

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2012 - 33. Jahrg.

Übersicht

Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis und Pyelonephritis

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind eine der häufigsten Indikationen, bei sonst gesunden Frauen Antibiotika zu verordnen. Die jährliche Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei Frauen wird mit 12 % angegeben und bis zum Alter von 32 Jahren berichtet die Hälfte aller Frauen über mindestens einen Harnwegsinfekt in der Anamnese.¹ Bei jungen gesunden Frauen mit einer Zystitis kommt es in 25 % innerhalb von sechs Monaten zu einem Rezidiv und die Neigung zu Rezidiven steigt insbesondere bei Manifestation von mehr als zwei Harnwegsinfektionen deutlich an. Die akute unkomplizierte Pyelonephritis ist weniger häufig als die Zystitis mit einer jährlichen Inzidenz von 25 Erkrankungen auf 10.000 Frauen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren in den westlichen Industrieländern.² Episoden einer akuten Zystitis oder Pyelonephritis bei sonst gesunden prämenopausalen, nicht schwangeren Frauen ohne physiologische oder anatomische Veränderungen in den Harnwegen werden generell als unkompliziert definiert, während alle anderen Manifestationen als komplizierte Infektionen gelten.

Pathogenese

In der Regel entsteht ein symptomatischer Harnwegsinfekt durch das aufsteigende Eindringen von Erregern aus der Dickdarmflora und in seltenen Fällen aus der Vagina. Uropathogene E. coli sind die dominierenden Erreger bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Diese stellen eine spezifische Untergruppe von extraintestinalen pathogenen E. coli-Stämmen dar, die sich durch eine erhöhte Virulenz auszeichnen. Fimbrien, Flagellen, unterschiedliche Adhäsine, Siderofore, Toxine, Polysaccharidhüllen und andere Virulenz- und Fitnessfaktoren versetzen diese Erreger in die Lage, die Abwehrmechanismen des Wirtes zu umgehen. Die große Mehrzahl von rezidivierenden Zystitiden bei gesunden Frauen wird durch den gleichen Keim ausgelöst, der

Inhalt

3/2012

Übersicht

- Therapie der unkomplizierten Zystitis und Pyelonephritis Seite 21-24
- Cefpodoxim versus Ciprofloxacin bei Zystitis Seite 24-25
- Cranberry-Prophylaxe bei Harnwegsinfektionen von Kindern Seite 25

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (51)

- Carbapenemase bei Enterobacteriaceae – Teil 2 Seite 23

Nosokomiale Pneumonie

- Linezolid effektiver als Vancomycin? Seite 25-26

Tuberkulose

- Komplett resistente Mykobakterien in Indien Seite 26
- Linezolid-Therapie bei Multiresistenz Seite 26-27

Mittel der Wahl

- Azithromycin wirksam bei STEC-Infektionen? Seite 27
- Optimale Therapie der Brucellose Seite 27-28
- Saccharomyces zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Kolitis? Seite 28

Pharmakokinetik

- Piperacillin / Tazobactam bei extremer Adipositas Seite 28

Nebenwirkungen

- Cotrimoxazol und Nierenfunktion Seite 28-29
- Erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie Seite 29
- Netzhautablösung unter Chinolontherapie Seite 29-30

Letzte Meldung

- Europäische Antibiotika-Initiative Seite 30

offensichtlich in der fäkalen Flora über Jahre persistieren kann.

Risikofaktoren für sporadisch und/oder rezidivierend auftretende Zystitiden und Pyelonephritiden sind Geschlechtsverkehr, der Gebrauch von Spermiziden, vorangegangene Harnwegsinfektion, ein neuer Sexualpartner innerhalb des letzten Jahres und eine Anamnese mit häufigen Harnwegsinfektionen bei einem weiblichen Familien-

mitglied ersten Grades. Fallkontrollstudien haben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen rezidivierenden Harnwegsinfektionen und täglichem Süßigkeitenkonsum, Häufigkeit des Harnlassens, Tampongebrauch, BMI u.a. Faktoren beweisen können. Genetische Dispositionen werden diskutiert, da durchaus familiäre Häufungen sowohl von Harnblaseninfektionen wie auch Pyelonephritiden beschrieben werden. **Mikrobiologisch** wird der unkomplizierte

Therapie der unkomplizierten Zystitis	
Antibiotikum	Effektivität
Erstlinien-Therapie	
Nitrofurantoin - 100 mg 2 x täglich für 5 Tage	Klinische Wirksamkeit über 5-7 Tage: 93 %; 3 Tage Therapiedauer weniger wirksam
TMP-SMX (= Cotrimoxazol) - 160/800 mg 2 x täglich für 3 Tage	Klinische Wirksamkeit über 3 Tage: 93 %; Trimethoprim 2 x 100 mg täglich für 3 Tage gleiche Effektivität
Fosfomycin-Trometamol - 3,0 g Einmaldosis	Klinische Wirksamkeit 91 %; weniger wirksam als TMP-SMX oder Fluorchinolone
Zweitlinien-Therapie	
Fluorchinolone: Ciprofloxacin – 250 mg 2 x täglich für 3 Tage Levofloxacin – 250 mg oder 500 mg 1 x täglich für 3 Tage	Klinische Wirksamkeit 90 %; in vitro- Resistenz nimmt weltweit zu
Betalaktamantibiotika (z.B. Coamoxiclav, Cefaclor, Cefpodoxim, Cefixim) über 3-7 Tage	Klinische Effektivität 89 % über 3-5 Tage; weniger aktiv als TMP-SMX und Fluorchinolone

Harnwegsinfekt vorwiegend durch *E. coli* (75-95 %) verursacht. Seltener werden andere Enterobakterien wie *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen. Als grampositiver Erreger wird nicht selten auch *Staphylococcus saprophyticus* isoliert; andere grampositive Keime, wie *Enterococcus faecalis* und *Streptococcus agalactiae* werden zumeist in Mischinfektionen isoliert und stellen oft Kontaminationskeime des spontan gelassenen Urins dar.³

Diagnostik

Die Symptome der Zystitis sind typischerweise dysurische Beschwerden mit häufigem Harndrang, suprapubischen Schmerzen und Hämaturie. Klinische Symptome mit Hinweis auf eine Pyelonephritis bestehen aus Fieber (Temperatur über 38 Grad Celsius), Schüttelfrost, Flankenschmerzen, Verspannungen im kostovertebralen Winkel sowie Übelkeit und Erbrechen. Dysurische Schmerzen können auch auftreten bei der Urethritis oder Vaginitis, bei der Zystitis treten jedoch noch zusätzliche Symptome wie häufiges und dringliches Wasserlassen sowie Hämaturie hinzu. Zumeist treten die Beschwerden plötzlich und heftig auf und vaginale Irritationen oder vermehrte Sekrete werden nicht beobachtet. Der einzige physikalische Befund bei der Untersuchung, der auf eine Harnwegsinfektion hinweist, ist der Druck- und Klopfeschmerz im Bereich des kostovertebralen Winkels als Ausdruck der Pyelonephritis.⁴ Der Nachweis einer Pyurie und Bakteriurie wird häufig mittels kommerziell verfügbaren Stäbchentests durchgeführt, die das Leukozyten-Enzym

Esterase und Nitrite als Produkte einiger Bakterien anzeigen. Ein positiver Urin-Stäbchentest hinsichtlich der Bestätigung eines Harnwegsinfektes hat eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 82 %.⁵ Eine bakteriologische Urinkultur zum Nachweis des spezifischen Erregers und seiner antimikrobiellen Empfindlichkeit wird bei allen Frauen mit einer vermuteten Pyelonephritis empfohlen, jedoch nicht bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis. Die früher akzeptierte Bakterienzahl von 10^5 pro ml Urin als Beweis einer manifesten bakteriellen Infektion ist heute umstritten, da 30-50 % der Frauen mit typischen Zystitissymptomen bakterielle Koloniezahlen von 10^2 - 10^4 Einheiten pro ml im spontan gelassenen Urin haben. Allerdings sollte bei Frauen mit gleichzeitiger vaginaler Symptomatik ein Urinsediment mit bakteriologischer Kultur vorgenommen werden, um eine eindeutige Diagnose zu stellen und eine gezielte antimikrobielle Therapie einzuleiten.

