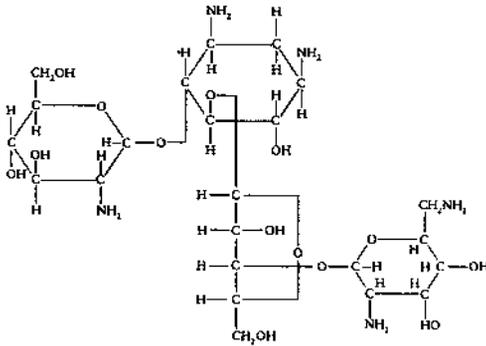


Paromomycin

Synonyma:

Paromomycin-sulfat; D-glucosamin-desoxystreptamin-D-ribose-diaminohexose

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Paromomycin ist ein Antibiotikum, das aus Kulturfiltraten des *Streptomyces rimosus* forma *paromomy-cinus* gewonnen wird. Es kann chemisch als D-Glucosamin-desoxystreptamin-D-ribose-diaminohexose beschrieben werden.

Es ist eine weiße, amorphe, stabile Substanz, die in Wasser gut löslich ist und alkalisch reagiert.

Paromomycin ist nicht fettlöslich; Lipidmembranen können kaum passiert werden. Dies ist der Grund, warum Paromomycin praktisch nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. In Humatin liegt Paromomycin in Form des Sulfates vor, das etwa 75 % Paromomycin-Base enthält.

Handelspräparate:

Parke-Davis:

Humatin Kapseln, Pulver, Sirup

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Aminoglykosid-Antibiotika – wie Humatin – greifen an den Ribosomen des bakteriellen Zytoplasmas an, verbinden sich mit einer Untereinheit des Bakterienribosoms und verfälschen den Code der Messenger-RNA für die Eiweißsynthese, so daß es zu einer Falschlesung kommt. Es werden toxische Proteine gebildet – z.B. anstelle von Phenylalanin das Isoleucin – die das Bakterium schädigen.

In vitro wirkt Paromomycin vorwiegend bakteriostatisch; wird jedoch die Hemmkonzentration um das zwei- bis 15fache erhöht, kann auch ein bakterizider Effekt beobachtet werden. (OTTEN et al. 1975). Die Autoren weisen darauf hin, daß die Differenzierung zwischen Bakterio-stase und Bakterizidie weitgehend

Medikamente

eine Dosisfrage ist. Strenge Zuordnungen der einzelnen Antibiotika als bakteriostatisch bzw. bakterizid wirksam sind nur bedingt richtig. Der Sinn einer antibiotischen Behandlung ist die Ausschaltung oder Eindämmung des ätiologischen Faktors, um dadurch den körpereigenen Abwehrmechanismen eine Chance zu geben, mit der Infektion fertig zu werden.

Tab. 1: Wirkungsspektrum

grampositive Keime	gramnegative Keime	Protozoen
Staphylokokken	Escherichia coli	Entamoeba histolytica
Diplococcus pneumoniae	Enterobacter	Trichomonas vaginalis
Streptococcus pyogenes	Klebsiellen	Balantidium coli
Corynebacterium diphtheriae	Neisseria gonorrhoeae	
Mycobacterium tuberculosis	Proteus-Arten	
	Shigellen	
	Salmonellen	

Paromomycin wird bereits während des Resorptionsvorganges vollständig zwischen Plasma und extrazellulärem Raum verteilt.

Paromomycin wird aufgrund seiner hohen Clearance rasch aus dem Plasma und Verteilungsvolumen eliminiert.

Bei Neomycin ist aufgrund der hohen Gewebeaffinität eine Distributionsphase im Zeitverlauf der Serumspiegel zu erkennen. Durch die Hin- und Rückverteilung zwischen dem zentralen und dem peripheren Kompartiment kommt es zu einer langsameren terminalen Eliminierung; die durchschnittliche Halbwertszeit von Paromomycin beträgt 2,6 Stunden, die $t_{1/2}$ von Neomycin lag bei 1,5 Stunden, die $t_{1/2\alpha}$ jedoch bei 9,0 Stunden.

