

Jahrgang 22

Nummer 18/2000

Neuere Fluorochinolone: Levofloxacin und Moxifloxacin (P. Ritzmann) 69

Levofloxacin ist das linksdrehende Enantiomer von Ofloxacin und wird der dritten Chinolon-Generation zugerechnet. Moxifloxacin gehört zur vierten Generation; es hemmt das Wachstum von Pneumokokken noch stärker als Levofloxacin. Beide Antibiotika werden in erster Linie bei Infektionen der Atemwege (z.B. Pneumonie, Sinusitis) eingesetzt.

Übersicht

Neuere Fluorochinolone

Levofloxacin und Moxifloxacin

P. Ritzmann

Manuskript durchgesehen von S. Bassetti, K. Boggian, K.A. Neftel

Analog zu den Cephalosporinen werden die Chinolone heute ihrem Erregerspektrum entsprechend in «Generationen» eingeteilt. Chinolone der *ersten Generation* wie die Nalidixinsäure (Negram[®]) waren praktisch ausschliesslich gegen Enterobakterien in den Harnwegen wirksam und sind heute bei uns ganz verschwunden. Zur *zweiten Generation* gerechnet werden Norfloxacin (Noroxin[®] u.a.), das bei Harnwegs- und Darminfektionen wirksam ist, sowie Ciprofloxacin (Ciproxin[®]) und Ofloxacin (Tarivid[®]), die zudem bei systemischen Infekten und sexuell übertragenen Krankheiten verwendet werden. Diese Chinolone der zweiten Generation gelangen ausserdem lokal appliziert bei Konjunktivitis zum Einsatz. Ebenfalls zur zweiten Generation gezählt werden die in den 90er Jahren eingeführten Fleroxacin (Quinodis[®]) und Lomefloxacin (Maxaquin[®]).

Ein vor allem im gram-positiven Bereich erweitertes Wirkungsspektrum charakterisiert die zuletzt eingeführten Fluorochinolone: Zur *dritten Generation* gerechnet wird Levofloxacin (Tavanic[®]), zur *vierten Generation* Moxifloxacin (Avalox[®]). Gatifloxacin (Tequin[®]), ein weiteres Chinolon der vierten Generation, ist bisher in der Schweiz nicht erhältlich und wird deshalb im Folgenden nicht weiter besprochen. Diese Chinolone werden in erster Linie zur Behandlung von respiratorischen Infekten empfohlen. Mehrere Chinolone der dritten und vierten Generation – Grepafloxacin (Raxar[®]), Sparfloxacin (Zagam[®]), Trovafloxacin (Trovan[®]) – sind relativ kurz nach ihrer Einführung wegen unerwünschter Wirkungen wieder vom Markt verschwunden.

Chemie/Wirkungsmechanismus

Durch Modifikation der ursprünglichen Chinolone wurden Medikamente mit einem breiteren Wirkungsspektrum entwickelt. Parallel dazu wurden auch die orale Verfügbarkeit und die Gewebegängigkeit der Wirksubstanzen verbessert. Seit der zweiten Generation weisen alle Chinolone eine Fluoridgruppe am Atom C6 auf und werden deshalb als *Fluorochinolone* bezeichnet. Die verschiedenen Fluorochinolone unterscheiden sich in ihren weiteren Substituenten. Ofloxacin und Levofloxacin haben die gleiche chemische Struktur, ersteres ist ein Racemat von zwei Isomeren, Levofloxacin das reine L-Isomer davon.¹

Fluorochinolone hemmen die Funktion der bakteriellen *DNA-Gyrase* (Topoisomerase II), eines Enzyms, das bei der Replikation der bakteriellen DNA eine wichtige Rolle spielt. Neuer ist die Erkenntnis, dass sie auch die strukturell verwandte *Topoisomerase IV* beeinflussen. Welcher der Angriffsorte für die antibakterielle Wirksamkeit hauptsächlich verantwortlich ist, unterscheidet sich von Keim zu Keim. Generell überwiegt bei gram-negativen Keimen die Wirkung auf die Gyrase, bei gram-positiven diejenige auf die Topoisomerase IV. Unterschiede in der relativen Wirkung auf die beiden Topoisomerasen sind eine der Erklärungen für das veränderte Wirkspektrum der neueren Fluorochinolone. Mutationen in den Genen der genannten Topoisomerasen können zur Resistenzbildung gegen Chinolone führen. Ein zweiter bekannter Mechanismus, der zur Resistenz führen kann, ist die Reduktion der intrazellulären Konzentration der Chinolone durch sogenannte «Efflux-Pumpen».²

Wie andere Antibiotika zeigen Fluorochinolone bei vielen Keimen einen postantibiotischen Effekt, d.h. deren Wachstum wird auch nach dem Absinken der Spiegel in den subtherapeutischen Bereich noch einige Zeit gehemmt.