Resistenzprobleme

Bis vor einigen Jahren war die Wahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten Zystitis unproblematisch und es standen mehrere Präparate zur Auswahl. Inzwischen ist es gegen die führenden Substanzen wie Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.), Trimethoprim (INFECTOTRIMET), Amoxicillin (diverse Handelsnamen), Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) und Fluorchinolone, zu einer beträchtlichen Resistenzsteigerung gekommen, die auch im ambulanten Bereich erhebliche Probleme für die häufig empirisch einge-

leitete Behandlung verursacht. Neueste Daten aus Deutschland von Urinisolaten bei 499 ambulanten Patienten mit akuten Harnwegsinfektionen erbrachten folgende Resistenzdaten: Amoxicillin: 42,9 %, Amoxicillin-Clavulansäure: 32,7 %, Ciprofloxacin: 19,8 %, Levofloxacin: 19,6 %, Trimethoprim: 32,7 %, Cotrimoxazol: 30,9 %. Unter den oralen Cephalosporinpräparaten ergaben sich Resistenzraten von 10,0 % für Cefuroxim, 8,2 % für Cefixim und 8,6 % für Cefpodoxim. Am wenigsten betroffen von der Resistenzentwicklung waren Fosfomycin mit 1,2 % und Nitrofurantoin mit 0,8 % resistenten Erregern (ausschließlich *E. coli*).⁶ Sicherlich sind diese Daten von 25 Laboratorien aus ganz Deutschland nicht zu generalisieren und es wird nachhaltig empfohlen, aus dem eigenen Einzugsgebiet möglichst aktuelle Resistenz-epidemiologische Daten gegenüber uropathogenen *E. coli* für die optimale Antibiotikaauswahl zur Verfügung zu haben. Risikofaktoren für resistente *E. coli*-Stämme sind die vorangegangene Behandlung in den letzten drei bis sechs Monaten mit Cotrimoxazol und auch der Aufenthalt in Ländern mit hohen Resistenzraten. Umstritten ist hinsichtlich der empirischen Anfangstherapie, welche Resistenzraten als Grenzwerte für die Auswahl des Antibiotikums akzeptabel sind. In der internationalen Leitlinie zur Behandlung der akuten Zystitis werden lokale Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol bis zu 20 % und bei den Fluorchinolonen bis 10 % als Grenzen für diese Antibiotikagruppen für den empirischen Einsatz angegeben.⁴

In der gegenwärtigen intensiven Resistenzdiskussion spielt der Begriff der sogenannten kollateralen Schädigung (collateral damage) eine beträchtliche Rolle. Dieser Begriff charakterisiert die Selektion von resistenten Erregern und deren Kolonisation bzw. Infektion mit multiresistenten Bakterien durch bestimmte Antibiotikagruppen. So gibt es zahlreiche Berichte, dass insbesondere der Einsatz von Breitspektrum-Cephalosporinen und von Fluorchinolonen vermehrt mit derartigen kollateralen Schäden einhergehen.

Antibiotikatherapie

Die für die empirische Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis empfohlenen Antibiotika sind in der Tabelle dargestellt. Die Auswahl einer speziellen antimikrobiell aktiven Substanz sollte individuell unter Berücksichtigung einer möglichen allergischen Disposition des Patienten und seiner anamnestic bekannten Compliance, sowie der lokalen Resistenzsituation, Verfügbarkeit und Kosten der jeweiligen Substanz und möglichen Auswirkungen eines therapeutischen Misserfolgs erfolgen. Sollte auf der Basis dieser genannten

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (51)

Carbapenemasen bei Erregern der Familie *Enterobacteriaceae* – Teil 2

Labordiagnostik

Von entscheidender Bedeutung ist der sichere und zuverlässige Nachweis der unterschiedlichen Carbapenemasen. Die Methode mit der höchsten Sensitivität bei allerdings geringer Spezifität ist bei allen auf ESBL-Selektivagar wachsenden gramnegativen Bakterien neben der Artbestimmung ein Agardiffusionstest bzw. die Bestimmung der Ertapenem-MHK. Ist der Hemmhof von Ertapenem verkleinert bzw. liegt die MHK $\geq 2\text{mg/l}$ sollte eine weitere Analyse erfolgen wie Nachweis einer Metallo- β -Laktamase (z.B. E-Test) oder ein modifizierter Hodge-Test, bei dem der Abbau von Carbapenemen durch den zu testenden Stamm durch die fehlende Wirkung des Carbapenems auf einen empfindlichen *Escherichia coli*-Stamm gezeigt wird. Es existieren weitere Tests wie die Hemmung der Aktivität über Borsäure und selbstverständlich auch molekulare Methoden mit Bestimmung des jeweiligen Mechanismus. Die Kombination aus β -Laktamase und Porinverlust, welche zu einer phänotypischen Resistenz führt, wird über den Ausschluss einer Carbapenemase, der Anwesenheit einer ESBL bzw. AmpC- β -Laktamase sowie der erhöhten MHK geführt. Inzwischen existiert eine analytische Methode (MALDI-TOF) mit der sowohl die Aktivität von Carbapenemasen¹ als auch ein Porinverlust² innerhalb kurzer Zeit nachgewiesen werden können. Alle Carbapenem-resistenten Stämme sollten gegenwärtig durch das Referenzzentrum in Bochum bestätigt werden.

Hygienemaßnahmen, Melde- bzw. Dokumentationspflicht

Im Mittelpunkt der Verhütung einer Ausbreitung im Krankenhaus stehen Hygienemaßnahmen sowie der Versuch, den Indexfall aufzuspüren. In einer ersten Konsensempfehlung³ wird neben den Standardmaßnahmen (Händedesinfektion, Einmalhandschuhe, das Tragen von Schürzen oder Schutzkitteln bei Kontakt mit potenziell infektiösem Material) eine Unterbringung in Einzelzimmern sowie eine Barrierepflege empfohlen. Zumindest während Ausbrüchen sollte bei Patienten mit Kontakt, vor Aufnahme auf eine Intensivstation oder ähnliche Stationen, sowie unabhängig von Ausbrüchen bei bekanntem Status und nach Reisen in bzw. Herkunft aus Hochprävalenz-Ländern ein Screening (Rektalabstrich, Stuhl, andere Orte wie Wunden) durchgeführt werden. Da der Darm der Prädilektionsort der Besiedlung ist, wird eine Dekolonisierung der Patienten nicht einfach bzw. unmöglich sein. Sichere Angaben zur Aufhebung der Isolation können gegenwärtig nicht gemacht werden. Da aber eine langdauernde Isolation bei besiedelten Patienten aus vielerlei Gründen nicht durchführbar ist, wird es nicht zu vermeiden sein, positive Patienten in die Gemeinschaft zu entlassen.

Unabhängig von amtlichen Regelungen empfiehlt es sich, beim Nachweis von Carbapenem-resistenten Erregern, das Gesundheitsamt zu informieren. Nach §6 Abs.3 IfSG besteht bei gehäuften nosokomialen Infektionen eine nichtnamentliche Meldepflicht,

die Dokumentationspflicht nach §23 ist ebenfalls zu beachten. Das mit der Versorgung des Patienten beauftragte Personal ist zu unterrichten und die Krankenakte zu kennzeichnen.

Therapeutische Optionen

Bei einer Besiedlung durch carbapenemasebildende *Enterobacteriaceae* kann nach ersten Daten auf eine Antibiotikagabe verzichtet werden, ohne die Patienten zu gefährden.⁴ Die therapeutischen Optionen bei Infektionen sind stark eingeschränkt, da vielfach auch eine gleichzeitige Resistenz gegen weitere Antibiotika einschließlich Chinolone vorhanden ist. Zudem besitzen viele Stämme zusätzlich ESBLs, was die Auswahlmöglichkeiten weiter begrenzt.

Die Gabe von Tigecyclin (TYGACIL) ist eine der verbleibenden Optionen, wobei nicht alle Stämme empfindlich sind. Therapeutische Misserfolge sind beschrieben^{5,6,7} und nach eigenen Erfahrungen auch möglich. Überlegenswert erscheint, die zugelassene übliche Dosis von Tigecyclin (100mg initiale Dosis, gefolgt von 50mg alle 12h) unter Beachtung der potenziellen Nebenwirkungen – zum Beispiel auf das Pankreas oder die Leber –^{8,9} zu verdoppeln (CAVE: off label use!).

Eine zweite häufig eingesetzte Substanz ist Colistin (Polymyxin E / COLYMYCIN M PARENTERAL u.a., nicht in Deutschland zugelassen) i.v. 62.500 – 75.000 IU/kg/d in drei bis vier Dosen,^{10,11} wobei 79 mg Colistimethat-Natrium 33,3 mg Colistin-Base und diese wiederum 1.000.000 IU entsprechen; Maximaldosis 10 Mio. IU/d. Eine Anpassung der Dosis ist bei Niereninsuffizienz notwendig.

Fosfomycin (INFECTOFOS) ist gegen carbapenemasebildende *Enterobacteriaceae* in vitro wirksam und wird von einigen Autoren daher als mögliche Therapieoption angesehen, ohne dass gegenwärtig klinische Daten vorliegen.¹² Die Substanz sollte immer in Kombination gegeben werden, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Nach eigenen Erfahrungen konnten wir nach zweiwöchiger Therapie in Kombination mit Tigecyclin Fosfomycin-resistente Stämme nachweisen.

