

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Antibiotikatherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die Rolle von bakteriellen Erregern bei der Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wird seit langem diskutiert. Im Jahr 1913 – also vor fast 100 Jahren – beschrieb der schottische Chirurg Kennedy Dalziel das Krankheitsbild des M. Crohn und zog Parallelen zu einer Rinderkrankheit, von der heute bekannt ist, dass sie durch *Mycobacterium avium* Subspezies *paratuberculosis* (MAP) hervorgerufen wird. Bis heute werden Argumente für oder gegen einen Zusammenhang der Erkrankung beim Menschen und dem Erreger vorgebracht, ohne dass eine eindeutige Lösung des Problems in Sicht wäre. Darüber hinaus werden auch Zusammenhänge mit weiteren Mykobakterien, sowie *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis*, *Listerien* und anderen Erregern postuliert. Eine ähnlich lange Liste gibt es für Erreger, die als Verursacher der Colitis ulcerosa angesehen werden. Die Evidenz für jeden einzelnen Keim ist schlecht, aber immer noch besteht weitgehend Konsens, dass die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als eine gestörte immunologische Reaktion auf die Darmflora bei entsprechend empfindlichen Individuen anzusehen sind. Die Therapie besteht vor allem in einer Suppression des Immunsystems. Neben der Therapie mit Glukokortikoiden werden zur Behandlung zum Beispiel Infliximab (REMICADE), Ciclosporin A (SANDIMMUN u.a.) oder Tacrolimus (PROGRAF u.a.) angewandt.

Antibiotika sind in diversen Studien untersucht worden, um einen möglichen, verursachenden Erreger zu beseitigen; die Ergebnisse der Studien sind allerdings widersprüchlich, was zum Teil durch geringe Patientenzahlen und andere methodische Mängel erklärt werden kann. In einer umfangreichen aktuellen Übersichtsarbeit wurden alle randomisierten klinischen Studien

Inhalt

2/2012

Übersicht	
– Antibiotikatherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	Seite 11-14
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (50)	
– Carbapenemase bei Enterobacteriaceae – Teil 1	Seite 13
MRSA	
– Dosierung von Cotrimoxazol	Seite 14
– Neue Erkenntnisse zum Metabolismus von Cotrimoxazol	Seite 14
– Hautinfektionen – Dekolonisation sinnvoll?	Seite 14-15
Linezolid	
– Neue Daten zur Resistenz	Seite 15-16
Rhinosinusitis	
– Akute Rhinosinusitis: Antibiotika sinnvoll?	Seite 16
– Chronische Rhinosinusitis – Antibiotika selten indiziert	Seite 16-17
Optimierte Antibiotika-Therapie	
– Optimierte Colistin-Dosierung erhöht Nephrotoxizität	Seite 17
Herpes genitalis	
– Hochdosierte Virustatika wirksam?	Seite 17-18
Pharmakokinetik	
– Gastrale Bypassoperation und Moxifloxacin	Seite 18
HIV	
– Zeitlicher Verlauf der CD4-Zellzahlen	Seite 18-19
FDA-Warnhinweise	Seite 19
Tuberkulose	
– Therapie der latenten Tuberkulose	Seite 19-20
– Epidemiologie	Seite 20

zur Frage der Wirksamkeit von Antibiotika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zunächst hinsichtlich ihrer methodischen Zuverlässigkeit analysiert und anschließend in einer Metaanalyse bewertet.¹

Placebo-kontrollierte Studien bei Morbus Crohn

In zehn Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.160 Patienten wurde untersucht,

ob mit einer Antibiotikagabe eine Remission des M. Crohn erzielt werden kann. Es bestand bei den Patienten ein mäßig stark ausgeprägtes Krankheitsbild, die Antibiotika wurden vier bis 16 Wochen verabreicht. Es zeigte sich in der Metaanalyse im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Effekt der Antibiotikatherapie. Zu den untersuchten Substanzen gehörten: Rifampicin (EREMFAT u.a.) und andere Wirkstoffe mit antimykobakterieller Aktivität, Clarithromycin (KLACID u.a.), Ciprofloxacin (CIROBAY u.a.), Metronidazol (CLONT u.a.) sowie Rifaximin (XIFAXAN). Einige Antibiotika wurden sowohl alleine als auch in Kombination geprüft, die Daten sind insgesamt nicht ausreichend, um einen Vergleich zwischen den Antibiotika durchzuführen.

Ciprofloxacin wurde in zwei Studien eingesetzt. Bei alleiniger Gabe zeigte sich ein positiver Effekt, die Studie umfasste allerdings nur 84 Patienten. Wenn eine weitere Untersuchung mit Ciprofloxacin plus Metronidazol in die Auswertung mit aufgenommen wurde (n=218), war ein signifikanter Effekt nicht nachweisbar. Eine ähnliche Situation besteht bei den Studien, in denen Clarithromycin alleine oder in Kombination mit anderen Substanzen untersucht wurde. Weder bei einzelner oder gemeinsamer Auswertung der Daten zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt.¹

Kontrollierte Studien mit Rifaximin

Etwa die Hälfte der Patienten (n=485) wurde in zwei Studien aufgenommen, in denen die Wirksamkeit von Rifaximin analysiert wurde (vgl. Zeitschrift für Chemotherapie, 2008, Heft 6, S. 53-56 oder www.zct-berlin.de). Die Gabe von Steroiden zur Induktion einer Remission war in diesen Studien nicht erlaubt. Das Antibiotikum wurde in verschiedenen Dosierungen eingesetzt; dabei zeigte sich, dass die zweimal tägliche orale Gabe von 800 mg wirksamer war, als die Behandlung mit niedrigeren oder höheren Dosierungen. Am Ende einer 12-wöchigen Behandlung waren 54 % (400 mg), 62 % (800 mg) und 47 % (1200 mg) der Patienten in Remission. Der Unterschied zur Placebogruppe (43 %) war nur für die 800 mg-Dosierung statistisch signifikant. In dieser Studie wurde eine galenische Zubereitung des Antibiotikums mit verzögerter Freisetzung im Gastrointestinaltrakt verwendet (*EIR, extended intestinal release*).²

Auch in der Gesamtauswertung war das Medikament statistisch signifikant besser wirksam als Placebo (RR=0,81; 95 %CI=0,68 – 0,97). Eine Metaanalyse der Studien mit Rifaximin zusammen mit zwei weiteren Studien, in denen die Rifamycin-Antibiotika Rifampicin oder Rifabutin angewandt

wurden, zeigte ebenfalls eine statistische Signifikanz (RR=0,78; 95 %CI=0,76-0,91).¹ In diesen Studien wurden die Rifamycine in Kombination mit anderen antimykobakteriellen Substanzen verordnet. Insgesamt umfassen die vier Studien 738 Patienten, die für acht bis 16 Wochen behandelt wurden. Bei einer derartigen gemeinsamen Auswertung muss berücksichtigt werden, dass Rifaximin im Gegensatz zu den beiden anderen Derivaten praktisch nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und daher das Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen deutlich geringer ist.

Antimikrobielle Therapie zum Remissionserhalt bei Morbus Crohn

Nur drei randomisierte klinische Studien liegen vor, in denen die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie zum Remissionserhalt bei Patienten mit M. Crohn untersucht wurde.¹ Insgesamt wurden 186 Patienten mit Verum oder Placebo behandelt. Die erste Studie wurde im Jahr 1991 publiziert. Clofazimin (nicht mehr im Handel, früher: LAMPREN) wurde als Monotherapeutikum eingesetzt. In einer weiteren Studie aus den 1990er Jahren, wurde das Lepramittel in Kombination mit Rifampicin, Ethambutol und Dapson (DAPSON-FATOL) im Vergleich zu Placebo untersucht.¹

In der neuesten Studie zu dieser Fragestellung aus dem Jahr 2007 wurde Clofazimin in Kombination mit Clarithromycin und Rifabutin eingesetzt.^{3,4} Eine grundsätzliche Schwierigkeit hinsichtlich der Verblindung ergibt sich in Studien, in denen Clofazimin verwendet wird. Es handelt sich um einen Farbstoff, der in der Haut und in Körperflüssigkeiten zu rötlich-braunen Verfärbungen führt, ähnliches gilt auch für Rifabutin. Außerdem wurde in dieser Studie aus Australien festgestellt, dass die verabreichte Zubereitungsform des Clofazimin-Präparates - zumindest bei einer in vitro-Überprüfung - keinen Wirkstoff freisetzt. Die handelsüblichen Kapseln waren zusätzlich eingekapselt worden, um sie äußerlich der Placebozubereitung anzugleichen. Darüber hinaus kann bemängelt werden, dass die verwendete Dosierung der drei antimikrobiellen Wirkstoffe nicht ausreichend war und nicht den Empfehlungen zur Therapie von Infektionen durch Mykobakterien entsprach. Die folgenden Tagesdosierungen wurden verwendet: 450 mg Rifabutin, 750 mg Clarithromycin und 50 mg Clofazimin. Die Ergebnisse dieser vergleichsweise umfangreichen und langfristig angelegten Studie sind hinsichtlich der möglichen therapeutischen Wirkung der antimikrobiellen Substanzen enttäuschend. Sie belegen *nicht*, dass M. avium Subspezies paratuberculosis bei der Mehrheit der Pati-

enten pathogenetisch eine entscheidende Rolle spielen könnte.

