rifampicin (RIFA u.a.) wird oft als Kombinationspartner bei derartigen Infektionen eingesetzt, ohne dass überzeugende klinische Studien vorliegen. Auch in Leitlinien wird die Kombination von Staphylokokken-wirksamen Antibiotika mit Rifampicin, insbesondere bei der Endokarditis von Prothesenklappen, empfohlen. In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit einer gesicherten S. aureus-Endokarditis an normalen Herzklappen im Zeitraum vom Januar 2004 bis Dezember 2005 wurde analysiert, ob eine Kombinationstherapie mit Rifampicin der Monotherapie mit einem Antibiotikum überlegen war. 42 Patienten mit einer gesicherten S. aureus-Endokarditis wurden in Kombination mit Rifampicin behandelt und 42 Kontrollen gegenüber gestellt. Die Mehrzahl der Patienten (über 80% in beiden Gruppen) erhielten als Basis- bzw. Monotherapie Vancomycin (VANCOMYCIN CP). Das mittlere Lebensalter aller Patienten lag bei 47 Jahren, knapp die Hälfte der Patienten waren Afroamerikaner und etwas mehr als die Hälfte der Patienten waren Abhängige mit parenteralem Drogengebrauch. 25 (60%) der Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe hatten eine Rechtsherzendokarditis im Vergleich zu 30 (71%) in der Kontrollgruppe. Die Zahl der metastatischen infektiösen Komplikationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Rifampicin wurde im Median über 20 Tage verabreicht. Eine Rifampicin-Resistenz der isolierten S. aureus-Stämme entwickelte sich bei neun Patienten, bevor es zu einer

Beseitigung der Bakteriämie kam. Darüber hinaus stiegen die Transaminasen bei neun Patienten signifikant an, die allerdings alle an einer chronischen Hepatitisinfektion litten. Signifikante Medikamenten-Interaktionen mit Rifampicin traten bei 52% der kombiniert behandelten Patienten auf, wobei insbesondere Methadon (POLAMIDON u.a.), Warfarin (COUMADIN) und HIV-Proteaseinhibitoren betroffen waren. Patienten in der Kombinationsgruppe hatten mit 5,2 versus 2,1 Tagen eine signifikant länger anhaltende Bakteriämie gegenüber den Kontrollpatienten und auch die Letalität war mit 21% gegenüber 5% signifikant höher als bei den Patienten mit einer Therapie ohne Rifampicin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei aller kritischer Einschränkung dieser retrospektiven und zahlenmäßig nicht sehr umfangreichen Studie deuten die Ergebnisse jedoch darauf hin, dass eine Kombinationstherapie der *S. aureus*-Endokarditis mit Rifampicin (RIFA u.a.) mit erhöhter Hepatotoxizität, Medikamenten-Interaktionen und auch der Entwicklung von resistenten Staphylokokken verbunden ist. Zusätzlich ist die Letalität einer kombinierten Behandlung eher höher als die der Monotherapie.

RIEDEL, D.J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008;
52: 2463 - 2467

Prophylaxe

Perioperative Antibiotikaphylaxe bei Kniegelenkersatz – wann ist der optimale Zeitpunkt?

Die perioperative Antibiotikaphylaxe bei Kniegelenkersatz ist eine Standardmaßnahme, die in kontrollierten Studien zu einer eindeutigen Senkung der Infektionsraten geführt hat. Offen ist die Frage des optimalen Zeitpunktes der Antibiotikagabe, soweit der Gelenkersatz im ischämischen Zustand erfolgt. Dieser Frage wurde in Barcelona in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei insgesamt 908 Patienten im Zeitraum zwischen September 2004 bis September 2005 nachgegangen. 442 Patienten erhielten die Standardprophylaxe mit 1,5 g Cefuroxim (ELOBACT u.a.) 10-30 Minuten vor der Einleitung der Ischämie sowie ein Placebo 10 Minuten vor der Beseitigung der Ischämie; die experimentelle Gruppe erhielt ein Placebo 10-30 Minuten vor Beginn der Ischämie und 1,5 g Cefuroxim 10 Minuten vor der Beseitigung der Ischämie. In beiden Gruppen wurde eine zusätzliche postoperative Dosis von 1,5 g

