

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2013 - 34. Jahrg.

Übersicht

Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes bei Erwachsenen

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen des Erwachsenen umfassen die akute Zystitis und die akute Pyelonephritis bei sonst gesunden Individuen. Derartige Infektionen finden sich vorwiegend bei Frauen ohne strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Harnwege bedingt durch die pathogenetisch dominierende Form der ascendierenden bakteriellen Invasion über die Urethra. Die Behandlung dieser besonders bei Frauen häufigen Infektion wurde in dieser Zeitschrift letztmals vor etwa sieben Jahren abgehandelt (ZCT 2006; 27: 51-53 oder www.zct-berlin.de), inzwischen sind jedoch problematische Resistenzsteigerungen bei den dominierenden Keimen, insbesondere E. coli, registriert worden, die eine erneute aktualisierte Darstellung der gegenwärtigen Therapie-Optionen notwendig macht. Insbesondere der Anstieg von extended spectrum beta-lactamase produzierenden Enterobakterien (ESBL) sowie auch die bakterielle Produktion von Carbapenemasen haben die empirische Therapie von Harnwegsinfektionen, aber auch die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei urologischen Eingriffen (z.B. Prostata-Biopsien) ganz erheblich kompliziert. Substanzgruppen mit früher hoher Effektivität, wie die Fluorchinolone und Cephalosporine, sind nur noch auf der Basis lokaler Resistenzdaten für die Behandlung von Harnwegsinfektionen zu empfehlen. Aktuelle Leitlinien fordern daher vermehrt mikrobiologische Nachweise, um die Antibiotika-Therapie möglichst gezielt, effektiv und verträglich einzusetzen.^{1,2}

Pathogenese

Die Erreger von Harnwegsinfektionen können grundsätzlich über eine hämatogene oder lymphatische Ausbreitung in die Harnwege gelangen, jedoch existieren zahlreiche klinische und experimentelle Daten, die als führende Ursache die ascendierende

Inhalt

5/2013

Übersicht

– Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes bei Erwachsenen Seite 41-44

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (59)

– Streptococcus Spezies Seite 43

S. aureus-Bakteriämie

– Hohe Vancomycin-MHK: Daptomycin besser? Seite 44-45

– Optimale Therapie bei Penicillin-Sensibilität Seite 45

Therapie der Wahl

– Pharyngeale Gonorrhöe Seite 45

– Fidaxomicin bei Transplantationspatienten Seite 45-46

– Ribavirin bei Stammzell-Transplantationspatienten Seite 46

Vakzination

– 10 Jahre konjugierte Pneumokokkenvakzine in den USA Seite 46

– Wirksamkeit der Influenzavakzine Seite 46-47

– Guillain-Barré-Syndrom durch Vakzination? Seite 47

Resistenz

– Helicobacter-Resistenz in Deutschland Seite 47-48

– E. coli-Resistenzen auf dem Vormarsch Seite 48

– Pseudomonas aeruginosa: Intelligente Resistenzmechanismen Seite 48-49

Nebenwirkungen

– Raltegravir und Myopathien Seite 49

– Fluconazol in der Schwangerschaft Seite 49-50

– Chinolone und Polyneuropathie Seite 50

Einwanderung der Erreger über die Urethra belegen. Dementsprechend sind die führenden Erreger Enterobakterien, insbesondere E. coli. Im Gegensatz zu den E. coli-Stämmen in der normalen fäkalen Bakterienflora unterscheiden sich die E. coli-Stämme bei der Mehrzahl der Harnwegsinfektionen durch spezielle Virulenzfaktoren. Bakterielle Pili ermöglichen eine vermehrte Adhärenz an vaginalen und uroepithelialen Zellen, weiterhin besteht eine vermehrte Resistenz gegenüber der bakteriziden Effektivität von menschlichem Serum durch Produktion von Hämolysin und zytotoxischen nekrotisierenden Faktoren, durch Produktion von chromosomalen Aerobactinen sowie ver-

mehrte Bildung von K-Kapsel-Antigenen. Diese Erreger gehören zu einer begrenzten Anzahl von O-, K- und H-Serogruppen.

Symptomatik und Diagnostik

Die Mehrzahl der akuten Zystitiden verläuft mit häufigem, schmerzhaftem Harndrang, anhaltenden Blasenschmerzen sowie einer hohen Miktionsfrequenz. Eine Mitbeteiligung der oberen Harnwege im Sinne einer Pyelonephritis löst zumeist Symptome wie Flankenschmerz, Fieber, Übelkeit, Brechreiz und abdominale Schmerzen aus, wobei jedoch nicht selten eine Überlappung der Symptomatik vorliegen kann.

Tabelle 1: Empfohlene Antibiotika-Therapie der unkomplizierten akuten Zystitis bei der prämenopausalen Frau

Antibiotika	Tägliche Dosis	Therapie-Dauer
Fosfomycin	3 g Einzeldosis	1 Tag
Nitrofurantoin	50 mg alle 6 h	7 Tage
Nitrofurantoin	100 mg alle 12 h	5 - 7 Tage
Pivmecillinam	400 mg alle 12 h	3 Tage
Pivmecillinam	200 mg alle 12 h	7 Tage
Alternativen (soweit die lokale Resistenz von E. coli \leq 20 %)		
Ciprofloxacin	250 mg alle 12 h	3 Tage
Levofloxacin	250 mg einmal	3 Tage
Norfloxacin	400 mg alle 12 h	3 Tage
Ofloxacin	200 mg alle 12 h	3 Tage
Cefpodoxim	100 mg alle 12 h	3 Tage
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	160/800 mg alle 12 h	3 Tage
Trimethoprim	200 mg alle 12 h	5 Tage

Zur mikroskopischen und bakteriologischen Urin-Diagnostik wird in der Regel Mittelstrahlurin verwendet, der nach Reinigung der Urethra-Öffnung bzw. Vulva gewonnen wird. Bei Erwachsenen soll der Urin in einem sterilen Gefäß aufgefangen werden; schnelle Verarbeitung des Urins innerhalb von 30 Minuten oder sofortige Abkühlung auf 4° C und rascher Transport zum Untersuchungslabor wird empfohlen. Eine sichere Methode zur Uringewinnung ist die suprapubische Blasenpunktion bei gefüllter Harnblase. Ein Schnelldiagnostiktest von Granulozyten und Bakterien ist heute mit Teststreifen in der Praxis möglich, wobei eine gute Korrelation zu der Zählung der Granulozyten in der Zählkammer existiert. Bakteriologische Kulturuntersuchungen werden empfohlen bei Verdacht auf akute Pyelonephritis, anhaltenden Symptomen nach abgeschlossener antibiotischer Therapie sowie bei Vorliegen von atypischen Beschwerden; darüber hinaus sollte aber wegen der zuvor geschilderten problematischen Resistenzsituation bei jedem komplizierten Harnwegsinfekt (betrifft immer auch Harnwegsinfektionen bei Männern) eine mikrobiologische Untersuchung mit Resistenztestung vorgenommen werden. Die Urinkulturen sollten einer quantitativen Analyse unterliegen, wobei heute im Mittelstrahlurin eine Keimzahl von $\geq 10^3$ pro ml als beweisend für die akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen bewertet wird und eine Keimzahl von $\geq 10^4$ pro ml als beweisend für eine akute unkomplizierte Pyelonephritis bei entsprechender klinischer Symptomatik. Eine Keimzahl von $\geq 10^5$ pro ml bei Frauen oder $\geq 10^4$ pro ml bei Männern gilt als Hinweis auf eine komplizierte

Harnwegsinfektion. Zusätzliche Laborparameter, wie CRP, Blutbild, Kreatinin und Leberenzyme sind bei der akuten Zystitis und einer Kurzzeittherapie nicht unbedingt erforderlich; sie sind jedoch bei rezidivierenden Infektionen und bei bestehenden Grunderkrankungen sowie weiteren komplizierenden Faktoren empfehlenswert.

Antibiotika-Therapie

Eine antibiotische Therapie wird bei der Mehrzahl der betroffenen Frauen empfohlen, da sie sich in kontrollierten Studien gegenüber Placebogabe als signifikant wirksamer erwiesen hat.

Die Auswahl des Antibiotikums muss sich an dem führenden Erregerspektrum von akuten Harnwegsinfektionen und deren antibiotischer Empfindlichkeit orientieren, wobei insbesondere die regionale bakteriologische Epidemiologie eine wesentliche Rolle spielt. Weiterhin sollten die Verfügbarkeit der Substanzen, ihre Kosten und auch die lokale Verfügbarkeit berücksichtigt werden.