Colitis ulcerosa

Insgesamt wurden neun klinische Studien publiziert, in denen 662 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa von mittlerem Schweregrad behandelt wurden.¹ Primärer Endpunkt war eine Remission. Die Therapiedauer lag zwischen sieben Tagen und drei Monaten. Drei Studien, in denen Ciprofloxacin im Vergleich mit Placebo analysiert wurde, zeigten keinen Vorteil des Fluorchinolons. In drei weiteren Studien wurde Metronidazol (CLONT u.a.) in Kombination mit Amoxicillin (diverse Warenzeichen) und Tetrazyklin (diverse Warenzeichen) oder in Kombination mit oral verabreichten Tobramycin (diverse Warenzeichen) untersucht. In den restlichen Studien wurden Tobramycin, Vancomycin oder Rifaximin jeweils als Einzelsubstanzen versus Placebo getestet. Eine Gesamtanalyse zeigte einen Vorteil zugunsten der Antibiotikatherapie: das relative Risiko für eine aktive Colitis ulcerosa wurde mit 0,64 (CI 0,43 bis 0,96, p=0,03) berechnet. Zu bemängeln ist allerdings, dass in allen Studien nur eine geringe Anzahl Patienten eingeschlossen wurde: In allen drei Studien zusammen wurden nur 309 Patienten mit einem Antibiotikum behandelt, 313 erhielten Placebo.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer aktuell publizierten Metaanalyse wurden alle randomisierten klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit M. Crohn oder Colitis ulcerosa untersucht wurde, zusammengefasst. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die bisherigen Untersuchungen unzureichend sind und weitere klinische Vergleichsstudien mit ausreichend hohen Patientenzahlen dringend erforderlich seien. Insbesondere ist es zur Zeit nicht möglich, eine spezifische Antibiotikatherapie zur Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu empfehlen. Für das nach oraler Gabe nicht resorbierbare Rifamycin-Antibiotikum Rifaximin (XIFAXAN) besteht eine vergleichsweise fundierte, aktuelle Datenlage. Positive Effekte im Vergleich zu Placebo wurden bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet, allerdings konnte in einer Dosisfindungsstudie keine Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit beobachtet werden. Weitere offene Fragen betreffen die Probleme einer Resistenzentwicklung. Zudem ist das Arzneimittel in Deutschland nur zur Behandlung der Reisediarrhö zugelassen – eine Zulassung zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen fehlt.

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (50)

Carbapenemasen bei Erregern der Familie Enterobacteriaceae – Teil 1

Eine zunehmende Zahl an Infektionen durch multiresistente Bakterien ruft weltweit große Besorgnis hervor. Für den Begriff der "Multiresistenz", z.B. bei *Enterobacteriaceae*, existieren verschiedene Definitionen, wobei "Multiresistenz" auch von der Anzahl der zur Verfügung stehenden aktiven Klassen an antimikrobiellen Wirkstoffen abhängt. Eine gebräuchliche Definition in der gegenwärtigen Situation mit den zugelassenen Substanzen ist die kombinierte Resistenz gegen wenigstens drei von vier Antibiotikaklassen: Acylureidopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor (Piperacillin/Tazobactam), Cefalosporine der dritten Generation (Ceftazidim, Cefotaxim), Chinolone (Ciprofloxacin) und Carbapeneme.^{1,2} In den vergangenen Jahren wurden nur noch wenige Antibiotika durch die amerikanischen bzw. europäischen Behörden zugelassen, so dass alternative therapeutische Optionen knapp werden. Eine Reihe von Erregern mit besonderer Resistenz ist potenziell von dieser Situation betroffen: *Enterococcus faecium* (Vancomycinresistenz), *Staphylococcus aureus* (Methicillinresistenz), *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenemresistenz), *Acinetobacter baumannii* (Carbapenemresistenz), *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenemresistenz) und *Enterobacter Species* (Carbapenemresistenz), zusammenfassend "ESKAPE". Von besonders großem klinischen Interesse dürfte die zunehmende Zahl Carbapenem-resistenter Erreger der Familie Enterobacteriaceae sein.

Carbapenemresistenz bei Enterobacteriaceae

Carbapenemasen sind β -Laktamasen, welche die Eigenschaft haben, die Mehrzahl aller β -Laktamantibiotika einschließlich Carbapenemen zu inaktivieren, wobei die Detektion dieser Resistenzmechanismen an das mikrobiologische Labor eine Herausforderung darstellt.

Spezies der Familie *Enterobacteriaceae* besitzen wenigstens zwei Mechanismen der Carbapenemresistenz: (i) Produktion von Carbapenemasen, und (ii) Kombination aus ESBL (extended spectrum β -Laktamasen) bzw. AmpC- β -Laktamasen und Verlust der Zellwandpermeabilität.

(i) Produktion von Carbapenemasen: Diese Enzyme werden den Klassen A, B und D der Ambler-Klassifikation der β -Laktamasen zugeordnet. Enzyme der Klasse A sind chromosomal- (z.B. IMI-1, Nmc-A, SME oder SFC-1) bzw. Plasmid- (z.B. KPC) kodiert oder über beide Möglichkeiten wie IMI. Die so genannte *K.pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) wurde erstmals 1996 in North Carolina nachgewiesen.^{3,4} Inzwischen wird der Klon eines Sequenztyps - ST-258 - weltweit isoliert. Durch ein mobiles genetisches Element (Transposon Tn4401) kann das KPC-Gen auch auf andere Spezies der Familie *Enterobacteriaceae* wie *E.coli* übertragen werden.⁵

Enterobacteriaceae mit IMI-1 - Carbapenemasen wurden in der Vergangenheit außerhalb von Europa nachgewiesen, wobei 2011 ein erster *E.cloacae*-Stamm bei einem Patienten in Frankreich isoliert wurde.⁶ Phänotypisch ähneln diese Stämme *E.cloacae*-Isolaten mit der Produktion von OXA-48 (Ambler-Klasse D) mit Resistenz gegen Carbapeneme und Empfindlichkeit gegen Drittgenerations-Cephalosporine. Im Jahr 2003 wurde in der Türkei ein erster *K.pneumoniae*-Stamm mit OXA-48-Produktion isoliert.⁷ Diese Carbapenemase ist ebenfalls auf einem Plasmid kodiert,⁸ was eine rasche Ausbreitung der Resistenz innerhalb der Familie Enterobacteriaceae erlaubt. Die jüngst bei *E.coli*, *Citrobacter freundii* und *Raoultella ornithinolytica* beschriebene OXA-162-Carbapenemase stellt eine Variante von OXA-48 dar.⁹

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass viele Carbapenemase-positiven Stämme gleichzeitig auch weitere Breitspektrum- β -Laktamasen wie CTX-M-15 und andere ESBLs produzieren.¹⁰

Eine Metallo- β -Laktamase (MBL; Ambler Klasse B) wird natürlicherweise bei *Stenotrophomonas maltophilia* auf dem Chromosom kodiert. Daraus resultiert die genuine Resistenz dieses Erregers gegen β -Laktam-Antibiotika einschließlich Carbapenemen. Tatsächlich wurden inzwischen Gene für MBLs wie VIM (Verona Integron Metallo- β -Laktamase), IMP oder jüngst NDM (New Delhi Metallo- β -Laktamase) auf mobilen genetischen Elementen bei anderen Bakterienarten detektiert.¹¹ MBLs sind in der Lage, alle β -Laktamantibiotika außer Aztreonam zu hydrolysieren, EDTA inhibiert die Aktivität von MBLs. MBLs werden nicht nur bei

„non-fermentern“ wie *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* gefunden, sondern auch bei *Enterobacteriaceae*, wie z.B. *E.coli* und *K.pneumoniae*.¹² Vor kurzer Zeit wurde ein *E.coli*-Isolat bei einem in Indien hospitalisierten Patienten mit Bildung von NDM-4 beschrieben, welches in der Lage ist, auch Aztreonam zu inaktivieren.¹³ Eine weitere Variante – NDM-5 – wurde ebenfalls in einem *E.coli*-Stamm bei einem Patienten aus dem Vereinigten Königreich nachgewiesen.¹⁴ Auf Plasmiden, welche das blaNDM-1 Gen tragen, können weitere Resistenzgene wie VIM, OXA-48, ESBLs, Aminoglykosidresistenz sowie gegen weitere Antibiotikagruppen kodiert sein, was letztendlich zu einer Panresistenz der Erreger führt.¹⁵

(ii) Kombination von Resistenzmechanismen: Eine Kombination aus ESBL- bzw. AmpC- β -Laktamase-Überproduktion sowie einer verminderten Expression von Zellmembranproteinen (OMP) führt zu einer phänotypischen Resistenz gegen Carbapeneme und wurde bereits 1991 in einem klinischen Isolat von *E.cloacae* nachgewiesen.¹⁶ Zusätzlich zu der genannten Kombination aus β -Laktamasen und Porinverlust können Efflux-Pumpen zu einer weiteren Erhöhung der Resistenz führen.¹⁷

Epidemiologie

Klebsiella spp., *E.coli* und andere Mitglieder der Familie *Enterobacteriaceae* sind natürlicherweise Besiedler des Intestinaltrakts bei Mensch und Tier, ohne dass eine aktive Infektion vorliegt. Dies gilt auch für Stämme, welche ESBLs oder Carbapenemasen synthetisieren können; damit existiert ein potenziell unentdecktes Reservoir für weitere Übertragungen. Stämme mit KPC-Bildung sind inzwischen weltweit verbreitet; Ausbrüche werden auch in Deutschland beschrieben.¹⁸

Ausbrüche mit OXA-48-positiven *K.pneumoniae*-Isolaten sind aus Frankreich, Belgien, dem Vereinigten Königreich oder Spanien bekannt, aber auch in Deutschland wurden OXA-48-positive *Enterobacteriaceae* isoliert.