Antibakterielles Wirkspektrum

Das Wirkspektrum der Chinolone der zweiten Generation umfasst in vitro die meisten *gram-negativen Aerobier* (z.B. *E. coli* und andere Enterobakterien, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Gonokokken). *Pseudomonas aeruginosa* wird nur mässig gehemmt. Ciprofloxacin gilt als das wirksamste Fluorochinolon bei diesem Keim. Wie sich gezeigt

hat, ist aber bei wiederholten Behandlungen (z.B. bei Personen mit zystischer Fibrose) eine Resistenzentwicklung kaum zu vermeiden. Die Wirkung auf gram-positive Keime ist variabel, so werden beispielsweise Streptokokken inklusive *S. pneumoniae* weniger gehemmt als durch Penicillin. Staphylokokken sind teilweise sensibel, zeigen aber eine rasche Resistenzentwicklung, Enterokokken und Anaerobier sind in der Regel resistent (auch wenn sie gelegentlich *in vitro* als sensibel gefunden werden). In unterschiedlichem Ausmass empfindlich sind intrazelluläre Erreger wie Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen sowie Mykobakterien.³

Die Chinolone der dritten und vierten Generation sind vor allem im *gram-positiven Bereich* wirksamer als ihre Vorgänger. Bezüglich *S. pneumoniae* ist Levofloxacin etwa doppelt so wirksam wie die älteren Fluorochinolone. Noch stärker gehemmt wird das Wachstum durch Moxifloxacin. Ähnliches gilt für andere Streptokokken und für *Staph. aureus*, wobei hier Kreuzresistenzen mit den älteren Fluorochinolonen häufiger ins Gewicht fallen. Allgemein gilt, dass Stämme, die eine Resistenz auf ein Fluorochinolon entwickelt haben, auf die anderen ebenfalls resistent oder zumindest deutlich weniger empfindlich sind.

Besser wirksam sind die Neueren auch bei «atypischen» *Pneumonieerregern*. Sie decken Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen ab; eine entsprechende klinische Dokumentation fehlt allerdings noch weitgehend. Im Falle der Mykoplasmen und Chlamydien sind die neuen Chinolone auch *in vitro* etwas weniger wirksam als Makrolide. Die wichtigsten Anaerobier (vor allem *Bacteroides* spp. und Clostridien) werden *in vitro* von Moxifloxacin besser gehemmt als von den Chinolonen der zweiten und dritten Generation. Moxifloxacin ist aber in dieser Hinsicht weniger wirksam als das zurückgezogene Trovafloxacin oder auch als Metronidazol (z.B. Flagyl®).

In ihrer Wirkung auf die meisten gram-negativen Bakterien sind ältere und neuere Fluorochinolone vergleichbar. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist Moxifloxacin praktisch unwirksam.³

Pharmakokinetik

Alle neueren Fluorochinolone haben eine sehr gute orale Bioverfügbarkeit (zwischen 80% und 100%), die von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wenig beeinflusst wird. Maximale Plasmaspiegel werden zwischen 1 und 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Sie penetrieren gut in Lunge, Knochen und Haut. Bei Levofloxacin und Moxifloxacin ist die Penetration ins zentrale Nervensystem gering.

