

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2010 - 31. Jahrg.

Übersicht

Topische Therapie chronischer Hautinfektionen

„Unter allen therapeutischen Maßnahmen scheint die topische Behandlung von Hautinfektionen trügerischerweise besonders einfach zu sein. Trotz der leichten Zugänglichkeit der Haut für wissenschaftliche Untersuchungen ist das therapeutische Vorgehen gerade bei der topischen Therapie chronischer Wunden überwiegend empirisch begründet.“
(S. Selwyn, 1981)

Das vorangestellte Zitat ist mittlerweile drei Jahrzehnte alt, aber wissenschaftlich fundierte Kenntnisse über die antimikrobielle Behandlung chronischer Wunden sind immer noch rar.¹ Dabei handelt es sich um ein sehr häufiges medizinisches Problem. Chronische Hautinfektionen bestehen bei ca. 3 % aller Personen über 60 Jahre, verschiedene Grunderkrankungen kommen als Ursache in Frage. Vor allem sind hier Neuropathien im Zusammenhang mit chronischen Wunden wie Druckulzera oder dem diabetischen Fußsyndrom zu nennen, ferner vasculäre Veränderungen (Venostase, arterielle Insuffizienz) oder ein Trauma. Alle Grunderkrankungen können die Diagnose einer Wundinfektion erschweren. Praktisch alle offenen Wunden sind mikrobiell kolonisiert, klinische Konsequenzen ergeben sich daraus nur, wenn eine Infektion vorliegt. Hinweise darauf sind ein purulentes Sekret und die klassischen Inflammationszeichen. Das Schmerzempfinden kann aber bei Patienten mit Neuropathien verändert sein, bei einer Ischämie oder venösen Insuffizienz können die Symptome „Erythem“ oder „lokale Wärme“ maskiert sein.

Die betroffenen Patienten werden häufig lokal oder systemisch mit Antibiotika behandelt. Eine Auswertung in Wales (UK) zeigte vor einigen Jahren, dass fast 70 % aller Patienten mit chronischen Hautwunden im Laufe eines Jahres systemisch mit einem Antibiotikum behandelt worden waren. Im Vergleich dazu erhielten nur etwa 30 % der Patienten ohne chronische Wunden Antibiotika; beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Lebensalter, Geschlecht

Inhalt		1/2010
Übersicht		
– Topische Therapie von Hautinfektionen		Seite 1-2
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (37)		
– Clostridium perfringens		Seite 3
Intensivmedizin		
– Wirksame Behandlungsmaßnahmen bei schwerer Sepsis		Seite 4
– Procalcitonin-Messungen bei Beatmungspneumonien		Seite 4
Resistenz		
– Azol-Prophylaxe und Candida-Resistenz		Seite 4-5
– Chinolon-Resistenz: Mechanismen		Seite 5-6
Tbc		
– Linezolid und MDR-Tuberkulose		Seite 6-7
– Prävention: INH versus Rifampicin		Seite 7
Influenza		
– A/H1N1: Oseltamivir oder Zanamivir?		Seite 7
– Tamiflu-Haltbarkeit verlängert		Seite 7
Prävention		
– Influenza-Vakzine wirksam bei saisonaler Influenza?		Seite 8
– Impfstoff auf Zellkulturbasis		Seite 8
– Konjugierte Pneumokokkenvakzine weiterhin wirksam		Seite 8
HIV		
– Welche Kombinationstherapie ist optimal?		Seite 9
Antibiotika in Europa		
– Verbrauch in 20 europäischen Kliniken		Seite 9
Antibiotika in der Schwangerschaft		Seite 9-10

und anderer Faktoren. Die verfügbaren Empfehlungen zur Antibiotikatherapie sind keineswegs einheitlich, basieren überwiegend auf Expertenmeinungen und sind nicht durch kontrollierte Studien abgesichert.²

Topische Therapie

In den frühen Phasen der Wundheilung finden sich Blut- und Plasmabestandteile, Gerinnsel und Zelldetritus in der Wunde,

die vorsichtig entfernt werden sollten. Diese mechanische Wundreinigung („debridement“) ist eine wichtige Voraussetzung für eine rasche, störungsfreie Wundheilung. Bakterielle Erreger können den Heilungsprozess hemmen. Die einfachste Prozedur zum Säubern der Wunde ist es, diese auszusuchen. Der Einsatz von Trinkwasser bei akuten wie auch bei chronischen Wunden wird überwiegend als unbedenklich angesehen; allerdings gibt es auch selbst zu dieser

Empfehlung unterschiedliche Ansichten. Wenn die Wundheilungsprozesse länger als vier Wochen andauern und sich keine Besserungstendenzen zeigen, liegt definitionsgemäß eine chronische Wunde vor. Die Ursache der Wundheilungsstörung muss dann vorrangig geklärt werden.³

Zahlreiche alkoholische Desinfizienzien und eiweißfällende Mittel, die früher weit verbreitet waren, werden heute nicht mehr eingesetzt, da sie bei längerem Einsatz zur Störung der Wundheilung und damit zur Chronifizierung führen. Der Effekt der Antiseptika wird generell meist überschätzt. Keinesfalls dürfen die angewandten Präparate die Wundheilungsprozesse negativ beeinflussen. Als Antiseptikum ohne gravierenden störenden Einfluss auf den Wundheilungsprozess können zum Beispiel Octenidin 0,1 % / Phenoxyethanol 2 % (OCTENISEPT) oder Polyhexanid 0,04 % (SERASEPT) genannt werden. Essenziell ist die offene Wundbehandlung, durch die das Milieu für die Erreger grundlegend verändert wird. Die Bakterien können so nur noch schwer kolonisieren. Für den Fortgang der Wundheilung hat das feuchte Milieu den größten Stellenwert. Es fördert das Zellwachstum, die Angiogenese und die Fibrinolyse.³

Zur Gewährleistung des feuchten Milieus kommen inaktive, interaktive und (bio)-aktive Wundaufgaben zum Einsatz. Die inaktiven oder konventionellen Wundaufgaben (Mullkompressen, Vliese oder Wundgazen) zeichnen sich durch eine hohe Saugfähigkeit aus. Sie werden in der Regel mit physiologischer Kochsalzlösung getränkt und mit einer wasserdichten Folie abgedeckt. Bei stark sezernierenden Wunden können sie auch ohne Anfeuchten angewandt werden. Bei einem Austrocknen der Wunde können sie mit dem Wundgrund verkleben, ein Verbandswechsel kann dann für den Patienten sehr schmerzhaft sein. Interaktive Wundaufgaben sollen das feuchte Milieu erhalten, toxische Zerfallsprodukte der Bakterien absorbieren, vor Sekundärinfektionen schützen und einen schonenden, schmerzfreien Verbandswechsel ermöglichen. Zurzeit werden etwa 250 verschiedene Wundaufgaben mehrerer Hersteller angeboten.

Im Hinblick auf Vorteile einzelner Klassen von Wundaufgaben wurden in einem Chochrane-Review 42 kontrollierte, randomisierte Studien analysiert. In allen Vergleichsstudien konnte kein Nachweis für eine bessere Wundheilung durch Hydrokolloide, Alginate, Schaumverbände und Hydrogele erbracht werden. Das gleiche Ergebnis konnte auch durch Verbände erreicht werden, die lediglich ein feuchtes Milieu gewährleisten konnten.^{3,4}

ZUSAMMENFASSUNG: Die Empfehlungen zur Behandlung chronischer Wunden sind widersprüchlich. Konsens besteht praktisch nur darin, die Ursachen einer Wundheilungsstörung möglichst rasch zu klären, die Wunde einer sorgfältigen Reinigung zu unterziehen und nach Möglichkeit feucht zu halten. Sicher ist auch, dass einige der früher häufig angewandten Desinfizienzien als obsolet zu betrachten sind, weil sie meist aufgrund ihrer Toxizität zu Wundheilungsstörungen führen. Insgesamt wird wohl die Bedeutung der topischen antibakteriellen Therapie überschätzt. Aber auch hinsichtlich der häufig angewandten systemischen Antibiotikatherapie gibt es keine einheitlichen Richtlinien. Obwohl eine Wunde auf den ersten Blick ein „einfach“ zu untersuchendes Ereignis darstellt, sind wissenschaftlich fundierte Daten zur Therapie chronischer Wunden kaum verfügbar. Leider wird wohl auch in naher Zukunft weiterhin die topische und systemische Therapie chronischer Wunden auf Empirie gestützt sein.

