

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2006 - 27. Jahrg.

Übersicht

Akute Borreliose

Die akute Borreliose ist die häufigste durch Zecken verursachte Infektion in den USA und Europa. In den USA wird die Infektion überwiegend durch den Biss der Zecke *Ixodes scapularis* ausgelöst, wodurch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* inokuliert wird. In Europa wird die akute Borreliose häufiger durch *B. afzelii* übertragen als durch *B. burgdorferi*.

Ein **Erythema migrans** ist die häufigste klinische Manifestation der akuten Borreliose (auch Lyme-Erkrankung genannt). Typischerweise entwickelt sich dieses Erythem sieben bis 14 Tage nach dem Zeckenbiss und ist charakterisiert durch eine sich schnell ausbreitende erythematöse Hautläsion mit runder oder ovaler Konfiguration und zumeist mäßiger Hautschwellung. 75-80 % der Patienten mit einem Erythema migrans weisen nur eine primäre Läsion auf, die übrigen Patienten haben zusätzliche sekundäre Hautveränderungen, die über eine hämatogene Dissemination der Primärinfektion entstanden sind. Viele Patienten mit Erythema migrans haben zusätzliche Symptome einer Virusinfektion wie Arthralgien, Krankheitsgefühl, Cephalgien oder Nackenschmerzen, die auch von fiebrigen Temperaturen begleitet sein können. Bedeutsame respiratorische oder gastrointestinale Beschwerden treten nur sehr selten auf.

Die Mehrzahl der Infektionen manifestiert sich im Frühjahr und Sommer, eine Zeit in der Entwicklung der Zecken, in der das Nymphenstadium durchlaufen wird und eine Blutmahlzeit gesucht wird. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass bis zu 36 Stunden vergehen müssen, bevor die Borrelien übertragen werden. Dieses Zeitintervall ist notwendig, damit sich die Spirochäten im Intestinalbereich der Zecke vermehren können, um dann in die Speicheldrüsen zu wandern.

Ohne Behandlung verschwindet das Erythema migrans innerhalb von etwa vier Wochen. Ernsthafte Komplikationen der akuten Borreliose entstehen aus der hämatogenen Ausbreitung der Spirochäten in extrakutane

Inhalt		5/2006
Übersicht		
– Akute Borreliose		Seite 41-44
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (17)		
– <i>Serratia</i> Spezies		Seite 43
Neueinführung		
– Entecavir		Seite 44-45
Fluorchinolone		
– Indikationen in der Pädiatrie?		Seite 45-46
– Levofloxacin-Kinetik bei Verbrennungspatienten		Seite 46-47
– <i>C. difficile</i> -Infektionen – unterschiedliche Risiken?		Seite 47
Vakzination		
– Konjugierte Pneumokokkenvakzine		Seite 47
- endlich empfohlen von der STIKO!		Seite 47-48
- nützlich auch für Kleinkinder?		
Doxycyclin		
– Wirksam bei Lymphangioliomyomatose		Seite 48
– Verträglichkeit im Vergleich zu Minocyclin		Seite 48
Pharmakodynamik		
– Piperacillin – niedrige Gewebekonzentrationen		Seite 48-49
– Keim-abhängige Pharmakodynamik von Gentamicin		Seite 49
Pneumonie		
– Kurzzeittherapie mit Amoxicillin möglich?		Seite 49
Daptomycin		
– Aktivität gegen MRSA		Seite 49-50
– bei Sepsis und Endokarditis		Seite 50

Bereiche. Etwa 60 % der Patienten mit einem Erythema migrans, die nicht behandelt werden, entwickeln eine monoartikuläre oder oligoartikuläre Arthritis – typischerweise der Kniegelenke. Ungefähr 10 % entwickeln

neurologische Manifestationen, die häufigste darunter ist eine Fazialisparese. Etwa 5 % bieten kardiale Komplikationen, üblicherweise unterschiedliche Grade eines atrioventrikulären Blocks.

Behandlung und Prophylaxe der Borreliose						
Zustand	Medikament	Dosis		Dauer der Therapie	Vorsichtsmaßnahmen oder einzelne Nebenwirkungen	Erläuterungen
		Erwachsene	Kinder	Tage		
Prävention						
Zeckenbiss	Doxycyclin oder nur Beobachtung	200 mg oral	≥ 8 Jahre, 4 mg/kg KG (max. Dosis: 200 mg)	Einzeldosis	Siehe unten	Bis zu drei Tagen nach Zeckenbiss
Behandlung						
Erythema migrans	Doxycyclin	100 mg oral, 2 x täglich	≥ 8 Jahre, 4 mg/kg täglich in 2 Einzeldosen (max. Dosis: 100 mg)	14 (10-21)	Vermeiden während der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Kindern unter 8 Jahren; Risiko von phototoxischen Reaktionen beim Aufenthalt in der Sonne; pseudomembranöse Kolitis	Sollte zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, um ösophageale Irritationen zu vermindern und gastrointestinale Störungen zu verringern; wirksam bei HGA*
	Amoxicillin	500 mg oral, 3 x täglich	50 mg/kg täglich in 3 Einzeldosen (max. 500 mg)	14 (14-21)	Ausschlag, Diarrhö, pseudomembranöse Kolitis	Nicht wirksam bei HGA*
	Cefuroxim-Axetil	500 mg oral, 2 x täglich	30 mg/kg täglich in 2 Einzeldosen (max. 500 mg)	14 (14-21)	Ausschlag, Diarrhö, pseudomembranöse Kolitis	Nicht wirksam bei HGA*; teurer als Doxycyclin oder Amoxicillin
Erythema migrans mit fortgeschrittenem av-Block	Ceftriaxon	2 g i.v. 1 x täglich	50-75 mg/kg i.v. 1 x täglich (max. Dosis: 2000 mg)	14 (14-21)	Ausschlag, Diarrhö, pseudomembranöse Kolitis, Gallensteinleiden, Risiko einer Sepsis durch i.v. Katheter	Nicht wirksam bei HGA*; günstige 1 x tägliche Verabreichung; teurer als orale Antibiotika
	Cefotaxim	2 g i.v. alle 8 Stunden	150-200 mg/kg/Tag i.v. in 3-4 Einzeldosen (max. 6000 mg/Tag; max. Dosis: 2000 mg)	14 (14-21)	Ausschlag, Diarrhö, pseudomembranöse Kolitis, Risiko einer Sepsis durch i.v. Katheter	Nicht wirksam bei HGA*; verursacht keine Gallensteine oder Cholezystitis (Unterschied zu Ceftriaxon); teurer als orale Antibiotika
Erythema migrans mit unkomplizierter Lähmung des N. facialis	Doxycyclin	100 mg oral 2 x täglich	≥ 8 Jahre, 4 mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen (max. Dosis: 100 mg)	14 (14-21)	Siehe oben	Mit diesem Medikament liegen mehr klinische Erfahrungen als mit anderen oralen Mitteln vor
	Amoxicillin	500 mg oral 3 x täglich	50 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen (max. Dosis: 500 mg)	14 (14-21)	Siehe oben	
	Cefuroxim-Axetil	500 mg oral 2 x täglich	30 mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen (max. Dosis: 500 mg)	14 (14-21)	Siehe oben	
Erythema migrans mit Meningitis	Ceftriaxon	2 g i.v. 1 x täglich	50 -75 mg/kg i.v. 1 x täglich (max. Dosis: 2000 mg)	14 (14-28)	Siehe oben	
	Cefotaxim	2 g i.v. alle 8 Stunden	150-200 mg/kg/Tag i.v. in 3-4 Einzeldosen (max. 6000 mg/Tag; max. Dosis: 2000 mg)	14 (14-28)	Siehe oben	

* HGA = humane granulozytäre Anaplasiose (mögliche Koinfektion durch Anaplasma phagocytophilum)

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (17)

Serratia Spezies

Morphologie und Kultur: Der Genus *Serratia* gehört zur Familie der Enterobacteriaceae. Die für die Humanmedizin wichtigsten Arten sind *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens* und *Serratia rubidea*. *Serratia*-Arten kommen im Erdboden, auf Pflanzen und im Wasser vor. Bei der gesunden Bevölkerung lassen sie sich, anders als *Enterobacter* und Klebsiellen, nur gelegentlich im Gastrointestinaltrakt oder den oberen Atemwegen nachweisen. Die Mikroorganismen sind peritrich besiedelt. Die Anzüchtung im Labor ist unkompliziert. Als einzige *Enterobacteriaceae*-Art sind sie zur Bildung der drei Enzyme DNase, Gelatinase und Lipase fähig. Citrat kann als alleinige Kohlenstoffquelle verwertet werden. Schwefelwasserstoff wird nicht gebildet. *Serratia rubidea* und einige Stämme von *Serratia marcescens* bilden unter Luftabschluss einen roten Farbstoff (Prodigiosin).