Die ersten Isolate mit NDM-Produktion fanden sich auf dem indischen Subkontinent und haben sich von dort aus auch nach Europa weiter verbreitet: Deutschland,¹⁹ Schweiz, Vereinigtes Königreich sowie die Balkanstaaten.

Ausbrüche hervorgerufen durch *Enterobacteriaceae* mit der Produktion von anderen MBLs sind aus einer Reihe europäischer Staaten bekannt, hierzu zählen Spanien,²⁰ Griechenland²¹ und Frankreich.²²

In Deutschland wurden im ersten Halbjahr 2011 insgesamt 32 *Enterobacteriaceae*-Stämme mit Carbapenemasebildung im nationalen Referenzzentrum bestätigt, im Zeitraum vom 1.5.2011 bis zum 30.11.2011 waren es 183 Stämme mit Produktion von KPC-2, KPC-3, OXA-48, OXA-162, OXA-181 sowie MBLs inklusive NDM-1.²³ Nach eigenen Daten eines begrenzten Einsenderkreises in Berlin konnten von Januar bis Mitte Februar dieses Jahres bereits 12 positive Patienten überwiegend mit Erregern mit KPC-Produktion diagnostiziert werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Anzahl an Carbapenemasen und ihrer Varianten hat in den letzten Jahren zugenommen, viele sind auf mobilen genetischen Elementen kodiert, was eine Ausbreitung in der Bakterienpopulation sehr stark erleichtert. Davon ist auch die wichtigste gramnegative Erregergruppe – *Enterobacteriaceae* – betroffen. Da für diese Bakterien der menschliche und tierische Darm das natürliche Habitat darstellt, kann es dort bei der bestehenden Artenvielfalt relativ leicht zu einem Austausch der Resistenzgene kommen. Gleichzeitig stellen Menschen mit einer asymptomatischen Besiedlung eine unerkannte potenzielle Infektionsquelle dar. Wie die zunehmende Zahl an Isolaten mit Resistenz gegen Carbapeneme in Deutschland zeigt, stehen wir möglicherweise am Beginn einer Epidemie, deren Folgen wir für die Patienten gegenwärtig noch nicht absehen können.

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

1. KHAN, K. et al.
Am J Gastroenterol 2011; 106: 661-673
2. PRANTERA, C. et al.
Gastroenterology 2012; 142: 473-481
3. SELBY, W. et al.
Gastroenterology 2007; 132: 2313-2319
4. PEYRIN-BIROULET, L. et al.
Gastroenterology 2007; 132: 2594-2598

MRSA

Welche Dosierung von Cotrimoxazol bei Infektionen durch MRSA?

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) besitzen eine zunehmende Bedeutung als Erreger von Haut- und Weichgewebsinfektionen. Die Behandlung der Patienten erfolgt überwiegend mit oral wirksamen Chemotherapeutika, wie Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen), Clindamycin (diverse Warenzeichen) oder Linezolid (ZYVOXID). Hinsichtlich der optimalen Therapie bestehen jedoch noch zahlreiche offene Fragen. Ein Aspekt, der häufig diskutiert wird, bezieht sich auf die Dosierung von Cotrimoxazol.

Die beiden Bestandteile dieser Arzneimittelkombination greifen in den Folsäurestoffwechsel ein und blockieren unter anderem die Thymidinsynthese. Da im infizierten Gewebe eine hohe Konzentration von Thymidin vorhanden ist, die theoretisch zu einer abgeschwächten Wirkung von Cotrimoxazol führen könnte, wird von einigen Infektiologen eine hohe Dosierung von zweimal täglich 320 mg Trimethoprim plus 1.600 mg Sulfamethoxazol für notwendig angesehen. In einer Klinik in San Antonio, Texas, wurden die Therapieresultate von Patienten, die mit dieser Dosierung behandelt worden waren, mit denen von Patienten mit Standarddosierung (160/800 mg) verglichen. Es wurden die Daten von 170 (Standarddosierung) bzw. 121 (hohe Dosis) Patienten ausgewertet. Bei etwa 80 % bestand in beiden Gruppen ein Abszess. Während die Patienten der beiden Gruppen sich hinsichtlich Lebensalter, Körpergewicht und Grunderkrankungen nicht signifikant unterschieden, bestand ein Unterschied in der Häufigkeit der chirurgischen Interventionen. Patienten in der Hochdosisgruppe hatten häufiger eine Inzision oder Drainage erhalten, als die Patienten mit der Standarddosierung (74,5 % vs. 60,7 %). Die Therapiedauer lag bei sieben bis 15 Tagen in beiden Gruppen. In allen Fällen handelte es sich um die erste Episode einer MRSA-Infektion, Patienten mit Rezidiven waren von dieser Auswertung ausgeschlossen. Komplizierte Infektionen mit einer Beteiligung von Knochen oder Sehnen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Ein Therapieversagen war unter anderem fol-

gendermaßen definiert: Verschlechterung der Infektion innerhalb der ersten zwei Behandlungstage plus Notwendigkeit für eine weitere chirurgische Intervention, weitere MRSA-Infektion mit anderer Lokalisation oder Krankenhauseinweisung. Die Ergebnisse der Behandlung unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant: eine klinische Besserung der Infektion bestand bei 75 % (160/800 mg) bzw. 73 % (320/1.600 mg) der Patienten. Bei keinem Patienten war eine unerwünschte Wirkung dokumentiert worden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit MRSA-verursachten Haut- und Weichgewebsinfektionen erwies sich eine Therapie mit Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen) in einer Dosierung von zweimal täglich 160/800 mg als klinisch wirksam. Der Therapieerfolg war bei Patienten, die mit der doppelten Dosis behandelt wurden, nicht besser.

CADENA, J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 825-829

Neue Erkenntnisse zum Metabolismus von Cotrimoxazol

Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen) wird bei Patienten nach einer Nierentransplantation für drei bis sechs Monate prophylaktisch angewandt, um eine Pneumonie durch Pneumocystis zu verhindern. Der Sulfonamidbestandteil der Kombination (Sulfamethoxazol) wird hauptsächlich über zwei Enzymsysteme metabolisiert: zunächst erfolgt eine Umwandlung durch das Cytochrom 2C9 (CYP2C9) in das Hydroxylamin, anschließend wird dieser Metabolit durch die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) in ein N-Acetoxy-Derivat überführt. Für beide Enzyme ist ein Polymorphismus bekannt, mit einer entsprechenden interindividuellen Variabilität des Metabolismus muss also gerechnet werden. Berichte über Leberfunktionsstörungen bei Patienten mit einem Mangel des NAT2*4 Allels zeigen, dass die Unterschiede im Metabolismus auch klinisch relevant sein können. Da die Datengrundlage unzureichend ist, wurden die Einflüsse der NAT2- und CYP2C9-Polymorphismen auf die Kinetik von Sulfamethoxazol bei 118 Patienten in Japan nach Nierentransplantation untersucht. Alle Patienten erhielten ab Tag 14 nach Transplantation einmal täglich 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim in Form der handelsüblichen Tabletten.

Die 15 Teilnehmer, die auf Grund ihres Genotyps als „langsame Acetylierer“ eingeordnet wurden, wiesen signifikant höhere AUC-Werte von Sulfamethoxazol auf, als diejenigen, welche das Sulfonamid rasch

metabolisierten (766 ± 432 vs. 537 ± 257 mg / l x h). Ein ähnlicher Zusammenhang wurde mit der Kreatinin-Clearance ermittelt. Dagegen konnten keine Unterschiede in Abhängigkeit vom CYP2C9-Genotyp beobachtet werden. Leberfunktionsstörungen in Assoziation mit der langsamen Acetylierung traten bei dieser Patientengruppe nicht auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Patienten, die zu den „langsamen Acetylierern“ gehören, sollten hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen besonders überwacht werden, wenn sie mit Cotrimoxazol (Trimethoprim plus Sulfamethoxazol; diverse Warenzeichen) behandelt werden. Da auch CYP2C9 am Stoffwechsel beteiligt ist, muss mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen auch gerechnet werden, wenn Hemmstoffe dieses Cytochroms gleichzeitig gegeben werden. Allerdings scheint das Risiko bei einer Dosierung von 400 mg Sulfamethoxazol gering zu sein. Über den Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und unerwünschten Wirkungen des Sulfonamids ist bisher wenig bekannt.