1. LIPSKY, B. und HOEY, C.
Clin Inf Dis 2009; 49: 1541 - 1549
2. HOWELL-JONES, R.S. et al.,
J Antimicrob Chemother 2005; 55: 143 - 149
3. KUJATH, P. und MICHELSEN, A.
Dtsch Arztebl 2008; 105: 239 - 248
4. PALFREYMAN, S.J. et al.
Cochrane Database of Systematic Reviews
2006. Issue 3

Prophylaxe von Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen

Es wird geschätzt, dass die Zahl der kolonisierenden Mikroben mit 10^{14} etwa um den Faktor 10 höher ist, als die Gesamtzahl der Zellen des menschlichen Organismus (10^{13}). Das Immunsystem sowie die Haut- und Schleimhautbarrieren schützen den menschlichen Körper vor Infektionen. Jeder operative Eingriff beeinträchtigt die Balance zwischen den Erregern und dem menschlichen Körper und stellt ein Infektionsrisiko dar. Dieses ist abhängig von der Art des Eingriffs, der Erfahrung und den Fähigkeiten des Chirurgen und etwaigen Grunderkrankungen des Patienten. Staphylococcus aureus ist ein sehr häufiger Erreger von Wundinfektionen und daher ist auch die Kolonisierung des Patienten zur Zeit der Operation mit diesem Keim ein wichtiger Risikofaktor. Haut und Nase sind als Reservoir für diesen Erreger bekannt. Frühere Studien haben gezeigt, dass die präoperative intranasale Gabe von Mupirocin-haltiger Salbe (TURIXIN u.a.) die S. aureus-Wundinfektionen nach Operationen bei kolonisierten Patienten deutlich reduzieren kann.

Neue Ergebnisse aus klinischen Studien bestätigen die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Prophylaxe hinsichtlich infektiöser Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen.¹

In zwei Kliniken in den Niederlanden wurden fast 7000 Patienten hinsichtlich einer Kolonisierung mit S. aureus bei der Aufnahme unter Anwendung einer PCR-Methode untersucht. Bei insgesamt 1251 Patienten wurde S. aureus nachgewiesen. Die Patienten wurden fünf Tage lang entweder mit 2%iger Mupirocin Salbe behandelt und erhielten zusätzlich tägliche Waschungen mit einer Chlorhexidin-haltigen Seifenzubereitung (HIBISCRUB) oder sie wurden der zum Vergleich mitgeführten Placebogruppe zugeordnet. Die Häufigkeit der S. aureus-Infektionen lag bei 7,7 % in der Placebogruppe und konnte durch die Behandlung auf 3,4 % statistisch signifikant reduziert werden. Der Erfolg der Behandlung war vor allem bei tiefen Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen deutlich: in den beiden Gruppen wurden insgesamt 4 (0,9 %) bzw. 16 (4,4 %) Infektionen registriert. Bei den oberflächlich lokalisierten Infektionen war das Ergebnis nicht ganz so deutlich (1,6 % vs. 3,5 %).²

Im Rahmen einer weiteren Studie wurde in mehreren Krankenhäusern der USA die Wirksamkeit einer Infektionsprophylaxe mit einer Lösung von 2 % Chlorhexidin-Glucolat in 70 %igem Isopropanol (CHLORAPREP) mit der einer 10 %igen Lösung von Povidon-Jod (SCRUBSKIN PREP TRAY) verglichen. Insgesamt wurden 849 Patienten in dieser Studie untersucht. Die Eingriffe gehörten zu der Kategorie „sauber-kontaminiert“, d. h. es handelte sich um Operationen mit geplanter Eröffnung des Magen-Darm-Traktes, des Respirations- oder Urogenitaltraktes etc. Chlorhexidin war eindeutig wirksamer hinsichtlich der Reduktion tiefer Hautinfektionen (1 % vs. 3 %) und oberflächlicher Infektionen (4,2 % vs. 8,6 %) als die Jodzubereitung.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zwei aktuelle klinische Studien haben die Wirksamkeit des Desinfektionsmittels Chlorhexidin (diverse Warenzeichen) belegt. Insbesondere bei Patienten, die mit S. aureus kolonisiert sind, hat die Anwendung zusammen mit der Gabe von Mupirocin-haltiger Nasensalbe (TURIXIN u.a.) einen deutlich protektiven Effekt im Vergleich zu Placebo.

1. WENZEL, R.P.
N Engl J Med 2010; 362: 75 - 77
2. BODE, L.G. et al.
N Engl J Med 2010; 362: 9 - 17
3. DAROUICHE, R.O. et al.
N Engl J Med 2010; 362: 18 - 26

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (37)

Clostridium perfringens

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *C. perfringens* gehört zur Gattung anaerober unbeweglicher grampositiver Sporenbildner, wobei sich diese Spezies zumindest in Primärkulturen als relativ aerotolerant erweist. Es können 5 Typen (A-E) in Abhängigkeit von der Toxinproduktion unterschieden werden; humanpathogen sind die Typen A und C.

Epidemiologie: *C. perfringens* ist weltweit verbreitet und kommt gewöhnlich im Erdboden vor, ist jedoch in geringer Zahl auch Besiedler des tierischen und menschlichen Darms. Bei intestinalen Infektionen (Enteritis) mit enterotoxinbildenden Stämmen erfolgt die Übertragung durch Lebensmittel (häufig Fleisch, Geflügel, Saucen); ein Nachweis dieser Stämme gelingt auch bei antibiotikaassoziierter Diarrhö.¹ Wegen einer fehlenden Meldepflicht liegen keine exakten Zahlen über Erkrankungen in Deutschland vor.

Pathogenese, Krankheitsbild: Ein Eintritt der Erreger ist möglich über eine Verletzung der Haut oder endogen über die Mukosa des Darmtraktes, die Vermehrung erfolgt rasch mit Bildung unterschiedlicher Toxine. Wesentlich ist bei der Myonekrose das α -Toxin (=Phospholipase C), bei der nekrotischen Enteritis das β -Toxin. Bei Lebensmittelvergiftungen wird ein hitzelabiles Enterotoxin während der Versporung im Dünndarm gebildet.

Die Interpretation des Nachweises von *C. perfringens* muss immer zusammen mit dem klinischen Bild erfolgen, so kann der Erreger beispielsweise relativ häufig bei Cholezystitis isoliert werden, ohne dass ein Gasbrand vorliegt. Der typische Gasbrand ist insgesamt selten und zeichnet sich durch eine Myonekrose (bei fehlendem Nachweis von inflammatorischen Zellen!) sowie Gasbildung aus, die Letalität ist mit bis zu 80% hoch!² Wegweisend sind die im Röntgenbild sichtbaren Auflockerungen der Muskulatur durch Gasbildung sowie ein Knistern bei Druck auf das Gewebe. Allerdings müssen differentialdiagnostisch auch andere Erreger in Betracht (z.B. *Escherichia coli*) gezogen werden. Am Infektionsort entwickelt sich ein sehr starker Schmerz, es entsteht eine rasch zunehmende pralle Schwellung, die Haut wirkt gespannt und dünn, hämorrhagische Bullae können auftreten. Typisch sind auch Tachykardie, fehlendes Fieber sowie fehlende Bewusstseinsstörung. Der Verlauf kann fulminant sein und innerhalb weniger Stunden zum Tode führen (DD: z.B. Streptokokken-Toxic-Syndrom, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*). Die Letalität bei Nachweis von *C. perfringens* in der Blutkultur beträgt etwa 30%,³ Risikofaktoren sind höheres Alter, Hämodialyse, maligne Grunderkrankungen sowie Morbus Crohn. *C. perfringens* kann auch in aerob-anaeroben Mischinfektionen, wie z.B. Fasciitis necroticans Typ 1 oder bei der Fournier Gangrän nachgewiesen werden. Der Darmbrand (Enteritis necroticans) entsteht bei Menschen im pazifischen Raum meist durch *C. perfringens* Typ C; häufig nach einer langen Hungerperiode und oder bei Mangel an digestiven Proteasen im Dünndarm (z.B. nach proteinarmer, kohlenhydratreicher Diät) und der Zufuhr hitzestabiler Trypsininhibitoren (aus Süßkartoffeln, Bohnen, Erdnüssen; auch bei Befall mit *Ascaris lumbricoides*).⁴ In Europa und Nordamerika wird bei diesem Krankheitsbild aber auch der Typ A ätiologisch gefunden.^{5,6} Es werden unterschiedliche Verläufe beschrieben: perakuter Verlauf mit Tod innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen, toxisches Herz-Kreislaufversagen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern aber auch bei Erwachsenen mit malignen Grunderkrankungen; ein akuter Verlauf ist gekennzeichnet durch die Trias unerträgliche, plötzlich auftretende Leibschmerzen (Betonung links vom Nabel), Diarrhö und strikte Nahrungsverweigerung. Weitere typische Symptome sind schwerstes Krankheitsgefühl, Temperaturen um 38°C, star-

ke lokale Hyperalgesie der Haut bei ausgeprägtem lokalem Druckschmerz, Fehlen einer groben Abwehrspannung, blutige Diarrhöen, Patechien der bleichen Haut bei normalen Thrombozytenzahlen, geringe Leukozytose mit deutlicher Linksverschiebung und toxischer Granulation. Bei der leichten Verlaufsform besteht nur eine unspezifische Gastroenteritis (Zufallsbefund bei Sektion). Die Nahrungsmittelvergiftung durch *C. perfringens* Typ A durch Enterotoxinproduktion verläuft mit Übelkeit (65%), abdominalen Krämpfen (85%), Erbrechen (23%) und Diarrhö (97%); die Erkrankung ist selbstlimitierend mit einer Dauer von ca. 24h.⁷

