

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2006 - 27. Jahrg.

## Übersicht

### Fußinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Fußinfektionen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig, das entsprechende Risiko beträgt im Laufe des Lebens etwa 12 bis 25%. Fußinfektionen bei Diabetikern sind die häufigste Ursache für eine Amputation der unteren Extremität. Leider wird diese risikoreiche Komplikation einer weitverbreiteten Erkrankung oftmals nicht adäquat behandelt. Die optimale Therapie muss der komplexen Pathogenese der Erkrankung Rechnung tragen und erfordert den koordinierten Einsatz chirurgischer und infektiologischer Maßnahmen.<sup>1,2</sup>

### Pathogenese, Erreger

Auslösende Faktoren sind die Diabetesbedingte Polyneuropathie und Angiopathie. Aus den neurogenen Veränderungen resultiert eine veränderte Statik mit Störung der gesamten Fußmotorik. Charakteristisch ist eine Krallenstellung der Zehen mit einer übermäßigen Belastung des Plantarbereiches. Es besteht eine Atrophie der Binnenmuskulatur des Fußes, sowie eine Knochenatrophie. Der Krankheitsverlauf wird im wesentlichen durch drei Faktoren beeinflusst: 1. den mechanischen Stress, 2. die bakterielle Infektion, und 3. ein mögliches Kompartmentsyndrom.<sup>1,2</sup> Durch die Fehlbelastung entwickeln sich Ulzerationen, die vom Patienten oft unbemerkt bleiben, weil eine Sensibilitätsstörung besteht. Aufgrund der pathologischen Veränderungen kann sich rasch eine schwerwiegende bakterielle Infektion entwickeln, die die gesamte Extremität gefährden kann. Es sollte zunächst unterschieden werden zwischen der primären Haut-/Weichteilinfektion und einer möglichen Osteomyelitis, allerdings kommt es häufig zu einem schleichenden Übergang von der Weichteilinfektion zur Infektion des Knochens. Diverse Studien haben gezeigt, dass bei etwa jedem vierten Patienten eine Knochenbeteiligung vorliegt.<sup>3</sup>

Voraussetzung für eine zielgerichtete antimikrobielle Therapie ist eine möglichst präzise Diagnose, einschließlich mikrobiologischer Diagnostik. Als ursächliche Erreger können

## Inhalt

# 1/2006

### Übersicht

- Fußinfektionen bei Diabetes-Patienten Seite 1-4
- Therapie von Fußinfektionen Seite 4-5

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (13)

- Escherichia coli Seite 3

### Neueinführung

- Posaconazol Seite 5-6

### Kongressbericht

- 45. ICAAC, Washington Seite 6

### HIV

- Aktuelle Epidemiologie Seite 6-7
- Resistenzen bei Neuinfizierten Seite 7
- HAART – wann beginnen? Seite 7
- Impfung – nicht erfolgreich Seite 7-8
- Ungeeignete Dreierkombination Seite 8

### Atemwegsinfektionen

- Moxifloxacin versus Levofloxacin bei Pneumonien Seite 8-9
- Oseltamivir-Resistenz bei Influenza A (H5N1) Seite 9
- Herdimmunität durch konjugierte Pneumokokkenvakzine Seite 9

### Gynäkologische Infektionen

- Tubo-ovarialer Abszess Seite 9
- Famciclovir bei Herpes genitalis Seite 9-10
- Therapie der Frühsyphilis Seite 10

### Letzte Meldung

Seite 10

meist grampositive Kokken nachgewiesen werden, häufig liegt aber eine polymikrobielle Infektion vor, an der auch gramnegative Bakterien und Anaerobier beteiligt sind. Zur mikrobiologischen Diagnostik wird empfohlen, exzidiertes oder aspiriertes Material anstelle von Wundabstrichen zu untersuchen. Bei Patienten mit Symptomen einer systemischen Infektion müssen Blutkulturen angelegt werden. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung

von Material aus dem Geschwür entspricht in den meisten Fällen nicht den Ergebnissen der Knochenuntersuchung. Der Goldstandard zur Diagnostik einer Knochenbeteiligung ist daher die Knochenbiopsie mit mikrobiologischer und histologischer Auswertung. Aktuelle Daten von 69 Diabetikern zeigten, dass nur etwa bei jedem sechsten Patienten die Resultate aus den beiden Untersuchungsmaterialien Abstrich und Knochenbiopsie identisch waren.<sup>4,5</sup>

## Stadieneinteilung des infizierten diabetischen Fußes und mögliche Antibiotikatherapie

PEDIS*- Grad	Schweregrad der Infektion	Klinische Manifestation	Mögliche Antibiotika (Auswahl)
1	nicht infiziert	Ulkus bzw. Wunde ohne Infektionszeichen (kein Eiter)	keine Antibiotika
2	leicht	Vorliegen von mindestens zwei Infektionszeichen (Eiter, Entzündungszeichen, Induration); gerötete Fläche geringer als 2 cm um das Ulkus; Veränderungen sind auf Haut und oberflächliche Subkutis begrenzt	Clindamycin (SOBELIN u. a.) Cephalexin (ORACEF u. a.) Coamoxiclav (AUGMENTAN u. a.) Levofloxacin (TAVANIC) Moxifloxacin (AVALOX)
3	mittelgradig	wie bei Grad 2, aber zusätzlich eines der folgenden Symptome: Ausbreitung mehr als 2 cm vom Ulkusrand, Lymphangitis, Beteiligung von Muskulatur / Faszie; tiefer Abszess, Gangrän; Beteiligung von Sehne, Gelenk und Knochen	Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) Ampicillin plus Sulbactam (UNACID) Ertapenem (INVANZ) Linezolid (ZYVOXID) ± Aztreonam (AZACTAM) Levofloxacin (TAVANIC) Moxifloxacin (AVALOX)
4	schwer	Patient mit ausgeprägten Symptomen einer systemischen Infektion und metabolischer Entgleisung (Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotension, Verwirrung, Erbrechen, Leukozytose, schwere Hyperglykämie ect.)	Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) Levofloxacin (TAVANIC) Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) + Clindamycin (SOBELIN) Imipenem (ZIENAM) Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) + Ceftazidim (FORTUM u. a.) ± Metronidazol (CLONT u. a.)

PEDIS = *perfusion* (Perfusion), *extent / size* (Größe des Ulkus), *depth / tissue loss* (Tiefe des Gewebsdefekts), *infection* (Infektion), *sensation* (Sensibilität) nach den Empfehlungen der IDSA 2004 (aktualisiert)<sup>3</sup>

## Therapie

Das wesentliche Ziel aller therapeutischen Bemühungen besteht darin, die Wundheilung zu fördern, um möglichen Infektionen die Basis zu entziehen (siehe Abb. S.4). Bei unzureichendem Resultat ist allerdings eine konsequente antimikrobielle Therapie notwendig. Die Wundheilung stellt ein komplexes Geschehen dar, das durch Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine gesteuert wird. Durch die oben beschriebenen pathogenetischen Veränderungen werden diese Prozesse beim Patienten mit Diabetes mellitus gestört. Neuerdings besteht allerdings ein gewisser Grund zum Optimismus, dass die therapeutischen Erfolge durch das bessere Verständnis der zugrunde liegenden Veränderungen und das strikte Einhalten der pflegerischen Prinzipien kontinuierlich verbessert werden können.<sup>4</sup>

Die antiinfektive Therapie richtet sich nach den Stadien der Infektion.<sup>2,3</sup> Bei Mikroläsio-

nen können lokale Maßnahmen ausreichend sein. Ohne Anzeichen einer Infektion ist die Gabe von Antibiotika *nicht* indiziert, die häufig vorgeschlagene „prophylaktische“ Verabreichung ist nicht sinnvoll. Begrenzte, oberflächliche Infektionen werden durch lokales Débridement behandelt. Bei destruirenden Infektionen ist ein stationäres Therapiekonzept notwendig, das neben chirurgischen Maßnahmen die Gabe eines Antibiotikums beinhaltet.

Hilfreich bei der Therapieentscheidung ist die ausführliche Leitlinie der IDSA (Infectious Disease Society of America), die im Jahr 2004 publiziert wurde (s. Tabelle oben). Von der amerikanischen infektiologischen Gesellschaft werden vier Schweregrade angegeben, die in unmittelbarer Beziehung zur kalkulierten antibiotischen Therapie stehen. Unter dem Akronym PEDIS werden dort verschiedene Parameter, wie Ulkustiefe, Durchblutungsstörung und Ausdehnung der Infektion, zur Klassifizierung herangezogen. Wird die Infek-

tion bei einem Patienten als „schwer“ eingeordnet, d. h. der Patient weist Symptome einer systemischen Infektion oder einer metabolischen Entgleisung auf, ist eine parenterale Antibiotikatherapie zumindest initial angezeigt. Bei Fällen, die als „Grad 3“ eingestuft werden, ist die Entscheidung über die optimale Therapie schwieriger, eine orale Behandlung kann jedoch bei vielen Patienten ausreichend sein.

