

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2011 - 32. Jahrg.

## Übersicht

### Antibiotika in der Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Antibiotika während der Schwangerschaft ist oftmals unumgänglich. Harnwegsinfektionen sind zum Beispiel während der Schwangerschaft häufig und müssen behandelt werden, um mögliche Komplikationen wie vorzeitige Wehen zu vermeiden. In einer aktuellen Literaturauswertung von zehn Studien bei insgesamt 1.125 Schwangeren kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Datenlage absolut unzureichend ist. Zumeist waren die untersuchten Gruppen zu klein, um wesentliche Empfehlungen zur bevorzugten Therapie daraus abzuleiten; Aussagen zu Risiken für das Ungeborene sind überhaupt nicht möglich.<sup>1</sup> Die Entscheidung für ein bestimmtes Antibiotikum während der Schwangerschaft ist demnach schwierig; noch problematischer ist die Abschätzung möglicher Risiken für das Ungeborene, wenn die Frau in Unkenntnis der Schwangerschaft in der frühen Organogenese behandelt wurde. Weit verbreitete Antiinfektiva, wie Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen) gelten als kritisch (oder unkritisch!?) in der Frühschwangerschaft, die Datenlage ist auch nach Jahrzehnten des Gebrauchs nicht eindeutig und die Einschätzung beruht auf der „Erfahrung“ des jeweiligen Verordners. Angesichts der Prinzipien der „Evidenz-basierenden Medizin“, die heute Standard sind, steht die Abwägung von Nutzen und Risiken einer Antibiotika-Behandlung während der Schwangerschaft auf einem völlig unzureichenden Fundament.

### β-Laktamantibiotika

Penicilline und Cephalosporine werden in den meisten Übersichten als unbedenklich während der Schwangerschaft angegeben. In aktuellen Übersichtsartikeln werden sie als Mittel der Wahl genannt.<sup>2,3</sup> In den meisten Empfehlungen wird darauf hingewiesen, dass bevorzugt „länger bekannte“ Derivate dieser Gruppen angewandt werden sollen, da mit ihnen die Erfahrung größer

## Inhalt

# 3/2011

### Übersicht

- Antibiotika in der Schwangerschaft Seite 21-22
- Teratogenität von Arzneimitteln Seite 22-25

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (45)

- Mycoplasma spp. / Ureaplasma spp. Seite 23

### Hepatitis

- Welche Patienten mit Hepatitis B behandeln? Seite 25-26

### Prävention

- Leitlinien-Änderung zur Endokarditis-Prophylaxe Seite 26
- Cranberry-Saft bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen? Seite 26-27

### Pneumonien

- Nosokomiale MRSA Pneumonien – Vancomycin problematisch? Seite 27
- Meropenem Lungenkonzentrationen ausreichend? Seite 28

### Intensivmedizin

- Anidulafungin bei venovenöser Haemofiltration Seite 28
- Kortikosteroide bei schweren H1N1-Infektionen? Seite 28-29

### Interaktion

- Orale Kontrazeptiva und Antibiotika Seite 29

### Nebenwirkungen

- Tigecyclin und alkalische Phosphatase Seite 29-30
- Metronidazol und Enzephalopathie Seite 30

sei. Eine pauschale Freisprechung einer Arzneimittelgruppe ist allerdings wissenschaftlich nicht begründet, da eine gezielte Erfassung möglicher Fetopathien nicht erfolgt. Die „jahrzehntelange Erfahrung“ könnte höchstens Hinweise auf eine drastische Risikoerhöhung von relativ selten auftretenden Fehlbildungen geben. Wenn es um geringe Erhöhungen des Risikos von spontan häufig auftretenden Fehlbildungen geht, sind nur gezielte epidemiologische Auswertungen zu verwerten.

### Makrolide

Die Erfahrungen mit Makroliden zeigen, dass auch nach langem Gebrauch neue Er-

kenntnisse gewonnen werden können, wenn gezielte Auswertungen vorgenommen werden. Jahrzehnte lang galt Erythromycin (diverse Warenzeichen) als unbedenklich während der Schwangerschaft, da das Antibiotikum in „tierexperimentellen Untersuchungen keine teratogenen Effekte zeigte“ und „Beobachtungen am Menschen bisher keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben haben“. Nach Angaben in der „Roten Liste“ ist trotzdem eine „strenge Indikationsstellung“ angebracht. Bei der toxiologischen Untersuchung des nahe verwandten Clarithromycin (KLACID u.a.) wurde ein teratogenes Potenzial beobachtet. Bei Ratten verursachte die Substanz kardiovaskuläre Fehlbildungen bei einer

Exposition, die etwa doppelt so hoch war, wie die des Menschen bei therapeutischen Dosierungen. In epidemiologischen Studien ergab sich kein eindeutiger Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Clarithromycin, die Rate an Spontanaborten war allerdings in einer Studie signifikant erhöht von 7 % auf 14 %.<sup>4</sup>

In Tierexperimenten mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) wurde eine Embryo-/Fetotoxizität nicht beobachtet. Detaillierte, direkt vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen mit den verfügbaren Makroliden wurden nicht durchgeführt oder zumindest nicht veröffentlicht, so dass ein fundierter Vergleich der Risiken auf der Grundlage toxikologischer Daten nicht möglich ist.

In Schweden wurde eine Auswertung des Geburtenregisters der Jahre 1995 bis 2002 vorgenommen, um Daten zum möglichen Risiko einer Erythromycin-Exposition in der Schwangerschaft zu erstellen. Andere Makrolid-Antibiotika wurden in dieser Studie nicht untersucht. Unter fast 700.000 Neugeborenen waren insgesamt 1.844 pränatal in einer frühen Entwicklungsphase gegenüber Erythromycin exponiert gewesen, bei 5,6 % wurde eine Fehlbildung diagnostiziert. Bei Kindern, deren Mütter mit Penicillin V (diverse Warenzeichen) behandelt worden waren, lag die Fehlbildungsrate bei 4,7 %. Das Fehlbildungsrisiko nach Erythromycin war statistisch signifikant erhöht und beruhte auf einer vermehrten Häufigkeit von kardiovaskulären Fehlbildungen, meist Ventrikelseptumdefekten (odds ratio: 1,92, 95 % CI 1,37 - 2,68). Die Häufigkeit von Pylorusstenosen war ebenfalls erhöht. Ob ein Kausalzusammenhang besteht, ist durch eine epidemiologische Studie nicht eindeutig zu klären, jedoch wurde der aus tierexperimentellen Studien stammende Verdacht auf ein mögliches teratogenes Potenzial der Makrolide durch diese Untersuchung verstärkt (vgl. ZCT 2006; 27: 40).

Das Beispiel zeigt, wie schwierig eine Bewertung der pränatal-toxischen Risiken angesichts der sogenannten „Spontanrate“ von Fehlbildungen sein kann. Die Inzidenz der bei der Geburt erkennbaren „grobstrukturellen Fehlbildungen“ liegt mindestens bei etwa 2 bis 4 % der Lebendgeborenen, je nach Definition in einigen Studien auch höher. Vielfach wird auf die „jahrzehntelange Erfahrung“ mit den meist älteren Antibiotika, die in Praxis und Klinik angewandt werden, hingewiesen. Dabei darf nicht vergessen werden, dass selbst während der größten Katastrophe auf dem Gebiet der Pharmakotherapie, also während der Jahre als das Medikament Contergan im Handel war, die Prävalenz fehlgel-

deter Kinder wohl nur um ca. 10 % erhöht war. Zu Beginn der 1960er Jahre kamen in Deutschland wahrscheinlich ca. 18.000 „spontan“ fehlgebildete Kinder zur Welt (2 % bei 900.000 Geburten), bei den Contergan-Geschädigten kann von ca. 2000 pro Jahr ausgegangen werden, so dass die Gesamtzahl wahrscheinlich bei ca. 20.000 pro Jahr lag (ca. 2,2 %).

### Tetrazykline, Chinolone

Tetrazykline interagieren wegen ihrer Fähigkeit mit Calcium-Ionen Chelatkomplexe zu bilden mit der Kalzifizierung von Knochen und Zahnschmelz. Die Folge ist eine Verfärbung und eine Veränderung im Hydroxylapatit-Protein-Komplex mit erhöhter Kariesanfälligkeit. Tetrazykline sind fetotoxisch und dürfen insbesondere nach der 15. Schwangerschaftswoche nicht angewandt werden. Im ersten Trimenon sind sie ebenfalls nicht Mittel der Wahl.

Ähnlich wie die Tetrazykline bilden auch Chinolone Chelatkomplexe mit divalenten Kationen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass vor allem der juvenile Gelenkknorpel und die Epiphysenfuge während der frühen postnatalen Entwicklung empfindlich auf Chinolone reagieren. Sie sind daher kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen. Die routinemäßig durchgeführten Studien zur Pränataltoxizität haben jedoch für die heute verfügbaren Chinolone keine teratogene Wirkung erkennen lassen. Daten aus einigen begrenzten Studien beim Menschen ließen auch bei einer Exposition im ersten Trimenon keine Risikoerhöhung erkennen.<sup>5</sup> Zumeist wird aber von einer Anwendung in der Schwangerschaft generell abgeraten.

