

Jahrgang 37

7/2015

Makrolid-Antibiotika (UP. Masche) 25

Clarithromycin und Azithromycin sind diejenigen Makrolide, die am häufigsten eingesetzt werden. Indiziert sind sie in erster Linie bei Infekten der Atemwege, bei gewissen gastrointestinalen Infekten und bei urogenitalen Infekten mit atypischen Erregern. Diese Medikamente sind möglicherweise mit dem Risiko einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

Update

Makrolid-Antibiotika

UP. Masche

Makrolid-Antibiotika, meistens kurz als *Makrolide* bezeichnet, haben ihren Ursprung in Stoffwechselprodukten von Bakterien (*Streptomyces* spp.) und bestehen aus einem Laktoring und daran angehängten Zuckermolekülen. Ihre Wirkung beruht darauf, dass sie die bakterielle Proteinsynthese hemmen. Makrolide zeichnen sich durch eine gute Gewebegängigkeit aus. Ihr antibakterielles Spektrum umfasst grampositive, einige gramnegative sowie sogenannte atypische Erreger (Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen). Namentlich bei Pneumokokken (*S. pneumoniae*), Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) oder *T. pallidum* ist je nach Land bzw. Region mit einem bedeutsamen Anteil an resistenten Stämmen zu rechnen.

Die einzelnen Makrolide

Die in der Schweiz erhältlichen Makrolide sind *Erythromycin* (Erythrocin® u.a.), *Clarithromycin* (Klacid® u.a.) und *Azithromycin* (Zithromax® u.a.). Verschwunden sind *Josamycin* (Josacin®), *Roxithromycin* (Rulid®) und *Spiramycin* (Rovamycine®).

Erythromycin

Erythromycin, das erstmals in den 1950er-Jahren verwendet wurde, gilt als Prototyp der Makrolide. Es ist grösstenteils durch die neueren Makrolide abgelöst worden, die verbesserte Eigenschaften hinsichtlich Pharmakokinetik, antibakteriellem Spektrum und Verträglichkeit aufweisen. Eine gewisse Bedeutung hat Erythromycin noch bei der *Lokaltherapie der Akne*, wo es in Kombination mit anderen Mitteln (Benzoylperoxid, Retinoiden) befristet eingesetzt werden kann.

Clarithromycin

Clarithromycin unterscheidet sich chemisch nur minimal von Erythromycin, indem eine Hydroxy- durch eine Methoxygruppe ersetzt ist. Dies schlägt sich aber in einer Zunahme der Säurestabilität und biologischen Verfügbarkeit nieder (die mit 50% angegeben wird). Auch besitzt es im Vergleich zu Erythromycin eine stärkere Aktivität gegen Streptokokken, *H. pylori* und

nicht-tuberkulöse Mykobakterien. Clarithromycin wird durch CYP3A4 abgebaut. Als Hauptmetabolit entsteht das ebenfalls pharmakologisch aktive 14-OH-Clarithromycin. Die endgültige Ausscheidung findet über den Urin statt; deshalb wird bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min zu einer Dosisreduktion geraten. Die Halbwertszeit von Clarithromycin beträgt 3 bis 5 Stunden; diejenige von 14-OH-Clarithromycin liegt in derselben Grössenordnung.

Clarithromycin steht auch als Retardtabletten (Klacid® One) zur Verfügung, die es erlauben, das Mittel nur einmal pro Tag einzunehmen, und die gemäss den vorliegenden Daten wahrscheinlich gleich wirksam sind wie die normalen Tabletten. Allerdings sind die Retardtabletten offiziell für weniger Indikationen genehmigt als die normalen Tabletten; so besteht zum Beispiel keine Zulassung für die Behandlung einer Pneumonie. Clarithromycin ist unter den Makroliden bislang das einzige, bei dem Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung bestehen (erhöhte Abortrate nach Anwendung im ersten Schwangerschaftsdrittel),¹ und sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

Azithromycin

Azithromycin wird der Makrolid-Untergruppe der Azalide zugerechnet, weil der Laktoring ein zusätzliches Stickstoffatom enthält. Es weist im Vergleich mit Clarithromycin eine eher geringere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern, jedoch eine bessere gegen die meisten gramnegativen Keime bzw. gegen Enterobakterien auf. Die biologische Verfügbarkeit von Azithromycin beträgt 37%. Der grösste Teil von Azithromycin wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei 40 bis 68 Stunden, was die einmal tägliche Verabreichung erlaubt.