Die neueren Fluorochinolone zeichnen sich durch eine lange Verweildauer im menschlichen Organismus aus und können deshalb in der Regel einmal täglich eingenommen werden. Mit 6 bis 8 Stunden liegt die Plasmahalbwertszeit von Levofloxacin im Bereich von Ofloxacin, bei Moxifloxacin beträgt sie 8 bis 16 Stunden (Mittel: 12 Stunden). Levofloxacin wird grösstenteils unverändert, Moxifloxacin in konjugierter Form renal eliminiert (und eignet sich damit nicht für die Behandlung von Harnwegsinfekten). Metaboliten tragen nur zu einem kleinen Teil zur antibakteriellen Wirksamkeit der neueren Fluorochinolone bei.^{4,5}

Klinische Studien

Klinische Studien mit den neueren Fluorochinolonen Levofloxacin und Moxifloxacin wurden vorzugsweise bei *respiratori-*

schen Infekten durchgeführt. Für Levofloxacin existieren einzelne kontrollierte Studien bei anderen Indikationen. Bisher wurden aber noch keine kontrollierten Studien mit diesen neueren Fluorochinolonen bei weiteren möglichen Indikationen wie Knochen- und Gelenkinfekten oder intraabdominalen Infekten veröffentlicht.

Ausserhalb des Spitals erworbene Pneumonien

Kranke mit einer ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonie wurden in mehreren randomisierten Studien mit einem der neueren Fluorochinolone behandelt. So erhielten beispielsweise 590 Personen *Levofloxacin* oder sequentiell *Ceftriaxon/Cefuroxim-Axetil* (Rocephin®/Zinat®). Zuerst wurden im Spital die Antibiotika intravenös (Levofloxacin 500 mg, Ceftriaxon 1 bis 2 g täglich), später oral (Levofloxacin 500 mg, Cefuroxim-Axetil 2mal 500 mg täglich) verabreicht. In der Cephalosporin-Gruppe durfte zusätzlich ein Makrolid oder ein Tetrazyklin gegeben werden. Die Behandlungsdauer betrug 7 bis 14 Tage. Die klinische Erfolgsrate wurde mit 96% (unter Levofloxacin) bzw. 90% (unter Cephalosporinen) angegeben, ein statistisch knapp signifikanter Unterschied.⁶

In einer Doppelblindstudie bei nicht-hospitalisierten Personen erbrachten *Levofloxacin* (täglich ein- oder zweimal 500 mg) und *Amoxicillin-Clavulansäure* (Augmentin® u.a.; 500/125 mg dreimal täglich) bei je etwa 95% einen klinischen Erfolg.⁴ Ähnliche Ergebnisse zeigen die Studien mit Moxifloxacin. Bei 411 überwiegend hospitalisierten Kranken mit einer vermuteten Pneumokokken-Pneumonie führten *Moxifloxacin* (einmal täglich 400 mg per os) und *Amoxicillin* (Original Clamoxyl®; zweimal täglich 1 g per os) zu einem vergleichbaren klinischen Ergebnis (klinischer Erfolg bei 92% gegenüber 90%).⁷ Das Gleiche gilt für den Vergleich mit *Clarithromycin* (Klacid®) in zwei Doppelblindstudien. In einer Studie bei 678 nicht-hospitalisierten Kranken betrug die klinische Erfolgsrate beispielsweise jeweils 94%, ob nun Moxifloxacin einmal 200 mg/Tag, einmal 400 mg/Tag oder Clarithromycin (zweimal 500 mg/Tag) gegeben wurde. In bezug auf die bakteriologische Eradikation fand sich teilweise ein signifikanter Vorteil von Moxifloxacin. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist allerdings begrenzt, da jeweils nur bei einer Minderheit der Teilnehmenden überhaupt ein Erreger nachgewiesen werden konnte.⁵

Bei Legionellosen ist die Wirksamkeit von Lomefloxacin und Moxifloxacin bisher *in vivo* noch ungenügend dokumentiert.

Exazerbationen einer chronischen Bronchitis

Exazerbationen bei chronischer Bronchitis zeichnen sich durch vermehrtes und verändertes Sputum sowie Zunahme der Dyspnoe aus. Nicht immer sind bakterielle Infekte dafür verantwortlich. Eine kurze antibiotische Behandlung gilt als wirksam zur Verkürzung der symptomatischen Zeit, ist aber weniger gut dokumentiert als die systemische Kortikosteroid-Gabe. *Levofloxacin* wurde in mehreren randomisierten Studien mit oralen Cephalosporinen – *Cefuroxim-Axetil* oder *Cefaclor* (Ceclor®) – verglichen. Dabei fanden sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede im klinischen Erfolg.⁸⁻¹⁰ *Moxifloxacin* wurde bei dieser Indikation in zwei Studien mit *Clarithromycin* verglichen, ebenfalls ohne dass

sich der klinische Erfolg merkbar unterschieden hätte.⁵

Akute Sinusitis

Bei radiologisch nachgewiesener Sinusitis maxillaris erbrachten *Levofloxacin* (einmal 500 mg täglich) und *Amoxicillin-Clavulansäure* (dreimal 500/125 mg täglich) bei etwa 88% der Behandelten einen klinischen Erfolg und führten nach 10 bis 14 Tagen bei je 58% zur vollständigen klinischen Heilung.¹¹