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Serratia marcescens* und *Serratia liquefaciens* sind vor allem Erreger von Hospitalinfektionen. Bei abwehrgeschwächten Patienten können sie Wundinfektionen, Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege, Infektionen des Respirationstraktes sowie Sepsis, Endokarditis, Meningitis und Protheseninfektionen verursachen. Andere *Serratia*-Arten sind deutlich seltener. Als Infektionsquellen kommen vor allem kontaminierte Katheter und Infusionslösungen in Betracht.

Diagnostik und Resistenzsituation: Der Nachweis der Mikroorganismen im Labor ist unkompliziert. Die Differenzierung von anderen *Enterobacteriaceae*-Arten erfolgt über die „Bunte Reihe“.

Serratia sind von Natur aus gegenüber zahlreichen Penicillinen und Cephalosporinen resistent. Darüber hinaus besteht eine natürliche Resistenz gegen Polymyxine. Nach den Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie sind ca. 10% der *Serratia marcescens*-Stämme resistent gegenüber Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sowie Piperacillin in Kombination mit Tazobactam (TAZOBAC) oder mit Sulbactam (PIPERACILLIN plus COMBACTAM). Die Resistenzsituation bei den Aminoglykosiden (0-3%), Carbapenemen (<1-3%), Fluorchinolonen (3-6%) sowie Cotrimoxazol (7%) ist gleichfalls günstig.

Therapie: Die orale Behandlung von leichten Infektionen kann mit Trimethoprim ± Sulfonamid [Cotrimoxazol (div. Handelsnamen)] oder einem Fluorchinolon erfolgen. Für die Therapie von schweren Infektionen bieten sich primär die Fluorchinolone [Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.)] und Carbapeneme [Ertapenem (INVANZ), Imipenem (ZIENAM u.a.), Meropenem (MERONEM)] an. Die Aminoglykoside kommen nur als Kombinationspartner in Betracht. Die Monotherapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 [Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim (FORTUM u.a.)] oder Piperacillin ± Betalaktamase-Inhibitor kann auch bei nachgewiesener in-vitro-Empfindlichkeit zu einem Therapieversagen führen, da unter der Therapie resistente Mutanten selektiert werden können, die konstitutiv große Mengen an Betalaktamase produzieren.

Diagnosestellung

Die Diagnose eines Erythema migrans basiert auf der typischen und charakteristischen Hautveränderung bei Personen, die in entsprechenden Regionen mit endemischem Vorkommen der Infektion leben oder sich dort aufgehalten haben. Die Hautveränderung ist zumeist so eindeutig, dass eine serologische Untersuchung unnötig ist, zumal diese in den ersten Wochen in 60% falsch negativ ausfällt. Der Durchmesser des Erythema migrans misst üblicherweise mindestens 5 cm oder/und zeigt eine homogene erythematöse Verfärbung ohne zentrale Aufhellung oder Nekrose. In der Regel manifestiert sich das Erythema migrans in Bereichen der Haut, die nur selten von einer eitrigen Zellulitis befallen sind, wie z.B. dem Achselbereich, am Rücken, in der Kniekehle, am Abdomen und im Inguinal-Bereich. Typischerweise sind diese Hautveränderungen auch wenig juckend oder geschwollen.

Serologische Untersuchungen sollten nur bei atypischen Verläufen und Befunden vorgenommen werden und dann möglichst mit einer Verlaufskontrolle in der späteren konvaleszenten Phase. Bei der Mehrzahl der Patienten wird eine Serumprobe zwei Wochen nach der Erstuntersuchung positiv, allerdings kann eine antibiotische Therapie eines seronegativen Patienten die Serokonversion unterdrücken. Polymerasen-Kettenreaktions-Assays (PCR) von Hautbiopsien sowie Borrelienkulturen von Haut- oder Blutproben sind zu auf-

wendig und zu teuer, um sie in der Routine zu empfehlen. Seit 1995 wurde ein Protokoll zur Standardisierung der serologischen Testung empfohlen; auf der Basis dieses Protokolls wird ein Serum mit einem positiven Ergebnis in einer ersten Untersuchung, wie z.B. einem polyvalenten Enzym-Immuno-Assay, weiter untersucht mit der Analyse von IgM und IgG im Immunoblot-Verfahren.

Behandlung

Randomisierte prospektive Studien konnten belegen, dass Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), Amoxicillin (AMOXIPEN u.a.) sowie Cefuroxim-Axetil (CEFUROXIM HEXAL u.a.) wirksame Substanzen in der Behandlung des Erythema migrans darstellen.^{1,2}

Die verfügbaren Daten deuten auf eine Gleichwertigkeit der genannten Antibiotika hin, wobei jedoch spezifische Unverträglichkeitsreaktionen zu berücksichtigen sind (s. Tabelle S.42).

Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion – charakterisiert durch eine Verstärkung der systemischen Symptome und durch die Vergrößerung sowie Intensität des Erythems – tritt bei 15% der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie auf. Die Hautveränderungen des Erythems verschwinden typischerweise ein bis zwei Wochen nach Beginn der Antibiotika-Behandlung; die systemischen Symptome benötigen häufig längere Zeit, um zu sistieren.

Noch nach drei Monaten können etwa 25% der Patienten über milde Beschwerden klagen. Komplikationen sind bei behandelten Patienten außerordentlich selten. Das Erythema migrans kann nach einer Borreliose wieder auftreten, jedoch in der Regel nur durch einen erneuten Zeckenbiss, selten im gleichen Sommer, zumeist in den nachfolgenden Jahren.

Die optimale Dauer der antibiotischen Behandlung wurde in einer Doppelblindstudie bei 180 Patienten mit einem Erythema migrans untersucht.³ Als generelles Ergebnis dieser dreiarmligen Studie ist festzuhalten, dass eine mindestens zehntägige, besser 14-tägige Dauer der Therapie mit allen Erstlinien-Präparaten als ausreichend zu bewerten ist. Die parenterale Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.)-Therapie war bei Erythema migrans nicht wirksamer als die orale Gabe von Doxycyclin. Eine parenterale Cephalosporin-Behandlung ist nur bei komplizierten Verläufen zu empfehlen, wie z.B. bei Patienten mit kardialer oder neurologischer Manifestation der Borreliose.

Die Evidenz aus kontrollierten Studien beweist auch, dass die Makrolide signifikant weniger wirksam sind als die genannten Antibiotika in der Therapie des Erythema migrans oder/und assoziierter Komplikationen. Makrolid-Antibiotika werden daher nicht als Mittel der Wahl empfohlen. Auch Cephalexin (CEPHALEX CT u.a.) sowie andere Erstgenerations-Cephalosporine sind nicht wirksam in der Therapie der akuten Borreliose.

Prävention

Allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie Bedecken der Haut mit Kleidung soweit wie möglich und der Gebrauch eines Insektenrepellents (DEET) sind wirksame Maßnahmen. Die tägliche Inspektion der gesamten Hautoberfläche einschließlich der Kopfhaut und die sofortige Entfernung von Zecken werden dringend empfohlen. Klinische Studien haben gezeigt, dass mehr als 96 % der Patienten, die eine anhaftende Zecke finden und entfernen, keine akute Borreliose entwickeln werden. Verbleibt die Zecke allerdings 72 Stunden und länger an der Haut, ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion hoch und wird mit 20 bis 40 % beziffert.