Eine Kombinationstherapie könnte von Vorteil sein, wobei verschiedene Kombinationen beschrieben wurden wie Tigecyclin plus Polymyxin B bzw. Colistin oder Polymyxin B bzw. Colistin plus Carbapenem,¹³ ein Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie mit Tigecyclin bzw. Colistin ist beschrieben.¹⁴

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

Faktoren ein Erstlinienantibiotikum keine optimale Wahl sein, sind Fluorchinolone oder Betalaktamantibiotika vernünftige Alternativen. Allerdings haben die beiden zuletzt genannten antibiotischen Substanzgruppen unerwünschte ökologische Effekte und die Betalaktamantibiotika sind auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ungünstiger zu beurteilen.

Nitrofurantoin-Monohydrat (zahlreiche Präparate) hat eine Renaissance erlebt in der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis wegen der ausgesprochen niedrigen Resistenzraten und der praktisch nicht vorhandenen unerwünschten Wirkungen auf die körpereigene Bakterienflora. Eine Therapiedauer über fünf Tage mit einer zweimal täglichen 100 mg Dosierung erwies sich in

mehreren Studien als gleich wirksam wie eine dreitägige Cotrimoxazol-Behandlung.

Trimethoprim-Sulfamethoxazol (160 /800 mg) als Forte-Zubereitung zweimal täglich über drei Tage galt bisher als Standardtherapie. Seine Wirksamkeit wurde in zahlreichen klinischen kontrollierten Studien belegt. Allerdings sind die Resistenzraten

in manchen Regionen deutlich angestiegen, so dass bei einer lokalen Resistenzrate von 20 % und mehr die Substanz nach Expertenmeinung nicht mehr für die empirische Therapie eingesetzt werden sollte.

In manchen Ländern wird vorwiegend Trimethoprim zweimal 100 mg täglich über drei Tage verschrieben und ist vergleichbar der Wirksamkeit von Cotrimoxazol über die gleiche Zeitdauer.

Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) in einer Einmaldosis von 3 g ist eine interessante und wirksame Alternative zu den zuvor genannten Substanzen. Die Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum ist minimal, gleichfalls auch die Induktion von Kollateralschäden. Die Substanz scheint allerdings etwas weniger wirksam zu sein im Vergleich zu den Kurzzeittherapien mit Nitrofurantoin und Cotrimoxazol.

Die **Fluorchinolone** Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und Ofloxacin (TARIVID u.a.) sind hoch wirksam in einer Dreitagetherapie; allerdings werden sie wegen ihrer nicht unerheblichen Effekte auf die mikrobielle Flora nur als Zweitlinientherapeutika bei der akuten Zystitis empfohlen. Darüber hinaus ist es gegen diese Substanzen in den letzten Jahren zu einer erheblichen Resistenzsteigerung gekommen.

Unter den **Betalaktamantibiotika** sollten Amoxicillin oder Ampicillin wegen der beträchtlichen Resistenzraten und auch ihrer insgesamt geringen Wirksamkeit nicht für die empirische Behandlung der Zystitis eingesetzt werden. Andere Betalaktamderivate wie Coamoxiclav, Ampicillin-Sulbactam (UNACID u.a.), Cefixim (CEPHORAL u.a.), Cefaclor (PANORAL u.a.) und Cefpodoxim-Proxetil über drei bis sieben Tage sind als Alternativen durchaus einsetzbar. Allerdings haben diese Substanzen generell eine geringere Wirksamkeit und weisen mehr Unverträglichkeitsreaktionen auf.

Bei der akuten **unkomplizierten Pyelonephritis** sollte möglichst eine Urinkultur mit Keimnachweis und Resistenzbestimmung vorgenommen werden. Bei schwerem Verlauf muss eine Krankenhausbehandlung erfolgen. Die Mehrzahl der Pyelonephritiden werden allerdings heute ambulant behandelt, wobei sowohl Fluorchinolone, Cotrimoxazol und Betalaktamantibiotika eingesetzt werden. Unter den Fluorchinolonen wird Ciprofloxacin in einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich über sieben Tage oder Levofloxacin 750 mg einmal täglich über fünf Tage empfohlen. Cotrimoxazol forte zweimal täglich über 14 Tage war ebenfalls in 92 % der Fälle wirksam, soweit der behandelte Keim sensibel war. Orale

Betalaktamantibiotika über 10 bis 14 Tage stellen eine Alternative dar, sind jedoch in der Regel weniger aktiv als die zuvor empfohlenen Präparate.

Bei rezidivierenden Zystitiden, insbesondere innerhalb weniger Wochen nach Abschluss einer Erstbehandlung, sollte unbedingt eine Urinkultur vorgenommen werden und die empirische Behandlung mit einem breiter wirksamen Antibiotikum wie z.B. einem Fluorchinolone eingeleitet werden. Bei einem Zystitisrezidiv später als ein Monat nach einer erfolgreichen Behandlung kann durchaus wieder mit einem Erstlinien-Antibiotikum begonnen werden; dabei sollte allerdings bei einer primären Behandlung mit Cotrimoxazol diese Substanz nicht wieder eingesetzt werden. Eine antibiotische Prophylaxe sollte nur bei Frauen vorgenommen werden mit drei und mehr Harnwegsinfektionen innerhalb der letzten zwölf Monate in Form von 50 bis 100 mg Nitrofurantoin täglich abends, Alternativen sind Cotrimoxazol eine Tablette abends, Trimethoprim 100 mg abends oder Cefalexin 125-250 mg täglich. Eine derartige Prophylaxe kann die Frequenz der Harnwegsinfektionen um 95 % vermindern.

ZUSAMMENFASSUNG: Die vermehrten Resistenzen von uropathogenen Enterobakterien, insbesondere E. coli, erschweren in den letzten Jahren zunehmend die empirische Antibiotikatherapie der sehr häufig auftretenden unkomplizierten akuten Zystitis und Pyelonephritis. Bei der Auswahl der empfohlenen Antibiotika sollten die allergische Disposition des Patienten, die lokale Resistenzsituation sowie die Verfügbarkeit und die Kosten der jeweiligen Substanz berücksichtigt werden. In den internationalen Leitlinien wird ein Unterschied vorgenommen zwischen Erstlinien- und Zweitlinientherapeutika, wobei neben der klinischen Wirksamkeit in kontrollierten Studien auch die so genannten Kollateralschäden mit berücksichtigt werden. Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.), Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) und Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) sind die empfohlenen Erstlinientherapeutika, die durch hohe klinische Wirksamkeit, geringe Auswirkungen auf die körpereigene Flora und günstige Kosten überzeugen. Die spezifischen Unverträglichkeitsreaktionen dieser Substanzen sollten dem behandelnden Arzt bekannt sein, obwohl in der Regel eine Kurzzeittherapie für nur drei bis fünf Tage bzw. eine Einmaldosierung für eine insgesamt gute Verträglichkeit sorgen.

1. FOXMAN, B. et al.
Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 227-241

2. CZAJA, C.A. et al.
Clin Infect Dis 2007; 45:273-280
3. GUPTA, K. et al.
Clin Infect Dis 2011; 52: e103-e120
4. HOOTON, T.M.
N Engl J Med 2012; 366: 1028-1037
5. BENT, S. et al.
JAMA 2002; 287: 2701-2710
6. KRESKEN, M. et al.
Poster No. 1533; 22. ECCMID, London, 31.03.-03.04.2012

Cefpodoxim versus Ciprofloxacin bei akuter unkomplizierter Zystitis

Die zunehmende Resistenz von uropathogenen E. coli-Stämmen als bei weitem führendem Erreger von akuten unkomplizierten Zystitiden bei Frauen gegenüber den Standardtherapeutika Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) und Fluorchinolonen, stimuliert die Suche nach wirksamen Alternativen. Cefpodoxim-Proxetil (PDOMEXEF), ein orales Cephalosporin, weist ein weites Spektrum im gramnegativen Bereich auf und könnte eine effektive Alternative darstellen. In einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie mit Einschluss von insgesamt 300 Frauen im Alter zwischen 18 und 55 Jahren wurde Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in einer Dosis von zweimal 250 mg täglich über drei Tage mit zweimal 100 mg Cefpodoxim-Proxetil täglich ebenfalls über drei Tage verglichen. Die Studie fand in Seattle und in Miami in den Jahren 2005 bis 2009 statt. Die Charakteristik der beiden Studiengruppen zu Beginn der Therapie unterschied sich nicht signifikant, allerdings hatten mehr Frauen in der Cefpodoximgruppe frühere Harnwegsinfektionen und Pyelonephritiden. Die Mehrzahl der nachgewiesenen Harnwegsinfektionen wurde durch E. coli alleine verursacht (75 %) oder in Kombination mit einem anderen Erreger (2 %). Weitere Erreger in geringer Anzahl waren S. saprophyticus (3 %) sowie Enterokokken, Klebsiella Spezies, Proteus mirabilis oder B-Streptokokken (jeweils 1 bis 3 %). Vier Prozent der Isolate waren nicht empfindlich gegenüber Ciprofloxacin und 8 % wiesen Resistenzen gegenüber Cefpodoxim auf. 15 Frauen in der Ciprofloxacin-Gruppe und 17 in der Cefpodoxim-Gruppe erschienen nicht zur letzten Kontrolle am Tag 30 nach Abschluss der Behandlung. Die klinische Erfolgsrate in der Intention-to-treat-Analyse, in der verloren gegangene Patienten als klinische Erfolge bewertet wurden, lag bei 93 % in der Ciprofloxacin-Gruppe und bei 82 % in der Cefpodoxim-Gruppe, was eine statistische Unterlegenheit des Cefpodoxim widerspiegelte. In der per Protokoll-Analyse bei