KAGAYA, H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 825-829

Rezidivierende Hautinfektionen durch caMRSA – Dekolonisation sinnvoll?

Patienten mit ambulant erworbenen (community acquired) Hautinfektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (caMRSA) erleiden häufig Rückfälle nach einer erfolgreichen Behandlung. Die Möglichkeiten einer Dekolonisation der betroffenen Patienten sind oft diskutiert worden, klinische Studien liegen hierzu allerdings nicht vor. In einem infektiologischen Zentrum in Kalifornien wurden insgesamt 31 Patienten entsprechend behandelt und sechs Monate lang nachverfolgt. Alle Teilnehmer in dieser kleinen, prospektiven Auswertung hatten mindestens zwei rezidivierende MRSA-Infektionen in den sechs Monaten vor Beginn der Studie, das Maximum wird mit dreißig Infektionen angegeben. Sie erhielten zehn Tage lang oral ein Antibiotikum, wie Doxycyclin (diverse Warenzeichen) oder Minocyclin (diverse Warenzeichen) oder Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen). Zusätzlich wurde als lokale Maßnahme Mupirocin (TURIXIN) Nasensalbe verabreicht und es erfolgten Ganzkörperwaschungen mit einer 3%igen Hexachlorophen-haltigen Lösung. In dem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach Beginn der Intervention sank die Infektionsrate deutlich von zuvor 0,84 pro Monat auf 0,03 pro Monat.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Angesichts der deutlichen und statistisch signifikanten Reduktion der Infektionsrate halten die Autoren die Ergebnisse für wegweisend hinsichtlich weiterer, kontrollierter Studien mit längerer Beobachtungsdauer. Angesichts der eindeutigen Limitierungen der Studie aufgrund der geringen Zahl der Patienten und der fehlenden Kontrolle, müssen Nutzen und Risiken der verwendeten Maßnahmen jedoch zunächst in umfangreicheren Studien überprüft werden, bevor daraus Empfehlungen abgeleitet werden können.

MILLER, L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:
1084-1086

Linezolid

Linezolid: neue Daten zur Resistenz

Seit dem Jahr 2000 steht Linezolid (ZYVOXID) als ein synthetisches Chemotherapeutikum zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und andere Erreger zur Verfügung. Bei diesen grampositiven Keimen hemmt Linezolid die Proteinbiosynthese durch Blockade der Peptidyltransferasestelle im bakteriellen Ribosom. Gramnegative Bakterien verfügen über Effluxmechanismen, die sehr effektiv verhindern, dass die Substanz wirksame Konzentrationen in der Zelle erreicht. Wegen des speziellen Angriffspunktes in der bakteriellen Proteinbiosynthese wurde bei der Einführung des Arzneimittels die Hoffnung ausgesprochen, dass eine Resistenzentwicklung nicht auftreten sollte. Diese optimistische Einschätzung ist mittlerweile widerlegt. Neben Effluxpumpen, die auch einigen grampositiven Bakterien Resistenz gegen Linezolid verleihen, sind es vor allem verschiedene Modifikationen an der Bindungsstelle des Oxazolidinons am Ribosom, welche Resistenz vermitteln. Die detaillierten Kenntnisse über die Resistenzmechanismen sind vor allem angesichts der fortschreitenden Entwicklung von neuen Oxazolidinonen von Interesse. Da die Entwicklung neuer Antibiotikagruppen praktisch nicht mehr erfolgt, wird versucht, durch Optimierung der bekannten Strukturen, der Resistenzentwicklung zu begegnen.

Die Peptidyltransferasestelle befindet sich in der Mitte der 50S-Untereinheit des Ribosoms, wo es zwischen der Peptidyl-tRNA und der Aminoacyltransfer-tRNA zum Peptidtransfer kommt. Erst 2008 konnte

die exakte Bindungsstelle bestätigt werden. Demnach bindet Linezolid an die A-Position der Peptidyltransferasestelle, welche ausschließlich aus RNA besteht. Linezolid tritt mit zahlreichen benachbarten 23S rRNA-Nukleotiden in Wechselwirkung. Die Bindungsstelle zeigt zum Teil Übereinstimmung mit dem Bindungsort anderer Antibiotika, wie Chloramphenicol (in Deutschland nicht im Handel) oder Clindamycin (SOBELIN u.a.). Die detaillierten Kenntnisse haben dazu geführt, dass zum Beispiel mit Radezolid und Tedizolid gezielt modifizierte Derivate entwickelt wurden, deren Bindung auch bei resistenten Mutanten erfolgen kann.

Resistenz durch Mutation in der 23S rRNA

Da der Bindungsort von Linezolid an der Peptidyltransferasestelle ausschließlich aus rRNA besteht, waren relativ lange nur solche resistenten Stämme bekannt, die auf einer Mutation in der 23S rRNA beruhten. Interessanterweise korreliert das Ausmaß der Resistenz nicht direkt mit dem Abstand zwischen dem veränderten Nukleotid und dem Wirkstoff – auch Veränderungen von Nukleotiden, die nicht direkt mit Linezolid in Wechselwirkung treten, können eine deutliche Resistenz verursachen. Zu dieser Art gehört der Austausch der Base Guanin gegen Uracil in Position 2576 in der 23S rRNA (G2576U), welche am häufigsten bei klinischen Isolaten nachgewiesen werden kann. Diese Mutation wurde in Staphylokokken und Enterokokken gefunden. In den meisten Untersuchungen konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dieser Mutation und der Notwendigkeit für eine längere Behandlung mit Linezolid oder einem hohen Linezolidgebrauch in dem betreffenden Krankenhaus festgestellt werden, was die Bedeutung eines zurückhaltenden Gebrauchs des Arzneimittels unterstreicht. Bei fehlendem Selektionsdruck durch Linezolid war in den meisten Studien die Mutation – und damit die Resistenz – reversibel.

Resistenz durch Veränderung ribosomaler Proteine

Neben den Veränderungen der ribosomalen RNA können auch Abwandlungen in ribosomalen Proteinen zur Resistenz gegen Linezolid beitragen. Dies wurde für die beiden Proteine L3 und L4 gezeigt, wobei die meisten und besseren Informationen über Veränderungen im Protein L3 vorliegen. Dieses Protein ist überwiegend auf der Oberfläche der 50S-Untereinheit positioniert, aber es gibt auch eine Verbindung zur Peptidyltransferasestelle. In mehreren Studien wurde in den vergangenen zwei Jahren ein verändertes L3-Protein mit einer Linezolid-Resistenz bei Staphylokokken in Ver-

bindung gebracht. Die Berichte stammen aus den USA, Mexiko, Italien und anderen Ländern. In vielen Fällen waren die Veränderungen im Protein mit Veränderungen der rRNA assoziiert oder die Erreger wiesen auch das *cfr*-Gen auf, welches zu einer Methylierung der RNA führt.

Resistenz durch Methylierung der rRNA (*cfr*)

Eine Methylierung der rRNA in der Nähe der Bindungsstelle von Antibiotika ist als ein grundsätzlicher Resistenzmechanismus seit langem bekannt. Das Multiresistenzgen *cfr* kodiert eine rRNA Transferase, die zu einer Methylierung am C8 des Adenins in der 23S rRNA in Position 2503 führt (A2503). Bei diesem Mechanismus handelt es sich um die einzige bisher bekannte übertragbare Form der Linezolid-Resistenz. Durch die Methylierung erlangt das Bakterium Resistenz gegen fünf verschiedene Klassen von Antibiotika, die an verschiedenen, aber überlappenden Orten der Peptidyltransferasestelle binden. Diese Resistenz ist als PhLOPS_A bekannt, weil sie sich auf die Antibiotikagruppen der Phenicol-, Lincosamide, Oxazolidinone, Pleuromutiline und Streptogramin A erstreckt. Zusätzlich sind einige Makrolide, wie Spiramycin (ROVAMYCIN u.a.), betroffen.

