

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

September/Oktober 2010 - 31. Jahrg.

Übersicht

Pharmakokinetik von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten

Funktionelle Änderungen der Eliminationsorgane Niere und Leber müssen bei der Anwendung von Antibiotika und anderen Arzneimitteln beachtet werden. Der Einfluss einer *eingeschränkten* Funktion wird im Regelfall vor der Zulassung überprüft und die Ergebnisse finden ihren Niederschlag in den Dosierungsempfehlungen. Im Fokus steht dabei der Aspekt, unbeabsichtigt erhöhte Konzentrationen und damit assoziierte unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Insbesondere bei der Antibiotikatherapie spielt allerdings auch die krankheitsbedingt *erhöhte Nierenfunktion* eine Rolle, die leider zu wenig Beachtung findet, obwohl sie zum Therapieversagen führen kann. Bei kritisch kranken Patienten wird eine verstärkte renale Clearance zunehmend häufiger beschrieben. Bei subtherapeutischen Spiegeln als Folge dieser pathophysiologischen Veränderungen kann entweder ein Therapieversagen oder eine Selektion resistenter Mikroorganismen resultieren. Bei Patienten mit Sepsis kann dies lebensbedrohliche Konsequenzen haben. Angesichts der hohen Sterblichkeit von Sepsis-Patienten sollte diesen Zusammenhängen unbedingt größere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Bestimmung der Nierenfunktion

Eine erhöhte renale Clearance ist wahrscheinlich der wesentliche Mechanismus für die beschleunigte Elimination von Cephalosporinen, Carbapenemen, Glykopeptiden und anderen Antiinfektiva, die in den vergangenen Jahren vor allem bei Patienten mit Verbrennungen und malignen hämatologischen Erkrankungen beschrieben worden ist. Die richtige Dosierung von Antibiotika stellt in diesen Fällen ein komplexes Problem dar. Es kann eine erhebliche interindividuelle Variabilität bestehen, die durch mehrere Faktoren verursacht wird: Flüssigkeitsverschiebungen, erhöhte Kapillarpermeabilität, veränderter Gefäßtonus

Inhalt

5/2010

Übersicht

– Antibiotika-Kinetik bei kritisch Kranken Seite 41-45

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (41)