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht auf Gasbrand ist das Labor unbedingt telefonisch zu verständigen. Die folgenden Maßnahmen sind erforderlich: Untersuchung von Abstrichen, Biopsien, Gewebe, Blut und anderen klinischen Materialien, evtl. Toxin-nachweis mittels ELISA im Stuhl. Diagnostisch führend kann ein Gram-Präparat mit Nachweis von grampositiven oder gramlabilen Stäbchenbakterien sein.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Ein sachgerechter Umgang mit Lebensmitteln ist die wichtigste Maßnahme zur Prävention der Enteritis. Häufige Mängel finden sich bei der Kühlung bis zur Verarbeitung, der Aufbewahrung bis zum Verzehr sowie der Küchenhygiene. Wesentlich ist sowohl bei exogener als auch bei endogener Infektion (Gasbrand) der frühzeitige Therapiebeginn mit großzügigem chirurgischen Debridement, sowie die Behandlung mit 3-4x5 Mega/d Penicillin G (PENICILLIN-GRÜNENTHAL u.a.), evtl. in Kombination mit 3-4x600mg/d Clindamycin (SOBELIN u.a.) zur Suppression der Bildung von α -Toxin,⁸ wenn möglich, sollte zusätzlich die Anwendung von hyperbarem Sauerstoff erfolgen (HBO). Bei unklarem Befund, wie Abgrenzung zur Fasciitis necroticans Typ 1, kann eine Kombination aus 2x400 mg/d Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) i.v. plus 4x600mg/d Clindamycin plus 4x5 Mega/d Penicillin G versucht werden.

Die Therapie der Enteritis ist symptomatisch mit Ausgleich des Wasser- und Elektrolytdefizits. Bei Enteritis necroticans ist eine Infusionstherapie notwendig, sowie Nahrungskarenz, Drainage des Mageninhalts über eine nasogastrale Sonde, Gabe von Penicillin sowie Bluttransfusionen.

1. SPARKS, S.G. et al.
J Clin Microbiol 2001; 39: 883 - 888
2. KAYA, A. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 258 - 261
3. NORDKILD, P., CRONE, P.
Ann Chir Gynaecol 1986; 75: 274 - 279
4. LEAL, J. et al.
J Infect 2008 57: 198 - 203
5. PETRILLO, T.M. et al.
N Engl J Med 2000; 342: 1250 - 1253
6. SOBEL, J. et al.
J Am Coll Surg 2005; 20: 48 - 56
7. DITTMAR, E. et al.
Eur J Pediatr 2008; 167: 891 - 895
8. N.N. MMWR 2009; 58: 138 - 141
9. STEVENS, D.L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 213 - 218

Intensivmedizin

Welche Behandlungsmaßnahmen sind bei schwerer Sepsis wirksam?

Die schwere septische Infektion und der septische Schock gehören zu den führenden Ursachen eines tödlichen Verlaufes von hospitalisierten Patienten. Die Letalität liegt zwischen 20 und 40 %. Internationale Leitlinien empfehlen eine frühe wirksame antibiotische Therapie und frühe zielgerichtete Behandlung, sowie Kortikosteroide, aktiviertes Protein C (XIGRIS), exakte Glukosekonzentrationskontrollen und protektive pulmonale Beatmungsstrategien. Alle diese Empfehlungen sind in einzelnen Studien als effektiv bezüglich eines günstigeren Behandlungserfolges beschrieben worden.

In einer umfangreichen spanischen Studie mit Beteiligung von 77 Intensivstationen wurde versucht, über ein Schulungsprogramm die zuvor genannten Empfehlungen, die erstmals in der Surviving Sepsis Campaign Guideline beschrieben wurden, in den Jahren 2006 und 2007 zu implementieren. In einer Folgestudie mit Einschluss von 2.796 Patienten wurden die einzelnen Behandlungsmaßnahmen hinsichtlich ihrer Effektivität überprüft. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten betrug 62,2 Jahre, der mittlere APACHE II-Score lag bei 21,2; 62,2 % der Patienten wiesen internistische septische Ätiologien auf und 41,6 % dieser Patienten verstarben. Pneumonien mit 36,5 % waren die häufigsten Sepsis-Ursachen gefolgt von abdominalen Infektionen mit 29,8 %. Im Mittel kam es bei den Patienten zum Versagen von drei Organen, wobei hämodynamische, respiratorische und renale Versagen die häufigsten Ursachen waren. Der mittlere initiale Laktat Spiegel lag bei 32,9 mg/dl. Als frühes therapeutisches Ziel wurde ein zentraler Venendruck von >8 mmHg bei knapp 80 % der Patienten erreicht und ein inspiratorischer Plateaudruck bei den beatmeten Patienten unterhalb von 30 cm H₂O wurde bei knapp 85 % der Patienten gesichert. Fünf von zehn Patienten erhielten eine antibiotische Therapie gegen ein breites Spektrum möglicher Erreger innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung; 995 Patienten wurden mit niedrig dosierten Steroiden wegen persistierender Hypotension trotz Flüssigkeitsgabe und hohen Laktatwerten behandelt und 165 Patienten erhielten aktiviertes Protein C wegen Multiorganversagen. In einer umfangreichen logistischen Regressionsanalyse mit Vergleich der Maßnahmen bei überlebenden und verstorbenen Sepsispatienten waren nur die frühzeitige Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum innerhalb von einer Stunde im Vergleich zur verzögerten Antibiotikagabe (mehr als sechs Stunden)

sowie die Gabe von aktiviertem Protein C signifikant mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Studie bei knapp 2.800 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock erwiesen sich die sofortige Antibiotikatherapie gegen ein breites Spektrum von Erregern innerhalb von einer Stunde und die Gabe von aktiviertem Protein C (XIGRIS) bei Patienten mit Multiorganversagen als signifikant wirksame Maßnahmen bezüglich des Überlebens.

FERRER, R. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 861 - 866

Beatmungspneumonie: Einsparung von Antibiotika durch Procalcitonin-Messungen

Die beatmungsassoziierte Pneumonie ist in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen an nosokomialen Infektionen. Die Letalität wird mit 24 % bis 50 % angegeben. Der sofortige Einsatz von Antibiotika bei dem Verdacht auf eine Beatmungspneumonie und die Erfassung der häufigsten Erreger sind notwendig, um die Letalität dieser schweren Infektion zu vermindern. In nationalen und internationalen Leitlinien wird allerdings gefordert, nach zwei bis drei Tagen der Therapie auf der Basis des klinischen Verlaufes und der mikrobiologischen sowie anderer Laborergebnisse eine Deeskalation bei jedem individuellen Patienten anzustreben. Studien aus Frankreich haben gezeigt, dass bei der Mehrzahl der Patienten eine Antibiotikatherapie über acht Tage ausreichend ist. In der klinischen Praxis wird jedoch in der Regel wesentlich länger antibiotisch behandelt, da die diagnostischen Kriterien für die Persistenz bzw. das Rezidiv einer Pneumonie bei beatmeten Patienten außerordentlich unsicher sind. In diesem Zusammenhang könnte die Messung des Procalcitonins eine wesentliche zusätzliche Information darstellen, um die Beendigung der Antibiotikatherapie abzusichern. Dieser Fragestellung wurde bei 101 Patienten mit einer Beatmungspneumonie in drei Schweizer Intensivstationen nachgegangen. Bei 51 Patienten wurde täglich Procalcitonin gemessen, 50 Patienten dienten als Kontrollgruppe. In der Procalcitonin Gruppe wurden die täglichen Procalcitoninkonzentrationen dem behandelnden Arzt unmittelbar zugänglich gemacht. Ein Procalcitoninspiegel < 0,25 µg/l wurde als Hinweis auf eine nicht mehr existierende Pneumonie bewertet und die Beendigung der Antibiotikatherapie angeregt. Eine Procalcitoninkonzentration zwischen 0,25 und 0,5 µg/l oder ein Abfall

um 80 % im Vergleich zum Spiegel am Tag vor der Antibiotikagabe wurde als Zeichen einer sehr unwahrscheinlichen bakteriellen Infektion interpretiert und ebenfalls die Einstellung der Antibiotikatherapie empfohlen.

Die Ergebnisse der Studie erbrachten einen signifikanten Anstieg der Anzahl von Antibiotika-freien Tagen bei den überlebenden Patienten am Tag 28 nach Beginn der Pneumonie von 13 (2-21 Tage) versus 9,5 (1,5-17 Tage). Dieser verminderte Antibiotikaeinsatz ergab eine reduzierte Gesamtdauer der antibiotischen Therapie um 27 % in der Procalcitonin Gruppe. Die mediane Dauer der Antibiotikatherapie in beiden Gruppen lag bei 11 Tagen; in der Kontrollgruppe wurde bei 82 % der Patienten die Therapie länger als sieben Tage fortgesetzt, hingegen nur bei 65 % der Patienten in der Procalcitonin Gruppe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Grunderkrankungen, Ursachen für die Beatmung und den bakteriellen Erregern (Pseudomonas Spezies und Staphylokokken waren die führenden Keime). Bezüglich der Anzahl der beatmungsfreien Tage, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Letalität am Tag 28 bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen; die Letalität innerhalb des Krankenhauses lag bei 28 % in der Kontrollgruppe und bei 20 % in der Procalcitonin Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die fortlaufende Messung der Procalcitoninkonzentrationen bei Beatmungspatienten mit Pneumonie kann die Dauer und den Umfang der Antibiotikagabe signifikant senken.