### Register für Antibiotika in der Schwangerschaft?

Welche Antibiotikatherapie ist bei Schwangeren am wirksamsten und beinhaltet die geringsten Risiken für die Mutter und das Ungeborene? Diese Frage stellt sich im ärztlichen Alltag häufig, kann aber bei der derzeitigen Datenlage nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Gezielte Studien werden aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt und daher muss sich der behandelnde Arzt auf „die Erfahrung“ verlassen.

Einen Ausweg aus der miserablen Situation könnte die Etablierung von Registern sein, in denen Mutter-Kind-Paare nach einer Exposition im ersten Trimenon gezielt erfasst werden. Derartige Register sind zum Beispiel für Antiepileptika und antiretrovirale Arzneimittel seit Jahren aktiv (vgl. Beitrag in dieser Ausgabe, S. 24). Obwohl auch diese Vorgehensweise Limitierungen

aufweist, würden mit den Ergebnissen aus solchen Registern Daten zur Information der Ärzteschaft ebenso wie zur Aufklärung der Patientinnen zur Verfügung stehen. Es ist denkbar, dass gerade bei viel diskutierten Stoffen, wie Cotrimoxazol, Makroliden, Chinolonen und anderen, die Ergebnisse hilfreich im ärztlichen Alltag wären.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Behandlung einer schwangeren Frau mit Antibiotika bereitet Probleme, da fundierte Daten zum Risiko für das Ungeborene nicht vorhanden sind. Für die meisten Gruppen gibt es nur sehr limitierte Untersuchungen, die lediglich die Feststellung erlauben, dass offenbar ausgeprägte Risiken für das Kind mit keinem der heute üblichen Antibiotika assoziiert sind. Die „allgemeine Erfahrung“ ist jedoch keine gute Basis für eine Nutzen-Risiko-Abwägung und versagt auf alle Fälle wenn es um geringe Risiken geht, die bezogen auf die Gesamtbevölkerung sehr wohl relevant sein können. Ein Register für Antibiotika-behandelte Schwangere wäre sinnvoll, um die Lage etwas zu verbessern. Solche Register haben sich bei anderen Arzneimittelgruppen durchaus bewährt.**

1. VAZQUEZ, J.C., ABALOS, E.  
Cochrane Database Syst Rev 2011 Jan 19;  
(1): CD002256
2. MYLONAS, I.  
Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 7-18
3. NAHUM, G.G. et al.  
Obstet Gynecol 2006; 107: 1120-1138
4. EINARSON, A. et al.  
Am J Perinatol 1998; 15: 523-525
5. BAR-OZ, B. et al.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;  
143: 75-78

### Teratogenität von Arzneimitteln – ein Resümee 50 Jahre nach Contergan

Im Herbst 1961 wurde der Vertrieb des Arzneimittels Contergan (=Thalidomid) eingestellt, weil das Schlafmittel bei Einnahme in der Frühschwangerschaft zu grobstrukturellen kindlichen Fehlbildungen führt. Da Amelien, Phokomelien und andere Fehlbildungen der Extremitäten spontan nur sehr selten auftreten, führte eine Häufung von Fällen zur Identifizierung des ursächlichen Medikamentes. Diese Arzneimittelkatastrophe hat mehrere Tausend fehlgebildete Kinder hervorgebracht und war Anlass für eine striktere Arzneimittelgesetzgebung. Trotzdem sind kindliche Fehlbildungen als eine schwerwiegende Nebenwirkung immer

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (45)

### Mycoplasma spp. und Ureaplasma spp.

**Taxonomie, Morphologie und Kultur:** Mykoplasmen und Ureaplasmen zählen zur Klasse *Mollicutes* mit insgesamt etwa 200 Spezies, in der zellwandlose Bakterien zusammengefasst sind. Für menschliche Infektionen sind die Gattungen *Mycoplasma* (*M.pneumoniae*, *M.genitalium*, *M.hominis*, *M.fermentans*) und *Ureaplasma* (*U.urealyticum*, *U.parvum*) der Familie Mycoplasmataceae von klinischer Bedeutung. Mykoplasmen können in speziellen Nährmedien angezüchtet werden.

**Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder:** Mykoplasmen besitzen eine strikte Wirts- und Gewebespezifität (Schleimhautzellen verschiedener Organe) durch eine Anlagerung an Zellen über spezifische Adhäsine. Über Antigenvariationen wird das Immunsystem des Wirtes ausgeschaltet, offensichtlich können Mykoplasmen auch intrazellulär persistieren.

*M.pneumoniae* ist die Ursache von ambulant erworbenen Bronchitiden und Pneumonien, in Deutschland nach CAPNETZ-Daten bei 6,8 % der Patienten.<sup>1</sup> Der Erreger tritt vor allem in der kälteren Jahreszeit überwiegend bei Kindern und bei Erwachsenen unter 60 Jahre auf. Der Verlauf ist meist relativ leicht,<sup>2</sup> mögliche Komplikationen sind jedoch zentralnervöser Art wie Enzephalitis, aseptische Meningitis, Myelitis oder Polyradikulopathie.

*M.genitalium* ist bei einer Urethritis des Mannes, die nicht durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht wird, einer der wichtigsten Erreger. *M.genitalium* ist sexuell übertragbar. Bei Frauen werden *M.hominis* oder *M.genitalium* bei Zervizitis, Endometritis, Salpingitis, tubo-ovariellen Abszessen oder Entzündungen des kleinen Beckens nachgewiesen. Die ätiologische Rolle von *M.genitalium* bei Komplikationen in der Schwangerschaft ist gegenwärtig unklar.<sup>3</sup> In seltenen Fällen kann *M.hominis* bei Neugeborenen eine Meningitis hervorrufen.

*U.parvum*, *U.urealyticum*: Bei Männern können Ureaplasmen eine Urethritis, Prostatitis oder Epididymitis verursachen. Ureaplasmen werden bei Frauen ohne klinische Symptomatik in bis zu 70 % als Kommensalen in der Vagina gefunden. Im Rahmen einer bakteriellen Vaginose und bei Entzündungen des oberen Genitaltraktes der Frau werden sie zusammen mit weiteren Bakteri-

enarten nachgewiesen. Möglicherweise besteht eine Korrelation zwischen dem Vorkommen von *U.urealyticum* und Infertilität, Tot- bzw. Frühgeburt, Chorioamnionitis sowie perinatalem Tod. Es existiert bei Neugeborenen ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Ureaplasmen und Pneumonie bzw. bronchopulmonalen Dysplasien. Bei stark untergewichtigen Neugeborenen wird auch über Infektionen des ZNS mit intraventrikulären Haemorrhagien berichtet.<sup>4</sup> *U.parvum* besiedelt bei Frauen außerhalb der Schwangerschaft in bis zu 57 % die Vagina, kann aber auch über eine inflammatorische Reaktion zu einem vorzeitigen Blasensprung, vorzeitigen Wehen, Chorioamnionitis und beim Kind zu einer Sepsis sowie zu bronchopulmonalen Dysplasien und Meningitis führen.<sup>5,6</sup>

**Diagnostik:** *M.pneumoniae*-Infektionen können mittels Antikörpernachweis (ELISA, gepaarte Proben) erkannt werden, wobei Kreuzreaktionen mit *M.genitalium* bestehen. Eine Kultur in Spezialmedien ist möglich. Die Erreger können über PCR nachgewiesen werden;<sup>7</sup> eine multiplex PCR zum Nachweis aller wichtigen Spezies bei urogenitalen Infektionen wurde jüngst beschrieben.<sup>8</sup>

**Therapie, Meldepflicht:** Die Therapie von Infektionen durch *M.pneumoniae* erfolgt mit Makroliden wie Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), Doxycyclin (DOXYHEXAL u.a.) oder Fluorchinolonen [Moxifloxacin (AVALOX u.a.)], wobei es zu beachten gilt, dass inzwischen einige Stämme gegen Makrolide resistent sind.<sup>9</sup> Bei Infektionen durch *M.genitalium* sind Azithromycin (Dauer über fünf Tage; resistente Stämme können vorkommen), Moxifloxacin oder Doxycyclin wirksam.<sup>10,11</sup> Therapie von Infektionen durch *M.hominis* mit Moxifloxacin oder Clindamycin (CLINDAMYCIN-RATIOPHARM u.a.).<sup>12</sup> Ureaplasmen sind empfindlich gegen Moxifloxacin<sup>13</sup> und Doxycyclin.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

noch bei vielen Arzneimitteln Bestandteil der Nutzen-Risiko-Bewertung. Unberücksichtigt bleibt dabei häufig die Tatsache, dass - zumindest bei nicht vitalen Indikationen - Nutzen und Risiko zwei verschiedene Menschen betreffen.

Nach den Erfahrungen der Teratogen Information Services (TIS) besteht bei manchen Ärzten nicht selten eine Fehleinschätzung bei den risikoreichen Arzneistoffen und eine intensivere Aufklärung scheint dringend erforderlich. Andererseits muss immer wieder ein Mangel an fundierten Daten bei häufig verschriebenen Arzneimitteln festgestellt werden, der den verantwortlichen Arzt im Alltag vor Probleme stellt.<sup>1</sup> Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin bietet über die Internetseite [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) umfangreiche und ausgewogene Informationen zur Frage möglicher Risiken einer Arzneimittelinnahme in der Schwangerschaft an. Allerdings können auch hier keine eindeutigen Empfehlungen gegeben wer-

den, wenn keine Daten aus entsprechenden Studien vorliegen und das ist leider bei sehr vielen Medikamenten der Fall.

