

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Antibiotika – ohne Zukunft? Die Krise der Antibiotika

Erst 77 Jahre sind seit der Erstbeschreibung eines antibakteriell wirksamen Pharmakons, dem Prontosil, durch Domagk im Jahre 1935 vergangen und 71 Jahre seit der Einführung des Penicillins 1941 in die klinische Praxis durch Chain und Florey auf der Basis der ersten Beobachtungen von Fleming. Aber schon 1945 warnte Alexander Fleming vor einem irrationalen Gebrauch von Antibiotika, da erste Penicillin-resistente Erreger nachgewiesen werden konnten. Inzwischen sind in den letzten 20 Jahren in der Antibiotikatherapie von bakteriellen Infektionen zwei extreme Entwicklungen eingetreten: Auf der einen Seite die bedrohlich ansteigende Resistenz wichtiger Erreger gegenüber den verfügbaren antibiotischen Substanzen und auf der anderen Seite die besorgniserregende Abnahme der Entwicklung neuer Antibiotika.¹ Seit ihrer Einführung haben Antibiotika Millionen von Leben gerettet, jedoch sind sie zu häufig nicht indiziert und suboptimal eingesetzt worden. Antibiotika sind keine üblichen Pharmaka, da sie neben der erwünschten Eradikation des bakteriellen Infektionserregers immer auch auf die körpereigene Bakterienflora einwirken und in dieser zwangsläufig Resistenzen erzeugen. Die weltweite Entwicklung der Resistenzsituation hat die WHO im Jahre 2009 veranlasst zu erklären, dass die bakterielle Resistenz eines der drei bedeutsamsten Gesundheitsprobleme weltweit darstellt; am 7. April 2011 wurde der World Health Day von der WHO unter das Motto „Antimicrobial Resistance: No action today and no cure tomorrow“ gestellt.²

Im Folgenden sollen die derzeitige Resistenzsituation, die Schwierigkeiten der Forschung bei der Entwicklung neuer Antibiotika und Lösungsansätze zur Überwindung des Problems dargestellt werden.

Resistenzsituation

In vielen Bereichen der ambulanten und der klinischen Medizin existieren bakteriel-

Inhalt

1/2012

Übersicht

- Antibiotika – ohne Zukunft? Seite 1-4
- Antibiotikaverbrauch in Europa Seite 4-5

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (49)

- Chlamydia pneumoniae Seite 3

Neueinführung

- Rilpivirin Seite 5-6

C. difficile-Infektionen

- Risikofaktoren für komplizierte Verläufe Seite 6-7
- Prävention von Rezidiven mit Rifaximin Seite 7

Atemwegsinfektionen

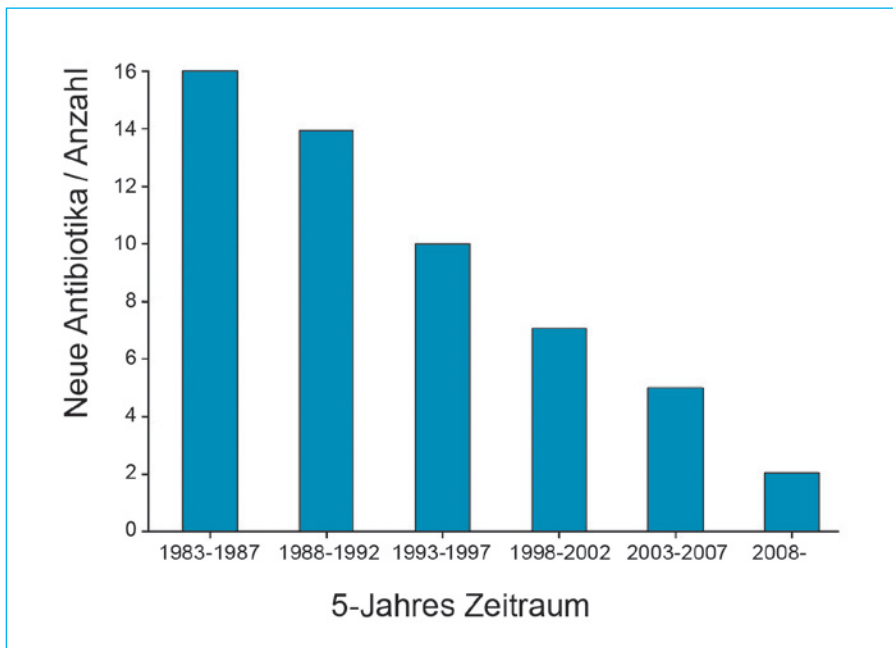
- Neue europäische Leitlinien Seite 7-8
- Health Care assoziierte Pneumonien? Seite 8
- Inhalative Antibiotika bei Beatmungspneumonien Seite 8-9
- Doxycyclin bei Mukoviszidose? Seite 9

Nebenwirkungen

- Nephrotoxizität von Vancomycin Seite 9-10

le Resistenzprobleme. Unter den grampositiven Erregern sind es insbesondere Methicillin-resistente S. aureus-Stämme (MRSA), die in den Kliniken und auch in den Medien besondere Beachtung erhalten haben. Es sind zwar genügend ältere und neuere Substanzen zur Therapie von MRSA-Infektionen verfügbar, allerdings ist es zu einem Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen bei Glykopeptiden gekommen und selbst neuere Antiinfektiva wie Daptomycin (CUBICIN) und das Oxazolidonon Linezolid (ZYVOXID) wiesen schon kurz nach ihrer Einführung Resistenzprobleme auf. MRSA-Infektionen werden zunehmend auch im ambulanten Bereich beobachtet, wobei nicht selten eine MRSA-Übertragung von infizierten bzw. kolonisierten Tieren auf den Menschen beschrieben wird. Infektionen durch Glykopeptid-resistente Enterokokken stellen in vielen Ländern erhebliche therapeutische Probleme dar und

zunehmend werden neue Resistenzmechanismen bei diesen Erregern nachgewiesen. Neue Resistenzmechanismen (z.B. NDM-1) sind auch die Ursache für die erheblichen Probleme bei gramnegativen Erregern sowohl im ambulanten als auch im klinischen Bereich. Gonokokken, die bis vor kurzem noch mit Standardantibiotika zu behandeln waren, werden zunehmend resistent gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen. Zahlreiche Salmonellen-Stämme sind gegenüber vielen Antibiotika resistent, was insbesondere in Entwicklungsländern mit begrenztem Zugang zu neuen Antibiotika zu Problemen führt. Aber auch in den Industrieländern sind im ambulanten Bereich Enterobacteriaceae, wie z.B. E. coli und K. pneumoniae, als häufige Erreger von Harnwegsinfektionen schwieriger zu behandeln, da bis zu 30% dieser Keime gegenüber Fluorchinolonen und Betalaktamantibiotika resistent sind.



modifiziert nach Spellberg, B. The Antibiotic Crisis. Arch Intern Med 2011; 171:1080-1081

Im Hospitalbereich werden Resistenzraten von über 50% bei Enterobacteriaceae aus vielen europäischen Ländern berichtet.³ Auf zahlreichen Intensivstationen werden Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* Spezies, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter* Spezies beobachtet und gelegentlich steht kein wirksames Antibiotikum mehr für die Behandlung dieser Infektionen zur Verfügung. Selbst der Rückgriff auf alte Substanzen wie Colistin (in Deutschland nicht im Handel) ist wegen zunehmender Resistenzen nicht mehr erfolgsversprechend. Die Mehrzahl der genannten Keime ist resistent geworden wegen der Entwicklung von Carbapenemase oder Nukleosiddiphosphatenzymen, wie z.B. Neu-Dehli-Metallobetalaktamase (NDM-1). Die Ausbreitung dieser multiresistenten gramnegativen Erreger sollte als eine zunehmende, bedrohliche und in der Öffentlichkeit viel zu wenig registrierte Pandemie eingeordnet werden.⁴

Auch bei den resistenten gramnegativen Enterobakterien ist ein Teil der Resistenzen auf den Gebrauch von Antibiotika in der Tierzucht zurück zu führen. Hiervon besonders betroffen sind *E. coli* und *Salmonella*-Stämme mit Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Drittgenerationscephalosporinen; der Einsatz von Antibiotika für nicht therapeutische Indikationen im veterinärmedizinischen Bereich sollte möglichst komplett vermieden werden.

Forschungsprobleme bei der Antibiotikaentwicklung

Im Gegensatz zu der beunruhigenden Zunahme von bakteriellen Resistenzen ist es

bei der Zulassung von neuen Antibiotika zu einer dramatischen Abnahme gekommen (siehe Abbildung). So ist in den letzten 10 Jahren keine neue antibiotisch wirksame Substanz für die orale Therapie im ambulanten Bereich von den Zulassungsbehörden registriert worden.

