

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2009 - 30. Jahrg.

Übersicht

Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA)

Seit dem ersten Auftreten von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) im Jahre 1960 haben sich diese Erreger weltweit sowohl im ambulanten wie aber auch besonders im stationären klinischen Bereich verbreitet. Zahlreiche Studien und Metaanalysen konnten belegen, dass invasive MRSA-Infektionen mit einer vermehrten Letalität, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und signifikant erhöhten Krankenhauskosten einhergehen.¹ Während in Europa die nosokomial entstandenen MRSA-Infektionen weiterhin dominieren, werden in den USA in einigen Regionen MRSA-Infektionen häufiger im ambulanten Bereich als im Krankenhaus beobachtet.

Die Standardtherapie von MRSA-Infektionen beruht auf den Glykopeptidantibiotika Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) und Teicoplanin (TARGOCID). In Deutschland wird vorwiegend Vancomycin eingesetzt, welches schon seit 50 Jahren für die Therapie zur Verfügung steht. Glykopeptid-Antibiotika weisen gegenüber Betalaktamantibiotika eine deutlich verminderte bakterizide Aktivität auf und darüber hinaus ist die Penetration in tiefer liegende Kompartimente sehr begrenzt. Aus den USA wird über einen Anstieg der MHK-Werte von Vancomycin gegenüber MRSA auf 1-2 mg/l berichtet; mit diesen erhöhten minimalen Hemmwerten sind auch häufigere therapeutische Misserfolge verbunden. Höhere Dosierungen des Vancomycins bis zu 60 mg/kg Körpergewicht täglich bei normaler Nierenfunktion sind unter Berücksichtigung der pharmakodynamischen Eigenschaften notwendig, um optimale therapeutische Konzentrationen zu erreichen. Derartige Hochdosierungen sind allerdings in einigen Studien mit einem deutlich häufigeren Auftreten von Niereninsuffizienz verbunden gewesen.

Ältere Alternativen zur Glykopeptidtherapie sind Cotrimoxazol (COTRIM u.a.),

Inhalt

3/2009

Übersicht

- Therapie von Infektionen durch MRSA Seite 21-24
- MRSA in Deutschland Seite 24
- Dauer der Kolonisation Seite 24

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (33)

- *Listeria* spp. Seite 23

Intensivmedizin

- Candida-Kolonisation des Katheters – Therapie notwendig? Seite 24-25
- Welche Antibiotika induzieren Pseudomonas-Kolonisation? Seite 25
- Cefepim: Dosis-Optimierung nötig? Seite 25-26

Chronische Bronchitis

- Exazerbation – wie lange Antibiotika? Seite 26

Tuberkulose

- Ethambutol versus Moxifloxacin Seite 26-27
- Meropenem plus Clavulansäure in vitro aktiv Seite 27

Verträglichkeit

- FDA: Ungleichheit zwischen älteren und neuen Antibiotika Seite 27-28
- Chinolone und Hepatotoxizität Seite 28-29
- Interaktion Daptomycin und Statine: Myopathie Seite 29
- Erhöhte Nephrotoxizität durch Gentamicin Seite 29-30

Helicobacter

- Zunahme von mehrfachresistenten *Helicobacter pylori*-Stämmen Seite 30

Pharmapolitik

- FDA-Zulassung von Tigecyclin Seite 30

Chloramphenicol (in Deutschland nicht mehr im Handel), Tetracycline sowie die Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht mehr im Handel).

Cotrimoxazol ist gegen zahlreiche MRSA-Stämme in vitro mikrobiologisch aktiv. In einer randomisierten prospektiven Studie bei Abhängigen mit intravenösem Drogengebrauch und kardiovaskulären Infektionen, verursacht durch Methicillin-sensible

und Methicillin-resistente Staphylokokken, erwies sich Cotrimoxazol weniger wirksam als Vancomycin hinsichtlich der Dauer der Bakteriämie (6,7 versus 4,3 Tage), der Sterilisation der Blutkulturen (5,8 versus 3,8 Tage), der Dauer der Fieberperiode sowie auch der Anzahl der Misserfolge (sechs von 43 Patienten mit Cotrimoxazol-Behandlung, einer von 58 Patienten mit Vancomycin-Therapie).² Cotrimoxazol kann prinzipiell nur bei leichten bis mittelschweren Infektionen durch MRSA empfohlen werden, wobei ins-

besondere abszedierende Infektionen durch die dort höheren Konzentrationen von exogenem Thymidin nicht mit dieser Substanz behandelt werden sollten.

Chloramphenicol zeigt *in vitro* ebenfalls eine hohe Sensibilität zwischen 82-98 % aller untersuchten MRSA-Stämme. Allerdings ist sein antagonistischer Effekt in der Kombination mit Vancomycin bekannt und neuere Vergleichsstudien in der Therapie von MRSA sind nicht vorhanden.

Tetracykline werden trotz guter mikrobiologischer Aktivität und günstiger Pharmakokinetik nicht zur MRSA-Therapie von invasiven Infektionen empfohlen, da hierzu die Datenlage unzureichend ist.

Die Kombination aus Quinupristin und Dalfopristin weist Aktivitäten sowohl *in vitro* als auch im Tiermodell bei Sepsis und Endokarditis durch MRSA auf. Der klinische Gebrauch wird allerdings limitiert durch die notwendige verlängerte Infusion von hohen Flüssigkeitsvolumina und zusätzlich auch durch die erhebliche Interaktion mit anderen Substanzen über CYP 3A4. Arthralgien sowie Myalgien und insbesondere bei drei Viertel der Patienten lokale Schmerz- und Inflamationsreaktionen am Infusionsort stellen erhebliche Verträglichkeitsprobleme dieser Antibiotika dar. Darüber hinaus erwies sich die Substanz in Vergleichsstudien bei der Behandlung von Pneumonien und der bakteriellen Endokarditis als weniger aktiv als die Standardtherapie.

Neue therapeutische Optionen stellen Daptomycin (CUBICIN), Linezolid (ZYVOXID) sowie Tigecyclin (TYGACIL) dar.

Daptomycin

Daptomycin-sensible MRSA-Stämme werden definiert mit einer MHK von < 1 mg/l. 97 % der Vancomycin-sensiblen Stämme sind auch sensibel gegenüber Daptomycin. Unter MRSA-Stämmen mit einem Vancomycin-MHK-Wert von 4 mg/l sind nur 20 % empfindlich gegenüber Daptomycin. Eine vorangegangene Vancomycin-Therapie kann zur Unempfindlichkeit von Daptomycin gegen den individuellen MRSA-Stamm führen. In prospektiven Vergleichsstudien erwies sich Daptomycin klinisch als äquivalent wirksam wie die Standardtherapie bei *S. aureus*-Sepsis und/oder Rechtsherzendokarditis. Allerdings war die Substanz assoziiert mit einer höheren Frequenz von mikrobiologischen Misserfolgen im Vergleich zur Standardtherapie. Einige der Isolate von Patienten mit einem mikrobiologischen Misserfolg entwickelten unter der Therapie einen Anstieg der Daptomycin-Hemmwerte. Bei Patienten mit MRSA-induzierter Pneumonie sollte die Substanz nicht eingesetzt werden, da sie durch Sur-

factant in der Lunge inaktiviert wird. Bei höherer Dosis muss mit einer vermehrten muskulären Toxizität gerechnet werden. Etwas häufiger sind Unverträglichkeiten, die das periphere Nervensystem betreffen mit Symptomen wie Parästhesien, Dysästhesien und peripheren neuropathischen Reaktionen. In Europa ist die Substanz zugelassen für komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen, Rechtsherzendokarditis und Sepsis durch *Staphylococcus aureus*.

Linezolid

Linezolid ist die erste Substanz in der Klasse der Oxazolidinone und stellt eine bedeutende Neuentwicklung in der Therapie von MRSA-Infektionen dar. Das Antibiotikum wirkt bakteriostatisch gegen Staphylokokken und hat eine mittlere MHK₉₀ von 2 mg/l gegen MRSA. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei fast 100 %, so dass die Substanz sehr vorteilhaft in der sequentiellen Therapie mit Wechsel von der intravenösen Gabe auf die orale Applikation eingesetzt werden kann. Dieser Vorteil hat sich in randomisierten kontrollierten Studien darstellen lassen, wo die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer um fünf bis acht Tage kürzer ausfiel als bei Patienten unter einer Vancomycin-Therapie.³ Linezolid wurde erfolgreich in der Behandlung der infektiösen Endokarditis verursacht durch resistente grampositive Kokken eingesetzt. Allerdings ist die Therapie der bakteriellen Endokarditis mit einem bakteriostatisch wirkenden Antibiotikum durchaus umstritten. Führende Unverträglichkeitsreaktionen unter Linezolid sind gastrointestinale Symptome; seltene aber bedeutsame Nebenwirkungen sind Thrombozytopenien, insbesondere nach länger als zweiwöchiger Therapie; bei sehr langer Behandlungsdauer über vier Wochen müssen periphere und optische Neuropathien beachtet werden.