### Thalidomid, Retinoide und andere teratogene Arzneistoffe

Thalidomid (THALIDOMIDE CELGENE) und das eng verwandte Lenalidomid (REVLIMID) können heute unter strengen Auflagen wieder verordnet werden. Problematisch erscheint dabei nicht die Hauptindikation „multiples Myelom bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren“, sondern die Tatsache, dass die Spezialrezepte („T-Rezept“) auch eine „off label“-Verordnung zulassen, die bereits im ersten Jahr nach Einführung bei jeder vierten Verordnung erfolgte. Es bleibt abzuwarten, ob dies zunehmend praktiziert wird. Die Erfahrungen aus Brasilien und anderen Ländern, wo das Arzneimittel beim Erythema nosodum leprosum seit Jahrzehnten angewandt wird, zeigen, dass eine völlige Vermeidung der

Fehlanwendung offenbar nicht möglich ist und bei zunehmender Verbreitung das Risiko zunimmt.

Teratogene Risiken bestehen auch für Substanzen, die bei nicht vitalen Indikationen eingesetzt werden. Das Retinoid Alitretinoin (TOCTINO) wird zum Beispiel seit 2008 in der Dermatologie bei chronischem Handekzem angewandt. Wie bei anderen Retinoiden besteht auch hier ein erhebliches Risiko für teratogene Wirkungen, die im Tierexperiment bereits vor Jahrzehnten nachgewiesen wurden. Die Erfahrungen mit anderen Retinoiden [z. B. Isotretinoin (ISOTRETINOIN RATIOPHARM)] haben gezeigt, dass selbst bei intensiver Aufklärung der Patientinnen im Rahmen eines speziellen Schwangerschaftsverhütungsprogramms, fehlerhafte Anwendungen auch in der Schwangerschaft vorkommen.<sup>1</sup>

Leider ist die einfache Festlegung einer „Kontraindikation Schwangerschaft“ in

den meisten Fällen nicht die Lösung des Problems. Da die wesentlichen Prozesse der Organogenese bereits innerhalb der ersten sechs Wochen der pränatalen Entwicklung ablaufen, und eine Schwangerschaft oftmals erst nach Wochen erkannt bzw. eindeutig diagnostiziert wird, kommt es bei vielen Frauen zu einer „unbeabsichtigten“ Therapie mit problematischen Arzneimitteln in der Frühschwangerschaft.

### Schwangerschaftsregister

Antiepileptika besitzen – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – ein teratogenes Potenzial. Die FDA weist zum Beispiel darauf hin, dass das Risiko für Neuralrohrdefekte bei Kindern, deren Mütter im ersten Trimenon mit Valproinsäure (ERGENYL u.a.) behandelt wurden, um das 30- bis 80-fache über der entsprechenden Prävalenz bei der Allgemeinbevölkerung liegt. Im März 2011 stufen die Zulassungsbehörden auch Topiramat (TOPAMAX), das als Antiepileptikum und zur Migräneprophylaxe eingesetzt wird, als humanerteratogenen Wirkstoff ein.<sup>2</sup> Insbesondere die Indikation „Migräneprophylaxe“ und einige Anwendungen außerhalb der bisher zugelassenen Indikationen sind für ein teratogen wirksames Medikament nicht akzeptabel. Hinweise auf das teratogene Potenzial des Arzneimittels, das bereits seit 1998 vertrieben wird, kamen aus den routinemäßig durchgeführten Tierexperimenten, die in diesem Fall bei drei Spezies (Maus, Ratte und Kaninchen) Teratogenität zeigten. Beim Menschen besteht offenbar nur eine geringe Erhöhung des Gesamtrisikos für kongenitale Fehlbildungen, und die Anzahl der dokumentierten Mutter-Kind-Paare ist auf einige Hundert limitiert. Da „spontan“ mit einer Fehlbildungsrate von ca. 2 bis 3 % gerechnet wird, ist die Auswertung der Humandaten schwierig. Die Hinweise aus Fallberichten nach Topiramat-Exposition wurden daher zunächst hinsichtlich eines möglichen Kausalzusammenhangs als nicht eindeutig angesehen, wurden nun aber aufgrund der Daten aus zwei Registern in den USA und in Großbritannien als gravierend eingestuft. In Deutschland ist Topiramat nach dem System der „Roten Liste“ bisher noch in die Gruppe „Gr6“ eingeordnet, die eine strenge Indikationsstellung fordert, eine Teratogenität beim Menschen jedoch nicht als erwiesen ansieht. Das North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry ermittelte ein um den Faktor 21,3 erhöhtes relatives Risiko von oralen Spaltbildungen (CI95 7,9 - 57,1). Im britischen Register war das Risiko um den Faktor 16 erhöht. In dem nordamerikanischen Register kam es bei 1,4 Prozent aller Kinder nach Exposition im ersten Trimenon zu Spaltbildungen im Bereich von Lippen oder Gaumen. Bei anderen Antiepileptika betrug die Prävalenz

**Tabelle: Daten aus dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“**

Arzneistoff	fehlgebildete Kinder / lebendgeborene Kinder	Prävalenz (95% Confidence Interval)
Lamivudin	113 / 3754	3.0% (2.5%, 3.6%)
Zidovudin	113 / 3534	3.2% (2.6%, 3.8%)
Ritonavir	30 / 1271	2.4% (1.6%, 3.4%)
Nelfinavir	45 / 1182	3.8% (2.8%, 5.1%)
Tenofovir	25 / 981	2.5% (1.6%, 3.7%)
Nevirapin	25 / 970	2.6% (1.7%, 3.8%)
Stavudin	19 / 797	2.4% (1.4%, 3.7%)
Abacavir	21 / 717	2.9% (1.8%, 4.5%)
Lopinavir	14 / 676	2.1% (1.1%, 3.5%)
Efavirenz	17 / 604	2.8% (1.6%, 4.5%)
Emtricitabin	16 / 542	3.0% (1.7%, 4.8%)
Atazanavirsulfat	11 / 448	2.5% (1.2%, 4.4%)
Didanosin	19 / 404	4.7% (2.8%, 7.3%)
Indinavir	6 / 284	2.1% (0.8%, 4.6%)

zwischen 0,38 Prozent und 0,55 Prozent. Als Hintergrundprävalenz wird hier 0,07 Prozent angegeben.<sup>2</sup>

Drei Jahre zuvor war das Immunsuppressivum Mycophenolsäure (CELLCEPT u.a.), das nach Organtransplantationen angewandt wird, als teratogen wirksam beim Menschen klassifiziert worden. Auch hier waren die Daten eines Registers, in dem Schwangerschaften mit entsprechender Arzneimittelexposition prospektiv ausgewertet werden, letztlich entscheidend. Derartige Register werden seit den 1980er Jahren zunehmend eingerichtet, um bei Medikamenten mit Verdacht auf teratogenes Potenzial die Erfahrungen aus unbeabsichtigten oder therapeutisch zwingenden Expositionen auszuwerten. In einem der ersten Register dieser Art wurden die Daten von Mutter-Kind-Paaren nach Behandlung mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) prospektiv erfasst und ausgewertet. Obwohl Aciclovir bei hohen Dosierungen im Tierexperiment ein teratogenes Potenzial zeigte, waren bei oraler Anwendung beim Menschen keine Hinweise auf teratogene Wirkungen erkennbar gewesen. Auch eine epidemiologische Studie aus Dänemark brachte keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen des Virustatikums (ZCT 2010; 31:59). Unklar bleibt nach wie vor, ob bei parenteraler Therapie mit dem Nukleosid-Analogon im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko besteht.

Entsprechende Register werden geführt für die folgenden Erkrankungen: Autoimmunerkrankungen, Krebs, Epilepsie, HIV-Infektion und Transplantationen. Darüber hinaus werden Fälle einer Exposition mit einzelnen Arzneimitteln gesammelt, wie zum Beispiel Leflunomid (ARAVA u.a.), Sumatriptan (IMIGRAN u.a.) und andere Triptane, Montelukast (SINGULAIR) und

Bupropion (ZYBAN u.a.). Darüber hinaus wurden Register für diverse Impfstoffe gegen Hepatitis-B, Windpocken, Zoster und andere eingerichtet. Eine Liste aller Register wird auf einer Internetseite der FDA veröffentlicht.<sup>4</sup>

### Antiretrovirale Therapeutika in der Schwangerschaft

Ein sehr umfangreiches Register erfasst Mutter-Kind-Paare nach antiretroviraler Behandlung in der Schwangerschaft. Diese Initiative wurde bereits 1989 als „Zidovudin Register“ begonnen und 1993 auf andere Stoffe, die zur antiretroviralen Therapie eingesetzt werden, ausgeweitet. Bedeutsam ist, dass die Daten in diesem und anderen Registern prospektiv – also vor Ende der Schwangerschaft – erfasst werden. Da die Tierexperimente zwar wichtige Hinweise liefern, die Interpretation dieser Versuche aber nicht immer eindeutig ist, kommt dieser prospektiven Auswertung von Humandaten eine wichtige Rolle zu. Pro Jahr werden in das Register etwa 1300 Schwangere aus den USA plus ca. 200 Frauen aus anderen Ländern aufgenommen. Damit werden etwa 15 % der knapp 9000 HIV-positiven schwangeren Frauen in den USA erfasst.