Nach den Untersuchungen von KUNIN et al. (1958) besteht Kreuzresistenz zwischen Paromomycin, Neomycin und Kanamycin. Bei empfindlichen Erregern, die aus menschlichem Untersuchungsmaterial gewonnen wurden, kam es zwar zu keiner signifikanten Kreuzresistenz zwischen Streptomycin einerseits und Kanamycin, Neomycin und Paromomycin andererseits; wurden die Stämme jedoch in vitro resistent gegenüber Kanamycin, Neomycin oder Paromomycin gezüchtet, so fand sich auch ein Anstieg der Resistenzquote gegen Streptomycin. Zwischen Paromomycin und Chloramphenicol, Oxytetracyclin, Carbomycin oder Erythromycin bestehen keine Kreuzresistenzen. Penicillin-resistente Stämme waren gegen Paromomycin nur in geringem Umfang resistent.

WEINSTEIN et al. (1961) stellten fest, daß nach einer Anfangsdosis von 4,0 g und nachfolgenden Dosen von je 2,0 g über weitere vier Tage das Maximum der Keimreduktion bereits nach 48 Stunden erreicht worden war. Die Keimreduktion war bei Aerobiern und Anaerobiern wesentlich größer als nach anderen Antibiotika. Ein Überwuchern durch Staphylokokken und/oder Candida wurde niemals beobachtet.

HAENEL et al. (1965) verfolgten an 20 darmgesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 8-18 Jahren Paromomycin über 7 Tage in einer Dosierung von 40 mg/kg/Tag. Stuhlkontrollen wurden vor, während und nach Absetzen durchgeführt. Während der Versuchszeit ging die Zahl der Darmbakterien deutlich zurück. Die Reduzierung gegenüber der Vorperiode war bei den Anaerobiern am geringsten; die Bifidus-Gruppe war bei Dreiviertel der Analysen nicht mehr nachweisbar. Besonders stark betroffen war die Proteus-Gruppe. Während sich in den meisten Fällen die einzelnen Bakterien-Populationen nach Absetzen von Paromomycin zahlenmäßig wieder auf die Werte der Vorperiode vermehrten, blieb bei Clostridien und Staphylokokken eine signifikante Reduktion erhalten.

Der therapeutische Effekt von Paromomycin bei Präkoma und Coma hepaticum beruht auf der zuverlässigen Reduzierung der ammoniak-, phenol- und indolproduzierenden Darmflora. Ammoniak, Phenole und Indole werden neben kurzkettigen Fettsäuren, Aminosäure-Imbalancen und »falschen« Neurotransmitter-Substanzen als die zerebrotoxischen Agenzien für die Hirnfunktionsstörung beim Präkoma und Coma hepaticum bezeichnet (WERNZE 1980). Als komaauslösende Faktoren und pathogenetische Wirkungsmechanismen nennt WERNZE ein exogenes Stickstoffüberangebot, die gastrointestinale Blutung, Sedativa, Diuretika, Nierenversagen mit azotämischen Zuständen, bakterielle und virale Infektionen, Operationen und große Traumen sowie Alkoholexzesse.

Der Einsatz schwer resorbierbarer, darmspezifischer Antibiotika ist seit vielen Jahren unverändert eine

unverzichtbare therapeutische Maßnahme beim hepatischen Koma. RETTENMAIER u. DEMLING (1967) erachten die antibiotische Kolonentkeimung als die wirksamste und am besten fundierte Therapiemaßnahme und empfehlen Paromomycin in Dosen von 8–10 g täglich.

WERNZE (1980) schlägt vor, bei der drohenden oder manifesten Ammoniak-Intoxikation auch als Sofortmaßnahme in der Praxis »darmsterilisierende« Antibiotika zu geben.

BARTELS et al. (1977) empfehlen bei exogenem Coma hepaticum nicht nur täglich 6–8 g Paromomycin via Sonde zu applizieren, sondern auch noch 2–3 g Paromomycin als Einlauf zu geben. THALER (1968) nennt die Unterdrückung der Darmflora eine der wesentlichen therapeutischen Maßnahmen bei allen Formen des Leberkomas und verwendet Paromomycin in einer Dosierung von 4–8 g täglich.