Für ein halbes Jahrhundert von 1935 bis 1985 war die Antwort auf die zunehmende bakterielle Resistenz die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika. Allerdings war dieses so genannte „goldene Zeitalter“ relativ kurz und dauerte von 1945 bis 1965, in der zumeist natürlich produzierte Antibiotika von Streptomyceten und Pilzen gefunden und weiter entwickelt wurden. Seit 1970 sind nur zwei wirklich neue Wirkstoffklassen zugelassen worden: 1. die Oxazolidinone (entdeckt 1978, eingeführt 2000) und 2. die Lipopeptide (entdeckt 1986, eingeführt 2003). Alle anderen neu eingeführten Antibiotika waren Weiterentwicklungen von primär bekannten Antibiotikaklassen, wie z.B. die Fluorchinolone ausgehend von der Nalidixinsäure (nicht mehr im Handel), Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS) ausgehend von Kanamycin (zur systemischen Therapie nicht im Handel) und Glycylcycline als weiterentwickelte Tetracycline. Ursächlich für diese Entwicklung waren mehrere Faktoren. Zum einen das mangelnde Interesse der großen pharmazeutischen Firmen an der Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika, da die Zulassungsbedingungen schwieriger geworden sind, die Lebensdauer von Antibiotika häufig begrenzt ist und Forschungsinvestitionen in Substanzen für chronische Erkrankungen bessere Renditen versprechen. Weiterhin ist es durch Übernahmen in der pharmazeutischen Industrie zu einer Verminderung von großen

forschenden Firmen gekommen; übrig geblieben sind nur noch wenige Firmen mit aktiver Forschung auf dem Gebiet der Antibiotika (Astra-Zeneca, Glaxo, Novartis, Astellas).

Große Hoffnungen in der Forschung wurden seit Anfang der 90er Jahre auf die Genomprojekte und auf das high-throughput screening gesetzt.⁵ So wurden in der Firma GSK in England 300 potenzielle Zielmoleküle im Zeitraum von 1995 bis 2002 mittels Genomanalysen entdeckt und 67 high-throughput screens durchgeführt, jeweils mit 260.000 bis 530.000 unterschiedlichen Molekülen. Letztlich blieb nur eine Substanz übrig mit einem Angriffspunkt an einer Peptid-Deformylase. Andere Firmen erzielten ebenfalls nur enttäuschende Ergebnisse mit der Genomforschung, so dass 20 Jahre nach Beginn dieser Forschungsrichtung kein Antibiotikum bisher den Markt erreicht hat. Die besondere Herausforderung in der Antibiotikaforschung besteht darin, dass selbst bei der Identifikation eines geeigneten Zielmoleküls andere Parameter, wie unzureichende antimikrobielle Aktivität, mangelhafte Penetration in die Bakterienzelle oder auch die schnelle Entfernung aus der Zelle mittels Effluxpumpen eine derartige Substanz ineffektiv machen. Weiterhin ist eine Substanz, die sich nur gegen ein Zielmolekül richtet besonders empfindlich gegenüber Resistenzmutationen, so dass erfahrene Forscher fordern, dass neue Substanzen mehrere Zielmoleküle besetzen sollten.⁶

Sehr viele neue antibakteriell wirksame Substanzen sind daran gescheitert, dass die klassische Forderung von Paul Ehrlich nach „selektiver Toxizität“ nicht erfüllt wurde. Toxische Wirkungen möglicher Kandidaten während der präklinischen oder frühen klinischen Prüfung haben zum Abbruch der Entwicklung geführt.

Ein weiteres Problem in der Entwicklung neuerer wirksamer Substanzen ist die Vorhersage über die Entwicklung der dominierenden Resistenzmechanismen in den nächsten Jahren. So muss bei der Neuentwicklung von wirksamen Betalaktamase-Inhibitoren weitgehend geklärt sein, ob in fünf Jahren Metallo-Carbapenemase oder KPC dominierende Mechanismen bei gramnegativen Erregern sind oder ganz andere Enzyme gebildet werden.

Lösungsansätze

Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten fünf bis zehn Jahren keine neuen wirksamen antibiotischen Substanzen insbesondere gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger zu erwarten sind. Die derzeit verfügbaren Antibiotika müssen dementsprechend so zurückhaltend und rational eingesetzt werden wie irgend

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (49)

Erkrankungen durch Chlamydien (Miyagawanella): *Chlamydia (Chlamydiophila) pneumoniae*, *Simkania negevensis*

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *Cp.pneumoniae* gehört innerhalb der Gattung *Chlamydiophila* zur Familie *Chlamydiaceae*, während *S.negevensis* taxonomisch zur Familie *Simkaniaceae* innerhalb der Ordnung *Chlamydiales* gehört.¹ Beide Arten folgen im Prinzip dem Replikationszyklus von Chlamydien, d.h. intrazelluläre Entwicklung als Retikularkörperchen, extrazelluläres Vorkommen als Elementarkörperchen. Obwohl gültig publiziert, hat sich die Änderung der Nomenklatur in „*Chlamydiophila*“ nicht durchsetzen können, daher wird weiterhin meist die alte taxonomische Bezeichnung „*Chlamydia pneumoniae*“ verwendet. Eine Anzucht beider Erreger ist in darauf spezialisierten Laboratorien in Zellkulturen möglich.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder:

***Cp.pneumoniae*:** Erregerreservoir ist der Mensch, die Durchseuchung bei Erwachsenen in höherem Alter beträgt bis zu 70%. Bei Kindern unter fünf Jahre sind selten Antikörper nachweisbar bzw. nur in niedrigen Titern, da das Chlamydien-Antigen bei Kindern nur eine unzureichende Antikörperantwort hervorruft. Eine epidemische Häufung wird ca. alle sechs bis sieben Jahre beobachtet (Dauer zwei bis drei Jahre, keine saisonale Häufung). Ausbrüche sind oft lokal begrenzt (z.B. Schulen). Übertragungen erfolgen von Mensch zu Mensch über Aerosole sowie Schmierinfektionen. Wichtigstes Krankheitsbild nach einer Inkubation von ein bis vier Wochen ist eine Pneumonie (weltweit geschätzt 10-15% aller Pneumonien außerhalb des Krankenhauses), weiterhin Exazerbation einer chronischen Bronchitis (Angaben zwischen 4% und 18%)^{2,3}, Pharyngitis, Sinusitis; selten Otitis media, Endo-⁴ und Myokarditis sowie Guillain-Barré-Syndrom.⁵ Ein Zusammenhang zwischen der Infektion und dem Auftreten eines chronischen Asthmas scheint zu existieren.⁶

Der Beginn der pulmonalen Erkrankung ist schleichend, oft bestehen Symptome, wie persistierender, unproduktiver Husten, Pharyngitis, Kopfschmerzen, Fieber. Im Röntgenbild sieht man die Zeichen einer sogenannten „atypischen“ Pneumonie. Mischinfektionen mit anderen Erregern wie *Mycoplasma pneumoniae* oder *Streptococcus pneumoniae* sind nicht selten zu beobachten.

Möglicherweise verlaufen *Cp.pneumoniae*-Infektionen auch chronisch bzw. mit langer Persistenz über Jahre. Der vermutete Zusammenhang zwischen einer *Cp.pneumoniae*-Infektion und Atherosklerose ist jedoch nach wie vor nicht bewiesen.

***S.negevensis*:** Wahrscheinlich kommt *S.negevensis* weltweit in einer Vielzahl von Regionen vor, entsprechende Infektionen wurden beobachtet in Israel,⁷ New York [Antikörper in Abhängigkeit vom Alter: 13% bis zum 18. Lebensmonat; 17% bis zum 18. Lebensjahr; 33% bei Personen älter als 18 Jahre],⁸ Finnland,⁹ oder Cornwall bei 63% der Erwachsenen.¹⁰

Infektionsquellen können neben respiratorischen Sekreten möglicherweise auch Trinkwasser¹¹ oder Kühltürme sein,¹² wobei *Simkania* in Amöben überleben kann. Krankheitsbilder, die durch *S.negevensis* verursacht werden, sind Pneumonie, bei Kindern auch eine Bronchiolitis sowie die Exazerbation einer chronischen Bronchitis.¹³

Diagnose: Die beste Methode zum Nachweis von *Cp.pneumoniae* in respiratorischen Sekreten ist eine PCR,¹⁴ die Erregerkultur ist der PCR hinsichtlich der Sensitivität unterlegen.¹⁵ Die Bestimmung von spezifischen Antikörpertitern (Mikroimmunfluoreszenztest, Immunoblot) ist ohne entsprechende klinische Symptomatik nicht weiterführend. Hinweis auf eine Erkrankung können steigende Titer bzw. hohe Titer sein. Auch der Nachweis von *S.negevensis* gelingt über eine spezifische PCR,¹⁶ die Methode steht ebenso wie der Antikörpernachweis nicht in der Routinediagnostik zur Verfügung.

Therapie, Meldepflicht: Therapie mit Doxycyclin (DOXYCYCLIN STADA u.a.), Erythromycin (ERYTHROMYCIN STRAGEN u.a.), Azithromycin (AZITHROMYCIN u.a.) oder einem Fluorchinolon, wie z.B. Moxifloxacin (AVALOX u.a.).¹⁷

Für beide Erreger besteht keine Meldepflicht.