Die Ergebnisse der letzten Zwischenauswertung stehen im Internet zur Verfügung.<sup>5</sup> Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in der obenstehenden Tabelle. Von den insgesamt 12.652 Lebendgeborenen, die zu irgendeinem Zeitpunkt der pränatalen Entwicklung exponiert waren, wiesen 363 Fehlbildungen auf. Daraus errechnet sich eine Prävalenz von 2,9 auf 100 Lebendgeborene, was nahe an dem Wert von 2,72 liegt, der von den CDC bei einer Erfassung aller Geburten in Atlanta, USA, als „Spontanrate“ ermittelt wurde. Die vorhandenen Daten

reichen aus, um bei den häufiger verordneten Arzneimitteln eine mögliche Erhöhung des Risikos um das 1,5-fache zu erkennen, beziehungsweise um das 2-fache bei den weniger häufig angewandten Stoffen. Eine detaillierte Auswertung hinsichtlich der jeweiligen Arzneimittel ergab einen leichten, statistisch signifikanten Anstieg nach Behandlung mit Nelfinavir (VIRACEPT) oder Didanosin (VIDEX). Allerdings zeigte sich kein spezifisches Fehlbildungsmuster in Assoziation zu diesen Therapeutika und die Zahl der Didanosin-Expositionen ist relativ klein - die Frage, ob ein Kausalzusammenhang angenommen werden muss, bleibt daher zunächst noch ungeklärt.

**ZUSAMMENFASSUNG: Fünfzig Jahre nach der Contergan-Katastrophe sind viele Fragen hinsichtlich der Risiken bei einer Arzneitherapie in der Schwangerschaft noch ungeklärt. Obwohl Hinweise auf ein teratogenes Potenzial bei einigen neuen Arzneimitteln aus Tierexperimenten vorliegen, werden sie therapeutisch angewandt. Dies geschieht zum Teil auch bei nicht vitalen Indikationen. Eine eindeutige Beantwortung der Frage nach den Risiken gelingt nur durch eine Erfassung und Auswertung der Daten von Mutter-Kind-Paaren, die nach einer Arzneimittelexposition in der Frühschwangerschaft prospektiv erfasst werden. Über derartige Register konnten in den vergangenen Jahren für das Immunsuppressivum Mycophenolsäure (CELLCEPT) und für das Antiepileptikum Topiramat (TOPAMAX), das auch für andere Indikationen zugelassen ist, Hinweise auf ein humaneratogenes Potenzial erhalten werden. Ein umfangreiches Register über die Anwendung von anti-retroviralen Chemotherapeutika in der Schwangerschaft gibt bisher noch keine eindeutigen Hinweise auf eine Teratogenität dieser Substanzen.**

- SCHÄFER, C. *Congen Anomal* 2011; 51:6-11
- NN. *Dtsch Ärzteblatt* 7. März 2011 (online)
- FDA, [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm)
- FDA, [www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm134848.htm](http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm134848.htm)

# Hepatitis

## Hepatitis B – welche Patienten sollen behandelt werden?

Das Hepatitis B-Virus gehört zu den häufigsten Erregern von viralen Infektionen mit schwerwiegenden Konsequenzen. Weltweit

sterben nach Schätzungen pro Jahr zwischen 600.000 und einer Million Menschen an den Folgen dieser Infektion. Die Symptome der akuten und chronischen Hepatitis B werden durch die Immunabwehr, vor allem durch zytotoxische T-Lymphozyten, hervorgerufen. Bei einigen Patienten ist eine effiziente Immunabwehr verzögert oder sogar ganz blockiert. Als Folge kann es bei einem chronischen Verlauf zu einer Leberzirrhose oder zum hepatozellulären Karzinom (HCC) kommen. Ein entscheidender Risikofaktor ist dabei die Viruslast. Als kritische Grenze wird ein Wert von 10.000 Viruskopien/ml Blut (= 2.000 IU/ml) angesehen.<sup>1</sup>

Die Folgen einer Infektion können erfreulicherweise durch die heute verfügbaren Arzneimittel verhindert werden. Als wesentliches Problem wurde dabei in den vergangenen Jahren die Resistenzentwicklung der Viren unter der Therapie erkannt. Während bei einer Behandlung mit Nukleosid-Analoga [z. B. Lamivudin (ZEFFIX), Telbivudin (SEBIVO) und Entecavir (BARACLUDGE)], eine Resistenzentwicklung relativ häufig vorkommt, werden die Nukleotid-Analoga [Adefovir (HEPSERA), Tenofovir (VIREAD)] deutlich günstiger beurteilt. Eine ausführliche Beschreibung der Virustatika, die zur Behandlung einer Hepatitis B angewandt werden können, erfolgte in einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift (vgl. ZCT 2011; 32: 1-4).

Nicht jeder Patient mit einer Hepatitis B muss aber behandelt werden. Entsprechende Leitlinien sind von diversen nationalen und internationalen Fachgesellschaften in Europa, USA und Asien erstellt worden.<sup>1,2</sup> Problematisch ist die Tatsache, dass die klinischen Studien, aus denen die Therapieempfehlungen

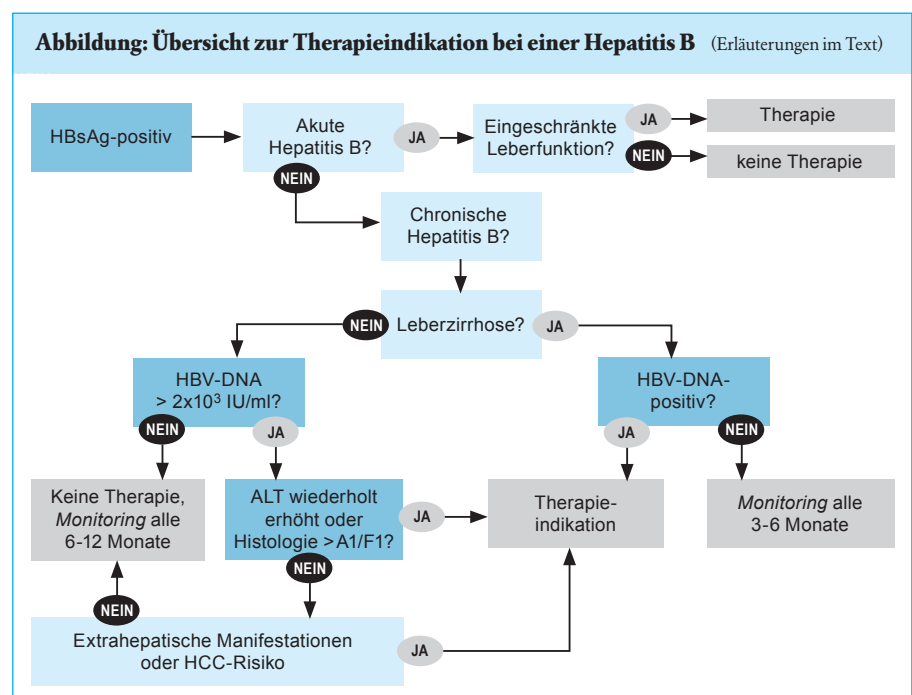
abgeleitet werden, in Ländern mit einem gut funktionierenden Gesundheitssystem durchgeführt wurden. Eine Übernahme der Empfehlungen für Patienten in Ländern mit sehr limitierten finanziellen Ressourcen und einer schlechten Infrastruktur ist nicht ohne weiteres möglich.<sup>2</sup>

## Indikationen zur Therapie

Die akute Hepatitis B beim Erwachsenen weist eine hohe Spontanheilungsrate auf und stellt nicht eine generelle Indikation zur Behandlung mit den heute verfügbaren antiviralen Therapeutika dar. Eine Ausnahme sind Patienten mit einem fulminanten Verlauf, die frühzeitig in Transplantationszentren betreut werden sollten.

Eine sichere Indikation zur antiviralen Behandlung besteht bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ, die (1) eine Virusreplikation von  $\geq 10.000$  Viruskopien/ml Blut zeigen und (2) eine entzündliche Aktivität mit erhöhten Transaminasen aufweisen und (3) unter Berücksichtigung von Lebensalter und Begleiterkrankungen ein Risiko besitzen, eine Leberzirrhose und deren Komplikationen zu entwickeln (s. Abbildung).