STOLZ, D. et al.
Europ Resp J 2009; 34: 1364 - 1375

Resistenz

Resistenzentwicklung von Candida-Spezies unter einer Azol-Prophylaxe

Invasive Pilzinfektionen gehören zu den führenden Ursachen eines tödlichen Verlaufes bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen und Empfängern von Stammzelltransplantaten. Die Behandlung einer gesicherten invasiven Pilzinfektion ist häufig sehr schwierig und die wirksamen Medikamente verfügen über ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial. Daher erhalten diese Patienten vermehrt eine Prophylaxe mit Antimykotika; deren Auswirkungen auf eine verminderte Letalität und auch reduzierte Gesamtbehandlungskosten sind belegt. Allerdings existie-

ren Befürchtungen, dass die antimykotische Prophylaxe zur Selektion von weniger sensiblen Pilzen, wie z.B. *Candida*-Spezies führen könnte.

In zwei großen Studien, in denen Posaconazol (NOXAFIL) und Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) oder Itraconazol (SEMPERA u.a.) zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten mit Stammzelltransplantation bzw. akuter myeloischer Leukämie eingesetzt wurden, wurde die zuvor skizzierte Fragestellung analysiert. Pilzkulturen wurden vor Einleitung der Prophylaxe und in zumeist wöchentlichen Abständen aus dem Oropharynx und dem Stuhl vorgenommen. 34 bis 50 % der Patienten waren vor Einleitung der Prophylaxe zumeist mit *Candida albicans* kolonisiert, weniger häufig mit *C. glabrata* und *C. krusei*. Unter der Prophylaxe mit allen drei Antimykotika kam es zu einer deutlichen Abnahme von *Candida albicans*; in der Posaconazol-Gruppe wurde ein geringer Anstieg von positiven *C. glabrata*-Kulturen beobachtet, was nicht der Fall in der Fluconazol-Gruppe war. Unter Itraconazol wurde ein vermehrter Anstieg ebenfalls von *C. glabrata*-Kulturen beobachtet. Auf der anderen Seite konnte unter Fluconazol ein vermehrter Nachweis von *C. krusei* geführt werden, was nicht unter Posaconazol oder Itraconazol zu registrieren war. Bei persistierenden Pilzen konnte in gleichem Umfang eine Resistenzentwicklung insbesondere bei *C. glabrata* festgestellt werden, die 19 % unter Fluconazol und 23 % unter Posaconazol betrug. Die molekulare Charakterisierung der persistierenden Isolate ergab zumeist, dass es sich um die gleichen *Candida*-Spezies wie vor Einleitung der Prophylaxe handelte. Unter den insgesamt mehr als 1.200 Patienten, die in beide Studien eingebracht wurden, kam es zu acht invasiven Durchbruchinfektionen vorwiegend durch *Candida glabrata*, jeweils vier Manifestationen in der Posaconazol- und Fluconazolgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In zwei umfangreichen Studien mit Azolpräparaten bei über 1.200 Patienten war die Rate der invasiven Durchbruchinfektionen mit *Candida* Spezies niedrig (< 1 %). Allerdings führten alle drei Antimykotika, Posaconazol (NOXAFIL), Fluconazol (DIFLUCAN u.a.), Itraconazol (SEMPERA u.a.), zu einer Selektion von resistenteren *Candida* Spezies wie *C. glabrata* und *C. krusei* mit zum Teil deutlichem Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen um das Vierfache gegenüber den Werten vor Einleitung der antimykotischen Prophylaxe.

MANN, P.A. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2009;
53: 5026 - 5034

Mechanismen und potenzielle klinische Bedeutung der Chinolonresistenz

Bakterielle Erreger können über zahlreiche verschiedene Mechanismen resistent gegenüber antimikrobiell wirksamen Arzneistoffen werden. Die Empfindlichkeit nimmt ab und die zur Hemmung notwendigen Konzentrationen lassen sich dann bei der üblichen bzw. maximalen Dosierung des Antiinfektivums im Organismus des Menschen nicht mehr erreichen. Die genetische Information für die Resistenzentwicklung kann entweder auf dem ringförmigen bakteriellen Chromosom gespeichert sein oder sie befindet sich auf kleineren DNA-Molekülen, den Plasmiden. Da auf Plasmiden häufig die Information für eine Multiresistenz der Erreger gespeichert ist, wird die Möglichkeit zur Weitergabe von Plasmiden von einer Bakterienzelle zur anderen mit großer Sorge beobachtet.

Einige antibakteriell wirksame Substanzen können Plasmide aus einer Bakterienzelle beseitigen. Die Chinolone sind zum Beispiel in der Lage, die Replikation wie auch die Weitergabe von Plasmiden zu hemmen. Aufgrund dieser Fähigkeit wurde während der klinischen Entwicklung der Chinolone die Hoffnung geäußert, dass eine Plasmid-determinierte Ausbreitung der Chinolonresistenz nicht zu befürchten sei. Das erste therapeutisch verfügbare Chinolon war im Jahr 1962 die Nalidixinsäure (nicht mehr im Handel). Mehrere Jahrzehnte später und fast 10 Jahre nach Entwicklung des ersten Fluorchinolons Norfloxacin (diverse Handelsnamen) zu Beginn der 1980er Jahre waren noch keine plasmidkodierte Resistenzen bekannt. Allerdings wurde schon damals die Befürchtung geäußert, dass es nur eine Frage der Zeit sein könnte, wann derartige Resistenzen auftauchen würden.¹ Resistenzen, die chromosomal kodiert sind, waren zu dieser Zeit bereits gut bekannt.^{2,3}

Chromosomal-kodierte Mechanismen der Resistenz gegen Chinolone

Chinolone wirken bakterizid durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen II (= Gyrase) und IV. Sie binden an den DNA-Topoisomerasekomplex und verhindern den Zusammenschluss der beiden Enden der ringförmigen DNA, nachdem diese durch die Topoisomerasen zuvor geöffnet wurden. Die resultierenden Doppelstrangbrüche können nicht repariert werden und führen schließlich zum Absterben der Bakterien. Die Topoisomerasen sind tetramere Proteine und setzen sich beide aus jeweils zwei verschiedenen Untereinheiten zusammen, deren Sequenz auf dem bakteriellen Chromosom kodiert ist. Bei der Topoisomera-

se II werden die Untereinheiten als GyrA und GyrB bezeichnet, die entsprechenden Bestandteile der Topoisomerase IV heißen ParC und ParE. Bei Enterobacteriaceae resultiert die Resistenz gegen Chinolone meist aus Mutationen im Gen des GyrA Proteins der Gyrase. Hier sind spezielle Regionen bekannt, die die Resistenz bewirken (QRDR = quinolone resistance determining region). Die Mutationen treten meist in den Codons Ser83 und Asp87 auf, die sich in der Nähe des aktiven Zentrums des Enzyms (Tyr122) befinden. Allerdings sind mehrere Mutationen in den Genen *gyrA* und / oder *parC* erforderlich, um eine klinisch relevante Resistenz zu verursachen. Entsprechende Mutationen in den Genen *gyrB* und *parE*, die die anderen Proteinketten der Topoisomerasen kodieren, kommen nur selten vor.

Eine weitere Möglichkeit der Bakterien gegen Chinolone Resistenz zu entwickeln, besteht in einer reduzierten Anreicherung des Wirkstoffs in der Bakterienzelle. Dies kann durch eine verringerte Membrandurchlässigkeit erfolgen oder durch Efflux. Auch diese Mechanismen sind ebenso wie die Veränderungen der Topoisomerasen überwiegend chromosomal kodiert; in den vergangenen Jahren wurden allerdings auch plasmidkodierte Efflux-Mechanismen der Chinolonresistenz beschrieben.