In der Tabelle werden einige der in den Richtlinien der IDSA empfohlenen Antiinfektiva aufgeführt. Die Auswahl wurde ergänzt durch das Chinolon Moxifloxacin (AVALOX u. a.), da mittlerweile die Ergebnisse von zwei umfangreichen Studien im Vergleich zu Coamoxiclav (AUGMENTAN u. a.) vorliegen. Eine weitere Studie hat die therapeutische Äquivalenz im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen gezeigt.<sup>5</sup> Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollten die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung berücksich-

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (13)

### Escherichia coli

**Morphologie und Kultur:** *Escherichia coli* gehört zu den *Enterobacteriaceae*, einer Familie von Bakterien, die sich aus zahlreichen Gattungen gramnegativer Bakterien zusammensetzt. Morphologisch sind Kolibakterien gerade Stäbchen, die meist peritrich begeißelt und somit beweglich sind. Sie können sich sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen vermehren und lassen sich auf einfachen Nährmedien leicht kultivieren. Glukose, Laktose und andere Zucker werden abgebaut, dagegen können Harnstoff und Citrat nicht verwertet werden. Schwefelwasserstoff wird nicht gebildet. Der Wachstumsbereich liegt zwischen 4 und 46°C. Wie alle *Enterobacteriaceae* sind Kolibakterien widerstandsfähig gegen oberflächenaktive Substanzen.

Die komplexe Antigenstruktur basiert auf O-, K- und H-Antigenen. Die O-Antigene sind als Lipopolysaccharide (LPS) Strukturbestandteile der äußeren Membran. Eine unterschiedliche chemische Struktur der LPS entspricht einer unterschiedlichen serologischen Spezifität. O-Antigen besitzende Bakterienstämme bilden auf festen Kulturmedien glänzende Kolonien, sie werden daher als S-Formen (engl. smooth) bezeichnet. Bei den K-Antigenen handelt es sich um die Kapselsubstanz. Nicht alle Stämme tragen aber K-Antigene. Stämme mit dieser Antigenstruktur sind im Allgemeinen toxischer und widerstehen eher der Phagozytose. Die Kolonien der Bakterienstämme mit viel Kapselsubstanz sehen schleimig aus. Die Geißelproteine stellen die H-Antigene dar.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Es werden fakultativ pathogene und obligat pathogene Stämme unterschieden. Die fakultativ pathogenen Stämme sind Bestandteil der physiologischen Darmflora und können Infektionen hervorrufen, wenn sie aus dem Darm in entsprechende Körperregionen gelangen. Eine wichtige Gruppe der für die Adhäsion verantwortlichen Bakterienbestandteile sind die Fimbrien (Pili), die in vitro eine Hämagglutination verursachen und die sich in zwei Typen unterteilen lassen. Bei Typ-1-Fimbrien wird die Hämagglutination durch Mannose gehemmt. Diese Stämme sind somit Mannose-sensitiv, während Stämme mit Typ-2-Fimbrien Mannose-resistent sind. Bei den Stämmen der physiologischen Flora finden sich überwiegend Stämme mit Typ-1-Fimbrien.

*E. coli* ist der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen. Diese sind entweder auf den unteren Bereich der Harnwege begrenzt (Urethritis, Zystitis) oder erfassen zudem das Nierenbecken und die Niere (Pyelonephritis, Zystopyelitis). Infektionen der unteren Harnwege werden meist durch Stämme mit Mannose-sensitiven Fimbrien verursacht, während eine Pyelonephritis durch Stämme mit Mannose-resistenten Fimbrien ausgelöst wird. *E. coli* ist für ca. 15% aller nosokomialen Bakteriämien verantwortlich. Weitere durch *E. coli* verursachte Erkrankungen sind Appendizitis, Infektionen der Gallenblase und Gallenwege, Meningitis, Peritonitis, Wundinfektionen sowie Gastroenteritis.

Die **obligat darmpathogenen Stämme** gehören nicht zur physiologischen Flora. Dabei wird im Hinblick auf die Pathogenese und Krankheitsbilder zwischen fünf Gruppen unterschieden: Enteropathogene (EPEC), enteroaggregative (EAEC), enteroinvasive (EIEC), enterotoxinogene (ETEC) und enterohämorrhagische (EHEC) *E. coli*-Stämme. Die Übertragung der Erreger erfolgt zumeist über verunreinigte Lebensmittel oder Trinkwasser. Virulenzfaktoren sind verschiedene Adhäsine, sekretorische Proteine, Hämolsine, Fimbrien

und Toxine. EHEC verursacht eine hämorrhagische Kolitis und bei ca. 5% der Patienten das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), das mit Nierenversagen, Anämie und Thrombozytopenie einhergeht. EHEC produzieren Zytotoxine, die wegen ihrer Verwandtschaft mit dem Exotoxin von *Shigella dysenteriae* Typ 1 als Shiga-Toxine bezeichnet werden. Die häufigste für das HUS verantwortliche Serovar ist O157:H7. EHEC-Erkrankungen sind meldepflichtig.

**Diagnostik und Resistenzsituation:** Fakultativ pathogene *E. coli* werden durch Anzucht aus entsprechenden Untersuchungsmaterialien und biochemische Identifizierung diagnostiziert. Bei der Diagnose der Harnwegsinfektion aus Mittelstrahlurin muss die Keimzahl bestimmt werden. Eine Keimzahl von  $\geq 10^5$  /ml spricht für eine Infektion. Der Nachweis der darmpathogenen *E. coli*-Bakterien ist vergleichsweise schwierig. Hier kommen Zellkulturtests, Enzym-Immunoassay und/oder molekularbiologische Methoden zum Einsatz. Die Serotypisierung bleibt Speziallabors vorbehalten.

Die **Resistenzsituation** bei *E. coli* hat sich in den letzten Jahren z. T. deutlich verschlechtert. Nach den Angaben der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie nahm der Anteil von Stämmen mit Ampicillin-Resistenz an allen untersuchten *E. coli*-Isolaten von 30,7% im Jahr 1990 auf >50% im Jahr 2004 zu. Häufigste Ursache der Ampicillin-Resistenz sind Betalaktamasen, die größtenteils durch Betalaktamase-Inhibitoren gehemmt werden. Gleichzeitig stieg auch die Resistenzhäufigkeit gegenüber anderen Antibiotika an. Dabei wird die Zunahme der Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin u. a.) besonders kritisch betrachtet. Darüber hinaus ist eine Zunahme von ESBL-bildenden Stämmen zu beobachten (5,1% im Jahr 2004). ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) sind Betalaktamasen, die auch eine Resistenz oder verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen mit breitem Wirkungsspektrum (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim u. a.) vermitteln.

**Therapie:** Zur kalkulierten Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis der Frau im geschlechtsaktiven Lebensalter werden Trimethoprim (TRIMONO u. a.), Trimethoprim mit einem Sulfonamid z. B. [Cotrimoxazol (COTRIM u. a.)], Fluorchinolone oder Fosfomycin-Trometamol (MONURIL), vorzugsweise als Kurzzeittherapie (max. drei Tage), als Mittel der Wahl empfohlen. Für die Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis kommen Trimethoprim ± Sulfonamid, die Fluorchinolone Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Levofloxacin (TAVANIC), ein Cephalosporin der Gruppe 2/3 [z. B. Cefuroxim (ELOBACT u. a.) oder Cefixim (CEPHORAL u. a.)], ein Aminopenicillin plus Betalaktamase-Inhibitor [z. B. Coamoxiclav (AUGMENTAN u. a.)] oder ein Aminoglykosid in Betracht. Andere leichte *E. coli*-Infektionen können ebenso behandelt werden. Dagegen bleibt der Einsatz von Carbapenemen und Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) der Behandlung von schweren Infektionen und bei Versagen der Initialtherapie vorbehalten. Infektionen durch multiresistente Stämme werden nach Antibiotogramm behandelt.