Tigecyclin

Tigecyclin stammt aus der neuen Gruppe der Glycylcycline, die sich von den Tetracyklinen ableiten. Tigecyclin wirkt bakteriostatisch gegen MRSA mit einem mittleren MHK₉₀-Wert von 0,5 mg/l und weist *in vitro* auch Aktivität gegen sogenannte VISA- und VRSA-Stämme auf. Im Tierexperiment erwies sich Tigecyclin bei der MRSA-Endokarditis als mittelgradig bakterizid und war mit der Wirkung von Vancomycin vergleichbar. Die Substanz wird zweimal täglich als einstündige Infusion verabreicht; die häufigsten beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen waren Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. In kontrollierten Studien war die Substanz bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen verursacht durch MRSA in ihrer Wirkung mit Vancomycin vergleichbar.

Therapie der invasiven MRSA-Infektionen

Die häufigste Ursache für eine MRSA-induzierte Sepsis sind intravenöse Katheter oder andere intravaskuläre Kunststoffmaterialien. Als Standardtherapie für die Katheter-assoziierte Bakteriämie gelten Vancomycin oder Teicoplanin. Ein Wechsel zu Daptomycin kann bei Patienten mit sehr langsamer klinischer Besserung, persistierender Bakteriämie oder Verschlechterung der Nierenfunktion erwogen werden. Auch bei MRSA-Stämmen mit Vancomycin-MHK-Werten von über 1 mg/l kann Daptomycin erfolgreich eingesetzt werden. Bei Patienten mit schnellem klinischen Erfolg und negativen Blutkulturen kann nach sofortiger Entfernung des Venenkatheters auch durchaus auf eine orale Linezolid-Behandlung umgestellt werden. Die Therapiedauer bei unkomplizierten Fällen sollte zwischen 10 und 14 Tagen liegen.

Die Rechtsherzendokarditis, die häufig bei Abhängigen mit intravenösem Drogengebrauch auftritt, wird primär mit Vancomycin in einer Dosierung von 15 mg/kg alle 12 Stunden über sechs Wochen behandelt. Die klinischen Ergebnisse sind in der Regel recht günstig. Bei persistierender Bakteriämie über mehr als sieben Tage oder bei einer Infektion durch VISA-Stämme wird Daptomycin in einer Dosierung von 6 mg/kg täglich ebenfalls über sechs Wochen empfohlen.

Die Linksherzendokarditis durch MRSA ist wesentlich komplizierter und prognostisch ungünstig. Auch hier ist das primäre Therapeutikum Vancomycin in der zuvor genannten Dosis, wobei kontinuierlich Blutkulturen alle zwei Tage zur Kontrolle der therapeutischen Wirksamkeit vorgenommen werden sollten. Eine Kombination von Vancomycin mit Aminoglykosiden zur Erhöhung der bakteriziden Aktivität wird bei schweren Infektionen empfohlen, allerdings muss auf das erhebliche nephrotoxische Potenzial dieser Kombination geachtet werden. Die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin (RIFA u.a.) wird bei MRSA-Endokarditis nicht empfohlen, da die Evidenz für eine Wirksamkeit dieser Kombination nicht gegeben ist.⁴

Die beatmungsinduzierte Pneumonie (VAP) durch MRSA stellt ein zunehmendes Problem in europäischen Intensivstationen dar. In internationalen Leitlinien werden entweder Vancomycin oder Linezolid empfohlen. Die Ergebnisse mit Vancomycin sind nicht überzeugend, was mit der mäßigen Penetration der Substanz in die unterschiedlichen pulmonalen Kompartimente zusammenhängen könnte. Die notwendig hohen Dosierungen von Vancomycin bei dieser Indi-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (33)

Listeria Spezies

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Listerien sind grampositive, bei Temperaturen <20°C bewegliche Stäbchenbakterien. Wichtigster menschenpathogener Vertreter ist *L.monocytogenes*, selten werden bei menschlichen Infektionen *L.seeligeri*, *L.ivanovii*, *L.welshimeri* und *L.innocua* nachgewiesen. Von *L.monocytogenes* sind 13 Serovare auf der Basis von O- und H-Antigenen bekannt, häufig sind die Serovare 1/2a, 1/2b und 4b. Das Wachstum der Erreger erfolgt innerhalb eines breiten Temperaturbereichs von -0,4°C bis +45°C, hierdurch entsteht ein Selektionsvorteil bei Lagerung von Lebensmitteln im Kühlschrank.

Epidemiologie

L.monocytogenes kommt weltweit bei vielen Tierarten, auch bei Haustieren vor. Die Keime werden in die Umwelt ausgeschieden und können dort lange überleben. Wichtigste Infektionsquellen für den Menschen sind Nahrungsmittel wie Milch und Milchprodukte (bes. Weichkäse), Fleisch und Wurst sowie rohes Gemüse (z.B. Krautsalat).¹ Listeriosen werden beim Menschen sporadisch diagnostiziert, doch immer wieder kommt es zu örtlichen und zeitlichen Häufungen von Infektionen, meist als Folge des Verzehrs kontaminierter Lebensmittel (Käse, z.B. Harzer Roller und andere Milchprodukte, Fleisch). Durch die Eigenschaft, intrazellulär zu persistieren, ist es bei einer hohen Ausgangszahl von Erregern in der Rohmilch möglich, dass ein kleiner Teil die Pasteurisation überlebt. Durch die anschließende Lagerung bei 4°C ergibt sich ein relativer Selektionsvorteil der Listerien gegenüber anderen Keimen. Eine Ausscheidung von *L.monocytogenes* ist im Stuhl, Urin oder Lochialsekret möglich, der Nachweis gelingt auch auf der Haut und auf Schleimhäuten, daher besteht die Möglichkeit einer Übertragung auf andere Personen. Nach IfSG wurden 2008 insgesamt 307 Fälle gemeldet – das waren weniger als in den Jahren zuvor, in denen ein Anstieg zu verzeichnen war.

Pathogenese, Krankheitsbild

Listerien sind intrazellulär gelagert, eine Vermehrung erfolgt auch in Parenchymzellen (z.B. in Leber- und Nervenzellen). Die wichtigsten Virulenzfaktoren sind Listeriolysin O und Phospholipase C, die ein intrazelluläres Wachstum sowie eine intrazelluläre Ausbreitung ermöglichen. Die Aufnahme der Erreger erfolgt über den Gastrointestinaltrakt. Besonders gefährdet durch Listerien sind immunsupprimierte Patienten (Malignome, Steroidtherapie, Leukosen, T-Zell-Defekte, Alkoholkrankheit, Leberzirrhose), Personen in höherem Lebensalter (>65 Jahre), Schwangere und Neugeborene. Die Erreger besitzen offensichtlich eine Affinität zur Plazenta bzw. zu den Meningen.

Erkrankungen treten etwa ein bis sieben Tage nach Erregeraufnahme (Spanne 3 bis 70 Tage) auf. Die Angaben zur Letalität schwanken zwischen etwa 9% und 28%.

Infektionen durch *L.monocytogenes* außerhalb einer Schwangerschaft sind in Deutschland Meningitis, Meningoenzephalitis und Rhombenzephalitis mit ataktischen Bewegungen (32%), Fieber (31%), Septikämie (26%), lokalisierte Infektionen anderer Organe (9%), Abszesse (4%), Endokarditis (3%) sowie Gelenkinfektion (1%).² Bei Schwangeren sind die häufigsten klinischen Symptome

Frühgeburt (33%), Fieber (31%), „Grippegefühl“ (16%) sowie Fehl- oder Totgeburt (13%). Der Verlauf bei Neugeborenen in den ersten fünf Lebenstagen erfolgt als Granulomatosis infantiseptica (Frühinfektion transplazentar); nach dem 5. Lebenstag (Spätinfektion unter der Geburt, postnatal) verläuft die Infektion als Meningitis, Enzephalitis oder in Form einer Hepatosplenomegalie.

Bei nicht-immunsupprimierten Personen kann eine hohe Bakterienzahl in Lebensmitteln zu einer nicht-invasiven Form der Listeriose führen, welche sich uncharakteristisch mit grippeähnlichen Symptomen äußert (Angina, Kopfschmerz) oder als fieberhafte Gastroenteritis verläuft.^{3,4} Die Inkubationszeit beträgt etwa 24 Stunden (18-28h).

Diagnostik

L.monocytogenes kann in mikrobiologischen Proben von Liquor, Blut, Fruchtwasser, Lochialsekret, Stuhl, Vaginalabstrichen sowie im Mekonium von Neugeborenen nachgewiesen werden, spezielle Medien sind außer bei Stuhl nicht notwendig. Dennoch empfiehlt es sich, bei entsprechend disponierten Patienten den Mikrobiologen auf die Möglichkeit einer Listeriose hinzuweisen.