Aber auch in einer Arbeit, die 14 Jahre später erschienen ist (MÜTING 1983), wird beim Coma hepaticum der Einsatz von Paromomycin in einer Tagesdosis von 6–8 g empfohlen. Die Möglichkeit, daß durch die längerfristige Verabfolgung relativ hoher Paromomycin-Dosen die physiologische Darmflora ausgeschaltet werden könnte, wird hin und wieder in der Literatur angesprochen. So schreibt z.B. BARTELS (1976), daß die beim Coma hepaticum hohe Paromomycin-Dosis (6–8 g täglich) nach klinischer Besserung wegen der Eliminierung der physiologischen Darmkeime auf 2,0 g/Tag reduziert werden sollte. Es muß allerdings daran gedacht werden, daß es gerade die »physiologischen« Darmkeime sind, die die zerebrotoxischen Substanzen produzieren!

Auch MÖRL (1982) hat Bedenken gegen die langfristige Verabfolgung hoher Dosen darmspezifischer Antibiotika und schlägt vor, beim Coma hepaticum Laktulose mit Paromomycin zu kombinieren, um dann nach klinischer Besserung die Therapie mit Laktulose allein fortzusetzen. Beim Übergang auf eine alleinige Laktulose-Therapie muß jedoch beachtet werden, daß Bifidus-Keime am besten bei einem pH zwischen 7 und 8 wachsen, wobei aber zunächst auch pathogene Keime vermehrt gedeihen können. Um dies zu vermeiden, sollte mit dem Absetzen von Paromomycin bei gleichzeitiger Laktulose-Zufuhr gewartet werden, bis das erwünschte pH erreicht ist und der Ammoniakspiegel im Normbereich liegt.

Nach IMLER (1976) ist die Wirkung von Paromomycin bei Zirrhosekranken mit hepatischer Enzephalopathie wesentlich konstanter, schneller und vollständiger, als die der Laktulose. Dies gilt sowohl bezüglich der arteriellen NH_3 -Spiegel, als auch im Hinblick auf die neurologischen und psychischen Störungen sowie für die EEG-Veränderungen. Die Frage der gleichzeitigen Verabfolgung von Laktulose und darmspezifischen Antibiotika wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. WILDHIRT lehnt die Kombination ab. So lange die Laktulose-Gabe genüge, bedürfe es keiner zusätzlichen Gabe schwerresorbierbarer Antibiotika; wenn bei schweren Fällen die Laktulose nicht mehr ausreicht, muß auf darmspezifische Antibiotika umgesetzt werden; eine zusätzliche Laktulose-Gabe bringe keine weitere Wirksamkeit. HOLM et al. diskutieren in ihrem Beitrag zur Therapie der hepatogenen Enzephalopathie, ob Paromomycin und Laktulose als Dauertherapie nebeneinander gegeben werden sollen. Sie empfehlen, die Therapie bei akuten Verläufen mit dem darmspezifischen Antibiotikum zu beginnen und nach einer Überlappungsphase von mehreren Tagen auf eine dauernde Laktulose-Behandlung überzugehen. BODE weist auf die Nebenwirkungen der Laktulose hin sowie auf die manchmal nicht ausreichende Wirksamkeit. In diesen Situationen solle auf ein schwerresorbierbares darmspezifisches Antibiotikum umgesetzt werden, wie z.B. Paromomycin oder Neomycin, wobei bei letzterem allerdings auf die Oto- und Nephrotoxizität und die Möglichkeit des Malabsorptionssyndroms hingewiesen wird. Wenn die Laktulose nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird, soll die Therapie mit darmspezifischen Antibiotika so lange konsequent durchgeführt werden, wie neurologische Symptome bestehen.