Die Höhe der Transaminasen ist kein zuverlässiger Parameter für die Abschätzung der Krankheitsaktivität, insbesondere bei HBeAg-negativen Patienten, und daher für die Indikationsstellung zur Therapie nur eingeschränkt verwertbar. Bei zunächst nicht eindeutiger Indikation sollten Viruslast und Transaminasen alle drei Monate überprüft werden. In unklaren Fällen kann eine Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung des Gewebes durchgeführt werden.<sup>1,2</sup> Beson-



ders behandlungsbedürftig sind Patienten mit deutlicher oder fortschreitender Leberfibrose oder Leberzirrhose. Letztere sind bereits durch relativ milde Schübe ("flares") zum Teil vital gefährdet und sollten daher beim Nachweis jeglicher Virämie langfristig antiviral behandelt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Mehrere Virustatika stehen heute zur Behandlung einer Hepatitis B zur Verfügung. Bei chronischem Verlauf und ausgeprägter Virämie oder bei Patienten mit fortschreitender Zirrhose besteht eine eindeutige Indikation zur Behandlung.**

1. CORNBERG, M. et al.  
Z Gastroenterol 2007; 45: 525-574

2. AKBAR, S.M.F. et al.  
J Gastroenterol (online 28. April 2011)

## Prävention

### Leitlinien-Änderung zur Endokarditis-Prophylaxe in England: Mehr Infektionen?

Seit mehr als 50 Jahren wird eine Antibiotikaprophylaxe diskutiert und empfohlen, um eine infektiöse Endokarditis als Folge von invasiven medizinischen Maßnahmen bei Risikopatienten zu verhindern. Insbesondere bei zahnärztlichen Eingriffen wurde dies als dringend notwendig angesehen, da wahrscheinlich etwa 35 bis 45 Prozent der Endokarditiden durch Streptokokken der Mundflora verursacht werden. Die wissenschaftliche Grundlage für die Empfehlungen ist seit jeher schwach. Zwei Fallkontrollstudien aus den Jahren 1995 und 1998 gaben Hinweise darauf, dass die zahnärztlichen Eingriffe eher nicht als Risikofaktor anzusehen seien. Während die Befürworter der Prophylaxe darin eine notwendige Maßnahme zur Vermeidung einer schwerwiegenden und häufig tödlich verlaufenden Erkrankung sehen, argumentieren die Gegner der Prophylaxe, dass diese Vorgehensweise hinsichtlich ihrer Wirksamkeit unbewiesen, teuer und mit möglichen Risiken verbunden sei. Aus ethischen und juristischen Gründen und wegen des hohen Aufwands, der angesichts der seltenen Erkrankung für eine aussagekräftige Placebo-kontrollierte prospektive Studie notwendig wäre, ist eine derartige Untersuchung nie durchgeführt worden.

Im Vereinigten Königreich wurde im März 2008 in einer Leitlinie („NICE“, National Institute for Health and Clinical Excellence) empfohlen, die Antibiotikaprophylaxe vor zahnärztlichen und einer Reihe anderer ärztlicher invasiver Maßnahmen zu be-

den. Etwa zur gleichen Zeit wurden auch die Empfehlungen durch US-amerikanische und europäische Fachgesellschaften geändert. Hier waren die Änderungen jedoch nicht ganz so strikt und eine Prophylaxe wurde bei folgenden Gruppen noch empfohlen: Patienten mit künstlichen Herzklappen, angeborenen kardialen Fehlbildungen, nach Transplantationen bei Vorliegen von Schäden der Herzklappen und bei Patienten mit einer bereits durchgemachten Endokarditis.

In England wurden in einer umfangreichen Studie nun die Häufigkeit der Verschreibungen von Antibiotika zur Endokarditis-Prophylaxe und die Häufigkeit der Endokarditis vor und nach der Veröffentlichung der Leitlinie analysiert. Die Auswertung der Daten erfolgte auf monatlicher Basis. Es wurde ein Zeitraum von 25 Monaten nach der Veröffentlichung der Empfehlungen erfasst. Die Anzahl der Verschreibungen für 3 g Amoxicillin (diverse Handelsnamen) und 600 mg Clindamycin (diverse Handelsnamen) ging als Folge der neuen Empfehlungen im Mittel von mehr als 10.000 auf 2.292 pro Monat um fast 80 Prozent zurück, während sie zuvor relativ konstant gewesen war. Mehr als 90 Prozent der Antibiotika zur Prophylaxe wurden von Zahnärzten verschrieben.

Bei der Anzahl von Endokarditiserkrankungen zeigte sich zwischen den Jahren 2000 und 2010 ein Aufwärtstrend, von ca. 80 Fällen auf etwa 120 Fälle im Monat. Dieser Trend wurde durch die neuen Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe im März 2008 nicht erkennbar beeinflusst. Eine detaillierte Auswertung zeigte, dass auch hinsichtlich der Endokarditis-assoziierten Todesfälle kein signifikanter Zusammenhang bestand. Das gleiche galt für die durch Streptokokken der Oralflora verursachten Fälle.

Die statistischen Auswertungen ergaben, dass eine Zunahme der Endokarditiserkrankungen von mehr als etwa zehn Prozent ausgeschlossen werden konnte. Ein geringer Anstieg der Häufigkeit kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da selbst die gesamte Bevölkerung von England dafür nicht ausreicht. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der von Monat zu Monat beobachteten Variabilität würde eine Erhöhung um 1 Prozent eine Studienpopulation von fast 500 Millionen Menschen erfordern.

Da die Studie keinen Hinweis darauf gibt, dass invasive zahnärztliche Manipulationen das Endokarditisrisiko erhöhen, wird die Ansicht gestärkt, dass andere Ursachen als die damit verbundene vorübergehende Bakteriämie anzunehmen sind. Bekanntlich führen das tägliche Zähneputzen und das

Zerkauen von Nahrung häufig zu kurzfristigen Bakteriämien und könnten daher als Risikofaktoren eine größere Rolle spielen. Bakteriämien im Zusammenhang mit dem Zähneputzen sind häufiger bei Patienten mit mangelhafter Mundhygiene und Zahnfleischerkrankungen. Insgesamt legen die Hinweise damit die Vermutung nahe, dass eine verbesserte Mundhygiene wirksamer bei der Verhütung einer Endokarditis sein könnte, als die vom Zahnarzt verordnete Antibiotikaprophylaxe.

**ZUSAMMENFASSUNG: Es ist aufgrund der neuen Untersuchung aus England unwahrscheinlich, dass eine Antibiotikaprophylaxe vor invasiven zahnärztlichen Maßnahmen zur Verhinderung von Endokarditis-Erkrankungen bei Patienten mit Herzgeräuschen oder einem rheumatischen Fieber in der Anamnese beiträgt. Um eine sichere Aussage für Patienten mit hohem Risiko z. B. nach Klappenersatz zu machen, sind eine weitere Auswertung der Daten und zusätzliche Untersuchungen notwendig. Ein signifikanter Anstieg der Erkrankungen im Zusammenhang mit den Empfehlungen aus dem Jahr 2008, auf eine Prophylaxe zu verzichten, wurde nicht beobachtet, obwohl die Anzahl der prophylaktischen Antibiotikaverschreibungen um etwa 80 Prozent rückläufig war.**

THORNHILL, M.H.  
Brit Med J 2011; 342 (online first, 3. Mai 2011)

### Cranberry-Saft zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen?

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen gelten als eine der häufigsten bakteriellen Infektionen im ambulanten Bereich. Ungefähr 11 % aller Frauen im Alter über 18 Jahren erleiden einen unkomplizierten Harnwegsinfekt, wobei die Inzidenz am häufigsten bei Frauen zwischen 18 bis 24 Jahren ist. Unter sonst gesunden Frauen im Alter zwischen 18 bis 39 Jahren liegt das 6-Monats-Risiko eines Rezidivs einer Harnwegsinfektion nach der ersten Manifestation bei 24 %. Die führenden Risikofaktoren für derartige Infektionen bei Frauen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren sind sexuelle Aktivität und eine positive Anamnese hinsichtlich eines früheren Harnwegsinfektes. In den USA wird von jährlichen direkten und indirekten Kosten von 1,6 Milliarden Dollar für die Diagnostik und Behandlung dieser Infektionen ausgegangen. Besonders problematisch ist der Einfluss einer wiederholten antibiotischen Therapie auf die normale Flora, insbesondere im Bereich des Darmes. Erreger von Harnwegsinfektionen entwickeln weltweit

eine zunehmende Resistenz gegenüber den üblicherweise eingesetzten Antibiotika wie Penicillinen, Cephalosporinen und Fluorchinolonen. Eine wirksame nicht antibiotische Prävention wäre daher eine effiziente Maßnahme, um den Verbrauch von Antibiotika einzuschränken. In den USA ist die amerikanische Cranberry (Cranichbeere/*Vaccinium macrocarpon*) ein häufig eingesetztes Mittel zur Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Bisher existierten jedoch nur Beobachtungsstudien, Laboranalysen und wenige begrenzte randomisierte Studien, die den Effekt von Cranberry-Säften belegen.