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

möglich. Hierzu gehört eine bessere Ausbildung auf dem Gebiet der Infektiologie an den Hochschulen und eine kontinuierliche Fortbildung während der ärztlichen Tätigkeit. Es sollte in allen therapeutischen Bereichen der Medizin deutlich gemacht werden, dass Antibiotika sich fundamental von anderen Pharmaka unterscheiden und durch irrationalen Gebrauch schnell unwirksam werden.

Ein ganz wichtiger Punkt ist eine verbesserte und schnelle mikrobiologische Diagnostik. Die überwiegende Mehrzahl der antibiotischen Behandlungen von bakteriellen Infektionen läuft empirisch ohne Kenntnis des Erregers. In den Jahrzehnten der ständigen Neueinführung von Antibiotika wurden die diagnostischen Aspekte weitgehend vernachlässigt und erst in den letzten 15 Jahren wurden als Folge der zunehmenden Resistenzentwicklung erneut Anstrengungen auf diesem Gebiet unternommen. Zu fordern und in der Entwicklung sind schnelle, innerhalb von wenigen Stunden verfügbare

diagnostische Informationen über problematische Erreger, möglichst mit deren Resistenzeigenschaften. Dieses wird mit modernen molekularen Methoden zurzeit intensiv erforscht und entwickelt und könnte zu einem wesentlich gezielteren Antibiotikaeinsatz beitragen, als das bisher der Fall ist. Neue Forschungsansätze erweitern die bisherigen Strategien. Im Fokus stehen z.B. antimikrobiell aktive Moleküle, die durch Pflanzen und von Tiefseebakterien produziert werden, und sogar Aktinomyzeten, die Ameisennester kolonisieren und diese vor Pilzinfektionen schützen, werden analysiert. Weiterhin werden natürliche oder synthetische Produkte entwickelt als Inhibitoren von Effluxpumpen; es erfolgen Analysen von Bakteriophagen, welche spezifische bakterielle Proteine angreifen, und bestimmte Enzyme von Bakteriophagen sowie kleinmolekulare Inhibitoren von bakteriellen Transkriptionsfaktoren werden erforscht. Auch Quorum-Sensing oder andere bakterielle Signalsysteme wurden als mög-

liche neue Zielstrukturen für antibakterielle Moleküle identifiziert. Die Mehrzahl dieser Substanzen befindet sich allerdings noch in frühen Entwicklungsphasen und bedürfen noch viele Jahre bis zur praktischen Verfügbarkeit.

Eine besondere Hürde für die Zulassung neuer Antibiotika sind die Vorschriften der Zulassungsbehörden (insbesondere EMA und FDA). Die höchsten Kosten in der Entwicklung einer neuen Substanz entstehen in der Phase III des klinischen Zulassungsprogramms. Während bisher in derartigen Studien mit neuen Substanzen bei den üblichen Indikationen eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie nachgewiesen werden musste, werden neuerdings Placebo-kontrollierte- oder Überlegenheitsstudien von den Zulassungsbehörden propagiert. Dieses ist z.B. der Fall bei Infektionen der oberen Atemwege und bei der akuten bakteriellen Exazerbation der chronischen Bronchitis. Derartige Studien

sind ethisch kaum durchsetzbar und vom Umfang der Studienpatienten so hoch, dass die Kosten unangemessen steigen. Darüber hinaus wechseln die Studienvorschriften der einzelnen Zulassungsbehörden ständig, es gibt keine Harmonisierung zwischen den Institutionen und der gesamte bürokratische Aufwand ist immens und außerordentlich langwierig. In diesem Bereich müssen neue Ansätze, wie die Verwendung von aussagefähigen Biomarkern, schnelle Point-of-care diagnostische Methoden usw., von den Behörden aufgegriffen und implementiert werden.⁷

Ein neues Antibiotikum bis zur Marktreife und Zulassung zu entwickeln, bedeutet umfangreiche Investitionen. Diese können zum derzeitigen Zeitpunkt nur von großen pharmazeutischen Unternehmen realisiert werden. Eine Arbeitsgruppe der British Society of Chemotherapy hat kürzlich analysiert, wie diese wichtige Voraussetzung der Entwicklung neuer Antibiotika in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie praktiziert werden kann.⁸ Ausgehend von einer Studie der Europäischen Union im Jahre 2009,⁹ die sich auf die Kosten der Resistenz in Europa bezog, und vorwiegend fokussierte auf sechs problematische Erreger (MRSA, VRE, Penicillin-resistente Pneumokokken, E. coli/Klebsiella pneumoniae mit ESBLs, Carbapenem-resistente P. aeruginosa) entwickelte die Arbeitsgruppe ein Modell, welches auf den ökonomischen Prinzipien der Cost-Benefit-Analyse beruht und genügend Anreize für die Pharmaindustrie zur Entwicklung neuer Antibiotika enthält. Die Autoren dieser Studie identifizierten 400.000 Infektionen im Jahr 2007 mit 25.000 Todesfällen und zwei bis fünf Millionen zusätzlichen Krankenhaustagen jährlich in den Ländern der europäischen Union plus Island und Norwegen. Die Kosten wurden mit 900 Millionen Euro jährlich berechnet, zusätzlich addierten sich noch 600 Millionen Tage eines Produktivitätsverlustes. Ähnliche Berechnungen existieren in den USA, wo von derzeit jährlichen Gesamtkosten zwischen 24 bis 38 Milliarden US-Dollar ausgegangen wird. Basierend auf diesen Zahlen fordert die britische Arbeitsgruppe eine Diskussion sämtlicher beteiligter Institutionen über ein Kosten-Nutzen-Modell für neue Antibiotika und schlägt nachdrücklich wesentlich höhere Preise für neue Antibiotika vor. Eine angemessene Preisgestaltung würde nicht nur hohe Investitionen durch die pharmazeutischen Firmen rechtfertigen, sondern vor allem auch dazu beitragen, derartige Antibiotika äußerst zurückhaltend und rational einzusetzen.

ZUSAMMENFASSUNG: Bakterien leben drei Milliarden Jahre länger auf der Erde als die Menschen – entwicklungs-

geschichtlich ein großer Vorsprung: Bakterien haben sich in den nur 76 Jahren einer aktiven antibakteriellen Therapie als sehr überlebensfähig erwiesen und haben zahlreiche Mechanismen produziert, um die sie bedrohenden Antibiotika ineffektiv zu machen. Zunehmende, teilweise bedrohliche Resistenzanstiege – insbesondere bei gramnegativen Problemerkernen – und die immer geringere Anzahl neuer Antibiotika haben zu einer beunruhigenden Situation geführt, die von der WHO schon als „postantibiotische Ära“ klassifiziert wurde.

Lösungsansätze sind dringend erforderlich, um diesen Wettlauf zwischen Bakterien und Mensch nicht zu verlieren. Rationaler Einsatz der verfügbaren Antibiotika, bessere ärztliche und infektiologische Aus- und Fortbildung, schnelle Point-of-Care Diagnostik, unkonventionelle Forschungsansätze und auch wirtschaftliche Anreize für die Pharmaindustrie sind Maßnahmen, die möglichst umgehend realisiert werden sollten.

1. SPELLBERG, B.
Arch Intern Med 2011; 171: 1080-1081
2. PIDDOCK, L.J.V.
Lancet Infect Dis Nov. 2011 (PubMed ahead of print)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net Database. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>
4. CARLET, J. et al.
Lancet 2011; 378: 369-371
5. LIVERMORE, D.M. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1941-1944
6. SILVER, L.L.
Clin Microbiol Rev 2011; 24: 71-109
7. FINCH, R. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1945-1947
8. WHITE, A.R. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1948-1953
9. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. ECDC/EMEA Joint Technical Report 2009. EMEA/576176/2009, ISBN 978-92-9193-193-4

Antibiotikaverbrauch im europäischen Vergleich

Der zu hohe, oft nicht indizierte Gebrauch von Antibiotika ist vielfach beschrieben und kritisiert worden. Eine Voraussetzung für Änderungen dieser Situation ist zunächst einmal eine genaue Bestandsaufnahme des Verbrauchs. Zu diesem Zweck wurde vor etwa 10 Jahren die European Surveillance

of Antimicrobial Consumption (ESAC) ins Leben gerufen (<http://www.esac.ua.ac.be>); dieser Verbund umfasst inzwischen 35 europäische Länder. Durch die unterschiedlichen Gepflogenheiten in verschiedenen europäischen Staaten wurden rasch einige grundsätzliche Schwierigkeiten deutlich, denn es ist unter den gegebenen Bedingungen nicht einfach, vergleichbare Daten zu erheben. Zu Beginn wurde der Verbrauch zum Beispiel ausschließlich in DDD (defined daily doses) gemessen, später zeigte sich dann, dass dies nicht optimal ist, da sich die Größe der Packungen ändern oder in verschiedenen Ländern nicht gleich sind. Neben den DID (defined daily doses per 1000 inhabitants per day) wurden daher auch die PID (packages per 1000 inhabitants per day) berechnet. Die DDD pro Packung variieren zwischen 2,6 in Italien und 11,8 in Schweden. Die nun veröffentlichten Ergebnisse erfassen den Zeitraum zwischen 1997 und 2009.¹

Im Jahr 2009 wurden die meisten Antibiotika im Verhältnis zur Bevölkerung in Griechenland verschrieben (38,6 DID), also das 3,8fache im Vergleich zu Rumänien (10,2 DID), das am anderen Ende der Skala steht. Deutschland liegt mit 14,9 DID dazwischen. Interessanterweise ist der Verbrauch in Frankreich (29,6 DID) etwa doppelt so hoch wie in Deutschland. Innerhalb des Beobachtungszeitraums ist allerdings in Frankreich eine leichte Abnahme des Verbrauchs zu verzeichnen, während der Verbrauch bei uns zugenommen hat.