Eine Doxycyclin-Prophylaxe kann darüber hinaus die Manifestation einer akuten Borreliose nach einem Zeckenbiss weiter reduzieren. In einer randomisierten Studie verminderte eine einmalige 200 mg Dosis von Doxycyclin, eingenommen innerhalb von drei Tagen nach der Zeckenentfernung, das Risiko eines Erythema migrans von 3,2 auf 0,4 %; dieses bedeutet eine Risikoverminderung um 87 %.⁴ In endemischen Risikoregionen sollte eine derartige einmalige Doxycyclin-Prophylaxe erwogen werden, wenn eine Zecke mindestens 36 Stunden an der Haut gehaftet hat.^{5,6}

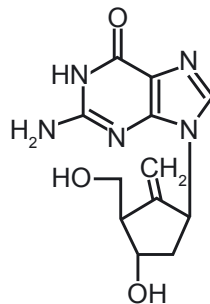
ZUSAMMENFASSUNG: Die akute Borreliose mit dem typischen Erythema migrans ist die häufigste Zecken-bedingte Infektion in Europa. Die Diagnose wird zumeist auf der Basis des typischen Hautbefundes gestellt, serologische Untersuchungen sind in dieser Phase unnötig. In der antibiotischen Behandlung erwiesen sich Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), Amoxicillin (AMOXIPEN u.a.) sowie Cefuroxim-Axetil (CEFUROXIM HEXAL u.a.) bei einer Therapiedauer von 14 Tagen als gleichwertig. Eine parenterale Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) sollte nur in fortgeschrittenen Stadien und bei ernsthaften Komplikationen neurologischer oder kardiologischer Art erwogen werden. Eine Prophylaxe mit Doxycyclin kann bis zu drei Tagen nach Entfernung einer länger anhaftenden Zecke erwogen werden.

1. LUFT, B.J. et al.
Ann Intern Med 1996; 124: 785 - 791
2. NADELMAN, R.B. et al.
Ann Intern Med 1992; 117: 273 - 280
3. WORMSER, G.P. et al.
Ann Intern Med 2003; 138: 697 - 704
4. NADELMAN, R.B. et al.
N Engl J Med 2001; 345: 79 - 84
5. HAYES, E.B. et al.
N Engl J Med 2003; 348: 2424 - 2430
6. WORMSER, G.P.
N Engl J Med 2006; 354: 2794 - 2801

Neueinführung

Entecavir – eine neue Therapieoption bei Hepatitis B

Die Moleküle der physiologischen Nucleoside bieten zahlreiche Möglichkeiten für chemische Modifikationen. Mittlerweile sind mehr als ein Dutzend Nucleosid-Analoga zur Therapie von Virusinfektionen im Handel. Die neueste Substanz aus dieser Arzneimittelgruppe ist Entecavir (BARACLIDE), das unlängst zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen wurde.¹ Es unterscheidet sich vom physiologischen Guanosin nur geringfügig: der Zuckeranteil wurde durch einen substituierten Cyclopentylrest ersetzt. Neben Lamivudin (EPIVIR) und Adefovir (HEPSERA) steht damit ein drittes Nucleosid-Analogon zur oralen Therapie der chronischen Hepatitis B zur Verfügung.² Allen bisher bekannten Therapien der chronischen Hepatitis B ist gemeinsam, dass sie nur zu einer Unterdrückung der viralen Replikation führen. Eine Eradikation der Viren und damit Heilung der Erkrankung ist mit den derzeit verfügbaren Mitteln nicht erreichbar. Vor diesem Hintergrund kommt der prophylaktischen Gabe der Hepatitis B-Vakzine (ENGERIX u.a.) eine besondere Bedeutung zu. Sie wird seit 1995 von der STIKO für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen.



Strukturformel Entecavir

Antivirale Aktivität

Entecavir wird zum Triphosphat phosphoryliert und hemmt dann kompetitiv die Funktion der viralen Polymerase. Es blockiert die reverse Transkription des negativen DNA-Strangs aus der prägenomischen mRNA und die Synthese des positiven Strangs der HBV-DNA. Die intrazelluläre Halbwertszeit des Triphosphats beträgt etwa 15 Stunden. Entecavir ist in vitro deutlich aktiver als Lamivudin. Es hemmt die Synthese der HBV-DNA in HepG2-Zellen bereits bei einer Konzentration von 4 nM (EC₅₀, 50 % Reduktion), während für den gleichen Effekt 116 nM Lamivudin notwendig waren.³ Dementsprechend niedrig sind die empfohlenen Dosierungen des neuen Arzneimittels: es sind nur 0,5 bis 1,0 mg einmal täglich erforderlich.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Entecavir wird schnell resorbiert, die Spitzenkonzentration im Plasma tritt nach etwa einer Stunde auf. Die Bioverfügbarkeit liegt bei mindestens 70 %. Ein „Steady-state“ wird zwischen sechs und zehn Tagen nach einmal täglicher Gabe erreicht. Die Spitzenkonzentrationen und Talspiegel im Steady-state wurden für eine Dosis von 0,5 mg mit 4,2 bzw. 0,3 ng/ml ermittelt. Die Gabe von 0,5 mg Entecavir zusammen mit einer Mahlzeit resultierte in einer Verringerung der Spitzenkonzentration um etwa 45 % und einer Verringerung der AUC-Werte um ca. 20 %. Die Proteinbindung ist niedrig (ca. 13 %).^{1,4}

Entecavir ist kein Substrat, Inhibitor oder Induktor des CYP450 Enzymsystems. Die Substanz wird vorwiegend über die Nieren eliminiert, wobei es zu 75 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Nach Erreichen des Spitzenwertes verringern sich die Konzentrationen im Plasma mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 128 - 149 Stunden. Die Ausscheidung von Entecavir ist reduziert bei eingeschränkter Nierenfunktion, (s. Tabelle auf S. 45 oder www.zct-berlin.de, Dosierung bei Niereninsuffizienz). Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 - 49 ml/min wird die Hälfte der sonst üblichen Dosierung empfohlen. Für Dosierungen unter 0,5 mg steht eine Lösung des Wirkstoffes zur Verfügung. Eine Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Arzneistoffs. Die AUC war bei Frauen 14 % höher als bei Männern und bei älteren Patienten 29 % höher im Vergleich zu jüngeren Patienten, in beiden Fällen resultieren diese Veränderungen wohl hauptsächlich aus der unterschiedlichen Nierenfunktion und dem geringeren Körpergewicht.

Klinische Studien

Entecavir ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis B-Virus-Infektion (HBV) bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der Alaninaminotransferase (ALT) sowie mit dem histologischen Befund einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose. Diese Indikation basiert auf Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer HBV-Infektion, sowie Patienten mit einer Lamivudin-refraktären Hepatitis B.^{5,6,7} In einer umfangreichen Doppelblindstudie wurden mehr als 600 HBeAg-positiv Patienten, die nicht mit Nucleosidanaloga vorbehandelt waren („Nucleosid-naiv“), entweder mit 100 mg Lamivudin oder 0,5 mg Entecavir behandelt. Nach 48 Wochen war bei 72 % der mit Entecavir und bei 62 % der mit Lamivudin behandelten Patienten eine Besserung des histologischen Befundes erkennbar. Die Behandlung mit Entecavir führte bei zwei von drei Patienten zu einer Reduktion der Virusmenge im Blut unterhalb

Dosierung von Entecavir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis	
	Nukleosid-naive Patienten	Lamivudin-refraktäre Patienten
> 50	1 x tgl. 0,5 mg	1 x tgl. 1,0 mg
30 - 49	1 x tgl. 0,25 mg	1 x tgl. 0,5 mg
10 - 29	1 x tgl. 0,15 mg	1 x tgl. 0,3 mg
< 10*	1 x tgl. 0,05 mg	1 x tgl. 0,1 mg

* Hämodialyse oder CAPD; an Hämodialyse-Tagen erfolgt die Entecavirgabe nach der Hämodialyse

der Nachweisgrenze, eine entsprechende Wirkung war mit dem Vergleichspräparat nur bei 36% der Studienteilnehmer nachweisbar. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant.³

Eine HBeAg-negative Hepatitis besteht als Folge von Virusmutanten im Bereich des Core-Gens (z.B. HBV-Präcore- oder Core-Promotor-Mutanten), welche die Bildung von HBeAg verhindern. Der Leberschaden ist in diesen Fällen meist stärker ausgeprägt. In einer sehr ähnlich konzipierten Doppelblindstudie wurden auch bei diesen Patienten mit Entecavir signifikant bessere Therapieergebnisse erzielt als mit Lamivudin. Resistente Virusmutanten wurden bei den mit Entecavir behandelten Patienten in beiden Studien nicht isoliert, in der Lamivudin-Gruppe zeigte sich die bekannte, relativ rasche Resistenzentwicklung der Viren. Innerhalb eines Jahres wurde bei 8% der mit Lamivudin behandelten Patienten ein Versagen der Virussuppression festgestellt. In der Mehrzahl dieser Fälle (80%) lag eine Mutation im HBV Polymerase-Gen im YMDD-Bereich vor (YMDD = Tyrosin, Methionin, Aspartat, Aspartat).⁴