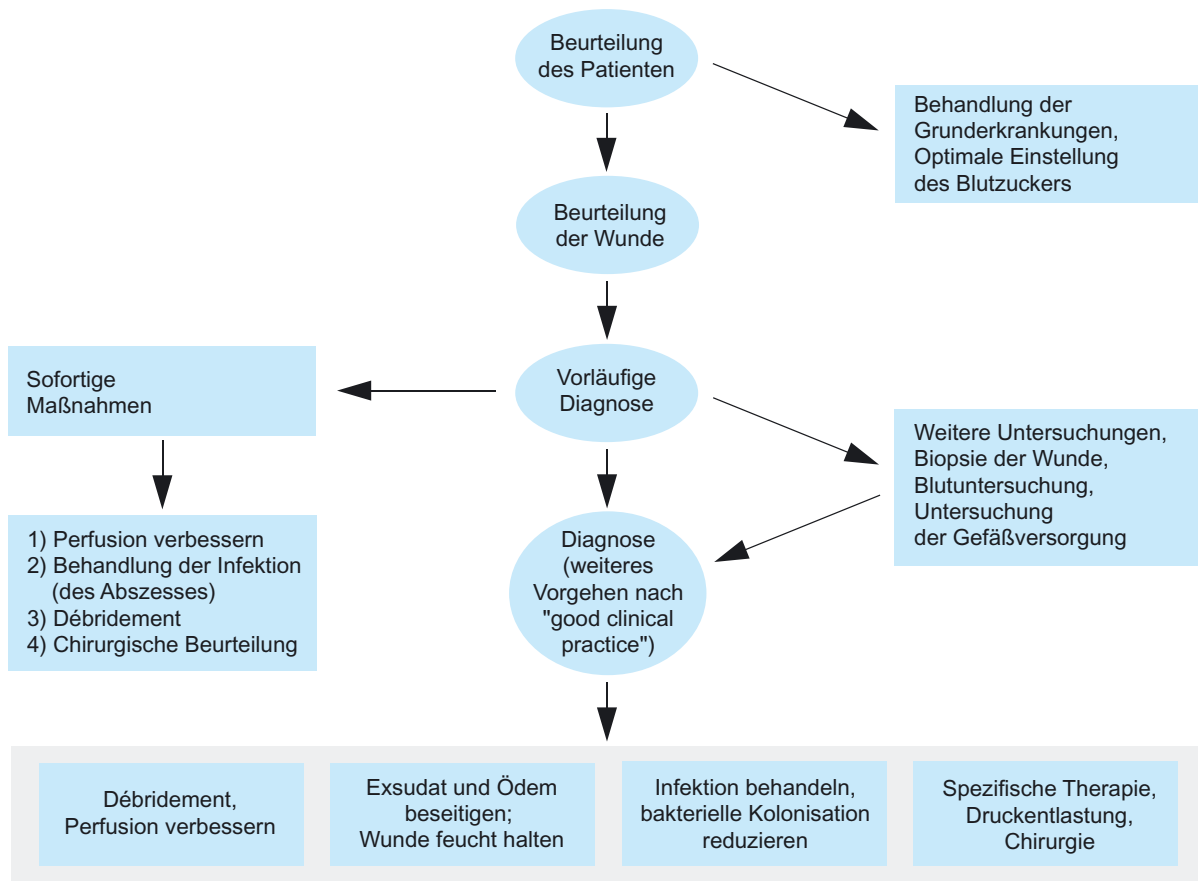
In der Therapie der Toxin-vermittelten Gastroenteritiden steht die symptomatische Behandlung mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution im Vordergrund. Antibiotika sind nur in Ausnahmefällen indiziert.

tigt werden. Die Empfehlungen sind selbstverständlich nicht strikt nach den Kategorien „leicht, mittel, schwer“ zu trennen, sondern zeigen eine Überlappung. Im individuellen Fall müssen die speziellen Bedingungen des Patienten berücksichtigt werden (Allergien und andere Verträglichkeitsprobleme, Einschränkungen der Arzneistoff-Elimination, mögliche Arzneimittelinteraktionen etc.).

**ZUSAMMENFASSUNG:** Fußinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus sind häufig und beinhalten ein erhebliches Risiko für schwerwiegende Komplikationen, wie Sepsis oder Amputation der Extremität. Bei der Therapie muss die komplexe Pathogenese berücksichtigt werden. Primäres Ziel ist die Wundheilung. Die Einteilung der verschiedenen Schweregrade der bakteriellen

Infektion kann nach dem "PEDIS" Prinzip erfolgen. Bei der Auswahl der Antibiotika muss die polymikrobielle Ätiologie berücksichtigt werden. Bei leichten Infektionen ist meist eine orale Therapie ausreichend; bei Symptomen einer systemischen Infektion ist im Allgemeinen eine parenterale Therapie, zumindest initial, angezeigt.

## Behandlungsstrategie beim diabetischen Fuß



1. GROSS, G. et al.  
Haut- und Weichteilinfektionen in:  
Die Infektiologie, Springer, 2005; 439 - 468
2. CAVANAGH, P.R. et al.  
Lancet 2005; 366: 1725 - 1735
3. LIPSKY, B. A. et al.  
Clin Infect Dis 2004; 39: 885 - 910  
www.journals.uchicago.edu/CID/
4. FALANGA, V. et al.  
Lancet 2005; 366: 1736 - 1743
5. SENNEVILLE, E. et al.  
Clin Infect Dis 2006; 42: 57 - 62
6. GIORDANO, P. et al.  
Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 357 - 365

### Therapie von Fußinfektionen – Carbapenem oder Penicillin?

Fußinfektionen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig. Auslösende Faktoren sind die durch die Grundkrankheit bedingte Polyneuropathie und Angiopathie. Bei schwerwiegenden Infektionen kann eine intravenöse Antibiotikatherapie notwendig sein. In einer umfangreichen Doppelblindstudie wurde bei fast 600 Diabetes-Patienten mit Fußinfektionen ein Vergleich zwischen Ertapenem (IN-

VANZ) und Piperacillin plus Tazobactam (TAZOBAC) vorgenommen. Das Carbapenem wurde einmal täglich in einer Dosis von 1,0g verabreicht, die Kombination aus Penicillin und  $\beta$ -Laktamaseinhibitor wurde alle sechs Stunden in einer Dosierung von 3,375 g infundiert. Die erste Dosis wurde unter stationären Bedingungen verabreicht, die Mehrheit der Patienten wurde anschließend ambulant weiter behandelt. Im Anschluss an die intravenöse Behandlung wurde noch für etwa zehn Tage Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) oral gegeben, es resultierte im Mittel eine Gesamttherapiedauer von 17 Tagen. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Infektion so schwerwiegend war, dass eine initiale parenterale Antibiotikatherapie für notwendig angesehen wurde. Patienten mit leichten Infektionen wurden im Rahmen dieser Studie nicht behandelt, ebenso waren Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Osteomyelitis für möglich gehalten wurde. In beiden Gruppen war *S. aureus* (ca. 40%) der vorherrschende Erreger, etwa 80% der Stämme waren Methicillin-empfindlich. Bei Nachweis von resistenten Enterokokken oder MRSA bestand die Option, Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) zusätzlich zu verabreichen. Bei jedem zweiten Patienten bestand eine polymikrobielle Infektion. Interessanterweise

waren die klinischen Erfolgsraten auch bei Nachweis von Enterokokken oder *P. aeruginosa* in beiden Gruppen gleich, obwohl Ertapenem keine ausreichende Wirkung gegen diese Erreger hat. Insgesamt war in beiden Gruppen eine klinische „Heilung“ oder „Besserung“ etwa gleich häufig (94% vs. 92%). Auch die Verträglichkeit war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich; die häufigste Nebenwirkung waren Diarrhöen, die bei 8% der Patienten mit Ertapenem-Behandlung und bei 14% in der Vergleichsgruppe auftraten. Ein Abbruch der Therapie wegen unerwünschter Wirkungen erfolgte bei drei Patienten unter Ertapenem (1%) und bei sechs Patienten unter Piperacillin/Tazobactam (2%). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Ertapenem (INVANZ) besitzt im Vergleich zu den meisten anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika eine relativ lange Halbwertszeit, die eine einmal tägliche Applikation ermöglicht. In einer Doppelblindstudie bei fast 600 Diabetes-Patienten mit Fußinfektionen, die überwiegend ambulant behandelt wurden, erwies sich das Carbapenem als ebenso wirksam und gut verträglich, wie eine Kombination aus Piperacillin und Tazobactam (TAZOBAC), die viermal täglich verabreicht wurde. Es



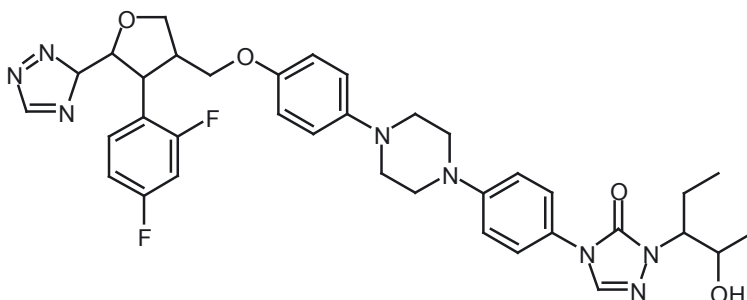
**muss allerdings bedacht werden, dass eine sorgfältige chirurgische Versorgung der lokalen Veränderungen bei diesen Infektionen sicherlich ebenso bedeutsam ist, wie eine effektive antibiotische Therapie.**

LIPSKY, B.A. et al.  
Lancet 2005; 366: 1695 - 1703

## Neueinführung

### Posaconazol – neue Option zur oralen Therapie invasiver Mykosen

Als Folge der wachsenden Zahl von Patienten mit Immunsuppression konnte in den vergangenen Jahren eine Zunahme von invasiven Pilzinfektionen beobachtet werden. Neben den Infektionen mit den häufigsten Erregern *Candida* und *Aspergillus* haben auch früher selten diagnostizierte Pilzkrankungen, wie *Fusariose* oder *Zygomycose*, an Bedeutung zugenommen. Die Möglichkeiten der oralen antimykotischen Therapie auch gegen diese seltenen Mykosen werden durch Posaconazol (NOXAFIL), ein neu entwickeltes Azol-Derivat, erweitert. Strukturell besteht eine große Ähnlichkeit mit Itraconazol (SEMPERA u.a.), die antimykotische Aktivität ist jedoch durch die Strukturmodifikationen deutlich verstärkt.<sup>1,2</sup>