Hinsichtlich des Spektrums der bakteriellen Erreger der akuten Zystitis wird auf die sogenannte ARESC-Studie hingewiesen, die in den Jahren 2003 bis 2006 in 68 Zentren in neun europäischen Ländern und in Brasilien insgesamt 4264 Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren prospektiv untersuchte.³ In 74,6% wurde eine positive Urin-Kultur gewonnen mit insgesamt 3018 Erregern. E. coli war mit 76,7% der am häufigsten nachgewiesene Keim, gefolgt von Enterococcus faecalis (4%), Staphylococcus saprophyticus in 3,6%, Klebsiella pneumoniae in 3,5% und Proteus mirabilis ebenfalls

in 3,5%. Dieses bakteriologische Spektrum kann demnach als repräsentativ für die akute Infektion bei Frauen beurteilt werden. Hinsichtlich der antibiotischen Empfindlichkeit gegenüber E. coli erwies sich Fosfomycin (INFECTOFOS, MONURIL) mit 98,1% als die wirksamste Substanz, gefolgt von Mecillinam (in Deutschland nicht im Handel) mit 95,8%, Nitrofurantoin (diverse Präparate) mit 95,2% und Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) mit 91,8%. Ampicillin (diverse Präparate) war mit 45,1% die Substanz mit der geringsten Aktivität. Bei der Sensitivitätsanalyse des gesamten bakteriellen Spektrums erwiesen sich die zuvor genannten Substanzen ebenfalls am wirksamsten, wobei in allen beteiligten Ländern die Empfindlichkeitsrate gegen E. coli von über 90% nur für Fosfomycin, Mecillinam und Nitrofurantoin nachgewiesen werden konnte. Für diese drei antibakteriellen Wirkstoffe ergab sich in allen Ländern eine hohe Effektivität, die für die übrigen Antibiotika nicht vorhanden war, sondern eine erhebliche Varianz aufwies.

Basierend auf diesen mikrobiologischen Resistenzdaten und auf kontrollierten prospektiven Doppelblind-Studien werden die in der Tabelle 1 dargestellten Antibiotika empfohlen. Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) 3 g als Einzeldosis, Pivmecillinam (in Deutschland nicht im Handel) 400 mg 2-mal täglich über drei Tage und Nitrofurantoin (FURADANTIN RETARD) 100 mg 2-mal täglich über fünf Tage sind als Mittel der ersten Wahl zu betrachten. Alternative Substanzen, wie die Fluorchinolone, orale Cephalosporine sowie Trimethoprim (INFECTOTRIMET u. a.) und Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) sollten empirisch nur verschrieben werden, soweit die lokale Resistenz für E. coli kleiner als 20% beträgt. Mit dieser Therapie wird eine schnelle Beseitigung der klinischen Symptome erreicht sowie auch eine Prophylaxe gegenüber Reinfektionen. Der Vorteil der Kurzzeittherapie liegt in der zumeist guten Compliance der Patienten, den niedrigen Kosten, den geringen Unverträglichkeitsreaktionen und einer nur geringen Beeinflussung der periurethralen, vaginalen und rektalen Bakterienflora. Klagen die Patienten über persistierende Symptome, sollte eine erneute Resistenzbestimmung mit Harnsediment erfolgen, um einen möglichen resistenten Erreger zu erfassen und gezielt erneut zu behandeln. Ist dieses nicht erfolgreich, sollte eine urologische Untersuchung erfolgen, um komplizierende Faktoren nachzuweisen bzw. auszuschließen. Nach einer erfolgreichen Kurzzeittherapie ist eine Nachkontrolle zumeist nicht notwendig, eine ein- bis zweimalige Reinfektion pro Jahr muss erneut möglichst gezielt behandelt werden. Klagen die Patientinnen über häufigere Reinfektionen (mehr als zwei pro Jahr) sollte eine Langzeitprophylaxe, z. B. mit niedrig dosiertem

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (59)

Streptococcus Spezies

Taxonomie, Morphologie und Kultur

In der Gattung Streptococcus sind runde bis ovale, d.h. kokkoide Bakterien eingeordnet, die in Paaren oder Ketten angeordnet sind, in der Gramfärbung erscheinen sie grampositiv. Das Wachstum auf bluthaltigen Medien ist oft mit einer Hämolyse verbunden. Ihr natürlicher Standort ist der Mund bzw. der obere Respirations-, der Gastrointestinal- sowie der Genitaltrakt des Menschen und auch von Tieren.

Hämolysevermögen:

- α -Hämolyse = unvollständige Hämolyse von Erythrozyten in Form einer sogenannten Vergrünung = vergrünende Streptokokken bzw. „Streptococcus viridans“ (kein gültiger Bakterienname)
- β -Hämolyse = vollständige Hämolyse von Erythrozyten = β -hämolyisierende Streptokokken wie Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Vertreter der „Streptococcus milleri-/Streptococcus anginosus“-Gruppe und andere.

Gruppeneinteilung: Neben der Einteilung der Streptokokken innerhalb der Gattung durch das Hämolyseverhalten, ist die Gruppeneinteilung nach Lancefield von Bedeutung; Polysaccharide der Zellwand (sog. C-Substanz) sind extrahierbar und reagieren mit spezifischen Antisera in einer Präzipitationsreaktion. Insgesamt werden die Lancefield-Gruppen A bis W unterschieden, wobei es sich beim Antigen der Gruppe D nicht um ein Polysaccharid, sondern um zellwandgebundene Teichonsäure handelt. Die Gruppeneinteilung nach Lancefield ist vom Hämolyseverhalten unabhängig! Grundsätzlich kann von der Gruppe auch nicht zwingend auf die Streptokokkenart rückgeschlossen werden. Die pyogenen Vertreter der β -hämolyisierenden Streptokokken gehören zu den Gruppen A, B, C und G.

Krankheitsbilder

Neben Streptococcus pyogenes (Gruppe A) als einem der wichtigsten bakteriellen Erreger beim Menschen und Streptococcus agalactiae (Gruppe B) als Ursache einer Mastitis bei Rindern mit zunehmender Bedeutung beim Menschen (vor allem bei Neugeboreneninfektionen, Wund- und Harnwegsinfektionen sowie Sepsis), sind weitere pyogene Streptokokkenarten klinisch bedeutsam.

Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus equi

Lancefield-Gruppen C bzw. G mit zwei Spezies und jeweils zwei Subspezies S. dysgalactiae subsp. equisimilis (C- und G-Gruppe) und subsp. dysgalactiae (C-Gruppe; Infektionen bei Tieren); S. equi subsp. equi (C-Gruppe) und subsp. zooepidemicus (C-Gruppe). Beim Menschen wird in erster Linie S. dysgalactiae subsp. equisimilis als Kommensale (oberer Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Vagina) aber auch als Erreger nachgewiesen. Die Krankheitsbilder sind ähnlich wie bei S. pyogenes (Pharyngitis, Weichgewebsinfektionen, Osteomyelitis, Meningitis, Endokarditis, rheumatisches Fieber) einschließlich der möglichen Entwicklung eines Streptokokken-toxic-shock-Syndroms (STSS)¹ sowie rezidivierender Infektionen.² Bei vielen Patienten existieren Grunderkrankungen wie kardiopulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Malignome, Nieren- bzw. Leberversagen.³ Wichtigster Virulenzfaktor wie bei S. pyogenes ist das M-Protein, welches die Zelladhäsion vermittelt und antiphagozytär wirkt. Alle anderen Arten sind seltener und werden meist bei Tieren (Pferde, Kühe, Schweine, Schafe, Hunde) isoliert. Allerdings ist S. equi subsp. zooepidemicus der aggressivste Vertreter der C-Streptokokken, bei einer Übertragung vom Tier auf den Menschen oder indirekt über nicht pasteurisierte Milch bzw. Käse (meist aus Kuhmilch) kann das Bakterium Ursache einer Nephritis, Arthritis, Sepsis, Meningitis, Endokarditis, Pneumonie oder eines abdominalen Aneurysmas sein. Als Komplikation kann eine Poststreptokokken-Glomerulonephritis auftreten. Häufig erkranken ältere Personen (>70 Jahre) mit teilweise sehr hoher Letalität.⁴ S. equi subsp. equi verursacht nur bei Pferden eine „Druse“ (Coryza contagiosa equorum) genannte Erkrankung der oberen Luftwege.⁵

Streptococcus bovis, Streptococcus gallolyticus

Zur Lancefield-Gruppe D gehören die wichtigsten humanpathogenen Vertreter Enterokokken, Streptococcus bovis und S. gallolyticus. Streptococcus bovis kann bei gesunden Personen in 10 bis 16% nachgewiesen werden, bei Patienten mit Malignomen des Gastrointestinaltrakts oder bei engem Tierkontakt (Veterinär, Schlachthofpersonal, Metzger) nach einer älteren Studie sehr viel häufiger (bis 56%).⁶ Nach epidemiologischen Daten besteht offensichtlich bei intestinaler Besiedlung und einem gleichzeitig bestehenden Kolonkarzinom bzw. Adenomen das erhöhte Risiko, eine Bakteriämie, eine Endokarditis^{7,8,9} oder eine Meningitis zu entwickeln. Über Patienten mit Sepsis und vertebraler Osteomyelitis wurde berichtet.¹⁰

S. gallolyticus subsp. gallolyticus (S. bovis Biotyp I) und subsp. pasteurianus (S. bovis Biotyp II/2) werden als Erreger in natürlicherweise keimfreien Materialien, bei Sepsis, Meningitis¹¹ oder Endokarditis (bes. Mitralklappe)¹² isoliert. Betroffen sind vor allem Patienten mit Kolonkarzinomen oder Erkrankungen der Leber.¹³