Einen sehr interessanten Aspekt einer kombinierten Verabfolgung von Laktulose und Paromomycin bieten die Ergebnisse von SCEVOLA et al. (1979). Die Autoren weisen darauf hin, daß bei Lebererkrankungen nahezu immer auch eine Endotoxämie vorhanden sei. Sie betonen, daß die aus dem Darm stammenden Endotoxine als pathogenetisch bedeutsam für die Manifestation von Folgezuständen einer Leberinsuffizienz zu erachten sind, insbesondere für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz oder intravasaler Koagulation. Bei den von ihnen untersuchten Patienten fanden sich auch erhöhte Gammaglobulinwerte, was ebenfalls auf die große Rolle der intestinalen Freisetzung bakteriell gebildeter oder aus der Nahrung stammender Antigene hindeutet. Nur ein funktionierendes RES-System in der Leber vermag den Organismus gegenüber den aus dem Darm stammenden Endotoxinen zu schützen. Mittels des Limulus-Tests wurden bei Patienten mit Leberzirrhose, chronischer und akuter Hepatitis Untersuchungen über das Vorkommen gramnegativer Endotoxine durchgeführt. Bei 93,3% der Patienten mit Zirrhose und chronischer Hepatitis sowie bei 90,9% der Patienten mit akuter Hepatitis war der Limulus-Test positiv.

Die Wirksamkeit einer kombinierten Verabfolgung von Laktulose und Paromomycin in einer Dosierung von 3–4 x 30–40 ml Laktulose und 4 x 1,0 g Paromomycin täglich über 7 Tage wurde bei 9 Patienten mit

Medikamente

akuter Hepatitis, bei 8 Patienten mit Leberzirrhose, bei 1 Patienten im Coma hepaticum und bei 1 Patienten mit chronischer, persistierender Hepatitis geprüft. Bei 18 dieser 19 Patienten war der Limulus-Test nach Abschluß der Behandlung negativ geworden. Gleichzeitig sanken auch die NH_3 -Plasmaspiegel und die vorher erhöhten Gammaglobulinwerte signifikant ab.

Zweifellos bietet die Laktulose auch gute therapeutische Möglichkeiten zur Prophylaxe der hepatogenen Enzephalopathie, denen jedoch, insbesondere bei schwerer Leberinsuffizienz und Shunt-Patienten, Grenzen gesetzt sind. Der Einsatz darmspezifischer, schwerresorbierbarer Antibiotika, wie z.B. Paromomycin, ist auch heute noch nicht verzichtbar. So empfehlen HÜTTEROTH u. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (1979) bei Enzephalopathie die Gabe von 6-8 g Paromomycin, ebenso wie LIEHR (1980), der bei akuten Episoden eine Dosis von 4-6 g und bei chronischer portosystemischer Enzephalopathie Dosen von 3-4 g täglich, die oral, per Klyisma oder via Sonde gegeben werden.

Das antibakterielle Spektrum von Paromomycin umfaßt die Darmkeime, die an der Produktion zerebrotoxischer Substanzen maßgeblich beteiligt sind.

Indikation:

Darmsterilisierung zur Prophylaxe eines Coma hepaticum durch Knollenblätterpilze, weißen Phosphor, Eiben, Tetrachlorkohlenstoff u.ä.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika. Keine parenterale Anwendung: potentielle Gefahr oto- und nephrotoxischer Nebenwirkungen.

Toxizität:

Tab. 2: Orale Verträglichkeit

Tierart Gewicht	Dosierungs- bereich mg/kg/Tag	Gesamt- zahl der Tiere	Versuchs- dauer	Beobacht. Zeit	Ergebnis
Akute Toxizität Mäuse 16-21 g	500-2000	10	1 Tag	7 Tage	$\text{LD}_{50} > 2000$ mg/kg
Affen 3-3,7 kg	200	2	1 Tag	7 Tage	200 mg/kg gut vertragen
Chronische Toxizität Ratten 156-157 g	194-772	40 einschl. Kontrolle	7 Wochen	26 Wochen	772 mg/kg gut vertragen
Affen 2,4-3,6 kg	100-400	6	7 Wochen	7 Wochen	400 mg/kg gut vertragen
Hunde 8,3-10,1 kg	50-200	6	7 Wochen	7 Wochen	200 mg/kg gut vertragen

Nebenwirkungen:

Da Paromomycin aus dem Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert wird, kommt es nur selten und dann nur zu leichteren Nebenwirkungen. Eine Pilzbesiedelung des Darmes ist zu erwarten.