In einer anderen Studie bei akuter Sinusitis (191 Personen) besserten sich unter *Levofloxacin* oder zweimal täglich 500 mg *Clarithromycin* die Symptome bei je 94% der Behandelten. Vollständig geheilt waren zwei bis fünf Tage nach Behandlungsabschluss aber erst 41% (unter *Levofloxacin*) bzw. 29% (unter *Clarithromycin*, Unterschied signifikant).¹²

Moxifloxacin war in zwei Doppelblindstudien bei klinisch diagnostizierter akuter Sinusitis ähnlich gut wirksam wie *Cefuroxim-Axetil* (zweimal 250 mg täglich). Mit beiden Therapien wurden Heilungsraten um 90% erreicht.^{13,14}

Weitere Indikationen

In zwei randomisierten Studien wurde *Levofloxacin* (250 mg täglich) bei Personen mit *kompliziertem Harnwegsinfekt* (inklusive akute Pyelonephritis) untersucht. Als Vergleichssubstanzen dienten *Ciprofloxacin* (zweimal 250 mg täglich) in der einen¹⁵ und *Lomefloxacin* (400 mg täglich) in der anderen Studie.¹⁶ Sowohl beim klinischen Ansprechen (um 90%) als auch bei der Eradikation der Erreger (um 95%) waren die Behandlungen jeweils ebenbürtig. In einer Untergruppenanalyse dieser beiden Studien fand sich auch für die Patientinnen und Patienten mit einer *akuten Pyelonephritis* eine praktisch identische Erfolgsrate unter *Levofloxacin* und den Vergleichssubstanzen.⁴

In zwei Studien waren *Levofloxacin* und *Ciprofloxacin* klinisch etwa gleich wirksam bei der Behandlung von *unkomplizierten Haut- und Weichteilinfekten*. In der einen Studie führte *Levofloxacin* häufiger zur Eradikation der nachgewiesenen Erreger (vor allem *Staph. aureus*, seltener *S. pyogenes*).⁴

Unerwünschte Wirkungen

In den klinischen Studien wurden als unerwünschte Wirkungen Nausea, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Unruhe am häufigsten beobachtet.^{4,5} Alle Fluorochinolone können auch schwerwiegendere unerwünschte Wirkungen am zentralen Nervensystem hervorrufen. Dazu gehören *psychiatrische Störungen* und *epileptische Krampfanfälle*. Es gibt Unterschiede im Risiko zwischen den verschiedenen Substanzen, die zum Teil mit strukturellen Unterschieden und der unterschiedlichen Penetration ins zentrale Nervensystem erklärt werden können. Von den heute verfügbaren Präparaten gilt *Fleroxacin* als dasjenige mit den häufigsten zentralnervösen Wirkungen. *Lomefloxacin* wurde am häufigsten mit epileptischen Anfällen in Verbindung gebracht.^{1,17}

Ebenfalls je nach Substanz unterschiedlich ausgeprägt ist das Potential für eine *Fluorochinolone-Phototoxizität*. Unter Versuchsbedingungen sind *Lomefloxacin* und *Fleroxacin* am stärksten phototoxisch. *Ciprofloxacin*, *Norfloxacin*, *Ofloxacin* und *Levofloxacin* nehmen eine Mittelstellung ein, während *Moxifloxacin* in dieser Hinsicht besser toleriert wird.

Moxifloxacin verursacht aber häufiger eine *Verlängerung der QT-Zeit*. Damit steigt das Risiko von lebensbedrohlichen Arrhythmien («torsades de pointes») an. Dieses Medikament ist deshalb *kontraindiziert* bei bekannter QTc-Verlängerung, bei Hypokaliämie oder bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Medikamenten, die diese Wirkung haben können wie z.B. *Amiodaron* (*Cordarone*®) und verschiedene andere Antiarrhythmika.