In einer weiteren klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entecavir in einer höheren Dosierung von täglich 1 mg bei Lamivudin-refraktären Patienten untersucht. Auch in diesen Fällen erwies sich Entecavir als wirksam, eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes wurde bei der Mehrzahl der Patienten histologisch nachgewiesen.¹ Erste Erfahrungen bestehen auch bei Patienten mit einer Resistenz der Viren gegen Adefovir. In diesen Fällen ist die Aminosäure Valin gegen Isoleucin in Position 233 des viralen Enzyms ersetzt. In oben genannten Studien wiesen die Viren von insgesamt acht Patienten diese Mutation auf. Alle Patienten sprachen auf die Behandlung mit Entecavir an.⁶

Verträglichkeit

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf vier klinischen Studien mit insgesamt 1720 Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion, die in einem doppelblinden Therapieschema entweder 0,5 mg Entecavir pro Tag (n = 679), 1 mg Entecavir pro Tag (n = 183) oder Lamivudin (n = 858) für bis zu 107 Wochen erhielten.¹ Die Sicherheitsprofile von Entecavir und Lamivudin, einschließlich Laborwertabweichungen, waren in diesen Studi-

en ähnlich. Die häufigsten Nebenwirkungen mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Entecavir, waren Kopfschmerzen (9%), Müdigkeit (6%), Schwindel (4%) und Übelkeit (3%). Entecavir besitzt nach den bisherigen Erfahrungen also eine gute Verträglichkeit. Auch eine fortgesetzte Behandlung über eine mediane Dauer von 96 Wochen erbrachte keine neuen Sicherheitsaspekte.

ZUSAMMENFASSUNG: Entecavir (BARACLUDE) ist ein Nukleosidanalogen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. In vitro weist es eine höhere Aktivität als Lamivudin (EPIVIR) auf, die pharmakokinetischen Eigenschaften gestatten eine einmal tägliche orale Gabe. In umfangreichen Doppelblindstudien war es bei etwa gleicher Verträglichkeit besser wirksam als Lamivudin. Die Wirksamkeit erstreckte sich gegen Viren, die gegen Lamivudin oder Adefovir (HEPSERA) resistent waren. Insgesamt stellt Entecavir eine wesentliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten der chronischen Hepatitis B dar. Da eine Eradikation der Erreger nicht erfolgt, ist eine Heilung der Erkrankung allerdings auch mit diesem Arzneimittel nicht möglich.

Hinweis: Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort wird auch die zitierte Literatur mit direkten Verknüpfungen zu den Zusammenfassungen der Originalarbeiten aufgeführt.

Fluorchinolone

Indikationen und Restriktionen für Chinolone in der Pädiatrie

Bei Erwachsenen sind Chinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) heute unverzichtbare Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen. Sie sind

jedoch kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen bis zum Abschluss des Wachstums, da sie bereits in niedrigen Dosierungen bei juvenilen Tieren Arthropathien verursachen, die mit irreversiblen Läsionen im Gelenkknorpel einhergehen. Darüber hinaus können Chinolone zu Tendopathien führen, die allerdings bisher vor allem bei älteren Erwachsenen beschrieben wurden.¹ Da Ciprofloxacin außerhalb der zugelassenen Indikationen über Jahrzehnte bei Kindern und Jugendlichen mit lebensbedrohlichen Infektionen angewandt wurde, ist heute bekannt, dass offenbar beim Menschen kein hohes Risiko für chondro- oder tendotoxische Wirkungen bei einer Therapie mit Ciprofloxacin besteht. Einige Autoren sind sogar der Ansicht, dass die tierexperimentellen Befunde für den Menschen gänzlich irrelevant seien. Schlüssige Erklärungen für einen grundsätzlichen Speziesunterschied sind bisher allerdings nicht bekannt.

Klinische Studien bei Otitis media

Neben den allgemeinen klinischen Erfahrungen bei Kindern können heute auch klinische Studien für eine Beurteilung des möglichen Risikos einer Chinolontherapie herangezogen werden. Die umfangreichsten Erfahrungen mit einem Chinolon aus klinischen Studien bei Kindern liegen mit Gatifloxacin vor. Das Pneumokokken-wirksame Chinolon steht in den USA unter dem Namen TEQUIN zur Verfügung, in Deutschland ist es nicht mehr im Handel. Es wurde bei insgesamt 867 Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und sieben Jahren mit rezidivierender Otitis media bzw. nach Versagen der Primärtherapie einer Otitis media klinisch geprüft. Gatifloxacin führte bei diesen Indikationen zu signifikant besseren klinischen Heilungsraten als Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.); Arthralgien wurden in beiden Gruppen in einer ähnlichen Häufigkeit (1,3% und 1,5%) beobachtet. In einer Nachuntersuchung ergaben sich keine Hinweise auf mögliche Spätfolgen an den Gelenken. Bei einem vierjährigen Kind traten allerdings fünf Tage nach Abschluss der Behandlung mit Gatifloxacin Schmerzen an der Achillessehne auf, die als „möglicherweise“ Arzneimittel-verursacht beurteilt wurden. Die Beschwerden waren innerhalb von fünf Tagen reversibel.²

Die Studien wurden vom US-amerikanischen Hersteller des Gatifloxacin-haltigen Präparates TequinTM finanziert und sollten nach der Markteinführung noch erweitert werden, um auch seltene Risiken erfassen zu können. Die Firma Bristol-Myers Squibb zog jedoch den Zulassungsantrag für die pädiatrische Saftzubereitung des Chinolons nach Abschluss der Studien zurück. Obwohl der Hersteller einverstanden war, dass die Indikation für das Präparat nicht generell für akute Otitis media, sondern restriktiv nur für Patienten mit „rezidivierender Otitis media“ oder „Otitis media nach Versagen der Primärtherapie“

erteilt wurde, konnte mit der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA keine Einigung darüber erzielt werden, wie die Anwendung des Präparates tatsächlich nur bei diesen Patientengruppen sichergestellt werden sollte.³

Risiken der Resistenzentwicklung

Auch unter dem Aspekt der Resistenzentwicklung wird empfohlen, Chinolone in der Pädiatrie möglichst restriktiv anzuwenden. Es muss als wahrscheinlich angesehen werden, dass die Selektion von resistenten Pneumokokken bei Kindern rascher verläuft, als bei Erwachsenen. Die Möglichkeit einer horizontalen Ausbreitung der Chinolonresistenz von Streptokokken der physiologischen Flora auf *Streptococcus pneumoniae* wurde nachgewiesen. Wenn durch eine Chinolonbehandlung eine Resistenz bei *Viridans* Streptokokken induziert worden ist, kann diese auf Pneumokokken weiter gegeben werden. Schließlich kann es zu einer Ausbreitung des resistenten Klones kommen.⁴

In einem aktuellen Vergleich der Chinolonresistenzraten von Erregern, die bei Kindern unter sieben Jahren oder bei der Allgemeinbevölkerung ermittelt wurden, zeigte sich die noch günstige Resistenzsituation bei den Isolaten von Kindern. So waren zum Beispiel >97% der *Pseudomonas*-Stämme von Kindern gegen Ciprofloxacin empfindlich, im Vergleich zu nur 75% bei allen Altersgruppen. Diese günstigen Zahlen sind sicherlich durch die restriktive Anwendung im Kindesalter zu erklären.⁵

Mögliche Indikationen für Chinolone

Nur lebensbedrohliche Infektionen oder Erkrankungen, bei denen andere Antiinfektiva nicht angewandt werden können, gelten heute als mögliche Indikationen für Chinolone im Kindesalter. Dazu gehören zum Beispiel die folgenden Erkrankungen.