Therapie, Prävention, Meldepflicht

Die klassische Therapie einer Listeriose ist die Kombination von Ampicillin (AMPICILLIN RATIOPHARM u.a.) plus Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Alternativen sind Cotrimoxazol (CO-TRIM-RATIOPHARM u.a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN LEDERLE u.a.). In schweren Fällen wird eine Kombination mit Rifampicin (EREMFAT u.a.) empfohlen; bei Hirnabszessen auch Linezolid (ZYVOXID) plus Rifampicin.⁵ Die Therapiedauer ohne ZNS-Beteiligung beträgt mindestens zwei Wochen, mit ZNS-Beteiligung drei Wochen. CAVE: Listerien sind gegen Cephalosporine resistent, daher bei Meningitis/Enzephalitis mit unbekanntem Erreger und Risiko für eine Listeriose in der kalkulierten Therapie eine Kombination aus z.B. Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Ampicillin verabreichen.

Eine Expositionsprophylaxe sollte besonders beim Umgang mit Lebensmitteln erfolgen, ähnlich wie bei Salmonellose; wichtig vor allem bei Immunsupprimierten und Schwangeren: Fisch- und Fleischgerichte gründlich durchbraten, kein Verzehr von Rohmilch oder Rohmilchprodukten, Weichkäse, Rohkostsalaten, Räucherfisch. Im geburtshilflichen Bereich ist auf Isolation und die Durchführung von Desinfektionsmaßnahmen zu achten! Meldepflicht für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen Materialien sowie aus Abstrichen von Neugeborenen.

1. N.N. Listeriose. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten (März 2003)
2. KOCH, J. und STARK, K. Euro Surveill 2006; 11: 85 - 88
3. MIETTINEN, M.K. et al. J Clin Microbiol 1999; 37: 2358 - 2360
4. AURELI, P. et al. N Engl J Med 2000; 342: 1236 - 1241
5. LEITITI, O. et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 419

kation sind vermehrt mit renalen Nebenwirkungen verbunden, insbesondere wenn noch zusätzliche weitere potenziell nephrotoxische Pharmaka verabreicht werden. Linezolid erscheint daher als eine interessante Alternative, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei mäßig Vancomycin empfindlichen

MRSA-Stämmen und auch bei Patienten, die zusätzlich potenziell nephrotoxische Substanzen erhalten.

ZUSAMMENFASSUNG: MRSA-Infektionen nehmen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich deutlich zu. Neben wirksamen älteren

Substanzen wie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) und Teicoplanin (TARGOCID) sind in den letzten Jahren wirksame neue Antibiotika wie Linezolid (ZYVOXID), Daptomycin (CUBICIN) und Tigecyclin (TYGACIL) für diese Infektionen entwickelt worden. Vancomycin ist bei schweren invasiven MRSA-Infek-

tionen zunächst noch das Standardantibiotikum, wobei die zunehmenden höheren MHK-Werte der MRSA-Stämme sowie auch das nephrotoxische Potenzial dieser Substanz häufiger den Einsatz von Daptomycin und/oder Linezolid notwendig machen dürfte. Tigecyclin ist zurzeit in Europa nur für MRSA-verursachte Haut- und Weichgewebsinfektion sowie für die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen zugelassen.

1. LODE, H.
Clin Microbiol Infect 2009; 15: 212 - 217
2. MARKOWITZ, N. et al.
Ann Intern Med 1992; 117: 390 - 398
3. LI, Z. et al.
Pharmacother 2001; 21: 263 - 274
4. GARAU, J. et al.
Clin Microbiol Infect 2009; 15: 125 - 136

MRSA in Deutschland 2008

Das nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut in Wernigerode unterscheidet neuerdings zwischen Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA), die mit stationären Behandlungs- bzw. Pflegeeinrichtungen assoziiert sind (hospital acquired MRSA, haMRSA), die in einer stationären Einrichtung erworben und durch Patienten wieder in Krankenhäuser zurück gebracht werden (hospital acquired community associated, hcaMRSA), community acquired MRSA (caMRSA) und MRSA von Masttieren (livestock associated, laMRSA). Das Auftreten von haMRSA und hcaMRSA ist mit typischen Risikofaktoren verbunden, die mit der Behandlung in Krankenhäusern und vergleichbaren Einrichtungen in Zusammenhang stehen; Auftreten und Verbreitung von caMRSA sind davon unabhängig. Wie bereits seit mehr als zehn Jahren in Deutschland beobachtet, gibt es eine Dynamik von haMRSA-Epidemie-Stämmen; nach wie vor gehören die meisten eingesandten Isolate zu der klonalen Linie ST22 („Barnim“-Epidemiestamm), als zweithäufigster Epidemie-Stamm ist ST225 („Rhein-Hessen“-Epidemiestamm) mit 38 % aller Isolate vertreten. Wie bereits in den Vorjahren stehen bei der Herkunft der eingesandten MRSA Intensivstationen im Vordergrund; es folgen dann Infektionen in den Disziplinen Innere Medizin und Chirurgie. Auch das bereits für das Jahr 2007 festgestellte häufige Auftreten bei Patienten in der Neurologie (vorwiegend ältere Patienten mit eingeschränkten zentralnervösen Funktionen) und in der Orthopädie (zunehmend bei traumatologischen Notfallpatienten, weniger bei Gelenkersatz) wurde erneut für das Jahr 2008 festgestellt. Der über-

wiegende Anteil der isolierten Staphylokokken stammt aus Wundinfektionen (52 %), gefolgt von Beatmungspneumonien (15 %), Bakteriämien/Sepsis (11 %) und neuerdings mit deutlichem Anstieg zu den Vorjahren Harnwegsinfektionen (10 %). Die Resistenzsituation von MRSA hat sich im Jahre 2008 gegenüber dem Vorjahr nicht wesentlich geändert. Für eine Reihe von Antibiotika liegt die Resistenz deutlich unter 10 %, für Rifampicin (RIFA u.a.) im Jahre 2008 unter 1 %. Auch für potenzielle Kombinationspartner (Cotrimoxazol, Fusidinsäure-Natrium, Fosfomycin) liegen noch relativ günstige Werte vor. Es gab keine Resistenz gegen Glykopeptide und gegen Tigecyclin (TYGACIL); gegenüber Linezolid (ZYVOXID) wurden zwei Isolate mit Resistenz nachgewiesen, wobei es sich um multiresistente Isolate der klonalen Linie ST239 handelte. Hohe Resistenzen liegen gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Erythromycin (ERYCINUM u.a.) und Clindamycin (SOBELIN u.a.) vor. Nur 0,59 % der eingesandten MRSA-Stämme betrafen laMRSA. Wie in den Niederlanden und in Dänemark ist MRSA ST398 in Deutschland als nasaler Besiedler bei Mastschweinen verbreitet. Eine vom Referenzzentrum durchgeführte Studie zum Nachweis einer nasalen Besiedlung bei 113 Landwirten mit Exposition zu MRSA-besiedelten Schweinen (47 von 57 Mastanlagen) zeigte bei 97 (86 %) einen positiven Befund.

ZUSAMMENFASSUNG: Ausgehend von unterschiedlichen Akquisitionen von MRSA sollten vier epidemiologisch zu unterscheidende Typen differenziert werden. Insgesamt hat sich die Epidemiologie bezogen auf klonale Linien und Komplexe in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert. Auch die Resistenzen gegenüber Antibiotika sind im wesentlichen gleich geblieben mit noch sehr niedrigen Resistenzraten gegenüber Glykopeptiden, Tigecyclin (TYGACIL), Linezolid (ZYVOXID), Fosfomycin (FOSFOCIN) und Daptomycin (CUBICIN).