In einer prospektiven doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie in Ann Arbor, Michigan, USA, bei 319 College-Frauen wurde erneut untersucht, ob ein 27 %iger Cranberry-Saft im Vergleich zu Placebo effektiv in der Verhinderung eines Harnwegsinfektionsrezidiv war. Insgesamt 1507 Frauen wurden für die Teilnahme an dieser Studie voruntersucht, von denen letztlich wegen unterschiedlicher Ausschlusskriterien nur 319 für die Endauswertung übrig blieben; 155 dieser Frauen erhielten täglich zweimal 240 ml eines Cranberry-Saftes, 164 Frauen erhielten ebenfalls zweimal täglich die gleiche Menge eines Saftes mit der gleichen Farbe aber ohne die aktiven Substanzen des Cranberry-Saftes (z.B. Proanthocyaniden). Alle Studienteilnehmerinnen wurden über sechs Monate überwacht oder bis zum Auftreten des ersten Rezidivs eines unkomplizierten Harnwegsinfektes. Zu Beginn mussten alle Teilnehmerinnen eine positive Urin-Bakteriologie aufweisen und wurden entsprechend der Resistenztestung gezielt behandelt. Die Mehrzahl der Frauen wiesen eine Infektion durch *E. coli* auf (78,1 % in der Cranberry-Gruppe und 79,9 % in der Placebo-Gruppe). Das mittlere Lebensalter in beiden Gruppen betrug 21 Jahre und die Häufigkeit von vorangegangenen Harnwegsinfektionen betrug 3,6 bzw. 3,8 in den beiden Gruppen. Fast alle Frauen (98 %) gaben sexuelle Aktivitäten an. Während der Studienbeobachtungszeit wurden insgesamt 54 akute Harnwegsinfektionen kulturell gesichert, davon 31 in der Cranberry-Gruppe und 23 in der Placebo-Gruppe. Insgesamt lag die Rezidivrate bei 16,9 %, wobei in der Cranberry-Gruppe eine etwas höhere Rezidivrate mit 19,3 % versus 14,6 % in der Kontrollgruppe auftrat. Hinsichtlich der Verträglichkeit in beiden Gruppen wurde interessanterweise doppelt so häufig in der Placebogruppe über gastrointestinale Symptome geklagt im Vergleich zur Cranberry-Gruppe. Hinsichtlich der Symptome fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Miktions- und der vaginalen Beschwerden zwischen den beiden Gruppen an den Zeitpunkten drei Tage, ein bis zwei Wochen und einen Monat nach Beginn der Studie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Doppelblindstudie bei sonst gesunden Studentinnen mit einem akuten Harnwegsinfekt konnte kein Effekt einer kontinuierlichen Einnahme von zweimal 240 ml eines 27 %igen Cranberry-Saftes täglich über den Studienzeitraum von sechs Monaten beobachtet werden. Die Häufigkeit einer erneuten Harnwegsinfektion unterschied sich nicht zwischen der Cranberry-Gruppe und den Frauen mit Einnahme eines Placebo-Getränkes.**

1. BARBOSA-CESNIK, C. et al.  
Clin Infect Dis 2011; 52: 23-30

## Pneumonien

**Nosokomiale Pneumonien durch MRSA: Vancomycin-Therapie bei erhöhten Hemmkonzentrationen problematisch**

Mit der Zunahme von invasiven Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme ist in den letzten Jahren auch durch den notwendig gewordenen häufigeren Gebrauch von Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) ein Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber diesem Glykopeptid-Antibiotikum zu beobachten. Zwar werden MRSA-Stämme mit einer MHK von bis zu 2 µg/ml vom mikrobiologischen Labor noch als empfindlich eingeordnet; die klinischen Ergebnisse korrelieren jedoch häufig nicht mit dieser mikrobiologischen Bewertung.

Zwei Studien untersuchten daher, wie weit bei Patienten mit nosokomialen Pneumonien der Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Vancomycin auch Einfluss auf die klinischen Behandlungsergebnisse hatten.

In einer Studie aus den USA mit Einschluss von vier Intensivstationen vorwiegend aus den Südstaaten wurden prospektiv vom Februar 2006 bis zum August 2007 insgesamt 158 Patienten mit einer gesicherten nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP, HCAP) durch MRSA systematisch erfasst. Die Mehrzahl der isolierten MRSA-Stämme wiesen einen Vancomycin-MHK-Wert von > 1,5 µg/ml auf (115/158, 72,8 %). Die Gesamtlletalität zum Tag 28 betrug in dieser Studie 32,3 %. Die Patienten, die nicht überlebten, waren älter (56 versus 38 Jahre) und wiesen einen signifikant höheren APACHE II-Score auf (24,4 versus 18,5). In einem logistischen Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der Vancomycin-MHK-Werte von 0,75 auf 3 µg/ml mit

einem signifikant erhöhten Letalitätsrisiko zum Tag 28 korreliert war. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich die in der Studie gemessenen Talspiegel im Mittel um 15 µg/ml bewegten, wobei 45 % der Patienten einen Vancomycin-Talspiegel über 15 µg/ml aufwiesen und 79 % zumindestens Talspiegel von > 10 µg/ml.

In einer weiteren Studie aus Südkorea wurden retrospektiv 70 Patienten mit einer gesicherten nosokomialen MRSA-Pneumonie analysiert. Fünfzehn dieser Patienten (21,4 %) wiesen eine zusätzliche MRSA-Bakteriämie auf und 21 (30 %) waren koinfiziert mit anderen Bakterien. Vierunddreißig Patienten (48,6 %) hatten Infektionen durch MRSA mit Vancomycin-Hemmkonzentrationen von 1,5 bis 2 µg/ml, 36 Patienten (51,4 %) waren durch MRSA mit niedrigeren MHK-Werten von 1 und kleiner 0,75 µg/ml infiziert. Der mittlere APACHE II-Score zum Zeitpunkt der intensivmedizinischen Behandlung lag bei 25,9. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 67 Jahre. Klinische Erfolgskriterien wurden anhand des CPIS-Scores erhoben. Fünf Tage nach Beginn der Vancomycin-Therapie wurde der sogenannte frühe Erfolg bewertet, der einen signifikanten Unterschied mit 64 versus 35 % zugunsten der niedrigen MHK-Patientengruppe zeigte. Bei der Bewertung des klinischen Erfolges am Ende der Behandlungsphase mit Vancomycin ergab sich jedoch nur noch ein Unterschied von 8 %, der nicht statistisch signifikant ausfiel. Allerdings war in der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase nach Abschluss der Vancomycin-Behandlung eine deutlich höhere Rückfallrate mit 29,6 % versus 6,9 % zu Ungunsten der Gruppe mit hohen MHK-Werten zu beobachten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Beide Studien deuten darauf hin, dass MHK-Werte von 1,5 µg/ml und höher für Vancomycin (VANCOMYCIN) bei nosokomialen Pneumonien durch Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) eine ungünstige Prognose hinsichtlich frühem Ansprechen auf die Therapie, der Gesamtlletalität und auch hinsichtlich der Rückfallrate aufweisen. Auch bei hohen Vancomycin-Dosierungen mit Gewährleistung von Talspiegeln von 15 µg/ml und höher werden die Therapieergebnisse nicht verbessert. Die nordamerikanischen Autoren empfehlen daher bei Nachweis von MRSA-Stämmen mit erhöhten MHK-Werten auf eine Vancomycin-Therapie zu verzichten und andere Antibiotika zu verwenden.**

1. HAQUE, N.Z. et al.  
Chest 2010; 138: 1356-1362

2. CHOI, E.Y. et al.  
Intensive Care Med 2011; 37: 639-647

## Konzentrationen von Meropenem in der Lunge

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika stellt die Pneumonie bei einem beatmeten Patienten nach wie vor eine nicht selten tödlich verlaufende Komplikation dar. Bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums ist nicht nur das antibakterielle Spektrum der Substanz von Bedeutung – eine ausreichend hohe Konzentration der Substanz am Ort der Infektion ist ebenso notwendig. Wenn die Wirksamkeit bei respiratorischen Infektionen mit extrazellulär lokalisierten Erregern abgeschätzt werden soll, bilden die Konzentrationen in der ELF (= epithelial lining fluid) die beste Grundlage. Unter den verfügbaren Antibiotika wurden bisher die Chinolone und Makrolide in dieser Hinsicht am besten untersucht. Zum Übergang der  $\beta$ -Laktamantibiotika in dieses wichtige Kompartiment liegen überraschend wenige Untersuchungen vor. In früheren Untersuchungen mit älteren Antibiotika aus dieser Gruppe wurden in der Regel die Gesamtkonzentrationen im Lungengewebe gemessen; gerade für  $\beta$ -Laktamantibiotika, die ein niedriges Verteilungsvolumen haben und nur geringe intrazelluläre Konzentrationen erreichen, sind die Angaben aber nicht sinnvoll.

Bei insgesamt 39 intubierten Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie die Konzentrationen im Blutplasma und in der ELF zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infusion von Meropenem (MERONEM) gemessen. Die mittleren pharmakokinetischen Parameter des Carbapenems lagen in einem ähnlichen Bereich wie bei gesunden Probanden. Die Variabilität der Werte war allerdings deutlich höher, was durch die Heterogenität der untersuchten Patienten erklärt werden kann. So lag zum Beispiel das Lebensalter zwischen 20 und 85 Jahren. Für die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC, area under the curve) wurde ein Medianwert von  $130,9 \text{ mg/l} \times \text{h}$  errechnet, in der epithelialen Flüssigkeit lag der entsprechende Wert bei  $35 \text{ mg/l} \times \text{h}$  (Mittelwert  $\pm$  SD:  $82,3 \pm 140,1$ ), woraus sich ein Penetrationsquotient von ca. 25 % errechnen lässt. Die 10. Perzentile der Werte ergab, allerdings nur 3,7 %, die 90. Perzentile dagegen 178 %. Diese ausgeprägte Variabilität bezeichnen die Untersucher als „beeindruckend“ und betonen, dass die physiologischen Ursachen für dieses unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten ungeklärt sind. Weitere Berechnungen zeigten, dass die notwendigen Konzentrationen in der ELF bei Infektionen mit relativ wenig empfindlichen Erregern, wie *P. aeruginosa*, selbst bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosierungen des Carbapenems unter Umständen nicht erreicht werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit einer Beatmungspneumonie wurden die Konzentrationen von Meropenem (MERONEM) im Plasma und in der ELF (epithelial lining fluid) gemessen. Als Quotient der Mediane aus den AUC-Werten konnte eine etwa 25 %ige Penetration des Antibiotikums in dieses therapeutisch wichtige Lungenkompartiment berechnet werden. Allerdings war die Variabilität der Werte sehr hoch und es muss in einigen Fällen mit einer therapeutisch unzureichenden Konzentration des Antibiotikums in der ELF gerechnet werden.