– *Treponema pallidum* Seite 43

Neueinführung

– Vakzine gegen Varizella-Zoster-Virus Seite 45-46

Intensivmedizin

– Ciprofloxacin-Kinetik bei Intensivpatienten Seite 46

– Gentamicin-Kinetik bei Beatmungspatienten Seite 46

– Colistin bei Beatmungspneumonie – welche Applikationsform? Seite 46-47

– *Candida*-Fungämien über 25 Jahre Seite 47

Probiotika

– Wirksam bei kritisch kranken Patienten? Seite 47-48

– Prävention gegen resistente Enterokokken Seite 48

Peritonitis

– ESBL-bildende Enterobakterien Seite 48

– Tigecyclin versus Ceftriaxon plus Metronidazol Seite 48-49

Interaktionen

– Antibiotika und Sulfonylharnstoffe Seite 49

– Influenzaimpfung und Antikoagulanzen Seite 49-50

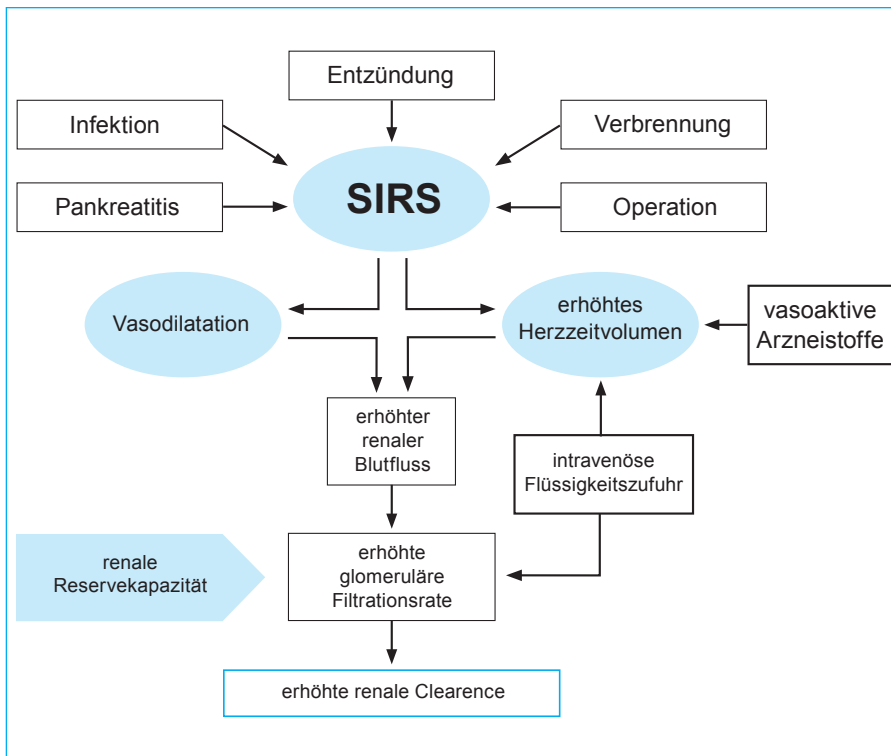
Cefepim

– Höhere Letalität als andere Betalaktame? Seite 50

und Mehrfachorganversagen können zu suboptimalen Antibiotikakonzentrationen führen.

Die gängigen Empfehlungen, um die Nierenfunktion eines Patienten abzuschätzen, verweisen auf verschiedene Formeln, die für diesen Zweck entwickelt wurden. Dazu zählt zum Beispiel die Formel von Cockcroft-Gault, die bereits 1973 publiziert wurde, und die unter anderem das Serumkreatinin und das Lebensalter des Patienten berücksichtigt. Allerdings beruht sie auf der Untersuchung von 249 männlichen Patienten und ist auf kritisch kranke Patienten schlecht angewend-

bar. Im Vergleich mit einer ausschließlichen Berücksichtigung des Serumkreatinins stellen diese und ähnliche Formeln zwar eine Verbesserung dar, bei einer Behandlung von kritisch kranken Patienten sollten sie aber nicht zur Anwendung kommen, da wesentliche pathophysiologische Faktoren außer Acht gelassen werden. Besser ist die Bestimmung des Kreatinins im Urin, der zum Beispiel über einen Zeitraum von 2, 8 oder 24 Stunden gesammelt wurde. Es gibt verschiedene Gründe, die entweder für kürzere oder für längere Sammelzeiten sprechen, unumstrittene Empfehlungen gibt es daher nicht. Aufgrund der pathophysiolo-



mod. nach Udy et al., Clin Pharmacokin 2010; 49: 1-16

gischen Veränderungen muss auf alle Fälle, insbesondere bei jüngeren Patienten ohne Grunderkrankungen, trotz eines „normalen“ Wertes für Serumkreatinin, mit einer erhöhten Clearance gerechnet werden.

Pathophysiologie

Eine Sepsis kann definiert werden als eine Infektion plus SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Die möglichen Ursachen der systemischen inflammatorischen Reaktion können sehr unterschiedlich sein; dazu gehören Traumata und Verbrennungen, aber auch eine Pankreatitis oder Ischämie, Autoimmunerkrankungen oder größere chirurgische Eingriffe. Zu den primären Veränderungen zählen ein reduzierter Gefäßwiderstand und ein hohes Herzzeitvolumen. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen werden durch diverse endogene Zytokine und Entzündungsmediatoren sowie die veränderte zelluläre Sauerstoffversorgung verursacht. Wie diese Veränderungen die renale Funktion erhöhen können, ist im Detail noch nicht geklärt. Am ehesten nachvollziehbar ist der Einfluss des erhöhten Herzzeitvolumens. Inotrop wirksame Arzneistoffe, wie zum Beispiel Noradrenalin (ARTERENOL), erhöhen vor allem bei vorliegender Vasodilatation über das erhöhte Herzzeitvolumen und den renalen Blutfluss auch die renale Clearance für andere Wirkstoffe. In der Abbildung werden einige mögliche Mechanismen und Faktoren zusammengefasst, die beim schwer kranken Patienten zu einer erhöhten renalen Clearance führen können. Daraus

folgt, dass eine erhöhte Clearance in dieser Situation durchaus wahrscheinlich ist, allerdings kann auch das Gegenteil eintreten – ein Sepsis-bedingter Nierenschaden, der letztlich eine reduzierte Dosierung von Antibiotika und anderen Medikamenten notwendig macht.¹