Anwendungsgebiete von Makroliden

Gemäss dem antimikrobiellen Spektrum lassen sich für die Makrolide vier Hauptindikationsgebiete bezeichnen: (1) Clarithromycin und Azithromycin können zur Behandlung von bakteriellen Infekten im Bereich der Nase, der Hals- und der Atemorgane angewendet werden; dies gilt insbesondere, wenn ein Infekt mit atypischen Erregern vermutet wird oder wenn eine Unverträglichkeit auf Betalaktame besteht. (2) Makrolide lassen sich bei gewissen gastrointestinalen Infekten einsetzen, Clarithromycin zur Eradikation von *H. pylori* und Azithromycin bei Campylobacter- oder Shigellen-Infekten. (3) Azithromycin ist ein wichtiges Antibiotikum bei urogenitalen Infekten,

Tabelle 1: Infektionen, bei denen Makrolide die Therapie erster Wahl sind (nach ^{23,24})

	Azithromycin		Clarithromycin	
	Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)	Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)
Atemwege				
B. pertussis	500 ^a	5		
M. pneumoniae	500	5-10	500-1000	14
Mykobakterien, nicht-tuberkulöse ^b	500	365 ^c	1000	365 ^c
Magen-Darm-Trakt				
C. jejuni	500	3-7		
H. pylori ^b			1000	10-14
Urogenitaltrakt				
C. trachomatis (Serotypen D-K)	1000	1		
H. ducreyi (Ulcer molle)	1000	1		
Augen				
C. trachomatis (Serotypen A-C, Trachom)	1000	1		

a Azithromycin: 500 mg am 1. Tag, **250 mg** an den Folgetagen

b Makrolid **in Kombination** mit anderen Medikamenten

c Gilt für MAC

die durch atypische Erreger verursacht sind (Nicht-Gonokokken-Urethritis). (4) Bei der Lokalbehandlung der Akne wurde die Rolle von Erythromycin bereits erwähnt.

Eine Aufstellung, für welche Infekte Makrolide in Frage kommen, findet sich in den Tabellen 1 und 2. Auf Anwendungsgebiete, die durch neuere Publikationen Aufmerksamkeit erweckt haben, soll nun noch speziell eingegangen werden.

Empirische Therapie bei Pneumonie

Bei jüngeren Personen ohne Grunderkrankung wird eine ausserhalb des Spitals auftretende Pneumonie relativ oft durch atypische Erreger hervorgerufen, so dass eine Monotherapie mit einem Makrolid eine valable Option darstellt. Bei Leuten, die älter sind oder an zusätzlichen Erkrankungen leiden, sind Pneumonien dagegen häufig durch Pneumokokken verursacht, die in der Schweiz in 10 bis 20% der Fälle Makrolid-resistent sind.

Bei Pneumonien, bei denen eine Hospitalisation erforderlich ist, lässt sich mit der *Kombination eines Betalaktams mit einem Makrolid* ein breiteres Erregerspektrum (inklusive Legionellen) abdecken. Ob eine solche Zweierkombination generell zu empfehlen ist, wurde in zwei randomisierten Studien abgeklärt. In einer Schweizer Studie (n=580) bildete man zwei Gruppen: die eine erhielt ein Betalaktam (Co-Amoxiclav [Augmentin[®] u.a.] oder Cefuroxim [Zinacef[®] u.a.]) plus Clarithromycin, die andere nur das Betalaktam. Die Anzahl der Personen, deren klinischer Zustand sich nach 7 Tagen nicht stabilisiert hatte, definierte man als primären Endpunkt. Unter der Kombinationstherapie betraf dies 34% der Behandelten, unter der Monotherapie 41%. Dieser Unterschied überschritt in seinem Vertrauensintervall die «Non-inferiority»-Grenze.² In einer hollän-