Weitere dokumentierte Nebenwirkungen von Fluorochinolonen sind Tendopathien, anaphylaktoide Reaktionen, allergische Pneumonitis, Leberreaktionen und Nierenversagen sowie Antibiotika-assoziierte Enterokolitis.^{1,17}

Fluorochinolone verursachen allgemein bei jungen Labortieren *Knorpelschädigungen*. Obwohl nicht völlig geklärt ist, wieweit diese Befunde beim Menschen relevant sind,¹⁷ sind alle Chinolone bei schwangeren und stillenden Frauen, Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter *kontraindiziert*.

Ob die neuesten Vertreter neben den klassenspezifischen Ne-

Tabelle 1: Fluorochinolone: Vergleich der Dosierung und Kosten bei ausgewählten Indikationen

Indikationen / Chinolone (Markennamen)	Tagesdosis	Dauer (Tage)	Kosten*
Pneumonie, Sinusitis, Exazerbation einer chronischen Bronchitis			
<i>Moxifloxacin</i> (<i>Avalox</i> ®)	1mal 400 mg	5-10	86.25
<i>Levofloxacin</i> (<i>Tavanic</i> ®)	1mal 500 mg	5-10	94.70
Komplizierter Harnwegsinfekt			
<i>Levofloxacin</i> (<i>Tavanic</i> ®)	1mal 250 mg	7-10	63.15
<i>Ciprofloxacin</i> (<i>Ciproxin</i> ®)	2mal 250 mg	7-10	78.55
<i>Ofloxacin</i> (<i>Tarivid</i> ®)	2mal 200 mg	7-10	79.35
Unkomplizierter Harnwegsinfekt			
<i>Norfloxacin</i> (<i>Noroxin</i> ®)	2mal 400 mg	3	18.30
Generika: <i>Norflocin</i> ®, <i>Norsol</i> ®			13.80

* In CHF, gerechnet mit Publikumspreisen für eine 3- bzw. 10tägige Behandlung

benwirkungen auch bestimmte substanzspezifische Probleme verursachen können, ist noch nicht sicher abzuschätzen. Die Reihe der Fluorochinolone, die wenige Jahre nach ihrer Markteinführung wegen unerwünschter Wirkungen mehr oder weniger vollständig vom Markt zurückgezogen wurden, ist lang und reicht bis in die jüngste Vergangenheit. Zu nennen sind Terafloxacin (Teflox[®], hämolytisch-urämisches Syndrom), Sparfloxacin (Zagam[®], QT-Verlängerung, schwere Phototoxizität), Tosufloxacin (Tosuxacin[®], Nierenschäden, kardiale Nebenwirkungen), Trovafloxacin (Trovan[®], Leberschäden) und Grepafloxacin (Raxar[®], Arrhythmien im Zusammenhang mit QT-Verlängerungen).¹⁸

Interaktionen

Alle Fluorochinolone können mit Metallionen Chelate bilden. Dadurch wird die Resorption der Fluorochinolone bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida oder Eisenpräparaten, in geringerem Ausmass auch bei Sucralfat (Ulcogant[®]) gehemmt. Durch gleichzeitige Gabe von *nicht-steroidalen Entzündungshemmern* wird das Risiko für epileptische Anfälle erhöht.¹ Im Gegensatz zu Ciprofloxacin hemmen Levofloxacin und Moxifloxacin das Zytochrom CYP1A2 wenig und beeinflussen damit auch Theophyllin-Spiegel kaum oder gar nicht.¹⁷

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Levofloxacin (Tavanic[®]) ist als Filmtabletten zu 250 mg und 500 mg sowie als Infusionsflaschen zu 250 mg und 500 mg erhältlich und kassenzulässig. Levofloxacin ist in der Schweiz zur Behandlung Erwachsener zugelassen, die an einer durch empfindliche Keime verursachten Infektion erkrankt sind. Dazu gehören in erster Linie: akute Sinusitis, Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Pneumonie (Erfahrung bei Legionellen ungenügend), komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis, Haut- und Weichteilinfekte. Die übliche Tagesdosis beträgt bei Harnwegsinfekten 250 mg einmal täglich und 500 mg einmal (eventuell zweimal) täglich bei respiratorischen Infekten; bedrohliche Infekte können initial mit der gleichen Dosis intravenös behandelt werden.