β-Laktamantibiotika

Die umfangreichsten Erfahrungen hinsichtlich der pharmakokinetischen Veränderungen durch eine erhöhte renale Clearance bestehen mit den β-Laktamantibiotika. Da sie keinen postantibiotischen Effekt aufweisen, sollten die Plasmakonzentrationen etwa vier- bis fünffach oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers für mindestens 40-50 % des Dosierungsintervalls liegen. Die Mehrzahl der β-Laktamantibiotika wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion überwiegend renal eliminiert. Bei diesen Antibiotika besteht eine Korrelation zwischen der Clearance des Arzneistoffes und der Kreatinin-Clearance. Für mehrere Substanzen aus dieser Gruppe wurden bei kritisch kranken Patienten eine erhöhte Clearance, reduzierte Plasmaspiegel und vor allem eine erhebliche Zunahme der interindividuellen Variabilität beobachtet. In der Tabelle (S.44) wurden einige Angaben aus diesen Studien zusammengefasst. In einigen Fällen bestehen keine erheblichen Unterschiede in den Mittelwerten der gemessenen Clearance-Werte. Auffällig ist aber eine deutliche Zunahme der interindividuellen Variabilität in den meisten Studien. Dies zeigt, dass ein Vergleich der Mittelwerte nicht ausreichend ist, sondern dass

neben der Summenstatistik auch eine detaillierte Analyse der Daten erfolgen muss, um zu einer Abschätzung der Situation zu kommen.

In mehreren Studien konnten die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Ertapenem (INVANZ) bei kritisch Kranken gezeigt werden. In einer Studie bei 17 invasiv beatmeten Patienten mit einer Pneumonie (VAP, ventilator-associated pneumonia) ergaben sich erhebliche Abweichungen von den Werten, die in einer Studie bei gesunden Freiwilligen ermittelt worden waren.^{2,3} Aufgrund des erhöhten Verteilungsvolumens (17 vs. 8 L) und der erhöhten Clearance (43 vs. 20 ml/min) resultierten deutlich niedrigere Spitzenspiegel (90 vs. 253 mg/l) und fast halbierte AUC-Werte (418 vs. 817 mg x h/L). Als Ursache wurden (1.) die niedrige Albuminkonzentration als Folge der intravenösen Zufuhr von Flüssigkeit und (2.) die bei einigen Patienten erhöhte Kreatinin-Clearance (Cl_{CR}) erkannt. In dieser Studie wurden die Ergebnisse von Patienten ausgewertet, deren Lebensalter zwischen 43 und 81 Jahren lag, mit einer Schwankung der Cl_{CR} zwischen 32,7 und 209,9 ml/min. Für Ertapenem und andere Antibiotika mit hoher Proteinbindung sollte ein verkürztes Dosierungsintervall oder eine Verabreichung als Dauerinfusion in Betracht gezogen werden, um subtherapeutische Spiegel zu vermeiden.

Andere Antibiotika

Ähnlich wie bei den β-Laktamantibiotika müssen die beschriebenen Veränderungen auch bei anderen Antibiotikagruppen berücksichtigt werden. Hohe Dosen von Vancomycin (diverse Generika) sind zum Beispiel bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder Verbrennungen notwendig, vor allem wenn der Patient gleichzeitig gefäßwirksame Medikamente erhält. Ähnlich wie bei den β-Laktamantibiotika ist eine Dauerinfusion für Vancomycin vorgeschlagen worden, um kontinuierlich ausreichende Spiegel sicherzustellen. Auch beim Teicoplanin (TARGOCID) wurde eine beschleunigte Elimination bei Patienten mit Hypoalbuminämie oder ausgeprägter Neutropenie gezeigt. Die häufig angewandte Standarddosierung mit der initialen Gabe von 3 x 6 mg Teicoplanin/kg Körpergewicht im Abstand von 12 Stunden bei Schwerkranken, mit der anschließenden einmal täglichen Verabreichung dieser Dosis ist offenbar nicht ausreichend. Zumindest initial sollten nach den Ergebnissen neuerer Studien bei Patienten mit Sepsis, Endokarditis und einer Beatmungspneumonie höhere Dosen gegeben werden.^{1,4}

Eine pharmakologische Kenngröße für den Therapieerfolg bei der Gabe von Chinolo-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (41)

