

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2010 - 31. Jahrg.

Übersicht

Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen

Die amerikanische Gesellschaft für Infektiologie (IDSA) hat neue Leitlinien zur Diagnose, Prävention und Therapie von Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen publiziert.¹

Katheter-assoziierte Infektionen werden definiert als eine Infektion bei einem Patienten, dessen Harnwege innerhalb der letzten 48 Stunden katheterisiert wurden. Harnwegsinfektionen sind gekennzeichnet durch eine signifikante Bakteriurie bei Patienten mit Symptomen oder Befunden, die auf einen Ursprung in den Harnwegen hinweisen (UTI). Eine asymptomatische Bakteriurie (ASB) wird angenommen bei einer signifikanten Bakteriurie ohne Symptome oder Befunde einer manifesten Harnwegsinfektion.

Die Katheter-assoziierte Bakteriurie stellt die häufigste Infektion im Gesundheitswesen weltweit dar. Bis zu 40% der Hospital-erworbenen Infektionen betreffen diese Lokalisation und die große Mehrzahl nosokomialer Bakteriurien bei 900.000 Patienten in den USA sind auf eine Katheterisierung zurückzuführen. Zwischen 15% und 25% aller Patienten in allgemeinen Krankenhäusern werden zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Aufenthaltes katheterisiert und die Anzahl dieser Eingriffe nimmt offensichtlich zu. In Pflegeheimen wird von 5-10% der Patienten mit einem Dauerkatheter ausgegangen. Die Mehrzahl dieser Patienten mit einem Dauerkatheter ist bakteriurisch. Allerdings entwickeln nur etwa ein Viertel der Patienten mit einer Katheter-assoziierten Bakteriurie Symptome einer Harnwegsinfektion. Auf der anderen Seite leiten sich etwa 15% aller nosokomialen Bakteriämien von vorangegangenen Infektionen der Harnwege ab; die Bakteriurie ist der häufigste Ausgangspunkt für gram-negative Bakteriämien bei hospitalisierten Patienten. Komplikationen einer Dauerkatheterisierung (mehr als 30 Tage) umfassen neben der praktisch immer vorhandenen

Inhalt

3/2010

Übersicht

– Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen Seite 21-22

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (39)

– Mycobacterium tuberculosis Komplex Seite 23

Neueinführung

– Aztreonam-Lysin zur Inhalation Seite 22-24

Pharmakodynamik

– Zeit- und konzentrationsabhängige antibakterielle Wirkung Seite 24-25

Intensivmedizin

– Schwere Pneumonie: Kombination mit Makroliden? Seite 26

– Procalcitonin vermindert Antibiotikagebrauch Seite 26

– Sepsis-Erreger in Deutschland – wie behandeln? Seite 26-27

– SDD und Resistenzentwicklung Seite 27

Interaktionen

– Rifampicin und Linezolid Seite 27-28

– Rifampicin und Posaconazol Seite 28

Niereninsuffizienz

– Aciclovir bei eingeschränkter Nierenfunktion Seite 28

Nebenwirkungen

– Allergie auf Antibiotika bei Mukoviszidose Seite 28-29

– Kontaktdermatitis durch Retapamulin Seite 29

– Eosinophile Pneumonitis durch Daptomycin Seite 29-30

Antibiotika-Politik

– 10 x 20 Initiative der IDSA Seite 30

Bakteriurie Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Bakteriämien, häufige Fieberepisoden, Katheterobstruktionen, Nieren- und Harnblasensteinbildungen, lokale urogenitale Infektionen, Inkontinenz und Harnblasentumoren.

Die Diagnose einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion wird mit entsprechenden Symptomen und Befunden bei einer signifikanten Keimzahl von $\geq 10^3$ pro ml Urin mit mindestens einer bakteriellen Spezies in einem Katheter-Urin oder in

einem Mittelstrahlurin gestellt. Die Katheter-assoziierte asymptomatische Bakteriurie ist definiert mit einer Keimzahl von $\geq 10^5$ pro ml Urin von mindestens einer bakteriellen Spezies bei Patienten ohne Infektionssymptome. Harnsedimentbefunde wie eine deutliche Leukozyturie oder Pyurie sind nicht diagnostisch verwertbar und können auch nicht zwischen einer Harnwegsinfektion oder asymptomatischen Bakteriurie differenzieren; sie stellen daher keine Indikation für eine antimikrobielle Behandlung dar.

Wegen der hohen Inzidenz von Katheter-assoziierten Infektionen sollten Katheter nur bei klaren Indikationen gelegt werden. Krankenhäuser und Institutionen sollten eine Liste der sinnvollen Indikationen vorhalten und ihr Personal entsprechend ausbilden. Bei postoperativen Patienten sollten tragbare Geräte (z.B. Ultraschallgeräte) vorhanden sein, um die Harnblase bezüglich ihres Füllungsstatus beurteilen zu können. Wichtig ist es, jeden Katheter so früh wie möglich zu entfernen. Entsprechende Erinnerungssysteme sollten auf den jeweiligen Stationen verfügbar sein. Alternativen zu Kurzzeit- oder Langzeitkatheterisierungen stellen Kondomableitungen dar sowie suprapubische Anlagen von Harnblasenkathetern. Auch die intermittierende Katheterisierung kann als eine Alternative insbesondere bei Kurzzeitkathetern erwogen werden. Die Datenlage ist allerdings nicht eindeutig bezüglich des Vorteils einer suprapubischen Katheteranlage im Vergleich zur urethralen Dauerkatheterisierung; die gleiche Aussage gilt auch für die intermittierende Katheterisierung im Vergleich zur suprapubischen Katheteranlage.

Aseptische Techniken und sterile Katheter sind Voraussetzung für die Anlage eines Urethalkatheters. Geschlossene Drainagesysteme reduzieren sowohl Bakteriurien als auch Infektionen; der Drainagebeutel und die Verbindungsstücke zwischen dem Katheter und der Drainageableitung sollten immer unterhalb der Position der Harnblase angeordnet werden. Bei Kurzzeitkatheterisierungen sind Katheter mit antimikrobiellen Beschichtungen (Silber oder Antibiotika) von Vorteil, da sie die Katheter-assoziierte Bakteriurie vermindern bzw. auf einen späteren Zeitpunkt verschieben. Diese Katheter können aber offensichtlich nicht die Inzidenz von Harnwegsinfektionen reduzieren.

Eine Prophylaxe mit systemischen Antibiotika wird nicht empfohlen, weder bei Kurzzeit- noch bei Langzeitkatheterisierungen. Dies gilt auch für die Prophylaxe mit Methenaminsalzen oder Cranberry-Produkten. Weder die tägliche Reinigung des Urethraausgangs mit Desinfizienzien, Seifen oder Cremes noch Katheterspülungen mit antimikrobiellen Substanzen oder physiologischer Kochsalzlösung sollten routinemäßig durchgeführt werden, da sie die Inzidenz von Bakteriurien bzw. Infektionen nicht vermindern können. Ausnahmen hiervon können ausgewählte Patienten sein, die urologischen Eingriffen mit Kurzzeitkatheterisierung unterzogen werden. Die routinemäßige Zugabe von antimikrobiellen Substanzen oder auch Antiseptika zu den Drainagebeuteln bei katheterisierten Patienten hat ebenfalls keine prophylaktische Wirkung. Ein routinemäßiger Katheter-

wechsel (z.B. alle zwei bis vier Wochen) bei Patienten mit Langzeitkathetern kann aufgrund der unzureichenden Datenlage ebenfalls nicht empfohlen werden.

Ein mikrobiologisches Screening hinsichtlich einer Bakteriurie wird grundsätzlich nicht empfohlen, gleichfalls auch nicht die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie, da beide Maßnahmen die Manifestation eines Harnwegsinfektes weder bei Kurzzeit- noch bei Langzeitkatheterisierung verhindern können. Ausnahmen von dieser Empfehlung sind schwangere Frauen und Patienten nach urologischen Eingriffen mit sichtbaren Schleimhautblutungen.

Ein mikrobiologisches Screening hinsichtlich einer Bakteriurie nach Entfernung des Katheters wird nicht empfohlen; Ausnahme hiervon sind Frauen mit persistierender Bakteriurie über mehr als zwei Tage nach Kurzzeitkatheterisierung, da hier eine antibiotische Therapie das Risiko einer späteren Harnwegsinfektion offensichtlich reduziert.

Therapie der manifesten Infektion

Vor Einleitung der antibiotischen Therapie sollte unbedingt Urin zur mikrobiologischen Kultur gewonnen werden, da bei Katheter-assoziierten Infektionen ein breites Spektrum an Erregern mit häufig auch problematischer Resistenzsituation zu berücksichtigen ist. Liegt ein Harnblasenkatheter länger als zwei Wochen und es bestehen die Symptome eines Harnwegsinfektes, sollte der Katheter gewechselt werden und aus dem neuen Katheter vor Einleitung der Therapie Urin zur Kultur abgenommen werden. Kann der Katheter gänzlich entfernt werden, sollte ebenfalls vor Beginn der Antibiotikagabe ein Mittelstrahlurin zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden.