1. Bronchopulmonale Exazerbationen bei Mukoviszidose-Patienten

Bei bis zu 90% der Mukoviszidose-Patienten mit chronisch rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen lässt sich *P. aeruginosa* im Sputum nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Ciprofloxacin bei dieser Erkrankung ebenso wirksam wie eine parenterale Behandlung mit einem β -Laktamantibiotikum plus Aminoglykosid ist. Da Ciprofloxacin im Gegensatz zu den Alternativen oral genommen werden kann, besteht die Möglichkeit einer ambulanten Therapie, woraus ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität für den Patienten resultiert. Bei jahrzehntelanger Anwendung von Ciprofloxacin bei dieser Indikation ist bisher kein erhöhtes Risiko für Gelenkschäden erkannt worden. Ciprofloxacin ist in Deutschland für diese Anwendung bei Kindern ab fünf Jahren zugelassen.^{6,7,8}

2. Komplizierte Harnwegsinfektionen

Bei komplizierten Harnwegsinfektionen besteht eine Obstruktion der Harnwege. Hierbei sind Chinolone angesichts der Resistenzlage der häufigsten Erreger als mögliche Alternative auch bei Kindern diskutiert worden. Allerdings ist die Erfahrung mit Chinolonen bei dieser Indikation im Kindesalter limitiert. In einer multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin bei mehr als 200 Kindern mit komplizierter Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis und einem mittleren Lebensalter von sechs Jahren im Vergleich zu einem Cephalosporin untersucht. Die Therapieergebnisse waren in beiden Gruppen ähnlich. In den USA ist Ciprofloxacin auf der Basis dieser Studie in einer Dosierung von zweimal täglich 10 bis 20 mg/kg oral (Maximum: 750 mg pro Dosis) zur Therapie einer komplizierten Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis bei Kindern zwischen ein und 17 Jahren zugelassen. Es ist jedoch ausdrücklich nicht Mittel der ersten Wahl.^{7,8,9}

3. Enteritis (z. B. durch multiresistente *Salmonella* oder *Shigella* Spezies)

Invasive gastrointestinale Infektionen durch multiresistente Bakterien, wie *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae* und *Escherichia coli*, führen in den Entwicklungsländern häufig zu schweren und oft lebensbedrohlichen Infektionen. Chinolone eignen sich gut zur Therapie von schweren Diarrhöen, da sie eine hohe Aktivität im gramnegativen Bereich aufweisen und hohe Konzentrationen im Stuhl erreicht werden. Gewarnt wird allerdings vor einer zu breiten Anwendung und zu niedrigen Dosierungen, da dies die ohnehin schon zu beobachtende Resistenzausbreitung weiter beschleunigen würde.^{6,7,8}

4. Chronische Otitis media

Bei einer chronisch eitrigen Otitis media besteht ein Risiko für schwerwiegende intrakranielle Komplikationen. *P. aeruginosa* kann bei dieser Erkrankung häufig nachgewiesen werden. In diesen seltenen Fällen kann eine Therapie mit Ciprofloxacin zusätzlich zu lokalen Maßnahmen erwogen werden.

5. Milzbrand-Prophylaxe

In den USA ist Ciprofloxacin zur Milzbrand-Prophylaxe nach inhalativer Exposition mit Sporen von *B. anthracis* bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Empfohlen wird die Gabe in einer Dosierung von zweimal täglich 15 mg/kg Körpergewicht über 60 Tage nach einer vermuteten oder nachgewiesenen Exposition gegenüber *B. anthracis*-Sporen. Grundlage ist die überzeugende Wirksamkeit des Chinolons bei dieser Indikation, die in einem Experiment mit Rhesusaffen gezeigt werden konnte. Der eingesetzte Stamm des Erregers wies eine minimale Hemmkonzentration von 0,08 mg/l auf. Neun von zehn Rhesusaffen überlebten eine potenziell tödliche Exposition mit Anthrax-Sporen, wenn sie für 30 Tage

mit Ciprofloxacin behandelt wurden und die Therapie innerhalb von 24 Stunden einsetzte. Die Infektion verlief für ein Tier tödlich nach Ende der 30-tägigen Behandlungsperiode.

ZUSAMMENFASSUNG: Chinolone werden in der Pädiatrie aufgrund ihres chondrotoxischen Potenzials sehr restriktiv angewandt, obwohl die jahrzehntelange Erfahrung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten gezeigt hat, dass offenbar das Risiko für Gelenkschäden gering ist. Bei den empfohlenen, möglichen pädiatrischen Indikationen handelt es sich um seltene, schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen. Da die Alternativen, wie z. B. β -Laktamantibiotika, meist nur parenteral gegeben werden können, bietet die Möglichkeit der oralen Therapie mit Chinolonen gerade im Kindesalter einen wesentlichen Vorteil. Angesichts der nach wie vor ungeklärten - wenn auch geringen - Risiken von möglichen Arthropathien oder Tendopathien, sowie der Bedenken hinsichtlich einer beschleunigten Resistenzentwicklung, ist die empfohlene Anwendung der Chinolone bei Kindern und Jugendlichen nach wie vor sehr limitiert.

1. STAHLMANN, R. (2003) In: Quinolone Antimicrobial Agents, 3rd ed., Hooper DC, Rubinstein, E (Hrsg.) ASM Press Washington, S. 439 - 447
2. PICHICHERO, M. E. et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 470 - 478
3. ECHOLS, R. et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 1824 - 1825
4. MANDELL, L.A. et al. Clin Infect Dis 2002; 35: 721 - 727
5. FEDLER, K.A. et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 55: 157 - 164
6. SCHAAD, U. et al. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 617 - 628
7. LEIBOVITZ, E. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 64 - 70
8. POWELL, K.R. et al. (American Academy of Pediatrics) Pediatrics 2006; 118: 1287 - 1292
9. BAYER, Full Prescribing Information Cipro®, October 2004

Levofloxacin: Pharmakokinetik bei Patienten mit schweren Verbrennungen

Patienten mit schweren Verbrennungen weisen häufig erhebliche Defekte ihrer humoralen und zellulären Immunität auf, woraus ein hohes Risiko für Pneumonien, Haut- und Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Septikämien resultiert. Zahlreiche Antibiotika einschließlich der Fluorchinolone zeigen bei derartigen Patienten veränderte pharmakokinetische Eigenschaften. Diese pharmakokinetischen Abweichungen machen häu-

fig deutlich erhöhte Dosierungen notwendig, um eine adäquate Konzentration des Antibiotikums für eine erfolgreiche Therapie bei schweren Infektionen zu erreichen. Levofloxacin (TAVANIC) wurde bei Patienten mit schweren Verbrennungen in einer täglichen Dosis von 750 mg (zehn Patienten) und bei einem Patienten in einer Dosis von 500 mg täglich verabreicht. Serumbestimmungen des Chinolons wurden am ersten, vierten und sechsten Tag vorgenommen. Das mittlere Lebensalter der untersuchten Patienten betrug 41 Jahre. Das mittlere Körpergewicht lag bei 93 kg und die Kreatininclearance war mit 114 ml pro Minute im Mittel normal. Die mittlere Verbrennungsfläche betrug 47% der gesamten Körperoberfläche. Die erhaltenen pharmakokinetischen Daten unterschieden sich bezüglich der Halbwertszeit, der Clearance, des Verteilungsvolumens und der Fläche unter der Serumkonzentrationskurve nicht signifikant von den zuvor publizierten pharmakokinetischen Daten einer normalen Kontrollgruppe. Insbesondere waren die pharmakodynamischen Zielparame- ter (C_{max}/MHK , AUC_{0-24}/MHK) gut erreichbar und in einem wirksamen Bereich für Erreger mit MHK -Werten von weniger als 1 mg/l. Bei MHK -Werten von 1-2 mg/l und mehr erschien aber selbst die 750 mg-Dosis nicht ausreichend zu sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei den elf untersuchten Patienten mit schweren Verbrennungen erwies sich die Pharmakokinetik von Levofloxacin (TAVANIC) als nicht unterschiedlich gegenüber gesunden und gleichaltrigen Kontrollpersonen. Die erhobenen Daten weisen jedoch darauf hin, dass Levofloxacin in einer Dosis von 750 mg täglich für die empirische Therapie von systemischen Infektionen bei diesen Patienten eingesetzt werden sollte. Bei gramnegativen Erregern mit MHK -Werten von ≥ 1 mg/l reicht die Dosierung von 750 mg nicht aus und es sollte entweder ein anderes Therapieschema oder eine Kombination gewählt werden.

KISER, T.H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1937 - 1945

Fluorchinolone und C. difficile-Infektionen - gibt es Unterschiede im Risiko?