Das *cfr*-Gen ist ursprünglich auf Multiresistenzplasmiden entdeckt worden, die bei der Untersuchung einer Florfenicol-Resistenz bei Staphylokokken in Proben tierischer Herkunft isoliert worden waren. Der erste *cfr*-positive MRSA-Stamm aus klinischem Material wurde 2005 isoliert. Bei diesem Bakterium war das Gen auf dem Chromosom zusammen mit dem *ermB*-Gen in einem Transposon lokalisiert. Die Bedeutung dieses Erregertyps besteht darin, dass zwei rRNA-Methyltransferase-Gene auf dem gleichen Operon lokalisiert sind und ihre Koexpression dem Erreger Resistenz gegen alle therapeutisch relevanten Antibiotika verleiht, welche die Proteinbiosynthese durch Angriff an der 50S-Untereinheit inhibieren. Aus klinischem Material isolierte *cfr*-positive Staphylokokken wurden in den vergangenen Jahren in verschiedenen Ländern beschrieben. In einigen Berichten wurde ein Zusammenhang mit vorheriger Linezolidtherapie bzw. häufigem Einsatz des Arzneimittels dokumentiert. Die Präsenz des *cfr*-Gens auf mobilen genetischen Elementen, wie Plasmiden und Transposomen, und ihr Nachweis in verschiedenen Regionen der Welt weist mit großer Deutlichkeit darauf hin, dass es sich in der mikrobiellen Welt ausbreiten kann und mit pathogenen Bakterien verbreitet wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das Oxazolidinon Linezolid (ZYVOXID)

wird seit dem Jahr 2000 therapeutisch verwendet. Seitdem sind diverse Mechanismen beschrieben worden, über welche Erreger Linezolid-Resistenz erwerben können. Sie alle betreffen überwiegend den Angriffsort des Arzneistoffes an der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Es können Mutationen in der rRNA auftreten, die ribosomalen Proteine L3 und L4 können modifiziert sein oder die rRNA kann durch Methylierung blockiert sein. Die Ausbreitung der Resistenzeigenschaften, z. B. durch das cfr-Gen, welches die Methylierung der rRNA verursacht, durch mobile genetische Elemente ist besorgniserregend. Ein positiver Aspekt betrifft die Tatsache, dass es bei zunehmender Detaillkenntnis der Zusammenhänge möglich ist, gezielt optimierte Derivate zu synthetisieren, bei denen die jetzt bekannten Resistenzmechanismen ohne Wirkung bleiben. Dies setzt allerdings voraus, dass es weiterhin pharmazeutische Hersteller gibt, die überhaupt bereit sind, den schwierigen und unter ökonomischen Aspekten wenig attraktiven Weg der Entwicklung neuer Antibiotika zu beschreiten.

LONG, K.S., VESTER, B.
Antimicrob Agent Chemother 2012; 56: 603-612

Rhinosinusitis

Akute Rhinosinusitis: Antibiotika sinnvoll?

Die akute Rhinosinusitis ist eine häufige Erkrankung zumeist des jugendlichen Erwachsenenalters und verbunden mit erheblicher Morbidität, Arbeitszeitverlust und auch beträchtlichen Behandlungskosten. In den westlichen Industrieländern werden 20-25 % der ambulanten Antibiotikaverschreibungen bei dieser Erkrankung vorgenommen. Die Studienlage bezüglich eines positiven Stellenwertes einer antibiotischen Therapie ist kontrovers. Die internationalen Empfehlungen halten eine antibiotische Therapie nur dann für indiziert, wenn das akute Krankheitsbild sieben Tage und länger anhält und mittelschwere bis schwere Symptome vom Patienten angegeben werden.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie vom November 2006 bis Mai 2009 in zehn Allgemeinpraxen in St. Louis (USA) wurde unter Praxisbedingungen erneut die Effektivität einer Amoxicillin-Therapie bei diesem Krankheitsbild analysiert. Insgesamt 166 Patienten wurden prospektiv randomisiert, von denen 85 Amoxicillin (diverse Handelsnamen) in einer Dosis von dreimal 500 mg über zehn Tage erhiel-

ten, die Placebo-Gruppe wurde mit gleichartig schmeckenden und aussehenden Präparaten versorgt. Zusätzlich wurde eine unspezifische Therapie mit Paracetamol, Guaifenesin zur Sekretolyse sowie eine lokale Behandlung mit Antikongestiva sowie Kochsalzspray vorgenommen. Ein Fragebogen mit spezieller Orientierung auf die Symptome allgemeiner und spezieller Art der Rhinosinusitis wurde von den Patienten täglich ausgefüllt und galt als wesentlicher Bewertungsmaßstab. Als klinische Bewertungszeitpunkte wurden die Tage 3, 7 und 10 festgelegt.

Zu Beginn der Behandlung klagten alle Patienten über purulentes nasales Sekret sowie Schmerzen oder Druckgefühle über den Nebenhöhlen. 143 Patienten (88 %) wiesen Symptome über sieben und mehr Tage auf; 23 Patienten (14 %) klagten über Rhinosinusitis-Symptome, die sich innerhalb von sieben Tagen zunächst nach einer kurzzeitigen Verbesserung deutlich verschlechtert hatten. 23 Studienpatienten (11 in der Amoxicillin-Gruppe und 12 in der Kontrollgruppe) beendeten die Tabletteneinnahme nicht studiengerecht aus unterschiedlichen Gründen. Hinsichtlich der Studienergebnisse ergaben sich zum Tag drei keine Unterschiede hinsichtlich der verbesserten Symptome in beiden Behandlungsgruppen. Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch zum Studientag zehn und nur am Tag sieben wies eine Mehrzahl der Patienten (74 %) in der Amoxicillin-Gruppe im Vergleich zu 56 % in der Kontrollgruppe eine verbesserte Symptomatik auf. Weitere Risiko- und Subgruppen-Analysen ergaben ebenfalls keine therapeutischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Unverträglichkeitsreaktionen waren vorwiegend Kopfschmerzen und Müdigkeit, die jedoch in beiden Gruppen zahlenmäßig gleich verteilt waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen) in einer Dosis von 1500 mg täglich war unter Praxisbedingungen in einer Doppelblindstudie zum Studientag drei nach Beginn der Behandlung bei einer purulenten Rhinosinusitis nicht besser wirksam als Placebo. Hinzuweisen ist darauf, dass Patienten mit infektiösen Komplikationen der Sinusitis nicht in die Studie eingeschlossen wurden. In einer Zeit der zunehmenden Resistenz von führenden bakteriellen Erregern von Atemwegsinfektionen sollte diese Studie erneut Anlass sein, Antibiotika bei der akuten eitrigen Rhinosinusitis möglichst zurückhaltend einzusetzen.

GARBUTT, J.M. et al.
JAMA 2012; 307: 685-692

Chronische Rhinosinusitis – Antibiotika selten indiziert

Die chronische Rhinosinusitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und stellt in den westlichen Industrieländern eine beträchtliche Belastung des Gesundheitssystems dar. Die Definition dieses Krankheitsbildes in der Mehrzahl der Leitlinien beruht auf subjektiven Symptomen des Patienten sowie klinischen und objektiven Befunden. Eine chronische Rhinosinusitis wird dementsprechend definiert, sobald für 12 Wochen und länger mindestens zwei der vier Symptome (mukopurulentes Sekret, nasale Obstruktion, Schmerzen oder Druckgefühle im Sinusbereich und/oder verminderter Geruchssinn) existieren. Die objektiven Befunde einer nasalen Inflammation sollten ebenfalls vorhanden sein in Form eines purulenten Sekretes oder Ödems im mittleren Nasengang, Polypen in der Nasenhöhle und/oder radiologischer Nachweis einer Inflammation in den paranasalen Sinus.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus einer otolaryngologischen Abteilung der Universitätsklinik Pittsburgh (USA) wurden insgesamt 125 konsekutive Patienten mit den Symptomen einer chronischen Rhinosinusitis vom September 2007 bis Februar 2008 eingeschlossen. Sämtliche Patienten wiesen die in der Definition erwähnten Symptome über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen auf. Alle Patienten erhielten ein Computertomogramm der Nasennebenhöhlen und es zeigte sich, dass 75 Patienten einen positiven CT-Befund für eine Sinusitis aufwiesen im Vergleich zu 50 Patienten mit negativem Computertomogramm. Die Patientengruppe mit positivem CT hatte ein höheres mittleres Lebensalter von 51 Jahren gegenüber der Vergleichsgruppe mit 45 Jahren. 43 Patienten der Gesamtgruppe von 125 hatten eine vorangehende Sinusoperation. Ein verminderter Geruchssinn war signifikant häufiger bei den 75 Patienten mit positivem CT (79,2 % versus 48,7 %). Paradoxerweise fanden sich Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Druckschmerzen im Gesicht signifikant häufiger bei der Patientengruppe mit negativem Computertomogramm. Bei allen Patienten wurde eine nasale Endoskopie durchgeführt, nur bei 18 Patienten in der Gruppe mit positivem CT wurde eine mukopurulente Sekretion nachgewiesen. Die bakteriologischen Ergebnisse zeigten nur bei fünf Patienten die typischen Erreger der akuten bakteriellen Sinusitis (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catharralis*, *S. pyogenes*). In beiden Gruppen der Patienten mit positivem oder negativem CT-Befund wurde in 80 % angegeben, dass eine antibiotische Therapie im Jahr vor der aktuellen Untersuchung zu einer verbesserten Symptomatik geführt hätte.