Hinsichtlich der Dauer der antibiotischen Therapie werden sieben Tage dann als ausreichend angesehen, wenn es zu einer schnellen Beseitigung der Infektionssymptome kommt. Bei Patienten mit einer verzögerten Rückbildung ihrer Symptomatik wird eine längere Therapie über zehn bis 14 Tage empfohlen. Diese Empfehlungen gelten sowohl für die weiterhin katheterisierten Patienten wie auch für diejenigen, bei denen der Katheter entfernt werden konnte. Bei Patienten mit einer mäßig ausgeprägten Symptomatik im Rahmen ihrer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion erwies sich Levofloxacin (TAVANIC) in einer Dosis von 750 mg täglich über fünf Tage mikrobiologisch wirksamer als Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in einer Dosierung von zweimal 500 mg täglich.²

Bei Frauen unter 65 Jahren, die eine Katheter-assoziierte UTI entwickelt haben und bei

denen der Katheter entfernt werden kann, scheint eine dreitägige antimikrobielle Therapie ausreichend zu sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der erfolgreichste Weg, Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen zu vermeiden, ist eine strikte restriktive Politik bezüglich der Indikationen für Harnblasenkatheterisierungen. Krankenhäuser und Pflegeheime sollten ihren Mitarbeitern dementsprechend klare Indikationslisten an die Hand geben, eine ständige gute Ausbildung auf diesem Gebiet gewährleisten und auch strenge Richtlinien hinsichtlich der Entfernung von Harnblasenkathetern formulieren. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika in jeder Form zur Verhinderung einer Bakteriurie oder eines Harnwegsinfektes ist nicht wirksam und sollte unterlassen werden. Bei entsprechenden typischen Symptomen und Befunden einer Harnwegsinfektion mit hohen Keimzahlen sollte umgehend vor Einleitung der antibiotischen Therapie Urin zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden. Die gezielte antibiotische Therapie sollte möglichst nicht länger als sieben Tage erfolgen, um Resistenzentwicklungen vorzubeugen.

1. HOOTON, T.M. et al.
Clin Infect Dis 2010; 50: 625 - 663

2. PETERSON, J. et al.
Urology 2008; 71: 17 - 22

Neueinführung

Aztreonam-Lysin zur Inhalation bei Patienten mit Mukoviszidose

Die Mukoviszidose oder „zystische Fibrose“ ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die mit einer Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance der Lunge einhergeht. Als Folge der Dysfunktion der submukösen Drüsen ist die Immunabwehr gestört und es entwickelt sich eine chronische Infektion der Atemwege, die schließlich zu einer irreversiblen Schädigung der Lunge führt. Bei bis zu 80% der Patienten lässt sich *Pseudomonas aeruginosa* in den pulmonalen Sekreten nachweisen. Die Kolonisation der Atemwege mit diesem Erreger resultiert in einer verstärkten entzündlichen Reaktion, einer beschleunigten Reduktion der Lungenfunktion und einer früheren Sterblichkeit. Eine antibiotische Therapie führt bei den meisten Patienten zu einer Beseitigung bzw. deutlichen Reduktion des Erregers. Um eine systemische Behandlung zu vermeiden, wurden verschiedene Antibiotika in den vergangenen Jahren auch inhalativ verabreicht. Dies erfolgt mit den meisten

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (39)

Mycobacterium tuberculosis Komplex (MTB-Komplex)

Taxonomie, Morphologie und Kultur: Die Gattung *Mycobacterium* umfasst eine Vielzahl von Arten einschließlich Arten aus dem MTB-Komplex (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* „*Bacillus Calmette Guerin*“, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*). Der Zellwandaufbau entspricht dem grampositiver Bakterien, jedoch mit einem zusätzlichen hohen Lipidanteil mit charakteristischen Mykolsäuren. Der Begriff „säurefest“ beruht darauf, dass sich gefärbte Zellen mittels eines Gemischs aus Säure und Alkohol nicht entfärben lassen. Zur Kultur von Mykobakterien sind besondere Medien erforderlich.

Pathogenese, Krankheitsbild: Meist handelt es sich um eine aerogene Infektion, die Erreger gelangen über die oberen Atemwege in die Lungen; die Inkubationszeit beträgt sechs bis acht Wochen (positiver Tuberkulin-Hauttest), aber auch länger. Etwa fünf bis zehn Prozent der Infizierten entwickeln eine Infektionskrankheit. Die Erkrankung manifestiert sich bei der Mehrzahl der Patienten als Lungentuberkulose (Primärkomplex), es können aber auch alle anderen Organe (meist sekundär) einschließlich des ZNS befallen werden. Bedingt durch die Aufnahme von Milchprodukten ist bei Erkrankungen durch *M. bovis* primär der Darm befallen. Der Beginn einer Lungentuberkulose ist uncharakteristisch, meist geprägt durch einen chronischen Husten, selten blutig tingiert. Hinzu kommen Gewichtsabnahme, Müdigkeit, leichtes Fieber, Nachtschweiß und andere Symptome. Gelegentlich fallen vergrößerte Lymphknoten im Halsbereich auf. Im Rahmen einer Immunsuppression (Alkoholabusus, HIV, immunsuppressive Therapie) kann es zu einer Generalisierung mit Absiedlung der Erreger in weitere Organe einschließlich ZNS kommen; der fulminante Verlauf mit hoher Letalität wird als Landouzy-Sepsis bezeichnet.

Bei einer progressiven Erkrankung zerfallen die Lungenherde käsig, es entstehen Kavernen mit Zerstörung von Lungengewebe. Betroffen sind hier besonders abwehrgeschwächte Patienten, z.B. Alkoholiker oder Patienten in höherem Alter. Wichtig ist die endogene Reaktivierung persistierender Erreger; in Ländern mit hoher Inzidenz auch eine exogene Reinfektion.

Diagnostik: Um eine nicht manifeste Infektion zu diagnostizieren, wird klassischerweise der *Tuberkulin-Hauttest* (Mendel-Mantoux-Methode) eingesetzt. Die Interpretation des Testes ist in Einzelfällen schwierig, da falsch positive (z.B. Kreuzreaktion mit anderen Mykobakterienarten) und falsch negative (z.B. bei Immunsuppression) Ergebnisse möglich sind. Der Tuberkulin-Hauttest kann durch einen *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA) in Abhängigkeit vom Assay mit einer Spezifität von 70 bzw. 90%¹ ergänzt werden, bei dem die Freisetzung von Interferon- γ unter dem Einfluss von spezifischem Antigen gemessen wird. Ein positiver Test alleine beweist jedoch keine Erkrankung, eine Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Tuberkulose ist ebenfalls nicht möglich! Nach wie vor sind *bildgebende Verfahren* zur Diagnose sowie zur Verlaufsbeobachtung unentbehrlich. **Mikroskopie:** Der Nachweis säurefester Stäbchen in Materialien des Respirationstraktes ist Hinweis auf eine bestehende Infektiosität, zu beachten ist jedoch, dass auch andere (apathogene) Mykobakterienarten sowie tote Bakterienzellen zu einem positiven Ergebnis führen können. **Kultur:** Untersuchungsmaterialien sind in erster Linie respiratorische

Sekrete, Magensaft, Gewebe, Pleuraflüssigkeit, Liquor oder Urin. Eingesetzt werden feste und flüssige Spezialmedien mit einer Brutzeit von wenigstens sechs Wochen. Eine Untersuchung auf Mykobakterien ist immer explizit anzufordern. **Nukleinsäureamplifikationsmethoden:** Nachweis von DNA bzw. RNA lebender und toter Zellen mit einer Sensitivität zwischen 80 und 90%, eine Unterscheidung zwischen *M. tuberculosis*-Komplex und anderen Mykobakterien ist möglich. Die Indikation besteht immer zusätzlich zur Kultur - besonders bei schweren Krankheitsbildern, bei Immunsuppression und bei Kleinkindern.