WITTE, W.
RKI: Epidemiologisches Bulletin 2009; 17: 155 - 160

Dauer der Kolonisation mit Methicillin-resistenten S. aureus

In einer Zeit mit zunehmender Häufigkeit von Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) kolonisierten Patienten ist es üblich, derartige Patienten besonders zu kennzeichnen und bei Wiedereinweisung in das Krankenhaus eine präventive Isolierung vorzunehmen. Es ist allerdings unklar, ob dieses Vorgehen berechtigt ist. Bisher gibt es keine zuverlässigen Zahlen, wie lange ein Patient, der mit einer MRSA-Kolonisation entlassen

wird, diese Keime auf seinen Schleimhäuten behält. In Chicago (USA) wurde dieser Frage nachgegangen und vom November 2006 bis zum Dezember 2007 alle eingewiesenen Patienten außerhalb der Neugeborenen-Abteilung analysiert, soweit sie in dem Zeitraum vom Januar 2002 an eine klinisch bedeutsame Kultur für MRSA aufgewiesen hatten. Sämtliche Patienten erhielten eine Untersuchung bezüglich einer positiven MRSA-Kolonisation innerhalb von zwei Tagen nach der Krankenhauseinweisung. Bei 90 % von 48.203 für mindestens 24 Stunden eingewiesenen Patienten wurde eine mikrobiologische Untersuchung vorgenommen. 824 Patienten hatten bei 1.564 Krankenhauseinweisungen im Zeitraum vom Januar 2002 an eine anamnestisch bekannte positive Kultur für MRSA. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 71 Jahre und fast 50 % der Patienten wurden nach der ersten positiven MRSA-Kultur in einem Pflegeheim weiter betreut. 45 % der Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf, 43,7 % eine Herzinsuffizienz und 35,6 % litten an einer chronischen Lungenerkrankung. Von den primär kolonisierten Patienten waren bei der akuten Krankenhausaufnahme 648 (41,4 %) weiterhin kolonisiert. Es konnte berechnet werden, dass nach einer klinisch bedeutsamen positiven Kultur die Rate der persistierenden Kolonisationen nach einem Jahr 48,8 % betrug, nach zwei Jahren 28,2 %, nach drei Jahren 23,0 % und nach vier Jahren 21,2 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Offensichtlich kommt es nach der Entlassung eines mit MRSA kolonisierten Patienten im ersten Jahr zu einem relativ umfangreichen Verlust der Kolonisation, während ein nicht unbeträchtlicher Anteil von bis zu einem Fünftel der Patienten nach vier Jahren unverändert mit MRSA kolonisiert ist. Die anamnestische Frage nach einer vorangegangenen MRSA-Kolonisation sollte daher bei jedem neu eingewiesenen Patienten bei der Aufnahme unbedingt gestellt werden.

ROBICSEK, A. et al.
Clin Infect Dis 2009; 48: 910 - 913

Intensivmedizin

Candida-Kolonisierung des zentralen Venenkatheters – Behandlung notwendig?

Candida-Sepsis und eine invasive Candidiasis sind bedeutsame Ursachen für eine erhöhte Letalität in der modernen Medizin, insbesondere im intensivmedizinischen Bereich. Bei Patienten ohne nachgewiesener Candidämie wird die Entscheidung

über eine antimykotische Therapie häufig begründet mit einer Kolonisation der Schleimhäute oder der Haut mit *Candida*-Spezies. Dieses gilt insbesondere bei Patienten mit dem Bild einer klinischen Sepsis, wenn verschiedene Bereiche des Körpers nachgewiesenermaßen kolonisiert sind. Ein sehr hoher Anteil einer invasiven Candidiasis nimmt seinen Ausgang von kolonisierten intravenösen Kathetern. Die klinische Bedeutung einer *Candida*-Kolonisation des zentralen Venenkatheters bei Patienten ohne begleitendes klinisches Infektionsbild ist allerdings umstritten; in der Regel behandeln viele Ärzte in einer derartigen Situation ihre Patienten. Wie häufig eine unnötige antimykotische Behandlung bei diesen Patienten eingeleitet wird, ist bisher nicht geklärt.

In einem spanischen Universitätshospital in Madrid wurde in einer retrospektiven Analyse versucht zu klären, ob eine *Candida*-Kolonisation der zentralen Venenkatheterspitze unbedingt behandelt werden muss. Zu den Einschlusskriterien gehörte der Nachweis von mindestens einer oder mehr Kolonie bildenden Einheiten von *Candida*-Spezies an dem entfernten zentralen Venenkatheter. Darüber hinaus durften sieben Tage vorher bzw. sieben Tage nach der Katheter-Entfernung keine positiven Blutkulturen mit *Candida*-Spezies vorliegen. In einem Zeitraum von Februar 2003 bis Februar 2007 konnten insgesamt 58 nicht neutropenische Patienten von drei Intensivstationen innerhalb der Klinik in die Studie aufgenommen werden. Das mittlere Lebensalter betrug 63 Jahre, das männliche Geschlecht überwog mit 65,5 %. Zwei Drittel der Patienten litten an einer schweren Sepsis, einem septischen Schock oder einem Multiorganversagen; 25 Patienten verstarben. Nur 20 Patienten erhielten eine antimykotische Therapie, wobei sich die Häufigkeit der Behandlung in den beiden Gruppen (verstorben, überleben) nicht unterschied. In der Multivarianzanalyse waren schwerste Grunderkrankungen und die Existenz einer schweren Sepsis, eines septischen Schocks oder eines Multiorganversagens signifikante Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf. Eine antimykotische Therapie hatte keinen Einfluss auf den Verlauf der Infektion. Nur ein Patient entwickelte sieben Tage nach Entfernung des zentralen Venenkatheters eine *Candida*-Sepsis, wobei diese sich unter laufender antimykotischer Therapie manifestierte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei nicht neutropenischen schwerkranken und intensivmedizinisch betreuten Patienten muss eine positive Kolonisation mit *Candida*-Spezies des zentralen Venenkatheters nicht unbedingt antimykotisch behandelt werden. Diese Studie sollte jedoch noch durch prospektive Datener-

hebungen bestätigt werden. Der zurzeit noch sehr häufig vorgenommene Einsatz von Antimykotika bei einer derartigen klinischen Situation sollte allerdings bei jedem Patienten hinterfragt werden.

PEREZ-PARA, A. et al.
Intens Care Med 2009; 35: 707 - 712

Welche Antibiotika induzieren Kolonisation und Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* bei Intensivpatienten?

Pseudomonas aeruginosa ist zusammen mit *S. aureus* der führende Erreger von nosokomialen Infektionen bei kritisch kranken Patienten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Kolonisation mit *P. aeruginosa* häufig assoziiert ist mit der Gabe von Antibiotika, die eine Antipseudomonasaktivität aufweisen. Gleichzeitig wurde beobachtet, dass sich in sechs bis 53 % aller Patienten unter der Therapie mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotikum resistente *Pseudomonaden* entwickeln. Unklar ist, ob bestimmte Antibiotikagruppen vermehrt zur Akquisition von *Pseudomonaden* und deren Resistenzentwicklung beitragen.

In einer prospektiven Kohortenstudie vom Oktober 2001 bis zum Juni 2002 wurde in zwei Intensivstationen mit zusammen 14 Betten in Barcelona dieser Frage nachgegangen. Insgesamt 346 Patienten, die mindestens 48 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden; die Daten stammten letztlich von einer Studie, die zwei unterschiedliche Strategien der Antibiotikatherapie verglichen, nämlich die Strategie des zyklischen Einsatzes mit dem gleichen Antibiotikum über einen Monat versus der sogenannten gemischten Antibiotikastrategie mit individueller Zuteilung des jeweiligen Antibiotikums aus den Gruppen Cephalosporine, Fluorchinolone (CIPROBAY u.a.), Carbapeneme oder Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC). Dreimal wöchentlich wurden Überwachungskulturen von der Nase, dem Pharynx, dem Rektum und von respiratorischen Sekreten durchgeführt. Der Erwerb einer Resistenz wurde definiert als Nachweis eines resistenten Keimes gegenüber einem verabreichten Antibiotikum nach mindestens 48-stündigem intensivmedizinischen Aufenthalt, soweit bei der Aufnahme die bakteriologischen Kulturen negativ waren oder positiv mit einem empfindlichen Keim. 44 (13 %) der Patienten entwickelten eine Kolonisation und/oder Infektion mit 52 *P. aeruginosa*-Stämmen. Die Gabe von Piperacillin-Tazobactam über mehr als drei Tage sowie auch der Gebrauch von Amikacin (BIKLIN) über den gleichen Zeitraum waren positiv korreliert mit der

Akquisition von *P. aeruginosa*; der Einsatz von Chinolonen und auch von *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporinen erwies sich als protektiv. Die Anwendung von Fluorchinolonen und Cephalosporinen war darüber hinaus nicht assoziiert mit einer vermehrten Resistenzentwicklung, die jedoch bei allen anderen Antibiotika registriert werden konnte. Bemerkenswert war, dass unter Piperacillin-Tazobactam die Resistenzentwicklung mit 9 % am niedrigsten ausfiel.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation war die Therapie mit Cephalosporinen und Fluorchinolonen mit der geringsten Akquisition von *Pseudomonas aeruginosa* im Vergleich zu den anderen Antibiotikagruppen verbunden. Eine Resistenzentwicklung unter einer Antipseudomonas-Therapie wurde am seltensten unter Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC) beobachtet.