„Streptococcus milleri-Gruppe“ synonym mit „Streptococcus anginosus-Gruppe“

Streptokokken der Lancefield-Gruppen A/C/F/G sind meist Mitglieder der so genannten „S. milleri/S. anginosus“-Gruppe, eine Zusammenfassung der Spezies Streptococcus constellatus (subsp. constellatus, subsp. pharyngitis und subsp. viborgensis), Streptococcus intermedius, Streptococcus anginosus (subsp. anginosus und subsp. Whitley).¹⁴ Stämme der S. anginosus-Gruppe sind α -hämolyisierend, β -hämolyisierend oder ohne Hämolysevermögen. Sie sind Besiedler des oberen Respirationstraktes, des Intestinaltraktes und Bestandteil der Genitalflora. Erreger von pyogenen abdominalen Infektionen, von Leberabszessen (bes. S. anginosus, S. constellatus; meist polymikrobiell), Urogenitalinfektionen (bes. S. anginosus), Pharyngitis, Infektionen der Kopf- und Hals-Weichgewebe, einer Sepsis meist in Zusammenhang mit einer Wundinfektion,¹⁵ selten einer Endokarditis sowie relativ häufig einer Meningitis sowie von Hirnabszessen.^{16,17,18} Ätiologisch bedeutsam für eine Exazerbation können Mitglieder der S. anginosus-Gruppe bei Patienten mit Mukoviszidose sein.¹⁹

Diagnostik

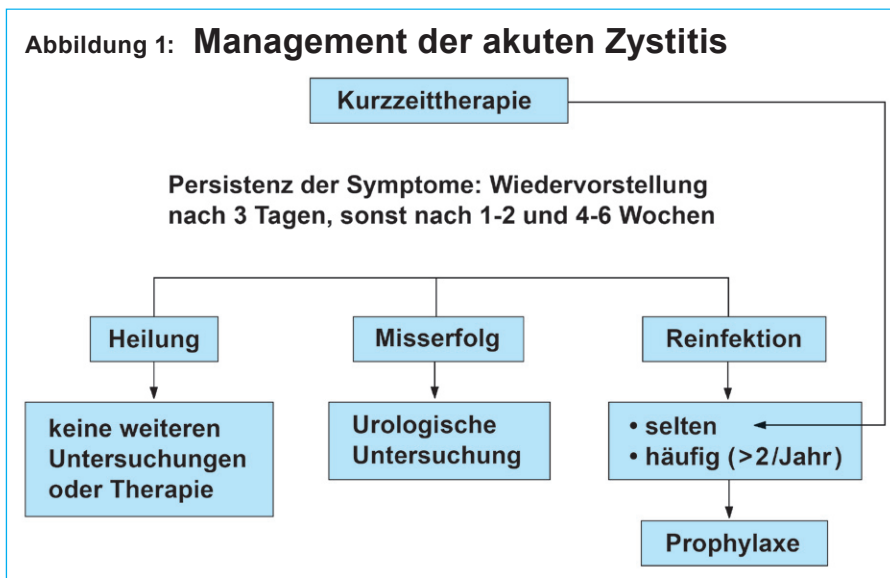
Eine Anzüchtung der Erreger aus klinischem Material wie Wundabstrich, Gewebe, Liquor oder Blut ist meist ohne Probleme möglich. Wesentlich ist allerdings die richtige Interpretation des Wachstums im mikrobiologischen Labor und neben der Bestimmung der Lancefield-Gruppe ist eine phänotypische Differenzierung unumgänglich, um eine Einschätzung der klinischen Relevanz des Isolats zu ermöglichen. Ansprechpartner in Sonderfällen ist das NRZ für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen, Tel. 0241 80 89946, - 89510, Fax 0241 8082 483.

Therapie und Meldepflicht

Die Mehrzahl der Stämme ist gegen β -Laktamantibiotika empfindlich, dennoch sollte auch mit Hinblick auf mögliche Makrolidresistenzen eine Empfindlichkeitstestung durchgeführt werden. Wirksam sind Penicillin V (INFECTOCILLIN, PENICILLIN V-RATIOPHARM u.a.), Ampicillin (AMPICILLIN-RATIOPHARM u.a.), Amoxicillin (AMOXIBETA u.a.), Cefazolin (BASOCEF u.a.), Cefuroxim (CEFUROXIM-RATIOPHARM u.a.) oder Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.). Bei einer Penicillinallergie können alternativ Clindamycin (SOBELIN u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX) verabreicht werden. Eine Meldepflicht besteht nicht.

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

Abbildung 1: Management der akuten Zystitis



Nitrofurantoin, erwogen werden. Insgesamt kann das Management der akuten Zystitis der prämenopausalen Frau in einem Schema zusammengefasst werden (siehe Abbildung 1).

Akute Pyelonephritis

Bei einer typischen klinischen Symptomatik (siehe oben) sollte die gleiche Diagnostik wie bei der akuten Zystitis ablaufen; diese sollte ergänzt werden durch eine Sonographie der oberen Harnwege, um eine Obstruktion und eine Nephrolithiasis auszuschließen. Die empirische Antibiotikatherapie orientiert sich primär an dem gleichen Spektrum wie bei der unkomplizierten Zystitis. Allerdings muss auf der Basis der vorhandenen Studienlage primär eine Behandlung mit Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) in Dosierungen von 500 bis 1000 mg täglich über 7 bis 10 Tage empfohlen werden. Alternativen sind Cefpodoxim-Proxetil (ORELOX u. a.) 200 mg 2-mal täglich über 10 Tage, Cefitibuten (KEIMAX) 400 mg 1-mal täglich über 10 Tage, Co-amoxiclav (AUGMENTAN u. a.) 625 mg 3-mal täglich über 14 Tage und Cotrimoxazol (zahlreiche Präparate) 160/800 mg 2-mal täglich über 14 Tage, soweit die lokalen Resistenzen von *E. coli* unter 20% liegen. Schwere Pyelonephritis-Erkrankungen werden prinzipiell mit den gleichen Substanz-Gruppen klinisch behandelt, wobei in der Anfangsphase zu meist parenteral begonnen wird.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Behandlung der akuten Zystitis bei der prämenopausalen Frau kann prinzipiell empirisch mit einer Kurzzeittherapie erfolgen. Die Auswahl der Antibiotika sollte sich an den führenden Keimen, insbesondere an der lokalen Resistenz von *E. coli* orientieren. Umfangreiche Studien in Europa haben gezeigt, dass für die empirische Therapie mit noch hoher antibakterieller Aktivität gegen mehr als 90% der Stämme nur noch

Fosfomycin (MONURIL), Pivmecillinam (in Deutschland nicht im Handel) und Nitrofurantoin (FURADANTIN u. a.) in Betracht kommen. Bei der akuten Pyelonephritis liegt prinzipiell das gleiche Erregerspektrum wie bei der akuten Zystitis vor, jedoch müssen wirksame Gewebespiegel erreicht werden, was nur mit Fluorchinolonen, wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) sowie Levofloxacin (TAVANIC u. a.) erreicht werden kann. Auch die Therapiedauer bei der Pyelonephritis ist mit 10 bis 14 Tagen deutlich länger.

1. GUPTA, K. et al.
Clin Infect Dis 2011; 52:e103-e120
2. GRABE, M. et al.
Guidelines on urological infections
Europ Association Urology 2013; 1-106
3. NABER, K.G. et al.
Eur Urol 2008; 54:1164-1175

S. aureus-Bakteriämie

S. aureus-Bakteriämien mit hohen Vancomycin-MHK-Werten – Daptomycin besser?

Mehrere Publikationen in den letzten Jahren deuten darauf hin, dass invasive Infektionen durch methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) mit minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) über 1,0 µg/ml Vancomycin mit erhöhten therapeutischen Misserfolgen verbunden sind. Dieser Aussage wurde erneut in einer retrospektiven gemischten Kohortenstudie nachgegangen. Im medizinischen Zentrum in Detroit wurden zwischen Januar 2005 und März 2012 insgesamt 1863 Patienten mit einer Bakteri-

ämie durch MRSA und einem Vancomycin-MHK-Wert über 1,0 µg/ml behandelt, davon letztlich jeweils 85 Patienten mit Daptomycin (CUBICIN) und 85 Patienten mit Vancomycin (VANCOMYCIN LEDERLE u. a.). Es wurden nur Bakteriämien mit primären Ausgangsherden von Knochen oder Gelenken, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sowie Endokarditis in die Studie aufgenommen; Patienten mit Katheterinfektionen oder Pneumonien wurden ausgeschlossen. Das mittlere Lebensalter in den beiden Patientengruppen betrug 57 bzw. 56 Jahre und die weiteren patientenbezogenen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Therapiegruppen; allerdings erhielten mehr Patienten in der Vancomycin-Gruppe eine Kombination mit Aminoglykosiden (25,9% versus 14,1%). 160 der bakteriellen Isolate (94,1%) hatten Vancomycin-MHK-Werte von 2,0 µg/ml, der Rest 1,5 µg/ml. Die mittlere Dosierung von Daptomycin betrug 8,4 mg/kg täglich, die Vancomycin-Dosierung wurde auf eine mediane Talspiegelkonzentration von 17,5 µg/ml eingestellt. Als Endpunkte der Studie galten die 30-Tage-Letalität oder eine persistierende Bakteriämie von sieben und mehr Tagen. Die Ergebnisse zeigten einen klinischen Misserfolg zum Tag 30 bei 20% der Daptomycin-behandelten Patienten, was sich signifikant unterschied von den 48,2% im Vancomycin-Arm. Die 30-Tage-Letalität betrug 3,5% unter Daptomycin im Vergleich zu 12,9% unter Vancomycin; eine persistierende Bakteriämie über sieben und mehr Tage wurde bei 18,8% der Daptomycin-behandelten Patienten und bei 42,4% unter Vancomycin registriert. Hinsichtlich der Verträglichkeit entwickelten 22 Patienten (25,9%) in der Vancomycin-Gruppe eine Nephrotoxizität, wobei der mediane Vancomycin-Talspiegel bei dieser Patientengruppe 18,1 µg/ml betrug.