Treponema pallidum ssp. pallidum

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *T. pallidum* zählt zur Gattung *Treponema*, Familie *Spirochaetaceae*. Weitere pathogene Subspezies sind *T. pallidum* ssp. *endemicum* (Krankheitsbild Bejel), ssp. *pertenue* (Krankheitsbild Frambösie) sowie ssp. *carateum* (Krankheitsbild Pinta), diese Spezies kommen jedoch nur außerhalb Europas vor, können aber bei serologischen Untersuchungen kreuzreagieren. Es handelt sich um gramnegative gewundene Bakterien mit schlechter Anfärbbarkeit, die außerhalb des Körpers nur für kurze Zeit überleben, länger jedoch z.B. in Blutkonserven. Eine Kultur ist gegenwärtig nicht möglich, jedoch eine Anzucht im Kaninchenhoden.

Epidemiologie: *T. pallidum* ist weltweit verbreitet, die erste Beschreibung eines Ausbruchs in Europa erfolgte 1494 bei der Belagerung von Neapel. Eine sehr gute Beschreibung der Infektionskette findet sich in dem 1759 veröffentlichten Roman *Candide* von Voltaire.¹ Die Inzidenz lag in Deutschland im Jahr 2008 bei 3,9 Fällen/100.000 Einwohner; der Frauenanteil sank auf 7%. In einzelnen Städten (z.B. Berlin, Hamburg, München) wurden Ausbrüche registriert, betroffen waren ausschließlich Männer mit hoher Rate an Reinfektionen. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen positiver Lues-Serologie und HIV-Serokonversionsrate. Die Zahl konnataler Erkrankungen liegt mit ein bis sieben Fällen sehr niedrig.²

Pathogenese, Krankheitsbild (Lues/Syphilis): Die Erreger penetrieren durch die genitalen (oder auch andere) Schleimhäute und disseminieren über den lymphatischen Weg sowie über die Blutbahn im gesamten Körper einschließlich ZNS. Eine Übertragung ist sowohl transplazentar als auch über Blutkonserven möglich. Klinische Symptome gibt es nur bei etwa 50% der Infektionen; der Verlauf der Erkrankung gliedert sich in drei klinische Stadien: Primärstadium (Lues I) mit Auftreten einer Primärläsion (Ulcus durum oder harter Schanker) mit schmerzlosen, scharf abgegrenzten, nicht unterminierten Rändern, Inkubationszeit (9) -14 bis 24 - (90) Tage. Die Primärläsion ist z.B. an den Genitalien, Mund, Anus, aber auch an anderen Kontaktstellen lokalisiert. Diese Läsionen sind hochinfektiös! Die regionalen Lymphknoten sind geschwollen. Die Abheilung des Primärkomplexes (Ulcus durum plus geschwollene Lymphknoten) erfolgt nach vier bis sechs Wochen. Beginn des Sekundärstadiums (Lues II; infektiös) nach (4) -6 bis 10 - (12) Wochen mit Exanthenen (meist stammbetont) sowie Exanthenen mit Auftreten einer Angina specifica, schmerzloser Vergrößerung der Lymphknoten sowie an den Schleimhäuten von Mund, Anus und im vaginalen Bereich feuchte Papeln (Condylomata lata) mit zahlreichen Treponemen. Auffällig kann auch eine Alopecia specifica areolaris sein, im Haar- und Bartbereich finden sich himbeer- bis blumenkohlähnliche Papillome. Am seitlichen Hals werden Depigmentierungen („Halsband der Venus“) und an den Fußsohlen und Plantarflächen der Hände eine übermäßige Hornhautbildung (Clavi syphilitici) beobachtet. Im Stadium II ist eine Augenbeteiligung z.B. eine bilaterale Form einer anterioren Uveitis möglich. Nach etwa zwei Jahren klingen die Hauterscheinungen ab. Nach einigen Jahren der Latenz (Lues latens seropositiva) kann das Tertiärstadium (Lues III) eintreten mit Beteiligung der Aorta (Mesaortitis luetica, Aneurysmen), Myokarditis sowie mit ulzerierenden granulomatösen Veränderungen aller Organe (Gummen, schmerzlose Tumore von elastischer Konsistenz mit zentraler Einschmelzung) und tuberosen Hautveränderungen. Im Spätstadium kommt es zur Neuro-lues (ZNS) mit Tabes dorsalis (Degeneration der Hinterstränge des Rückenmarks, lanzierende Schmerzen im Unterbauch und den Beinen; ca. 20 Jahre nach Erstinfektion), syphilitischer Meningitis mit Parästhesien und Paraplegie, Hemiplegie und Hemiparesen, Aphasie und Krampfanfällen. Nach 15 -20 Jahren entwickelt sich eine progressive Paralyse (Argyll-Robertson-Phänomen mit Beeinträchtigung der Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenzreaktion) mit Todesfolge nach ca. vier bis fünf Jahren. Im Verlauf der hämatogenen Dissemination ist auch ein Befall der Leber möglich, die Folge ist eine Hepatitis mit z.T. Übergang in eine Zirrhose. Gumma manifestieren sich ebenfalls in der Leber.