Cefuroxim sechs Stunden nach Ende des chirurgischen Eingriffs verabreicht. Die entscheidenden Endpunkte der Studie waren die Anzahl von Weichteilinfektionen nach drei und 12 Monaten. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des Alters (im Mittel 71 Jahre), der Geschlechtszugehörigkeit (75% Frauen) und den Begleiterkrankungen. Auch die mittlere Dauer des chirurgischen Eingriffs war mit 76 Minuten in beiden Gruppen vergleichbar, genauso wie die mittlere Ischämiezeit von 54 Minuten. Nach drei Monaten wurde in der Standardprophylaxegruppe eine Infektionsrate von 3,4% registriert, nach 12 Monaten lag diese bei 3,6%; in der Vergleichsgruppe lagen die entsprechenden Zahlen nach drei Monaten bei 1,9% und nach 12 Monaten bei 2,6%, sämtliche Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die dominierenden Erreger waren interessanter Weise Methicillin-sensible *S. aureus*-Stämme sowie *Pseudomonas aeruginosa*. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion waren ein hoher Score von drei oder vier nach den Richtlinien der „American Society of Anesthesiologists“ und ein niedriger Hämatokrit am vierten postoperativen Tag.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der perioperativen Antibiotikaphylaxe bei prothetischem Kniegelenkersatz ist sowohl die Antibiotikagabe 10 bis 30 Minuten vor Durchführung der Ischämie erfolgreich wie auch die Gabe des Antibiotikums 10 Minuten vor Beendigung der Ischämie.

SORIANO, A. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: 1009 - 1014

Antibiotikaphylaxe bei rezidivierenden Pyelonephritiden im Kindesalter?

Die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Kindern mit rezidivierenden Pyelonephritiden in Folge eines vesikoureteralen Refluxes wird kontrovers diskutiert. In einer italienischen multizentrischen Studie in sieben Kinderkrankenhäusern wurde bei 100 Kindern im Lebensalter von weniger als 30 Monaten mit den Schweregraden II, III oder IV eines vesikoureteralen Refluxes dieser Frage erneut nachgegangen.¹ In randomisierter Zuordnung erhielten die Kinder entweder Cotrimoxazol (BACTRIM u.a.; Dosierung 5-10 mg/kg Sulfamethoxazol und 1-2 mg/kg Trimethoprim einmal täglich) oder kein Medikament über einen Zeitraum von zwei Jahren. Danach wurden die Kinder für weitere zwei Jahre kontrolliert. Die hauptsächlichen Studienendpunkte waren die Häufigkeit eines Pyelonephritis-Rezidivs und die Manifestation von

narbigen Nierenveränderungen. Während der ersten zwei Jahre wiesen 18 Kinder in der Antibiotikagruppe (36%) und 15 Kinder in der Kontrollgruppe (30%) mindestens ein Pyelonephritis-Rezidiv auf. Während der weiteren zweijährigen Beobachtungsphase hatten nur drei Kinder ein Pyelonephritis-Rezidiv (ein Kind in der Interventionsgruppe und zwei in der Kontrollgruppe). Sämtliche Rezidive in der Interventionsgruppe wurden durch multiresistente Erreger verursacht, in der Kontrollgruppe fanden sich keine resistenten Erreger. Ein persistierender vesikoureteraler Reflux war seltener in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach zwei Jahren, nach vier Jahren ergaben sich allerdings keine Unterschiede mehr. Narbige Nierenveränderungen traten ebenfalls in gleicher Häufigkeit nach zwei Jahren in beiden Gruppen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit der Einschränkung der recht niedrigen Patientenzahl konnte festgestellt werden, dass die antibiotische Prophylaxe bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux nicht zu selteneren Pyelonephritis-Rezidiven führte. Diese Ergebnisse bestätigen eine frühere Studie aus dem Jahre 2007.² Bedeutsam ist insbesondere, dass die antibiotische Prophylaxe mit dem Nachweis von resistenten Infektionserregern verbunden war.