Strukturformel von Posaconazol

### Antimykotische Wirkung

Posaconazol hemmt das Enzym Lanosterol-14-Demethylase und damit einen wichtigen Schritt der Ergosterol-Biosynthese. Das Enzym gehört zu den Cytochromen (=CYP51) und wird vom *ERG11* Gen kodiert. Als Folge kommt es zu Störungen im Aufbau und in der Funktion der Pilzzellmembran und damit zum Untergang der Erreger. In vitro ist die Substanz vor allem wirksam gegen *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis* u. a.) und *Aspergillus* Spezies (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* u. a.), sowie gegen *Coccidioides immitis* und Species von *Fusarium*. Es treten sowohl fungistatische als auch fungizide Wirkungen auf. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass dieses Azol im Vergleich zu anderen Wirkstoffen dieser Klasse über eine ausgeprägte Aktivität gegen Zygomyceten verfügt. Durch Veränderungen der Lanosteroldemethylase kann die Empfindlichkeit der Erreger reduziert sein, entsprechende klinische Isolate sind bekannt.<sup>2,3</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Posaconazol steht derzeit nur als Suspension zur oralen Behandlung zur Verfügung. Das Antimykotikum wird bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit oder einem Nahrungsergänzungsmittel langsam, aber ausreichend aus dem Magendarmtrakt resorbiert. Die Resorptionsrate nimmt mit steigender Dosis ab, so dass trotz langsamer Elimination eine Aufteilung der Tagesdosis auf mindestens zwei Einzeldosen notwendig ist. Bei nüchterner Gabe ist die Resorption schlechter; falls das Medikament nüchtern gegeben werden muss, wird eine Aufteilung in vier Einzeldosen empfohlen. Die gastrointestinale Absorption von Posaconazol wird - im Gegensatz zu der von Itraconazol - nicht durch Veränderungen des pH-Wertes im Magen beeinflusst.

Die Plasmakonzentrationen liegen während des gesamten Dosierungsintervalls oberhalb von 1mg/l und übertreffen damit die minimalen Hemmkonzentrationen der meisten klinisch relevanten Erreger. Das apparente Verteilungsvolumen ist groß; je nach Dosierung wurden Werte von etwa 400 bis 800 Liter berechnet. Mehr als 98% der Substanz ist im Plasma an Albumin und andere Proteine gebunden.<sup>1,4</sup> Posaconazol wird in der Leber hauptsächlich glukuronidiert, die Metaboliten werden überwiegend mit den Faeces ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit liegt bei

etwa 15 bis 35 Stunden. Die renale Elimination spielt nur eine untergeordnete Rolle. Durch Hämodialyse wird Posaconazol nicht aus dem Organismus entfernt.

Im Gegensatz zu anderen Azolen, wie zum Beispiel Itraconazol oder Voriconazol (VFEND), unterliegt Posaconazol nicht dem Phase-1-Metabolismus, d.h. es wird *nicht* durch Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) metabolisiert. Allerdings wirkt es trotzdem als Inhibitor des CYP3A4 und kann dadurch den Metabolismus von gleichzeitig gegebenen anderen Arzneistoffen blockieren. Andere Cytochrome werden nach den bisherigen Erfahrungen nicht gehemmt. In vitro erwies sich Posaconazol als ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp).

### Interaktionen

Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln können auftreten, wenn diese über CYP3A4 metabolisiert

werden. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Terfenadin (TERFENADIN Stada u.a.) oder Pimozid (ORAP) und einigen anderen Medikamenten, die Torsades de pointes verursachen können, kontraindiziert. Die Therapie mit Statinen, wie Simvastatin (ZOCOR), Lovastatin (MEVINACOR) und Atorvastatin (SORTIS) muss während der Behandlung mit Posaconazol unterbrochen werden; die Dosierungen von Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.) und Tacrolimus (PROGRAF u.a.) müssen reduziert werden. Weitere, detaillierte Informationen zu den bisher bekannten Interaktionen von Posaconazol mit anderen Arzneistoffen sind über unsere Internetseite verfügbar ([www.zct-berlin.de/interaktionen](http://www.zct-berlin.de/interaktionen)).

### Therapeutische Wirksamkeit

Die Zulassung in der Europäischen Union beruht in erster Linie auf den Daten einer offenen klinischen Studie zur Behandlung refraktärer invasiver Pilzinfektionen. Die klinischen Ergebnisse wurden mit denen einer externen Kontrollgruppe (n = 86), die aus einer retrospektiven Bewertung ärztlicher Berichte stammten, verglichen.<sup>2</sup> Eine komplette oder partielle Remission der invasiven Aspergillose wurde unter Posaconazol häufiger erzielt als in der externen Kontrollgruppe (42% vs. 26%). Die begrenzte Aussagekraft dieser Daten, die sich aus dem Studiendesign ergibt, muß berücksichtigt werden. In einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, bei denen eine oropharyngeale oder ösophageale *Candida*-Infektion bestand, die nicht auf Flucanazol (DIFLUCAN u.a.) oder Itraconazol angesprochen hatte, wurde ein Therapieerfolg bei 75% der Patienten erzielt.<sup>1</sup> Randomisierte Vergleichsstudien mit anderen Antimykotika liegen derzeit nicht vor.

Die insgesamt seltene, aber zunehmend häufigere Zygomycose (=Mukormycose) ist eine schwerwiegende, häufig tödlich verlaufende Infektion bei immunsupprimierten Patienten. Die Komplikation tritt zum Beispiel relativ häufig auf, wenn bei Patienten mit „graft-versus-host“-Erkrankung nach Stammzelltransplantation die immunsuppressive Therapie verstärkt werden muss. In einer Veröffentlichung über 24 Patienten mit dieser Erkrankung wird berichtet, dass 19 Patienten (=79%) mit Posaconazoltherapie die Infektion überlebten. Bei allen Patienten hatten sich zuvor diverse andere Antimykotika als unwirksam erwiesen oder es lagen Verträglichkeitsprobleme vor.<sup>5,6</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit des neuen Azols ist aufgrund der bisherigen Erfahrungen bei insgesamt 1770 Patienten bzw. Probanden gut. Am häufigsten waren Übelkeit (6%) und Kopfschmerzen (8%). Darüber hinaus traten bei der Behandlung schwerkranker Patienten auch Hautausschläge und Erbrechen sowie erhöhte Leberwerte auf. Sehstörungen, während der Behandlung mit Voriconazol häufig berichtet, sind während der Behandlung mit Posaconazol nicht beobachtet worden.<sup>2,6</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Posaconazol (NOXAFIL) ist ein Azol-Antimykotikum, das zur oralen Therapie invasiver Pilzkrankungen angeboten wird. Die antimykotische Aktivität in vitro ist gegen die meisten Erreger höher oder gleich gut wie die von anderen Azolen. Es wird langsam aus dem Magendarm-Trakt resorbiert, die Tagesdosis muss in zwei Einzeldosen bei Einnahme zusammen mit Nahrung bzw. vier Einzeldosen bei nüchterner Einnahme aufgeteilt werden. Die Elimination erfolgt hepatisch durch Glukuronidierung, das Verteilungsvolumen ist hoch. Es ist zur Behandlung invasiver Mykosen zugelassen, wenn die Erkrankung sich als therapieresistent oder die Standardtherapie sich als unverträglich erwiesen hat. Bisher liegen direkte Vergleichsstudien mit anderen Antimykotika nicht vor. Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten war die Verträglichkeit des Präparates gut. Arzneimittelinteraktionen durch Hemmung des oxidativen Stoffwechsels müssen beachtet werden. Weitere klinische Erfahrungen mit Posaconazol sind notwendig, um seinen therapeutischen Stellenwert genauer definieren zu können.

Hinweis: Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln zur antiinfektiven Therapie stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Neueinführungen / Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort werden auch die in diesem Artikel zitierten Publikationen aufgeführt.

## Kongressbericht

### 45. ICAAC in Washington vom 16. bis 19.12. 2005

Die 45. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) sollte im September 2005 in New Orleans, USA, stattfinden; wegen des Hurrikans Katrina musste die Veranstaltung kurzfristig abgesagt und auf einen vorweihnachtlichen Termin nach Washington, USA, verlegt werden. Dennoch wurde diese größte Konferenz zur aktuellen Therapie von Infektionskrankungen von fast 10.000 Ärzten aus aller Welt besucht.

Französische Intensivmediziner aus Lyon untersuchten die optimale Dosierung von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) bei Patienten mit Beatmungspneumonien. Unter der Annahme, dass die Konzentrationen von Piperacillin/Tazobactam eine möglichst lange Zeit oberhalb der MHK-Werte liegen sollen, wurde bei 20 Patienten eine tägliche Dosierung von 12 g Piperacillin plus 1,5 g Tazobactam verglichen mit einer Dosierung von 16 g plus 2 g. Zusätzlich erhielten die Patienten als Kombinationspräparate Aminoglykoside, Fluorchinolone und/oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.). Nach zwei Tagen im steady

state wurden Blutkonzentrationen und mittels bronchoalveolärer Lavage auch Konzentrationen der alveolären Oberflächenflüssigkeit (= epithelial lining fluid, ELF) bestimmt. Diese Konzentrationen lagen für Piperacillin bei etwa 50 % und zwischen 70 und 100% für Tazobactam im Vergleich zu den Serumkonzentrationen. Weiterhin zeigte sich, dass nur mit der höheren Dosis von 16 g plus 2 g für die gesamte Zeitdauer zwischen zwei Infusionen ausreichende Konzentrationen oberhalb der notwendigen MHK-Werte von 16 bzw. 4 mg/l für Pseudomonas aeruginosa oder Acinetobacter baumannii erreicht werden konnten.