dischen Studie (n=2283) wurde die alleinige Gabe eines Betalaktams, die Kombination eines Betalaktams mit einem Makrolid und die Gabe eines Fluorochinolons wie Levofloxacin (Tavanic[®] u.a.) oder Moxifloxacin (Avalox[®] u.a.) miteinander verglichen. Den primären Endpunkt bildete die Gesamtmortalität nach 90 Tagen. Sie betrug mit einem Betalaktam 9,0%, mit der Betalaktam/Makrolid-Kombination 11,1% und mit einem Fluorochinolon 8,8% – womit die Betalaktam-Monotherapie das «Non-inferiority»-Kriterium erfüllte.³ Somit steht es zur Debatte, ob bei einer spitalbedürftigen Pneumonie zur empirischen Therapie ein Betalaktam allein reicht oder ob die Zugabe eines Makrolids einen wirklichen Nutzen verspricht. In den aktuellen Behandlungsrichtlinien wird die Makrolid-Zugabe als optional angegeben bzw. vor allem bei schwererer Krankheitssymptomatik empfohlen. Ob man das Makrolid nach negativem Legionellen-Urintest ohne Nachteil wieder stoppen könnte, ist ebenfalls nicht entschieden.

Prophylaxe bei chronischen Lungenerkrankungen

Den Makroliden werden neben den antibiotischen auch immunmodulierende Eigenschaften zugeschrieben. Dies bildet den Hintergrund, dass man Makrolide als prophylaktische Behandlung – das heisst in reduzierter Dosis und Verabreichungsfrequenz – bei chronischen Lungenerkrankungen prüfte, die durch rezidivierende Infekte gekennzeichnet sind. Man erhofft sich damit, das Risiko von infektbedingten Krankheitsexazerbationen zu vermindern.⁴ Umfangreichere Daten gibt es vor allem zur chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD), zur zystischen Fibrose und zu «unspezifischen», nicht durch eine zystische Fibrose verursachten Bronchiektasen.

Zur Antibiotika-Prophylaxe bei COPD gibt es mehrere Metaanalysen. Wie zum Beispiel diejenige der Cochrane-Autorinnen zeigte, vermindert eine mehrmonatige Einnahme eines Makrolids das Risiko einer Exazerbation signifikant («Odds Ratio» 0,55, 95% CI 0,39–0,77); damit 1 Exazerbation verhindert wird, müssten 8 Personen prophylaktisch behandelt werden. Keinen Einfluss hat die Antibiotika-Prophylaxe auf Hospitalisationsrate und Gesamtmortalität.⁵ Bei *zystischer Fibrose* wird durch eine mehrmonatige Prophylaxe mit Azithromycin sowohl die Lungenfunktion verbessert als auch die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Exazerbation gesenkt (ein Nutzen wird vor allem bei Pseudomonas-Besiedlung angenommen).⁶ Auch bei *Bronchiektasen* hilft eine prophylaktische Makrolid-Verabreichung, um Krankheitsexazerbationen zu verhindern.⁷

Einem prophylaktischen Nutzen von Makroliden bei chronischen Lungenerkrankungen sind die potentiellen Nachteile gegenüberzustellen. Zum einen begünstigt eine kontinuierliche Makrolid-Exposition die Kolonisation mit resistenten Keimen; zum anderen ist – wie unten erläutert – eine Langzeiteinnahme von Makroliden möglicherweise mit spezifischen Risiken behaftet. Eine prophylaktische Makrolid-Einnahme zum Beispiel bei COPD dürfte höchstens für Leute in Frage kommen, die trotz der üblichen Behandlung unter gehäuften Exazerbationen leiden.⁸

Erythromycin als Prokinetikum

Makrolide mit einem 14er-Laktonring können die gastrointestinale Motilität unterstützen, indem sie die Rezeptoren des gastrointestinalen Peptidhormons Motilin aktivieren, die im Darm und in der Gallenblase vorhanden sind. Diese prokinetische Wirkung lässt sich bei Leuten bei einer Magenentleerungsstörung nutzen. Die Erfahrungen beruhen in erster Linie auf

Tabelle 2: Infektionen bei denen Makrolide eine Alternativtherapie sind (nach ^{23,24})