135 Ciprofloxacin-Patienten ergab sich eine klinische Erfolgsrate von 92 % im Vergleich zu 80 % in der Cefpodoxim-Gruppe. Die mikrobiologischen Behandlungsergebnisse zum ersten Kontrolltag (fünf Tage nach Abschluss der Behandlung) lag bei 96 % in der Ciprofloxacin-Gruppe im Vergleich zu 81 % in der Cefpodoxim-Gruppe.

Um ökologische Effekte beider Antibiotika zu untersuchen, wurde die vaginale E. coli-Kolonisation zu Beginn der Therapie und nach der Behandlung geprüft. Zum ersten Kontrolltermin wiesen 16 % der Frauen in der Ciprofloxacin-Gruppe eine vaginale Kolonisation auf im Vergleich zu 40 % in der Cefpodoxim-Gruppe. Hinsichtlich der Verträglichkeit und Compliance berichteten 99 % der Frauen in der Ciprofloxacin-Gruppe und 98 % in der Vergleichsgruppe, dass sie alle sechs Dosen des Arzneimittels eingenommen hätten. 20 % der Frauen in der Ciprofloxacin-Gruppe und 23 % in der Cefpodoxim-Gruppe gaben Unverträglichkeitsreaktionen an, wobei die Mehrzahl dieser Symptome aus Übelkeit, Durchfällen, Kopfschmerzen oder vaginalen Beschwerden bestand.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven Doppelblindstudie bei 300 Frauen mit einer unkomplizierten akuten Zystitis war eine Dreitagestherapie mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) wirksamer als die Behandlung mit Cefpodoxim-Proxetil (PDOMEXEF). Diese Ergebnisse rechtfertigen nicht den Einsatz von Betalaktamantibiotika mit breitem Spektrum in der Erstlinientherapie der Zystitis.

HOOTON, T.M. et al.
JAMA 2012; 307: 583-589

Cranberry in der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen bei Kindern

Harnwegsinfektionen sind neben respiratorischen Infekten, die häufigsten bakteriellen Infektionen in der Kindheit. Zwischen 19 und 30 % der Kinder entwickeln ein Infektionsrezidiv nach der ersten Manifestation innerhalb von 12 Monaten. Moosbeeren (Cranberry) haben in einigen Studien bei erwachsenen Patienten protektive Effekte gegenüber Rezidiven gezeigt. Es gibt Hinweise, dass Produkte der Cranberries über unterschiedliche Mechanismen gegen uropathogene Bakterien, insbesondere E. coli, aktiv sind; derartige Mechanismen sind z.B. eine bakterielle Wachstumsbehinderung, eine Reduktion der Pili-vermittelten Adhäsionen und möglicherweise auch eine verminderte Biofilmproduktion. In einer

prospektiven Doppelblindstudie wurde geprüft, ob ein prophylaktischer Einsatz eines Cranberry-Tranks bei Kindern ebenfalls präventiv wirkt. Insgesamt 263 Kinder im Alter zwischen 1 und 16 Jahren in sieben großen Krankenhäusern in Finnland führten diese Studie in den Jahren 2001 bis 2008 durch. Die Verum-Gruppe erhielt täglich über sechs Monate 5 ml/kg Körpergewicht, maximal 300 ml, des Cranberry-Tranks, die Kontrollgruppe als Placebo einen gleichschmeckenden Saft in einer vergleichbaren Dosierung. Diese Therapie wurde nach Manifestation des ersten Harnwegsinfektes über sechs Monate durchgeführt, danach schloss sich eine weitere sechsmonatige Überwachungsperiode an. Acht Kinder konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, so dass sich letztlich 126 Kinder in der Verumgruppe und 129 in der Placebo-Gruppe befanden. Das mittlere Alter der Kinder betrug 3,8 bzw. 4,5 Jahre; gröbere vesikourethrale, anatomische oder physiologische Veränderungen wurden bei allen Kindern ausgeschlossen, nur jeweils ein Kind in beiden Gruppen hatte einen nachgewiesenen vesikourethralen Reflux Grad I-II.

Zwanzig Kinder (16 %) in der Cranberry-Gruppe und 28 (22 %) in der Placebo-Gruppe wiesen zumindestens ein Rezidiv eines Harnwegsinfektes während der zwölfmonatigen Beobachtungsphase auf, dieses Ergebnis war trotz einer Differenz von 6 % statistisch knapp nicht signifikant. Die Gesamtzahl der Harnwegsinfektionen war mit 27 in der Verumgruppe versus 47 in der Placebogruppe deutlich und signifikant unterschiedlich. Auch der Gebrauch von Antibiotika zur Behandlung der Harnwegsinfektionen berechnet als Antibiotika-Tage pro Jahr zeigte eine deutliche signifikante Differenz zugunsten der Verumgruppe. Dieses Ergebnis wurde erhalten, obwohl die Compliance in dem Cranberry-Arm mit 64 % gegenüber 80 % in der Placebogruppe signifikant niedriger war. Die Zahl der Dropouts während der Studie war mit 13 % in der Cranberry-Gruppe versus 9 % in der Placebogruppe nicht unterschiedlich. Interessanterweise traten die Unterschiede in der Inzidenz der Harnwegsinfektionen in der Cranberry-Gruppe insbesondere in den sechs Monaten nach Beendigung der Prophylaxe auf. Dieser Effekt wird mit einer gewissen Latenz des Wirkungseintritts der Cranberry-Applikation auf die zugrunde liegenden bakteriellen Erreger interpretiert. Auch in dieser Studie war E. coli mit 79 % der gesamten Isolate der führende Keim.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bisherige Studien zur Prävention von rezidivierenden kindlichen Harnwegsinfektionen mit einer antibiotischen Prophylaxe haben nur wenig positive Resultate ergeben und bedeuten immer auch die Gefahr

der bakteriellen Resistenzentwicklung. Die Daten der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von Cranberry-Getränken wirksam ist, darüber hinaus auch preiswert und nicht behaftet mit den so genannten kollateralen Schäden einer antibiotischen Langzeitgabe.

SALO, J. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 340-346

Nosokomiale Pneumonie

Therapie der nosokomialen Pneumonie durch MRSA: Linezolid effektiver als Vancomycin

Mehrere Post-hoc-Analysen von klinischen Studien der letzten Jahre deuteten darauf hin, dass Linezolid (ZYVOXID) wirksamer in der Therapie von MRSA ausgelösten nosokomialen Pneumonien als Vancomycin (diverse Handelsnamen) ist. Eine prospektive beweisende Studie lag bisher allerdings nicht vor. Eine weitere Kritik der bisherigen Analysen bestand auch darin, dass Vancomycin nicht optimal auf der Basis von Talspiegelmessungen dosiert worden war. In der neuesten umfangreichen randomisierten Doppelblindstudie, die vom Oktober 2004 bis zum Januar 2010 lief, wurde daher erneut der Vergleich zwischen den beiden vorwiegend bei MRSA-ausgelösten Pneumonien angewandten Antibiotika untersucht. Insgesamt 1184 Patienten wurden in die Intention-to-treat-Gruppe eingeschlossen.

Bei 448 Patienten wurde die MRSA-Pneumonie gesichert, von denen 348 Patienten (172 Linezolid- und 176 Vancomycin-Patienten) die per Protokoll-Population bildeten. Die Mehrzahl der MRSA-Nachweise erfolgte über Tracheal-Aspirate (43,4 %) und bronchoalveolärer Lavage (31,3 %). Blutkulturen waren zu 6,6 % positiv. Die Patienten unterschieden sich generell nicht hinsichtlich ihrer demografischen Charakteristik, geringfügig mehr Vancomycin-behandelte Patienten (73,9 %) als Linezolid-behandelte Patienten (66,9 %) wurden beatmet. Die intravenöse Dosierung von Linezolid betrug 600 mg alle 12 Stunden; Vancomycin (15 mg/kg) wurde ebenfalls alle 12 Stunden über sieben bis 14 Tage gegeben; bei positiven Blutkulturen wurde 21 Tage lang behandelt. Die optimierte Vancomycin-Dosis wurde anhand der gemessenen Talkonzentrationen ermittelt. Sämtliche Patienten erhielten zusätzlich ein Antibiotikum mit Aktivität gegen gramnegative Erreger und ohne MRSA-Aktivität.