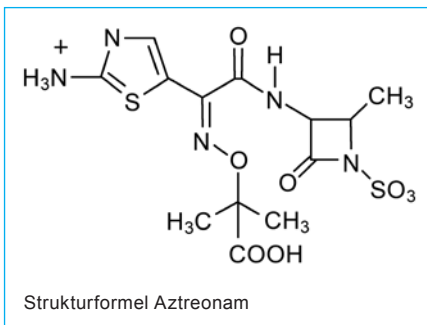
Prävention, Therapie, Meldepflicht: Zur Prävention einer Infektion weiterer Personen sind ein rascher Therapiebeginn sowie eine Isolierung infektiöser Personen unumgänglich. Bewährt hat sich die DOTS-Strategie (directly observed treatment, short course), d.h. die sechs-monatige kontrollierte Kombinationstherapie. Zusätzlich ist eine aktive Fallsuche bei Kontaktpersonen, bei Herkunft aus einem Land mit hoher Prävalenz oder bei Risikopopulationen (Gefangene, Obdachlose etc.) wesentlich. Im Krankenhaus ist eine Isolation der Patienten notwendig, deren Dauer vom Therapieerfolg abhängt. Wichtige weitere Hinweise zu Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen finden sich im Merkblatt Tuberkulose des RKI.² Eine Therapie muss individuell durchgeführt werden, als Standard gilt heute unabhängig vom Infektionsort die Kombination von Isoniazid (ISOZID u.a.), Rifampicin (EREMFAT u.a.), Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) plus Ethambutol (EMB-FATOL u.a.) oder Streptomycin (STREPTO-FATOL u.a.) in den ersten zwei Monaten, gefolgt von INH plus RMP über weitere vier Monate. Bei voller Sensitivität des Stammes sowie im Kindesalter kann auch eine Dreifachtherapie (INH, RMP, PZA) ausreichend sein. Zur Therapie von Patienten mit resistenten Isolatens steht eine Reihe von weiteren Medikamenten, z.B. Fluorchinolone wie Moxifloxacin (AVALOX),³ sowie injizierbare Substanzen wie Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS), Kanamycin oder Capreomycin (beide in Deutschland nicht im Handel) zur Verfügung, auch hier ist ein individuelles Regime notwendig. Extrem resistente Tuberkulosestämme (XDR-Tb) sind resistent gegen INH und RMP sowie zusätzlich gegen ein Fluorchinolon plus gegen eine der injizierbaren Substanzen.⁴ Meldepflicht besteht nach §6 IfSG (Erkrankung, Tod) sowie §7 (Nachweis säurefester Stäbchen, Erregernachweis, Empfindlichkeitsbestimmung), zu beachten ist ferner §34 (Beschäftigung in Gemeinschaftseinrichtungen).

1. LALVANI, A; PAREEK, M.
Enferm Infect Microbiol Clin 2009;
doi:10.1016/j.eimc.2009.05.012
2. NN. Ratgeber Infektionskrankheiten,
Robert Koch Institut, Merkblatt Tuberkulose.
Stand 2009. www.rki.de
3. CODECASA, L.R. et al.
Respir Med 2006; 100: 1566 -1572
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Wkly Epidemiol Rec 2006; 81: 430 - 432

Substanzen im Sinne eines „off label“-Gebrauchs; das Aminoglykosid Tobramycin (TOBI) ist die bisher einzige Substanz, die für diese Anwendung zugelassen ist.¹ Es ist daher zu begrüßen, dass mit Aztreonam-Lysin (CAYSTON) ein zweites Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffklasse bei dieser Indikation klinisch geprüft wurde und seit einigen Monaten im Handel ist. Aztreo-

nam (AZACTAM) ist als einziges Monobactam-Antibiotikum seit etwa 25 Jahren zur intravenösen Behandlung erhältlich. In dieser Zubereitung ist Arginin enthalten, das bei inhalativer Anwendung zu inflammatorischen Reaktionen führen kann, daher musste eine neue Formulierung mit der Aminosäure Lysin entwickelt werden, die lokal besser verträglich ist. Die dreimal täglich

inhalativ verabreichte Dosis ist mit 75 mg deutlich niedriger als die übliche intravenös verabreichte Dosierung von 500 mg.²



Antibakterielle Wirkung

Aztreonam wirkt wie andere β -Laktamantibiotika durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese bakterizid. Zum Spektrum gehören gramnegative aerobe Bakterien, einschließlich *P. aeruginosa*. Die im Rahmen der klinischen Prüfung vorgenommenen mikrobiologischen Untersuchungen zeigten sehr variable minimale Hemmkonzentrationen von Aztreonam gegen *P. aeruginosa* (<1 $\mu\text{g/ml}$ bis > 2048 $\mu\text{g/ml}$) mit einer MHK_{90} von 32 - 64 $\mu\text{g/ml}$ in den beiden Patientengruppen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Testung der Tobramycin-Aktivität erhalten (MHK_{90} : 32 bis 256 $\mu\text{g/ml}$).³

Klinische Prüfung

Das Präparat wurde in zwei Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien bei überwiegend erwachsenen Mukoviszidose-Patienten klinisch geprüft.^{3,4} Die erste Studie wurde an insgesamt 56 spezialisierten Zentren in den USA durchgeführt. Im Anschluss an eine vierwöchige inhalative Behandlung mit Tobramycin wurde den Patienten über 28 Tage entweder eine Placebozubereitung verabreicht oder sie erhielten Aztreonam zwei- oder dreimal täglich. Die Dauermedikation wurde beibehalten. Die Mehrheit der Patienten wurde zum Beispiel mit β -Sympathomimetika zur Bronchodilatation, sowie mit Glukokortikoiden inhalativ und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oral behandelt. Da die Wirkung nicht davon abhängig war, ob das Antibiotikum zwei- oder dreimal täglich gegeben wurde, kamen die zusammengefassten Daten aus beiden Gruppen von insgesamt 135 Teilnehmern zur Auswertung. Im Vergleich zu den 76 Patienten der Placebogruppe zeigte sich dabei eine statistisch signifikante Besserung der Lungenfunktion in der Verumgruppe. Die Zeitdauer bis zu einer notwendigen erneuten Antibiotikabehandlung war von 71 Tagen auf 92 Tage verlängert.³

In der zweiten Studie wurde das Antibiotikum dreimal täglich für 28 Tage an 80 Patienten verabreicht, 84 Patienten erhielten

Placebo.⁴ Im Gegensatz zu der ersten Studie erhielt keiner dieser Patienten Azithromycin, nur 15 Patienten (9,1%) waren zwischen 6 und 12 Jahre alt. Alle Teilnehmer wurden nach Abschluss der Behandlung noch zwei Wochen beobachtet. Die MHK_{90} -Werte von Aztreonam gegen *P. aeruginosa* lagen in den beiden Gruppen zu Beginn der Therapie bei 64 $\mu\text{g/ml}$ (Placebo) und 128 $\mu\text{g/ml}$ (Aztreonam). Die Konzentrationen von Aztreonam im Sputum wurden während der Studie mehrfach, jeweils zehn Minuten nach Abschluss der Inhalation, gemessen. Die Konzentrationen waren sehr variabel, die Medianwerte lagen zwischen 451 und 677 $\mu\text{g/g}$ Sputum. Im Plasma waren eine Stunde nach der Behandlung dagegen nur sehr geringe Konzentrationen von etwa 0,6 $\mu\text{g/ml}$ messbar. Die klinische Wirksamkeit wurde anhand einer Punkteskala (CFQ-R= cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory symptom scale) beurteilt. Dabei zeigte sich eine signifikant bessere Wirksamkeit des Antibiotikums im Vergleich zu Placebo, die durch die Unterschiede in den FEV_1 -Werten und die mikrobiologische Untersuchung bestätigt wurde. Allerdings waren die Verbesserungen innerhalb der zweiwöchigen Nachbeobachtung fast vollständig reversibel. In der Placebogruppe wurden 14% der Teilnehmer im Verlauf der Studie zur Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen, im Vergleich zu 5% der Patienten, die das β -Laktamantibiotikum inhalativ erhalten hatten. Der Unterschied war jedoch nach üblichen Kriterien nicht statistisch signifikant ($p=0,06$). Ein „produktiver Husten“ wurde von zehn Patienten in der Verumgruppe angegeben, in der Placebogruppe waren es mit 21 Patienten etwa doppelt so viele. Die Verträglichkeit des Medikamentes war in beiden Studien gut.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Aztreonam-Lysin (CAYSTON) steht eine neu entwickelte Zubereitungsform des Monobactamantibiotikums zur Inhalation zur Verfügung, das bei Patienten mit Mukoviszidose angewandt werden kann. Neben Tobramycin (TOBI) ist damit eine Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse verfügbar. In zwei Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien konnte eine Überlegenheit des Antibiotikums gezeigt werden, die allerdings nur zu einer zeitlich begrenzten Besserung führte. Mehrere Aspekte bedürfen einer weiteren Abklärung in klinischen Studien. So ist die Frage nach dem Nutzen bei Kindern nicht geklärt, da bisher die Mehrzahl der Behandelten über 18 Jahre alt war. Ebenso offen sind die Fragen nach Wirksamkeit und Verträglichkeit bei längerfristiger Therapie, sowie ein direkter Vergleich der beiden Antibiotika Tobramycin und Aztreonam, die für diese Indikation zugelassen sind.