LODISE, T.P. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:  
1606-1610

## Intensivmedizin

### Anidulafungin-Dosierung bei kontinuierlicher venovenöser Haemofiltration

Anidulafungin (ECALTA) ist ein zyklisches Lipopeptid-Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine (siehe ZCT 2007; 28: 54-57 oder im Internet: [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), Neueinführungen). Anidulafungin wird therapeutisch bei verschiedenen Candida- und Aspergillus-Infektionen eingesetzt. Frühere Daten existieren über die Pharmakokinetik dieser Substanz bei gering bis mäßiggradig eingeschränkter hepatischer oder renaler Funktion; Daten zur Pharmakokinetik von Intensivpatienten mit einer kontinuierlichen venovenösen Haemofiltration waren bisher jedoch nicht verfügbar. In dieser pharmakokinetischen Studie aus der Universitätsklinik in Wien wurden zehn Patienten mit einem akuten Nierenversagen untersucht. Anidulafungin wurde an drei aufeinander folgenden Tagen infundiert, wobei am ersten Tag eine Startdosis mit 200 mg gewählt wurde, gefolgt von 100 mg an den Tagen zwei und drei. Während der 72-stündigen Studienzeit mit kontinuierlicher venovenöser Haemofiltration wurden Blut- und Ultrafiltratproben fortlaufend gesammelt. Die Konzentration des Antimykotikums wurde mittels validierter HPLC-Methode bestimmt. Die Spitzenplasmakonzentrationen wurden drei Stunden nach Beginn der Infusion erreicht und lagen bei  $8,5 \pm 3,6 \text{ mg/l}$  am ersten Tag nach einer Dosis von 200 mg. Die Spitzenkonzentrationen nach der 100 mg Dosierung an den Tagen zwei und drei lagen bei  $6,5 \pm 3,1 \text{ mg/l}$  bzw.  $5,9 \pm 2,0 \text{ mg/l}$ . Die Talkonzentrationen bewegten sich um  $3 \text{ mg/l}$  zu den Messzeitpunkten 24, 48 und 72 Stunden. Anidulafungin war nicht messbar im Dia-

lysat. Die mittlere arterielle  $\text{AUC}_{0-24}$  betrug  $109,9 \pm 49,8 \text{ mg} \times \text{h/l}$ . Die Clearance  $\text{Cl}_{\text{TOT}}$  betrug  $1,08 \pm 0,41 \text{ l/h}$ , das Verteilungsvolumen lag bei  $42 \pm 22 \text{ l}$  und die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) wurde mit  $28,8 \pm 10,4$  Stunden berechnet. Bei der Erfassung der arteriellen und venösen  $\text{AUC}_{0-24}$  ergab sich eine Differenz von 20 %.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die bei zehn intensivmedizinisch behandelten Patienten mit einer kontinuierlichen venovenösen Haemofiltration gemessenen pharmakokinetischen Parameter von Anidulafungin (ECALTA) zeigten bei einer Dosierung von 200 mg am ersten Tag gefolgt von 100 mg täglich keine Unterschiede gegenüber den pharmakokinetischen Daten von gesunden Probanden und auch nicht im Vergleich zu den Daten von Patienten mit Pilzinfektionen. Anidulafungin wurde nicht filtriert, jedoch resultierte aus der kontinuierlichen venovenösen Haemofiltration ein Substanzverlust von 20 % infolge der Adhärenz an synthetischen Oberflächen.

LEITNER, J.M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 880-884

### Kortikosteroide bei schweren H1N1-Infektionen sinnvoll?

Die pandemische H1N1-Influenza Virus A-Infektion wurde erstmals in Mexiko im April 2009 beschrieben und am 11. Juni 2009 erklärte die WHO diese Infektion zum ersten pandemischen Influenza-Ausbruch im 21. Jahrhundert. Die zu diesem Zeitpunkt mitgeteilten Letalitätsraten lagen im Mittel bei 38 %, wobei Argentinien mit 46 % am stärksten betroffen war, gefolgt von Spanien mit 25 %, Kanada mit 17 %, Australien und Neuseeland mit 14 %. Die häufigste pulmonale Beteiligung der H1N1-Infektion war eine schnell fortschreitende virale Pneumonie mit bilateralen alveolären Infiltraten und der Ausbildung eines ARDS.

In der vorliegenden europäischen Multicenter-Studie wurde auf freiwilliger Basis nur ein schwer erkrankter, intensivmedizinisch behandelter Patient mit einer gesicherten bzw. sehr wahrscheinlichen H1N1-Influenza-Virus A-Infektion bis zum 11. Februar 2010 in ein Register der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin eingegeben. Es sollte an einer großen Zahl von Patienten analysiert werden, ob die frühzeitige Gabe von Kortikosteroiden in einer täglichen Dosis von mindestens 30 mg Prednisolon-Äquivalent einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Infektion haben könnte. Insgesamt 200 Patienten wurden in das Register aufgenommen. 88,2 % dieser Infektionen



waren gesichert, 0,9 % als sehr wahrscheinlich eingeordnet und 24 Patienten (10,9 %) hatten eine klinisch vermutete Infektion. 51,4 % der Patienten waren Männer, das mediane Alter betrug 43 Jahre und 85,5 % der Patienten waren unter 60 Jahre. Der mittlere SAPS3-Score betrug  $53,0 \pm 16,2$ ; 77 % der Patienten wurden beatmet, darunter 70,5 % invasiv und 29,5 % nicht invasiv. Allerdings mussten 49 der primär 65 nicht invasiv beatmeten Patienten später kontrolliert beatmet werden. Sämtliche Patienten erhielten eine antivirale Therapie mit Oseltamivir (TAMIFLU). 74,3 % der Patienten entwickelten ein ARDS und 48,6 % der Patienten hatten eine Grunderkrankung, wobei Adipositas mit 30,5 %, Asthma mit 10,9 % und COPD mit 10,5 % am häufigsten waren. 122 Patienten (57,3 %) erhielten eine frühe Kortikosteroid-Therapie bei Aufnahme auf die Intensivstation. Patienten mit einer Steroidbehandlung waren signifikant älter, hatten häufiger Asthma (15,1 % versus 5,3 %), COPD (15,1 % versus 4,3 %) und standen häufiger unter einer chronischen Steroidtherapie (19 % versus 4,3 %). Außerdem waren Patienten mit einer Kortikosteroidtherapie kränker und hatten gegenüber den Kontrollpatienten einen signifikant höheren SAPS3-Score.

Eine nosokomiale Pneumonie wurde bei insgesamt 79 Patienten (35,9 %) klinisch diagnostiziert mit einer mikrobiologischen Dokumentation bei 46 Patienten (20,9 %). Patienten unter einer Kortikosteroid-Therapie entwickelten signifikant häufiger eine nosokomiale Pneumonie (26,2 % versus 13,8 %). Die häufigsten Erreger waren *Pseudomonas aeruginosa* gefolgt von *Acinetobacter baumannii* und *Streptococcus pneumoniae*. 67 Patienten (30,5 %) verstarben auf der Intensivstation. Patienten mit einer frühen Kortikosteroid-Behandlung wiesen eine signifikant höhere Letalität auf als die Kontrollgruppe (46 % versus 18,1 %). Bei einer Adjustierung der Risikofaktoren und den Schweregraden der Infektion (SAPS3) ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Letalität bezüglich Kortikosteroid-Therapie und der Kontrollgruppe. Auch bei einer Analyse der Patienten mit einem ARDS wurden übereinstimmende Ergebnisse beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die frühe Gabe von Kortikosteroiden bei Aufnahme von Patienten auf die Intensivstation mit einer schweren H1N1-Influenza A-Infektion führte in dieser Beobachtungsstudie auf europäischen Intensivstationen nicht zu einer besseren Prognose und war darüber hinaus mit einem vermehrten Risiko für nosokomiale bakterielle Superinfektionen verbunden.

MARTIN-LOECHES, I. et al.  
Intensive Care Med 2011; 37: 272-283

## Interaktion

### Orale Kontrazeptiva und Antibiotika

Rifampicin (EREMFAT u.a.) ist ein Enzyminduktor. Durch vermehrte Produktion der Arzneistoff-metabolisierenden Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen wird der Abbau anderer Arzneimittel beschleunigt. Wenn das Antibiotikum zusammen mit oralen Kontrazeptiva genommen wird, kann es zur Schwangerschaft kommen, weil die Inhaltsstoffe des Kontrazeptivums beschleunigt abgebaut werden. Umstritten ist die Frage, ob es bei gleichzeitiger Gabe von anderen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva ebenfalls zu ähnlich folgenreichen Interaktionen kommen kann. Als Mechanismus von entsprechenden Wechselwirkungen wird eine Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs der Hormone diskutiert. Ethinylestradiol, die Östrogenkomponente in den meisten oralen Kontrazeptiva, wird zu inaktiven Konjugaten metabolisiert, die dann über die Galle in den Magendarmtrakt gelangen. Durch Aktivität der mikrobiellen Darmflora kommt es zur Spaltung dieser Metabolite und das aktive Ethinylestradiol kann reabsorbiert werden. Da Antibiotika die mikrobielle Darmflora beeinflussen, ist als Folge auch eine Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs der hormonellen Wirkstoffe denkbar, was zu einer Reduktion der wirksamen Hormonkonzentration führen würde. Einige Fallberichte haben die Konsequenzen derartiger Interaktionen deutlich gemacht. Auch in klinischen Studien wurde ein Versagen der oralen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger antibiotischer Therapie beobachtet, allerdings waren die erhöhten Schwangerschaftsraten noch im Bereich der „normalen“ Versagerquoten.