Schwangerschaft: Bei Erwerb der Infektion in der Schwangerschaft

erkrankt das Kind in utero (konatale Lues), ein diaplazentarer Übertritt der Treponemen ist in jedem Schwangerschaftsstadium möglich (70 -100% bei primärer Syphilis, ca. 70% bei sekundärer, 40 -80% bei früh latenter und 10% bei spät latenter Syphilis). Es werden praktisch alle Organe infiziert, etwa 50% aller Feten sterben ab, die übrigen zeigen postpartal verschiedene Erkrankungsformen. Ca. 60% der Kinder sind bei Geburt asymptomatisch. Kongenitale Pneumonien werden beobachtet.

Neugeborenes: Frühform innerhalb der ersten beiden Lebensjahre vor allem in den ersten Lebensmonaten mit Haut- und Schleimhautveränderungen, Osteochondritis syphilitica, Anämie und Hepatosplenomegalie. Die Spätform manifestiert sich gewöhnlich kurz vor der Pubertät mit der Hutchinson-Trias (Keratitis, Zahndeformationen, Taubheit), sowie Neuro-lues und kardiovaskuläre Läsionen.

Diagnostik: Eine Routinetestung erfolgt bei Schwangeren, Blutspendern, Personen mit der Diagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung einschließlich HIV oder bei Personen mit dem Risiko, eine solche Erkrankung zu erwerben (z.B. Partner), Personen mit Hepatitis B bzw. C, bei V.a. Neuro-lues (plötzlicher Seh- oder Hörverlust, Meningitis).³ Ein Nachweis von *T. pallidum* gelingt im Dunkelfeldmikroskop (unspezifisch, z.B. Verwechslung mit oralen, apathogenen Spirochäten) oder spezifisch über PCR.⁴ Der serologische Nachweis erfolgt primär über Suchteste wie Enzymimmunoassay, Treponema-Pallidum-Partikelagglutinationstest (TPPA), evtl. Wiederholung ein bis zwei Wochen nach negativem Testausfall. Bei positivem Befund Bestätigungstest z.B. FTA-Absorptionstest (IgG-FTA-ABS-Test), zusätzlich Cardiolipin-KBR oder VDRL-Test (Lipoid-Ak) und/oder 19s-IgM-FTA-ABS-Test. Ein negativer IgM-Befund schließt eine aktive, behandlungsbedürftige Lues nicht aus, ebenso wenig ein negativer oder niedrigtitriger VDRL bzw. eine Cardiolipin-KBR. Zusätzlich ist ein Immunoblot notwendig. Eine Bestätigung muss in einer zweiten Blutprobe erfolgen. Diagnostik der angeborenen Syphilis: Nachweis von IgM-Antikörpern (Immunoblot) oder positiver PCR-Befund beim Neugeborenen. Titerkontrollen nach 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten bzw. bis ein negatives Ergebnis erzielt wird. Diagnostik der Neuro-lues: Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese, Bestimmung der Funktion der Blut-Liquor-Schranke mittels Albumin-Quotient und Gesamteiweißbestimmung.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Eine große Bedeutung hat die Prävention durch Expositionsprophylaxe und Aufklärung erkrankter Personen sowie der Kontaktpersonen. Zur Therapie wird primär Penicillin [Benzylpenicillin-Benzathin (TARDOCILLIN u.a.); relativ schlechte Liquorgängigkeit] oder Procain-Penicillin (PROCAIN-PENICILLIN STREULI, Schweiz) eingesetzt. Alternativen sind Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.), Doxycyclin (DOXYHEXAL u.a.) oder Azithromycin (ZITHROMAX u.a.), wobei über Resistenzen gegen Azithromycin berichtet wird.^{5,6} Zur Prävention einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann Prednisolon (DECORTIN H u.a.) 24h vor Therapiebeginn über insgesamt drei Tage gegeben werden. Eine nichtnamentliche Meldepflicht einer akuten oder zuvor nicht erkannten aktiven Erkrankung besteht nach §7 IfSG.