Die klinischen Ergebnisse am Ende der Studie (definiert als 7 bis 30 Tage nach Abschluss der Antibiotikagabe) zeigten mit 57,6 % erfolgreichen Behandlungen in der Linezolidgruppe einen statistisch signifikant besseren Effekt im Vergleich zu 46,6 % in der Vancomycingruppe (95 % CI, 0,5 % bis 21,6 %; $p = 0,042$). Auch die klinischen Ergebnisse am Ende der Behandlung deuteten auf eine statistische Überlegenheit des Linezolid mit 83,3 % versus 69,9 % in der per Protokoll ausgewerteten Analyse. Die mikrobiologischen Ergebnisse am Ende der Studie ergaben die gleichen Unterschiede mit 58,1 % Eradikation oder vermutete Eradikation in der Linezolid-Gruppe versus 47,1 % in der Vergleichsgruppe. Sämtliche Patienten mit positiven Blutkulturen wiesen eine mikrobiologisch erfolgreiche Eradikation auf. Zum Ende der Studie traten bei 22 (38,5 %) von 57 Linezolid-Patienten mit mikrobiologischem Nachweis eine Persistenz bzw. ein Rezidiv mit MRSA auf, im Vergleich zu 26 (50 %) von 52 Patienten mit positiver Mikrobiologie in der Vancomycin-behandelten Gruppe. In der Intention-to-treat-Population entwickelten 427 Patienten 657 ernsthafte Unverträglichkeitsreaktionen. 26 schwere Unverträglichkeitsreaktionen wurden den Studienmedikamenten zugerechnet, die insgesamt 20 Patienten betrafen. Bei sieben Patienten in der Linezolidgruppe mit acht schweren Unverträglichkeitsreaktionen standen zwei Fälle einer *C. difficile*-Infektion im Vordergrund, bei 13 Vancomycin-behandelten Patienten dominierten acht nephrotoxische Reaktionen. Insgesamt ergaben sich 18,2 % nephrotoxische Verläufe unter Vancomycin versus 8,4 % unter Linezolid. Die Gesamletalität zum Tag 60 der Studie unterschied sich nicht zwischen den beiden Antibiotika (Linezolid 15,7 %, Vancomycin 17,0 %).

In einem Kommentar zu dieser Studie wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse dieser Doppelblindstudie zwar eine signifikante Überlegenheit des Linezolid bezüglich klinischer und mikrobiologischer Ergebnisse gezeigt habe, jedoch wird auf die nicht unterschiedliche 60 Tage-Letalität hingewiesen. Insgesamt betont der Kommentator die Notwendigkeit möglichst weiter effektiver Behandlungsformen bei den nosokomialen Pneumonien zu erforschen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven umfangreichen doppelblinden Vergleichsstudie zwischen Linezolid (ZYVOXID) und Vancomycin (diverse Handelsnamen) konnte am primären Endpunkt der Studie eine signifikante Überlegenheit des Linezolid sowohl im klinischen wie auch im mikrobiologischen Ergebnis nachgewiesen werden. Allerdings zeigte die 60-Tages-Letalität keine Unterschiede; hinsicht-

lich der Verträglichkeit traten deutlich mehr nephrotoxische Reaktionen unter Vancomycin auf.

WUNDERINK, R.G. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 621-629

TORRES, A.
Clin Infect Dis 2012; 54: 630-632

Tuberkulose

Komplett resistente tuberkulöse Mykobakterien in Indien

Im Jahr 2006 wurde erstmals über extensiv-resistente *Mycobacterium tuberculosis* (XDR) berichtet; 2009 folgte eine Mitteilung über 15 iranische Patienten mit Infektionen durch Mykobakterien mit Resistenz gegenüber sämtlichen Erst- und Zweitlinien-tuberkulotika (TDR = total drug resistance). In Indien wurde erstmals 2007 über Fälle von XDR-Tuberkulose publiziert und seit dieser Zeit ist es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Resistenzsituation gekommen. In einer aktuellen Mitteilung aus dem Hinduja National Hospital wird über vier Patienten mit einer TDR-Tuberkulose berichtet. Jeder dieser vier Patienten war resistent gegenüber sämtlichen Erstlinienmedikamenten (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin) sowie auch gegenüber den Zweitlinienpharmaka (Ofloxacin, Moxifloxacin, Kanamycin, Amikacin, Capreomycin, Paraaminosalicylsäure, Ethionamid). Bei der anamnestischen Befragung dieser Patienten wurde deutlich, dass diese eine irrationale nicht kontrollierte Therapie mit Zweitlinien-Antituberkulotika erhalten hatten zumeist in inkorrekt Dosierung und auch durch zahlreiche unterschiedliche Ärzte. Die epidemiologische Situation in Indien ist besonders problematisch, da der letzte WHO-Resistenzbericht von 110.132 Fällen einer MDR-Tuberkulose in Indien im Jahre 2006 ausgeht, was zum damaligen Zeitpunkt 20 % der gesamten globalen MDR-Erkrankungen ausmachte. Die Autoren weisen darauf hin, dass nur ein Prozent der indischen Patienten mit einer MDR-Tuberkulose Zugang haben zu einer direkt überwachten TB-Behandlung (DOTS).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Um das Problem der XDR- und TDR-Tuberkulose in Indien in den Griff zu bekommen, sollten alle Patienten mit einer MDR-Tuberkulose in offiziellen DOTS-Programmen der indischen Regierung behandelt werden.

UDWADIA, Z.F. et al.
Clin Infect Dis 2012; 54: 579-581

Linezolid-Therapie der multiresistenten Tuberkulose

Die extensiv Medikamenten-resistente Tuberkulose (XDR-Tb) wird definiert als eine Infektion verursacht durch *M. tuberculosis*-Erreger, die mindestens resistent sind gegen Isoniazid und Rifampicin sowie zusätzlich gegen jedes Fluorchinolon und eines der injizierbaren Zweitlinien-Pharmaka. Die Prognose der XDR-Tb-Patienten ist deutlich schlechter als die der MDR-Tb-Patienten (Multi-resistente Tuberkulose). Die Prognose eines XDR-Tb-Patienten kann hinsichtlich eines günstigen Behandlungserfolges variieren zwischen 20 und 60 % und hängt von zahlreichen Faktoren ab, wie der Fluorchinolon-Resistenz, der vorangegangenen Tb-Behandlung, einer kontinuierlichen überwachten Therapie (DOTS), von der Dauer der Behandlung und von der Möglichkeit zu chirurgischen Resektionsmaßnahmen. Die wesentlichen Pharmaka in der Behandlung der MDR-Tb und XDR-Tb sind die neueren Fluorchinolon-Derivate und die injizierbaren Zweitlinien-Pharmaka.

Linezolid (ZYVOXID) ist ein wirksames Drittlinien-Therapeutikum zur Behandlung der MDR- und XDR-Tb. Wegen des in vielen Ländern sehr hohen Preises und auch des ungünstigen Verträglichkeitsprofils bei langdauernder Behandlung ist der Einsatz von Linezolid in der Behandlung der Tuberkulose bisher kaum beschrieben worden. In Indien sind offensichtlich generische Linezolid-Präparationen verfügbar, die zu einem Preis von weniger als 1 \$ für eine 600 mg-Tablette zu erwerben sind. In einer prospektiven Studie an 29 Patienten in einem Gesundheitszentrum in Delhi wurde der Stellenwert von Linezolid bei Laborbestätigten XDR- oder MDR-Tb-Patienten untersucht. Die Studie lief von Januar 2006 bis Januar 2011. Das mediane Lebensalter der Patienten war 29 Jahre, 16 Patienten litten an einer XDR-Tb und 13 an einer MDR-Tb. Die Patienten erhielten im Median sechs unterschiedliche Antituberkulotika; Linezolid wurde bei allen Patienten eingesetzt, ebenfalls auch eines der Fluorchinolone Moxifloxacin (AVALOX) oder Levofloxacin (TAVANIC). Weiterhin wurden Coamoxiclav, Capreomycin, Ethionamid, PAS sowie Kanamycin eingesetzt. 19 Patienten (65,5 %) wiesen Kavernen auf, bei 20 Patienten (69 %) handelte es sich um eine bilaterale Manifestation. Zu Beginn der Therapie wurden die Patienten hospitalisiert und blieben im Median 30 Tage in der Klinik; 26 Patienten (89,7 %) erreichten eine mikroskopische und kulturelle Konversion bis zum Ende des sechsten Behandlungsmonats. Drei Patienten blieben kontinuierlich Kultur-positiv, die Behandlung wurde bei zwei Patienten nach 15 Monaten beendet, ein Patient starb

am Ende des achten Behandlungsmonats. In der Intention-to-treat-Analyse wurde die mediane Zeit bis zur Sputum-Konversion mit vier Monaten berechnet.