Um die offenen Fragen zu klären, wurden in Boston, USA, die Daten von insgesamt mehr als 40.000 Frauen aus zwei epidemiologischen Studien, die primär zur Erfassung kindlicher Fehlbildungen durchgeführt wurden, entsprechend ausgewertet. Es wurden 1.330 Frauen ermittelt, bei denen die Kontrazeption mit oralen Kombinationspräparaten versagt hatte. Die Prävalenz der Antibiotikaeinnahme lag bei 4 % in der Beobachtungsperiode (vier Wochen vor dem Beginn der Schwangerschaft) und bei 3,8 % während der Kontrollperiode (in den vier Wochen vor der Beobachtungsperiode), der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Mehr als 80 % der Antibiotika wurden für weniger als zwei Wochen verordnet. Amoxicillin (diverse Handelsnamen) und Ampicillin (diverse Handelsnamen) wurden am häufigsten eingenommen, danach folgten in der Häufigkeit Makrolide

und Sulfonamide. In der Gruppe der Frauen mit Versagen der oralen Kontrazeption hatten 28 die Antibiotika nur in der Beobachtungsperiode und 26 nur in der Kontrollperiode genommen. Daraus lässt sich ein OR (odds ratio)-Wert von 1,08 (95%CI: 0,63 - 1,84) errechnen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In der größten bisher zu dieser Thematik durchgeführten Studie, konnte kein Effekt einer Antibiotikatherapie auf die Zuverlässigkeit oraler Kontrazeptiva erkannt werden. Mit Ausnahme von Rifampicin (EREMFAT u.a.), das die Kontrazeptiva durch beschleunigten Wirkstoff-Metabolismus unwirksam werden lässt, scheinen andere Antibiotika nicht über ein entsprechendes Interaktionspotenzial zu verfügen. Trotz des großen Umfangs war die Aussagekraft der Studie zwar limitiert, sie bestätigt jedoch andere Untersuchungen, wonach Antibiotika den Metabolismus der hormonellen Wirkstoffe nicht in relevantem Ausmaß beeinflussen.

TOH, S. et al.  
Contraception 2011; 83: 418-425

## Nebenwirkungen

### Erhöhung der alkalischen Phosphatase unter einer Tigecyclin-Therapie

Die Behandlung mit Tigecyclin (TYGACIL) gilt als eine Option bei Infektionen mit multiresistenten Bakterien. In randomisierten Studien wurden als häufigste Unverträglichkeitsreaktionen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, dyspeptische Beschwerden und abdominale Schmerzen angegeben. Aus einer Klinik in Cleveland, USA, wird über eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Patienten mit einem deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase unter einer Tigecyclin-Therapie berichtet.

In einer großen retrospektiv ausgewerteten Kohorte von 528 Patienten, die Tigecyclin zwischen August 2006 und Oktober 2009 erhalten hatten, entwickelten 28 Patienten einen erheblichen Anstieg der alkalischen Phosphatase von im Mittel über 750 U/l. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 59 Jahre und die mittlere Dauer der Tigecyclin-Therapie betrug sechs Tage. Bei 12 der 28 Patienten konnte diese Laborveränderung durch andere Ursachen erklärt werden. Zehn der 528 Patienten (2 %) erfüllten die Kriterien einer Medikamentenbedingten Unverträglichkeitsreaktion. Drei dieser Patienten wurden wegen einer Pneu-

monie behandelt, zwei wegen einer Bakteriämie und jeweils ein Patient wegen einer postchirurgischen Meningitis, einer prothetischen Gelenkinfektion, einer Wundinfektion, eines intraabdominalen Abszesses und einer Osteomyelitis. Die nachgewiesenen Erreger umfassten *Acinetobacter baumannii* (4/5 Carbapenem-resistent), *Klebsiella pneumoniae* (2/2 Carbapenem-resistent), drei MRSA, ein *Burkholderia cepacia* und ein *Stenotrophomonas maltophilia*. Drei Patienten hatten eine Organtransplantation (2 x Lunge, 1 x Leber). Die Ausgangswerte für die alkalische Phosphatase bei den zehn Patienten bewegten sich zwischen 79 und 437 U/l; die Spitzenkonzentrationen erreichten 779 bis 1.869 U/l. Sechs Patienten hatten Spitzenwerte von über 1.200 U/l. Diese Spitzenwerte traten im Mittel erst am Tag 23 nach Beginn der Tigecyclin-Therapie auf. Die Transaminasen zeigten nur mäßige Anstiege während der Tigecyclin-Behandlung. Acht der zehn Patienten mit einer Unverträglichkeitsreaktion wurden diagnostischen Untersuchungen zugeführt (Ultraschall, CT und in einem Fall ERCP), bei denen keine Auffälligkeiten nachgewiesen wurden.

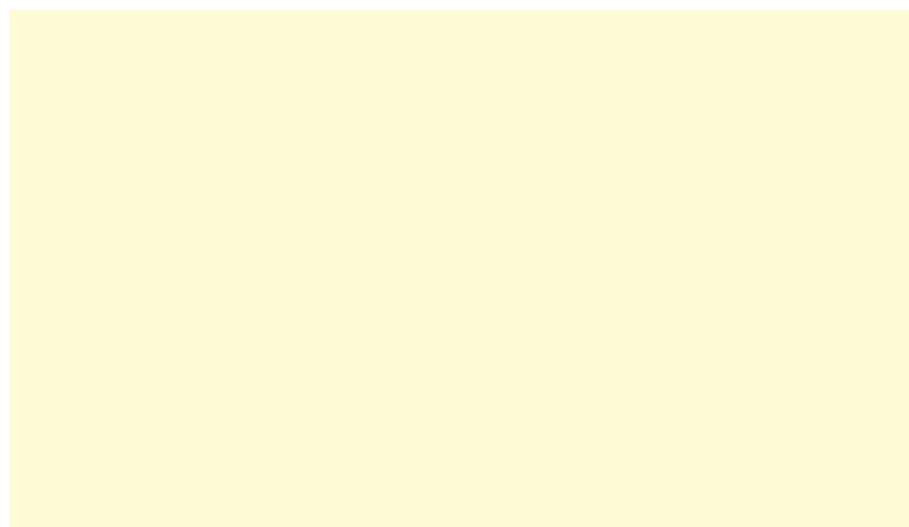
Bei vier Patienten normalisierten sich die AP-Konzentrationen 12 bis 196 Tage nach dem Zeitpunkt der Spitzenkonzentrationen und bei zwei weiteren Patienten kam es ebenfalls zu rückläufigen aber nicht völlig normalen Werten; vier Patienten konnten nicht mehr weiter verfolgt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse von mehr als 500 Patienten, die eine Tigecyclin (TYGACIL)-Therapie erhalten hatten, wiesen 2 % der Patienten einen beträchtlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase zumeist erst drei Wochen nach Beginn der Therapie mit diesem Antibiotikum auf. Medizinische Ursachen für diesen Anstieg konnten nicht nachgewiesen werden und in der Mehrzahl der Patienten kam es zu einem spontanen Rückgang in den Normalbereich.**

BONILLA, M.F. et al.  
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 952-953

**Metronidazol-induzierte Enzephalopathie**

Die möglichen unerwünschten Wirkungen von Metronidazol (CLONT u.a.) auf das periphere und zentrale Nervensystem sind bekannt, werden aber offenbar gelegentlich nicht sofort erkannt. In einem aktuellen Fallbericht wird über einen 55-jährigen Patienten berichtet, der mit Verdacht auf Apoplex in ein Krankenhaus in Iowa (USA) eingeliefert wurde. Im Vordergrund der



Symptomatik stand eine zunehmende Ataxie und Dysarthrie; seit zehn Tagen hatte der Patient ferner Symptome wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen entwickelt. Die periphere Neuropathie wurde zunächst als Folge eines bestehenden Diabetes mellitus angesehen, konnte dann aber als unerwünschte Wirkung von Metronidazol erkannt werden. Zwei Jahre zuvor war eine Kolonoskopie wegen rezidivierender Diarrhöen durchgeführt worden. Die dabei diagnostizierte Kolitis wurde mit einer kontinuierlichen Gabe von Metronidazol (3x tgl. 500 mg) behandelt. Weil bei einer ausführlichen Diagnostik keine andere Ursache für die neurologische Symptomatik gefunden

wurde, setzten die behandelnden Ärzte das Metronidazol nach etwa zweijähriger Therapie ab. Innerhalb von fünf Tagen waren die Symptome fast vollständig reversibel und der Patient konnte entlassen werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Insbesondere bei längerfristiger Gabe kann Metronidazol (CLONT u.a.) vielfältige neurologische Symptome hervorrufen. Das neurotoxische Potenzial des Arzneimittels muss in entsprechenden Fällen berücksichtigt werden.**

BOTTENBERG, M.M. et al.  
J Clin Pharmacol 2011; 51: 112-116

**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](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!