1. MOGAYZEL, P.J. und FLUME, P.A.
Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 539 - 544
2. O'SULLIVAN, B.P. et al.
Nature Rev Drug Disc 2010; 9: 357 - 358
3. McCOY, K.S. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2008;
178: 921 - 928
4. RETSCH-BOGART, G.Z. et al.
Chest 2009; 135: 1223 - 1232

Hinweise auf unsere Internetseite www.zct-berlin.de:

Eine ausführliche Beschreibung des Monobactams Aztreonam (AZAC-TAM) zur intravenösen Therapie steht auf der Internetseite der ZCT unter der Rubrik "Neueinführungen" zur Verfügung. Die Eigenschaften von *Pseudomonas aeruginosa* können unter „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“ abgerufen werden.

Pharmakodynamik

Zeit- und konzentrationsabhängige Wirkung von Antibiotika

Informationen über die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes stellen die Basis für jede Arzneimitteltherapie dar – dies gilt auch für die Behandlung mit Antinfektiva. Die antimikrobielle Wirkung *in vivo* beruht auf der Anwesenheit des Wirkstoffs am Ort der Infektion. Die entscheidende Zielgröße, die minimale Hemmkonzentration bzw. bakterizide Konzentration, kann mikrobiologisch bestimmt werden. Auch über die unter therapeutischen Bedingungen im Organismus des Patienten erzielbaren Konzentrationen liegen heute meist umfangreiche Informationen vor. Offen bleibt, wie differenziert pharmakokinetische und pharmakodynamische Informationen sein müssen und wieweit sich durch exaktere pharmakologische Daten das Therapieergebnis verbessern lässt. Traditionell werden zum Beispiel die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) jenen Konzentrationen gegenübergestellt, die *in vivo* unter therapeutischen Bedingungen erreicht werden. Aus pragmatischen Gründen wird dabei oft die Konzentration der Antibiotika im Blut bzw. Blutplasma gewählt. Entscheidend für eine erfolgreiche antiinfektive Therapie ist jedoch die Konzentration am Infektionsort, wobei zahlreiche lokale Faktoren eine Rolle spielen können, durch welche die antimikrobielle Aktivität eines Wirkstoffs erhöht oder reduziert wird (Immunabwehr, pH-Wert, Proteine und an-

Einteilung der gebräuchlichen Antibiotika nach der Art ihrer antibakteriellen Wirkung (zeitabhängig vs. konzentrationsabhängig) und der PK-PD-Parameter, die mit der Wirksamkeit korrelieren

Antibiotikum	Antibakterielle Wirkung (in vitro)	PK-PD-Parameter (Tierexperiment)	PK-PD-Parameter (klinische Daten)
Aminoglykoside	konzentrationsabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK C _{max} :MHK	
β-Laktamantibiotika			
Penicilline	zeitabhängig	T>MHK	T>MHK
Cephalosporine	zeitabhängig	T>MHK	T>MHK
Carbapeneme	zeitabhängig	T>MHK	T>MHK
Monobactame	zeitabhängig	T>MHK	T>MHK
Chinolone	konzentrationsabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK C _{max} :MHK	AUC ₀₋₂₄ :MHK
Clindamycin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Daptomycin	konzentrationsabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK C _{max} :MHK	
Linezolid	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	AUC ₀₋₂₄ :MHK
Makrolide / Ketolide			
Azithromycin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Clarithromycin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Telithromycin	konzentrationsabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	AUC ₀₋₂₄ :MHK
Metronidazol	konzentrationsabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK, C _{max} :MHK	
Tetrazykline / Glycylcycline			
Doxycyclin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Tigecyclin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Vancomycin	zeitabhängig	AUC ₀₋₂₄ :MHK	
Erläuterung der Abkürzungen:			
AUC ₀₋₂₄ :MHK,	das Verhältnis der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve über 24 h zur MHK;		
C _{max} :MHK,	das Verhältnis der maximalen Arzneimittelkonzentration zur MHK;		
T>MHK,	Zeitdauer, während der die Arzneimittelkonzentration oberhalb der MHK liegt		

dere). Bedenkt man diese zahlreichen Einflüsse, die in ihrer Komplexität nur andeutungsweise verstanden werden, so muss es eher erstaunen, dass die simple Gegenüberstellung von MHK-Werten und Plasmakonzentrationen oftmals die richtigen Hinweise auf die therapeutische Wirksamkeit gibt.

Infektiologen, Mikrobiologen und Pharmakologen haben seit Jahrzehnten versucht, die Interaktionen zwischen einer antibakteriell wirksamen Substanz und den Erregern am Infektionsort besser zu verstehen und damit die Kenntnis der theoretischen Grundlagen der Therapie zu verbessern. Dabei haben in den vergangenen Jahren vor allem die Aspekte des zeitlichen Verlaufs der antimikrobiellen Wirkung und der Konzentrationen am Infektionsort auf die antibakterielle Wirkung von Antibiotika – im Sinne einer integrierten pharmakodynamisch-pharmakokinetischen Bewertung – Interesse gefunden. Vor allem auf der Basis von Tierexperimenten konnten eindeutige Zusammenhänge aufgezeigt werden, die bei

einigen antibiotisch wirksamen Substanzen heute auch klinisch gut abgesichert sind (s. Tabelle).

So ist zum Beispiel die Konzentrations- und Zeitabhängigkeit einer antibakteriellen Wirkung sehr von der Art des Antibiotikums abhängig. Beispiele für je einen dieser Typen sind die β-Laktamantibiotika und die Aminoglykoside. Bei den β-Laktamantibiotika bewirkt bereits eine geringe Erhöhung der Konzentration eine deutliche Steigerung der antibakteriellen Wirkung *in vitro*. Der Bereich der Konzentrationen zwischen der minimal wirksamen und maximal wirksamen Konzentration ist relativ gering und eine Erhöhung der Konzentrationen über die Schwelle der maximalen Wirkung verbessert die antibakterielle Aktivität nicht mehr im Sinne einer rascheren Abtötung der Erreger. Im Gegensatz dazu ist die bakterizide Wirkung der Aminoglykoside in hohem Maße konzentrationsabhängig. Hohe Spitzenkonzentrationen bzw. der Quotient aus Spitzenkonzentration und Hemm-

konzentration sind entscheidend für eine optimale antibakterielle Aktivität *in vivo*. Die verfügbaren Informationen für andere Antibiotikagruppen wurden in der Tabelle zusammengefasst.

ZUSAMMENFASSUNG: Zur Abschätzung der therapeutischen Möglichkeiten einer antimikrobiell wirksamen Substanz reichen einfache *in vitro* Daten, wie zum Beispiel die minimalen Hemmkonzentrationen, nicht aus. Die Aspekte des zeitlichen Verlaufs der antimikrobiellen Wirkung von Antibiotika haben ein besonderes Interesse gefunden. Beispiele für unterschiedliche Typen einer antibakteriellen Wirkung sind die β-Laktamantibiotika (Zeitabhängigkeit) und Aminoglykoside (Konzentrationsabhängigkeit). Diese Erkenntnisse werden heute zunehmend bei der klinischen Anwendung der Antibiotika berücksichtigt.

AMBROSE, P.G. et al.
Clin Inf Dis 2007; 44: 79 - 86

Intensivmedizin

Kombinationstherapie mit Makroliden bei intensivmedizinischen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Die schwere ambulant erworbene Pneumonie (sCAP = severe community-acquired pneumonia) wird definiert als eine Infektion bei Patienten, die eine aggressive intensivmedizinische Überwachung und Therapie benötigen wegen eines Schockzustandes, einer Organdysfunktion oder der Notwendigkeit zur mechanischen Beatmung. Bei derartigen Patienten empfehlen die nationalen und internationalen Leitlinien eine Therapie mit einem Betalaktamantibiotikum in Kombination mit einem Makrolid oder einem Fluorchinolon. In der Kombination mit einem Makrolidantibiotikum könnte neben der Erweiterung des antibakteriellen Spektrums auch der zusätzliche immunmodulatorische Effekt dieser Substanzklasse wirksam werden. In einer prospektiven europäischen Studie mit Einschluss von 27 Intensivstationen wurden insgesamt 2436 konsekutive Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Notwendigkeit für eine mindestens 48stündige Beatmung analysiert.¹ Letztlich konnten 218 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die den strengen Definitionskriterien genügten. 165 Patienten (75,7%) wiesen die Symptome einer schweren Sepsis und des septischen Schocks auf; eine mikrobiologische Ätiologie konnte bei 102 Patienten (46,8%) gesichert werden. Pneumokokken waren mit 32,3% die häufigsten Erreger, gefolgt von *S. aureus* (23,5%), *H. influenzae* (11,7%) sowie *Pseudomonas aeruginosa* in 10,8%. Nur ein Patient wies eine Infektion mit MRSA auf. Die Letalität auf den Intensivstationen betrug 37,6% (n=82). Die verstorbenen Patienten waren älter und wiesen einen höheren APACHE II-Score auf als die überlebenden Patienten. 43 Patienten (19,7%) erhielten eine Monotherapie, 175 Patienten (80,3%) wurden kombiniert behandelt.