Amerikanische Autoren aus Albany untersuchten ebenfalls bei Patienten mit Beatmungspneumonie, wie unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten die Therapie mit Meropenem (MERONEM) zu optimieren ist. Die Daten von 39 Patienten wurden ausgewertet und Meropenem wurde alle acht Stunden in einer Dosis von 2 g über drei Stunden infundiert. Nach Erreichen des „steady states“ wurden sowohl Blut- wie auch Konzentrationen in der alveolären Oberflächenflüssigkeit (ELF) bestimmt. Die Meropenem-Plasmakonzentrationen lagen für mehr als 40 % des Dosierungsintervalls oberhalb der notwendigen minimalen Hemmkonzentrationen von 8mg/l. Die Penetration in die ELF lag bei 83 % der Plasmakonzentrationen. Insgesamt folgern die Autoren, dass das von ihnen bevorzugte Dosierungsintervall mit einer relativ hohen Dosis von 2 g alle acht Stunden mittels jeweils dreistündiger Infusion für die dominierenden gramnegativen Keime bei Intensivpatienten zu günstigen Ergebnissen führen dürfte. Diese Dosierungen liegen um das doppelte höher als die z.Zt. zumeist eingesetzte Gabe von dreimal täglich 1 g Meropenem.

Klinische Forscher aus Hannover untersuchten die optimale Dosierung von Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) bei Patienten mit zystischer Fibrose. Insgesamt 33 erwachsene Patienten erhielten wegen der Exazerbation ihrer zystischen Fibrose täglich 10 mg/kg Tobramycin über 14 Tage entweder einmal täglich oder unterteilt in einzelne Applikationen alle acht Stunden. Mit beiden Behandlungsregimen kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Einsekundenkapazität, wobei mathematisch ein Zusammenhang bestand zwischen dem Quotienten der maximalen Serumkonzentration dividiert durch den MHK-Wert und der Veränderung der Einsekundenkapazität. Interessanterweise war die einmal tägliche Gabe von Tobramycin mit einer verbesserten Lungenfunktion gekoppelt, allerdings war die einmal tägliche Gabe mit einem schnelleren Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen der untersuchten Pseudomonas aeruginosa-Stämme verbunden. Unter der dreimaligen Gabe des Tobramycins blieben die MHK-Werte der untersuchten Pseudomonas-Stämme unverändert. Die schlechteren bakteriologischen Ergebnisse mit der einmal täglichen Gabe könnten mit einer zu langen Unterschreitung der notwendigen Hemmkonzentrationen erklärt werden.

Französische Autoren untersuchten prospektiv über sieben Monate in drei Intensivstationen in Paris die bisher nur auf einer randomisierten Studie basierende Empfehlung, beatmete Patienten mit einem aufrechten Oberkörper, d.h. einem Winkel von mindesten 30 Grad im Bett zu positionieren und zu beatmen. Hierdurch soll die Inzidenz der Beatmungspneumonie reduziert werden. Insgesamt 154 Patienten mit einer Beatmungszeit von zwei Tagen und mehr wurden in die Studie aufgenommen. Im Mittel betrug der Winkel der Oberkörperposition nur 21 Grad, wobei die Position der Patienten in der internistischen Intensivstation mit 25 Grad eher den Empfehlungen entsprach als die der Patienten in den chirurgischen Intensivstationen mit 15 Grad. Die Pneumonie-Inzidenz betrug insgesamt 30 %, in der internistischen Intensivstation 25 % und 36 % im chirurgischen Bereich. Bei der Multivarianzanalyse konnte nur die chirurgische Notsituation als signifikant für die Entwicklung einer Beatmungspneumonie nachgewiesen werden. Eine flache Lagerung des Oberkörpers mit einem Winkel von weniger als 20 Grad wurde bei 49 % der Patienten mit einer Pneumonie und in 40 % der Patienten ohne eine derartige Infektion beobachtet, was statistisch nicht unterschiedlich war. Insgesamt halten die Autoren die bisherigen Empfehlungen zur Hochlagerung des Oberkörpers bei beatmeten Patienten weder für praktikabel noch für effektiv.

Krankenhaushygieniker aus Zürich untersuchten die Frage, ob eine Dekolonisation nach der Krankenhauserlassung bei Patienten mit einer nosokomial erworbenen MRSA-Infektion wirksam ist. Von 43 entlassenen Patienten mit einer abgelaufenen MRSA-Infektion konnten letztlich 15 mit einer positiven Kolonisation weiter verfolgt werden. Bei acht von neun Patienten (88 %) war die Dekolonisation nach der Entlassung mit nasalem Mupirocin (TURI-XIN) und Chlorhexidin-haltiger Seife erfolgreich; hingegen bei vier Patienten ohne Dekolonisation konnte nur bei einem eine spontane Beseitigung von MRSA festgestellt werden. Im Mittel wurden die Patienten über 123 Tage nach der Entlassung beobachtet. Die Autoren empfehlen auf der Basis dieser recht begrenzten Zahlen eine Dekolonisation bei MRSA-Patienten nach der Entlassung, um die Verbreitung von MRSA im ambulanten Bereich zu reduzieren.

Eigenrecherche

## HIV

### Aktuelle HIV-Epidemiologie

Ende 2005 waren nach dem gemeinsamen Bericht von UNAIDS und der WHO 40,3 Mio. Menschen mit HIV infiziert, davon 20,5 Mio. Männer und 2,3 Mio. Kinder unter 15 Jahren. Die Zahl der Neuinfektionen weltweit im Jahr 2005 betrug 4,9 Mio. und die Zahl der Todesfälle 3,1 Mio., davon 570.000 Kinder unter 15 Jahren. Die Mehrzahl der



betroffenen Menschen leben mit 25,8 Mio. in Afrika (Subsahara), gefolgt von 7,4 Mio. in Süd- und Südostasien. Dementsprechend entfielen fast die Hälfte der Todesfälle mit 2,4 Mio. im Jahr 2005 auf den afrikanischen Kontinent. In West- und Zentraleuropa wird von 720.000 HIV-Infizierten ausgegangen, mit 22.000 Neuinfektionen im Jahre 2005 und 12.000 Todesfällen.

In **Deutschland** leben am Ende des Jahres 2005 49.000 HIV-infizierte Menschen, von denen 8.000 an Aids erkrankt sind. 31.000 der Infizierten sind homosexuelle Männer, 5.500 Personen haben sich über heterosexuelle Kontakte infiziert und 6.000 Personen sind intravenös Drogenabhängige. Die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland ist im Jahre 2005 auf 2.600 angestiegen, davon 2.250 Männer und 20 Kinder. Insbesondere der Anteil der homosexuellen Männer mit 70 % deutet auf ein in den letzten Jahren vermehrtes Problem des ungeschützten Geschlechtsverkehrs in dieser Personengruppe hin. Neue Aids-erkrankungen im Jahre 2005 betrafen 850 Personen, davon 680 Männer. Todesfälle an HIV-Infizierten im Jahre 2005 beliefen sich auf 750, seit Beginn der Epidemie sind in Deutschland 26.000 HIV-infizierte Menschen gestorben. Seit dem Jahre 2001 ist der Anstieg der HIV-Erstdiagnosen in der homosexuellen Population außerordentlich beunruhigend und betrifft vorwiegend die Altersgruppen zwischen 25 und 40 Jahren. Eine eher positive Entwicklung ist bei der Zahl der HIV-Infektionen bei intravenös Drogenabhängigen zu beobachten; hier sind insbesondere die Neudiagnosen in einzelnen „Drogenhochburgen“ wie Frankfurt, Berlin und Hamburg zurückgegangen.