Penicilline sind die am häufigsten verordneten Antibiotika in europäischen Ländern. Im ambulanten Bereich machen sie in Deutschland 29% aus, in Slowenien 66%. Auch bei anderen Antibiotikagruppen lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Cephalosporine werden in Dänemark kaum eingesetzt (0,2%), während auf Malta etwa jede vierte Antibiotikaverschreibung ein Cephalosporin ist (26%). Makrolide werden in Schweden selten gebraucht (5%), am häufigsten kommen sie in Griechenland zum Einsatz (30%).

Die Auswertung der Daten zum Gebrauch von Chinolonen wird in einer gesonderten Publikation beschrieben.² Im Jahr 2009 variierte der ambulante Verbrauch um den Faktor 7,5 zwischen dem Vereinigten Königreich (0,48 DID) und Italien (3,61 DID). Die Autoren teilen die Chinolone in verschiedene Generationen ein. In dieser Auswertung wird Norfloxacin (diverse Warenzeichen) der 1. Generation zugeordnet, Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Ofloxacin (diverse Warenzeichen) und Levofloxacin (TAVANIC) zählen zur 2. Generation und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) wird als einziges der 3. Generation zugerechnet. Die Auswertung ergab, dass der Anteil

von Moxifloxacin in den meisten Ländern kontinuierlich gestiegen ist, während in Deutschland, Frankreich, Ungarn und einigen anderen Ländern etwa seit 2005 ein Rückgang des Verbrauchs erkennbar wurde. Das am häufigsten angewandte Chinolon ist Ciprofloxacin. Das Auslaufen des Patentschutzes hat offensichtlich zu einer weiteren Steigerung des Verbrauchs geführt. Bemerkenswert sind saisonale Änderungen des Chinolongebrauchs. Obwohl diese Antiinfektiva nicht als erste Wahl bei Infektionen der unteren Atemwege empfohlen werden, lässt sich eine erhebliche Zunahme des Verbrauchs in den Wintermonaten feststellen. Dies betrifft nicht nur die Pneumokokken-wirksamen Derivate, sondern trifft auch für Chinolone wie Ciprofloxacin zu, deren Aktivität im grampositiven Bereich unzureichend ist. Dieser Missbrauch ließ sich vor allem in osteuropäischen Ländern wie Polen, Ungarn, Lettland und Russland feststellen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Beobachtungszeitraum seit 1997 hat es in Europa insgesamt eine kontinuierliche Steigerung des Antibiotikaverbrauchs gegeben. Durch diese umfassende Bestandsaufnahme der ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) ergeben sich Möglichkeiten, den nicht bestimmungsgemäßen und nicht durch offizielle Therapieempfehlungen unterstützten Gebrauch zu unterbinden. Besonders deutlich wird die Situation bei den Chinolonen. Die saisonal abhängigen Veränderungen der Verordnungshäufigkeit zeigen, dass offensichtlich Chinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei Atemwegsinfektionen eingesetzt werden, obwohl sie aufgrund ihrer unzureichenden Pneumokokkenaktivität dafür nicht geeignet sind.

1. ADRIAENSSENS, N. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; (Suppl 6): vi3-vi12

2. ADRIAENSSENS, N. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; (Suppl 6): vi47-vi56

Neueinführung

Rilpivirin – ein neues Virustatikum als Alternative zu Efavirenz

Hemmstoffe der reversen Transkriptase, die zur antiretroviralen Therapie angewandt werden, lassen sich in Nukleosid-Analoga (NRTI) und nicht-nukleosidische Verbindungen (nNRTI) einteilen. Zu den Wirkstoffen ohne Nukleosidstruktur gehört Efavirenz (SUSTIVA), das seit 1998 häufig therapeutisch angewandt wird. Zusammen

mit zwei anderen Wirkstoffen [Emtricitabin (EMTRIVA) und Tenofovir (VIREAD)] ist es auch in Form der einmal täglich zu verabreichenden Dreierkombination ATRIPLA im Handel (vgl. www.zct-berlin.de, Rubrik: Neueinführungen / Kurzbeschreibungen). Angesichts der großen Bedeutung einer regelmäßigen, zuverlässigen Einnahme der antiretroviralen Medikamente hat sich die Möglichkeit einer einmal täglichen Verabreichung als wichtige Voraussetzung für den Erfolg neuer Medikamente zur antiretroviralen Therapie erwiesen.

Ein neuerer, nicht-nukleosidischer Hemmstoff der reversen Transkriptase ist Etravirin (INTELENCE), ein Diarylpyrimidin, das im Jahr 2008 zur Behandlung bereits vorbehandelter Patienten zugelassen wurde. Durch Modifizierung dieser Substanz wurde Rilpivirin (EDURANT) entwickelt, das seit einigen Monaten als aktuellstes Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung steht. Auch dieser Wirkstoff muss in Kombination mit anderen Substanzen angewandt werden, um eine rasche Resistenzentwicklung der Viren zu vermeiden. Die klinischen Studien, welche zur Zulassung führten, wurden mit nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt.^{1,2}

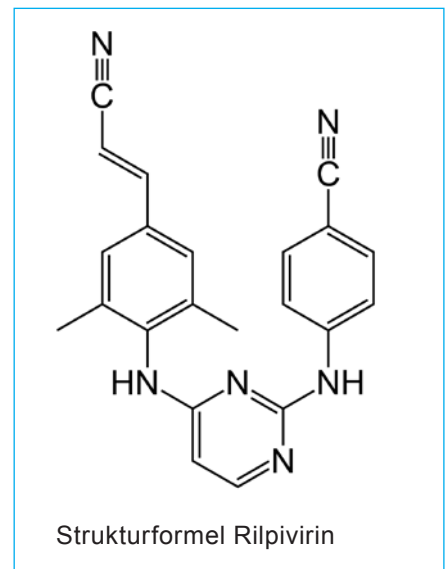
Eine dem Präparat ATRIPLA entsprechende Dreierkombination zur einmal täglichen Einnahme aus Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir wird in Europa unter dem Handelsnamen EVIPLERA vermarktet (in den USA: COMPLERA).

Antivirale Aktivität

Rilpivirin ist wie Etravirin ein Diarylpyrimidinderivat, das an die reverse Transkriptase von HIV-1 bindet und das Enzym blockiert. Die Bindung erfolgt nicht direkt an das katalytische Zentrum der Transkriptase, sondern an eine benachbarte Stelle des Proteins. Es wirkt auch bei einigen Virusmutanten, die gegen andere nNRTI resistent sind. Dies könnte mit der Flexibilität des Moleküls zusammenhängen, das sich in Teilen drehen und sich innerhalb der Bindungstasche anpassen kann, wenn Mutationen vorliegen. In vitro zeigte Rilpivirin bereits im niedrigen nanomolaren Bereich oder sogar darunter eine Aktivität gegen HIV-1. Im direkten Vergleich war die Aktivität höher als die von Efavirenz oder Etravirin. Obwohl Kreuzresistenz zu anderen Stoffen mit ähnlichem Wirkmechanismus bestand, wurden mehr als 60% der untersuchten Efavirenz-resistenten Viren durch Rilpivirin gehemmt.³

Pharmakokinetische Eigenschaften

Rilpivirin wird in einer Dosis von 25 mg einmal täglich oral zusammen mit einer Mahlzeit verabreicht. Nach etwa vier Stunden



werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die Bindung an Plasmaproteine ist mit 99,7% sehr hoch. Es wird mit einer Halbwertszeit von ca. 50 Stunden überwiegend in metabolisierter Form mit den Fäces ausgeschieden. In vitro-Studien zeigen, dass an dem oxidativen Metabolismus Cytochrom P450-Enzyme (CYP3A) beteiligt sind. Die Informationen über das pharmakokinetische Verhalten der Substanz bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind bisher unzureichend. Bei gering oder mittelgradig ausgeprägter hepatischer oder renaler Insuffizienz wird eine Dosisanpassung aufgrund bisheriger Erfahrungen nicht für notwendig angesehen.¹

Therapeutische Wirksamkeit

Da die Ergebnisse aus frühen klinischen Studien günstig ausfielen, wurde das neue Arzneimittel in zwei umfangreichen Phase-III-Studien im direkten Vergleich gegen Efavirenz bei zuvor unbehandelten HIV-infizierten Patienten untersucht.² In der THRIVE-Studie war es den Untersuchern freigestellt, welche Zweierkombination mit Rilpivirin (25 mg) oder Efavirenz (600 mg) zusammen gegeben wurde.⁴ Zur Auswahl standen: 1. Emtricitabin und Tenofovir oder 2. Abacavir (ZIAGEN) und Lamivudin (EPIVIR) oder 3. Zidovudin (RETROVIR) plus Lamivudin. In der zweiten Phase-III-Studie, die unter dem Namen ECHO durchgeführt wurde, waren die Kombinationspartner festgelegt (300 mg Tenofovir und 200 mg Emtricitabin).⁵ Die Medikamente wurden einmal täglich oral verabreicht. Insgesamt wurden in diesen beiden Studien 1.368 Patienten mit einer Viruslast von 100.000 Kopien/ml und 256 CD4⁺-Zellen/ml (Medianwerte) behandelt. Die Therapie war in der THRIVE-Studie bei 86% (Rilpivirin) bzw. 82% (Efavirenz) der Patienten erfolgreich, ein sehr ähnliches Ergebnis brachte die ECHO Studie.