In der Kombinationstherapie wurden bei 46 Patienten Makrolide eingesetzt, 54 Patienten erhielten Fluorchinolone. Als Betalaktamantibiotika wurden vorwiegend Cephalosporine der dritten und vierten Generation verabreicht. Unter den Fluorchinolon-behandelten Patienten erhielten 28 Levofloxacin (TAVANIC), 18 Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) sowie 8 Patienten Moxifloxacin (AVALOX). 15 der Patienten mit Levofloxacin wurden mit einer Tagesdosis von mehr als 500 mg behandelt. Die Letalität auf der Intensivstation war bei den kombiniert behandelten Patienten, die ein Makrolid erhalten hatten, mit 26,1% signifi-

kant niedriger als die Vergleichsletalität von 46,3% in der Kombinationsbehandlung mit Fluorchinolonen. Die gleichen eindeutigen Ergebnisse wurden bei der 30-Tages-Letalitätsberechnung gesehen. Auch bei den Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock (n=92) konnte der gleiche protektive Effekt mit der Makrolid-Kombinationstherapie beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen prospektiven Studie unter Einschluss von 27 Intensivstationen in neun europäischen Ländern mit letztlich 218 auswertbaren Patienten mit einer schweren Pneumonie, die einer mechanischen Beatmung bedurften, erwies sich die Kombinationstherapie aus einem Betalaktamantibiotikum mit einem Makrolid als signifikant wirksamer als die Kombination eines Betalaktamantibiotikums mit einem Fluorchinolon. Auch ein Editorial in der gleichen Ausgabe der Zeitschrift Intensive Care Medicine kommt unter Würdigung der bisherigen Studienlage zu dem gleichen Ergebnis und hält eine Kombinationstherapie aus Betalaktamantibiotika mit Makroliden bei allen Patienten mit einer schweren intensivmedizinisch zu behandelnden ambulant erworbenen Pneumonie für obligatorisch.²

- MARTIN-LOECHES, I. et al.
Intensive Care Med 2010; 36: 612 - 620
- WATERER, G.W.
Intensive Care Med 2010; 36: 562 - 564

Procalcitonin reduziert Antibiotikagebrauch bei Intensivpatienten

Die Zunahme multiresistenter Infektionserreger, insbesondere im gramnegativen Bereich auf Intensivstationen, ist weltweit zu einem beträchtlichen therapeutischen Problem geworden. Einer der ursächlichen Faktoren für diese beunruhigende Entwicklung ist der zu umfangreiche, häufig irrational lange Einsatz von Antibiotika. Biomarker, wie hochsensibles Procalcitonin, könnten neben den üblichen klinischen und bakteriologischen Daten den behandelnden Ärzten eine Hilfestellung geben, die Dauer der Antibiotikabehandlung ohne Gefährdung des Patienten zu verkürzen. In fünf universitären Intensivstationen in Frankreich wurde zwischen Juni 2007 und Mai 2008 eine prospektive offene Studie vorgenommen, um den Effekt einer kontinuierlichen Procalcitoninmessung auf den Antibiotikaverbrauch zu analysieren. 311 Patienten wurden in die Procalcitonin-Gruppe randomisiert, 319 Patienten in die Kontrollgruppe, die nach den üblichen Richtlinien behandelt wurde. Die Patienten mussten mindestens drei Tage auf der Intensivstation behandelt

werden, mehr als 70% litten an schweren pulmonalen Infektionen, weniger an schweren Harnwegsinfektionen und intra-abdominellen Infektionen. 45% in der Procalcitonin-Gruppe und 41% der Patienten in der Kontrollgruppe wiesen einen septischen Schock auf. Etwa die Hälfte der Infektionen waren ambulant erworben, die andere Hälfte bezog sich auf nosokomiale Infektionen. In der Gruppe der Patienten mit kontinuierlichen Procalcitoninmessungen wurde bei Konzentrationen von $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$ eine Antibiotikatherapie empfohlen; im Verlauf der Infektion sollten Antibiotika abgesetzt werden bei einer Konzentration $< 0,25 \mu\text{g/l}$ oder bei einem Abfall der Procalcitoninkonzentration um $\geq 80\%$ im Vergleich zur Spitzenkonzentration sowie auch bei Konzentrationen zwischen $0,25$ und $< 0,5 \mu\text{g/l}$. Zu den Endpunkten der Studie am Tag 28 ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Letalität mit 21,2% in der Procalcitonin-Gruppe gegenüber 20,4% im Kontrollarm, was auch für den zweiten Endpunkt nach 60 Tagen mit 30% versus 26,1% galt. Patienten in der Procalcitonin-Gruppe wurden signifikant kürzer mit Antibiotika behandelt (14,3 Tage versus 11,6 Tage in der Kontrollgruppe). Die absoluten Differenzen in Prozent der Patienten, die Antibiotika erhielten, betrug nur 5,6% zwischen den beiden Studienarmen am Tag 1; diese Differenz stieg aber auf 22,2% am Tag 5, auf 37,6% am Tag 7 und 10,5% am Tag 15 an. Die Procalcitoninkonzentration in der Patientengruppe mit kontinuierlicher Messung lag zum Zeitpunkt des Endes der Antibiotikabehandlung bei $0,8 \mu\text{g/l}$ (Medianwert).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die fortlaufende Procalcitoninkonzentrationsmessung bei internistischen Intensivpatienten kann die Dauer der Antibiotikatherapie signifikant senken und damit auch zu einer Verminderung der Antibiotika-induzierten Resistenzselektion beitragen. Negative Effekte im Sinne einer erhöhten Letalität oder anderweitige Komplikationen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

- BOUADMA, L. et al.
Lancet 2010; 375: 463 - 474

Sepsis-Erreger 2006-2007 in Deutschland: Welche Antibiotika sind noch wirksam?

In der vierten Blutkulturstudie der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, die zwischen Juli 2006 und 2007 an 13 Instituten aus Deutschland und einem Institut aus Österreich durchgeführt wurde, wurden insgesamt 7652 Erreger bei 7310 Sepsis-Episoden untersucht. Gegenüber den vorhergehenden Studien in den Jahren 1983 bis 1985,

1991 bis 1992 und 2000 bis 2001 ist eine deutliche Zunahme von Sprosspilzen und ein Wiederanstieg gramnegativer Erreger festzustellen. Der Anteil von *Escherichia coli* hat mit 25,1% deutlich zugenommen, während der Anteil von *Staphylococcus aureus* mit 18,2% rückläufig ist. Der MRSA-Anteil an den *S. aureus*-Isolaten weist eine hohe Variation zwischen den einzelnen Zentren auf; im Median beträgt er 19,4%. Die Relation zwischen *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* hat sich gegenüber der vorangehenden Studie 2000/2001 zugunsten *E. faecium* deutlich verschoben mit der Folge eines drastischen Rückgangs der Ampicillin-Empfindlichkeit von Enterokokken. Die 97 nachgewiesenen Pneumokokken wiesen keine Resistenz gegenüber Penicillinen auf. Eine intermediäre Empfindlichkeit wurde bei 5,1% dieser Stämme registriert. Gegenüber Moxifloxacin (AVALOX), Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) sowie Linezolid (ZYVOXID) wurden ebenfalls keine Resistenzen nachgewiesen. Erythromycin hingegen war bei 25,3% der Stämme unwirksam, Doxycyclin bei 6,3%. Bei den 268 MRSA-Stämmen fiel nicht nur die ausgezeichnete Aktivität von Vancomycin und Linezolid auf sondern auch die hohe Effektivität im mikrobiologischen in vitro-Test von Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) sowie von Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.). *E. coli* zeigte hohe Resistenzen gegen Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) mit 38,7% sowie auch mit 32,4% gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Bei den 224 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen ergaben sich erhöhte Resistenzquoten mit 16,5% gegenüber Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC), 12,9% gegenüber Ceftazidim (FORTUM u.a.), 13,4% gegenüber Meropenem (MERONEM), 26,9% gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) sowie 14,9% gegenüber Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) wies ebenfalls einen Rückgang der Aktivität gegen *Enterobacteriaceae* auf mit 92% gegen *E. coli*, 84% gegen *Klebsiella pneumoniae* und nur 53% gegenüber *Enterobacter cloacae*.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich zur Vorstudie vom Jahre 2001 in allen Altersklassen über 18 Jahre Zentren-unabhängig eine deutliche Zunahme der Ciprofloxacin-Resistenz; bei der Cefotaxim-Resistenz ist zudem eine Zentrenabhängigkeit zu beobachten. Die Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten gegenüber Betalaktamantibiotika blieben im Zeitvergleich weitgehend unverändert, die Ciprofloxacinresistenz hat gegenüber 2001 deutlich zugenommen. Außerdem wird eine erhebliche Zunahme von Isolaten mit einer minimalen Hemmkonzentration für Gentamicin von > 1 mg/l beobachtet.