Wird eine Dosis von mehr als 2,0 g täglich länger als drei Tage verabreicht, kann es zu weichen Stühlen kommen. Bei einer Dosierung von 4-10 g täglich trat bei einigen Patienten eine mittelschwere Diarrhö auf. Höchst vorsorglich soll auf die Möglichkeit ototoxischer und nephrotoxischer Schäden verwiesen werden; nach den Ergebnissen der toxikologischen Untersuchungen sind sie allerdings nur nach parenteraler bzw. intraperitonealer Applikation zu erwarten; Paromomycin steht nur zur oralen Verabfolgung zur Verfügung. Bei sehr langfristiger Verabfolgung sollten hin und wieder Audiogramme erstellt und die Nierenfunktion geprüft werden.

Bei parenteraler Applikation zeigte sich nach Paromomycin - wie auch nach anderen Aminoglykosid-Antibiotika - eine gewisse nephro- und ototoxische Wirkung. Da Paromomycin auch von der Peritonealschleimhaut resorbiert wird, wurde die Substanz vorsorglich nur für die orale Applikation vorgesehen. Die Hemmung der Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte, wie sie von WOOD-SMITH et al. für Neomycin und Kanamycin beschrieben wurde, wird durch einen kompetitiven Antagonismus zum Acetylcholin erklärt.

ADAMSON et al. (1961) fanden bei tierexperimentellen Untersuchungen, daß es nach intraperitonealer Gabe von Paromomycin ebenfalls zu einer gewissen neuromuskulären Blockade kommen kann, die allerdings wesentlich geringer war als diejenige nach Neomycin. Über das Auftreten einer neuromuskulären Blockade unter Paromomycin beim Menschen wurde bislang noch niemals berichtet.

Beim Menschen wurden nach oraler Gabe von 7,0 g Paromomycinsulfat maximal nur 2,6 Jlg/ml im Serum gefunden (OTTEN et al. 1975).

Obwohl zwischen Neomycin und Paromomycin gewisse strukturelle Ähnlichkeiten bestehen, lagen die Resorptionsquoten für Neomycin schon in früheren Untersuchungen deutlich höher als für Paromomycin.

Besonderheiten:

Lösung von Humatin Pulvis immer frisch zubereiten.

Bei sehr langfristiger Verabfolgung: Vorsorglich Kontrolle der Nierenfunktion und des Gehörs; bakteriologische Kontrollen (zum Ausschluß des Überwucherns resistenter Erreger, bzw. Pilz- oder Pilzhefenbefalles).

Nicht indiziert bei systemischen, invasiven Darminfektionen oder extraintestinaler Amöbiasis.

Literatur:

- ADAMSON, R. H., BORGMANN, R. L., FOUTS, J. R., LONG, J. P.: The Neuromuscular Blocking Action of Paromomycin. *Antibiotics and Chemotherap.*, Wash., XI, 429-433 (1961)
- BARTELS, O.: Das hepatische Koma - Diagnostik und Therapie. *Intensivbehandlung* 1, 71-76 (1976)
- BARTELS, O., RIEMANN, J. F., GROITL, H.: Coma hepaticum bei Leberzirrhose. *Fortschr. Med.* 95: 1845-1850 (1977)
- BARTELS, O.: Behandlung des Leberversagens. *Klinikarzt* 562-568 (1979)
- BECK, J. W.: A Single Dose Treatment for Intestinal Amoebiasis with Paromomycin. *Acta Medica Cost.* 8: 221-223 (1965)
- BECKER, K.: Die internistische Vor- und Nachbehandlung bei portokavalen Shunt-Operationen. *Fortschr. Med.* 82: 593-596 (1964)
- BODEY, G. P., ROSENBAUM, B.: Effect of Prophylactic Measures on the Microbial Flora of Patients in Protected Environment Units. *Medicine* 53: 209-128 (1974)
- BOECKER, W.: Gallenwege und Leber. Vortrag auf der 7. Bad Mergentheimer Stoffwechselftagung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1973)
- BOTERO, D. R.: Paromomycin as Effective Treatment of Taenia Infections. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 19:234-237 (1970)
- BREYER, H. G., HUSSELS, H. J., WENZEL, M., WUNDSCHOCK, M.: Zur Problematik der praeoperativen Keimreduktion in der Colonchirurgie. *aktuelle chirurgie* 13: 393-400 (1978)
- COLES, H. M. T., MACNAMARA, B., MUTCH, L., HOLT, R. J., STEWART, G. T.: Paromomycin in the treatment of Shigella and Salmonella Infections in Children. *Lancet* I: 944-946 (1960)
- COURTNEY, K. O., THOMPSON, P. E., HODGKINSON, R., FITZSIMMONS, J. R.: Paromomycin as a Therapeutic Substance for Intestinal Amebiasis and Bacterial Enteritis. *Antibiot. Ann.* 304-309 (1959-1960)
- COUDEL, Y., THOMET, P.: Essai du Sulfate de Paromomycine dans le Traitement des Gastro-Enterites Infantiles Bacteriennes. *l'Ouest Medical* 10-6-1965
- EISENBURG, J., KRUMPOCH, B., GRUNST, J., WEINZIERL, M., MUNTE, A., SCHMIDT, S., MAGERL, W., SCHAUER, S.: Untersuchungen zur therapeutischen Wirkung der Laktulose auf die Shunt-Enzephalopathie und die Blutammoniak-Konzentration bei Zirrhosekranken. *Fortschr. Med.* 90: 837-848 (1972)
- EISENBURG, J.: Untersuchungen zur Beeinflussung der Blutammoniakkonzentration. Vortrag: Symposium International Strasbourg, 16.-18. Mai 1974 aus: *Neue Erkenntnisse zum Ammoniakstoffwechsel*, Verlag Gerhard Witzstock GmbH, Baden-Baden (1974)
- FISHER, M. W., MANNING, M. C., GAGLIARDI, L. A., GAETZ, M. R., ERLANDSON, A. L.: Paromomycin: Experimental Antibacterial Activity. *Antibiot. Ann.* 1959-1960; *New York Medical Encyclopedia* pp. 293-303
- HAENEL, H., MERTSCH, H., KÖHLER, F., MÜLLER-BEUTHOW, W.: Changes of Fecal Microflora in Youthful Subjects by Paromomycin. *Zbl. Bakt.* 195: 385-392 (1965)
- HELWIG, H.: Antibiotika-Behandlung beim Kind. *Mkurse ärztl. Fortbildung* 18: 93-98 (1968)
- HÖFLER, W.: Amöbiasis. *Z. Allg. Med.* 56: 401 (1980)
- HÜTTEROTH, T. H., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.: Behandlung des akuten Leberversagens. *Dtsch. med. Wschr.* 104:1692-1694 (1979)