Resistenzentwicklung in klinischen Studien

Bemerkenswerter Weise kam es in den beiden Phase-III-Studien bei 11% der Rilpivirin-Behandelten zu einem virologisch bedingten Therapieversagen.² In der Efavirenzgruppe lag dieser Wert bei 6%. Eine genauere Analyse der Daten zeigt, dass dies hauptsächlich Patienten betraf, bei denen zu Beginn der Behandlung eine sehr hohe Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/ml vorlag (17% Rilpivirin, 7% Efavirenz). Die Viren mit Rilpivirinresistenz waren überwiegend auch gegen andere nicht-nukleosidische Inhibitoren resistent, so dass die gesamte Arzneimittelgruppe bei diesen Patienten praktisch nicht mehr angewandt werden konnte. Viren mit Resistenz gegen Efavirenz waren dagegen noch empfindlich gegen Etravirin. In beiden Studien wurden auch Resistenzen gegen Nukleosid-Analoga beobachtet. Auch diese Resistenz war unter den Patienten, die Rilpivirin erhalten hatten, häufiger als bei jenen, die mit Efavirenz behandelt worden waren.

Verträglichkeit, Interaktionen

Im Vergleich zu Efavirenz erwies sich Rilpivirin als die besser verträgliche Substanz. Unerwünschte Wirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren unter Efavirenz häufiger (7% vs. 4%). Rilpivirin verursachte deutlich seltener Hautausschläge als Efavirenz (<1% vs. 9%) oder Schwindel (0% vs. 6%). Diese Ergebnisse der THRIVE-Studie wurden in der ECHO-Studie in ähnlicher Weise bestätigt. Beide Studien zeigten auch, dass die ungünstigen Veränderungen im Lipidstoffwechsel unter Rilpivirin weniger ausgeprägt waren als unter Efavirenz. Die Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie, in der die Daten nach einer fast vierjährigen Behandlungsdauer ausgewertet wurden, bestätigten die insgesamt gute Verträglichkeit auch bei längerer Therapiedauer.⁶

Da Rilpivirin über das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A verstoffwechselt wird, muss bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die zu einer Induktion dieses Cytochroms führen, mit Interaktionen gerechnet werden. Als Folge könnte es zu Therapieversagen durch zu niedrige Arzneistoffspiegel kommen. Eine gleichzeitige Gabe von Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) und einigen anderen Antikonvulsiva, Rifampicin (EREMFAT u.a.) und verwandten Antibiotika, Dexamethason (FORTECORTIN u.a.) und Johanniskraut-Präparaten ist daher kontraindiziert. Da die Resorption durch einen erhöhten pH-Wert im Magen reduziert wird, darf Rilpivirin auch nicht zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren gegeben werden.

Da Efavirenz im Tierexperiment bereits bei einer Exposition im subtherapeutischen Bereich embryotoxisch ist, finden die entsprechenden reproduktionstoxikologischen Studien mit dem neuen Transkriptase-Inhibitor besonderes Interesse. In Routinestudien zur Teratogenität wurde mit Rilpivirin auch bei einer im Vergleich zum Menschen deutlich erhöhten Exposition keine teratogene Wirkung beobachtet. Da jedoch eine Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen teratogenen Wirkung beim Menschen bestehen bleibt, werden entsprechende Fälle in einem Register erfasst und prospektiv ausgewertet.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Rilpivirin (EDURANT) steht ein weiterer Hemmstoff der reversen Transkriptase zur Therapie der HIV-Infektion zur Verfügung. Der Stoff besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit Etravirin (INTELENCE) – beide sind Diarylpyrimidine und unterscheiden sich dadurch strukturell von anderen Wirkstoffen dieser Gruppe, wie zum Beispiel Efavirenz (SUSTIVA). Rilpivirin zeigt in vitro eine hohe antivirale Aktivität gegen HIV-1. Die pharmakokinetischen Eigenschaften erlauben eine einmal tägliche, orale Verabreichung. In zwei umfangreichen klinischen Studien erwies es sich als ebenso wirksam wie Efavirenz. Dabei wurden beide Substanzen in Kombination mit Tenofovir (VIREAD) und Emtricitabin (EMTRIVA) oder anderen Kombinationen verabreicht. Rilpivirin war ebenso wirksam wie Efavirenz, erwies sich jedoch als das deutlich verträglichere Arzneimittel. Exantheme und ZNS-Symptome traten seltener auf. Bei Patienten mit hoher Viruslast bei Behandlungsbeginn (>100.000 Kopien/ml) kam es allerdings in der Rilpiviringruppe häufiger als bei den Efavirenz-behandelten Patienten zu einem Therapieversagen durch virale Resistenz. Sowohl die Resistenz gegen nicht-nukleosidische Wirkstoffe als auch gegen Nukleosid-Analoga war häufiger. Insgesamt bietet das neue Arzneimittel eine vielversprechende Möglichkeit, die antiretrovirale Therapie zu optimieren. Die Vorteile liegen vor allem im Bereich der Verträglichkeit. Mit der Dreierkombination EVIPLERA aus Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir zur einmal täglichen Einnahme steht ein weiteres Kombinationsmedikament zur Initialtherapie von Patienten mit HIV-Infektion zur Verfügung.

1. EDURANT (Rilpivirine Tablets) Full Prescribing Information, Tibotec Pharmaceuticals, May 2011 (www.edurant-info.com)

2. SCHRIJVERS, R. et al. Lancet 2011; 378: 201-203

3. AZIJN, H. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 718-727
4. COHEN, C.J. et al. Lancet 2011; 378: 229-237
5. MOLINA, J.-M. et al. Lancet 2011; 378: 238-246
6. WILKIN, A. et al. AIDS Res Hum Retrovir 2011; 27: 1-10

C. difficile-Infektionen

Risikofaktoren für komplizierte und tödlich verlaufende C. difficile-Infektionen

Clostridium difficile-Infektionen (CDI) sind in den USA die häufigsten intestinalen Infektionen, die zum Tode führen. Kürzlich veröffentlichte epidemiologische Analysen des amerikanischen Gesundheitszentrums (CDC) fanden in Krankenhäusern in New Jersey einen Anstieg der Inzidenz von C. difficile-Infektionen von 370 Fällen pro 100.000 Einweisungen im Jahre 2000 auf 770 Fälle pro 100.000 Einweisungen im Jahre 2004. Üblicherweise wird eine vorangegangene antibiotische Therapie ursächlich für die Manifestation einer CDI angesehen, wobei andere wichtige Risikofaktoren nicht genügend berücksichtigt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 485 Patienten mit einer gesicherten CDI in einem Krankenhaus in San Diego im Zeitraum vom November 2004 bis Dezember 2008 wurde erneut versucht, Risikofaktoren für schwere Verläufe einer CDI zu bestimmen. Eine CDI wurde als gesichert angesehen bei Auftreten von Fieber, Durchfällen und/oder Leukozytose sowie Nachweis einer positiven Stuhluntersuchung auf das C. difficile-Toxin. Insgesamt 47 Patienten (9,8%) entwickelten mindestens eine Komplikation (definiert als Megakolon, Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes, intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit und Tod) und 23 Patienten (4,7%) verstarben. Sowohl in der univariaten Analyse wie auch in der logistischen Regressionsbestimmung erwies sich eine Dauerbehandlung mit Arzneimitteln zur Suppression der Magensäure mit einem Risikofaktor (odds ratio) von 2,86 als außerordentlich bedeutsam; eine vorangegangene Kortikosteroid-Therapie (OR 2,31), ein hohes Lebensalter über 80 Jahre (OR 4,20) und die Einweisung wegen einer CDI (OR 4,17) waren ebenfalls signifikante Risikofaktoren. Interessanterweise erwies sich eine vorangegangene Antibiotikatherapie nicht als signifikanter Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Hinsichtlich eines tödlichen Ausgangs der CDI blieben

nur zwei Risikofaktoren übrig und zwar die vorangegangene chronische Säuresuppressivonstherapie sowie ein Alter über 80 Jahre.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Etwa 10% der Patienten mit einer C. difficile-Infektion erleiden einen schweren Verlauf und knapp die Hälfte dieser Patienten verstirbt an dieser Infektion. Risikofaktoren für einen derartigen bedrohlichen Verlauf sind insbesondere eine Dauertherapie mit Arzneimitteln, welche die Magensäureproduktion hemmen, und ein hohes Lebensalter von 80 und mehr Jahren. Die häufig sehr freizügig gestellte Indikation für eine chronische säuresuppressive Therapie sollte unter Berücksichtigung dieser Befunde ernsthaft überdacht werden.