Die neueren Fluorchinolone Moxifloxacin (AVALOX u.a.) und Gatifloxacin (in Deutschland nicht mehr im Handel) unterscheiden sich von den älteren Fluorchinolonen unter anderem durch eine erhöhte Aktivität gegen Anaerobier. Es ist der Verdacht geäußert worden, dass dadurch das Risiko für eine Clostridium difficile-verursachte Diarrhö erhöht würde. In einer früheren Studie wurde für Patienten, die mit Moxifloxacin behandelt wurden, ein

sechsfach höheres Risiko berechnet, als für Patienten, die Levofloxacin erhalten hatten.¹ Um diese Erfahrungen zu überprüfen, wurde in der Zeit vom April 2002 bis März 2005 in Ontario (Kanada) eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, bei der die Daten von insgesamt etwa 1,6 Millionen Einwohnern mit einem Lebensalter von > 65 Jahren ausgewertet wurden.² Die Auswertung bezog sich auf Patienten, die zur ambulanten Therapie eines der vier am häufigsten verschriebenen Chinolone erhalten hatten. Neben den beiden bereits erwähnten Substanzen waren dies Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC). Als „Fall“ wurden Patienten gewertet, die innerhalb von 30 Tagen nach der Verordnung des Chinolons mit der Diagnose „Clostridium difficile-assoziierte Erkrankung“ in einem Krankenhaus stationär behandelt wurden. Dies traf in dem dreijährigen Zeitraum auf 96 Personen mit einem mittleren Lebensalter von 80 Jahren zu. Bei 17% der Patienten verlief die Infektion tödlich. Als Kontrollen wurden die Akten von insgesamt 941 Personen ausgewertet. In dieser Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Chinolonen hinsichtlich des Risikos für eine C. difficile-Infektion.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Untersuchungen könnten durch das abweichende Design der Studien bedingt sein. Im Gegensatz zu der früheren Auswertung handelte es sich in der aktuellen Studie zum Beispiel nicht um stationär behandelte Patienten, die überwiegend mit mehreren Antibiotika behandelt wurden, sondern um ambulante Patienten, die nur ein Antibiotikum erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Fallkontrollstudie wurde in Kanada das Risiko für eine Clostridium difficile-Infektion bei Patienten, die eines von vier Chinolonen erhalten hatten, vergleichend untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied im Risiko zwischen Levofloxacin (TAVANIC) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und den Chinolonen mit Aktivität gegen Anaerobier, wie zum Beispiel Moxifloxacin (AVALOX).

1. LOO, V.G. et al.
N Engl J Med 2005; 353: 2442 - 2449

2. DHALLA, I.A. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 3216 - 3219

Vakzination

Neue Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut

Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat ihre Impfempfehlungen aktualisiert.^{1,2} Die Impfungen gegen

Pneumokokken und Meningokokken werden nun als Standard-Impfung für alle Säuglinge (Pneumokokken) bzw. Kleinkinder bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr (Meningokokken) empfohlen.

Invasive Pneumokokken-Infektionen stellen für Säuglinge und Kleinkinder eine besondere Bedrohung dar. Bei Kindern unter fünf Jahren treten pro Jahr etwa 970 invasive Pneumokokken-Erkrankungen auf, von denen 680 durch die im Impfstoff enthaltenen Varianten verursacht werden. Die STIKO empfiehlt für den Pneumokokken-Schutz der unter zwei Jahre alten Kinder einen Konjugat-Impfstoff (PREVENAR), der einen länger anhaltenden Schutz hervorruft. Für einen vollständigen Impfschutz sind vier Impfungen zeitgleich mit den anderen im Säuglingsalter empfohlenen Impfungen bis zum vollendeten 11. bis 14. Lebensmonat vorgesehen.

Meningokokken können eine Sepsis oder Meningitis verursachen, die manchmal binnen weniger Stunden zum Tode führt. Dem RKI werden jährlich etwa 700 invasive Meningokokken-Erkrankungen gemeldet, davon werden etwa 175 Erkrankungen durch den Typ ausgelöst, gegen den sich der Impfstoff richtet (Serogruppe C). Die Impfung mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff (MENINGITEC u.a.) sollte mit einer Dosis ab dem vollendeten 12. Lebensmonat erfolgen. Bislang war die Meningokokken-Impfung nur bei bestimmten Vorerkrankungen empfohlen worden. Von der Impfung aller Kinder im 2. Lebensjahr ist nach den bestehenden Erfahrungen anderer Länder (z.B. Niederlande, Spanien) auch eine Wirkung auf die Häufigkeit der Erkrankung in anderen Altersgruppen zu erwarten.

1. ROBERT KOCH-INSTITUT
Epidemiol Bull 30/2006 (28. Juli 2006)

2. ROBERT KOCH-INSTITUT
Epidemiol Bull 31/2006 (4. August 2006)

Invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kleinkindern nach Einführung der konjugierten Pneumokokkenvakzine

Die deutsche Impfkommission hat kürzlich für alle Kinder ab zwei Jahren die Impfung mit der konjugierten sieben-valenten Pneumokokkenvakzine empfohlen. Hintergrund dieser Empfehlung ist die in den USA beobachtete deutliche Abnahme von invasiven Pneumokokken-Infektionen, nicht nur bei den geimpften Kindern im Lebensalter zwischen zwei und 23 Monaten, sondern auch bei Eltern und Großeltern. In der vorliegenden Studie wurde analysiert, ob diese im Jahr 2000 in den USA eingeführte Impfung auch bei Neugeborenen und bei Kleinkindern bis zum dritten Lebensmonat positive Effekte bezüglich invasiver Pneumokokkeninfektio-

nen verursacht. In einer prospektiven Studie in acht nordamerikanischen Staaten wurden zwei Zeiträume von Juli 1997 bis Juni 2000 und von Juli 2001 bis Juni 2004 miteinander verglichen und die Manifestation von invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Kleinkindern registriert. Insgesamt wurden 146 invasive Pneumokokkeninfektionen beobachtet, davon 89 vor Einführung der Impfung und 57 danach. Eine Sepsis trat bei 94 Kindern (64 %) auf, eine Pneumonie wurde in 27 Fällen (18 %) beobachtet, eine Meningitis in 22 Fällen (15 %) und eine septische Arthritis bzw. Osteomyelitis in 3 Fällen (2 %). Die mittlere Erkrankungsrate für eine invasive Pneumokokkeninfektion bei diesen Kleinkindern in den ersten 90 Lebenstagen wurde um 40 % gesenkt, von 11,8 Erkrankungen pro 100.000 vor der Impfung auf 7,2 pro 100.000 nach der Impfung. Insbesondere sank die Häufigkeit der in der Impfung enthaltenen Serotypen beträchtlich und signifikant von 7,3 pro 100.000 auf 2,4 pro 100.000 Geburten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten erneut auf einen sogenannten „Herdeffekt“ hin, der mit einer deutlich verminderten Kolonisation von Pneumokokken bei älteren Kindern und den Eltern verbunden ist. Diese verminderte Kolonisation trägt offensichtlich auch zu der deutlich erniedrigten Erkrankungshäufigkeit an invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern bei, die aufgrund ihres Lebensalters noch nicht geimpft werden können.

POEHLING, K.A. et al.
JAMA 2006; 295: 1668 - 1774

Doxycyclin

Doxycyclin-Therapie bei Lymphangioliomyomatose

Die Lymphangioliomyomatose ist eine sehr seltene Lungenerkrankung vorwiegend bei jungen Frauen und ist charakterisiert durch eine starke Proliferation von pulmonalen Muskelzellen und dem progressiven Verlust der pulmonalen Funktion auf der Basis der Destruktion des Lungenparenchyms. Zumeist entwickelt sich innerhalb von zehn Jahren nach Beginn der Lymphangioliomyomatose eine respiratorische Insuffizienz mit nachfolgendem Tod. Zurzeit gibt es keine Standardtherapie für diese Erkrankung, kurzfristige Behandlungserfolge konnten durch Hormongabe bzw. Lungentransplantation erreicht werden. In der vorliegenden Falldarstellung wird über eine 66 Jahre alte Frau berichtet, bei der im Jahre 1975 eine Lymphangioliomyomatose diagnostiziert wurde. Bis zum Februar 2005 kam es zu einem langsamen aber progressiven Verlauf mit deutlicher Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV₁ 0,48l) und

die Patientin wurde für eine Lungentransplantation vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Doxycyclintherapie (VIBRAMYCIN u.a.) begonnen mit zunächst niedriger Dosis von 20 mg täglich und einer Dosissteigerung auf 100 mg pro Tag. Innerhalb von sieben Monaten kam es sowohl zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁ 0,91 l) als auch der Sauerstoffsättigung. Die Patientin konnte von der Lungentransplantationsliste gestrichen werden. Die Therapie erfolgte unter Kontrolle der Ausscheidung des Enzyms Matrixmetalloproteinase (MMP-2, MMP-9), welches bei diesen Patienten vermehrt im Lungengewebe nachgewiesen und auch erhöht im Urin ausgeschieden wird. Doxycyclin kann offensichtlich die durch dieses Enzym induzierte Gewebszerstörung aufhalten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es handelt sich zwar nur um einen Fallbericht, dennoch erscheint die erfolgreiche Behandlung einer an Lymphangioliomyomatose erkrankten Frau mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.), ein viel versprechender Therapieansatz zu sein.