Bedeutsame Unverträglichkeitsreaktionen mit Beendigung der antituberkulotischen Therapie wurden bei fünf Patienten (17,2 %) beobachtet. Dieses betraf drei Patienten mit Linezolid-Nebenwirkungen, wie schwerer Anämie und Nervus opticus-Neuritis. Alle drei Patienten hatten täglich zweimal 600 mg Linezolid erhalten. Weder die Anzahl der Sputum-Konversionen noch die klinischen Misserfolge unterschieden sich zwischen XDR- und MDR-Tb-Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit XDR- und MDR-Tb hat sich unter kontrollierten Bedingungen und einer Therapie mit im Median sechs antituberkulotisch wirkenden Medikamenten Linezolid (ZYVOXID) als wirksame Substanz erwiesen. Ein therapeutischer Erfolg bei 26 von 29 behandelten Patienten (89,7 %) hinsichtlich einer mikroskopischen und kulturellen Sputum-Konversion nach im Median vier Monaten ist bei diesen schwierig zu behandelnden Patienten ein sehr günstiges Ergebnis. Der Einsatz von Linezolid wird sicherlich auch von den unterschiedlichen Kosten in den einzelnen Ländern abhängig sein.

SINGLA, R. et al.
Eur Respir J 2012; 39: 956-962

Mittel der Wahl

Azithromycin beschleunigt Erregerelimination bei STEC-Infektion

Im Mai 2011 kam es in Deutschland zu einem Ausbruch an akuten Erkrankungen durch Shiga-Toxin-produzierende Escherichia coli (STEC). Es wurden insgesamt 3.816 Fälle dokumentiert, bei 845 Patienten entwickelte sich ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Der verursachende E. coli-Stamm wurde als Serotyp O104:H4 identifiziert. Der Erreger produziert eine β -Laktamase mit erweitertem Spektrum und Virulenzfaktoren, die charakteristisch sind für enterohämorrhagische E. coli (EHEC) und enteroaggregative E. coli (EAaggEC). Ein hämolytisch-urämisches Syndrom entwickelte sich bei 22 % der Patienten und zwar fast ausschließlich bei Erwachsenen (88%). Bei Infektionen durch STEC wird im allgemeinen von einer Antibiotikatherapie abgeraten, da die Gabe von Antibiotika das Risiko für ein HUS erhöhen könnte. Diese Haltung ist jedoch nicht unumstritten.^{1,2,3}

Da es Hinweise auf einen positiven Effekt eines gegen IgG2/4 κ gerichteten monoklonalen Antikörper gibt [Eculizumab (SO-LIRIS)], wurde dieses Präparat bei einigen Patienten mit HUS angewandt. Der Antikörper ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Durch diesen Eingriff ins Immunsystem wird allerdings die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion erhöht, so dass neben einer Meningokokken-Vakzination die prophylaktische Gabe von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) für derartig behandelte Patienten empfohlen wurde.

Bei der Auswertung der Krankheitsverläufe von 65 Patienten, die während des Ausbruchs in der Universitätsklinik in Lübeck behandelt worden waren, betrachteten die Autoren einer aktuellen Veröffentlichung gezielt den Einfluss des Antibiotikums auf den Krankheitsverlauf und die Dauer der Ausscheidung des Erregers.⁴ Die Erkrankten wurden im Mittel etwa 40 Tage lang nach Beginn der Symptomatik überwacht. Insgesamt 22 Patienten erhielten Azithromycin, die Ergebnisse wurden verglichen mit den Daten von 43 Patienten, die nicht antibiotisch behandelt wurden. Eine anhaltende Erregerausscheidung von >28 Tagen kam nur bei einem der antibiotisch Behandelten vor (4,5 %), im Vergleich zu 35 von 43 Patienten, die nicht mit dem Makrolid behandelt wurden (81 %). Um diese Beobachtung zu überprüfen, wurden 15 Patienten, die Langzeitausscheider waren, drei Tage lang mit Azithromycin behandelt. Alle Stuhlproben dieser Patienten waren anschließend mehrfach negativ. Dadurch wurde die initiale Beobachtung eindrucksvoll bestätigt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Antibiotikatherapie wird bei Infektionen mit STEC (Shigatoxin-produzierende E. coli) überwiegend nicht empfohlen, da dadurch das Risiko für ein hämolytisch-urämisches Syndrom zunehmen könnte. Ärzte im Universitätsklinikum Lübeck beobachteten, dass die Behandlung mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) zu einer Beseitigung des Erregers bei Langzeitausscheidern führte. Die interessante Beobachtung muss noch in prospektiven Studien überprüft werden. Insbesondere muss untersucht werden, ob dieser positive Effekt einer Antibiotikatherapie auch für Infektionen mit anderen STEC-Stämmen zutrifft.

1. FRANK, C. et al.
NEJM 2011; 365:1771-1780

2. RASKO, D.A. et al.
NEJM 2011; 365:709-717
3. WONG, C. S. et al.
NEJM 2000; 342:1930-1936
4. NITSCHKE, M. et al.
JAMA 2012; 307: 1046-1052

Was ist die optimale Kombinationstherapie der Brucellose?

Die Brucellose ist eine zoonotische Infektion mit einer weltweiten Verbreitung, wobei insbesondere der indische Subkontinent sowie Südosteuropa und die Mittelmeerländer betroffen sind. Auch im Iran ist diese Infektion endemisch und tritt mit einer Häufigkeit von 45 Fällen pro 100.000 Einwohner auf. In einer Universitätsklinik in Hamedan (westlicher Iran) wurde eine Vergleichsstudie zur Optimierung der Kombinationstherapie der Brucellose vorgenommen. Die übliche Standard-Kombinationsbehandlung besteht aus Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) mit Streptomycin (STREPTOFATOL u.a.).

In einer prospektiven Studie an insgesamt 246 Patienten wurde vergleichend die Standardkombination mit einer Kombination aus Doxycyclin plus Rifampicin (EREMFAT u.a.) sowie Ofloxacin (TARIVID u.a.) plus Rifampicin untersucht. Letztlich konnten 191 Patienten mit einer gesicherten Brucellose in der Studie ausgewertet werden, von denen 64 Ofloxacin (800 mg täglich) plus Rifampicin (15 mg/kg täglich) über sechs Wochen erhielten, 65 Patienten wurden mit Doxycyclin (200 mg täglich über sechs Wochen) plus Streptomycin (tägliche Dosis 1000 mg) über die ersten drei Wochen behandelt; 62 Patienten wurden in der Doxycyclin-Gruppe (200 mg täglich) plus Rifampicin (15 mg/kg täglich) über sechs Wochen therapiert. Grundlage der Brucellose-Diagnostik waren der Nachweis signifikanter Antikörper-Titer zusammen mit eher unspezifischen klinischen Symptomen, wobei vorwiegend arthralgische Beschwerden (74,3 %), Krankheitsgefühl (73,8 %), Rückenschmerzen (68,1 %), allgemeine Körperschmerzen (57,6 %) sowie vermehrte Schweißneigung (49,2 %) die führenden Symptome waren.

Alle Patienten wurden in der zweiten, vierten und sechsten Woche der Behandlung hinsichtlich des Therapieerfolgs beurteilt; eine klinische und serologische Nachbeobachtung erfolgte bis zum sechsten Monat nach Abschluss der Behandlung. Die Standardtherapiegruppe mit Doxycyclin plus Streptomycin wies die höchste klinische Erfolgsrate mit 95,4 % auf und hatte auch die geringste Rate an Rezidiven mit

4,6 %; an zweiter Stelle lag die Kombination mit Ofloxacin und Rifampicin mit 93,8 % klinischer Erfolgsrate und 7,8 % Rezidiven. Die Kombination aus Doxycyclin plus Rifampicin war mit 83,9 % Erfolgsrate und 15,3 % Rezidiven signifikant schlechter als die beiden anderen Kombinationsformen. In allen drei Therapiegruppen traten Unverträglichkeitsreaktionen in einer Häufigkeit zwischen 12,9 % und 18,8 % auf, wobei sich keine signifikanten Unterschiede ergaben und keine dieser Unverträglichkeitsreaktionen zum Abbruch der Therapie führte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auf der Basis der erhaltenen Studienergebnisse sollte die Kombination aus Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) plus Streptomycin (STREPTOFATOL u.a.) die Erstlinientherapie der gesicherten Brucellosis sein. Die beiden anderen untersuchten Kombinationstherapien können nur als Zweitlinienbehandlungen empfohlen werden.