RKI  
Epidemiol Bull 2005; 47: 437 - 443

### Resistente HIV-Varianten bei unbehandelten europäischen HIV-Patienten

In den letzten Jahren ist eine vermehrte Übertragung resistenter HIV-Varianten von Therapie-erfahrenen Patienten auf neu infizierte Menschen beobachtet worden. Neuere Publikationen weisen darauf hin, dass eine Infektion mit einer Medikamenten-resistenten HIV-1-Variante zu einem ungünstigen therapeutischen Verlauf beiträgt. Auch der Einsatz und die Wirksamkeit einer Postexpositionsprophylaxe kann durch ein vermehrtes Auftreten von Medikamenten-resistenten HIV-1-Stämmen beeinträchtigt werden. In einer umfangreichen Studie in 19 europäischen Ländern mit Unterstützung von Forschungsgeldern der europäischen Kommission wurde bei 2208 Therapie-naiven HIV-infizierten Patienten die Resistenzsituation analysiert<sup>1</sup>. Diese Studie lief über sechs Jahre in einem Zeitraum von 1996 bis 2002. Eine genotypische Resistenzanalyse wurde durch lokale Laboratorien vorgenommen. Eine genotypische Resistenz besteht bei Vorliegen von mindestens einer resistenzbezogenen Mutation, wie sie von der Internationalen Aids-Gesellschaft definiert worden ist.<sup>2</sup>

Einer von zehn untersuchten antiretroviral-naiven Patienten in Europa war durch Viren mit mindestens einer Substanz-bezogenen resistenten Mutante infiziert. Der häufigste Infektionsweg lief über sexuelle Kontakte. In 15 % war ein intravenöser Drogengebrauch nachweisbar. Erst kürzlich, innerhalb der letzten 12 Monate infizierte Patienten wiesen mit 13,5 % häufiger resistente HIV-Varianten auf als Patienten mit längerer chronischer Infektion (8,7%). Die häufigste genotypische nachgewiesene Mutation war in 60,3 % assoziiert mit Thymidin-Analogen. Von Interesse in diesen Untersuchungen war auch der Befund, dass in 30 % eine Infektion durch Non-B HIV vorlag, die üblicherweise dominierend in Asien und Afrika auftreten. Dieser Virustyp wies in nur 4,8 % Resistenzen auf im Gegensatz zu dem typischen europäischen Subtyp B, der in 12,9 % resistente HIV-Varianten enthielt. Allerdings wurde auch bei den nicht „B-Infektionen“ ein Anstieg der resistenten Varianten von 2,0 % in den Jahren 1996 bis 1998 auf 8,2 % in den Jahren 2000 bis 2001 beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese umfangreichen Daten deuten auf ein zunehmendes und bedenkliches Resistenzproblem bei Therapie-naiven HIV-Patienten hin. Derartige Patienten sollten daher zu Beginn ihrer Behandlung einer Resistenztestung unterzogen werden; darüber hinaus sind diese Befunde auch von Bedeutung für die Weiterentwicklung von Therapierichtlinien für die Erstbehandlung von HIV-Patienten und auch für die Postexpositions-Prophylaxe bei möglicher HIV-Infektion.

1. WENSING, A.M.J. et al.  
J Infect Dis 2005; 192: 958 - 966
2. D'AQUILA, R.T. et al.  
Top HIV Med 2003; 11: 92 - 96

### Bedeutung der relativen CD4-Zahlen für den Beginn der Therapie

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) hat zu einem dramatischen Rückgang der Morbidität und Letalität der HIV-Infektion und von Aids geführt. Der optimale Zeitpunkt des Beginns einer antiretroviralen Behandlung ist allerdings immer noch umstritten. In den gegenwärtigen Behandlungsrichtlinien basiert der Beginn einer HAART auf zwei Parametern, der absoluten CD4-Lymphozytenzahl und der HIV-RNA-Konzentration im Plasma. Eine Therapie wird unbedingt empfohlen, wenn die absolute CD4-Lymphozytenzahl unter 200/mm<sup>3</sup> liegt. Eine antiretrovirale Therapie sollte erwogen werden, wenn sich die absolute CD4-Lymphozytenzahl zwischen 200 und 350/mm<sup>3</sup> bewegt und eine hohe Viruslast existiert. In der hier vorgelegten Studie aus Nashville in den USA wurde analysiert, ob die relative CD4-Lymphozyten-Prozentzahl eine bessere prognostische Information als die bisherigen Parameter ergibt. Insgesamt 788 Patienten wurden zwischen Januar 1998 und Januar 2003

in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mindestens 30 Tage behandelt und als Endpunkte wurde eine Aids-definierende Erkrankung oder der Tod gewählt. Zu Beginn der Studie wurde ein medianer Wert von 223 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> gemessen und der Anteil der CD4-Zellen an den Gesamtlymphozyten betrug 17%. Patienten mit weniger als 17% Lymphozyten hatten einen signifikant schnelleren Progress ihrer Erkrankung im Vergleich zu den Patienten mit mehr als 17% CD4-Lymphozyten. Diese ungünstigere Progression wurde auch bei Ausgangswerten der CD4-Zellzahlen von über 200 und sogar auch bei Ausgangszellzahlen von über 350/mm<sup>3</sup> beobachtet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass bei Patienten mit CD4-Zellzahlen über 200/mm<sup>3</sup> hinsichtlich des Beginns einer antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) auch die relativen Prozentzahlen der CD4-Zellen beachtet werden sollten. Offensichtlich ist ein Prozentsatz von <17% auch bei noch höheren absoluten CD4-Zellzahlen mit einer ungünstigen Prognose verbunden, so dass auch hier mit einer Behandlung begonnen werden sollte.

HULGAN, T. et al.  
J Infect Dis 2005; 192: 950 - 957

### Impfung gegen HIV ohne Erfolg

Weltweit infizieren sich täglich etwa 14.000 Menschen mit HIV-1. Aufklärungskampagnen zur Risikoreduzierung und diverse Maßnahmen im Gesundheitswesen haben bisher nicht zu einer Eindämmung der Pandemie geführt. Heute stehen preisgünstige Diagnostika zur Verfügung und zur Therapie sind etwa 20 Substanzen mit antiretroviraler Wirksamkeit im Handel. Aus verschiedenen Gründen hat auch dies in den am stärksten betroffenen Ländern nicht zu den gewünschten Erfolgen geführt. Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass die Erkrankung wahrscheinlich nur durch eine wirksame Impfung in ihrer Ausbreitung aufgehalten werden kann. Die Ergebnisse der ersten entsprechenden klinischen Studien finden daher weltweit großes Interesse. Die biochemische Zusammensetzung des Erregers ist seit Jahren bereits in vielen Details aufgeklärt und Oberflächenmoleküle wie das Glykoprotein gp120 erwiesen sich als wirksame Kandidaten für eine Vakzine. Unter der Kurzbezeichnung VAX004 wurde eine Placebo-kontrollierte Vakzinationsstudie durchgeführt, in die mehr als 5000 Freiwillige eingeschlossen wurden. Der Impfstoff enthielt jeweils 300 µg rekombinantes, monomeres Hüllprotein gp120 von zwei verschiedenen HIV-Stämmen.<sup>1,2</sup> Die Teilnehmer erhielten insgesamt sieben Injektionen über einen Zeitraum von 30 Monaten. Als primärer Endpunkt wurde die HIV-1 Serokonversion über 36 Monate ausgewertet. Die Impfung führte nicht zu einer signifi-

kanten Reduktion der Infektionsrate: sie lag in der Placebogruppe bei 7% im Vergleich zu 6,7% bei den Teilnehmern, die den Impfstoff erhalten hatten. Dieses negative Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als eine ausführliche Analyse der immunologischen Antwort zeigte, dass das verabreichte Protein zu einer ausgeprägten Synthese spezifischer Antikörper führte.<sup>3</sup> Möglicherweise besteht eine gewisse Schutzwirkung bei bestimmten Subgruppen der Teilnehmer. Eine nachträgliche, getrennte Auswertung der Probanden mit schwarzer Hautfarbe zeigte, dass sich in dem Beobachtungszeitraum 7,8% in der Placebogruppe infiziert hatten (9 von 116), im Gegensatz zu 2,6% der geimpften Personen (6 von 233). Ein ähnlicher Trend zeigte sich in der Gruppe von Teilnehmern mit hohem Infektionsrisiko (29% Placebogruppe vs. 20% Impfgruppe). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, zeigen aber interessante Trends auf und bieten neue Möglichkeiten für wissenschaftliche Hypothesen zur Optimierung der klinischen Studien und zur Frage der genetischen Grundlagen der immunologischen Reaktion auf die HIV-Infektion.

**ZUSAMMENFASSUNG: In einer Placebo-kontrollierten Studie mit mehr als 5000 Teilnehmern konnte kein protektiver Effekt eines spezifischen HIV-Impfstoffes nachgewiesen werden.**

1. NN (The rgp120 HIV Vaccine Study Group)  
J Inf Dis 2005; 191: 654 - 665
2. GRAHAM, B.S. und MASCOLA, J.R.  
J Inf Dis 2005; 191: 647 - 649
3. GILBERT, P.B. et al.  
J Inf Dis 2005; 191: 666 - 677