MARTINEZ, J.A. et al.
Intens Care Med 2009; 35: 439 - 447

Cefepim: Dosis-Optimierung bei Intensivpatienten

Cefepim (MAXIPIME) ist ein Cephalosporin zur parenteralen Therapie mit einem antibakteriellen Spektrum, welches Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* umfasst. Diese Substanz ist aufgrund ihres breiten Spektrums und günstiger Verträglichkeit in der Intensivmedizin ein häufig eingesetztes Antibiotikum. Bei normaler Nierenfunktion wird vom Hersteller empfohlen, eine Dosierung von 1 g alle 12 Stunden bei leichten bis mäßig schweren Infektionen zu verabreichen, 2 g alle 12 Stunden bei schweren Infektionen und 2 g alle acht Stunden bei neutropenischen Patienten; üblicherweise wird die Substanz über eine Infusionszeit von 30 Minuten verabreicht. Mehrere Studien in den vergangenen Jahren haben allerdings aufgezeigt, dass die angegebenen Dosierungen offensichtlich bei wenig oder mäßig empfindlichen gramnegativen Erregern nicht ausreichend wirksam sind.

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 32 Patienten mit einer Beatmungsassoziierten Pneumonie die optimale Pharmakokinetik von Cefepim analysiert. Es handelte sich um Patienten mit einem mittleren Lebensalter von etwa 57 bis 63 Jahren, der APACHE II-Score lag bei 19 und die mittlere renale Kreatinin-Clearance bei 100 ml/min. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie, wobei Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) sowie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) die weitaus

häufigsten Kombinationspartner waren. Die Serumkonzentrationsmessungen des Cefepims wurden im „steady state“ vorgenommen. Die pharmakokinetischen Berechnungen wurden auf ein Zweikompartimentmodell basiert und darüber hinaus wurde eine Monte Carlo-Simulation mit 5.000 Patienten vorgenommen. Es wurde angestrebt, über mindestens 50 % des Dosisintervalls oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen von 8, 16 und 32 mg/l zu liegen. Die letztlich optimale Dosierung bestand in der Gabe von 2 g Cefepim alle acht Stunden mittels einer jeweils dreistündigen Infusion. Diese Dosierung erreichte durchaus auch mäßig sensible Stämme mit einem MHK-Wert von 32 mg/l. Bei Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 30 und 49 ml/min konnte die Dosierung auf 2 g alle 12 Stunden jeweils mittels dreistündiger Infusion angepasst werden und bei noch stärker eingeschränkter Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 10 und 29 ml/min ergaben 2 g alle 24 Stunden über 30 Minuten oder auch drei Stunden die gleich guten Ergebnisse.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Um mit Cefepim (MAXIPIME) optimale therapeutische Ergebnisse auch bei Infektionen durch mäßig sensible Keime zu erreichen, sollte eine unter pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten adäquate Dosierung gewählt werden. Bei normaler Nierenfunktion empfehlen die Autoren, 2 g alle acht Stunden über jeweils drei Stunden zu infundieren. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Häufigkeit der Infusion auf zweimal bzw. einmal täglich reduziert werden.

NICASIO, A.M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1476-1481

Chronische Bronchitis

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis: Kurzzeit-Therapie effektiv?

Der chronische Bronchitiker mit fortgeschrittener Erkrankung entwickelt zwei bis drei Exazerbationen jährlich, wobei ätiologisch bakterielle Infektionen im Vordergrund stehen. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *M. catarrhalis*. Eine antibiotische Therapie wird allerdings kontrovers diskutiert, da mindestens ein Drittel der Exazerbationen auf nicht-bakterieller Basis beruht. Auf der anderen Seite haben zahlreiche Studien gezeigt, dass bei einer Exazerbation mit

purulentem Sputum insbesondere bei fortgeschrittener chronisch-obstruktiver Bronchitis die Patienten von einer Antibiotika-Therapie profitieren. Eine kürzlich veröffentlichte COCHRAN-Analyse konnte zeigen, dass bei derartigen Patienten der Einsatz von Antibiotika das Risiko einer Kurzzeitletalität um 77 % und einen therapeutischen Misserfolg um 53 % reduziert. Zwar erhält die Mehrzahl der Patienten mit einer Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis auch Kortikosteroide, hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Substanzen zwar die Inflammation günstig beeinflussen, jedoch nicht die zugrunde liegende Infektion. Ungeklärt ist bisher auch, ob eine Kurzzeittherapie über fünf Tage gleich wirksam ist, wie eine länger dauernde Behandlung mit Antibiotika. In der vorliegenden Metaanalyse wurden insgesamt 21 randomisierte Doppelblindstudien mit einer Gesamtzahl von 10.698 Patienten bezüglich dieser Fragestellung ausgewertet. Es wurden nur Exazerbationen des Winnipeg-Typs I oder II dieser Analyse zugrunde gelegt. Die Qualität der Studie wurde nach einem internationalen Jadad-Score bewertet – sie wurden letztlich als „hoch“ eingestuft. Der Erfolg der Therapie wurde bei dem frühen „follow-up“ (weniger als 25 Tage) beurteilt. Die Gesamt odds-ratio (OR) hinsichtlich des klinischen Erfolgs mit der Kurzzeittherapie über nicht mehr als fünf Tage gegenüber dem konventionellen Behandlungszeitraum von sieben bis zehn Tagen betrug 0,99 und war damit nicht signifikant unterschiedlich. Auch bei der späten Nachuntersuchung und bei der Analyse der bakteriologischen Ergebnisse zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungszeiträumen. Entsprechende Ergebnisse wurden auch erhalten, wenn die einzelnen Antibiotikagruppen (Cephalosporine, Makrolide, Fluorchinolone) getrennt bewertet wurden. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Mehrzahl der Studien bei ambulanten Patienten vorgenommen wurden; dementsprechend handelte es sich vorwiegend um leichte bis mittelschwere Exazerbationen, die keiner Krankenhausbehandlung bedurften.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine fünftägige Kurzzeittherapie der bakteriellen Exazerbation der chronischen Bronchitis und der chronisch obstruktiven Bronchitis erwies sich in einer Metaanalyse von 21 Doppelblindstudien als gleich wirksam wie die bisher übliche konventionelle Therapiedauer von sieben bis zehn Tagen. Alle untersuchten Antibiotikagruppen waren therapeutisch äquivalent bezüglich der Wirksamkeit einer Kurzzeittherapie.

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

Tuberkulose

Wirksamkeit von Moxifloxacin im Vergleich zu Ethambutol bei Tuberkulose

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Chinolone als Mittel der 2. Wahl bei Patienten mit Tuberkulose erfolgreich angewandt werden können. Trotzdem bleiben im Bezug auf den Stellenwert dieser Arzneimittel im Rahmen der antituberkulotischen Kombinationstherapie einige Fragen offen. So ist zum Beispiel bisher nicht geklärt, ob die Behandlung mit einem Chinolon als Bestandteil einer Vierfachtherapie zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer führen kann. In einer Klinik in Rio de Janeiro, Brasilien, wurde in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Moxifloxacin (AVALOX u.a.) mit der von Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) an insgesamt 170 Patienten mit Tuberkulose verglichen. Alle Patienten erhielten zusätzlich die Standardtherapie bestehend aus Isoniazid (ISOZID u.a.), Rifampicin (RIFA u.a.) und Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) in üblichen Dosierungen.^{1,2}

Nach einer Therapiedauer von acht Wochen konnten die Ergebnisse der mit Moxifloxacin (n=64) und der mit Ethambutol (n=61) behandelten Patienten analysiert werden. Es zeigte sich ein unerwartet deutliches und signifikant besseres Ergebnis in der Moxifloxacingruppe. Nach Behandlung mit dem Chinolon waren 80 % der Kulturen negativ, jedoch nur 63 % in der Gruppe mit dem Standardmedikament. Zwischenauswertungen hatten gezeigt, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bereits in den ersten Wochen nach Therapiebeginn vorhanden waren. Damit wurde die rasche bakterizide Aktivität von Moxifloxacin gegen *M. tuberculosis* bestätigt. Die Verträglichkeit der Therapie war in beiden Gruppen vergleichbar. In der Moxifloxacingruppe brachen drei Patienten die Therapie ab wegen Übelkeit und Erbrechen bzw. einer neurologischen Symptomatik. Auch in der Vergleichsgruppe entwickelte ein Patient eine periphere Neuropathie, bei einem weiteren kam es zu einem Exanthem mit Pruritus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Doppelblindstudie zeigen, dass Moxifloxacin (AVALOX u.a.) als Ersatz für Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) in einer Vierfachtherapie der Tuberkulose zu einer signifikant rascheren Sputumkonversion führen kann. Nach acht Wochen waren die Kulturen bei 80 % bzw. 63 % der Erkrankten negativ. Diese Studie stellt eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung ei-

ner größeren Phase-III-Studie dar, in der die Möglichkeit zur Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer der Tuberkulose bei Anwendung von Moxifloxacin gezielt untersucht werden soll.