1. PENNESI, M. et al.
Pediatrics 2008; 121: e1489 - e1494

2. CONWAY, P.H. et al.
JAMA 2007; 298: 179 - 186

Pharmakokinetik

Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei dekompensierter Leberzirrhose

Moxifloxacin (AVALOX) wird in der Leber metabolisiert; bisher war nicht bekannt, ob es bei fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose zu einer möglichen Anreicherung der Substanz kommt. In einer monozentrischen prospektiven offenen Studie wurden neun erwachsene Patienten mit einer alkoholisch bedingten dekompensierten Leberzirrhose (eine Frau und acht Männer, Lebensalter zwischen 40 und 78 Jahren) während einer Moxifloxacin-Therapie hinsichtlich der Pharmakokinetik dieses Antibiotikums untersucht. Moxifloxacin in einer Dosis von 400 mg wurde täglich über 60 Minuten infundiert und am Tag 1 und Tag 3 wurden fortlaufend Serumkonzentrationen sowie bei fünf Patienten Asziteskonzentrationen am Tag 1 und 3 jeweils drei und sechs Stunden nach Beendigung

der Infusion bestimmt. Drei Patienten wurden wegen einer Pneumonie antibiotisch behandelt, sechs wegen einer spontanen bakteriellen Peritonitis. Die mediane Spitzenkonzentration am Ende der Infusion für Moxifloxacin lag bei 3,7 mg/l und fiel bis auf 0,6 mg/l nach 24 Stunden ab. Am Tag 3 wurden mit 3,9 mg/l nach einer Stunde und 0,6 mg/l nach 24 Stunden nur mäßig erhöhte Spitzen- und Talspiegel von Moxifloxacin gemessen. Auch die AUC-Werte zeigten einen geringfügigen Anstieg von Tag 1 zu Tag 3, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Weitere pharmakokinetische Parameter (Eliminationshalbwertszeit, totale Clearance und Verteilungsvolumen) zeigten keine Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 3. Die medianen Konzentrationen des Antibiotikums in der Aszitesflüssigkeit lagen bei 1,4 mg/l drei Stunden nach Abschluss der Infusion und bei 1,3 mg/l (sechs Stunden) am Tag 1 und bewegten sich auf etwas höherem Niveau von 2,1 mg/l (drei Stunden) und 1,9 mg/l (sechs Stunden) am Tag 3. Diese Konzentrationen lagen deutlich oberhalb der minimalen Hemmwerte des dominierenden Keims der spontanen bakteriellen Peritonitis bei diesen Patienten (*E. coli* – $MHK_{90} < 0,1$ mg/l).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin (AVALOX) bei Patienten mit fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) unterschieden sich kaum von den Parametern, die bei normalen gesunden Personen erhoben worden sind. Auch eine Akkumulation über einen Zeitraum von drei Tagen konnte bei diesen Leberzirrhose-Patienten nicht beobachtet werden. Eine Dosisanpassung des Moxifloxacin bei diesem schwersten Stadium der Leberzirrhose erscheint daher nicht notwendig.

BARTH, J. et al.
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 575 - 578

Intravenöse Therapie mit Voriconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz?

Voriconazol (VFEND) wird zur antimykotischen Therapie von Candida- und Aspergillus-Infektionen eingesetzt. Es kann oral oder intravenös verabreicht werden. Voriconazol wird hauptsächlich über die Cytochrom-Enzyme CYP2C19, CYP2C9 und zu einem geringen Anteil auch über CYP3A4 verstoffwechselt. Weniger als 2% einer oral oder intravenös verabreichten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Da der Wirkstoff sehr lipophil ist, enthält die Infusionslösung ein Cyclo-

dextrinderivat (Sulfobutylether des β -Cyclodextrins, SBECD) zur Lösungsvermittlung. Die Menge des Lösungsvermittlers übersteigt die Menge des Wirkstoffes in der Lösung um das 16fache. In Tierexperimenten mit hoher SBECD-Exposition wurden nephrotoxische Wirkungen beobachtet, daher bestehen Bedenken gegenüber der intravenösen Voriconazoltherapie bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen.