In einem Kommentar zu der Publikation aus Pittsburgh wird darauf hingewiesen, dass bei 50 % der Patienten mit einem positiven CT Polypen nachgewiesen wurden im Vergleich zu nur 10 % bei den Patienten mit einem negativen entzündlichen CT-Befund. Polypen sind häufig ätiologisch bei der Ausbildung einer chronischen Sinusitis beteiligt und sollten medikamentös oder chirurgisch verkleinert bzw. entfernt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN UND DES KOMMENTATORS: Die Diagnose einer chronischen Rhinosinusitis sollte nicht auf der Basis von subjektiven Symptomen gestellt werden, sondern nur auf der Basis von endoskopischen oder radiologisch eindeutigen Befunden. Nur wenige Patienten mit positivem CT-Befund weisen eine mukopurulente Sekretion auf, die als Einziges eine Indikation für eine antibiotische Therapie bedeuten könnte.

FERGUSON, B.J. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 62-68

MATTILA, P.S.
Clin Infect Dis 2012; 54: 69-70

Optimierte Antibiotika-Therapie

Optimierte Colistin-Dosierung erhöht Nephrotoxizität

Colistin, ein Polymyxin-Derivat, wird zunehmend bei schweren Infektionen verursacht durch multiresistente Erreger wie *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae eingesetzt. Europäische Studien berichten in den letzten Jahren über ein nephrotoxisches Risiko von 10 % bis 30 %, einer Rate, die deutlich niedriger ist als die historisch bekannten Daten. Eine Erklärung hierfür könnte die relativ niedrige Dosis von ein bis neun Millionen internationalen Einheiten täglich sein, was etwa 30-270 mg der Colistinbase entspricht. In den USA beträgt hingegen die Standarddosierung für Colistin 5 mg pro kg Körpergewicht täglich, was bei einem 70 kg schweren Patienten mindestens zu 350 mg Colistinbase täglich führt.

In einer retrospektiven Kohorten-Studie im Universitätsklinikum Detroit wurden die Daten von 126 Patienten mit einer Colistin-Therapie im Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2009 analysiert.¹ Bezüglich der Nephrotoxizität wurden die sogenannten RIFEL-Kriterien angewandt, die sich international zunehmend als sehr brauchbare nephrotoxische Stadieneinteilung

bewährt haben.² Unter den 126 erfassten Patienten entwickelten 54 (43 %) eine nephrotoxische Reaktion; das Ausmaß bezüglich des Schweregrades auf der Basis der RIFEL-Kriterien war gleichmäßig verteilt, keiner der Patienten hatte eine langanhaltende Nierenfunktionseinschränkung oder benötigte eine Dialysebehandlung. Das mittlere Lebensalter der Patientengruppe betrug knapp 60 Jahre und unterschied sich nicht zwischen der Gruppe mit einer nephrotoxischen Reaktion im Vergleich zu den nicht reagierenden Patienten. Die einzigen Risikofaktoren, eine Nephrotoxizität signifikant häufiger zu entwickeln, waren Diabetes mellitus und die gleichzeitige Behandlung mit mindestens drei oder mehr potenziell nephrotoxischen Medikamenten wie z.B. Aminoglykosiden oder Schleifen-Diuretika. Allerdings war auch die Gabe von Rifampicin (diverse Warenzeichen) mit einer vermehrten nephrotoxischen Reaktion verbunden.

Als wichtigster Faktor stellte sich jedoch eine signifikant höhere Dosis des Colistins heraus; die Patienten mit einer nephrotoxischen Reaktion erhielten im Mittel 5,3 mg /kg Colistin pro Tag versus 3,95 mg /kg täglich in der Kontrollgruppe. Bis zu einer Dosierung von 4,9 mg/kg des idealen Körpergewichtes wurden nur relativ wenig nephrotoxische Reaktionen registriert mit einem signifikanten Anstieg bei der Wahl von Dosierungen mit 5 mg pro kg und höher. Die 30 Tage-Letalität unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen und betrug 37 % in der Gruppe mit einer nephrotoxischen Reaktion und 30 % in der Kontrollgruppe. Die relativ hohen Letalitätsraten sind durch die schweren Grunderkrankungen der Patienten zu erklären, 75 % wurden intensivmedizinisch behandelt, 62 % wurden beatmet und 80 % litten an einer septischen Infektion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Kohortenstudie trat bei 54 (43 %) von 126 Patienten eine nephrotoxische Reaktion unter der Therapie mit Colistin (in Deutschland nicht im Handel) auf. Insbesondere bei Dosierungen von > 5 mg /kg idealem Körpergewicht, berechnet als Colistinbase, wurden deutlich erhöhte nephrotoxische Reaktionen beobachtet. Es ist unklar, ob diese hohen Dosierungen zur Effektivität der antimikrobiellen Therapie benötigt werden; weitere prospektive klinische Studien einschließlich pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Analysen sollten diese offenen Fragen klären.

1. POGUE, J.M. et al.
Clin Infect Dis 2011; 53: 879-884

2. KELLUM, J.A. et al.
Nephron Clin Pract 2008; 109: 182-187

Herpes genitalis

Rezidivierende genitale Herpesinfektionen – hochdosierte Virustatika wirksam?

Infektionen mit Herpes simplex Virustyp 2 (HSV-2) stellen eine globale Epidemie dar und neigen zu erheblichen und häufigen Rezidiven. Trotz des vermehrten Einsatzes von antiviral wirksamen Substanzen in den letzten 20 Jahren ist es zu keiner Änderung der Prävalenz und der Komplikationen derartiger Infektionen gekommen. Es ist bekannt, dass HSV sehr häufig von den Schleimhäuten produziert werden und 50 % dieser Reaktivierungen weniger als 12 Stunden dauern. Die Mehrzahl dieser Virusproduktionen wird vom Immunsystem kontrolliert und führt nicht immer zu einer klinischen Symptomatik. Eine kontinuierliche prophylaktische Gabe von antiviralen Substanzen in der üblichen Dosis reduzierte allerdings nur die Hälfte der sexuellen Übertragung. In der vorliegenden Studie aus Seattle (USA) wurde analysiert, ob eine hohe Dosis der beiden führenden Herpes-Therapeutika, Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) und Valaciclovir (VALTREX u.a.), die häufigen kurzzeitigen Virussekretionen verhindern können. In drei getrennten, offenen Überkreuzstudien erhielten 113 Studienteilnehmer, von denen 90 letztlich für den primären Endpunkt auswertbar waren, drei unterschiedliche Therapieregime. Das erste Studiendesign bestand aus zweimal täglich 400 mg Aciclovir als Standarddosis gegenüber einer Nichtbehandlung, das zweite Regime beinhaltete Valaciclovir einmal täglich 500 mg (Standarddosis) gegen dreimal 800 mg Aciclovir (Hochdosis) und die dritte Therapieperiode bestand aus der Standarddosierung Valaciclovir (500 mg täglich) gegen Valaciclovir dreimal 1 g täglich (Hochdosis). Die Zuordnung der Probanden zu den einzelnen Therapiesequenzen erfolgte randomisiert. Das mediane Alter der Probanden betrug 43 Jahre, 49 (54 %) waren Frauen, 56 % waren HSV-2-seropositiv und 43 % waren sowohl gegen HSV-1 wie auch HSV-2-seropositiv. Die mediane Dauer der HSV-2-Infektion bei den Probanden betrug 7,6 Jahre. Die Studienteilnehmer mussten täglich vier Genitalabstriche vornehmen, so dass insgesamt in der Studie 23.605 Abstriche untersucht werden konnten. Der Nachweis von HSV erfolgte mittels quantifizierter und validierter Real-Time-PCR.

Bei den 23 Probanden ohne Medikation wurde in 18 % HSV nachgewiesen. Die Standarddosierungen von Aciclovir und Valaciclovir reduzierten die positiven Befunde auf unter 5 %, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der

Virusnachweise zwischen einer Standarddosierung und einer Hochdosierung der beiden Arzneimittel. Die gleiche Aussage galt auch für die Dauer der Virussekretion, die signifikant länger war bei den Probanden ohne Medikation, aber keine Unterschiede zeigten zwischen einer Hochdosis und Normaldosis der eingesetzten Substanzen. 80 % der nachgewiesenen Episoden mit vermehrter Virusproduktion verliefen subklinisch ohne entsprechende Symptome. Die Verträglichkeit der beiden eingesetzten Medikamente war mit Ausnahme von Kopfschmerzen bei einem Drittel der Patienten mit der Hochdosis Valaciclovir unproblematisch.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Weder eine Standard- noch eine Hochdosierung von Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) und Valaciclovir (VALTRESX u.a.) verhindern bei chronisch Herpes-infizierten Patienten subklinische Virusproduktionsphasen. Auch unter der hohen Dosis mit dreimal täglich 1 g Valaciclovir wurden Durchbruchphasen beobachtet in einer Häufigkeit von 15 bis 20 Episoden jährlich. Diese Daten weisen darauf hin, dass wirksamere antivirale Substanzen notwendig sind, um chronische genitale Herpesinfektionen erfolgreicher zu behandeln.