MOSES, M.A. et al.
N Engl J Med 2006; 354: 2621 - 2622

Doxycyclin - besser verträglich als Minocyclin

Doxycyclin (diverse Warenzeichen) hat sich unter den Tetrazyklinen als Mittel der Wahl durchgesetzt. Heute fallen rund 90 % der Verordnungen auf dieses Derivat, deutlich seltener wird Minocyclin (diverse Warenzeichen) zur Therapie verwandt. Das klassische Tetrazyklin (diverse Warenzeichen) wird in Deutschland nur noch sehr selten verschrieben (<2 % aller Verordnungen dieser Antibiotikagruppe).¹ Die dominierende Stellung des Doxycyclins hängt mit den günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften und seiner guten Verträglichkeit zusammen. Durch die hohe Bioverfügbarkeit und vergleichsweise lange Halbwertszeit der Substanz muss dieses lipophile Tetrazyklinderivat nur ein- bis zweimal täglich in niedriger Dosierung eingenommen werden. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt, daneben sind zum Beispiel phototoxische Reaktionen zu beachten. Bei Minocyclin muss darüberhinaus häufiger mit Nebenwirkungen am Zentralnervensystem gerechnet werden, wie eine aktuelle Auswertung der publizierten klinischen Studien seit 1966 zeigte.² Die Analyse der Nebenwirkungen aus insgesamt 35 klinischen Studien weist auch deutlich auf die Schwierigkeiten hin, die bei einer genauen Erfassung der Verträglichkeit von Arzneimitteln bestehen. In den ausgewerteten Untersuchungen lag die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen bei Gabe von Doxycyclin zwischen 0 % und 61 % der Behandelten; bei Patienten, die Minocyclin erhalten

hatten, wurden Nebenwirkungen bei 11,7 % bis 83,3 % der Patienten angegeben. Trotz der hohen Variabilität bestätigte sich jedoch tendenziell die Erfahrung, dass Minocyclin häufiger Schwindel und andere ZNS-Symptome verursacht als Doxycyclin. Dieser Effekt tritt offenbar besonders häufig bei Frauen auf, was zumindest teilweise mit dem geringeren Körpergewicht und damit verbundenen höheren Plasmaspiegeln zusammenhängt. Darauf hatten bereits die Autoren einer Placebo-kontrollierten Verträglichkeitsstudie vor fast 30 Jahren hingewiesen. Symptome wie Benommenheit, Schwindel und Tinnitus traten bei etwa 30 % der Männer, aber bei 70 % der Frauen nach Gabe von Minocyclin in einer Dosierung von 2 x tgl. 100 mg auf (Placebo: 17,4 % und 9,5 %).³

ZUSAMMENFASSUNG: Doxycyclin (diverse Warenzeichen) stellt heute mit Abstand das meistverordnete Tetrazyklinderivat dar. Bei Minocyclin (diverse Warenzeichen) muss mit einer höheren Rate von unerwünschten Wirkungen gerechnet werden.

1. SCHWABE, U., PAFFRATH, D. Arzneiverordnungsreport 2005, Springer Verlag

2. SMITH, K., LEYDEN, J.J.
Clin Ther 2005; 27: 1329 - 1342

3. FANNING, W.L. et al.
Antimicrob Agents Chemother 1977;
11: 712 - 717

Pharmakodynamik

Piperacillin - niedrige Gewebekonzentration bei Abschätzung der Wirksamkeit berücksichtigen!

Für die Abschätzung der Wirksamkeit von Antibiotika werden oft die beim Patienten erreichbaren Plasmakonzentrationen mit den in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen in Beziehung gesetzt. Sinnvoller ist es, für diesen Vergleich die Konzentrationen in jenem Gewebe heranzuziehen, in dem sich das infektiöse Geschehen abspielt. In Wien, Österreich, wurde die Aktivität von Piperacillin (diverse Warenzeichen) gegen jeweils drei verschiedene Stämme von *S. aureus* und *P. aeruginosa* mit MHK-Werten von 4,8 und 16 mg/l in vitro untersucht. Dabei wurden die Ergebnisse einer Studie zur Pharmakokinetik des Penicillins bei Sepsispatienten berücksichtigt und die Erreger wurden über einen Zeitraum von acht Stunden wechselnden Konzentrationen des Antibiotikums ausgesetzt.^{1,2} Es wurde nicht nur die Konzentrations-Zeitkurve im Plasma simuliert, sondern es wurden auch die im subkutanen Fettgewebe ermittelten Konzentrationen berücksichtigt. Alle untersuchten Stämme wurden durch die relativ hohen Plasmakonzentrationen erfasst, die beiden Stämme mit den höchsten MHK-

Werten (16 mg/l) wurden aber nicht bei Simulation der Konzentrationen im subkutanen Fettgewebe gehemmt. Während des gesamten Applikationsintervalls von acht Stunden lag die Plasmakonzentration stets über einem MHK-Wert von 16 mg/l, dies traf sogar noch für 35% des Dosierungsintervalls bei einem MHK-Wert von 64 mg/l zu, bei einem Bezug auf die Gewebekonzentrationen wurden 35% des Intervalls aber nur bei einem MHK-Wert von 8 mg/l erreicht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Abschätzung der antibakteriellen Wirksamkeit von Piperacillin (diverse Warenzeichen) auf der Basis von Plasmakonzentrationen führt zu einer Überschätzung der antibakteriellen Aktivität am Ort der Infektion. Eine detaillierte in vitro-Untersuchung mit Berücksichtigung der Gewebekonzentrationen stellt offenbar eine rationalere Basis dar.

1. ZEITLINGER, M.A. et al.
J Antimicrob Chemother 2005; 56: 703 - 708
2. JOUKHADAR, C. et al.
Crit Care med 2001; 29: 385 - 391

Pharmakodynamik von Gentamicin bei Staphylokokken und Pseudomonas im Vergleich

Gentamicin (REFOBACIN u. a.) und andere Aminoglykoside werden in Kombination mit β -Laktamantibiotika häufig zur Therapie schwerer Infektionen durch gramnegative oder grampositive Erreger angewandt. Zahlreiche in-vitro-Studien haben gezeigt, dass Aminoglykoside gegen gramnegative Bakterien eine konzentrations-abhängige Bakterizidie aufweisen. Dieses charakteristische Verhalten ist eine von mehreren experimentellen Grundlagen, die zur Entwicklung der „Einmal-täglich-Dosierung“ der Aminoglykoside geführt haben. Aufgrund der konzentrations-abhängigen Bakterizidie dieser Antibiotika ist es sinnvoll, möglichst hohe Spitzenkonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der Erreger zu erzielen. US-amerikanische Autoren wiesen nun darauf hin, dass diese Überlegungen offenbar nicht für alle Arten von Erregern gültig sind.¹ Sie verglichen die pharmakodynamischen Eigenschaften von Gentamicin gegen *S. aureus* und gegen *P. aeruginosa*. Das Antibiotikum wurde in Konzentrationen bis zum 16fachen der MHK eingesetzt. Die mit den grampositiven Staphylokokken erhobenen Daten zeigten nur eine partielle Konzentrationsabhängigkeit der Bakterizidie. Bei Konzentrationen jenseits der achtfachen MHK war keine raschere Abtötung der Bakterien nachweisbar. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu den mit *P. aeruginosa* erzielten Resultaten. Zu etwas anderen Ergebnissen war allerdings zuvor eine Arbeitsgruppe gekommen, die jedoch auch ein anderes in vitro-Modell angewandt hat-

te.² In den Experimenten wurde die Bakterizidie von Gentamicin gegen Staphylokokken in Kombination mit Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) und Daptomycin (CUBICIN) untersucht, um Hinweise zur Optimierung der Endokarditis-Therapie zu erhalten. Dabei wurde eine einzelne hohe Dosis des Aminoglykosids auch bei Infektionen durch *S. aureus* als therapeutisch sinnvoll angesehen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem direkten Vergleich zeigte Gentamicin (REFOBACIN u. a.) andere pharmakodynamische Eigenschaften gegen Staphylokokken als gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Ob diese Befunde für die zukünftigen Therapieempfehlungen mit Gentamicin bei Infektionen durch grampositive Erreger, etwa bei der Endokarditis, eine Rolle spielen werden, bleibt abzuwarten. Trotz der jahrzehntelangen Erfahrung mit Aminoglykosiden gibt es jedoch immer noch neue Erkenntnisse, die möglicherweise klinische Bedeutung erlangen könnten.