### Ungeeignete Dreierkombination zur antiretroviralen Therapie führt zu Studienabbruch

In der antiretroviralen Therapie wurden in den vergangenen Jahren vermehrt Kombinationen angewandt, die nur ein- oder zweimal täglich genommen werden müssen. Durch die Reduktion der Einnahmehäufigkeit kann mit einer verbesserten Compliance gerechnet werden. Verschiedene Hersteller haben fixe Kombinationspräparate entwickelt, die mehrere Wirkstoffe pro Tablette enthalten und dadurch die Einnahme der Medikation zum Teil erheblich vereinfachen. Ein derartiges Präparat ist zum Beispiel KIVEXA, das pro Filmtablette 600 mg Abacavir (ZIAGEN) und 300 mg Lamivudin (EPIVIR) enthält. Um eine optimale weitere Substanz für eine Dreierkombination zu ermitteln, wurde eine klinische Studie durchgeführt, in der die KIVEXA-Wirkstoffe entweder mit dem Nukleotidderivat Tenofovir (VIREAD) oder mit Efavirenz (SUSTIVA), einem nicht-nukleosidischen Hemmstoff der reversen Transkriptase, kombiniert wurde. Mehr als 300 zuvor unbehandelte Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.<sup>1</sup> Während die Wirksamkeit der Dreierkombination

unter Einschluss von Efavirenz bereits früher in einer anderen klinischen Studie untersucht worden war,<sup>2</sup> lagen bisher keine Daten über die Effektivität der Kombination mit Tenofovir vor. Aufgrund der hohen antiviralen Potenz aller drei Kombinationspartner und der Tatsache, dass sich bei in vitro-Versuchen keine Hinweise auf mögliche Antagonismen gezeigt hatten, wurde von den Studienleitern eine gute therapeutische Wirkung erwartet. Überraschenderweise zeigte sich dann aber eine hohe Versagerquote in der Kombination mit Tenofovir. Bei jedem zweiten Patienten (49%) sprach die Behandlung nicht an, was durch die virologischen Untersuchungen objektiviert wurde. Die Versagerquote in der Vergleichsgruppe mit Efavirenz lag bei 5%. Als Konsequenz des überraschenden Resultats dieser ungeplanten Zwischenauswertung wurde die Behandlung der Patienten in diesem Studienarm umgestellt. Ärzte wurden vom Hersteller umgehend informiert, eine ausführliche Publikation der Daten erfolgte Ende 2005.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Kombination der drei Substanzen Lamivudin und Abacavir (in Kombination: KIVEXA) plus Tenofovir (VIREAD) ist zur Behandlung der HIV-Infektion nicht geeignet. Darüber hinaus unterstreicht diese Studie die Notwendigkeit, die jeweiligen Kombinationen von antiretroviralen Wirkstoffen nicht nur in vitro zu untersuchen, sondern ihre Eignung auch in klinischen Studien zu überprüfen.**

1. GALLANT, J. E. et al.  
J Infect Dis 2005; 192: 1921 - 1930
2. MOYLE, G.J. et al.  
J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 417-425

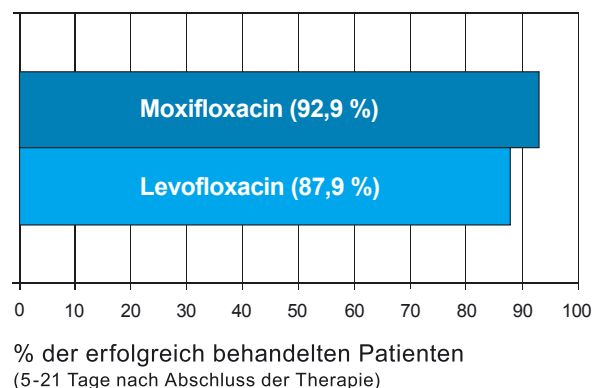
## Atemwegsinfektion

### Moxifloxacin versus Levofloxacin bei älteren Patienten mit Pneumonie

Die Pneumokokken-wirksamen Chinolone Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin

(AVALOX u.a.) haben sich in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie als wirksam erwiesen. In aktuellen Richtlinien werden diese beiden Präparate als gleichwertige Alternativen zu der Therapie mit einem  $\beta$ -Laktamantibiotikum in Kombination mit einem Makrolid empfohlen. Bisher liegen allerdings keine Studien vor, in denen die beiden Chinolone bei Patienten mit Pneumonie direkt miteinander verglichen wurden. In den USA wurde daher eine groß angelegte Doppelblindstudie bei fast 400 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 77 Jahren durchgeführt. Die Studie war von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA gefordert worden, um direkt vergleichende Daten über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Chinolone zu erstellen.

Jeweils die Hälfte der Patienten erhielt entweder Moxifloxacin (1 x tgl. 400 mg) oder Levofloxacin (1 x tgl. 500 mg) für 7 bis 14 Tage. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Dosierung von Levofloxacin auf 250 mg reduziert. Beide Präparate wurden für mindestens zwei Tage intravenös verabreicht, anschließend wurde bei entsprechendem klinischen Zustand des Patienten die Therapie mit Tabletten fortgesetzt. Bereits drei bis fünf Tage nach Beginn der Therapie zeigte sich ein Therapieerfolg bei 90% (Levofloxacin) bzw. 97,9% (Moxifloxacin) der Patienten ( $p = 0,01$ ). Die Heilungsraten fünf bis 21 Tage nach Abschluss der Therapie waren geringfügig niedriger. Der Unterschied war zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant (s. Abbildung). Auch eine detaillierte Auswertung unter Berücksichtigung des Lebensalters oder des Schweregrades der Pneumonie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Beide Chinolone waren etwa gleich gut verträglich. Die Behandlung wurde bei 7,7% (Moxifloxacin) bzw. 10,1% (Levofloxacin) der Patienten wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen. Am häufigsten waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit oder Diarrhö (5,6 bzw. 5,0% der Patienten). Eine *C. difficile*-Infektion trat bei sechs Patienten (3%) in der Levofloxacin-Gruppe und bei einem Patienten (0,5%) in der Moxifloxacin-Gruppe auf. Kardiologische Nebenwirkungen wurden bei 1% (Moxifloxacin) bzw. 3,5% (Levofloxacin) der Patienten beobachtet.





**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Doppelblindstudie erwiesen sich Moxifloxacin (AVALOX u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC) als gut wirksam bei älteren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Hinsichtlich der Verträglichkeit bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Präparaten.

ANZUETO, A. et al.  
Clin Infect Dis 2006; 42:73-81

### Resistenzentwicklung von Oseltamivir während einer Influenza A (H5N1) - Infektion

13 Patienten mit einer PCR-bestätigten Influenza A (H5N1) - Infektion wurden zwischen Januar 2004 und Februar 2005 in einem Spezialkrankenhaus in Ho-Chi-Minh-Stadt, Vietnam, behandelt. Sieben Infizierte wurden virologisch sehr sorgfältig analysiert mit Rachenabstrichen vor der antiviralen Behandlung und auch entsprechenden Abstrichen während der Therapie. Die sieben Patienten erhielten Oseltamivir (TAMIFLU) in der üblichen Dosierung von 2 x 75 mg täglich über fünf Tage. Bei vier Patienten konnte mittels der kontinuierlichen Rachenabstriche eine deutliche Verminderung der Viruszahl nachgewiesen werden, von ihnen überlebten alle. Bei zwei Patienten wurde am Tag fünf unverändert eine hohe Zahl an Influenzaviren nachgewiesen und beide Patienten verstarben. Bei zwei weiteren Patienten konnte eine Resistenzentwicklung gegenüber Oseltamivir beobachtet werden. Betroffene waren ein 13-jähriges Mädchen, das am vierten Tag der Oseltamivir-Behandlung eine Resistenzentwicklung des Virus aufwies, sowie eine 18-jährige Patientin, die ein resistentes Virus nach Beendigung der Oseltamivir-Behandlung entwickelte und am 20. Tag der Erkrankung verstarb. Mittels Sequenzanalyse wurde gezeigt, dass die Substitution einer Aminosäure in der Position 274 der Neuraminidase diese Resistenz gegenüber Oseltamivir auslöste.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Ursache für die beobachtete Resistenzentwicklung von Influenza A (H5N1)-Viren unter einer Oseltamivir (TAMIFLU)-Therapie ist nicht geklärt. Möglicherweise sollte die Dosierung des Oseltamivirs erhöht werden – insbesondere bei Kindern ohne Influenzaimmunität – oder auch eine verlängerte bzw. kombinierte Therapie mit anderen antiviralen Substanzen bedacht werden.

DE JONG, M. et al.  
N Engl J Med 2005; 353: 2667 - 2672

### Herdimmunität durch konjugierte Pneumokokkenvakzine

Die konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) wird in den USA seit dem Jahr 2000 sämtlichen neugeborenen Kindern

verabreicht und führt zu einer Verminderung nicht nur von invasiven Pneumokokkeninfektionen, sondern auch zu einer reduzierten nasopharyngealen Kolonisation mit den in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen. Dieses Phänomen bewirkte in den Jahren nach der Einführung auch einen sogenannten Herdeffekt, der schon mehrfach beschrieben wurde. Die Auswirkungen dieses Herdeffektes wurden mittels aktiver bakteriologischer Überwachungsmaßnahmen in acht nordamerikanischen Regionen in den Jahren 1998 bis 2003 bei älteren Menschen über 50 Jahre analysiert. Die Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfektionen verminderte sich signifikant von der Periode 1998 bis 1999 zu der Periode 2002 bis 2003 in allen untersuchten Altersgruppen. So fiel die Inzidenzrate bei der Altersgruppe 50 bis 64 Jahre um 17%, bei der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre um 29%, in der Altersgruppe 75 bis 84 Jahre um 35% und auch bei den ältesten untersuchten Amerikanern im Lebensalter über 85 fiel die Inzidenz um 28%. Dieser Abfall von invasiven Pneumokokkeninfektionen war allerdings begrenzt auf die sieben Serotypen, die in der konjugierten Vakzine enthalten sind. Die Häufigkeit von invasiven Infektionen mit Serotypen, die in der üblichen Polysaccharid-Vakzine (PNEUMOVAX u.a.) verfügbar sind, zeigte keine signifikante Veränderung. Auch bei Patienten mit invasiven Pneumokokkeninfektionen, die zusätzlich eine HIV-Infektion oder andere chronische Basiserkrankung aufwiesen, ergab sich kein Effekt der konjugierten Pneumokokken-Vakzine; es kam bei diesen Patienten zu einem signifikanten Anstieg von invasiven Infektionen während der Studienperiode.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Ergebnisse zeigen erneut den bedeutsamen Einfluss auf die Inzidenz von invasiven bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkeninfektionen bei Menschen über 50 Jahren durch die konsequente Impfung mit dem konjugierten Pneumokokken-Impfstoff im Kindesalter. Bei der Beurteilung der Kosten eines derartigen Impfstoffes sollten auch die erheblichen Einsparungen an Gesundheitskosten bei den Großeltern der zu impfenden Kinder berücksichtigt werden.