Bei einem Patienten in der Daptomycin-Gruppe traten hohe CPK-Konzentrationen von zu Beginn 67 U/l auf 7221 U/l nach 17-tägiger Daptomycin-Therapie mit einer Dosis von 12 mg/kg täglich auf. Dieser Patient klagte nicht über entsprechende Symptome und die Beendigung der Daptomycin-Therapie war von einem Rückgang der CPK-Konzentrationen gefolgt. Insgesamt 26 Daptomycin-behandelte Patienten (30,6%) hatten einen nicht signifikanten Anstieg der Serum-CPK-Konzentrationen im Median 92 U/l nach im Median 11-tägiger Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Kohortenstudie aus Detroit erwies sich eine Daptomycin-Therapie (CUBICIN) bei einer Bakteriämie durch methicillinresistente *S. aureus* als signifikant wirksamer gegenüber einer Vancomycin-Behandlung (VANCOMYCIN LEDERLE u. a.), wenn

die Vancomycin-MHK-Werte über 1,0 µg/ml lagen.

MURRAY, K.P. et al.
Clin Infect Dis 2013; 56:1562-1569

Bakteriämie durch Penicillin-sensible S. aureus: Was ist die optimale Therapie?

In Dänemark werden 20% der Staphylococcus aureus-Bakteriämien durch Penicillin-sensible Stämme verursacht. Derartige Infektionen sollen mit Penicillin parenteral behandelt werden, wozu es jedoch keine kontrollierten Studien gibt. Aus diesem Grunde wurde eine retrospektive Analyse vorgenommen von 5088 kulturell gesicherten Penicillin-sensiblen S. aureus-Bakteriämien in den Jahren Januar 1995 bis zum Dezember 2010 in sechs dänischen Krankenhäusern. Es wurden nur Patienten im Lebensalter über 15 Jahre in die Studie eingeschlossen, 41% der Patienten waren Frauen, 47% der Patienten hatten einen erhöhten Charlson Comorbidity Index und 87% der Patienten wiesen einen Pitt Bakteriämie Score zwischen 0 und 3 auf. 40% der Infektionen waren im ambulanten Bereich entstanden; in 33% konnte kein primärer Ausgangsherd ermittelt werden, in 10% handelte es sich um Katheterinfektionen, in 11% um dialyseinduzierte Infektionen, in 14% um Hautinfektionen und in 7% um primäre Infektionen des Respirationstraktes. 165 Patienten wurden mit Penicillin intravenös, davon in 96% in optimaler Dosierung, behandelt; 111 Patienten erhielten Dicloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) und 85 Patienten wurden mit Cefuroxim (diverse Präparate) behandelt, wobei die optimale Dosierung mindestens 3 x 750 mg betragen sollte. Die Gesamtleblichkeit zum Studientag 30 lag bei 20,6% (121 Patienten). Die nicht adjustierten Letalitätszahlen unterschieden sich erheblich; so lag diese bei den mit Penicillin optimal behandelten Patienten bei 21%, bei den mit Dicloxacillin versorgten Patienten bei 11% und bei den mit Cefuroxim therapierten Patienten bei 40%. Nach aufwendigen statistischen Regressionsmodellen ergab sich ein 2,68-fach höheres Risiko für einen tödlichen Verlauf bei den Patienten unter einer Cefuroxim-Behandlung im Vergleich zu einer Penicillin-Therapie. Gleiche Ergebnisse erbrachte das Regressionsmodell auch für die mit Dicloxacillin behandelten Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung von Penicillin-sensiblen S. aureus-Bakteriämien mit Penicillin (diverse Handelsnamen) oder Dicloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) erwies sich in dieser retrospektiven dänischen Studie bei einer Analyse von 5088 Infek-

tionen als signifikant effektiver als eine Therapie mit Cefuroxim (zahlreiche Derivate).

LINDBJERG NISSEN J. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:1894-1900

Therapie der Wahl

Optimale Therapie der pharyngealen Gonorrhö

Die amerikanische Gesundheitsbehörde (CDC) empfiehlt in ihren Leitlinien zur Behandlung der pharyngealen Gonorrhö eine einmalige intramuskuläre Injektion von 250 mg Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in Kombination mit einer einmaligen Gabe von 1,0 g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oder Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) zweimal 100 mg täglich oral über sieben Tage. Die Empfehlung einer Kombinationstherapie bei der pharyngealen Gonokokkeninfektion beruhte weniger auf kontrollierten Studien als auf der Überlegung, dass eine Eradikation der Gonokokken aus dem Oropharynx schwieriger ist als die Beseitigung im Urogenitaltrakt. In der vorliegenden Studie aus einer Klinik für Geschlechtskrankheiten in Seattle/USA wurde in einer retrospektiven Analyse überprüft, wie weit sich die Empfehlungen des CDC in der klinischen Praxis bewähren.

Es wurden insgesamt 1274 Patienten mit 1440 kulturell gesicherten pharyngealen Gonokokkeninfektionen im Zeitraum zwischen 1993 bis 2011 behandelt, wobei 84% bei homosexuellen Patienten, 12% bei Frauen und 4% bei heterosexuellen Männern nachgewiesen wurden. 98% der Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen nach Acquisition der Infektion behandelt, 34% der Patienten hatten gleichzeitig auch eine urogenitale Infektion. 360 Patienten (25%) hatten innerhalb von 180 Tagen nach der initialen Behandlung einen erneuten pharyngealen Kulturachweis; diese Patienten dienten der Wirksamkeitsbewertung in einer retrospektiven Analyse. Neben der Empfehlung zur intramuskulären Ceftriaxon-Injektion seit 2009 waren in den Jahren davor auch orale Cephalosporine, wie Cefixim (CEPHORAL u. a.) sowie Cefpodoxim (ORELOX u.a.) in einer jeweiligen Dosis von 400 mg als Einmaldosis eingesetzt worden. Die Analyse der therapeutischen Misserfolge ergab, dass die Kombination aus einem oralen Cephalosporin mit Azithromycin mit 7% fehlgeschlagener Behandlungen am günstigsten abschnitt. Am ungünstigsten war die Therapie mit einem oralen Cephalosporin allein (30% Misserfolg) oder auch die Kombination aus oralem Cephalosporin mit Doxycyclin (33% Misserfolge). Ceftriaxon alleine

(9,1% Misserfolge) oder die Kombination aus Ceftriaxon mit Azithromycin oder Doxycyclin (11,3% Misserfolge) unterschieden sich nicht signifikant von der Kombination aus oralem Cephalosporin mit Azithromycin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Analyse über einen langen Zeitraum mit auch unterschiedlichen Behandlungsansätzen erwies sich in der Therapie der pharyngealen Gonorrhö die Kombination aus einem oralen Cephalosporin mit Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) als mindestens gleich wirksam im Vergleich zu einer intramuskulären Gabe von 250 mg Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.).

BARBEE, L.A. et al.
Clin Infect Dis 2013; 56:1599-1545

Fidaxomicin bei Patienten nach Organtransplantation

Das makrozyklische Antibiotikum Fidaxomicin (DIFICLIR) steht seit etwa einem Jahr für die Behandlung der C. difficile-assoziierten Diarrhö zur Verfügung (vgl. www.zct-berlin.de, Neueinführungen). In umfangreichen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer Behandlung mit Fidaxomicin seltener Rezidive auftreten, als nach einer konventionellen Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) oder Metronidazol (diverse Handelsnamen). Bisher liegen wenige Erfahrungen über die Verwendung des Antibiotikums bei Patienten nach Organtransplantation vor, obwohl diese mit Immunsuppressiva behandelt werden und ein besonders hohes Risiko für eine C. difficile-Infektion aufweisen.

In einer Klinik in New York, USA, wurden die Erfahrungen mit der oralen Gabe von 2 x tgl. 200 mg Fidaxomicin oder konventioneller Behandlung bei Patienten nach Leber-, Nieren- oder Stammzelltransplantation retrospektiv ausgewertet. Insgesamt 15 der 59 Patienten bekamen Fidaxomicin, darunter waren sieben Patienten, die es erst nach Versagen der anderen Antibiotika erhielten. Angesichts der geringen Zahl von Patienten sind die Ergebnisse der Studie nicht sehr aussagekräftig, die Therapieerfolgsraten zeigten mit 67% vs. 89% zwar einen deutlichen Unterschied zugunsten des Fidaxomicin, waren aber nach üblichen Kriterien statistisch nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,06). Bemerkenswert ist ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit einer Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. Eine neue Besiedlung mit diesen problematischen Erregern wurde unter Fidaxomicin nicht beobachtet, trat aber bei

zehn von 28 Patienten nach konventioneller Therapie auf. Zwei von drei dieser Patienten verstarben nach Lebertransplantation an einer Sepsis durch Vancomycin-resistente Enterokokken. Von Interesse ist auch, dass Fidaxomicin keinen erkennbaren Einfluss auf die Plasmakonzentrationen des Immunsuppressivums Tacrolimus (PROGRAF u.a.) hatte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhö nach Organtransplantation war Fidaxomicin (DIFICLIR) gut wirksam und verträglich. Im Gegensatz zur bisherigen Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) führte das Antibiotikum nicht zu einer Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um diese vorläufigen Ergebnisse der *C. difficile*-assoziierten Erkrankung bei Transplantationspatienten abzusichern.