1. VOLTAIRE. *Candide*, DTV 2009
2. NN. *Epidemiol Bulletin* 2009; 503 - 507
3. FRENCH, P. et al. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 300 - 309
4. HEYMANS, R. et al. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 497 - 502
5. LUKEHART, S.A. et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 154 - 158
6. MARTIN, I.E. et al. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1668 - 1673

Tabelle: Clearance von β -Laktamantibiotika bei gesunden Probanden und kritisch kranken Patienten

(Zusammenstellung von Studien, in denen eine Zunahme der Clearance beobachtet wurde)

Antibiotikum	Probanden		Kritisch kranke Patienten	
	Dosis / die (i.v.)	Clearance (ml / min)	Dosis / die (i.v.)	Clearance (ml/min)
Ceftriaxon	1 x 2,0 g	19,8 \pm 2,5	1 x 2,0 g	41 \pm 12
			1 x 2,0 g	26,3 \pm 4,9 (1,73 m ²)
Ceftazidim	1,0 g	116,5 \pm 8,8 97 \pm 6,5	6 x 1,0 g	124,9 \pm 62,6
			3 x 2,0 g	164,5 \pm 62,3
Piperacillin	3 x 4,0 g	188 \pm 25	2,5 - 4,0 g	396 \pm 286
			4 x 4,0 g	1150 *
			4 x 3,0 g oder 12,0 g DI**	230 (34,6% Variabilität)
Imipenem	1,0 g	186 \pm 16 (1,73 m ²)	3 x 1,0 g oder 2,0 g DI**	205 \pm 70
Ertapenem	1,0 g	29,5 \pm 3,4	1 x 1,0 g	200,5 \pm 306,9
			1 x 1,0 g	73,3 (63,3-81,7)***
			1 x 1,0 g	43,2 \pm 23,7

*als intermittierende Bolusinjektion; **als Dauerinfusion; ***Median/Q1/Q3

nen ist der Quotient C_{max} / MHK (Spitzenkonzentration im Plasma zur minimalen Hemmkonzentration des Erregers). Hier wird ein Wert von > 10 als notwendig angesehen. Ebenso ist ein Verhältnis der AUC_{24} (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve in 24 Stunden) zur MHK von > 125 als erforderlich erkannt worden. Die Kinetik und Elimination der verfügbaren Chinolone ist unterschiedlich. Levofloxacin (TAVANIC) wird ausschließlich renal eliminiert, zunehmend werden für diese Substanz höhere Dosierungen bei Schwerkranken empfohlen. Ähnliche Empfehlungen gelten auch für Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), obwohl die Elimination dieses Chinolons auch transintestinal erfolgt und damit nicht strikt von der Nierenfunktion abhängig ist. Insgesamt ist die Datenlage für alle Chinolone schlechter als für andere häufig angewandte antibakteriell wirksame Arzneimittel. Die Ergebnisse einer Untersuchung zur Pharmakokinetik von Ciprofloxacin bei Intensivpatienten zeigen die hohe Variabilität der pharmakokinetischen Parameter (s. S. 46 dieser Ausgabe der ZCT).

Drug Monitoring

Infektiöse Komplikationen bei kritisch Kranken verlaufen oft tödlich. Auch unter dem Aspekt der nachlassenden Empfindlichkeit vieler Erreger, ist es daher zwingend notwendig, die Dosierung der Antibiotika zu optimieren. Bisher wurde ein Drug Monitoring hauptsächlich durchgeführt, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Ärzte in Australien überprüften fast ein Jahr lang die Spiegel von β -Laktamantibio-