MORRISON, R.H. et al.
Clin Infect Dis 2011; 53: 1173-1178

Prävention rezidivierender C. difficile-Infektionen mit Rifaximin

Nach der empfohlenen Standardtherapie einer manifesten C. difficile-Infektion (CDI) mit Metronidazol (CLONT u.a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) kommt es bei 15 bis 40% der Patienten zu einem Rezidiv mit Durchfällen und Nachweis von C. difficile-Toxin im Stuhl. Darüber hinaus wird auch bei einigen Patienten von einem postinfektösen irritablen Colonsyndrom berichtet mit Durchfall aber ohne Nachweis des Toxins. Rifaximin (XIFAXAN) – ein nicht resorbierbares Rifamycin-Antibiotikum (vgl. ZCT 2008; 29: 53-56 oder www.zct-berlin.de) – hat bei Gabe unmittelbar nach Behandlungsende einer CDI in unkontrollierten Studien gezeigt, dass die Rate an CDI-Rezidiven signifikant gesenkt werden konnte.

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie aus einem sehr erfahrenen Zentrum in Houston wurde der Stellenwert einer Rifaximin-Prävention bei Patienten mit CDI nach einer Behandlung erneut untersucht. 79 hospitalisierte Patienten wurden im Zeitraum von 2008 bis 2010 in die Studie eingeschlossen, nachdem sie mindestens drei oder mehr ungeformte Stuhlentleerungen und einen positiven C. difficile-Toxintest aufwiesen. Elf Patienten mussten aus unterschiedlichen Gründen aus der Endauswertung ausgeschlossen werden. Die 68 auswertbaren Studienpatienten waren im Mittel 61 ± 18 Jahre alt und litten an folgenden Grunderkrankungen (34% Diabetes mellitus, 28% Herzinsuffizienz, 21% Endstadium einer Niereninsuffizienz mit Haemodialyse u.a.). 33 Patienten erhielten Rifaximin und 35 Placebo; 24 der 68 Patienten (35%) hatten eine erneute Durchfallsymptomatik,

die entweder als CDI-Rezidiv (23,5%) oder nur als Durchfall (11,5%) diagnostiziert wurde. Durchfälle traten bei 17 von 35 (49%) der Patienten unter Placebo und bei sieben von 33 (21%) der Patienten unter Rifaximin auf, was statistisch signifikant unterschiedlich war. Auch die Anzahl der CDI-Rezidive unterschied sich mit 31% in der Placebogruppe und 15% in der Rifaximin-Gruppe deutlich, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant, wahrscheinlich wegen der relativ kleinen Patientenzahlen. Unverträglichkeitsreaktionen wurden nur von drei Patienten berichtet. Ein Patient im Placebo-Arm entwickelte einen Hautausschlag, zwei Patienten unter Rifaximin berichteten einmal über Übelkeit und einmal über Juckreiz. Die beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen waren nur leicht bis mäßig stark ausgeprägt und führten nicht zum Therapieabbruch. Bei 51 Patienten konnte C. difficile kulturell aus Stuhlproben angezüchtet werden. Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Rifaximin ergab einen MHK₅₀-Wert von 0,01 mg/l und einen MHK₉₀-Wert von >1,024 mg/l. Interessanterweise waren die beiden MHK-Werte (MHK₅₀ und MHK₉₀) bei den Patienten, die unter Rifaximin ein CDI-Rezidiv entwickelt hatten, im hochsensiblen Bereich von < 0,01 mg/l. Während bei zwei von zehn Patienten ohne ein CDI-Rezidiv die MHK-Werte bei > 1,024 mg/l lagen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven doppelblinden Pilotstudie konnte mittels einer dreimal täglichen Verabreichung von 400 mg Rifaximin (XIFAXAN) die Rezidivhäufigkeit einer C. difficile-Infektion bei vorbehandelten Patienten deutlich gesenkt werden. Allerdings war die Zahl der eingeschlossenen Patienten insgesamt zu niedrig, um zu allgemeinen Empfehlungen zu kommen. Weitergehende umfangreichere Doppelblindstudien sollten die hier dargestellten Ergebnisse bestätigen.

GAREY, K.W. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2850-2855

Atemwegsinfektionen

Neue europäische Leitlinien zu tiefen Atemwegsinfektionen

Eine Expertengruppe der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS) und der Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) hat eine überarbeitete Version der zuletzt 2005 publizierten Leitlinien zum Management von Infektionen der tiefen

Atemwege veröffentlicht. Insgesamt 477 Publikationen bis zum Mai 2010 zu derartigen Infektionen wurden in diesen Leitlinien berücksichtigt; erarbeitet wurde eine Kurzversion über 21 Seiten und eine umfangreiche elektronische Version. Erwartungsgemäß sind kaum Veränderungen in den jeweiligen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen vorgenommen worden, da sich in den letzten fünf Jahren insbesondere im Therapiebereich keine neuen Aspekte wie z.B. neue Antibiotika angeboten haben.

Die europäischen Experten übernehmen nicht den 2005 in den amerikanischen Leitlinien eingeführten Begriff Health-Care-Associated Pneumonia (HCAP), da sie zur Zeit die Datenlage für nicht ausreichend halten, um diese Pneumoniedefinition in Europa einzuführen. Weiterhin wird kurz Stellung bezogen zu Pneumonien, die durch Methicillin-resistente S. aureus-Stämme im ambulanten Bereich (CA-MRSA) verursacht werden. Hier wird eine Kombinationstherapie aus Vancomycin (diverse Warenzeichen) mit Clindamycin (SOBELIN u.a.) oder Linezolid (ZYVOXID) empfohlen, da viele dieser Stämme Toxine produzieren und deshalb eine Toxin-inhibierende Substanz sinnvoll erscheint. Orale Cephalosporine werden skeptisch hinsichtlich ihrer Effektivität bei Atemwegsinfektionen beurteilt, insbesondere wenn die Erreger MHK-Werte von > 2 mg/l gegenüber Penicillinen aufweisen.

Keine Änderung gibt es bei der Empfehlung bezüglich der Erstlinientherapie im ambulanten Bereich von tiefen Atemwegsinfektionen. Unverändert werden Amoxicillin (zahlreiche Präparate) oder Tetracycline (zahlreiche Präparate) empfohlen; bei bekannter Allergie gegen diese Substanzen sollte auf Makrolid-Antibiotika ausgewichen werden. Von Bedeutung ist allerdings bei der Wahl von Makroliden, dass die lokalen Resistenzraten gegenüber den häufigsten Erregern, insbesondere Pneumokokken, bekannt sind. In Deutschland sind bekanntlich die Resistenzraten von Pneumokokken gegenüber Makrolidantibiotika nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung im Jahre 2006 zurückgegangen.

Die Empfehlungen zur initialen antibiotischen Therapie bei stationär behandelten Patienten haben sich ebenfalls kaum geändert. Bei Patienten auf einer Normalstation werden Aminopenicilline mit oder ohne Betalaktamase-Inhibitoren \pm Makrolide empfohlen, gefolgt in gleichberechtigter Position von Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) \pm Makrolidantibiotika, Levofloxacin (TAVANIC u.a.), Moxifloxacin (AVALOX u.a.) sowie Penicillin G (diverse Warenzeichen) \pm Makrolide. Ertapenem (INVANZ) wird nur

bei Verdacht auf Infektionen durch gram-negative Erreger, allerdings ohne Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* empfohlen. Patienten mit schwerer Pneumonie und zumeist intensivmedizinischer Behandlung sollten bei nicht vorhandenen Risikofaktoren für *P. aeruginosa* eine Kombination aus einem nicht *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporin der Gruppe III mit einem Makrolid erhalten oder Moxifloxacin bzw. Levofloxacin \pm einem solchen Cephalosporin. Bei Existenz von Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* werden unverändert empfohlen ein *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin oder ein Acylureidopenicillin plus Betalaktamase-Inhibitor oder ein Carbapenem plus Ciprofloxacin oder plus Makrolid plus Aminoglykosid-Antibiotikum. Eine Gabe von Kortikosteroiden bei der Pneumoniebehandlung wird nicht als sinnvoll beurteilt. Abschließend empfehlen die Experten nachdrücklich die Influenza- und Pneumokokkenvaksinierungen; insbesondere sollten Personen, die beruflich ältere Patienten oder andere Risikogruppen betreuen, unbedingt eine Influenza-Vakzination erhalten.

WOODHEAD, M. et al.
Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl 6): 1-24

Benötigen Patienten mit Health Care assoziierten Pneumonien andere Antibiotika?