In einer aktuellen Publikation wurden detaillierte Daten über die Pharmakokinetik des Arzneimittels bei Patienten mit renaler Insuffizienz veröffentlicht. In der ersten Studie wurde die Pharmakokinetik bei vier Gruppen von Patienten mit normaler, leichter, mittelgradiger und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200 mg ermittelt. Die zweite Studie zum pharmakokinetischen Verhalten wurde nach intravenöser Infusion von Voriconazol bei Personen mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance, Cl_{CR} : 30 - 50 ml/min) durchgeführt. Das Antimykotikum wurde sieben Tage lang zweimal täglich in einer Dosierung von 3 mg/kg über eine Stunde infundiert, die Dosis des Dextrins betrug 48 mg/kg. Am ersten Tag wurde – der Standarddosierungsvorschrift entsprechend – zweimal die doppelte Dosis gegeben.

Die Plasmaspiegel von Voriconazol wurden durch die Nierenfunktionseinschränkung weder nach oraler Gabe noch nach intravenöser Gabe beeinflusst. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis lagen die errechneten Eliminationshalbwertszeiten im Mittel bei 8,3 Stunden ($Cl_{CR} > 80$ ml/min) bzw. bei 5,7 Stunden ($Cl_{CR} < 20$ ml/min). Im Gegensatz zum Wirkstoff zeigt die Clearance des Lösungsvermittlers SBECD eine enge Korrelation mit der Kreatinin-clearance. Bei einer Halbierung der Kreatinin-clearance wurde auch eine Halbierung der Clearance des Dextrinderivats beobachtet. Während die Talkonzentrationen des Dextrins bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unterhalb der Nachweisgrenze (4 mg/l) lagen, erreichten sie bei Patienten mit renaler Insuffizienz maximale Werte von etwa 100 mg/l am 2. Tag der Untersuchung. Die Eliminationshalbwertszeit des Dextrins verlängerte sich von 1,8 Stunden auf 8,9 Stunden.

Bei zwei der sechs Patienten in dieser Gruppe kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins von >30%, ein weiterer Patient zeigte einen Kreatininanstieg von 25%. Bei einem dieser Patienten wurde die Studie nach sechs Tagen vorzeitig beendet. Vorübergehende Sehstörungen und Halluzinationen wurden bei fünf dieser sechs Patienten berichtet, auch bei drei der sechs Nierengesunden traten Sehstörungen auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine reduzierte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Voriconazol (VFEND) nach oraler oder parenteraler Gabe. Die Dosierung von Voriconazol muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht reduziert werden. Die Infusionslösung enthält ein potenziell nephrotoxisches Dextrinderivat in recht hohen Konzentrationen als Lösungsvermittler, das ausschließlich renal eliminiert wird. Bei drei von sechs Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde in dieser Studie nach intravenöser Voriconazolgabe ein Anstieg des Kreatinins beobachtet. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Möglichkeiten und Risiken einer intravenösen Therapie mit Voriconazol bei niereninsuffizienten Patienten besser beurteilen zu können.

ABEL, S. et al.
Clin Drug Invest 2008; 28: 409 - 420

Chronische Bronchitis

Ist die antibiotische Kurzzeittherapie der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis effektiv?

Drei bis 17% der erwachsenen Bevölkerung in den Industrieländern leiden an einer chronischen Bronchitis. Akute, überwiegend bakterielle Exazerbationen der chronischen Bronchitis und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung treten bei diesen Patienten häufig auf. Die dominierenden Erreger sind Haemophilus influenzae (ca. 50%) sowie S. pneumoniae und Moraxella catharralis, insbesondere bei leichten bis mäßig schweren Exazerbationen. Die Dauer der antibiotischen Therapie der Exazerbationen ist umstritten. In einer Metaanalyse wurde untersucht, ob eine Kurzzeittherapie von fünf Tagen und weniger gleich wirksam ist wie eine üblicherweise sieben bis zehn Tage betragende Behandlung. Aus 885 randomisierten Therapiestudien wurden letztlich 21 Publikationen ausgewählt, die den strengen Kriterien der Autoren genügten. In diesen 21 Studien waren insgesamt 10698 Patienten eingeschlossen worden. Die eingesetzten Antibiotika umfassten zumeist Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.), Cefuroxim (ELOBACT u.a.), Levofloxacin (TAVANIC), Moxifloxacin (AVALOX), Clarithromycin (KLACID u.a.) sowie Telithromycin (KETEK). Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) wurde von der Analyse wegen der langen Halbwertszeit der Substanz ausgeschlossen. Bei