Medikamente

- HUGONOT, R., GOTTELAND, M. G., CRIMEE, J.: Le sulfate de paromomycine: Son activite´ antiambiennne in vitro, experimentale et therapeutique. *The´rapie* 16: 184–191 (1961)
- IMLER, M.: Aktuelle Therapie der hepatischen Enzephalopathie. *Münch. Med. Wschr.* 118: 1685–1694 (1976)
- KAHN, E., STEIN, H., WAYBURNE, S.: Anti-diarrhoeal Effect of Antibiotics. *Lancet* October 5., 703–706 (1963)
- KUGEL, E., MAD, H., ESCH, P. M.: Der Einfluß präoperativer Paromomycin-Therapie auf den Wundheilungsverlauf nach Eingriffen am Dickdarm. *Fortschr. Med.* 97: 1382–1384 (1979)
- KUNIN, C. M., WILCOX, C., NAJARIAN, A., FINLAND, M.: Susceptibility and Cross-Resistance of Bacteria to Four Related Antibiotics: Kanamycin, Paromomycin, Neomycin and Streptomycin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 99: 312–316 (1958)
- LAST, P. M., SHERLOCK, S.: Systemic Absorption of Orally Administered Neomycin in Liver Disease. *New Engl. J. Med.* 262: 385–389 (1960)
- LELBACH, W. K.: Therapie des Leberkomas und der hepatischen Enzephalopathie. *Med. Welt* 25: 1921–1926 (1974)
- LENTZEN, H., KÖLLE, E. U., DASCHNER, F.: Vergleichende Untersuchung der Serumspiegel und Urinausscheidung nach oraler Gabe von Paromomycin und Neomycin. *Arzneim.-Forsch.* 31: 1967–1971 (1981)
- LIEHR, H.: Die Therapie der chronischen portokavalen Enzephalopathie. *Therapiewoche* 30: 5419–5426 (1980)
- LINDE, J., KÖDITZ, H., KOCH, H., LEMMER, I.: Einfluß von Paromomycin auf die Enterobacteriaceae darmgesunder und an Coli-Enteritis erkrankter Säuglinge. *Zschr. Kinderheilk.* 102: 120–135 (1968)
- MALAMOS, B., DAIKOS, G. K., KOURKOU MELI-KONTOMICHALOU, P., PINETIDOU, E.: Faecal Flora in Protozoal and Common Colitis Changes after Therapeutic Use of Intestinal Antiseptics. *Zschr. Hygiene* 148: 241–255 (1962)
- MELCHIOR-BAUER, P., SCHULZ, R.: Orthograde Darmspülung mit und ohne Antibiotikazusatz – Ergebnisse einer klinischen Prüfung unter bakteriologischer Kontrolle. *Krankenhausarzt* 57: 545–556 (1984)
- MESSINGER, W. J., SAMET, Ch. M.: The Effect of a Bowel Sterilizing Antibiotic on Blood Coagulation Mechanisms. *Angiology* 16: 29–36 (1965)
- MÖRL, M.: Lactulose oder hochwertiges Milcheiweiß gegen Leberzirrhose. *Mod. Med.* 10: 1197–1200 (1982)
- MÖSSNER, G.: Paromomycin – ein neues Antibiotikum zur Behandlung von Darminfekten. *Dtsch. Med. Wschr.* 87: 185–189 (1962)
- MÜTING, D.: Hepatische Enzephalopathie. *Therapiewoche* 33: 1766–1775 (1983)
- MUTH, H. W.: Behandlung bakterieller intestinaler Erkrankungen mit Humatin (Paromomycin). *Therap. Gegenw.* 7: 362–363 (1961)
- NAGAO, T., WATANABE, K., KOMATSUDA, M., ARIMORI, S., SAWAMURA, S., OZAWA, A., SASAKI, S., SHOTSU, A.: The Utility of Protective Environment and Prophylactic Antibiotics in the Therapy of Leukaemia. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 4: 165–170 (1979)
- NEUMAYR, F.: Hämatemesis. *Ärztl. Praxis* 18: 2543 (1966)
- OTTEN, H., PLEMPER, M., SIEGENTHALER, W.: Antibiotika-Fibel. 4. Auflage, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, S. 432 (1975)
- PENA-CHAVARRIA, A., MONTERO-GEI, F., LIZANO, C., DE LA CRUZ, E.: Therapeutic Action of Paromomycin on Endamoeba Histolytica and other Pathogenic Intestinal Protozoa and Bacteria. *Rev. Biol. Trop.* 10: 19–27 (1962)
- PFLEIDERER, Th.: Internistische Maßnahmen bei portaler Hypertension. *Therapiewoche* 20: 26–29 (1970)
- RETTENMAIER, G., DEMLING, L.: Therapie und Prävention des Leberkomas. *Fortschr. Med.* 87: 423–426 (1969)
- SALEM, H. H.: Treatment of Taenia Saginata and Hymenolepis Nana Infections with Paromomycin. *Lancet* II: 1360 (1967)
- SAUER, H., WILMANN, W.: Internistische Therapie maligner Erkrankungen. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, S. 16–17 (1980)
- SCEVOLA, D., MAGLIULO, E., TRPIN, L., BENZI-CIPPELLI, L., BERNARDI, R.: Control of Endotoxemia in Liver Disease by Lactulose and Paromomycin. *Boll. Ist. sieroter. (Milan)* 58: 242–247 (1979)
- SEIDL, S.: Die antibiotische Behandlung der Säuglingsenteritis mit Humatin. *Med. Klin.* 57: 1010–1013 (1962)
- SHAHFEI, A. Z.: The Treatment of Amoebic Dysentery with Paromomycin – a preliminary report. *Antib. Med. & Clin. Ther.* 6: 275–278 (1959)
- SUZUKI, T., OTSURU, M.: Treatment of Diphyllobothrium latum Infection with Paromomycinsulfate. *J. Antibiot.* 33: 214–218 (1980)
- SCHREIER, K., KHODABAKHSH, I.: Hepatitis epidemica im Kindesalter. *Dtsch. Med. Wschr.* 88: 1037–1042 (1963)
- SCHREIER, K., PORATH, U.: Neuere Konzeption über die Pathogenese und die Ernährungstherapie der Säuglingsenteritis. *Med. Ernähr.* 12: 121–126 (1971)
- STAHEL, P., AEBERHARD, P., PEDRINIS, E., HALTER, F.: Klinische Probleme der Amöbiasis. *Schweiz. Med. Wschr.* 105: 709–714 (1975)
- STEEGMÜLLER, K. W.: Operationsvorbereitung und Nachbehandlung bei portokavalem Shunt. Interdisziplinäres Symposium: Morbus Crohn, Kolorektale Chirurgie, Colitis ulcerosa, München-Martinsried, 6.11.1981, Selecta-Symposien-Service, 89–95 (1981)
- TALKE, H.: Die Therapie der Zirrhose und ihrer Komplikationen. *Therapiewoche* 28: 781–793 (1978)
- THALER, H.: Therapie bei chronischen Leberkrankheiten. *Therapiewoche* 38: 1699–1706 (1968)
- THIEDE, A., BRIELER, H. S., LÖHR, B., HANTSCHMANN, N.: Zur Resektionsbehandlung von Kolonerkrankungen. *Münch. Med. Wschr.* 116: 191–196 (1974)