1. TAM, V. H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 2626 - 2631
2. TSUJI, B.T., RYBAK, M.J.
Antimicrob Agents Chemother 2005;
49: 2735 - 2745

Pneumonie

Kurzzeittherapie mit Amoxicillin bei ambulant erworbener Pneumonie?

In den gegenwärtigen Richtlinien zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie gibt es keine klaren Evidenz-basierten Empfehlungen zur optimalen Dauer einer derartigen Behandlung. In Holland wurde mittels einem randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studiendesign diese Frage aufgegriffen und in neun Krankenhäusern insgesamt 186 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine klare Definition der Pneumonie und wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn eine milde bis mäßig schwere Infektion vorlag (Fine/PSI-Index ≤ 110). Alle Patienten erhielten für drei Tage Amoxicillin (AMOXIPEN u. a.) i.v., danach konnten 121 Patienten randomisiert werden; 57 erhielten ein Placebo, 64 Patienten dreimal täglich 750 mg Amoxicillin oral. Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Erfolgsbeurteilung am Tag zehn und ein sekundärer Endpunkt erfasste am Tag 28 die Rückbildung der Symptome und der radiologischen Infiltrate. Bezüglich wesentlicher Parameter (Grunderkrankungen, Schweregrade der Pneumonie u. a.) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Am Tag zehn ergab sich keine Differenz bezüglich des klinischen Erfolges von 93% in der Patientengruppe mit einer dreitägigen Therapie gegenüber der gleichen

Erfolgsrate bei der achttägigen Behandlung. Auch nach vier Wochen war dieser Parameter mit 90% bzw. 88% nicht signifikant unterschiedlich, ebenso gab es auch eine gleichartige Reduktion der radiologischen Befunde in beiden Gruppen. Sechs Patienten (11%) in der Placebogruppe und 13 Patienten (21%) in der aktiven Behandlungsgruppe entwickelten Unverträglichkeitsreaktionen. Hinzuweisen ist allerdings darauf, dass 51 (91%) bzw. 56 (99%) der Patienten nur unilaterale Infiltrate hatten und *Streptococcus pneumoniae* mit Abstand der häufigste nachgewiesene Erreger in beiden Gruppen darstellte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei milder bis mäßig schwerer ambulant erworbener Pneumonie ist eine dreitägige Amoxicillin (AMOXIPEN u. a.)-Behandlung genauso wirksam wie eine übliche achttägige Therapie. Dieses Vorgehen erscheint insbesondere unter dem Aspekt eines verminderten Antibiotikagebrauchs und dem damit reduzierten Resistenzdruck von erheblicher klinischer Bedeutung.

- MOUSSAOUI, R. et al.
Brit Med J 2006; 332: 1355 - 1362

Daptomycin

Aktivität von Daptomycin gegen Staphylokokken (MRSA)

Das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) ist ein Standardmedikament zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). Bedenklich sind allerdings die Resistenzentwicklung auch gegenüber dieser Substanz und die absehbaren therapeutischen Probleme, die sich durch die Zunahme der Infektionen durch MRSA ergeben. Daptomycin (CUBICIN) ist ein neues Lipopeptid-Antibiotikum mit hoher in vitro-Aktivität gegen Staphylokokken (vgl. ZCT 2006; 27: 34-35 oder www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen), das bei Haut- und Weichgewebsinfektionen wirksam ist. Im Gegensatz zu Vancomycin hemmt es nicht die Zellwandsynthese der Erreger, sondern zerstört die Zellmembran. In den Niederlanden wurden insgesamt 98 MRSA-Stämme hinsichtlich ihrer in vitro-Empfindlichkeit gegenüber zehn Antibiotika untersucht, darunter auch 19 Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Glycopeptiden (hGISA-Stämme). Die minimalen Hemmkonzentrationen für Vancomycin lagen zwischen 2 und 6 mg/l (MHK₉₀: 4 mg/l), Daptomycin war gegen alle Stämme bei Konzentrationen von 0,125 bis 1 mg/l aktiv (MHK₉₀: 0,75 mg/l). Mehr als 70% der Stämme waren gegen Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) oder Erythromycin (ERYTHROCIN u. a.) resistent. Bei den Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Vancomycin zeigte sich auch eine Tendenz zu geringerer Emp-

findlichkeit gegen Daptomycin, obwohl beide Antibiotika ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen entfalten. Die Autoren nehmen daher an, dass die reduzierte Empfindlichkeit durch eine Zunahme der Zellwanddicke der Erreger hervorgerufen wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Daptomycin (CUBICIN) zeigte eine hohe in vitro-Aktivität gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA). Stämme, die gegen Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) eine reduzierte Empfindlichkeit zeigten, waren auch gegen Daptomycin tendenziell weniger empfindlich.

DIEDEREN, B.M.W. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 3189 - 3191

Daptomycin-Therapie der Staphylokokken-Sepsis und Endokarditis

Endokarditis und Sepsis, verursacht durch Staphylococcus aureus, sind bedrohliche und häufig letal verlaufende Infektionen. In den letzten Jahren ist insbesondere der zunehmende Anteil von MRSA-Infektionen bei diesen Patienten therapeutisch schwieriger geworden und die Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) hat sich als nicht optimal herausgestellt. Neuere Entwicklungen wie Daptomycin (CUBICIN) könnten deshalb eine wichtige Position in der Therapie dieser bedrohlichen Staphylokokken-Infektionen einnehmen.

In einer prospektiven offenen randomisierten Studie in Nordamerika zwischen August 2002 und Februar 2005 wurden 124 Patienten mit einer Staphylococcus aureus-Sepsis mit oder ohne Endokarditis mit 6 mg/kg Daptomycin i.v. täglich behandelt. Im Vergleich erhielten 122 Patienten eine Behandlung mit Vancomycin oder einem Anti-Staphylokokken-Penicillin in Kombination mit einer niedrig dosierten Gentamicin (REFOBACIN u.a.)-Gabe von 1 mg/kg i.v. alle acht Stunden in den ersten vier Tagen. Der primäre Endpunkt der Studie war ein klinischer Behandlungserfolg am Tag 42 nach Beendigung der Therapie. Zu diesem Zeitpunkt konnten 53 von 120 auswertbaren Patienten in der Daptomycin-Gruppe als Erfolg dokumentiert werden im Vergleich zu 48 von 115 Patienten in der Standardtherapie (44,2% versus 41,7%). 38% der Patienten in beiden Gruppen wiesen eine Infektion durch MRSA auf, bei etwa einem Viertel der Patienten konnte eine Endokarditis definitiv ausgeschlossen werden. Eine komplizierte Sepsis bestand bei der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen und knapp 8% der Patienten in beiden Gruppen hatten eine linksseitige Endokarditis. Weitere Risikofaktoren waren in 37% ein Diabetes mellitus und in 21% ein intravenöser Gebrauch von Drogen. Septische pulmonale Embolien

wurden bei 8,3% der Daptomycin-behandelten Patienten und bei 11% der standardmäßig behandelten Patienten beobachtet. Die Daptomycin-Gruppe wies eine etwas höhere Rate von mikrobiologischen Misserfolgen im Vergleich zu den Standardtherapien auf (19 versus 11 Patienten, $P=0.17$). Bei sechs der 19 Patienten in der Daptomycin-Gruppe mit mikrobiologischen Misserfolgen entwickelte sich unter der Therapie eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Daptomycin. Auch bei vier Vancomycin-behandelten Patienten kam es unter der Therapie zu einem mäßigen Anstieg der Empfindlichkeitswerte. 10,8% der Patienten in der Daptomycin-Gruppe verstarben, 11,3% in der Standardtherapie-Gruppe. Eine Erhöhung der Kreatinkinase wurde signifikant häufiger in der Daptomycin-Gruppe mit 6,7% versus 0,9% beobachtet. Dagegen wurden nephrotoxische Reaktionen deutlich

häufiger in der Standardtherapiegruppe unter Vancomycin mit 18,1% versus 6,7% registriert. Dementsprechend war in der Standardtherapiegruppe der Abbruch der Behandlung mit nachfolgendem therapeutischem Misserfolg höher als in der Daptomycin-Gruppe (17 versus 8 Patienten, $P=0.06$).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung mit Daptomycin (CUBICIN) in einer Dosierung von 6 mg/kg KG täglich erwies sich als gleich wirksam wie eine Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) bzw. Oxacillin (INFECTOSTAPH) bei Patienten mit Sepsis und Endokarditis verursacht durch S. aureus einschließlich MRSA.

FOWLER, V.G. et al.
N Engl J Med 2006; 355: 653 - 665

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), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- 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!