CLUTTER, D.S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:4501-4505

dieser Phase initiiert. Das Arzneimittel wurde in einer Dosierung von 6,0 g entweder dreimal täglich oder kontinuierlich per Inhalation verabreicht, zusätzlich wurden bei jedem vierten Patienten intravenös Immunglobuline oder der gegen Proteinstrukturen des RSV gerichtete monoklonale Antikörper Palivizumab (SYNAGIS) verabreicht (vgl. www.zct-berlin.de, Ausgabe 3/2005). Diesen Antikörper erhielten zusätzlich zum Ribavirin 18% der Patienten, 7% wurden mit allen drei Arzneimitteln behandelt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In der bisher größten retrospektiven Studie zu den Risiken und therapeutischen Optionen für eine RSV-Infektion bei Patienten mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde die rechtzeitige inhalative Therapie mit Ribavirin (VIRAZOLE) als wichtige Maßnahme erkannt, um eine lebensbedrohliche Ausbreitung einer RSV-Infektion von den oberen zu den unteren Atemwegen zu verhindern.

SHAH, D.P. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1872-1880

Ribavirin bei RSV-Infektionen nach Stammzelltransplantation

Infektionen mit dem RS-Virus (*respiratory syncytial*) stellen bei Patienten nach einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ein bedeutendes Risiko dar. Bei den immunsupprimierten Patienten breitet sich die Infektion häufig auf die unteren Atemwege aus und wird so zu einer lebensbedrohlichen Komplikation. Die Angaben zur Häufigkeit einer RSV-Infektion nach Stammzelltransplantation schwanken in einem weiten Bereich, da zahlreiche Faktoren wie zum Beispiel das Alter des Patienten, Ausmaß der Lymphopenie, *graft-versus-host disease* und andere den Verlauf beeinflussen.

Am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, wurden im Verlauf von 14 Jahren bei 3.822 Patienten mit Stammzelltransplantation insgesamt 280 RSV-Infektionen diagnostiziert und durch Laboruntersuchungen gesichert. Daraus ergab sich eine Inzidenz von 7%. Bei etwa jedem dritten der 280 Patienten kam es innerhalb von 20 Tagen zu einer Beteiligung der unteren Atemwege, 44 (16%) der Patienten verstarben innerhalb von drei Monaten. Die Analyse zeigte, dass die rechtzeitige Gabe von Ribavirin (VIRAZOLE) als Aerosol verhindern konnte, dass sich die Infektion von den oberen auf die unteren Abschnitte der Atemwege ausbreitete. Allerdings wurde nur bei 56% der Patienten die Ribavirin-basierte Therapie bereits in

Vakzination

Zehn Jahre erfolgreiche konjugierte Pneumokokken-Vakzination in den USA

20 bis 60% der ambulant erworbenen Pneumonien werden durch Pneumokokken verursacht. Die Einführung der 7-valenten-Pneumokokken-Konjugatvakzine (PCV 7) im Jahre 2000 in den USA führte sehr schnell zur signifikanten Abnahme von invasiven Pneumokokken-Infektionen. Da die konjugierte Pneumokokken-Vakzine auch die Kolonisation von Pneumokokken im Oropharynx verhindert und damit auch die Übertragung der Erreger auf nicht geimpfte Menschen, konnte bald ein sogenannter „Herd-Effekt“ beobachtet werden. Wie weit dieser „Herd-Effekt“ nach der Einführung der PCV 7 anhielt und nicht durch die Zunahme von Infektionen durch die in der Vakzine nicht enthaltenen Serotypen (serotype replacement) vermindert wird, war Gegenstand einer umfangreichen epidemiologischen Studie in den USA.

In einer großen nationalen Datenbank, die 20% aller nordamerikanischen Krankenhäuser umfasst (NIS), wurden Daten von 8 Millionen jährlich im Krankenhaus behandelten Patienten erfasst. Als Zielzeiträume wurde eine 3-Jahres-Periode von 1997 bis 1999 vor Einführung der konjugierten Vakzine verglichen mit einem 3-Jahres-Zeitraum von 2007 bis 2009. Von 1997 bis

2009 wurden insgesamt knapp 18 Millionen Krankenhausbehandlungen wegen einer Pneumonie analysiert. Die jährliche Häufigkeit der im Krankenhaus behandelten Pneumonien war am höchsten in den Altersgruppen am Beginn und am Ende des Altersspektrums, wobei sich gleiche Zahlen für Kinder unterhalb von zwei Jahren zu den Erwachsenen zwischen 65 und 74 Jahren ergaben. Die Häufigkeit einer Pneumonie bei Personen über 75 Jahre lag 2- bis 5-fach über den zuvor genannten Altersgruppen. Die Abnahme der Pneumonie-Frequenz bei den Kindern unter zwei Jahren begann unmittelbar nach Einführung von PCV 7; in allen Altersgruppen mit Ausnahme der 40- bis 64-Jährigen war die Anzahl der Pneumonien in der Periode 2007 bis 2009 signifikant niedriger als in der Periode vor Einführung der konjugierten Vakzine. In absoluten Zahlen ergab sich für Kinder unter zwei Jahren eine Verminderung von im Krankenhaus behandelten Pneumonien um 47.000 im Vergleich zu der Prävakzinationsperiode; die gleiche Abnahme konnte bei den ältesten Patienten über 85 Jahre mit 73.000 weniger hospitalisierten Patienten im Jahr 2009 registriert werden. Insgesamt ergab sich über alle Altersgruppen eine Gesamtzahl von 168.000 Patienten, die im Jahre 2009 weniger hospitalisiert werden mussten wegen einer Pneumonie im Vergleich zu der Periode vor Anwendung von PCV 7.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nach Einführung der 7-valenten konjugierten Pneumokokken-Vakzine (PCV 7) kam es bei den Kindern unter zwei Jahren zu einer schnellen, signifikanten Verminderung von Krankenhauseinweisungen wegen Pneumonien. Die höheren Altersgruppen folgten verzögert nach und in der Altersgruppe 85 Jahre und älter konnte insbesondere in den Jahren 2007 bis 2009 eine signifikante Verminderung der Hospitalisierungsfrequenz an Pneumonien gegenüber dem Zeitraum vor der Impfung registriert werden.

GRIFFIN, M. R. et al.
N Engl J Med 2013; 369:155-163

Wirksamkeit der Influenza-Vakzination im Winter 2011/2012

Die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Influenza-Vakzine wird in aktuellen Überichten kontrovers diskutiert. Eine erfahrene Arbeitsgruppe am Vanderbilt-Universitätzentrum in Nashville, USA, nutzte eine Erkrankungs-positive und Kontroll-negative Methode im Winterhalbjahr 2011/2012, um erneut die Wirksamkeit der Influenza-Impfung zu überprüfen. Im Einzugsgebiet der Klinik zirkulierten vermehrt Influenza-Viren von Anfang Februar bis

zum 11. April 2012; in dieser Zeit wurden insgesamt 413 erwachsene Patienten mit respiratorischen Erkrankungssymptomen hospitalisiert. Letztlich konnten 191 Patienten in die Studie aufgenommen werden, von denen 21 (11%) eine mittels real-time RT-PCR gesicherte Influenza-Infektion aufwiesen. Hiervon entfielen 12 auf eine Infektion durch Influenza-A/H3N2 und fünf Infektionen auf Influenza-A/H1N1. Influenza-positive Patienten waren vorwiegend afrikanischer Herkunft und nicht geimpft. Patienten mit einer Influenza-Vakzination waren im Mittel älter (69 Jahre versus 67 Jahre), vorwiegend weißer Hautfarbe und wiesen mehr Grunderkrankungen auf. Die adjustierte Wirksamkeit der Vakzine, um eine Influenza-assoziierte Krankenhaus-einweisung zu vermeiden, wurde mit 71,4% für alle Erwachsenen und mit 76,8% für Erwachsene mit einem Lebensalter über 50 Jahre berechnet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in dieser prospektiven Studie - mit allerdings eher geringen Erkrankungszahlen - nachgewiesene Effektivität einer Influenza-Vakzination lag mit 71,4% im gleichen Bereich wie eine Studie der gleichen Arbeitsgruppe in den Jahren 2006 bis 2009. Allerdings sind aus Europa in der Saison 2011 bis 2012 geringere Schutzraten publiziert worden, die zwischen 30% und 55% variierten.