	Azithromycin		Clarithromycin		Erythromycin	
	Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)	Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)	Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)
Atemwege						
C. diphtheriae					500-2000	14
C. pneumoniae, Legionella spp.	500	7-10	500-1000	7-10		
H. influenzae, M. catarrhalis	500 ^a	5	500-1000	5		
S. pneumoniae	500	5-10	500-1000	5-10		
Streptokokken	500	5	500-1000	10		
Magen-Darm-Trakt						
Shigellen	500 ^a	5				
Urogenitaltrakt						
C. trachomatis (Serotypen L1-L3, Lymphogranuloma venereum)					2000 ^b	21
Ureaplasma spp. ^c	1000	1				
Zeckenübertragene Krankheiten						
B. burgdorferi ^d	500	7-10				
Babesia spp. ^e	500 ^a	7				

a Azithromycin: 500 mg am 1. Tag, **250 mg** an den Folgetagen

b Fachleute bevorzugen heute das (weniger gut dokumentierte) Azithromycin (1000 mg einmal wöchentlich für 3 Wochen)

c Pathogenität von Ureaplasmen wird kontrovers beurteilt; Antibiotika-Nutzen wahrscheinlich gering

d Vor allem für Schwangere mit Betalaktam-Allergie, sofern orale Therapie möglich

e Makrolid **in Kombination** mit anderen Medikamenten

Erythromycin, wobei allerdings nur wenige kontrollierte Studien vorliegen. Ein Beispiel ist ein Doppelblindvergleich bei 90 Schwerkranken, in dem die Magenentleerung mit Erythromycin stärker beschleunigt wurde als mit Metoclopramid (Paspertin[®] u.a.). Allerdings nahm mit beiden Mitteln die Wirkung innerhalb weniger Tage ab, was den generellen Nutzen einer prokinetischen Behandlung relativiert. Der beste Effekt lässt sich möglicherweise erzielen, wenn man die beiden Substanzen kombiniert.⁹

Erythromycin scheint ausserdem hilfreich zu sein bei Endoskopien, die wegen einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt durchgeführt werden müssen. Gemäss einer Metaanalyse erleichtert eine Erythromycin-Gabe vor der Gastroskopie die Beurteilung der Schleimhaut und die Suche nach Blutungsquellen.¹⁰

Nebenwirkungen von Makroliden

Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Durchfall sind die häufigsten Nebenwirkungen von Makroliden; Clarithromycin und Azithromycin werden diesbezüglich als etwas besser verträglich angesehen als Erythromycin. Auch andere gastrointestinale Probleme wie Leberenzymanstieg (unter dem Bild sowohl eines hepatozellulären wie eines cholestatischen Leberschadens) und Pankreatitis sind beschrieben. Mögliche Nebenwirkungen ausserhalb des Magen-Darm-Trakts sind Kopfschmerzen, Schwindel, Hautausschläge und Blutbildveränderungen. Vor allem bei längerer Anwendung können Makrolide ototoxisch wirken, was sich in Hörverminderung, Gleichgewichtsstörungen oder Tinnitus äussern kann.

Kardiotoxizität

Makrolide können die kardiale Repolarisation verzögern und die QT-Zeit verlängern. Eine erste Bestätigung, dass dies kli-

nisch relevant ist, lieferten Fallberichte und -serien, die ventrikuläre Arrhythmien (Torsades de pointes u.a.) unter Erythromycin beschrieben.¹¹ Unterdessen hat man auch mit grösseren retrospektiven Untersuchungen den Zusammenhang zwischen Makroliden und Arrhythmien abzubilden versucht.