1. CONDE M. B. et al.
Lancet 2009; 373: 1183 - 1189
2. RIEDER, H.L.
Lancet 2009; 373: 1148 - 1149

Meropenem plus Clavulansäure: eine ungewöhnliche Kombination mit Aktivität gegen *M. tuberculosis*

β -Laktamantibiotika haben keine Bedeutung als Therapeutika bei Tuberkulose, weil der Erreger eine chromosomal kodierte β -Laktamase (BlaC) aufweist, die Penicilline und Cephalosporine rasch hydrolysiert. Es handelt sich um ein Enzym der Klasse A nach Ambler, das unerwartet auch Carbapeneme, wie Imipenem (ZIENAM u.a.) und Meropenem (MERONEM) zerstören kann. Allerdings werden die Carbapeneme deutlich langsamer hydrolysiert, als andere β -Laktamantibiotika. Überraschend ist auch der Befund, dass β -Laktamaseinhibitoren, wie Sulbactam (COMBACTAM u.a.) und Tazobactam (in: TAZOBACTAM), nur zu einer vorübergehenden Hemmung des Enzyms führen, obwohl sie als wirksame Hemmstoffe anderer β -Laktamasen der Klasse A bekannt sind. Einzig Clavulansäure (in: AUGMENTAN u.a.) verursacht eine irreversible Hemmung des Enzyms. In New York, USA, wurde untersucht, ob die ungewöhnliche Kombination aus Meropenem plus Clavulansäure in vitro gegen diverse Stämme von *M. tuberculosis* wirksam ist. Die entsprechenden minimalen Hemmkonzentrationen waren niedrig: bereits Konzentrationen von weniger als 1 mg pro Liter Medium verursachten in Gegenwart von Clavulansäure (2,5 mg/l) eine Hemmung, die sowohl aerob als auch anaerob kultivierte Erreger betraf. Da die Aktivität sich auch auf mehrfach resistente Stämme von *M. tuberculosis* erstreckte, sehen die Autoren der Publikation durchaus ein Potenzial für eine therapeutische Verwendung der ungewöhnlichen Kombination in schwer behandelbaren Fällen von Tuberkulose.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die ungewöhnliche Kombination von Meropenem (MERONEM) plus Clavulansäure (in: AUGMENTAN u.a.) weist in vitro eine hohe Aktivität gegen *M. tuberculosis* auf. Ob dies therapeutische Relevanz besitzt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

- HUGONNET, J.-E. et al.
Science 2009; 323: 1215 - 1218

Verträglichkeit

FDA: Nutzen und Risiko einer Antibiotikatherapie

Eine Voraussetzung für jede Arzneitherapie ist die Einschätzung des möglichen therapeutischen Nutzens und der möglichen Risiken, die mit der Behandlung zusammen hängen. Dies ist Aufgabe jedes Arztes im individuellen Fall und ebenso die Verpflichtung der Arzneimittelbehörden, die für die Zulassung eines Arzneistoffes für bestimmte, heutzutage sehr eng definierte Indikationen, verantwortlich sind. Der eindeutige Nachweis des therapeutischen Nutzens kann bei einigen Erkrankungen schwierig sein, was am Beispiel von häufigen bakteriellen Infektionen der Atemwege deutlich wird. Eine bakterielle Sinusitis oder Exazerbation einer chronischen Bronchitis sind zunächst nicht lebensbedrohliche, selbstlimitierende Erkrankungen, bei denen eine antibiotische Therapie nicht in jedem Fall erforderlich ist. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA fordert seit einigen Jahren den direkten Nachweis des Nutzens einer antibakteriellen Therapie in Placebo-kontrollierten Studien. Zuvor wurde ein neues Antibiotikum bei den genannten Indikationen in der Regel als therapeutisch wirksam anerkannt, wenn es in einer direkten Vergleichsstudie mit einem Standardpräparat „nicht unterlegen“ war. Auch die Bewertung von möglichen Risiken wird bei der Zulassung neuer Präparate für bakterielle Infektionen der Atemwege zunehmend kritisch beurteilt und führt zu Änderungen bei den zugelassenen Indikationen.

Diese neue Sichtweise und Strategie der FDA führt dazu, dass eine völlig unterschiedliche Grundlage bei den älteren Antibiotika, die für diese Indikationen seit langem zugelassen sind, im Vergleich zu neueren Wirkstoffen besteht. Dies wurde am Beispiel des Telithromycin (KETEK) besonders deutlich.¹ Das Ketolid wurde im Jahr 2004 in den USA zugelassen. Ende 2006 wurde das Präparat von der FDA als Mittel mit fraglicher Wirksamkeit in der Therapie der bakteriellen Sinusitis oder Bronchitis eingestuft, da die Wirksamkeit in Vergleichsstudien nur als „nicht unterlegen“ gezeigt worden war. Da es auch hinsichtlich der Einschätzung von Unverträglichkeitsrisiken offene Fragen gab, wurde ein Beratergremium gebeten, hierzu Stellung zu nehmen. Im Vordergrund stand die Frage nach hepatotoxischen Wirkungen des Ketolids. Bis zum April 2006 lagen 42 Verdachtsfälle vor, davon wurde mehr als die Hälfte als wahrscheinlich Arzneimittelverursacht eingeordnet; in den übrigen Fällen war der Kausalzusammenhang weniger eindeutig. Vier Fälle verliefen tödlich,

in einem Fall wurde eine Transplantation durchgeführt.²

Die vorhandenen Daten aus Spontanmeldesystemen deuten darauf hin, dass die Therapie mit Telithromycin nicht risikoreicher war als die Behandlung mit anderen Antibiotika, wie zum Beispiel mit Amoxicillin / Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) oder die Behandlung mit Paracetamol (diverse Handelsnamen). Diese Daten wurden in der Abbildung auf S. 28 zusammengefasst. Es wird geschätzt, dass schwerwiegende hepatische Reaktionen bei einem von 100.000 bis 200.000 Patienten vorkommen, die mit Telithromycin behandelt werden. Berechnungen der FDA deuteten aber darauf hin, dass Leberschäden bis zu 11 mal häufiger sein könnten, als es aus den Erfahrungen aus Europa abgeleitet wurde. Es ist allerdings darauf hingewiesen worden, dass die Berechnungen von einer lebenslangen Einnahme des Arzneimittels ausgingen und nicht berücksichtigt wurde, dass dies bei einem Antibiotikum nicht der Fall ist.^{1,3}

Es ist ohne Zweifel notwendig, mögliche unerwünschte Wirkungen von neuen Arzneistoffen sehr sorgfältig zu ermitteln und zu beobachten. Angesichts der grundsätzlichen Schwierigkeiten, die damit verbunden sind, müssen Erkenntnisse aus tierexperimentellen, präklinischen Untersuchungen ebenso berücksichtigt werden, wie die Ergebnisse der klinischen Prüfung und Daten aus der Überwachungsphase nach der Zulassung. Es ist ebenso geboten, die Risiken von älteren, seit Jahrzehnten angewandten Antibiotika nicht zu verkennen. Tödlich verlaufende, anaphylaktische Reaktionen werden von Penicillinen in einer Häufigkeit von 1:50.000 bis 1:67.000 verursacht, die Häufigkeit für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen liegt bei etwa 1:7.000 Behandlungen. Aus der Abbildung, die auf Daten der FDA beruht, geht hervor, dass das Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen nach Amoxicillin/Clavulansäure (= Coamoxiclar) größer ist, als das Risiko für Leberschäden durch Telithromycin. Das Kombinationspräparat aus Amoxicillin und β -Laktamaseinhibitor ist aber ebenso wie das Aminopenicillin alleine oder sogar Penicillin V (diverse Handelsnamen) zur Behandlung der Sinusitis oder purulenten Bronchitis zugelassen. Aufgrund des Mehrheitsvotums des FDA-Beratergremiums wurde die Zulassung von Telithromycin für die bakterielle Sinusitis und akute Bronchitis zurück genommen. Wenn die Zulassungsbehörden konsequent handeln wollen, müsste eine Streichung der Indikationen bei den anderen, älteren Antibiotika ebenfalls erwogen werden.