TALBOT, H.K. et al.
Clin. Infect Dis 2013; 56:1774-1777

Guillain-Barré-Syndrom und Vakzination

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute inflammatorische Polyradikuloneuritis primär des motorischen Neurons, welche bei schweren Verläufen zur kompletten Paralyse und selten auch zum Tod führen kann. Weltweit wird mit einer Inzidenz von ein bis zwei Fällen per 100.000 Personenjahre gerechnet bei ansteigender Inzidenz im Alter. Die Ätiologie dieses Syndroms ist nicht sicher geklärt, vermutet wird ein autoimmunologischer Prozess, der durch eine Antigen-Stimulation ausgelöst wird und aus dem eine Demyelinisierung sowie Destruktion der peripheren Nerven resultiert. In vielen Situationen ist die Manifestation dieser Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektion beobachtet worden.

Im Jahre 1976 wurde ein geringer, aber signifikanter Anstieg von GBS-Erkrankungen in den sechs Wochen nach einer Impfung mit einer Schweine-Influenza-Vakzine A/New Jersey registriert. Kürzlich wurde ein erhöhtes Risiko im Umfang von ein bis fünf

GBS-Erkrankungen per 1 Million Vakzinationen mit der monovalenten Influenza-Vakzine H1N1 im Jahre 2009 in den USA postuliert. In der vorliegenden Studie aus Kalifornien wurde auf der Basis von Unterlagen einer großen Krankenversicherung (Kaiser Permanente Northern California) aus den Jahren 1995 bis 2006 erneut analysiert, ob Vakzinationen ein GBS auslösen können. Insgesamt mehr als 30 Millionen Personenjahre wurden in der Studie ausgewertet; letztlich wurden 415 spontane GBS-Erkrankungen neurologisch nachgewiesen und weiter analysiert. Bei diesen 415 Patienten wurde in den Krankenakten geprüft, ob ein Inzidenzunterschied bestand zwischen den Zeitabschnitten sechs Wochen nach der Impfung im Vergleich zu den neun Monaten vor der Impfung. Unter den analysierten 32.734.642 Personenjahren fand sich eine Inzidenzrate von 1,27 GBS per 100.000 Personenjahre. Die Mehrzahl der Erkrankten waren Männer (58,6%) und das mittlere Alter betrug 48,5 Jahre (Bereich 5 bis 87 Jahre). In den 90 Tagen vor der Manifestation einer GBS wiesen 277 Patienten (66,7%) eine respiratorische oder gastrointestinale Erkrankung auf. Es fanden sich mehr Erkrankungen an GBS in den Wintermonaten von November bis April mit einer Häufigkeitsspitze im März. Unter den 415 Patienten hatten nur 25 eine Impfung in den sechs Wochen vor dem Ausbruch des GBS erhalten. Es fand sich letztlich keine signifikante Assoziation zwischen einer Influenza-Impfung, einer 23-valenten Polysaccharid-Pneumokokken-Vakzination, einer Tetanus/Diphtherie-, Polio-, Hepatitis A- oder Hepatitis B-Vakzination zu einer GBS-Manifestation in den Zeiträumen sechs bis zehn Wochen nach der Impfung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser sehr umfangreichen Studie mit Analyse von mehr als 32 Millionen Personenjahren fand sich bei insgesamt nachgewiesenen und neurologisch bestätigten 415 Erkrankungen an einem Guillain-Barré-Syndrom über einen Zeitraum von 1995 bis 2006 kein Zusammenhang zu vorangegangenen Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Tetanus, Diphtherie oder Hepatitis.

BAXTER, R. et al.
Clin Infect Dis 2013; 57:197-204

Resistenz

Helicobacter-Resistenz in Deutschland

Die Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit chronischer Gastritis oder peptischen Ulcera gilt seit langem als

Standardtherapie und wird routinemäßig durchgeführt. Die Erfolgsraten dieser antibiotischen Kombinationstherapie haben allerdings in den vergangenen Jahren kontinuierlich abgenommen, weil immer häufiger resistente Stämme des Erregers nachgewiesen werden. Insbesondere die Resistenz gegen Clarithromycin (KLACID u.a.) ist mit mangelhaftem Therapieerfolg assoziiert. Die Therapie muss dann angepasst werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Wismuth-basierte Vierfachtherapie, z.B. mit dem Kombinationspräparat PYLERA (vgl. www.zct-berlin.de, Neueinführungen), falls mehr als 20% der *Helicobacter*-Stämme gegen Clarithromycin resistent sind. An der Universitätsklinik Magdeburg wurden in einer aktuell publizierten Studie die Daten von insgesamt 436 Patienten, bei denen eine Gastroskopie vorgenommen wurde, ausgewertet. Der Erreger war aus Biopsien isoliert worden und seine Empfindlichkeit wurde mit Hilfe des E-Tests bestimmt. Die Proben wurden zwischen 2005 und 2012 genommen, die Ergebnisse konnten mit denen einer früheren Untersuchung verglichen werden, die in den Jahren 1995 bis 2000 durchgeführt wurde.

Bei keinem Patienten wurde eine *Helicobacter*-Resistenz gegen Amoxicillin (diverse Handelsnamen) festgestellt. Die Resistenz gegen Clarithromycin (KLACID u.a.) lag bei 7,5% der Patienten, die zuvor nicht behandelt worden waren. Dies entspricht etwa einem vierfachen Anstieg im Vergleich zur dem zuvor untersuchten Zeitraum bis 2000: damals lag die Resistenzquote bei 2,2%. Unter den Proben von 106 Patienten, die bereits einmal Antibiotika zur Eradikation bekommen hatten, waren 67 Stämme Clarithromycin-resistent (= 63%). Bei mehr als einer vorangegangenen Eradikation lag der Wert bei 75%. Dreifachtherapien unter Einschluss von Levofloxacin (TAVANIC u.a.) werden heute empfohlen, falls die Standardregime nicht zum Erfolg führen. Es zeigte sich jedoch, dass bei nicht vorbehandelten Patienten bereits 11,7% der Stämme gegen das Chinolon resistent waren. Nach einer oder mehreren Vorbehandlungen stieg der Anteil auf 17,6% bzw. 36,4%. Die entsprechenden Zahlen für Metronidazol (CLONT u.a.) lagen bei 32,7%, 63,2% und 80,1%. Eine Resistenz gegen Tetrazyklin (z.B. in: PYLERA) wurde bei den therapie-naiven Patienten nicht festgestellt, auch nach vorangegangener Therapie war die Rate niedrig: 1,8% nach einmaliger Behandlung und 1,0% nach mehrfachen Behandlungsversuchen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Einzugsbereich der Universitätsklinik Magdeburg wurden die Resistenzraten von *H. pylori* aus Biopsaten von Patienten nach Gastroskopie untersucht.

Gegen Amoxicillin (diverse Handelsnamen) bestand keine Resistenz. Gegen Clarithromycin (KLACID u.a.) lag die Resistenzrate bei nicht zuvor behandelten Patienten bei 7,5% und damit etwa vierfach höher als in der Zeit vor dem Jahr 2000. Bei vorbehandelten Patienten waren bereits 63% der Stämme resistent. Bei mehr als 11% der zuvor unbehandelten Patienten konnten Erreger mit Levofloxacin (TAVANIC u.a.)-Resistenz isoliert werden. Die Resistenzquoten gegen Tetracyclin waren in allen Gruppen niedrig (<2%). Im europäischen Vergleich sind diese Ergebnisse noch günstig zu bewerten; bei einem weiteren Fortschreiten der Resistenz müssen die Empfehlungen zur Standardtherapie auch in Deutschland angepasst werden.

SELGRAD, M. et al.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2013 (online)

Erster Nachweis eines NDM-7-produzierenden E. coli in Deutschland

Eine Resistenz gegen Betalaktamantibiotika bei klinisch häufigen gramnegativen Erregern kann durch unterschiedliche β -Laktamasen erfolgen, von denen Metallo-Beta-Laktamasen die am häufigsten nachzuweisenden Carbapenemasen darstellen. Metallo-Beta-Laktamase-Gene sind zumeist auf Plasmiden lokalisiert und können auf andere Bakterienspezies mittels horizontalem Gentransfer übertragen werden. Die in den letzten Jahren identifizierte New-Dehli Metallo-Beta-Laktamase (NDM) ist eine Carbapenemase, die Resistenz gegen alle Betalaktamantibiotika mit Ausnahme der Monobactame bewirkt. NDM-Enzyme sind vorwiegend bei Enterobacteriaceae nachgewiesen, wurden aber auch bei nichtfermentierenden Bakterien wie *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben. NDM ist endemisch und wurde primär beschrieben auf dem indischen Subkontinent, eine weltweite Ausbreitung ist allerdings seit dem Jahr 2008 beobachtet worden. In der vorliegenden Mitteilung aus Frankfurt/Main wird über einen jemenitischen Patienten berichtet, der in der Universitätsklinik in Frankfurt/Main behandelt wurde, und bei dem in Abstrichen vom Rektum, vom Rachen und von infizierten Wunden im August 2012 ein Imipenem-resistenter *E. coli* isoliert wurde. Anamnestisch war bekannt, dass der Patient in drei unterschiedlichen Krankenhäusern in Mumbai (Indien) vom Juni bis August 2012 u.a. mit dem Carbapenem-Derivat Faropenem (in Deutschland nicht im Handel) behandelt wurde. Die Empfindlichkeitstestung dieses *E. coli* ergab eine Resistenz gegenüber sämtlichen Beta-

laktamantibiotika einschließlich Imipenem (ZIENAM u.a.) und Meropenem (MERONEM u.a.) sowie Fluorchinolonen und Cotrimoxazol (COTRIM u. a.). Der Keim war empfindlich gegenüber Aminoglykosiden, Fosfomycin (INFECTOFOFOS u.a.) sowie Tigecyclin (TYGACIL) und Colistin (COLISTIMETHAT u. a.). Bei der weiteren genetischen Analyse wurde ein bla-NDM-Gen, welches mehrere Punktmutationen aufwies und als NDM-7-Variante identifiziert werden konnte, nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser mikrobiologischen Untersuchung aus Frankfurt wurde bei einem *E. coli* von einem jemenitischen Patienten eine neuartige NDM-Betalaktamase, NDM-7, gefunden. Die Autoren äußern ihre Befürchtung, dass derartige hochresistente Keime durch den internationalen Reiseverkehr und den Gesundheitstourismus in Zukunft auch häufiger in Deutschland auftreten werden. Sie empfehlen ein intensives Screening bei entsprechendem Verdacht und die prophylaktische Isolierung derartiger Risikopatienten.