Die vorgelegten Daten aus dieser multizentrischen Studie weisen auf generelle Trends hin; die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie in den einzelnen Krankenhäusern bei der Behandlung einer Sepsis sollte sich jedoch an den lokalen Resistenz-epidemiologischen Daten orientieren.

BECKER, A. et al.
Chemotherapie Journal 2010; 19: 28 - 39

Ökologische Effekte der selektiven Darmdekontamination

Die selektive Dekontamination des Intestinaltraktes (SDD) und die selektive oropharyngeale Dekontamination (SOD) sind wirkungsvolle präventive Maßnahmen zur Infektionsverhinderung bei Intensivpatienten. Beide Verfahren beruhen auf der Gabe von nicht resorbierbaren antimikrobiellen Substanzen mit Aktivität gegen Pilze, *S. aureus* sowie aeroben gramnegativen Erregern wie *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa*. SOD wird ausschließlich in den Oropharynx gegeben, während SDD sowohl oropharyngeal als auch in den Gastrointestinaltrakt appliziert wird und mit einer systemischen intravenösen Prophylaxe in Form eines Drittgenerationscephalosporins während der ersten vier Tage kombiniert wird. Seit der Einführung dieser präventiven Konzepte wird intensiv kontrovers diskutiert, wie weit die normale Körperflora verändert und resistente Erreger erzeugt werden.

In einer großen Studie aus Holland mit Einschluss von 13 Intensivstationen wurde dieser Frage erneut nachgegangen. Prospektive Punktprävalenzuntersuchungen der körpereigenen Flora mittels rektalem Abstrich und Kulturen von respiratorischen Materialien wurden in dieser Studie sowohl präinterventionell, während der sechsmonatigen Studienphase als auch in der postinterventionellen Periode vorgenommen. Insgesamt 2.963 Rektalabstriche und 2.304 respiratorische Materialien wurden in den monatlichen Untersuchungszeiträumen erfasst. Während der SDD wiesen die Mehrzahl der Patienten eine intestinale Kolonisation mit gramnegativen resistenten Bakterien gegen Ceftazidim (FORTUM u.a.), Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in 5, 7 und 7% auf, wobei diese Resistenzraten in der Postinterventionsphase auf 15, 13 und 13% jeweils anstiegen. Während der SDD/SOD-Phasen lagen die Resistenzraten der gramnegativen Erreger durchweg nicht über 6% für alle drei Antibiotika in den respiratorischen Materialien, die allerdings während der Intervention langsam anstiegen auf Resistenzraten von 10% und mehr gegen alle drei Antibiotika in der Postinterventionsphase.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die selektive Dekontamination des Intestinaltraktes (SDD) und auch die selektive oropharyngeale Dekontamination (SOD) weisen beide erhebliche Effekte auf die bakterielle Ökologie bei Intensivpatienten auf. Insbesondere wurden Resistenzanstiege gegenüber Ceftazidim (FORTUM u.a.) bei den respiratorischen Erregern schon während der Intervention und insbesondere auch in der Postinterventionsphase beobachtet; im Bereich des Intestinaltraktes konnte gegen alle drei untersuchten Antibiotika eine deutliche Resistenzsteigerung in der Postinterventionsphase beobachtet werden. Diese Daten deuten zusammenfassend auf die erhebliche Bedeutung der antibiotischen Resistenzentwicklung während dieser präventiven Maßnahmen hin.

OOSTDIJK, E.A.N. et al.
Am J Resp Crit Care Med 2010; 181: 452 - 458

Interaktionen

Unerwarteter Einfluss von Rifampicin auf die Serumspiegel von Linezolid

Rifampicin (RIFA u.a.) wird zunehmend häufig in Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme eingesetzt. Der Arzneistoff ist ein potenter Induktor von Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen (CYP), sowie von Transportproteinen, wie P-GP (P-Glycoprotein) und OATP (Transportpeptide für organische Anionen). Durch diese Eigenschaft ist Rifampicin als Verursacher zahlreicher Arzneimittelinteraktionen bei gleichzeitiger Gabe von anderen Wirkstoffen bekannt. Entsprechende Interaktionen werden heute überwiegend vor der Zulassung eines Arzneimittels geprüft. Allerdings werden häufig auch nach der Markteinführung in der praktischen Anwendung Wechselwirkungen beobachtet, die zunächst nicht erwartet wurden. Ein solcher Fall liegt vor bei der gleichzeitigen Gabe von Linezolid (ZYVOXID), das ebenfalls häufig bei Infektionen durch grampositive Erreger angewandt wird. Da Linezolid nicht durch ein spezifisches CYP-Enzym verstoffwechselt wird, sondern primär durch nicht-enzymatische Oxidation des Morpholinringes metabolisiert wird, war eine Interaktion zunächst nicht erwartet worden. Da die Kombinationstherapie aus Linezolid und Rifampicin einen „off-label use“ darstellt, wurde sie auch nicht untersucht. Vor dem Hintergrund einiger Fallberichte wurden die Auswirkungen von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Linezolid nun

an 16 erwachsenen, gesunden männlichen Probanden überprüft. Diese erhielten über 2,5 Tage zweimal täglich 600 mg Linezolid mit oder ohne 600 mg Rifampicin einmal täglich über acht Tage. Rifampicin verringerte dabei die maximale Konzentration im Plasma (C_{max}) und den AUC-Wert (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve) von Linezolid um durchschnittlich 21% und 32%. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Linezolid ist kein Substrat für P-GP, die beschleunigte Elimination wird am ehesten durch die deutliche Induktion von CYP3A durch Rifampicin verursacht.^{1,2}

Die MHK_{90} -Werte von Linezolid gegen Streptokokken liegen bei 2 mg/l, die gegen Staphylokokken bei 4 mg/l. Bei allen Probanden dieser Studie lagen die Konzentrationen von Linezolid im Serum 12 Stunden lang (Dosierungsintervall) oberhalb von 4 mg/l, bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin wurden bei allen Teilnehmern wenigstens für acht Stunden entsprechende Konzentrationen erreicht. Ob angesichts der relativ geringen Veränderungen diese Interaktion als klinisch relevant zu bewerten ist, ist derzeit nicht eindeutig zu beurteilen.

ZUSAMMENFASSUNG: Linezolid (ZYVOXID) wird bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin (RIFA u.a.) beschleunigt eliminiert. Die AUC-Werte des Oxazolidinons werden etwa um ein Drittel reduziert. Die klinische Bedeutung dieser unerwarteten Interaktion ist zunächst unklar.

1. GANDELMAN, K. et al.
J Clin Pharmacol 2010 (online; 6. April 2010)

2. Fachinformation ZYVOXID
Pfizer Pharma GmbH, September 2009

Interaktion zwischen Rifampicin und Posaconazol

Posaconazol (NOXAFIL) ist ein orales Triazol und wird zur Behandlung und Prävention von invasiven Pilzinfektionen empfohlen. Im Unterschied zu anderen Triazolen wird Posaconazol primär durch die Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase (UGT) metabolisiert und weniger durch Cytochrom P450-Enzyme. Darüber hinaus ist die Substanz außerdem ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein. Am Beispiel eines Patienten mit zahlreichen pulmonalen Infektionen durch Klebsiella pneumoniae und Aspergillus fumigatus, einer Osteomyelitis durch A. fumigatus und multiplen Leberabszessen mit MRSA wird auf eine Interaktion zwischen Posaconazol und Rifampicin (RIFA u.a.) aufmerksam gemacht. Dieser Patient erhielt wegen seiner Aspergillus-Infektionen viermal täglich 200

mg Posaconazol und wegen der Größenzunahme der Leberabszesse eine Kombination aus Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), Linezolid (ZYVOXID) und Rifampicin. Bei einem früheren Krankenhausaufenthalt war eine Posaconazol-Konzentration von 0,66 µg/ml im Serum gemessen worden, nachdem der Patient über acht Tage viermal täglich 200 mg erhalten hatte. Bei dem jetzigen Aufenthalt wurden an den Tagen 21 und 33 erneut die Posaconazol-Serumkonzentrationen bestimmt, die mit 0,13 µg/ml bzw. 0,28 µg/ml deutlich erniedrigt waren. Andere Einflussfaktoren wie Malabsorption, mangelnde Compliance oder weitere interagierende Substanzen konnten als Ursache ausgeschlossen werden. Von Rifampicin ist bekannt, dass es nicht nur eine erhebliche Induktion der CYP450-Enzyme verursacht, sondern auch eine Induktion des UGT-Enzyms bewirken kann. Bekannt ist aus einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie die Verminderung der Rifabutin-Konzentration (MYCOBUTIN) durch Posaconazol hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter C_{max} und AUC um 43% bzw. 49%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese klinische Beobachtung ist der erste Fall einer Interaktion zwischen Posaconazol (NOXAFIL) und Rifampicin (RIFA u.a.) mit deutlicher Verminderung der Konzentration des Antimykotikums. Da generell empfohlen wird, eine Serum-Posaconazol-Konzentration über 0,7 µg/ml für eine wirksame Therapie von invasiven Aspergillose zu gewährleisten, empfehlen die Autoren, die Kombination dieser Substanz mit Rifampicin zu vermeiden.