Plasmid-kodierte Mechanismen der Resistenz gegen Chinolone

Zwei plasmidkodierte Chinolontransporter sind heute bekannt (OqxAB und QepA). Das zuerst genannte Protein wurde erst kürzlich bei einem Patienten in Südkorea identifiziert, der andere Mechanismus wurde in Japan im Jahr 2002 erstmals beschrieben. QepA wird auf dem Plasmid pHPA aus *E. coli* kodiert, auf dem die Informationen für eine Resistenz gegen Aminoglykoside, Fluorchinolone und β -Laktamantibiotika gespeichert sind.⁴

Die vielfältigen Möglichkeiten der bakteriellen Resistenzmechanismen werden auch an dem folgenden Beispiel deutlich. Seit 1986 sind verschiedene Varianten des Gens *aac(6')-Ib* bekannt, welches eine Acetyltransferase kodiert, die Aminoglykoside inaktiviert. Durch eine geringe Veränderung dieses Gens war das zugehörige Enzym in der Lage, das N-Atom im Piperazin-Substituenten des Ciprofloxacin zu acetylieren. Diese Variante des Enzyms wurde mit AAC(6')-Ib-cr (cr = Ciprofloxacin resistent) bezeichnet. Es verleiht dem Erreger Resistenz gegen Ciprofloxacin und Norfloxacin - andere Chinolone, die einen anderen Substituenten aufweisen, können erwartungsgemäß nicht inaktiviert werden. Dies ist das erste Gen, welches Erregern gegen Antiinfektiva

aus zwei unterschiedlichen Klassen Resistenz verlieht. Das Plasmid-kodierte Gen konnte bereits bei Isolaten aus mehreren Kontinenten nachgewiesen werden.³

Bereits im Jahre 1998 wurde über die Eigenschaften eines Plasmids (pMG2529) bei einem porindefizienten Stamm von *Klebsiella pneumoniae* berichtet. Das Plasmid wurde hinsichtlich des Anstiegs der Hemmkonzentrationen gegenüber einer Reihe von Antibiotika untersucht. Ein Chinolon wurde als Kontrolle in diesen Versuchen mitgeführt. Zur Überraschung der Mikrobiologen kam es auch bei dem Chinolon zu einem deutlichen Anstieg der Hemmkonzentrationen. Obwohl die Zunahme nicht ausreichend war, um eine klinisch relevante Resistenz zu induzieren, war diese Beobachtung zweifellos besorgniserregend.²

Die Ursache der Empfindlichkeitsreduktion war ein Protein mit 218 Aminosäuren, das zunächst als Qnr bezeichnet wurde und später in QnrA bzw. QnrA1 umbenannt wurde, als weitere ähnliche Proteine entdeckt wurden. Als Mechanismus konnte erkannt werden, dass das Protein an die Topoisomerasen bindet und dadurch die Bindung der Enzyme an die DNA beeinträchtigt. Es gehört zu einer Familie von ca. 500 Proteinen, die bei Prokaryonten und Eukaryonten weit verbreitet sind und deren physiologische Funktion weitgehend unbekannt ist. Heute sind bereits fünf andere Varianten dieses Proteins bekannt (QnrA2 bis QnrA6) und zahlreiche weitere, eng verwandte Proteine, die als QnrB-, QnrC-, QnrD- und QnrS-Proteine bezeichnet werden.^{3,4}

Obwohl meist nur ein geringer Anstieg der Hemmkonzentrationen bei Qnr-positiven Erregern zu beobachten ist, kann es bei diesen Isolaten leichter zu einer zusätzlichen Veränderung bei den Topoisomerasen kommen, die dann eine klinisch relevante Resistenz bewirken. Entsprechende Erreger sind heute weltweit nachgewiesen worden, am häufigsten kommen sie bei *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *E.coli* und *Salmonella enterica* vor.

Ärzte aus Frankreich berichten zum Beispiel über das Vorkommen von Plasmid-kodierter Chinolonresistenz bei 47 Isolaten von Enterobakterien, die β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum produzieren (ESBL = extended spectrum β -lactamases). Zwei Stämme von ESBL-positiven *K.pneumoniae* wiesen das QnrS1 Gen auf, das aac(6)-Ib-cr Gen war bei 11 *E.coli* Stämmen und bei einem *K.pneumoniae* Stamm nachweisbar.⁵ Die nosokomiale Ausbreitung von ESBL-Erregern, die auch Qnr-positiv waren, ist unter anderem in einer Klinik in Paris beschrieben worden.⁶

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vielfältigen Mechanismen der bakteriellen Resistenz insbesondere bei gramnegativen Erregern gegen Chinolone sind beeindruckend. In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass es sich als Konsequenz dieser Mechanismen nicht nur um geringe Anstiege der Hemmkonzentrationen handelt, sondern dass durch die Kombination verschiedener Mechanismen die Erreger eine klinisch relevante Resistenz erwerben. Insbesondere die Tatsache, dass die Plasmid-kodierten Mechanismen zusammen mit den Eigenschaften der Resistenz gegen andere Arzneimittelgruppen, wie Aminoglykoside oder β -Laktamantibiotika, verbreitet werden, ist bedrohlich. Die Geschwindigkeit mit der sich multiresistente Erreger ausbreiten, könnte durch diese neuen Mechanismen weiter zunehmen. Eine rationale, zurückhaltende Anwendung von Antibiotika im ambulanten Bereich, in den Kliniken und schließlich auch im veterinärmedizinischen Bereich ist dringend geboten, um den Antibiotika-verursachten Selektionsdruck zu reduzieren.

1. COURVALIN, P.
Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 681 - 684
2. ROBICSEK, A. et al.
Lancet Inf Dis 2006; 6: 629 - 640
3. CATTOIR, V., NORDMANN, P.
Curr Med Chem 2009; 16: 1028 - 1046
4. STRAHILEVITZ, J. et al.
Clin Microbiol Rev 2009; 22: 664 - 689
5. CREMET, L. et al.
Pathol Biol 2009 (ahead of print)
6. POTRON, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 64: 653 - 654

Tbc

Linezolid und MDR-Tuberkulose

Linezolid (ZYVOXID) verfügt über eine gute in-vitro Aktivität gegen multiresistente *M. tuberculosis*-Stämme. Bisher existieren nur wenige Einzelberichte über den Einsatz dieser Substanz bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose (MDR-Tb); es gibt besondere Befürchtungen, dass Unverträglichkeitsreaktionen des Linezolid wie Anämie, Thrombozytopenie und periphere Neuropathie eine notwendige länger dauernde Behandlung erschweren könnten. In einer speziellen Tuberkuloseabteilung der Gesundheitsbehörden in Kalifornien wurden vom Januar 2003 bis zum Dezember 2007

insgesamt 174 Patienten mit einer MDR-Tb behandelt, von denen 30 Patienten neben anderen Antituberkulotika Linezolid erhalten hatten. Die tägliche Dosis des Linezolid betrug 600 mg und zusätzlich wurden 50 bis 100 mg Vitamin B6 als Prophylaxe gegen die hämatologischen Unverträglichkeitsreaktionen verabreicht. Keiner der 30 Patienten war HIV-positiv und knapp die Hälfte waren schon einmal antituberkulotisch behandelt worden. 29 der 30 Patienten hatten eine pulmonale Tuberkulose, von denen 16 kavernöse Manifestationen aufwiesen. 21 (72 %) hatten positive mikroskopische Sputumbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die mediane Anzahl der resistenten Antituberkulotika bei den 29 Kultur-positiven Isolaten lag bei fünf (Bereich zwischen zwei bis 13 Medikamenten). Die mediane Anzahl der Substanzen in der Behandlung der MDR-Tb lag ebenfalls bei fünf, wobei jede Behandlung mindestens ein Fluorchinolon und eine zu injizierende Substanz enthielt. Am Ende des Studienzeitpunktes (Dezember 2007) waren 22 (73 %) der 30 Patienten erfolgreich behandelt worden mit dokumentierten negativen Kulturen über mindestens 18 Monate. Fünf Patienten (17 %) wurden zu diesem Zeitpunkt noch behandelt, drei Patienten mussten aus unterschiedlichen Gründen als Misserfolge eingeordnet werden. Die mittlere Behandlungsdauer mit Linezolid betrug 18,9 Monate. Von den 30 Patienten hatten 21 (70 %) keine Linezolid-verursachten Unverträglichkeitsreaktionen, drei Patienten beendeten wegen Linezolid-induzierter Nebenwirkungen die Therapie. Zwei Patienten entwickelten eine symptomatische Anämie und ein Patient eine mäßig ausgeprägte Thrombozytopenie – bei keinem dieser Patienten wurde die Linezolid-Behandlung beendet. Eine periphere Neuropathie entwickelte sich bei fünf Patienten, nur bei einem dieser Patienten musste Linezolid nach fünfmonatiger Behandlung wegen progredienter Beschwerden abgesetzt werden. Ein Patient wies nach zehnmonatiger Linezolid-Therapie eine Neuropathie des Nervus opticus auf, was zur Beendigung der Linezolid-Gabe zwang; die ophthalmologischen Symptome normalisierten sich nach dem Absetzen innerhalb von drei bis vier Wochen. Ein Patient wies schwere, nicht behandelbare Diarrhöen und Übelkeit kurz nach Beginn der Linezolid-Therapie auf, so dass auch hier das Arzneimittel abgesetzt werden musste.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Linezolid (ZYVOXID) erwies sich als Antituberkulotikum bei Patienten mit MDR-Tuberkulose als wirksam und letztlich trotz langer Therapiedauer über im Mittel knapp 19 Monate als ausreichend gut verträglich. Zur Prophylaxe der hämatologischen Nebenwirkungen sollte zusätzlich Vitamin B6 gegeben werden; eine

sorgfältige kontinuierliche Überwachung der Patienten bezüglich hämatologischer und neurologischer Unverträglichkeitsreaktionen ist notwendig.