tika bei ihren Patienten auf einer Intensivstation mit 30 Betten. Die Dosierung wurde angepasst, wenn die Talspiegel unter dem 4 bis 5-fachen der MHK lagen oder das 10-fache der MHK überschritten. In 74 % der Fälle wurden mit der Standarddosierung nicht die als notwendig erachteten Spiegel erzielt. Bei jedem zweiten Patienten, der Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) in der Standarddosierung von 4 x täglich 4,5g erhielt, wurde die Dosis nach der ersten Spiegelbestimmung erhöht, bei etwa einem Viertel der Studienteilnehmer konnte die Dosis erniedrigt werden, bei den übrigen blieb die Dosierung unverändert. Ähnlich war die Situation bei den Meropenem (MERONEM)-behandelten Patienten: bei 57 % erfolgte eine Erhöhung der Dosierung. Bei 15 von 16 Patienten, die mit Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.) behandelt wurden (6 x tgl. 2,0 g), erfolgte eine Dosiserhöhung, um die Zielvorgaben zu erreichen. Insgesamt waren in dieser Studie allerdings zu niedrige Antibiotikaspiegel nicht mit einem erhöhten Risiko für einen tödlichen Ausgang der Erkrankung assoziiert. Signifikant prädikativ für erhöhte Sterblichkeit war nur ein erhöhter APACHE-Score und ein erhöhtes Plasmakreatinin. Angesichts der häufig als zu niedrig erkannten Dosierungen, sollte der Stellenwert eines Drug Monitorings für β -Laktamantibiotika zur Optimierung der Dosierung bei kritisch Kranken jedoch in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie überprüft werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei kritisch kranken Patienten besteht häufig eine verstärkte renale Clearance. Daraus kön-

nen subtherapeutische Antibiotikaspiegel resultieren, die entweder zu einem Therapieversagen oder zu einer Selektion resistenter Mikroorganismen führen können. Bei Patienten mit Sepsis kann dies lebensbedrohliche Konsequenzen haben. Angesichts der hohen Sterblichkeit von Sepsis-Patienten sollte diesen Zusammenhängen unbedingt größere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Ein Drug Monitoring wird bisher hauptsächlich unter dem Aspekt durchgeführt, toxische Wirkungen zu vermeiden. Es sollte jedoch auch vorgenommen werden, um ausreichend hohe Serumspiegel der Antibiotika sicherzustellen. Angesichts der hohen, und nicht voraussagbaren Variabilität der Konzentrationen bei Intensivpatienten erscheint dies sinnvoll, um eine Optimierung der Therapie zu erzielen. Kontrollierte klinische Studien, die den Nutzen dieser Maßnahme in Form einer reduzierten Sterblichkeitsrate bei schwer kranken Patienten belegen, stehen bisher noch aus.

1. UDY, A.A. et al.
Clin Pharmacokin 2010; 49: 1 - 16
2. BURKHARDT, O. et al.
J Antimicrob Chemother 2007; 59: 277 - 284
3. PLETZ, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2004;
48: 3765 - 3772
4. MIMOZ, O. et al.
Int Care Med 2006; 32: 775 - 779
5. ROBERTS, J. A. et al.
Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 332 - 339

Zu niedrige Antibiotikaspiegel durch erhöhte renale Clearance – drei Fallberichte zur Illustration des Problems

Ein 19-jähriger Patient mit Schädelhirntrauma, ein 41-jähriger Mann mit Sepsis nach partieller Gastrektomie und ein 32-jähriger Patient mit schweren Verbrennungen von mehr als einem Viertel der Körperoberfläche. Diese drei Fälle von intensivmedizinisch behandelten Patienten wurden in einer aktuellen Veröffentlichung vorgestellt, um auf das Problem einer inadäquaten Antibiotikatherapie bei kritisch kranken Patienten mit erhöhter Nierenfunktion hinzuweisen. Bei allen Patienten bestand eine erhöhte Kreatinin-Clearance.

Im ersten Fall wurde der Patient mit einer Enterobacter-bedingten Ventrikulitis empirisch mit Meropenem (MERONEM) behandelt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers wurde mit 2,0 mg/l bestimmt. Die Initialdosis des Antibiotikums von 3 x tgl. 1,0 g wurde verdoppelt als sich durch das Drug Monitoring herausstellte, dass die Talspiegel unter der Nachweisgrenze von 5 mg/l lagen. Auch nach Verdoppelung der Dosis lagen die Spiegel nicht über 5 mg/l, nach sieben Tagen konnte der Patient jedoch auf eine Normalstation verlegt werden, der Erreger war im Liquor nicht mehr nachweisbar.