den Ergebnissen zeigte sich, dass bei der frühen Therapie-Erfolgsprüfung bis zum Tag 15 keine Unterschiede zwischen einer fünftägigen oder zehntägigen Therapiedauer bestanden. Bei der späten Therapiebeurteilung (im Mittel nach 31 Tagen) ergaben sich ebenfalls keine Behandlungsunterschiede und auch die Analyse der bakteriologischen Erfolgsraten zeigte keine Differenzen. Eine Subgruppenanalyse, bezogen auf die einzelnen Antibiotikagruppen, erbrachte ebenfalls keine Unterschiede zwischen Penicillinen, Cephalosporinen, Makroliden und Fluorchinolonen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei leichten bis mäßig schweren Exazerbationen der chronischen Bronchitis ist bei Anwendung von wirksamen Antibiotika offensichtlich eine Therapiedauer von fünf Tagen gleich wirksam wie eine länger andauernde antibiotische Behandlung.

MOUSSAOUI, R.E. et al.
Thorax 2008; 63: 415 - 422

Herpes genitalis

Rezidivierender Herpes genitalis: Famciclovir für einen Tag versus Valaciclovir über drei Tage

Die genitale Herpes-Infektion ist eine sexuell übertragene Erkrankung, die zumeist durch den Herpes simplex-Virus Typ II ausgelöst wird, gelegentlich sind allerdings auch Typ I-Infektionen (HSV-1) beobachtet worden. Über 90% der HSV-2-infizierten Patienten mit einer typischen genitalen Herpes-Symptomatik erleiden mindestens ein Rezidiv während ihres Lebens. Ein Drittel der HSV-2-infizierten Patienten weisen häufige Rezidive (mehr als sechs Episoden jährlich) auf. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine sofortige – bei den ersten Symptomen – einsetzende antivirale Therapie erfolgreich die Symptomatik begrenzen kann. In einer Doppelblindstudie bei 1179 erwachsenen Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis wurde in Nordamerika verglichen, ob eine eintägige Famciclovir (FAMVIR)-Therapie mit zwei Dosen von 1000 mg äquivalent zu einer dreitägigen Therapie mit Valaciclovir (VALTRESX) in einer Dosis von zweimal täglich 500 mg war. Es handelte sich dabei um immunkompetente Patienten, die möglichst innerhalb von sechs Stunden nach dem Beginn der ersten Symptome mit der Therapie beginnen sollten. Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Therapie sollten sie die dermatologische Ambulanz aufsuchen und dann täglich für weitere drei Tage. Von den 1179 randomisierten Patienten konnten 751 aus-

gewertet werden. In dieser modifizierten Intention-to-treat-Population unterschied sich die Zeit bis zur Abheilung der Herpesbedingten Läsionen mit im Mittel 4,25 Tage für Famciclovir nicht von den 4,08 Tagen in der Vergleichsgruppe mit Valaciclovir. Auch bei der Symptombdauer ergaben sich im Median mit 73 versus 72 Stunden keine Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen. Schmerzen und Brennen als unangenehmste Symptome sistierten schon innerhalb von 24 Stunden. Die Verträglichkeit war insgesamt gesehen günstig und zeigte zwischen den Gruppen keine Unterschiede. In der Famciclovir-Gruppe wurden unerwünschte Wirkungen bei 23,2% der Pati-

enten beobachtet, in der Vergleichsgruppe bei 22,3%. Im Vordergrund standen Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhöen, Erbrechen und abdominelle Schmerzen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Patienten-induzierte Therapie des rezidivierenden Herpes genitalis mit einer eintägigen Famciclovir (FAMVIR)-Therapie erwies sich als genauso wirksam wie eine dreitägige Behandlung mit Valaciclovir (VALTRESX).

ABUDALU, M. et al.
Clin Infect Dis 2008; 47: 651 - 658

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!