JOHNSTON, CH. et al.
Lancet 2012; 379: 641-647

Pharmakokinetik

Bioverfügbarkeit von oralem Moxifloxacin nach gastral Bypass-Operation

Basierend auf Mitteilungen der WHO aus dem Jahre 2008 gibt es weltweit 1,5 Milliarden Erwachsene mit Übergewicht und weitere 500 Millionen mit pathologischen Gewichtsbeeinträchtigungen. Veränderungen des Lebensstils sollte die erste therapeutische Maßnahme darstellen, jedoch haben auch chirurgische Interventionen wie ein gastral Bypass in den letzten Jahren vermehrt an Bedeutung gewonnen. Ein derartiger Eingriff - (Roux-en-Y) gastral Bypass - verbindet den Magen mit dem Jejunum und umgeht Großteile des Magens sowie das Duodenum und die proximalen 50 cm des Jejunums. Wieweit sich hieraus Veränderungen hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Medikamenten ergeben, ist bisher wenig untersucht worden. Insbesondere bei Antibiotika ist es jedoch notwendig, ausreichende Serumkonzentrationen für eine wirksame antibakterielle Therapie zu gewährleisten. In einer randomisierten Überkreuzstudie wurden 12 gesunde Probanden (acht Frau-

en, vier Männer, Lebensalter zwischen 25 bis 57 Jahren) untersucht, die vor mindestens sechs Monaten einen gastral Bypass erhalten hatten. Alle Probanden hatten ein stabiles Körpergewicht in den letzten drei Monaten erreicht mit einem BMI zwischen 23 bis 38 kg pro m². Alle 12 Probanden erhielten in randomisierter Überkreuzanordnung 400 mg Moxifloxacin (AVALOX u.a.) entweder oral oder intravenös (als einstündige Infusion). Venöse Blutproben wurden kontinuierlich über 72 Stunden nach der Antibiotikagabe gesammelt und mittels eines validierten HPLC-Assays wurden die Moxifloxacin-Plasmaspiegel gemessen. Nach der oralen Verabreichung ergaben sich maximale Moxifloxacin-Plasmakonzentrationen von $3,38 \pm 1,41$ mg/l nach im Mittel 1,75 Stunden. Die entsprechenden Werte nach intravenöser Gabe lagen bei $4,53 \pm 1,43$ mg/l nach im Mittel 1,03 Stunden. Die mittleren Flächen unter den Plasmakonzentrationskurven betragen $46,2 \pm 1,4$ mg x h/l nach oraler Gabe und $52,3 \pm 1,3$ mg x h/l nach intravenöser Gabe. Die hieraus zu berechnende mittlere absolute Bioverfügbarkeit der oralen Moxifloxacin-Dosis lag bei 88,3 %. Bei einem Vergleich, der bei diesen Patienten gefundenen Daten mit früheren Ergebnissen von Magen-gesunden Probanden, zeigten sich höhere AUC- und auch C_{max}-Werte bei den Magen-operierten Versuchspersonen. Dieses wurde zum einen mit den überwiegend weiblichen Probanden mit gastral Bypass-Operation erklärt, da Frauen auch in anderen Studien höhere Moxifloxacin-Konzentrationen aufwiesen. Zum anderen postulieren die Autoren eine erhöhte enterohepatische Rezirkulation des Moxifloxacin unter den Bedingungen des gastral Bypasses.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine gastrale Bypass-Operation verändert die pharmakokinetischen Daten für eine orale oder intravenöse Gabe der üblichen Standarddosis (400 mg) von Moxifloxacin (AVALOX) nicht; es werden eher günstigere Maximalkonzentrationen und Flächen unter den Plasmakonzentrationskurven gemessen. Eine Änderung der üblichen Dosierungen ist bei diesen Patienten daher nicht notwendig.

DE SMET, J. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 226-229

HIV

Zeitlicher Verlauf der CD4-Zellzahlen bei HIV-Infizierten

Etwa 5 Millionen Menschen erhalten weltweit zurzeit eine antiretrovirale Therapie, weitere 9 Millionen Menschen sind mit HIV

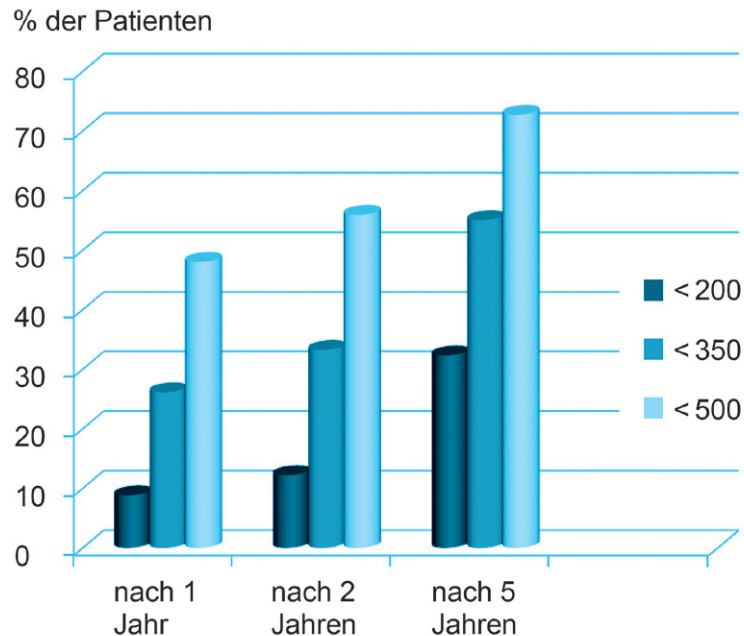
infiziert, werden aber noch nicht behandelt. Der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns wird seit Jahrzehnten diskutiert, in den vergangenen Jahren hat sich ein Trend zu einem relativ frühen Behandlungsbeginn ergeben. Ein wichtiger Laborparameter ist dabei die Anzahl der CD4-positiven Zellen im peripheren Blut. Die Empfehlungen in verschiedenen Ländern sehen heute meist einen Therapiebeginn bei CD4-positiven Zellen von weniger als 350 oder weniger als 500 / µl Blut vor (vgl. ZCT 2009;30: 11-14). Da Änderungen der Empfehlungen unmittelbar zu einer deutlichen Zunahme der zu behandelnden Patienten führen, was wiederum mit erheblichen finanziellen Aufwendungen durch Krankenkassen und Versicherungen verbunden ist, sind Daten über den zeitlichen Verlauf der Anzahl der CD4-positiven Zellen im Blut nach der Infektion bzw. Serokonversion von großem Interesse.

Aus einer großen Gruppe überwiegend europäischer Patienten (n=20.4530) wurden die Daten von insgesamt 18.495 Erwachsenen ausgewertet. Ziel war es, den Zeitraum zwischen der Serokonversion und dem Erreichen von einem der drei Schwellenwerte CD4-positiver Zellen in Höhe von 200, 350 oder 500 µl/Blut zu analysieren. Da der exakte Zeitpunkt der Serokonversion in den meisten Fällen nicht zu ermitteln war, wurde in 89 % der Patienten der mittlere Zeitpunkt zwischen dem letzten negativen und dem ersten positiven HIV-Nachweis gewählt. Die Mehrheit der Patienten war männlich (78 %), Serokonversion wurde überwiegend im Alter von 30 Jahren festgestellt (Medianwert). Informationen über den Virussubtyp lagen bei etwa 3000 Patienten vor, von diesen waren mehr als 90 % mit dem Subtyp B infiziert.

Die Zeiten zwischen der Serokonversion und dem Erreichen der zuvor genannten Schwellenwerte betrug etwa acht Jahre, vier Jahre und ein Jahr. Aus der Abbildung (S. 19) lässt sich ablesen, wie viel Prozent der Patienten mit CD4-Zellzahlen unterhalb 200, 350 oder 500 Zellen/µl Blut 1, 2, oder 5 Jahre nach Serokonversion zu erwarten sind. Erstaunlicherweise ist die Variabilität relativ gering. So wurde zum Beispiel berechnet, dass bei 55,9 % der Patienten nach zwei Jahren ein Schwellenwert von 500 CD4-positiven Zellen /µl Blut erreicht sein wird - das 95 %-Konfidenzintervall wurde mit 55,5 bis 57,2 % berechnet. Aus den Daten lässt sich abschätzen, dass etwa jeder 2. Infizierte innerhalb eines Jahres nach Serokonversion behandelt werden muss, wenn Empfehlungen zugrunde gelegt werden, die einen Schwellenwert von 500 CD4-positiven Zellen /µl Blut berücksichtigen. Geht man von den niedrigeren Werten aus ist es nur etwa jeder dritte (350 Zellen/µl) bzw. jeder zehnte (200 Zellen/µl).