Einer amerikanischen Kohortenstudie zufolge sind Personen unter *Erythromycin* einem doppelt so hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod ausgesetzt wie Personen, die Amoxicillin (Clamoxyl[®] u.a.) oder kein Antibiotikum einnehmen.¹²

In einer dänischen Untersuchung zeigte sich, dass unter einer Behandlung mit *Clarithromycin* das Herztod-Risiko signifikant höher liegt als unter Penicillin («Rate Ratio» 1,76, 95% CI 1,08–2,85); für Roxithromycin liess sich im Vergleich zu Penicillin kein Unterschied aufzeigen. Es wurde geschätzt, dass Clarithromycin pro 1 Million Verschreibungen zu 37 zusätzlichen Todesfällen führt.¹³ Auch gemäss einer Analyse von zwei Studien, in denen die Behandlung einer COPD-Exazerbation bzw. Pneumonie untersucht wurde, führt Clarithromycin signifikant häufiger zu kardiovaskulären Ereignissen als andere Antibiotika.¹⁴ Einen Hinweis, dass Clarithromycin das Arrhythmie-Risiko erhöht, liefert ferner die CLARICOR-Studie, in der man über 4000 Personen mit koronarer Herzkrankheit doppelblind während zwei Wochen mit Clarithromycin oder Placebo behandelt hat (unter der Hypothese, dass eine Chlamydien-Infektion für die koronare Herzkrankheit mitverantwortlich ist) und die überraschenderweise eine erhöhte Gesamtmortalität in der Clarithromycin-Gruppe zeigte.¹⁵

Auch zu *Azithromycin* liegen Daten vor. In einer grossen Kohortenstudie wiesen mit Azithromycin behandelte Personen eine signifikant höhere kardiovaskuläre und gesamte Mortalität auf als unbehandelte Personen. Das erhöhte Risiko unter Azithromycin zeigte sich auch im Vergleich zu anderen Antibiotika wie beispielsweise Amoxicillin. Hochgerechnet sei pro 1

Million Antibiotikabehandlungen mit 47 kardiovaskulären Todesfällen zu rechnen, wenn man Azithromycin anstelle von Amoxicillin verordnet.¹⁶ Als relativierend lassen sich die Ergebnisse von drei anderen Untersuchungen interpretieren. In der ersten beobachtete man eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter einer Antibiotikabehandlung, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Azithromycin und Penicillin.¹⁷ Bei älteren Leuten, denen man wegen einer Pneumonie Azithromycin verordnet hatte, zählte man zwar etwas mehr Herzinfarkte als bei denen, die andere Antibiotika erhalten hatten; die Gesamtmortalität lag bei Azithromycin aber niedriger.¹⁸ Bei Personen, die Azithromycin wegen einer sexuell übertragenen Krankheit bekommen hatten, liess sich für das Makrolid ebenfalls kein erhöhtes Sterberisiko nachweisen.¹⁹ Die Frage, ob Makrolide zu Arrhythmien und vermehrten Todesfällen führen, lässt sich mithin nicht definitiv beantworten. Einerseits ist ein Zusammenhang in einigen (aber nicht in allen) Studien beobachtet worden; andererseits handelt es sich durchwegs um retrospektiv erhobene Daten, die in ihrer Stichhaltigkeit beschränkt bleiben. Mit ziemlicher Sicherheit kann man davon ausgehen, dass ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko für eine Einzelperson sehr gering ausfallen und sich erst bei einem grossen Kollektiv zusammenrechnen würde. Es ist aber bestimmt ratsam, wenn man bei einer vorbestehenden QT-Verlängerung oder bei einer Behandlung mit Medikamenten, welche die QT-Zeit verlängern, möglichst auf Makrolide verzichtet. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin (oder Erythromycin) mit CYP3A4-Hemmern kombiniert wird.

Infantile hypertrophe Pylorusstenose

Die infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS) ist eine Komplikation, die bei ungefähr 1% der Neugeborenen in den ersten Lebenswochen auftritt und deren Ätiologie nicht klar ist. Als möglicher Risikofaktor wird eine Exposition gegenüber Erythromycin im letzten Trimenon und in der Postnatalzeit betrachtet. Diese Hypothese wurde in einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie bekräftigt. Säuglinge, die in den ersten zwei Lebenswochen ein Makrolid erhalten hatten, sind einem fast 30-fach erhöhten Risiko für eine IHPS ausgesetzt, die Einnahme in der 3. bis 17. Lebenswoche bedeutet immer noch ein 3-fach erhöhtes Risiko. Auch wenn die Mutter während der Perinatalzeit ein Makrolid verwendet hat, erhöht sich das Risiko für den Säugling. In dieser Studie wurde das Risiko nicht für die einzelnen Makrolide berechnet (Erythromycin war in dessen die am häufigsten eingesetzte Substanz).²⁰ Eine weitere Studie hat auch für Azithromycin einen Zusammenhang gefunden, so dass es vermutlich ein Problem ist, das sich nicht nur auf Erythromycin beschränkt.²¹