- THOMPSON, P. E., BAYLES, A., HERBST, S. F., OLSZEWSKI, B., MEISENHEDER, J. E.: Antiamoebic and Antitrichomonal Studies on the Antibiotic Paramomycin (Humatin) in Vitro and in Experimental Animals. *Antibiotics & Chemotherapy* 9: 618–626 (1959)
- ULIVELLI, A.: Paromomycin and Taeniasis. *Lancet*, March 30th, 696 (1968)
- VOGEL, G. E., V. CLARMANN, M.: Therapie bei Knollenblätterpilzvergiftung. *Umweltmedizin* 3: 41–44 (1981)
- WEINSTEIN, L., SAMET, Ch. A., MENDE, R. H.: Effect of Paromomycin on the Bacterial Flora of the Human Intestine. *J. A. M. A.* 178: 123–129 (1961)
- WENZEL, M., DOHRMANN, R.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antibiotikum zur kurzfristigen präoperativen Dickdarmsterilisierung. *Dtsch. Med. J.* 13: 230–232 (1962)
- WERNER, T. G., PRATHAP, K.: Amöbenruhr. *selecta* 23: 2392 (1980)
- WERNZE, H.: Bewußtseinstrübung, Bewußtlosigkeit bei Leberversagen. *Therapiewoche* 30: 5006–5013 (1980)
- WROBLEWSKA-KALUZEWSKA, M.: Paromomycin in the Treatment of Infant's Diarrhoe. *Wiadomosci Lekarskie* 18: 399–401 (1965)