In den nordamerikanischen Pneumonie-Leitlinien wurde im Jahre 2005 erstmals eine neue Form der Pneumonie definiert als „Health-Care-Associated-Pneumonia“ (HCAP) - eine Infektion bei Patienten, die in irgend einer Weise mit dem Gesundheitswesen kontinuierlich oder in den letzten drei Monaten in Kontakt waren. Während in Europa Experten dieser neuen Definition skeptisch gegenüber standen und am Konzept der Pneumonien bei Patienten mit Risikofaktoren festhielten, hat sich der Begriff der HCAP in den USA durchgesetzt, da bei derartigen hospitalisierten Patienten ein günstiger Abrechnungsmodus offiziell vorgenommen werden kann.

In einer großen prospektiven Studie aus Barcelona wurde erneut dieser Frage bei insgesamt 2.245 Patienten in den Jahren 2001 bis 2009 in einem Universitätshospital nachgegangen. 577 dieser Patienten (25,7%) wiesen eine HCAP auf. Interessanterweise unterschieden die spanischen Autoren in der Health Care-Gruppe vier unterschiedliche Risikogruppen: zur ersten Gruppe gehörten Patienten mit einer intravenösen Behandlung in der häuslichen Umgebung oder andere Formen einer ärztlichen Versorgung im häuslichen Bereich, die zweite Gruppe waren Haemodialyse-Patienten oder Patienten mit einer intravenösen Chemotherapie in den

letzten 30 Tagen vor der Pneumonie-Manifestation, die dritte Gruppe umfasste Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt für zwei und mehr Tage in den letzten drei Monaten vor der Pneumoniemanifestation und die vierte Gruppe bestand aus Patienten aus Pflegeheimen. Insgesamt waren die Patienten mit einer HCAP älter gegenüber den normalen Pneumonie-Patienten (72,2 Jahre versus 64,9 Jahre) und wiesen signifikant mehr Begleiterkrankungen auf, hinsichtlich der bakteriologischen Ätiologie war *S. pneumoniae* der führende Keim in beiden Gruppen (41,1% in CAP- und 42,1% in HCAP-Patienten). Eine Legionellen-Ätiologie wurde vermehrt bei den CAP-Patienten gesichert, Staphylokokken waren insbesondere in der Gruppe 1 der HCAP-Patienten dominant. Auffällig war der Unterschied bei Aspirations-Pneumonien, die signifikant häufiger (in 28,2% gegenüber 5,5%) in der Gruppe 4 der Patienten aus Pflegeheimen beobachtet wurden. Gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* wurden in allen Gruppen einschließlich der CAP-Patienten sehr selten nachgewiesen und die Resistenzraten der isolierten Bakterien unterschieden sich nicht zwischen den CAP- und den HCAP-Patienten. Auch bezüglich der empirischen antibiotischen Anfangstherapie zeigten sich keine Unterschiede. Bei den CAP-Patienten wurde von einer inadäquaten antibiotischen Therapie in 6,2% ausgegangen, bei den HCAP-Patienten bewegte sich diese Zahl zwischen 8,4 und 5,8%. Die Gesamtmortalität zum Tag 30 lag bei 5,4% der CAP-Patienten und nur bei den HCAP-Patienten aus Pflegeheimen war diese mit 19,8% signifikant höher.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche Studie aus Barcelona zeigt erneut die erhebliche Heterogenität der Patienten mit einer sogenannten Health-Care-Associated-Pneumonia (HCAP). Pneumokokken waren in allen Gruppen bei weitem der führende Keim und multiresistente Keime wurden kaum nachgewiesen. Die Autoren empfehlen, bei der antibiotischen Therapie individuell die jeweiligen Risikofaktoren zu berücksichtigen. Allerdings weisen sie nachdrücklich auf die deutlich höhere Frequenz von Aspirationspneumonien bei Patienten aus Pflegeheimen hin, die auch mit einer deutlich höheren Letalität einhergehen.

GARCIA-VIDAL, C. et al.
Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1659-1665

Inhalative Antibiotika bei Beatmungspneumonien – eine wirksame Alternative?

Beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) verursacht durch *Pseudomonas aeruginosa*

sind sehr schwierig zu behandelnde Infektionen und neigen zu einer hohen Rate von Rezidiven und häufigen Selektionen von resistenten Keimen während der Therapie. Darüber hinaus sind in vielen Intensivstationen die Mehrzahl der *Pseudomonas* Spezies schon in einem hohen Umfang resistent, so dass die übliche parenterale Antibiotikatherapie kaum noch wirksam ist. Der Einsatz von Antibiotika in Aerosolform ermöglicht es, diese in außerordentlich hohen Konzentrationen endobronchial und auch in der Peripherie der Atemwege zu deponieren. Auf einer Intensivstation in Paris, die über umfangreiche Erfahrungen mit experimentellen Aerosolmodellen verfügt, wurde in einer Phase-II-Studie dieser neue therapeutische Ansatz überprüft. Über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden primär 79 Patienten mit einer VAP, verursacht durch *P. aeruginosa*, für den Einschluss in die Studie gescreent. Letztlich konnten 46 Patienten prospektiv eingeschlossen werden, von denen 40 zum Abschluss der Studie ausgewertet werden konnten. Zwanzig Patienten in der Aerosol-Gruppe erhielten alle drei Stunden 15 mg/kg Ceftazidim (FORTUM u.a.) über den Vernebler für acht Tage plus einer einmal täglichen Aerosolgabe von Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS) in einer Dosis von 25 mg/kg für drei Tage. Elf der 20 Patienten der Aerosolgruppe wurden während der Behandlung extubiert und drei mussten innerhalb von 48 Stunden wieder reintubiert werden. Insgesamt erhielten die 20 Patienten Ceftazidim-Aerosol im Mittel über $4,9 \pm 1,2$ Tage und zusätzlich intravenöses Ceftazidim über $2,9 \pm 1,5$ Tage nach der Extubation. Alle Patienten in der Aerosolgruppe wurden über drei Tage mit Amikacin behandelt. In der konventionellen Therapiegruppe wurde mit einer Bolusgabe von Ceftazidim in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht über 30 Minuten begonnen, an die sich eine kontinuierliche Infusion von 90 mg/kg Körpergewicht täglich über acht Tage anschloss. Amikacin wurde täglich in einer Dosierung von 15 mg/kg über eine 30minütige Infusionszeit über insgesamt drei Tage verabreicht. Die Messung der extrapulmonalen Deposition der Antibiotika im Vernebler und auch im inspiratorischen Anteil des Beatmungsequipments ergab eine gesamte extrapulmonale Deposition des Ceftazidim von $37 \pm 11\%$, aus der sich letztlich eine mittlere tägliche Dosis von 76 mg/kg Körpergewicht als Menge für den tiefen Atemtrakt berechnen ließ. Für Amikacin ergab sich eine gesamte extrapulmonale Depositionsmenge von $37 \pm 13\%$, was einer täglichen Dosis für die tiefen Atemwege von 15,7 mg/kg Körpergewicht entsprach, da in die Verneblungskammer 25 mg/kg Körpergewicht gegeben worden war. Am Studienendpunkt (Tag 9) konnte ein klinischer Erfolg bei 70% der Patienten in der Aerosolgruppe und bei

55% der Patienten in der Gruppe mit intravenöser Gabe festgestellt werden, was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Behandlungsmisserfolge waren bei 15% in der Aerosolgruppe und bei 30% in der Vergleichsgruppe zu beobachten. Patienten in der Aerosolgruppe wiesen eine schnelle und frühe Verminderung des bakteriellen Wachstums auf: Bronchoskopisch mittels BAL gewonnene Materialien waren negativ bezüglich eines bakteriellen Wachstums bei 16 von 17 Patienten am Tag drei und bei allen Patienten am Tag fünf. Bei vier Patienten mit primär intermediär-sensiblen *P. aeruginosa*-Stämmen gegenüber Ceftazidim und/oder Amikacin wurde eine Eradikation erreicht. Die vergleichbaren Befunde bei den intravenös behandelten Patienten zeigten noch positive bakteriologische Kulturen für *P. aeruginosa* bei 40% der Patienten an den Tagen drei und fünf und bei 25% der Patienten an den Tagen sieben und neun. Ab Tag fünf konnten in dieser Patientengruppe zunehmend resistente *P. aeruginosa*-Stämme nachgewiesen werden. Kontinuierliche CT-Untersuchungen in beiden Patientengruppen ergaben keine Unterschiede hinsichtlich der Rückbildung des infiltrierten Gewebes und der verbesserten Belüftung dieses Bereiches. Die Verträglichkeit der Aerosoltherapie wurde als zufriedenstellend beurteilt. Bronchospastische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Blutgasanalysen ($\text{PaO}_2/\text{PaCO}_2$) vor und nach der Aerosolapplikation zeigten keine signifikanten Unterschiede, nur bei drei Patienten wurde eine Reduktion des PaO_2 um 25% am Ende der Verneblungsphase registriert. Ein Patient musste in der frühen Phase der Studie wegen einer schweren Hypoxämie nach der Aerosolgabe ausgeschlossen werden. Drei Nebenwirkungsreaktionen resultierten aus einer Obstruktion des expiratorischen Filters, in dessen Folge ein Patient einen Herzstillstand entwickelte. Der Patient konnte erfolgreich reanimiert und am 24. Tag von der Intensivstation verlegt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven randomisierten Pilotstudie konnte erstmals bei Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa* induzierten Beatmungspneumonie gezeigt werden, dass eine kombinierte Aerosoltherapie aus Ceftazidim (FORTUM) und Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS) bezüglich der Pneumoniebeseitigung tendenziell erfolgreicher war als die übliche intravenöse Kombinationstherapie mit den gleichen Substanzen. Bemerkenswert waren in der Aerosolgruppe die schnelle und umfangreiche Eradikation der Erreger, die kaum vorhandene Resistenzentwicklung der zugrunde liegenden *P. aeruginosa*-Stämme und die insgesamt gute Verträglichkeit. Weitere prospektive

Studien sollten diese günstigen Resultate mit größeren Patientenzahlen bestätigen.