Interaktionen

Sowohl Erythromycin wie Clarithromycin sind starke CYP3A4-Hemmer und können die Plasmaspiegel von Substanzen erhöhen, die hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut werden. Zu beachten ist das beispielsweise bei gewissen Statinen, Kalziumantagonisten, Antiepileptika, oralen Antikoagulantien und Immunsuppressiva wie Ciclosporin (Sandimmun® u.a.) oder Tacrolimus (Prograf® u.a.).

Anscheinend können sich pharmakokinetische Wechselwirkungen auch über zytochromunabhängige Mechanismen einstellen. So beobachtete man unter der Kombination von Clarithromycin mit Statinen, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, vermehrte Statin-Nebenwirkungen bzw. eine erhöhte Mortalität; wie vermutet wird, hemmt Clarithromycin auch Transportproteine in der Leber, die an der Statin-Aufnahme in

die Hepatozyten beteiligt sind (OATP-Isoformen [«organic anion-transporting polypeptide»]).²² Auch Makrolide selbst werden durch andere Substanzen beeinflusst; so können starke CYP3A4-Hemmer die Plasmaspiegel von Clarithromycin oder Erythromycin erhöhen. Bei Azithromycin ist das Interaktionsrisiko allgemein geringer als bei den anderen Makroliden.

Schlussfolgerungen

Makrolide gehören in der ambulanten Medizin zu den am meisten verschriebenen Antibiotika; sie spielen eine zentrale Rolle, wenn ein Infekt mit atypischen Erregern vermutet wird oder wenn Leute mit einer Betalaktam-Allergie zu behandeln sind; bei der Helicobacter-Behandlung ist Clarithromycin das Standardantibiotikum. Auch bei Makroliden nehmen Resistenzen zu (z.B. gegen Pneumokokken). Deshalb ist eine Ausweitung des Makrolid-Gebrauchs, zum Beispiel als prophylaktische Gabe bei chronischen pulmonalen Erkrankungen, mit Skepsis zu betrachten. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Makroliden und kardiovaskulären Todesfällen steht im Raum, ist aber nicht abschliessend beurteilbar.

Literatur

- Andersen JT et al. PLoS One 2013; 8: e53327
- Garin N et al. JAMA Intern Med 2014; 174: 1894-901
- Postma DF et al. N Engl J Med 2015; 372: 1312-23
- Spagnolo P et al. Eur Respir J 2013; 42: 239-51
- Herath SC, Poole P. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009764
- Southern KW et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD002203
- Gao YH et al. PLoS One 2014; 9: e90047
- Wenzel RP et al. N Engl J Med 2012; 367: 340-7
- Nguyen NQ et al. Crit Care Med 2007; 35: 483-9
- Theivanayagam S et al. Saudi J Gastroenterol 2013; 19: 205-10
- Albert RK, Schuller JL. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 1173-80
- Ray WA et al. N Engl J Med 2004; 351: 1089-96
- Svanström H et al. BMJ 2014; 349: g4930
- Schembri S et al. BMJ 2013; 346: f1235
- Jespersen CM et al. BMJ 2006; 332: 22-7
- Ray WA et al. N Engl J Med 2012; 366: 1881-90
- Svanström H et al. N Engl J Med 2013; 368: 1704-12
- Mortensen EM et al. JAMA 2014; 311: 2199-208
- Khosropour CM et al. N Engl J Med 2014; 370: 1961-2
- Lund M et al. BMJ 2014; 348: g1908
- Eberly MD et al. Pediatrics 2015; 135: 483-8
- Li DQ et al. CMAJ 2015; 187: 174-80
- Sivapalasingam S, Steigbigel NH. In: Bennett JE et al, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 358-76
- Gilber DN et al, eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 45th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2015

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 37 (2015): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2015 Infomed Wil. All rights reserved.