HOHMANN, C. et al.
Clin Infect Dis 2010; 50: 939 - 940

Niereninsuffizienz

Serum- und Liquorkonzentrationen von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Valaciclovir (VALTRESX) ist ein Prodrug von Aciclovir, das häufig zur Therapie eines Herpes zoster angewandt wird. Nach oraler Gabe wird aus der Verbindung rasch Aciclovir freigesetzt. Zu den unerwünschten Wirkungen des Virustatikums gehören neuropsychiatrische Symptome, wie Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Hyperreflexie, Halluzinationen, Verwirrtheit und andere. Der Mechanismus dieser toxischen Wirkungen ist nicht bekannt. Sie kommen nur selten vor, aber die Häufigkeit nimmt zu bei Patienten mit akuten oder chronischen Nierenfunktionsstörungen, bei gleichzei-

tiger Gabe von anderen potenziell neurotoxischen Medikamenten und bei Patienten mit höherem Lebensalter. In einigen Studien wurden Hinweise gefunden, dass die neuropsychiatrischen Symptome durch einen Metaboliten des Aciclovirs bedingt sein könnten. Bis zu 15% des Stoffes werden zu 9-Carboxy-methoxy-methylguanin (CMMG) metabolisiert, zu etwa 1% entsteht 8-Hydroxy-aciclovir. Deren relative Toxizität im Vergleich zu Aciclovir ist unbekannt, aber es wurde aufgrund früherer Untersuchungen vermutet, dass CMMG der entscheidende Metabolit für die neurotoxischen Wirkungen sein könnte.

In einer Studie zur Untersuchung der ZNS-Gängigkeit der Verbindungen wurden drei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sechs Patienten mit normaler Nierenfunktion mit hohen Dosen Valaciclovir behandelt. Sie erhielten entweder alle sechs Stunden 2,0g oder alle 12 Stunden 1,5g Valaciclovir oral. Über intrathekale Katheter konnte mehrfach Liquor gewonnen werden. Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [Kreatininclearance: 15 bis 30 ml/min] lagen die Spiegel von Aciclovir im Blut und im Liquor deutlich höher als bei den Studienteilnehmern ohne Nierenerkrankung (C_{max} im Serum: 82 bzw. 42 µM; C_{max} im Liquor: 16 bzw. 7,8 µM). Unverändert blieb jedoch sowohl bei Aciclovir als auch bei beiden Metaboliten das Verhältnis der Konzentrationen, berechnet als Verhältnis der AUC-Werte, zwischen Liquor und Serum. Die neuropsychiatrischen Wirkungen sind daher wahrscheinlich nicht durch einen der beiden Metabolite der Substanz bedingt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ursache der neuropsychiatrischen Wirkungen, die gelegentlich unter der Behandlung mit Valaciclovir (VALTRESX) beobachtet werden, ist unklar. In einer Studie zum pharmakokinetischen Verhalten der Substanz und seiner Metabolite im Serum und Liquor konnte gezeigt werden, dass sich das Verhältnis der Stoffe zueinander bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht ändert.

SMITH, J.P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010;
54: 1146 - 1151

Nebenwirkungen

Antibiotikaallergie bei Mukoviszidose-Patienten

Durch die konsequente Anwendung von überwiegend intravenös verabreichten Antibiotika konnte die durchschnittliche Lebenserwartung von Mukoviszidose-Pa-

tienten in den vergangenen Jahren deutlich verlängert werden. Aufgrund der häufig notwendigen antimikrobiellen Therapie sind allerdings allergische Reaktionen bei diesen Patienten relativ häufig.¹ In einer Studie aus Dänemark wurden bei 121 Patienten, die fast 2800 Antibiotikabehandlungen erhalten hatten, 53 Sofortreaktionen beobachtet, was einer Häufigkeit von 1,9% entspricht. Diese Akutreaktionen waren auf sieben verschiedene Antibiotika etwa gleichmäßig verteilt. In anderen Studien, in denen weniger Behandlungszyklen ausgewertet wurden, lagen die Raten noch höher und insbesondere im Zusammenhang mit der Gabe von Piperacillin (PIPRIL u.a.) wurden in einigen Studien hohe Unverträglichkeitsraten mitgeteilt. Die akuten allergischen Reaktionen verlaufen bei Mukoviszidose-Patienten ähnlich wie bei anderen Personen. Verzögerte Reaktionen, die erst ein bis zwei Wochen nach der Behandlung auftreten, kommen aber häufiger vor. Diese unerwünschten Wirkungen können sich klinisch vielfältig manifestieren. Dazu zählen zum Beispiel masernähnliche oder andere Exantheme, ungeklärtes Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Eosinophilie oder andere hämatologische Veränderungen sowie Störungen der Leberfunktion. Diese verzögerten Reaktionen sind in der Regel nicht IgE-verursacht, gehen nicht mit anaphylaktischen Symptomen einher und können nicht durch einen Pricktest oder durch intradermale Testung diagnostiziert werden. Die Diagnose ist oft schwierig, weil die Patienten üblicherweise noch zahlreiche andere Medikamente erhalten.

Wenn ein Patient auf ein Antibiotikum eindeutig allergisch reagiert und keine Alternativen zur Verfügung stehen, kann eine „Hyposensibilisierung“ durch Gabe kontinuierlich gesteigerter Dosierungen erwogen werden. Dabei wird zunächst eine sehr niedrige Dosis in 50 ml gelöst über 20 Minuten verabreicht. Für Cefprozidim (FORTUM u.a.) wird zum Beispiel eine Initialdosis von nur 0,004 mg empfohlen, die dann in sechs Schritten jeweils um das Zehnfache bis auf 4000 mg gesteigert wird. Herz- und Kreislauffunktion werden sorgfältig überwacht, nach jeder Infusion sollte der Patient für weitere zehn Minuten beobachtet werden, bevor die nächst höhere Dosierung verabreicht wird. Die Publikation, in der dieses Vorgehen auch für andere Antibiotika beschrieben wird, ist in der Zeitschrift *Thorax* erschienen, der Artikel plus Tabellen-Supplement ist online frei verfügbar.¹

Zur Frage der möglichen Kreuzallergien zwischen verschiedenen Gruppen von β -Laktamantibiotika gibt es zahlreiche Studien und Übersichtsarbeiten, die aufgrund der methodischen Unterschiede zu sehr va-

riablen Ergebnissen kommen. Bei den Mukoviszidose-Patienten stellt sich vor allem die Frage nach Kreuzallergien zwischen verschiedenen Pseudomonas-wirksamen Antibiotika. Immunologische Untersuchungen haben gezeigt, dass es kaum Reaktionen von Aztreonam mit Penicillin- oder Cephalosporin-Antikörpern gibt. Aztreonam-Antikörper sind eher gegen die Seitenkette des Moleküls gerichtet als gegen den β -Laktamring. Da die Seitenkette im Aztreonam identisch mit der von Cefprozidim ist, besteht jedoch zwischen diesen Antibiotika ein gewisses Risiko für kreuzallergische Reaktionen. Falls bei Patienten mit β -Laktamallergie der Hauttest mit Aztreonam negativ bleibt, besteht offenbar bei der Gabe von kontinuierlich gesteigerten Dosen kein wesentliches Risiko.^{1,2}

ZUSAMMENFASSUNG: Mukoviszidose-Patienten müssen aufgrund ihrer pulmonalen Infektionen häufig mit Antibiotika behandelt werden. Allergische Reaktionen kommen daher bei diesen chronisch Kranken relativ häufig vor. Insbesondere sind verzögerte allergische Reaktionen zu beachten, die sich klinisch vielfältig äußern können. Falls eine Allergie gegen ein bestimmtes Antibiotikum besteht und keine Alternativen verfügbar sind, kann eine Hyposensibilisierung versucht werden.