Anteil der Patienten mit CD4-Zellzahlen unterhalb 200, 350 oder 500 Zellen / μ l Blut

1, 2, oder 5 Jahre nach Serokonversion



mod. nach Lodi, S. et al.; Clin Inf Dis 2011; 53: 817-825

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit dieser umfangreichen Auswertung von Patientendaten zum zeitlichen Verlauf der HIV-Infektion, wurden unter Verwendung der CD4-Zellzahlen wichtige Grundlagen geschaffen, die es erlauben, die Auswirkungen von Änderungen bei den Therapieempfehlungen besser abzuschätzen.

LODI, S. et al.,
Clin Inf Dis 2011; 53: 817-825

FDA-Warnhinweise

1. Interaktionen: Boceprevir und Protease-Inhibitoren

Die nordamerikanische Food- and Drug Administration (FDA) informierte Anfang Februar 2012 darüber, dass bei gemeinsamer Einnahme des Hepatitis-C-Virus-Protease-Inhibitors Boceprevir (VICTRELIS) und bestimmten Ritonavir-geboosterten Anti-HIV-Protease-Inhibitoren (Atazanavir, Lopinavir, Darunavir) Interaktionen mit Wirkungseinschränkungen dieser Medikamente

auftreten können. Diese Warnung beruht auf einer Interaktionsstudie an 39 gesunden Probanden, die gemeinsam Boceprevir mit Ritonavir in Kombination mit Atazanavir (REYATAZ), Darunavir (PREZISTA) oder mit Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) erhalten hatten. Boceprevir verminderte die mittleren Talkonzentrationen von Ritonavir-geboostertem Atazanavir, Lopinavir und Darunavir um 49 %, 43 % und 59 %. Eine mittlere Reduktion zwischen 34 und 44 % wurde für die Fläche unter der Kurve (AUC) und um 25 bis 36 % für die Spitzenkonzentrationen bei den untersuchten Protease-Inhibitoren beobachtet. Eine gemeinsame Gabe von Ritonavir geboostertem Atazanavir mit Boceprevir veränderte nicht die Pharmakokinetik von Boceprevir, aber die gemeinsame Einnahme von Boceprevir mit Lopinavir/Ritonavir oder Ritonavir geboostertem Darunavir verminderte die AUC von Boceprevir um 45 bzw. 32 %. Empfehlung der FDA: Patienten unter einer kombinierten Behandlung ihrer HIV- und chronischen Hepatitis-C-Infektion mit Boceprevir (VICTRELIS) und Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitoren sollten von ihren Ärzten sorgfältig bezüglich eines mangelnden Therapieerfolges überwacht werden.

2. Protonenpumpenhemmer und vermehrt C. difficile-Infektionen

Ebenfalls im Februar 2012 informierte die FDA die Öffentlichkeit, dass Protonenpumpenhemmer (PPIs) vermehrt assoziiert sein können mit Clostridium difficile-induzierten Durchfällen (CDAD). Bei Patienten unter einer fortlaufenden Behandlung mit PPIs und einer anhaltenden Durchfallserkrankung sollte die Diagnose einer CDAD erwogen werden. Die typischen Symptome einer CDAD sind wässriger Stuhl, abdominale Schmerzen und Fieber, woraus sich auch ernstere intestinale Komplikationen entwickeln können.

Wieweit auch andere Magen-Therapeutika, wie Histamin-H₂-Rezeptorblocker, ein höheres Risiko für eine CDAD aufweisen, ist z.Zt. noch unklar.

Empfehlung der FDA: Patienten sollten bei einer Behandlung mit PPIs die niedrigste Dosis erhalten und einen möglichst kurzen Zeitraum der Einnahme wählen.

Tuberkulose

Therapie der latenten Tuberkulose

Im Jahr 2010 erkrankten fast neun Millionen Menschen weltweit neu an einer Tuberkulose und mehr als zwei Milliarden Menschen sind mit Mycobacterium tuberculosis infiziert. Dieses Reservoir an latenter Tuberkuloseinfektion wird zu Millionen von Tuberkulose-Erkrankungen führen. Die Behandlung einer latenten M. tuberculosis-Infektion ist daher eine bedeutsame Strategie, die Tuberkulose zu kontrollieren und zu eliminieren. Die derzeitige Standardbehandlung der latenten M. tuberculosis-Infektion besteht in einer neunmonatigen Gabe von Isoniazid (ISOZID u.a.) täglich. Alternativen sind die Kombination aus Isoniazid plus Rifampicin (RIFA u.a.) über drei Monate oder eine Rifampicin-Monotherapie über vier Monate in Regionen, wo der Einsatz von Isoniazid nicht empfohlen wird. Derartige Rifampicin-basierte Behandlungen sind allerdings mit einem erhöhten hepatotoxischen Risiko verbunden. Da die neunmonatige Isoniazid-Prophylaxe häufig mit Compliance-Problemen behaftet ist, wurde in einer aktuellen Studie mit der Kombination aus Rifapentin und Isoniazid über drei Monate eine alternative Kombination untersucht.

Rifapentin ist ein Rifamycin-Derivat (in Deutschland nicht im Handel) mit einer langen Eliminations-Halbwertszeit und stärke-

keren Aktivität gegen *M. tuberculosis* als Rifampicin. In dieser offenen randomisierten prospektiven Studie in den USA, Kanada, Brasilien und Spanien erhielten 3.986 auswertbare Patienten die Kombination aus 900 mg Rifapentin einmal wöchentlich in Kombination mit Isoniazid in einer Dosis von 15 bis 25 mg pro kg Körpergewicht (max. 900 mg) ebenfalls einmal wöchentlich im Vergleich zu einer täglichen Isoniazid-Therapie in einer Dosis von 5 bis 15 mg/kg (max. 300 mg) täglich über neun Monate. Sämtliche Patienten hatten einen positiven Tuberkulin-Hauttest. Darunter waren 71 % mit einem engen Kontakt zu einem Patienten mit einer nachgewiesenen manifesten Tuberkulose und 25 % mit einer kurz zuvor nachgewiesenen Konversion des Hauttestes. Die Patienten wurden über 30 Monate beobachtet. In der Intention-to-treat-Analyse entwickelten 0,19 % in der Kombinationsgruppe eine manifeste Tuberkulose und 0,43 % in der Isoniazid-Monotherapiegruppe. Der gleiche, statistisch signifikante Unterschied konnte auch in der per Protokoll-Analyse nachgewiesen werden. 82,1 % der Patienten in der Kombinationsgruppe beendeten die dreimonatige Medikationseinnahme, hingegen nur 69 % in der Isoniazid-Monotherapiegruppe. Ein Abbruch der Studienmedikation wegen Unverträglichkeitsreaktionen erfolgte bei 4,9 % in der Kombinationsgruppe versus 3,7 % im Isoniazid-Arm der Studie, was statistisch signifikant unterschiedlich war. Hepatotoxische Reaktionen waren mit 2,7 % signifikant häufiger unter Isoniazid-Monotherapie versus 0,4 % während der Kombinationsbehandlung. Auf der anderen Seite entwickelten 2,9 % der Patienten in der Kombinationsgruppe Hypersensibilitätsreaktionen im Vergleich zu 0,4 % im Vergleichsarm. Risikofaktoren bei allen Patienten, eine Tuberkulose zu entwickeln, waren Zigaretten-Gebrauch zum Zeitpunkt des Starts der Medikationseinnahme, eine HIV-Infektion und einer niedriger Body-Mass-Index.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine dreimonatige Kombinationstherapie aus Rifapentin (in Deutschland nicht im Handel) plus Isoniazid (ISOZID u.a.) mit einmal wöchentlicher kontrollierter Verabreichung der Medikamente war wirksamer, eine manifeste Tuberkulose zu verhindern, als die Standardtherapie mit täglich Isoniazid über neun Monate. Insbesondere hepatotoxische Reaktionen waren seltener und auch die Compliance-Rate fiel günstiger aus.

STERLING, T.R. et al.
N Engl J Med 2011; 365: 2155-2166

DYE, C.
N Engl J Med 2011; 365: 2230-2231

Epidemiologie

Im Jahr 2010 schätzte die WHO die Zahl der Tb-Neuerkrankungen weltweit auf 8,8 Millionen, davon etwa 1,1 Millionen Todesfälle. Die meisten Erkrankten wurden in Asien (59%) und Afrika (26%) registriert. Nur 5% der Fälle betreffen Europa. In Deutschland wurden dem Robert-Koch Institut (RKI) 4.330 Tuberkulose-Erkrankungen im Jahr 2010 gemeldet, was einer Inzidenz von 5,3 auf 100.000 Einwohner entsprach. 158 Kinder (3,7%) waren an Tbc erkrankt und

insgesamt verstarben 136 Patienten an der Infektion. 78,7% der Erkrankten hatten eine pulmonale Tbc, von denen wiederum 77,0% eine offene Form aufwiesen. Eine Multiresistenz wurde in 1,7% der Fälle registriert, jegliche Resistenz (INH u.a.) in 12,6%. 15,9% der Behandlungen waren nicht erfolgreich.

RKI: Epidemiol Bulletin 2012; 11: 87-92

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.

Abonnement-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!