Die kontinuierlich steigenden behördlichen Anforderungen an den Nachweis der Wirk-

Sämtliche Berichte	Telithromycin	Azithromycin	Clarithromycin	Dirithromycin	Erythromycin	Cefditoren	Cefixim	Cefpodoxim	Ceftibuten	Cefuroxim	Coamoxiclav	Gemifloxacin	Moxifloxacin	Trovafloxacin	Nitrofurantoin	Paracetamol
Sehstörungen	100,8	1,7	2,3		2,3	0,4	1,2	0,8	1,4	1,4	2,9	0,3	2,5	1,8	1,4	1,0
Myasthenie	33,3	8,9	2,1		1,1		3,9	1,3		1,2	1,2		3,3	1,7	2,2	0,6
Synkope	4,2	2,0	1,6	1,0	2,0	0,3	1,1	0,9	1,1	2,8	1,4	1,1	4,8	3,2	1,5	1,6
Leberversagen	3,7	2,5	1,8		1,2	0,6	0,7	1,4		1,0	3,8	0,5	1,4	5,4	4,8	33,1
Hepatitis	5,8	4,2	3,2	3,1	4,8	1,3	1,1	2,8	1,0	1,5	6,3	0,3	1,7	6,3	5,8	5,4
Cholestase	1,9	4,7	8,4	1,6	15,2	1,2	2,6	2,0	1,8	2,2	28,7	0,6	1,1	3,6	3,5	2,1
Arzneimittel-Interaktion	3,4	4,5	5,9	1,0	6,3	0,7	0,9	1,2	0,8	1,4	1,4	0,8	1,6	1,8	1,1	4,3
Arzneimittel unwirksam	0,8	19,1	0,5	0,8	0,5	72,2	1,6	0,9	2,4	0,5	0,5	0,5	0,3	0,6	0,3	2,5
Clostridium-Infektion	1,1	3,8	3,0		2,6	66,2	38,4	42,0	23,5	43,4	24,2	4,5	7,3	3,1	0,9	0,4
Hautreaktion	2,2	5,5	2,7		3,5	12,5	3,2	15,4	2,3	5,5	24,1	1,8	2,9	1,2	2,5	5,2
Allergie	3,0	5,6	3,0	2,9	2,3	28,6	2,4	4,3	3,4	17,1	7,1	2,1	10,6	4,6	4,7	1,7

Berichte über unerwünschte Symptome oder Erkrankungen („adverse events“) im Zusammenhang mit Antiinfektiva aus dem Spontanmeldesystem der US-amerikanischen FDA (EGBM = Empirical Bayes Geometric Mean)

modifiziert nach SHLAES und MOELLERING, Lancet Inf Dis 2008; 8: 83 - 85

samkeit und Sicherheit von neuen Antibiotika führen dazu, dass neue Substanzen nicht mehr mit einem vertretbaren finanziellen Aufwand klinisch geprüft werden können. Auf diese Zusammenhänge ist bereits vor Jahren hingewiesen worden.⁴ Unter der Überschrift „The United States Food and Drug Administration and the End of Antibiotics“ wiesen renommierte Infektiologen, wie R. C. Moellering von der Harvard Medical School in Boston (USA) darauf hin, dass die strengeren Anforderungen dazu führen, dass immer mehr pharmazeutische Firmen die Forschung und Entwicklung im Bereich „Antibiotika“ einstellen werden. Bei einer strengen, nach wirtschaftlichen Kriterien ausgerichteten Priorisierung der Entwicklung von Arzneimitteln fällt die Entscheidung gegen Antibiotika aus, statt dessen sind die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten zum Beispiel bei Medikamenten zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen günstiger. Angesichts der kontinuierlichen Zunahme resistenter Erreger muss der absehbare Mangel an wirksamen Antibiotika als bedrohlich angesehen werden.⁴

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch ein verändertes Verhalten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA hinsichtlich des Nutzens und des Risikos bei Antibiotika kommt es zu einer ungleichen Bewertung von älteren

Antibiotika und neuen Präparaten. Diese neuen Strategien der FDA wurden erstmals deutlich bei der Evaluation von Telithromycin (KETEK), das in sehr seltenen Fällen zu schwer verlaufenden Leberschäden führen kann.

ANMERKUNG DER REDAKTION: Nicht nur die FDA, sondern auch andere Zulassungsbehörden versuchen vermehrt über ihre Zulassungsstrategien Indikationen für Antibiotika zu beeinflussen und zu behindern. Aufgabe der Zulassungsbehörden ist allerdings nur die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Antiinfektiva. Indikationen für Antibiotika werden von den zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Empfehlungen/Leitlinien festgelegt; diese Aufgaben sollten sich die Fachgesellschaften von den Zulassungsbehörden nicht aus der Hand nehmen lassen.

1. SHLAES, D.M., MOELLERING, R.C. Lancet Inf Dis 2008; 8: 83 - 85
2. BRINKER, A.D. et al. Hepatology 2009; 49: 250 - 257
3. GRAHAM, D.J. N Engl J Med 2006; 355: 2260 - 2261
4. SHLAES, D.M., MOELLERING, R.C. Clin Infect Dis 2002; 34: 420 - 422

Verträglichkeit der Chinolone bei Patienten mit Arzneimittel-verursachter Hepatotoxizität

Fluorchinolone, wie Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX u.a.), werden vermehrt in der antituberkulösen Therapie eingesetzt. Sie stellen keine primären Antituberkulotika dar, sind aber wichtige Kombinationspartner, wenn der Erreger gegen andere Substanzen resistent ist, oder die übliche Standardtherapie nicht vertragen wird. Da die Chinolone im Rahmen der klinischen Prüfung nur bei Indikationen verabreicht wurden, die eine kurzfristige Therapie erfordern, wie zum Beispiel Pneumonie, bestehen allerdings keine ausreichenden Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit bei längerfristiger Anwendung.

Die Standardmedikamente bei Tuberkulose, wie Isoniazid (ISOZID u.a.), Rifampicin (RIFA u.a.) und Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) verursachen häufig hepatotoxische Reaktionen. Da auch bei einer Behandlung mit Fluorchinolonen gelegentlich erhöhte Transaminasenwerte beobachtet werden, gingen Ärzte in Taiwan der Frage nach, ob die genannten Chinolone bei Patienten mit Arzneimittel-bedingter Hepatotoxizität ausreichend sicher sind. Bei 134 von 1191 Patienten (11,3 %) wurde eine hepatotoxische Reaktion bei der üblichen Stan-

ardtherapie diagnostiziert. Die Patienten hatten erhöhte Transaminasen auf mehr als das Fünffache des oberen Normwertes oder eine mehr als dreifache Erhöhung plus zusätzlich Symptome einer Hepatitis. Bei allen Patienten wurden die potenziell hepatotoxischen Medikamente abgesetzt, die Therapie wurde mit Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) mit oder ohne Streptomycin (STREPTOMYCIN u.a.) fortgesetzt. Zwei Gruppen von jeweils 40 bzw. 45 Patienten erhielten zusätzlich Levofloxacin bzw. Moxifloxacin. Innerhalb von 25 bis 30 Tagen normalisierten sich die Laborwerte in allen drei Gruppen. Hinsichtlich der Verträglichkeit bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die beiden Chinolone wurden etwa drei Wochen lang verabreicht, bis die Leberwerte sich normalisiert hatten und die Standardtherapeutika erneut verwendet wurden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit einer hepatotoxischen Reaktion auf eine antituberkulotische Standardtherapie wurde die Verträglichkeit von Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) mit der von Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) verglichen. Alle drei Medikamente wurden etwa gleich gut vertragen. Bei diesen vorgeschädigten Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine hepatotoxische Wirkung von Levofloxacin oder Moxifloxacin.

HO, C.-C. et al.
Clin Inf Dis 2009; 48: 1526 - 1533

Rhabdomyolyse nach Daptomycin: erhöhtes Risiko durch gleichzeitige Statintherapie?

Daptomycin (CUBICIN) hat sich seit einigen Jahren zur Therapie von Infektionen mit grampositiven Erregern bewährt (vgl. ZCT 2006; 27: 34-35 oder www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“). Das Antibiotikum ist zugelassen für die Behandlung von Weichgewebsinfektionen und die durch *S. aureus* hervorgerufene Endokarditis. Ein Potenzial zur Verursachung von Myopathien wurde zunächst in toxikologischen Studien erkannt, bei einmal täglicher Verabreichung in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht erwies sich Daptomycin in der klinischen Prüfung jedoch als gut verträglich. Um mögliche Myopathien rechtzeitig zu erkennen, wird empfohlen, während der Therapie mindestens einmal pro Woche die Kreatinphosphokinase (CPK) im Plasma zu bestimmen. Da der Stoff renal eliminiert wird, muss bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis entsprechend angepasst werden. Bei einer Kreatininclearance

von weniger als 30 ml/min soll das Intervall der Infusionen von 24 auf 48 Stunden verlängert werden.¹

Amerikanische Ärzte aus Memphis, Tennessee, berichten über eine Patientin, bei der es als Folge eines Sturzes zu infektiösen Komplikationen einer Hüftgelenksprothese kam.² Nach initialer Behandlung mit Vancomycin (VANCOMYCIN HEXAL u.a.) wurde die Therapie nach zwei Wochen mit Daptomycin in einer täglichen Dosis von 7,2 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt. Das Serumkreatinin lag bei 1,5 mg/l, die Kreatininclearance wurde mit 24,6 ml/min berechnet. Vier Tage später wurde das Dosierungsintervall wegen der eingeschränkten Nierenfunktion auf 48 Stunden verlängert. Am 16. Tag der Behandlung mit Daptomycin entwickelte die Patientin Symptome einer Myopathie. Der CPK-Wert lag bei 8995 U/L (Normalbereich: 38 bis 234 U/L). Daptomycin wurde nun durch Linezolid (ZYVOXID) ersetzt, das Serumkreatinin erreichte einen maximal gemessenen Wert von 3,4 mg/dl. Die erhöhten Laborwerte für Kreatinin und Kreatinphosphokinase waren eine Woche nach Ende der Daptomycin-Therapie wieder in normalen Bereichen.