HASHEMI, S.H. et al.
Int J Infect Dis 2012; 16: e247-e251

Saccharomyces boulardii zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Kolitis?

Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö ist eine häufige unerwünschte Wirkung während einer antibakteriellen Therapie. Bei bis zu 25 % der Fälle wird die Komplikation durch *C. difficile* hervorgerufen, ein relativ hohes Risiko besteht vor allem bei älteren Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes. Angesichts der möglichen Folgen für den betroffenen Patienten und der erheblichen finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems, die solch eine Erkrankung mit sich bringt, besteht ein dringender Bedarf für Maßnahmen, die eine entsprechende Nebenwirkung verhindern. In mehreren kontrollierten Studien ist die Möglichkeit der Prävention durch mikrobiologische Ansätze untersucht worden. Insbesondere der oralen Behandlung mit *Saccharomyces boulardii* ist eine positive Wirkung zugesprochen worden. Die Hefe soll unter anderem eine direkt hemmende Wirkung auf die Clostridien-Toxine haben. Einige klinische Studien zeigten einen deutlichen Nutzen, jedoch bestanden gewisse methodische Mängel in diesen Untersuchungen.

In Italien wurde daher eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten im Krankenhaus mit einer Antibiotikatherapie durchgeführt, um die Möglichkeiten einer mikrobiologischen Prävention zu untersuchen. Eine Antibiotikatherapie war bei den Patienten entweder noch nicht be-

gonnen worden, oder sie hatten in einem Zeitraum von 48 Stunden vor Einschluss in die Studie ein Antibiotikum erhalten. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 79 Jahren. Eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö entwickelte sich bei 13,3 % der Patienten in der Placebogruppe und bei 15,1 % der mit Antibiotika Behandelten. Der Anteil tödlicher Verläufe war in beiden Gruppen etwa gleich (12,7 % vs. 15,6 %) und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte kein positiver Effekt durch die Verabreichung von *Saccharomyces boulardii* im Sinne einer Verhinderung von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen beobachtet werden.

POZZONI, P. et al.
Am J Gastroenterol 2012 (3. April; advance online publication)

Pharmakokinetik

Piperacillin / Tazobactam Pharmakokinetik bei extremer Adipositas

Die Kombination aus Piperacillin mit Tazobactam (TAZOBAC) hat sich bei der Behandlung von intraabdominellen Infektionen, Haut- und Hautweichteilinfektionen, Sepsis und Pneumonien bewährt. Die Kombination zeigt einen zeitabhängigen bakteriziden Effekt und ist klinisch am wirkungsvollsten, wenn die freie Konzentration der Substanzen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen Erregers für mindestens 50 % des Dosierungsintervalles gewährleistet ist. Bei schweren Infektionen oder wenn ein schwer erreichbarer Infektionsherd vorliegt, wird eine 30 bis 40 %ige Dosierungszeitdauer oberhalb der vier- bis fünffachen MHK-Werte angestrebt. Schon im Jahre 2007 wurde bei einem 167 kg schweren Patienten eine deutliche Veränderung der Pharmakokinetik dieser Kombination mit deutlicher Verminderung der Spitzenspiegel und der Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) infolge erhöhtem Verteilungsvolumens beschrieben. In der vorliegenden Studie aus Belgien wurde die Pharmakokinetik von Piperacillin/Tazobactam bei einem 33 Jahre alten extrem adipösen Patienten (220 kg), 1,90 m groß, BMI 55kg/m² erneut untersucht. Der Patient erhielt wegen einer postoperativen Infektion nach Entfernung des linken Beines als Folge eines Autounfalls über 15 Tage Tazobactam in einer Dosierung von 4 g/500 mg alle sechs Stunden als 30-minütige Infusion. Nach der 40. Dosis am Tag zehn wurde die

Pharmakokinetik der beiden Substanzen bestimmt. Die Spitzen- und Talkonzentrationen bei diesem Patienten lagen bei 86,5 mg/l und 2,5 mg/l. Die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve wurde mit 181 mg x h/l, das Verteilungsvolumen mit 33 l, die biologische Eliminationshalbwertszeit mit 1,07 Stunden und die Clearance mit 21 l/h berechnet. Diese Werte unterschieden sich beträchtlich von den pharmakokinetischen Daten, die von gesunden Probanden bekannt sind mit deutlich höheren AUC-Werten, niedrigeren Verteilungsvolumina (8,2 l), kürzeren Halbwertszeiten (0,71 h) und niedrigeren Clearance-Werten (8,0 l/h). Die hier beschriebenen pharmakokinetischen Parameter des untersuchten Patienten stimmten weitgehend mit denen des zuvor publizierten Patienten überein. Allerdings reichten im vorliegenden Fall bei einem nachgewiesenen *Enterobacter cloacae* mit einem MHK von 8 mg/l die verabreichten Dosierungen für einen klinischen Erfolg aus, da die freie ungebundene Konzentration des Piperacillins um mehr als 60 % oberhalb des MHK-Wertes lag.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei extrem übergewichtigen Patienten sollten hohe Dosierungen von Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) gewählt werden, was insbesondere bei Erregern mit erhöhten MHK-Werten oder auch bei Infektionen in tiefen Kompartimenten von Bedeutung ist. In kritischen Fällen sollte eine länger dauernde Infusionstherapie mit Gewährleistung lang anhaltender Serumspiegel oberhalb der MHK-Werte vorgenommen werden, wobei auch Serumkonzentrationskontrollen sinnvoll erscheinen.

DEMAN, H. et al.
J Antimicrob Chemother 2012; 67: 782-783

Nebenwirkungen

Renale Unverträglichkeitsreaktionen unter Cotrimoxazol

Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) wird nicht nur bei Harnwegsinfektionen umfangreich eingesetzt, sondern hat eine erhebliche therapeutische Renaissance bei ambulant erworbenen MRSA-Infektionen der Haut, insbesondere in den USA, erlangt. Eine der beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen dieser Substanz ist die akute Niereninsuffizienz. Da systematische Untersuchungen zur Häufigkeit dieser problematischen Nebenwirkung bisher nicht vorlagen, wurde in einer retrospektiven Studie in Houston dieser Frage erneut nachgegangen. Über einen Zeitraum von drei Jahren

konnten 573 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die für mindestens sechs Tage Cotrimoxazol verabreicht bekommen hatten. Es wurden nur Patienten ausgewertet, bei denen Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentration innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung und innerhalb von drei Tagen nach Ende der Therapie vorlagen. Die Mehrzahl der Patienten war über 60 Jahre alt und über 96 % waren Männer. Indikationen zur Therapie mit Cotrimoxazol waren vorwiegend Haut- und Weichteilinfektionen sowie Harnwegsinfektionen.

64 der 573 Patienten entwickelten eine akute Niereninsuffizienz, die vor Beginn der Studie definiert war als Anstieg der Serumkreatininkonzentration von mindestens 0,3 mg/dl vom normalen Ausgangswert oder ein Anstieg der Serumkreatininkonzentration um 50 % bei vorbestehender Funktionseinschränkung oder die Entwicklung einer Oligurie (weniger als 0,5 ml Urinausscheidung per kg Körpergewicht per Stunde über mehr als sechs Stunden). Die Zeitdauer bis zum Beginn der akuten Niereninsuffizienz variierte zwischen dem dritten Tag der Behandlung bis zu zwei Tagen nach Therapieende. Die mediane Zeit bis zur Dokumentation eines akuten Nierenversagens lag bei 6,5 Tagen. Der mittlere Kreatininspiegel bei den Patienten mit akuter Niereninsuffizienz nach Abschluss der Behandlung lag bei $2,1 \pm 0,8$ mg/dl im Vergleich zu den Patienten ohne renale Unverträglichkeitsreaktionen mit $1,1 \pm 0,5$ mg/dl. Der stärkste Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen von 1,0 auf 6,5 mg/dl bei einem Patienten dokumentierte ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit zur Dialyse. Bei 52 der 64 Patienten, die bis zu einem Monat nach Behandlungsende nachverfolgt werden konnten, fielen die Serumkonzentrationswerte für Kreatinin und Harnstoff wieder in den Normalbereich ab. Als Risikofaktoren mit erhöhter Disposition zu einer Niereninsuffizienz erwiesen sich in der Multivariationsanalyse ein Diabetes mellitus und eine Hypertonie. Bei 33 der 64 analysierten Patienten mit akuter Niereninsuffizienz war Cotrimoxazol die alleinige Ursache für die renale Unverträglichkeitsreaktion, bei 28 Patienten kamen zusätzliche Faktoren wie intravenöse Kontrastmittelgabe, Grunderkrankungen oder andere renal unverträgliche Pharmaka hinzu. Bei drei Patienten konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit der Cotrimoxazolbehandlung gesehen werden. Schwere Nierenschäden, wie akute interstitielle Nephritis und/oder akute tubuläre Nekrosen, wie sie in Einzelfällen früher beschrieben wurden, konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einer längeren Therapiedauer mit Cotri-

moxazol (diverse Handelsnamen) wurde in dieser Studie in Houston in 11,2 % bei insgesamt 573 analysierten Patienten eine akute Niereninsuffizienz beobachtet. Diese Rate ist höher als bisher in älteren Marketingstudien beschrieben wurde. Patienten mit Diabetes mellitus und/oder einer Hypertonie haben ein erhöhtes Risiko für diese Unverträglichkeitsreaktion und sollten systematisch überwacht werden. Bleibende Nierenschäden treten allerdings sehr selten auf.