SCHECTER, G.F. et al.
Clin Infect Dis 2010; 50: 49 - 55

Prävention bei latenter Tuberkulose: Isoniazid versus Rifampicin

Ein Drittel der Weltbevölkerung ist infiziert mit *Mycobacterium tuberculosis* und das lebenslange Risiko zur Entwicklung einer manifesten aktiven Tuberkulose liegt bei 10 %. Seit mehr als 40 Jahren gilt Isoniazid (INH, ISOZID) als Mittel der Wahl bei einer latenten Tuberkulose (Konversion der Tuberkulin-Reaktion, Exposition zu Tb-Erkrankten etc.) in einer täglichen Dosierung von 300 mg über neun Monate. Eine derartige INH-Einnahme war häufig mit einer schlechten Compliance und auch mit hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen verbunden; darüber hinaus ließ die zunehmende INH-Resistenz diese Prävention nicht mehr als optimal erscheinen. In einer Metaanalyse wurde untersucht, ob die kurzzeitige viermonatige Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) eine sinnvolle deutlich kürzer zu verabreichende Alternative darstellen könnte. Daten von insgesamt 3.586 Patienten wurden für diese Analyse ausgewählt. Die mangelnde Compliance-Rate unter den Patienten einer täglichen Rifampicin-Gabe über vier Monate war mit einem Bereich zwischen 8,6 bis 28,4 % deutlich niedriger als die entsprechende Rate für INH mit 24,1 bis 47,4 %. Auch die Häufigkeit der hepatotoxischen Reaktionen (definiert als Schweregrade 3 oder 4 der Leberschädigung mit notwendiger Beendigung der Medikation) war niedriger bei den Patienten mit der viermonatigen Rifampicin-Einnahme (0 % bis 0,7 %) im Vergleich zu den entsprechenden Zahlen der Patienten unter der neunmonatigen Isoniazid-Gabe (1,4 % bis 5,2 %). Neben der Verträglichkeit einer präventiv verabreichten Medikation ist die Effektivität von besonderer Bedeutung. Hierzu gibt es in den vorliegenden Studien nur begrenzte Aussagen, so fand sich in einer Studie bei einer sechsjährigen Nachkontrolle ein Fall mit einer aktiven Tb-Erkrankung im Rifampicin-Arm im Vergleich zu keiner Erkrankung unter neun Monaten INH. In einer weiteren Studie wurde bei kürzerer Beobachtungsdauer ein Tb-Fall in der INH-Gruppe und kein Fall in der Rifampicin-Vergleichsgruppe beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine viermonatige präventive Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) bei der latenten

Tuberkulose erwies sich hinsichtlich der Compliance, Verträglichkeit und auch der Kosten als deutlich günstiger im Vergleich zu der üblichen Gabe von Isoniazid (ISOZID u.a.) über neun Monate. Größere Studien mit längeren Beobachtungsperioden bezüglich der Entwicklung einer manifesten Tb-Infektion sind allerdings zur endgültigen Beurteilung der optimalen Prävention bei latenter Tuberkulose notwendig.

ZIAKAS, P.D., MYLONAKIS, E.
Clin Infect Dis 2009; 49: 1883 - 1889

Influenza

Resistenz und klinische Wirkung von Oseltamivir und Zanamivir unterschiedlich bei saisonaler Influenza A/H1N1

In Japan und in anderen Ländern wird eine deutliche Resistenzzunahme des saisonalen Influenza A-Virus Subtyp H1N1 gegenüber Oseltamivir (TAMIFLU) beobachtet, die auf eine bestimmte Mutation (H274Y) zurückgeführt wird. In Japan ist es innerhalb von einem Jahr zu einer Resistenzsteigerung auf 99,5 % der H1N1-Isolate gegenüber Oseltamivir gekommen. Es ist unklar, ob diese in vitro nachgewiesene Resistenz auch klinische Bedeutung hat. Japanische Autoren verglichen daher die Therapieergebnisse bei 68 Patienten mit einer H1N1-Virusinfektion in der Wintersaison 2007 bis 2008 mit den Ergebnissen der entsprechenden Behandlungen in der Saison 2008 bis 2009. Sämtliche 49 analysierten H1N1-Virusisolate während der Saison 2008 bis 2009 wiesen die zuvor beschriebene Resistenzmutation auf, hingegen war dies bei keinem Isolat im Jahr zuvor nachgewiesen worden. Die mittlere Fieberdauer nach Beginn einer Oseltamivirtherapie war signifikant länger mit 49 ± 30 Stunden bei H1N1-Virusinfektionen in der Saison 2008 bis 2009 gegenüber der Behandlung der gleichen Infektionen im Jahr zuvor mit $32 \pm 18,9$ Stunden. Auch die Behandlung von H3N2-Virusinfektionen mit Oseltamivir ergab signifikant kürzere Fieberperioden mit $33,7 \pm 20,1$ Stunden. Bei einem Vergleich der Fieberperioden zwischen Oseltamivir und Zanamivir (RELENZA) in der Wintersaison 2008/2009 bei den Patienten mit einer H1N1-Virusinfektion ergaben sich deutliche Unterschiede mit $49,1 \pm 30,2$ Stunden für Oseltamivir und $27,5 \pm 18,5$ Stunden für Zanamivir (RELENZA). Insbesondere bei Kindern unter 15 Jahren zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Fieberperiode nach der ersten Gabe von Oseltamivir in der Wintersaison 2008 bis

2009 im Vergleich zur Saison 2007 bis 2008 und auch gegenüber der Behandlung mit Zanamivir.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der saisonale Influenza A Virus Subtyp H1N1 entwickelt weltweit ausgeprägte Resistenzen gegenüber Oseltamivir (TAMIFLU), dieses ist nicht der Fall für Zanamivir (RELENZA). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass diese Resistenzentwicklung durchaus klinische Konsequenzen mit deutlicher Fieberverlängerung bei den infizierten Patienten hatte, was insbesondere bei Kindern unter 15 Jahren ausgeprägt war. Bei nachgewiesenen H1N1-Infektionen sollte daher besser auf eine Zanamivir-Therapie ausgewichen werden.

KAWAI, N. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 1828 - 1835

Tamiflu: Haltbarkeit verlängert

Arzneimittel sind nur begrenzt haltbar, weil sich zum Beispiel der Wirkstoffgehalt nicht unbegrenzt garantieren lässt. Die empfohlenen Haltbarkeitsgrenzen sind aber ganz überwiegend so gewählt, dass nicht mit größeren Problemen gerechnet werden muss, wenn das Haltbarkeitsdatum geringfügig überschritten wurde. Der Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir (TAMIFLU) ist nicht nur zur Therapie, sondern auch zur Prophylaxe einer Influenza - etwa bei Personen, die im gleichen Haushalt wie eine erkrankte Person leben - zugelassen. Aus diesem Grund haben sich in den vergangenen Jahren zahlreiche Menschen das Präparat als Notfallreserve zurückgelegt. Dementsprechend häufig werden Ärzte und Apotheker um Rat gefragt, wenn das Haltbarkeitsdatum einer solchen Packung fast erreicht oder überschritten wurde. Es ist zu begrüßen, dass die Europäische Arzneimittelbehörde EMA zu diesen Fragen vor einigen Monaten Stellung genommen hat.

Die EMA hat die Haltbarkeit von Oseltamivir (TAMIFLU) von fünf auf sieben Jahre verlängert. Die siebenjährige Haltbarkeit des Präparates gilt demnach für alle neu produzierten Packungen. Im Fall einer nachgewiesenen Influenza-A/H1N1-Pandemie soll die zweijährige Verlängerung auch auf bereits im Handel befindliche Packungen ausgeweitet werden. Packungen mit jetzt ablaufendem Haltbarkeitsdatum sollen laut EMA daher vorerst nicht entsorgt werden.

EMA 2009
Pressemitteilung zur Haltbarkeit von Tamiflu
www.ema.europa.eu

Prävention

Wirksamkeit einer trivalenten Influenza-Vakzine bei kulturell gesicherter Influenza

In jedem Jahr wird von der WHO zur Prävention der saisonalen Influenza eine trivalente Influenza-Vakzine empfohlen, die drei unterschiedliche Viren (zwei Influenza A-Stämme und ein Influenza B-Stamm) enthält. Die Impfbereitschaft ist in vielen Ländern wie auch in Deutschland nicht optimal, da immer wieder die Effektivität dieser Impfung bezweifelt wird. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie vom September 2006 bis zum Mai 2007 in der tschechischen Republik und in Finnland wurde dieser Frage erneut nachgegangen. 5.103 gesunde Erwachsene im Alter zwischen 18 und 64 Jahren erhielten eine inaktivierte Splitvirusvakzine (FLUARIX), die in einer 0,5 ml-Dosis jeweils 15 µg des Hämagglutininantigens der von der WHO empfohlenen drei Virusstämme enthielt. 2.549 Probanden erhielten 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung. Die Patienten wurden angehalten, Symptome einer Influenza-ähnlichen Infektion mit Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom wie Husten und/oder Halsschmerzen zu melden, worauf sofort Nasal- und Rachenabstriche zum kulturellen Virusnachweis vorgenommen wurden. Die aktive Erfassung der geimpften Personen erfolgte mittels zweiwöchentlichem telefonischen Kontakts. In der Placebogruppe wurden in 3,2 % Influenza-Infektionen – zumeist Influenza (H3N2)-kulturell gesichert, wobei dieser Stamm dem Impfstamm entsprach. In der Vakzinationsgruppe wurden in 1,2 % positive Influenzainfektionen kulturell gesichert, was einer Effektivität der Vakzine von 66,9 % entsprach. Die stichpunktartig erfassten Antikörperanstiege nach der Impfung ergaben hohe Antikörperkonzentrationen gegen die drei Vakzinationsstämme. Die Verträglichkeit der Vakzine war gut.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in der Wintersaison 2006/2007 in Finnland und der tschechischen Republik durchgeführte Influenza-Vakzination mit dem Präparat FLUARIX zeigte eine günstige Wirksamkeit von 66 % bei den geimpften Probanden gegenüber der Gabe von Placebo. Die in der Vakzine enthaltenen Virusstämme entsprachen dem zirkulierenden saisonalen Influenza-Virus.