LEXAU, C.A. et al.  
JAMA 2005; 294: 2043 - 2051

## Gynäkologische Infektionen

### Optimierte Behandlung des tubo-ovariellen Abszesses

In den USA wird jährlich mit etwa 100.000 Hospitaleinweisungen wegen tubo-ovarieller Abszesse gerechnet. Die primäre Therapie besteht in der Gabe von Antibiotika, jedoch müssen zumeist 25% der Patientinnen wegen

unzureichendem therapeutischen Ergebnis operiert werden. Norwegische Autoren analysierten in einer retrospektiven Studie die Wirksamkeit einer transvaginalen Ultraschall-gesteuerten Aspiration zusammen mit einer antibiotischen Therapie bei dieser Infektion. Über eine Periode von 17 Jahren wurden 302 Frauen in dieser Studie behandelt und erhielten eine Kombination aus einem Breitspektrum-Antibiotikum und einer transvaginalen Aspiration. Die Frauen hatten zumeist die typischen Symptome dieser Erkrankung mit abdominellen Schmerzen im Unterbauch, deutlichen zervikalen oder Adnexe-bezogenen Schmerzen oder auch eine tastbare Abszessbildung bei der vaginalen Untersuchung sowie eine Körpertemperatur über 38°C. Bei 65% der Frauen war nur eine einmalige transvaginale Aspiration notwendig, bei den übrigen musste zwei- oder mehrfach aspiriert werden. Dieses therapeutische Vorgehen war bei 93% der Frauen erfolgreich. Bei 7% wurde ein chirurgischer Eingriff notwendig, vorwiegend wegen diagnostischer Unsicherheiten. Bei 62% der Frauen trat innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Aspiration ein fast vollständiger Schmerzrückgang auf und die Körpertemperatur normalisierte sich bei 77%. Wesentliche Komplikationen konnten mit diesem therapeutischen Vorgehen nicht beobachtet werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Kombination einer Antibiotikatherapie [zumeist ein Betalaktam-Antibiotikum zusammen mit einer anaerob-wirksamen Substanz wie z.B. Metronidazol (CLONT u.a.)] mit einer Ultraschall-gesteuerten Entlastungspunktion führte in der Mehrzahl der Erkrankungen an einem tubo-ovariellen Abszess zu einem guten Therapieergebnis. Damit konnte bei der großen Mehrzahl der Patientinnen ein chirurgischer Eingriff vermieden werden. Anzumerken ist allerdings, dass die Ergebnisse dieser Studie ausschließlich auf einer retrospektiven Analyse beruhen.

GJELLAND, K. et al.  
Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1323 - 1330

### Famciclovir bei Herpes genitalis

Ein rezidivierender Herpes genitalis wird zunehmend häufiger diagnostiziert. Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) galt lange Zeit als Standardtherapie bei dieser Erkrankung; dieses klassische Virustatikum ist jedoch nicht als optimal anzusehen, da es wegen der ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften mehrfach täglich genommen werden muss. Ein Fortschritt ist daher in der Anwendung von Präparaten mit besserer Bioverfügbarkeit zu sehen. In einer umfangreichen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Famciclovir (FAMVIR), einem Prodrug von Penciclovir (zur oralen Therapie nicht im Handel) in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo untersucht. Insgesamt wurden mehr als 300 Männer und

Frauen in die Studie eingeschlossen, bei denen die Symptomatik eines rezidivierenden Herpes genitalis seit weniger als 6,5 Stunden bestand. Frauen im gebärfähigen Alter nahmen nicht an der Studie teil. Das Medikament wurde zweimal täglich in einer Dosierung von 125 oder 250 oder 500 mg fünf Tage lang eingenommen. Das Virustatikum erwies sich in allen Dosierungen als signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der folgenden Endpunkte: Dauer der Virusfreisetzung, vollständige Abheilung der Läsionen, sowie Rückgang der Symptome wie Juckreiz und Schmerzen. Der Medianwert für die Zeitdauer bis zur Abheilung aller Läsionen lag in der Placebogruppe bei fünf Tagen. Dieser Zeitraum wurde durch die Behandlung mit Famciclovir (250 mg) auf vier Tage reduziert. Die Verträglichkeit des Medikaments war gut. Nur bei einem Patienten, der mit dem Medikament in einer Dosierung von 250 mg behandelt worden war, musste die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit abgebrochen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn führt die Behandlung mit Famciclovir (FAMVIR) zu einer signifikanten Verkürzung der Symptomatik eines Herpes genitalis.**

SACKS, S. L. et al.  
Clin Infect Dis 2005; 41:1097 - 11

### Therapie der Frühsyphilis

Seit mehr als 50 Jahren stellt die Injektion von Depotpenicillinen, wie zum Beispiel Benzathin-Penicillin G (PENDYSIN u.a.), die Standardtherapie der Lues im frühen Stadium dar. Zu den bekannten Nachteilen dieser Behandlung gehört die Notwendigkeit der intramuskulären Gabe, die vor allem in Entwicklungsländern manchmal schwierig durchzuführen ist, da ärztliches Personal nicht immer zur Verfügung steht. Zu den möglichen Alternativen, zum Beispiel bei Patienten mit Penicillinallergie oder wenn eine intramuskuläre Gabe nicht möglich ist, zählen die oral wirksamen Antibiotika Doxycyclin (diverse Warenzeichen) und Azithromycin (ZITHROMAX). Erste Erfahrungen mit dem lang wirksamen Azithromycin zeigten, dass die Substanz bereits nach Einnahme einer Einzeldosis von 2,0g wirksam ist. Die Ergebnisse einer umfangreichen randomisierten Studie, in der Penicillin und Azithromycin bei insgesamt 328 Personen verglichen wurden, zeigten, dass beide Regime gleichermaßen erfolgreich sind.<sup>1</sup> Die Studie wurde in Tansania (Afrika) durchgeführt, die Mehrheit der Teilnehmer war weiblich, etwa jeder zweite Patient war HIV-positiv. Die Heilungsraten lagen bei Abschluss der Behandlung etwa bei 95 %, nach sechs Monaten wurde eine Heilungsrate von 85,5 % für Azithromycin und von 81,5 % für Penicillin errechnet. Das wichtigste Problem im Zusammenhang mit der Umsetzung des Studienergebnisses ist die Frage der möglichen

Resistenzentwicklung, die ausführlich in einem Herausgeberkommentar zu der Studie diskutiert wird.<sup>2</sup> Resistenz von *T. pallidum* gegen Makrolide wurde bereits 1988 beschrieben. Eine Punktmutation in der ribosomalen RNA des Erregers konnte als Ursache für die fehlende Empfindlichkeit nachgewiesen werden. Derzeit ist nicht klar, nach welchen Prinzipien die Ausbreitung der Resistenz erfolgt. Es ist in diesem Zusammenhang jedoch bemerkenswert, dass bei homosexuellen Männern mit Frühsyphilis aus San Franzisko (USA) diese Mutation bei 56 % der Erreger im Jahr 2004 nachgewiesen werden konnte. Vier Jahre zuvor war sie in dieser Gruppe noch nicht nachweisbar gewesen.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine oral verabreichte Einzeldosis von 2,0g Azithromycin (ZITHROMAX) ist bei Frühsyphilis ebenso wirksam, wie die intramuskuläre Behandlung mit einem Depotpenicillin. Unklar ist jedoch, ob und wie**

**rasch sich eine Resistenz ausbreiten würde, wenn Azithromycin vermehrt bei dieser Indikation eingesetzt würde. Die Daten aus San Franzisko sprechen gegen einen breiten Einsatz der Substanz bei dieser Indikation.**

1. RIEDNER, G. et al.  
N Engl J Med 2005; 353: 1236 - 1244
2. HOLMES, K. K.  
N Engl J Med 2005; 353: 1291 - 1293
3. MITCHELL, S. J.  
Clin Inf Dis 2006; 42: 337 - 345

## Letzte Meldung

*There are three actions of a drug – the one you want, the one you don't want, and the one you don't know about.*

Drachman; Zitat nach Dinnendahl, V., 2005

## 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. Jahresbezugpreise 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](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!