GÖTTIG, S. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:1737-1740

Kolonisation mit Chinolon-resistenten E. coli nach Coamoxiclav-Therapie

Eine Kolonisation oder Infektion mit Antibiotika-resistenten Bakterien lässt sich bei Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen relativ häufig feststellen. Erreger, die unter diesen überwiegend älteren Patienten eine erhebliche Bedeutung haben, sind *E. coli*-Stämme, die gegen Fluorchinolone, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), resistent sind. In Pennsylvania, USA, wurde in drei Pflegeheimen bei insgesamt 234 Bewohnern die Kolonisation mit Chinolon-resistenten *E. coli* Bakterien detailliert untersucht. Bei 140 Patienten erwiesen sich die Stämme als Chinolon-sensibel, schließlich nahmen 120 von ihnen an der Longitudinalstudie teil, d. h. ein Jahr lang wurden alle 14 Tage Rektalabstriche vorgenommen und mikrobiologisch untersucht. Bei 57 Patienten konnte eine Kolonisation mit den resistenten Erregern festgestellt werden; von diesen Studienteilnehmern erhielten im Untersuchungszeitraum 25 ein Antibiotikum. Als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit Chinolon-resistenten *E. coli* wurde eine Stuhlinkontinenz oder das Tragen von Urinkathetern ermittelt. Der deutlichste Zusammenhang zeigte sich jedoch in der statistischen Auswertung zu einer vorangegangenen Behandlung mit Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.), die neun Patienten

erhalten hatten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand dagegen bei dieser Untersuchung nicht mit einer Chinolon-Therapie, die allerdings auch nur bei einem Patienten durchgeführt wurde. Durch den Selektionsdruck der β -Laktamkombination könnte „eine Nische“ entstanden sein, in der sich bereits vorhandene Chinolon-resistente *E. coli*-Stämme vermehren konnten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Longitudinalstudie über 12 Monate konnte bei Patienten in Pflegeheimen neben den Risiken durch Urinkatheter und Stuhlinkontinenz die Verwendung von Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) als ein signifikanter Risikofaktor für die intestinale Kolonisation mit Chinolon-resistenten Erregern ermittelt werden.

HAN, J. H. et al.
J Infect Dis 2013 (online)

Mechanismen der β -Laktam-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*

Auf Intensivstationen besteht ein hoher Selektionsdruck, der dazu führt, dass sich *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate häufig als resistent gegen Carbapeneme und andere Antibiotika erweisen. Insgesamt 109 Isolate dieses Erregers aus 26 Krankenhäusern in Frankreich erwiesen sich als nicht empfindlich auf Imipenem (ZIENAM): die minimale Hemmkonzentration (MHK) war höher als 4 mg/l. Mehr als 80% der Stämme erreichten die Resistenz durch eine reduzierte Durchlässigkeit der äußeren Zellmembran. Das Gen für das Porin-Protein OprD war bei diesen Bakterien inaktiviert worden und damit war der Eintritt der Carbapeneme in die Bakterienzelle nicht mehr möglich. Bei insgesamt 13 Stämmen konnte gleichzeitig mit dieser Veränderung eine Überexpression verschiedener Effluxpumpen festgestellt werden. Bei sieben Isolaten war eine Metallo- β -Laktamase, wie zum Beispiel VIM-2, nachweisbar.

Bei einer Untersuchung von 204 *P. aeruginosa*-Stämmen, die in französischen Krankenhäusern bei Patienten mit zystischer Fibrose isoliert wurden, erwiesen sich 80% als Imipenem-empfindlich. Die Resistenzrate unterschied sich um etwa 10% bei Isolaten von Kindern bis zum 6. Lebensjahr im Vergleich zu Patienten über 18 Jahren. Diese Abhängigkeit der Resistenzrate vom Lebensalter der Patienten war bei Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und einigen anderen Antibiotika noch deutlicher ausgeprägt. Gegenüber dem Chinolon erwiesen sich 93% der Stämme von Kindern unter sechs Jahren als empfindlich, aber nur 58% der Stämme von Patienten, die über 18 Jahre alt waren. Die

Resistenzmechanismen gegen β -Laktamantibiotika waren ähnlich, wie zuvor bei den Isolaten von Intensivstationen beschrieben. Effluxpumpen waren bei fast 90% der Erreger hochreguliert, das Porin OprD fehlte bei 54% der Isolate und die Resistenz gegen β -Laktamantibiotika war bei 80 Stämmen entweder durch Derepression der β -Laktamase AmpC oder durch Bildung anderer β -Laktamasen bedingt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Pseudomonas aeruginosa verursacht schwerwiegende, oft lebensbedrohliche Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen und typischer Weise auch bei Patienten mit zystischer Fibrose. Der Erreger wird rasch resistent und kann dies über verschiedene Mechanismen erreichen. Dazu gehören die reduzierte Aufnahme in die Bakterienzelle über Porine, die Aktivierung von Efflux-Pumpen und die Bildung von β -Laktamasen. Bei Mukoviszidose-Patienten steigt die Resistenzrate der Erreger mit zunehmendem Lebensalter der Patienten an, offenbar weil als Folge der häufigen Therapien die Erreger diverse Mechanismen der Resistenz entwickeln können.

1. FOURNIER, D. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:1772-1780

2. LLANES, C. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:1763-1771

Nebenwirkungen

Raltegravir-verursachte Myopathien

Integrase-Inhibitoren, wie zum Beispiel Raltegravir (ISENTRESS), werden aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit zunehmend häufiger zur antiretroviralen Therapie angewandt. Raltegravir ist mittlerweile seit etwa fünf Jahren therapeutisch verfügbar (vgl. Heft 2/2008 oder www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“) und seit 2009 auch für zuvor nicht antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Mit zunehmendem Gebrauch gewinnen auch selten auftretende unerwünschte Wirkungen erhöhte Aufmerksamkeit. Dazu gehören unter anderem in sehr seltenen Fällen Rhabdomyolysen. In der Fachinfo des Präparates ISENTRESS wird auf dieses myotoxische Potenzial hingewiesen. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren haben, einschließlich einer Komedikation mit Arzneimitteln, die derartige Erkrankungen hervorrufen können, sollte demnach eine Anwendung „mit Vorsicht durchgeführt“ werden.

In Sydney, Australien, wurde daher gezielt die Häufigkeit von Störungen der Muskelfunktion bei jeweils 159 HIV-Patienten untersucht, die neben anderen Arzneimitteln mit Raltegravir behandelt wurden oder ein Integrase-Inhibitor-freies Regime erhielten. Die Myotoxizität wurde in mehreren Stufen bewertet: (1) Kreatinkinase (CK) oberhalb des Referenzwertes, (2) diffuse Myalgie ohne Schwäche oder (3) proximale Schwäche bei der Untersuchung. Eine Rhabdomyolyse lag bei keinem Patienten vor und eine CK-Erhöpfung ohne weitere Symptome wurde in beiden Gruppen gleich häufig bei etwa einem von sieben Patienten festgestellt. Deutliche Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen hinsichtlich der Prävalenz von Muskelschmerzen (3% vs. 19%) und der proximalen Myopathie (0% vs. 4%) zu Ungunsten von Raltegravir.