BERAN, J. et al.
J Infect Dis 2009; 200: 1861 - 1869

CELTURA - Grippeimpfstoff auf Zellkulturbasis

Das Paul-Ehrlich-Institut hat dem Impfstoff CELTURA von Novartis-Behring vor einigen Wochen die Zulassung erteilt. CELTURA ist eine monovalente Vakzine gegen das H1N1-Virus und enthält 3,75 Mikrogramm Antigen. Ähnlich wie der Impfstoff PANDEMRIX enthält auch CELTURA ein Adjuvans, in diesem Fall 0,125 ml MF59. Es enthält Squalen (9,75 mg/Dosis), Polysorbat (1,175 mg/Dosis), Sorbitanoleat (1,175 mg/Dosis) und Citratpuffer. Der Wirkverstärker wurde bereits millionenfach mit dem saisonalen Grippeimpfstoff FLUAD verimpft, ohne dass auffällige oder gravierende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Während das Virus für PANDEMRIX in Hühnereiern angezüchtet wird, stellt Novartis-Behring CELTURA auf Zellkulturbasis her. Der saisonale Grippeimpfstoff OPTAFLU basiert ebenfalls auf dieser Technik.

Klinische Studien mit etwa 2000 Probanden belegen die Verträglichkeit und Immunogenität von CELTURA. So reichte die einmalige Impfung bei 3- bis 50-Jährigen für einen ausreichenden Schutz gegen die H1N1-Influenza. Das Verträglichkeitsprofil entsprach laut Hersteller den Erwartungen. Am häufigsten traten lokale Beschwerden wie Rötung, Schwellung und Schmerz an der Einstichstelle auf. Systemische Beschwerden wie leichtes Fieber, Kopfschmerzen und Müdigkeit sind möglich. Im Rahmen dieser klinischen Studien wurden bisher keine schweren Nebenwirkungen beobachtet.

Der zellkulturbasierte Impfstoff stellt unter anderem eine Alternative für Hühner-eiweiß-Allergiker dar. Da er jedoch wie PANDEMRIX adjuvantiert ist, entspricht er nicht den Forderungen des Robert Koch-Instituts nach einem Impfstoff für Schwangere.

ZUSAMMENFASSUNG: Zur Herstellung von CELTURA werden im Gegensatz zu PANDEMRIX Zellkulturen eingesetzt. Da dieses Präparat frei von möglichen Spuren von Hühnereiweiß ist, eignet es sich vor allem für Personen mit Hühnereiweißallergie.

Eigenrecherche

Konjugierte Pneumokokkenvakzine unverändert wirksam bei Kindern

Streptococcus pneumoniae ist der führende bakterielle Erreger der Pneumonie, der Meningitis und der Sepsis weltweit und ist

verantwortlich für eine Million Todesfälle im Kindesalter. Im Laufe des Jahres 2000 wurde in den USA die siebenvalente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) eingeführt, was innerhalb kurzer Zeit zu einer deutlichen Verminderung von invasiven Pneumokokkeninfektionen nicht nur im Kindesalter sondern auch in den Generationen der Eltern und der Großeltern führte. Allerdings wurde auch beobachtet, dass sich Pneumokokken-Serotypen, wie z.B. 19 A und andere nicht in der Vakzine enthaltene Serotypen, deutlich vermehrten und zur sogenannten „replacement disease“ wurden. Sieben Jahre nach der erfolgreichen Einführung dieser Vakzine wurden in acht Regionen der USA die Erkrankungszahlen an labormäßig gesicherten invasiven Pneumokokkeninfektionen aus dem Jahre 1998 mit dem Jahr 2007 verglichen. Es zeigte sich ein deutlicher Abfall der gesamten invasiven Pneumokokkeninfektionen um 45 % (von 24,4 auf 13,5 Fälle per 100.000 Einwohner) und ein 94 %iger Abfall der von den Serotypen in der Vakzine ausgelösten Infektionen (von 15,5 auf einen Fall per 100.000 Einwohner). Die Inzidenz der invasiven Pneumokokkeninfektionen verursacht durch die Serotype 19A und andere nicht in der siebenvalenten Vakzine enthaltene Serotypen stieg von 0,8 auf 2,7 Fälle an (19 A) und von 6,1 auf 7,9 Fälle per 100.000 Einwohner (übrige Serotypen). Die Anzahl der Meningitiden und der invasiven Pneumonien verursacht durch nicht in der siebenvalenten Vakzine enthaltene Serotypen erhöhte sich für alle Altersgruppen, während sich die Häufigkeit der primären Bakteriämien, verursacht durch diese Serotypen, nicht veränderte. In den Jahren 2006 bis 2007 wurden nur 2 % der invasiven Pneumokokkeninfektionen durch Serotypen der Vakzine verursacht; 63 % der Infektionen wurden durch sechs Serotypen ausgelöst, die in einer neuen, soeben von der FDA zugelassenen 13valenten konjugierten Vakzine enthalten sind.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der eindrucksvolle Rückgang von invasiven Pneumokokkeninfektionen nach Einführung der siebenvalenten konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) in den Vereinigten Staaten wird auch nach siebenjährigem Einsatz unverändert beobachtet. Zweifellos ist eine vermehrte Rate von invasiven Pneumokokkeninfektionen durch den Serotyp 19A und andere nicht in der Vakzine enthaltene Serotypen zu beobachten („replacement“). Jedoch ist dieser Anstieg im Vergleich zu dem durch die Vakzinationsserotypen ausgelösten Abfall der Pneumonieinzidenz relativ gering.

PILISHVILI, T. et al.
J Infect Dis 2010; 201: 32 - 41

HIV

Vereinfachte antiretrovirale Therapie: Tenofovir-Emtricitabin oder Abacavir-Lamivudin?

Zurzeit sind zwei einmal täglich zu verabreichende Kombinationspräparate bestehend aus Inhibitoren der reversen Transkriptase verfügbar: Tenofovir 300 mg mit Emtricitabin 200 mg (TRUVADA) und Abacavir 600 mg plus Lamivudin 300 mg (KIVEXA). Die Effektivität dieser beiden Kombinationen wurde bisher dreimal in vergleichenden Studien analysiert, wobei eindeutige Ergebnisse nicht produziert werden konnten. In einer neueren randomisierten offenen Studie aus Australien wurden insgesamt 357 Patienten über 96 Wochen vergleichend mit diesen beiden Kombinationen behandelt. Die Patienten mussten schon eine mindestens 12wöchige erfolgreiche antiretrovirale Therapie mitgemacht haben und die Plasma-HIV-Konzentrationen sollten ebenfalls für mindestens 12 Wochen unter 50 RNA-Kopien pro ml liegen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer HLA-B5701 Positivität, da diese Patienten eine Abacavir/Lamivudin-Hypersensitivität entwickeln können. Als dritter Kombinationspartner wurde jeweils der zuvor eingenommene nicht nukleoside Inhibitor der reversen Transkriptase oder der Proteaseinhibitor weiter fortgeführt. Nach 96 Wochen ergaben sich in der Intention-to-treat-Analyse in der TRUVADA-Gruppe sieben virologische Misserfolge (3,9%), in der Vergleichsgruppe lag die entsprechende Rate bei 5,6%. Kein Patient entwickelte AIDS, allerdings hatten 18 (5%) der Patienten schwere nicht AIDS-bezogene Unverträglichkeitsreaktionen, von denen 14 auf die Abacavir/Lamivudin-Gruppe entfielen, was signifikant unterschiedlich war. Die häufigsten schweren nicht AIDS-bezogenen Unverträglichkeitsreaktionen waren kardiovaskuläre Erkrankungen (insgesamt neun, davon vier Herzinfarkte). Messungen der Knochendichte ergaben signifikant niedrigere Werte in der TRUVADA-Gruppe, sowohl nach 48 als auch nach 96 Wochen, Frakturen wurden allerdings nicht beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Beide Kombinationen aus Tenofovir mit Emtricitabin (TRUVADA) sowie Abacavir mit Lamivudin (KIVEXA) zeigten eine günstige therapeutische Wirksamkeit mit seltenen virologischen Misserfolgen (3,9% versus 5,6%) nach 96 Wochen. Bei der Kombination aus Tenofovir mit Emtricitabin wurden allerdings signifikant weniger schwere Unverträglichkeitsre-

aktionen beobachtet, unter denen kardiovaskuläre Reaktionen führend waren.