FRASER, T.N. et al.

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1271-1277

Erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie bei Behandlung mit Trimethoprim und Spironolacton

Spironolacton (ALDACTONE u.a.) wird häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz verordnet. Eine der wichtigsten unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels ist eine ausgeprägte Hyperkaliämie, die bei etwa einem Drittel der Behandelten auftritt. Eine Kontrolle der Elektrolyte ist daher notwendig und wird dringend empfohlen. Darüber hinaus darf eine gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die ebenfalls den Kaliumspiegel erhöhen können, nicht erfolgen. Trimethoprim (INFECTOTRIMET) ist hinsichtlich der chemischen Struktur mit Amilorid (diverse Warenzeichen) verwandt - einem Diuretikum, das ebenfalls Hyperkaliämien verursachen kann. Dieses pharmakologische Potenzial gibt sich bei höheren Dosierungen von Trimethoprim zu erkennen, das meist in Kombination mit Sulfamethoxazol als Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) verschrieben wird. In Toronto, Kanada wurde überprüft, wie häufig eine Verordnung von Trimethoprim bei Spironolacton-Behandelten zu einer schweren Hyperkaliämie führt. Etwa 10 % der mit Spironolacton behandelten Patienten, die wegen einer Hyperkaliämie ins Krankenhaus eingewiesen wurden, hatten gleichzeitig Cotrimoxazol erhalten. Im Vergleich zu Amoxicillin (diverse Warenzeichen) führte Cotrimoxazol zu einer deutlichen Risikosteigerung für schwerwiegende Hyperkaliämien (adjusted odds ratio: 12,4).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten, die mit Spironolacton (ALDACTONE u.a.) behandelt werden, sollte eine Verordnung von Cotrimoxazol (diverse Warenzeichen) nach Möglichkeit nicht erfolgen.

Antoniu, T. et al.

Brit Med. J 2011; 343: (online)

Netzhautablösung assoziiert mit Chinolontherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die das Auge betreffen, haben eine besondere Bedeutung, denn Sehstörungen sind mit einer erheblichen Einschränkung des Patienten verbunden. Unter den Wirkstoffen zur antibakteriellen Therapie sind vorübergehende Sehstörungen vor allem bei der Gabe von Telithromycin (KETEK), Linezolid (ZYVOXD) oder Antituberkulotika bekannt geworden.¹ Im Zusammenhang mit einer Chinolontherapie sind bisher nur einzelne Fallberichte über Nebenwirkungen am Auge publiziert worden, darunter ein Fall einer Netzhautablösung bei einer Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Als mögliche Erklärung ist eine schädigende Wirkung des Chinolons auf das Kollagerüst des Glaskörpers diskutiert worden. Bekanntlich besitzen Chinolone ein toxisches Potenzial für andere kollagenreiche Strukturen, wie die Sehnen oder den juvenilen Gelenkknorpel.

In British Columbia, Kanada, wurden die Akten von allen Patienten, die in einem Zeitraum von acht Jahren einen Augenarzt aufgesucht hatten, auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verordnung eines Chinolons und einer Netzhautablösung, ausgewertet.² Es handelte sich um eine Gruppe von fast 1 Million Patienten, von denen bei 4.384 eine Netzhautablösung diagnostiziert wurde. Zum Vergleich diente eine Kontrollgruppe von mehr als 40.000 Patienten. Die Behandlung mit einem Chinolon war mit einem relativen Risiko von 4,5 assoziiert. Dies galt nicht für den Fall, dass Patienten in zurück liegenden Monaten mit einem Chinolon behandelt wurden, sondern nur für die Einnahme zum Zeitpunkt der Diagnose. Die meisten Patienten hatten Ciprofloxacin genommen, weniger Fälle wurden nach Behandlung mit Levofloxacin (TAVANIC), Norfloxacin (BARAZAN u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX) identifiziert. Dies reflektiert wahrscheinlich überwiegend die Häufigkeit des Gebrauchs der verschiedenen Chinolone während des Untersuchungszeitraums (2000 bis 2007). Bei der Auswertung von Patienten, die mit einem β -Laktamantibiotikum behandelt worden waren, ließ sich kein erhöhtes Risiko berechnen. Als ein weiterer Vergleich wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die ein kurzwirksames β -Sympathomimetikum anwandten. Auch hier zeigte sich keine Risikoerhöhung.

Mitteilungen über eine Netzhautablösung nach Chinolontherapie sind bisher selten, es muss aber von einer erheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der weiten Verbreitung von Chi-

nolonen zur Therapie von Harnwegs- und Atemwegsinfektionen und der Annahme, dass die hier berechnete Risikoerhöhung auch für die Allgemeinbevölkerung gilt, schätzen die Autoren dieser epidemiologischen Studie, dass mehr als 1.000 Fälle von Netzhautablösung pro Jahr in den USA durch Chinolone verursacht sein könnten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer epidemiologischen Auswertung von Patienten mit Netzhautablösung konnte eine deutliche Assoziation mit einer Chinolonbehandlung erkannt werden. Das relative Risiko bei Patienten, die mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder einem anderen Chinolon behandelt wurden, lag bei 4,5 (95 %CI 3,56 - 5,79). Bei Patienten, die ein β -Laktamantibiotikum erhalten hatten, war diese Assoziation nicht vorhanden. Die Untersuchung wurde bei Patienten, die in augenärztlicher Behandlung waren, durchgeführt. Ob eine entsprechende Risikoerhöhung auch bei Patienten ohne ophthalmologische Erkrankung beobachtet werden kann, ist derzeit nicht bekannt. Weitere Studien erscheinen aber dringend erforderlich. Ebenso sind Daten über weitere Risikofaktoren notwendig, um eine Chinolontherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko zu vermeiden.

- HUBER, M., STAHLMANN, R.
Dtsch med Wochenschr 2012; 137:85-89
- ETMINAN, M. et al.
JAMA 2012; 307:1414-1419

Letzte Meldung

Europäische Antibiotika-Initiative

Im Jahr 2011 hatte die WHO (World Health Organization) an die pharmazeutische Industrie, an Regierungen und an zuständige Institutionen der Gesundheitssysteme appelliert, umgehend zu gemeinsamen Aktivitäten zu kommen, um die globale besorgniserregende Resistenzentwicklung von gramnegativen Bakterien zu bekämpfen.

Am 24. Mai 2012 hat die Europäische Kommission ein Förderungsprogramm im Umfang von EURO 224 Millionen bekannt gegeben, mit dem Resistenzprogramme und neue Ansätze zur Antibiotika-Forschung gefördert werden sollen. Die europäische Innovative Medicines Initiative beteiligt sich mit EURO 108 Millionen an diesem Programm, der übrige Beitrag wird von der Pharmaindustrie übernommen zusammen mit der Bereitstellung von Forschungslaboren und Arbeitsmitteln. Beteiligt sind die Firmen AstraZeneca, Ba-

silea, Johnson&Johnson, GlaxoSmithKline und Sanofi. Ziele dieses Projektes sollen die vermehrte wissenschaftliche Klärung der Resistenz-Mechanismen, die verbesserte Planung und Durchführung klinischer Studien sowie die schnellere Entwicklung von antibiotischen Zulassungskandidaten sein. Gemeinsame Analysen der bisherigen Misserfolge in der Entwicklung von antibakteriell wirksamen Pharmaka sollen zu neuen effizienteren Strategien führen, um vor allem mit dem Problem multiresistenter gramnegativer Erreger besser umzugehen. Ein wichtiger Baustein des geplanten Pro-

gramms wird eine Informationsplattform darstellen, die von allen Beteiligten benutzt werden kann und dem schnellen Informationsaustausch dienen soll.

Ein anderer Stimulationsansatz wird zur Zeit in den USA diskutiert. Die Hersteller von neuen wirksamen Antibiotika sollen für diese Präparate eine verlängerte Patentlaufzeit erhalten, um die erhöhten Forschungs- und Entwicklungsinvestitionen zu kompensieren.

Search First Word Pharma Archives, May 25, 2012

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!