LU, Q. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 106-115

Doxycyclin bei Mukoviszidose-Patienten

Neben seiner antibakteriellen Wirkung zeigt Doxycyclin (diverse Warenzeichen) eine inhibitorische Wirkung auf die Matrixmetalloproteinase 9 (MMP-9), welche wahrscheinlich durch Hemmung der MAP-Kinase verursacht wird. Die antiinflammatorische Wirkung des Antibiotikums ist schon häufig beschrieben und therapeutisch genutzt worden, die wirksamen Konzentrationen liegen im Bereich von 1 bis 3 mg/l. Eine mögliche Anwendung besteht bei Patienten mit Mukoviszidose. Da bekannt ist, dass bei diesen Patienten das pharmakokinetische Verhalten von Arzneimitteln Besonderheiten aufweisen kann, wurde in Kalifornien bei 14 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 32 Jahren eine entsprechende Studie durchgeführt. Das Tetrazyklin-Antibiotikum wurde in Dosierungen von 40 mg, 100 mg oder 200 mg verabreicht. Nach einmaliger intravenöser Gabe dieser Dosen lagen die maximalen Plasmaspiegel bei 1,0 bis 3,16 mg/l, die AUC-Werte wurden mit 15,2, 23,8 und 47,8 mg/l x h berechnet. Nach mehrfacher oraler Gabe wurden ähnliche Werte nach zwei bzw. vier Wochen gemessen. Die Konzentrationen bewegten sich nach vier Wochen tendenziell etwas höher als nach zwei Wochen, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Konzentrationen im Sputum wurden bei vier Teilnehmern bestimmt. Sie lagen zwischen 0,15 und 1,9 mg/l, das mittlere Verhältnis zwischen Sputum und Plasma betrug $0,71 \pm 0,33$. Die Eliminationshalbwertszeit wurde mit 18 Stunden berechnet. Damit ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu Studien bei Malaria-Patienten oder anderen Patienten. Die Spiegel nach der höchsten Dosierung lagen im Bereich der antiinflammatorisch wirksamen Konzentrationen, so dass eine entsprechende klinische Studie sinnvoll sein könnte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Pharmakokinetik von Doxycyclin (diverse Warenzeichen) wurde bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose bestimmt. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu früher publizierten Daten bei anderen Patientengruppen. Die Konzentrationen im Sputum betragen etwa 70% der Plasmaspiegel. Damit sind die Voraussetzungen für eine klinische Studie zur Untersuchung der antiinflammato-

rischen Wirkungen des Doxycyclins bei Mukoviszidose-Patienten gegeben.

BERINGER, P.M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 70-74

Nebenwirkungen

Nephrotoxizität von Vancomycin

Vancomycin (diverse Warenzeichen) wird seit 1956 therapeutisch verwendet. Die übliche Dosierung beträgt zweimal täglich 1,0 g intravenös. Bei Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) ist es unverändert ein Mittel der ersten Wahl. In den vergangenen Jahren sind angesichts der abnehmenden Empfindlichkeit dieser Erreger auch höhere Dosierungen von 4,0 g oder mehr pro Tag empfohlen worden. Als Ziel wird heute ein Talspiegel oberhalb von 15 mg/l angestrebt. Ob die höhere Dosierung auch mit einem höheren Risiko für nephrotoxische Reaktionen assoziiert ist, wird kontrovers diskutiert. Zumindest in einigen Arbeiten mit retrospektivem Design bleibt unklar, ob die beobachteten höheren Kreatininwerte bei betroffenen Patienten als Marker für nephrotoxische Reaktionen Ursache oder Folge der erhöhten Vancomycin-Spiegel sind.

Bemerkenswert ist auch, dass bis heute kaum Informationen über den Mechanismus der nephrotoxischen Wirkung vorliegen. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass es zu oxidativem Stress, mitochondrialen Schädigungen, inflammatorischen Reaktionen und schließlich zu Nekrosen im Nierengewebe kommen kann. Antioxidanzien, wie Vitamin E oder N-Acetylcystein haben im Experiment einen protektiven Effekt. Ob dies für den Menschen relevant ist, wurde bisher nicht untersucht.^{1,2}

Aus den bisher publizierten klinischen Arbeiten lassen sich einige Risikofaktoren für eine Vancomycin-assoziierte Nephrotoxizität ableiten. Dazu zählen:

1. Hohe Dosierung bzw. Plasmakonzentration
2. Längere Behandlungsdauer
3. Gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside)
4. Behandlung auf einer Intensivstation
5. Ein hoher APACHE-II-Score
6. Behandlung mit vasopressorisch aktiven Arzneimitteln
7. Hohes Körpergewicht, Adipositas

Während viele dieser Risikofaktoren allgemein bekannt sind und in der klinischen Routine berücksichtigt werden, wird der

übergewichtige Patient häufig mit zu hohen Dosierungen behandelt. Bei einer Dosiswahl nach Körpergewicht bleibt bei adipösen Patienten unberücksichtigt, dass sich das Verteilungsvolumen des Antibiotikums nicht proportional mit dem Gesamtkörpergewicht erhöht. Da es keine speziellen Dosierungsempfehlungen für adipöse Patienten gibt, wird besonders in diesen Fällen eine Spiegelbestimmung des Antibiotikums empfohlen.^{1,3}

Der entscheidende pharmakodynamische Parameter für die antibakterielle Wirkung von Vancomycin ist die Zeitdauer der Plasmakonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers. Das bedeutet, dass eine kontinuierliche Dauerinfusion ein geeigneter Applikationsweg sein sollte. Allerdings wird derzeit von den Fachgesellschaften, wie der IDSA (Infectious Disease Society of America) eine Dauerinfusion für Vancomycin nicht empfohlen. In einer Metaanalyse haben Infektiologen aus Italien die verfügbaren Daten zur kontinuierlichen Dauerinfusion gesichtet. Insgesamt wurden sechs Studien mit 443 Patienten ausgewertet, die Mehrzahl war mit einer kontinuierlichen Infusion behandelt worden. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an nephrotoxischen Reaktionen bei Dauerinfusion. Da es sich bis auf eine randomisierte, kontrollierte Studie aber um Beobachtungsstudien handelte, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass weitere randomisierte klinische Studien dringend erforderlich sind, um den möglichen Vorteil einer kontinuierlichen Infusion von Vancomycin im Vergleich zu der intermittierenden Gabe besser zu belegen und auch Aussagen zur verbesserten Prognose der Patienten machen zu können.⁴

In einer aktuellen Studie mit prospektivem Design wurden die Beziehungen zwischen Plasmakonzentrationen und nephrotoxischen Reaktionen auf Vancomycin abermals untersucht.⁵ Alle 288 Patienten waren an einer MRSA-Infektion erkrankt und wurden in einem von sieben Krankenhäusern in South Carolina (USA) behandelt. Bei jedem zweiten Patienten lagen initial die Talspiegel bei 15 mg/l oder höher. Nephrotoxizität war definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg/dl oder von mehr als 50% des Ausgangswertes bei zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen. Unter diesen Bedingungen kam es bei 29,6% der Patienten mit hohen Talspiegeln (>15 mg/l) zu nephrotoxischen Reaktionen im Vergleich zu 8,9% der Patienten mit Spiegeln unter 15 mg/l. Die statistische Auswertung zeigte außerdem, dass Patienten mit schwarzer Hautfarbe ein höheres Risiko hatten als weiße Patienten. Die Gründe für dieses überraschende Ergebnis bleiben zunächst ungeklärt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven Studie konnte ein erhöhtes Risiko für nephrotoxische Reaktionen auf Vancomycin (diverse Warenzeichen) festgestellt werden, wenn erhöhte Konzentrationen gemessen wurden. Das Risiko war etwa verdreifacht bei Patienten mit Talkonzentrationen von >15 mg Vancomycin/l Plasma im Vergleich zu den Patienten mit niedrigeren Konzentrationen. Wenn Vancomycin in höheren Dosierungen angewandt wird, muss eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen.

1. GUPTA, A. et al.
Neth J Med 2011; 69: 379-383
2. DIETERICH, C. et al.
Toxicol Sci 2009; 107: 258-269
3. WONG-BERINGER, A. et al.
Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 95-101
4. CATALDO, M. A. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 17-24
5. BOSSO, J. A. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5475-5479

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!