Moxifloxacin (Avalox[®]) ist ausschliesslich als Tabletten zu 400 mg erhältlich und ebenfalls kassenzulässig. Offizielle Indikationen sind: akute Sinusitis; Exazerbation einer chronischen Bronchitis; leichte, unkomplizierte «ambulant» erworbene Pneumonie (Erfahrung bei Legionellen ungenügend). Die übliche Dosierung beträgt 400 mg einmal täglich.

Die Tabelle 1 (Seite 71) vermittelt eine vergleichende Übersicht zu den wichtigsten Indikationen, Dosierungen und Kosten der neueren Chinolone. Die *Kosten* einer oralen 10tägigen Behandlung einer Pneumonie kommen mit Levofloxacin auf CHF 94.70, mit Moxifloxacin auf CHF 86.25 zu stehen. Die in den Studien verwendeten Vergleichssubstanzen verursachen demgegenüber Kosten zwischen CHF 36.05 (Amoxicillin-Generikum Helvamox[®] 2mal 1000 mg täglich) und CHF 135.50 (Clarithromycin = Klacid[®] 2mal 500 mg täglich).

Schlussfolgerungen

Die Fluorochinolone sind eine wichtige Antibiotikagruppe, insbesondere wegen ihrer guten oralen Verfügbarkeit und der guten Aktivität gegen die meisten gram-negativen Keime. Levofloxacin als Chinolon der dritten und in noch stärkerem Masse Moxifloxacin und das in der Schweiz zur Zeit nicht erhältliche Ga-

tefloxacin als Chinolone der vierten Generation sind gegen Pneumokokken und atypische Pneumonieerreger wirksamer als ältere Chinolone. Damit sind sie ausgesprochene «Breitband-Antibiotika» und kommen beispielsweise als Notfall-Antibiotika bei Reisen in abgelegene Regionen in Betracht. Fluorochinolone sollten aber bei respiratorischen Infekten sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Der zunehmende Einsatz von Chinolonen führt durch selektiven Druck zu bakteriellen Resistenzen auf diese Antibiotika. Diese Resistenzentwicklung konnte nicht nur für Problemkeime wie Staphylokokken und Pseudomonas sondern sogar für sonst hoch sensible Keime wie Gonokokken, E. coli und Campylobacter jejuni gezeigt werden.¹⁹ In Europa sind Penicillin- und Makrolid-resistente Pneumokokken bisher glücklicherweise deutlich seltener als in den USA,^{20,21} so dass diese beiden Antibiotikagruppen weiterhin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden können.

Literatur

- 1 Owens RC, Ambrose PG. Med Clin North Am 2000; 84: 1447-69
- 2 Hooper DC. Clin Infect Dis 2000; 31 (Suppl 2): S24-8
- 3 Dalhoff A. Exp Opin Invest Drugs 1999; 8: 123-37
- 4 Langtry HD, Lamb HM. Drugs 1998; 56: 487-515
- 5 Barman Balfour JA, Lamb HM. Drugs 2000; 59: 115-39
- 6 File TM et al. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1965-72
- 7 Petitpretz P et al. Chest 2001; 119: 185-95
- 8 De Abate CA et al. Respir Care 1997; 42: 206-13
- 9 Habib MP et al. Infect Dis Clin Pract 1998; 7: 101-9
- 10 Davies BI, Maesen FP. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (Suppl C): 83-90
- 11 Adelglass J et al. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 320-7
- 12 Lasko B et al. J Int Med Res 1998; 26: 281-91
- 13 Burke T et al. Clin Ther 1999; 21: 1664-77
- 14 Siegert R et al. Respir Med 2000; 94: 337-44
- 15 Richard GA et al. Clin Infect Dis 1996; 23: 914 (Abstract)
- 16 Klimberg IW et al. Urology 1998; 51: 610-5
- 17 Ball P et al. Drug Saf 1999; 407-21
- 18 Ball P. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 263-72
- 19 Hooper DC. Clin Infect Dis 2000; 30: 243-54
- 20 Jones ME et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 203-11
- 21 Jones ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2645-52

Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. S. Bassetti, Medizinische Universitätsklinik B, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Dr. Katia Boggian, Infektiologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Prof. Dr. K. A. Neffel, Luisenstr. 45, CH-3005 Bern

Diese Nummer wurde am 1. Mai 2001 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 22 (2000, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.