Die sechs Patienten der Raltegravir-Gruppe (4%) mit symmetrischen, proximalen Schwächen in den oberen und unteren Extremitäten waren im Vergleich zu den anderen 153 Raltegravir-behandelten Patienten, bereits etwa ein Jahr länger behandelt worden (Median: 37 vs. 26 Monate). Bei zwei Patienten wurde Raltegravir durch ein anderes Virustatikum ersetzt, worauf sich die Beschwerden besserten. Einer dieser Patienten wurde neben der antiretroviralen Therapie mit Rosuvastatin (CRESTOR) behandelt, was zu der Myopathie beigetragen haben könnte. Dieser 66-jährige Patient hatte bereits 43 Monate lang den Integrase-Inhibitor bekommen, der CK-Wert war mit 687 U/l deutlich höher als der aller anderen Patienten und deutlich oberhalb des Referenzwertes von 200 U/l. Eine systematische statistische Auswertung der Daten zeigte allerdings keinen Zusammenhang mit der Dauer der Raltegravir-Therapie oder den Plasmakonzentrationen des Arzneimittels. Insgesamt erwies sich die Bestimmung der Kreatinkinase nicht als hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit einer Raltegravir-induzierten Myopathie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Leichte Myopathien waren bei Patienten, die den Integrase-Inhibitor Raltegravir (ISENTRESS) erhielten, deutlich häufiger als bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln antiretroviral behandelt wurden. Da eine Erhöhung der Kreatinkinase überwiegend nicht mit der Muskelschwäche assoziiert war, sollten alle Patienten, die mit Raltegravir behandelt werden, gezielt nach Myalgien befragt werden bzw. auf eine Muskelschwäche untersucht werden.

LEE, F.J. et al.
J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 62:525-533

Fluconazol in der Schwangerschaft – eine neue umfangreiche Studie aus Dänemark

Azol-Antimykotika zeigen im Tierexperiment ein teratogenes Potenzial. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist seit langem Gegenstand von Kontroversen. Im Jahr 2011 entschied die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA, dass Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) je nach Dosierung und Behandlungsdauer unterschiedlich hinsichtlich des teratogenen Risikos zu bewerten sei. Bei einmaliger Gabe des häufig verordneten Azols wurde die Substanz der Kategorie C zugeordnet („teratogen im Tierexperiment, aber keine adäquaten Humandaten“), bei höherer Dosierung und längerer Anwendungsdauer fällt das Arzneimittel seitdem jedoch in die Kategorie D („Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko liegen vor“).

Um die bisher unzureichende epidemiologische Datenlage zu verbessern, wurde in Dänemark eine umfangreiche Analyse auf der Basis aller Lebendgeborenen in einem Zeitraum von mehr als 15 Jahren bis zum März 2011 durchgeführt. Unter den 975.588 Kindern befanden sich insgesamt 7.352 Neugeborene, deren Mütter Fluconazol zur oralen Therapie im ersten Trimenon erhalten hatten. Etwas mehr als die Hälfte der Frauen war mit 150 mg behandelt worden, etwa ein Drittel mit 300 mg und 14% der Schwangeren (n = 1018) hatten 350 bis 6.000 mg erhalten. Die Auswertung der Daten erbrachte keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko in Assoziation mit einer Fluconazol-Behandlung in der Frühschwangerschaft. Die Prävalenz der Fehlbildungen wurde mit 2,86% berechnet, bei Kindern von Frauen ohne Fluconazol-Exposition betrug sie 2,60% (OR 1,06; CI 0,92 – 1,21). Die Unterschiede in der adjusted odds ratio zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung waren gering (150 mg: OR 0,99; 350 bis 6000 mg: OR 1,12). Darüber hinaus wurden die Daten hinsichtlich spezifischer Fehlbildungen analysiert. Dabei zeigte sich ein grundsätzliches Problem derartiger Untersuchungen: da definierte grobstrukturelle Fehlbildungen nur sehr selten vorkommen, entstehen diverse Assoziationen, die zufällig sein können. So waren zum Beispiel Diaphragmahernien bei den pränatal Fluconazol-exponierten Kindern häufiger als bei den Kontrollen (OR 1,36), Syndaktylien kamen aber seltener vor (OR 0,38). Zugrunde lagen in beiden Fällen nur zwei fehlgebildete Kinder in der Fluconazolgruppe (= 0,03%). Bei dieser detaillierten Auswertung war eine spezifische Fehlbildung signifikant erhöht unter den Fluconazol-exponierten Kindern: die Fallot'sche Tetralogie. Die Prävalenz war 0,10% (n = 7) im Vergleich zu 0,03% bei den Kontrollen (OR 3,16; CI 1,49

- 6,71). Die Therapie mit Fluconazol im 2. oder 3. Trimenon war nicht signifikant mit dieser Fehlbildung assoziiert.

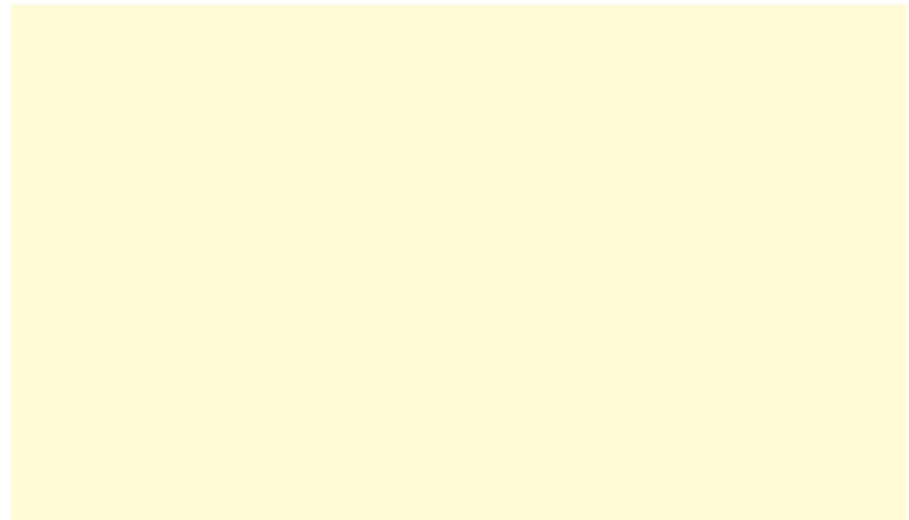
FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Auswertung der Daten von Schwangeren mit einer Fluconazol-Behandlung (DIFLUCAN u.a.) wurde keine signifikante Assoziation zwischen der Therapie mit den Antimykotikum und kindlichen Fehlbildungen ermittelt. Eine signifikante Assoziation ergab sich hinsichtlich der Fallot'schen Tetralogie - einer seltenen, schwerwiegenden kardiovaskulären Fehlbildung, die signifikant häufiger als in den Kontrollen vorkam. Die Assoziation sollte in einer weiteren Studie bestätigt werden, um ihre Bedeutung abschließend zu bewerten.

MOLGAARD-NIELSEN; D. et al.
N Engl J Med 2013; 369:830-839

FDA warnt vor peripherer Neuropathie durch Chinolone

Am 15. August 2013 veröffentlichte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA einen Hinweis auf das Risiko einer peripheren Neuropathie bei einer Behandlung mit Chinolonen.¹ Entsprechende Beschwerden können demnach bereits bei kurzer Therapiedauer auftreten und unter Umständen irreversibel sein. Der Hinweis betrifft alle Chinolone zur oralen oder intravenösen Therapie, aber bezieht sich nicht auf Zubereitungen zur Lokalthherapie, etwa am Ohr oder Auge. Angaben zur Häufigkeit dieser seltenen Nebenwirkung werden nicht gemacht. In den deutschen bzw. europäischen Fachinformationen für Chinolon-Präparate, wie zum Beispiel Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX) wird ebenfalls auf die Möglichkeit einer Polyneuropathie hingewiesen. Demnach soll die Behandlung mit diesen Medikamenten sofort abgebrochen werden, wenn die Patienten Symptome wie Schmerz, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche entwickeln, um „der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen“.

Über dosisabhängige, reproduzierbare Neuropathien durch Chinolone wurde in der wissenschaftlichen Literatur bereits 1992 berichtet.² Ein Patient musste monatelang wegen einer chronischen Osteomyelitis der Wirbelsäule mit verschiedenen Chinolonen behandelt werden. Symptome einer peripheren Neuropathie traten immer wieder im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung auf und waren bei Absetzen innerhalb kurzer Zeit wieder reversibel. Da es sich um eine selten auftretende unerwünschte Wirkung handelt, müssen offen-



bar hohe Dosen über lange Zeit verabreicht werden, oder es scheint bei den betroffenen Patienten eine genetische Disposition für Polyneuropathien vorzuliegen. Unter diesen Aspekten ist der Fall eines 56-jährigen Patienten bemerkenswert, der bereits nach dreitägiger Behandlung mit Levofloxacin über eine Schwäche der Extremitäten, sowie über Brennen und Taubheitsgefühl klagte.³ Nach zehn Tagen wurde die Behandlung beendet. Die Beschwerden des Patienten persistierten, wie bei der neurologischen Kontrolluntersuchung nach sechs und 12 Monaten bestätigt wurde. Die Untersuchung des Vaters und des Bruders des Patienten gab Hinweise auf das Vorliegen einer leichten, subklinischen hereditären Polyneuropathie, die auch als

Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung bekannt ist. Hier könnte also das Arzneimittel zur klinischen Manifestation einer bestehenden Erkrankung beigetragen haben.

FAZIT: Bei entsprechender genetischer Disposition können Chinolone offenbar Symptome einer Polyneuropathie hervorrufen, die rasch auftreten und persistieren können.

1. FDA: Fluoroquinolone antibacterial drugs: drug safety communication – risk for possibly permanent nerve damage. www.fda.gov (15. August 2013)
2. AOUN, M et al. Lancet 1992; 340:127
3. PANAS, M. et al. Ann Pharmacother 2011; 45:1312-1313

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, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise 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 E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42 (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!