Schwer verlaufende Myopathien, wie in diesem Fallbericht beschrieben, treten nach Daptomycin bei Berücksichtigung der Anwendungsrichtlinien offenbar nicht auf. Mehrere Faktoren haben sicherlich dazu beigetragen, dass es bei dieser Patientin zu einer kritischen Situation kam. Die Dosierung war höher als empfohlen, die reduzierte Nierenfunktion wurde initial nicht berücksichtigt und die Frau erhielt zusätzlich weitere Medikamente, die zu der Rhabdomyolyse beigetragen haben könnten. Neben Esomeprazol (NEXIUM) bestand die Medikation aus den Lipidsenkern Simvastatin (ZOCOR u.a.) und Nicotinsäure (NI-ASPAN u.a.). Beide Stoffe haben ebenfalls ein myotoxisches Potenzial, die Behandlung wurde bei dieser Patientin jedoch kontinuierlich fortgesetzt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Fallbericht aus den USA zeigt, dass es während einer Behandlung mit Daptomycin (CUBICIN u.a.) zu schwerwiegenden Myopathien kommen kann. Zu den Risikofaktoren gehören offenbar eine erhöhte Dosierung, mangelnde Berücksichtigung einer Nierenfunktionsstörung und möglicherweise auch eine Komedikation mit Lipidsenkern. Ausreichende Daten zu einer genaueren Charakterisierung der Risiken stehen nicht zur Verfügung. Insbesondere die mögliche Verstärkung der Daptomycin-induzierten Myopathie durch Statine ist nicht ausreichend untersucht.

1. CUBICIN Fachinformation (SPC), Novartis Pharma, Nürnberg, Juli 2008 (www.fachinfo.de)
2. ODERO, R. O. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1299 - 1300

Erhöhte Nephrotoxizität durch Gentamicin in der Kombinationstherapie der Staphylokokken-Sepsis

Der Einsatz von niedrig dosiertem Gentamicin (REFOBACIN u.a.) in der Therapie der Staphylokokken-Sepsis und insbesondere der bakteriellen Endokarditis wird seit vielen Jahren in internationalen Leitlinien empfohlen. Diese Kombination beruht auf in vitro-Daten mit dem Nachweis von synergistischen Wirkungen von Gentamicin in Kombination mit Antistaphylokokken-Penicillinen oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.). Die klinische Evidenz für diese Kombinationsempfehlung ist allerdings nicht überzeugend und die Dauer einer derartigen Kombinationstherapie wurde in den letzten Jahren schon auf maximal drei bis fünf Tage reduziert. In einer Analyse der Daten aus einer Vergleichsstudie mit Daptomycin (CUBICIN) in Monotherapie und einer Standardtherapie aus Vancomycin oder einem Antistaphylokokken-Penicillin wurde diese Frage erneut untersucht. Insgesamt 236 Patienten in 44 Krankenhäusern aus fünf unterschiedlichen Ländern mit einer gesicherten *S. aureus*-Bakteriämie und einer bakteriellen infektiösen Endokarditis an Naturklappen wurden in die Studie einbezogen. 116 Patienten erhielten eine Standardtherapie, von denen 63 Patienten ein Antistaphylokokken-Penicillin und 53 Patienten Vancomycin verabreicht bekamen; 108 der 116 Patienten wurden zusätzlich mit Gentamicin in einer Dosis von 1 mg/kg alle acht Stunden über im Mittel fünf Tage behandelt. In der Kontrollgruppe erhielten 120 Patienten Daptomycin in Monotherapie. Nephrotoxische Unverträglichkeitsreaktionen traten bei acht (7 %) der Daptomycin-behandelten Patienten auf, bei zehn (19 %) Vancomycin-behandelten Patienten und bei 11 (17 %) Patienten unter Antistaphylokokken-Penicillinen. Insgesamt 22 % der Patienten, die eine initiale niedrig dosierte Gentamicin-Therapie erhalten hatten, entwickelten eine signifikante Reduktion der Kreatinin-Clearance im Vergleich zu nur 8 % der Patienten, denen kein Gentamicin gegeben wurde. In der Multivarianzanalyse waren zwei Faktoren klinisch signifikant mit einem Nachlassen der Nierenfunktion verbunden: Alter über 65 Jahre und die Anfangstherapie in Kombination mit einer niedrig dosierten Gentamicin-Gabe.

ZUSAMMENFASSUNG: Die vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass eine Kombinationstherapie mit niedrig do-

siertem Gentamicin (REFOBACIN u.a.) in der Behandlung der Staphylokokken-Sepsis und Endokarditis signifikant häufiger nephrotoxische Reaktionen verursachen kann. Auch wenn die Studie einige Fragen offen lässt (hohe Vancomycin-Talspiegel? Endokarditis an Kunstklappen? Übertragbarkeit auf MRSA-Infektionen?), so sollte doch entgegen der gegenwärtigen Empfehlungen mit dem Kombinationseinsatz von Gentamicin bei dieser Indikation zurückhaltend umgegangen werden.

COSGROVE, S.E. et al.
Clin Infect Dis 2009; 48: 713 - 721

Helicobacter

Mehrfachresistente Helicobacter pylori-Stämme nehmen zu

In dem deutschen Referenzzentrum für Helicobacter pylori in Freiburg wurden zwischen Juli 2006 und Dezember 2007 1.118 klinisch isolierte H. pylori-Stämme auf ihre antibiotische Empfindlichkeit analysiert. 13,4 % (n = 150) dieser Stämme wiesen eine gemeinsame Resistenz gegenüber Metronidazol (CLONT u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) sowie Fluorchinolone auf; 0,9 % (10 Stämme) waren resistent gegenüber Metronidazol, Clarithromycin und Rifampicin (RIFA u.a.). Ein Stamm war resistent gegenüber Clarithromycin, Fluorchinolone und Rifampicin. Bei acht Isolaten (0,7 %) konnte eine Vierfachresistenz gegenüber Metronidazol, Clarithromycin, Fluorchinolone und Rifampicin oder Tetrazykline nachgewiesen werden. Sämtliche untersuchten Stämme waren interessanterweise sensibel gegenüber Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.). Von den 169 Patienten mit diesen multiplen resistenten Stämmen waren 71 % Frauen, 55 % der Patienten litten an einer Gastritis und 8,3 % an einem peptischen Ulcus. Bei 62 Patienten (36,7 %) konnte keine Information über die zugrunde liegende Erkrankung eingeholt werden. Regionale Unterschiede konnten bei diesen Proben aus dem gesamten Bundesgebiet nicht beobachtet werden. Sämtliche Patienten mit einer Dreifach- oder Vierfachresistenz waren vorbehandelt worden, nur ein dreifach resistentes Isolat wurde von einem nicht-vorbehandelten Patienten eingesandt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mehr als 15 % der Helicobacter pylori-Stämme, die im deutschen Referenzzentrum in den Jahren 2006 und 2007 untersucht wurden, erwiesen sich als mehrfach resistent gegenüber drei und mehr der üblicherweise eingesetzten Antibiotika. Die Autoren fordern eine mikrobiologische Resistenztestung nach der ersten nicht

erfolgreichen Eradikationstherapie von Helicobacter pylori, um die weitere Resistenzentwicklung zu begrenzen.

WUEPPENHORST, N. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 648 - 653

Pharmapolitik

FDA-Zulassung von Tigecyclin für die ambulant erworbene Pneumonie

Im Gegensatz zur EMEA in London hat die amerikanische zentrale Zulassungsbehörde (FDA) im März 2009 Tigecyclin

(TYGACIL) für die uneingeschränkte Behandlung der ambulant erworbenen bakteriellen Pneumonie verursacht durch S. pneumoniae, H. influenzae und Legionella pneumophila zugelassen. Auch Infektionen mit bakteriämischem Verlauf sind in diese Zulassung mit aufgenommen worden. Damit erweitert sich zumindestens in den USA das Indikationsspektrum dieses Antibiotikums. In Deutschland sind bisher komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie komplizierte intraabdominale Infektionen zur Behandlung mit Tigecyclin offiziell von den Zulassungsbehörden genehmigt.

FDA online 2009

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), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

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

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

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

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

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

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!