MARTIN, A. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 1591 - 1601

Antibiotika in Europa

Antibiotika-Verbrauch in 20 europäischen Kliniken

Im Jahre 2000 wurde auf europäischer Ebene das Institut für European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) gegründet, welches bisher vorwiegend Daten des Antibiotikagebrauchs im ambulanten Bereich erhoben hat. In einer prospektiven Studie wurde mittels einer Punktprävalenzerhebung innerhalb von zwei Wochen zwischen dem 1. April 2006 und dem 31. Mai 2006 der Antibiotikaverbrauch jeweils in einer Klinik in 20 unterschiedlichen europäischen Ländern erfasst. Es wurde ein Web-basiertes Berichtssystem (STRAMA) eingesetzt, welches sich in Schweden in den letzten acht Jahren bewährt hatte. Die 20 teilnehmenden Krankenhäuser verfügten über insgesamt 15.563 Betten, 13 Krankenhäuser waren akademische Lehrkrankenhäuser mit 12.469 Betten und neun Krankenhäuser waren tertiäre Versorgungszentren. In 18 der 20 Krankenhäuser befand sich zumindest eine Intensivstation; 14 verfügten über hämatologische Abteilungen, 13 über nephrologische Dialyseeinheiten und acht Krankenhäuser führten Organtransplantationen durch. An den Erhebungstagen wurden 11.571 Patienten erfasst, von denen 3.483 (30,1%) Antibiotika erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer Antibiotikatherapie schwankte in den Krankenhäusern zwischen 19 und 59%. Die Indikationen für die Antibiotikatherapie waren vorwiegend ambulant erworbene Infektionen (48,4%), nosokomiale Infektionen (30%), präoperative Prophylaxe (15%) und internistische Prophylaxe (6,7%). Beispiele für eine internistische Antibiotikaphylaxe waren Langzeitprävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Prophylaxe bei Patienten mit Immunstörungen. Diagnostische Materialien zur bakteriologischen Untersuchung vor Beginn der Therapie wurden bei 43% der Patienten gewonnen, Informationen über die Indikationen zur Antibiotikatherapie fanden sich bei 64,4% der Patienten in den Krankenakten. Infektionen des Respirationstrakts waren mit 28,9% die führenden Diagnosen gefolgt von Haut-, Knochen- und Weichteilinfektionen (18%), intraabdominellen Infektionen (16%) und Harnwegsinfektionen (11%). Die

am häufigsten verordneten Antibiotika für ambulant erworbene Pneumonien waren Penicilline zusammen mit Betalaktamaseinhibitoren, gefolgt von Makroliden, Fluorchinolonen und Drittgenerations-Cephalosporinen. In chirurgischen Abteilungen erhielten 511 Patienten insgesamt 616 antibakteriell wirksame Arzneimittel im Rahmen einer Prophylaxe. Die Dauer der antibakteriellen Prophylaxe betrug mehr als einen Tag bei 57,3% aller Patienten; eine einmalige präoperative Prophylaxe wurde bei 25,2% der Patienten eingesetzt, dabei bestand eine Schwankungsbreite von 6,7% in der Otorhinolaryngologie, bis 45,1% in der Gynäkologie.

Drei Zielbereiche zur Qualitätsverbesserung wurden von den Autoren identifiziert. Zum einen die Dauer der präoperativen Prophylaxe über 24 Stunden, für die es keine Evidenz gibt, und weiterhin die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie sowie die möglichst vollständige Identifizierung und Dokumentation der Indikationen zur Antibiotikagabe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Fast ein Drittel aller stationär behandelten Patienten in europäischen Kliniken erhalten Antibiotika. Qualitätsverbesserungen sind insbesondere im Bereich der chirurgischen perioperativen Prophylaxe, der Pneumonie-Therapie und der Identifikation der zu behandelnden Infektion notwendig. Weitere Studien mit mehr teilnehmenden Krankenhäusern sollten die erhobenen Daten in Zukunft absichern.

ANSARI, F. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 1496 - 1504

Antibiotika in der Schwangerschaft

Antibakterielle Therapie in der Schwangerschaft

Antibakteriell wirksame Substanzen gehören zu den häufigsten während der Schwangerschaft angewandten Medikamenten. Umfangreiche gezielte Studien zur Frage der Sicherheit von Antibiotika in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Zwar gelten einige Arzneimittelgruppen aufgrund ihres jahrzehntelangen Gebrauchs als „sicher“ während der Schwangerschaft und werden routinemäßig angewandt, jedoch werden durch die fortschreitende Resistenzentwicklung der Erreger und die dadurch bedingten Veränderungen hinsichtlich der Therapieempfehlungen die Fragen nach der

optimalen Behandlung schwangerer Frauen immer wieder neu gestellt. Daten von insgesamt mehr als 13.000 Kindern mit angeborenen Fehlbildungen und die antibakterielle Therapie der Mütter während der Schwangerschaft wurden in einer aktuellen Arbeit veröffentlicht.¹ Die Akten von etwa 5000 Mutter-Kind-Paaren wurden als Kontrollen ausgewertet. Diese Fall-Kontrollstudie ist Teil eines laufenden Programms in den USA ("National Birth Defect Prevention Study"). Aus den Ergebnissen einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie kann grundsätzlich kein Kausalzusammenhang abgeleitet werden, so dass nur Assoziationen zwischen bestimmten Expositionen und Effekten ermittelt werden können. Die Arzneimittelnahme der Frauen wurde bis zu zwei Jahre nach Ende der Schwangerschaft per Telefonbefragung ermittelt. Durch diese und andere Faktoren ist die Aussagekraft der Studie trotz der großen Zahl untersuchter Fälle limitiert.

Während der Schwangerschaft wurden häufig antibakteriell wirksame Arzneistoffe eingenommen, gegen Ende des ersten Trimenons wurde ein Maximum mit 5,8 % der Frauen ermittelt. Insgesamt nahm etwa jede dritte Frau in einem Zeitraum beginnend drei Monate vor der Schwangerschaft bis zum Ende der Schwangerschaft antibakteriell wirksame Substanzen ein. Am häufigsten wurden Penicilline (diverse Warenzeichen) oder Erythromycin-Derivate (diverse Warenzeichen) verordnet. Insgesamt 716 Frauen mit fehlgebildeten Kindern (5,5 %) und 293 Frauen aus der Kontrollgruppe (5,9 %) waren zum Beispiel mit einem Erythromycinderivat behandelt worden. Eine Einnahme von problematischen Wirkstoffen mit embryo-fetotoxischem Potenzial, wie Tetracyklinen, Aminoglykosiden, Chloramphenicol oder Chinolonen war extrem selten oder kam nicht vor.

Obwohl einige statistisch signifikante Assoziationen zwischen der Exposition mit diesen Antibiotika und speziellen kindlichen Fehlbildungen gefunden wurden, sehen die Autoren die grundsätzliche Einschätzung der Anwendbarkeit von Penicillinen und Cephalosporinen in der Schwangerschaft als bestätigt an. Auch die Einnahme von Erythromycin wird von den Autoren als weitgehend risikofrei angesehen. Allerdings wurde in einer früheren Auswertung eine Assoziation zwischen Erythromycin und kardiovaskulären Defekten beschrieben und als relevant eingeschätzt.²

Zwischen der Einnahme von Sulfonamiden und Nitrofurantoin (diverse Warenzeichen) wurden in dieser Auswertung relativ deutliche Assoziationen zu kongenitalen Fehlbildungen gefunden. Die Autoren raten daher zur Zurückhaltung bei der Verord-

nung dieser Medikamente in der Schwangerschaft. Auch hier gilt, dass in anderen epidemiologischen Studien Ergebnisse erhalten wurden, die nicht mit diesen übereinstimmen.

Es wird betont, dass aufgrund des Designs der Studie nicht die Sicherheit der untersuchten Arzneimittel abgeleitet werden kann, sondern lediglich gefolgert werden kann, dass offensichtlich kein deutlich erhöhtes Risiko bei den meisten Antibiotika besteht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Fallkontrollstudie wurden die Assoziationen zwischen

kindlichen Fehlbildungen und der Einnahme von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln während der Schwangerschaft ausgewertet. Die Studie brachte keinen Hinweis auf eine notwendige Änderung der bisherigen Empfehlungen, wonach Penicilline und Cephalosporine primär als geeignet bei schwangeren Frauen angesehen werden. Für Sulfonamide und Nitrofurantoin wird allerdings zu einer restriktiven Anwendung geraten.

1. CRIDER, K.S. et al.
Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 978 - 985
2. KÄLLEN, B.A.J. et al.
Reproduct Toxicol 2005; 20: 209 - 214

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. 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!