1. PARMAR, J.S. und NASSER, S.
Thorax 2005; 60: 517 - 520

2. FRUMIN, J. und GALLAGHER, J.C.
Ann Pharmacother 2009; 43: 304 - 315

Etwa eine Woche nach der Therapie erhielt er die Retapamulin-haltige Salbe (in den USA: ALTABAX) zur Behandlung einiger schlecht heilender Läsionen. Als Folge der Salbenbehandlung entwickelte sich lokal begrenzt eine Dermatitis mit Juckreiz. Im Patchtest zeigte sich eine Reaktion auf ALTABAX-Salbe. Der Hersteller des Produktes weist darauf hin, dass die Salbe ausschließlich aus dem Antibiotikum und Vaseline besteht. Bei der Untersuchung wurde auch eine mögliche Reaktion auf Dibutylkresol (BHT) getestet, das in der europäischen Version der Salbe (ALTARGO) ebenfalls enthalten ist. Allerdings war die Untersuchung dieses Stoffes negativ.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kontaktdermatitis wurde bei dem beschriebenen Patienten wahrscheinlich durch den Wirkstoff Retapamulin (ALTABAX, ALTARGO) ausgelöst. In den klinischen Studien wurde gelegentlich eine kontaktallergische Reaktion beobachtet, die jedoch durch den Zusatz von Dibutylkresol (BHT) erklärt wurde. Die Erfahrungen mit dem Lokalanthibiotikum sind noch zu gering, um die Bedeutung dieser Fallberichte abschätzen zu können. Die behandelnden Ärzte sollten aber dieser Möglichkeit die entsprechende Aufmerksamkeit zukommen lassen.

1. WARSHAW, E.M. et al.
Dermatitis 2009; 20: 220 - 221

2. SCHALOCK, P.C.
Contact Dermatitis 2009; 61: 126

Allergische Kontaktdermatitis durch Retapamulin

Retapamulin (ALTARGO) ist ein Antibiotikum mit Wirkungsschwerpunkt im grampositiven Bereich. Es wird in Form einer Salbenzubereitung in den Handel gebracht und ist bei Impetigo und sekundär infizierten Wundinfektionen zugelassen (vgl. www.zct-berlin.de; „Neueinführungen“). Die 1%ige Retapamulin-haltige Salbe wurde in den Zulassungsstudien bei zweimal täglicher Applikation gut vertragen. Bei insgesamt über 2000 untersuchten Patienten war die häufigste unerwünschte Wirkung „Irritation am Verabreichungsort“, die ungefähr 1% der Patienten betraf. Die Häufigkeit einer Kontaktdermatitis wird mit <1% ohne nähere Erläuterung angegeben. Inzwischen wurden Fallberichte publiziert, in denen Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis auf den Wirkstoff beschrieben werden.^{1,2}

In Boston, USA, behandelten Dermatologen einen 79-jährigen Mann wegen einer aktinischen Keratose kryochirurgisch mit flüssigem Stickstoff im Gesichtsbereich.

Eosinophile Pneumonitis durch Daptomycin

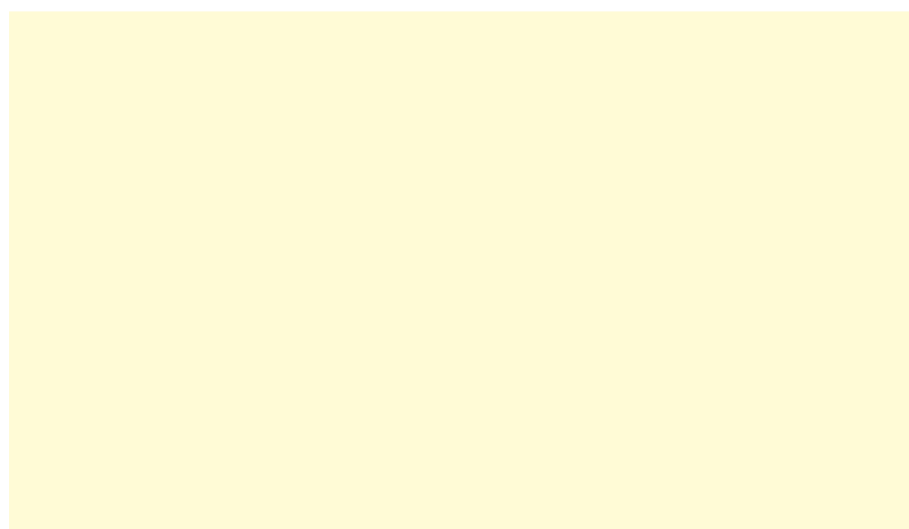
Daptomycin (CUBICIN) ist ein zyklisches Lipopeptid mit exzellenter Wirkung gegen grampositive Erreger, insbesondere MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken. In einer prospektiven Studie mit 1.092 Patienten mit komplizierten Haut- und Hautweichteilinfektionen wies Daptomycin nicht mehr pulmonale Unverträglichkeitsreaktionen auf als die Vergleichsantibiotika [Penicillinase-resistente Penicilline und Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.)]. In einer aktuellen Publikation wird über zwei Patienten berichtet, die nach länger dauernder Daptomycin-Therapie eosinophile pneumonitische Infiltrate entwickelten. Bei dem ersten Patienten handelte es sich um einen 82 Jahre alten Mann mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz und einer ulzerösen Kolitis. Der Patient wurde wegen einer Protheseninfektion im Bereich des rechten Sprunggelenkes und Nachweis von Penicillin-resistenten Streptococcus mitis-Stämmen über drei Wochen

mit Daptomycin behandelt. Zu diesem Zeitpunkt entwickelte er Fieber, zunehmende Luftnot, eine mäßige Leukozytose mit deutlicher Eosinophilie im peripheren Blutbild sowie bilaterale pulmonale konfluierende Infiltrate. In der endoskopisch vorgenommenen bronchoalveolären Lavage wurden zahlreiche inflammatorische Zellen mit einer 14%igen Eosinophilie nachgewiesen; sämtliche bakteriellen, viralen und mykotischen Kulturen verliefen negativ. Daptomycin wurde abgesetzt und eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie eingeleitet. Nach fünf Tagen sistierte die Hypoxie und der Patient war asymptomatisch. Nach relativ schneller Beendigung der Steroidtherapie kam es allerdings zum Rezidiv und der Patient musste langfristig auf eine niedrige Steroiddosis eingestellt werden.

Bei dem zweiten Patienten handelte es sich um einen 87 Jahre alten Mann mit einer anamnestisch bekannten tiefen Beinvenenthrombose, stattgehabten Lungenembolien und ebenfalls einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz. Wegen einer Infektion seiner rechtsseitigen Knieprothese erhielt er über vier Wochen Daptomycin. Er entwickelte dann eine typische pulmonale Symptomatik mit unproduktivem Husten, Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose und deutlicher Hypoxie. Auch er wies eine signifikante Eosinophilie im peripheren Blutbild auf, ebenfalls ergab die bronchoalveoläre Lavage 40% eosinophile Zellen. Nach Absetzen des Daptomycins und Einleitung einer Steroidtherapie kam es zu einer schnellen Rückbildung seiner Symptome innerhalb von 24 Stunden, insbesondere auch der im CT alveolitischen Infiltrate, bilaterale umfangreichen Infiltrate. Auch dieser Patient musste wegen Rezidivneigung auf eine chronische Steroidtherapie eingestellt werden.

Der Mechanismus der pulmonalen Schädigung durch Daptomycin ist unklar, viel spricht für einen immunologischen Effekt auf der Basis einer möglichen Akkumulation von Daptomycin in Alveolarepithelien. Das Besondere dieser beiden dargestellten Patientenverläufe ist, dass beide im hohen Alter über mehrere Wochen Daptomycin erhalten hatten, beide an einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz litten und eine Steroiddauertherapie notwendig wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Daptomycin (CUBICIN) ist ein relativ neues Antibiotikum aus der Gruppe der zyklischen Lipopetide mit ausgezeichneter Aktivität gegen grampositive Bakterien. Die recht seltene Unverträglichkeitsreaktion der eosinophilen Pneumonitis sollte bei länger dauernder Behandlung und möglicherweise vermehrt bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz berücksichtigt werden.



LAL, Y. und ASSIMACOPOULOS, A.P.
Clin Infect Dis 2010; 50: 737 - 740

Antibiotika-Politik

10 x 20 Initiative der IDSA

Im März 2010 veröffentlichte der Präsident der Infektiologischen Gesellschaft der USA (IDSA) eine Initiative zur Entwicklung neuer Antibiotika. Auf der Basis des deutlichen Ungleichgewichts zwischen der stark reduzierten „Pipeline“ für neue Antibiotika und

der Notwendigkeit, neue Antibiotika gegen zunehmend resistenterer gramnegative Erreger zu entwickeln, wurde von der Gesellschaft eine Kampagne gestartet. Diese so genannte 10 x 20-Initiative soll die führenden Forscher, die Industrie und auch Investoren mobilisieren, um die Forschung auf dem Gebiet der antibakteriellen Substanzen zu stimulieren. Als Ergebnis dieser Kampagne wird erwartet und erhofft, dass im Jahre 2020 zehn neue wirksame Antibiotika zur antibakteriellen Therapie verfügbar sind.

WHITLEY, R.
IDSA News, März 2010

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), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- 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

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!