Bei der Gastrektomie des 41-jährigen an Krebs erkrankten Patienten wurden Enterococcus faecium und Klebsiella pneumoniae aus der Abdominalflüssigkeit isoliert. Er wurde ebenfalls mit Meropenem behandelt und bekam zusätzlich Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.). Da durch Spiegelbestimmungen nachgewiesen wurde, dass die Konzentrationen der beiden Antibiotika zu niedrig waren, wurde die Dosierung von Vancomycin von initial 2 x tgl. 1,0 g auf 4,5 g täglich (gegeben als Dauerinfusion) erhöht. Auch die Meropenem-Konzentrationen waren nicht ausreichend. Schrittweise wurde die Dosierung des Carbapenems von 3 x tgl. 1,0 g auf schließlich 6 x tgl. 1,0 g erhöht. Erst unter dieser Therapie wurden die notwendigen Spiegel erreicht. Nach 11 Tagen konnte der Patient verlegt werden.

Der dritte Patient, ein Mann mit schweren Verbrennungen, entwickelte nach zwei Wochen Intensivstation eine nosokomiale Pneumonie durch einen Carbapenem-resistenten Stamm von Acinetobacter baumannii. Neben Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) erhielt er zu Beginn 1 x tgl. 1,0 g (14 mg/kg) Amikacin (BIKLIN u.a.). Die Dosis wurde am dritten Tag auf 1,2 g (17 mg/kg) erhöht, die Talspiegel blieben allerdings auch mit der höheren Dosis unterhalb der Nachweisgren-

ze. Daher wurde am vierten Behandlungstag schließlich das Dosierungsintervall auf 12 Stunden reduziert. Unter diesen Bedingungen lagen die Talspiegel des Aminoglykosids bei 1,8 mg/l. Nach 5-tägiger Therapie konnte der Patient von der Intensivstation verlegt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die drei Fälle illustrieren, dass bei Gabe von Standarddosierungen häufig nur unzureichende Antibiotikaspiegel bei kritisch kranken Patienten erzielt werden. Ein Drug Monitoring erscheint sinnvoll, um zu niedrige Konzentrationen erkennen zu können. Eine wesentliche Ursache für die niedrigen Konzentrationen ist offensichtlich eine beschleunigte Elimination der Antibiotika durch eine erhöhte renale Clearance aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen bei schwer kranken Patienten.

UDY, A.A. et al.
Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 606 - 608

Neueinführung

Impfstoff gegen Gürtelrose

Herpes zoster oder „Gürtelrose“ ist die Zweiterkrankung durch das Varizella-Zoster-Virus (VZV), die typischerweise sensorische Ganglien, Nerven und Haut in einem begrenzten Areal betrifft und durch Reaktivierung des latent vorhandenen Erregers nach einer Varizellen-Erkrankung hervorgerufen wird. Die auf ein Dermatom begrenzten neurologischen Symptome, wie Schmerzen und Parästhesien, gehen dem Hautausschlag häufig um einige Tage voraus. Die Schmerzen können Wochen, Monate oder sogar Jahre nach der Abheilung der Hautveränderungen als postherpetische Neuralgie persistieren und zu erheblichen Beeinträchtigungen des Patienten führen.

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Zoster-Erkrankungen auf etwa 350.000 geschätzt. Da die Erkrankung im höheren Lebensalter zunimmt, ist angesichts der demographischen Entwicklung mit einer Zunahme der Zosterfälle zu rechnen. Ein Zoster kann mit Virustatika, wie Aciclovir (ZOVIRAX u.a.), Valaciclovir (VALTRESX u.a.), Famciclovir (FAMVIR) oder Brivudin (ZOSTEX u.a.) behandelt werden (vgl. ZCT 2008;29:31-33). Zusätzlich muss eine konsequente Schmerztherapie erfolgen. Bei rechtzeitiger Gabe und konsequenter Einnahme der Medikamente kann ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden. Trotz frühzeitiger Behandlung bestehen allerdings bei bis zu 20 % der Erkrankten nach sechs Monaten noch Schmerzen. Eine wirksame

Impfprophylaxe erscheint daher sinnvoll und wünschenswert.¹

Zulassungsstatus und Verfügbarkeit

Mit VARIVAX steht bereits seit Jahren ein Impfstoff zur Varizellen-Prophylaxe als Standardimpfung für alle Kinder zur Verfügung. Grundlage ist ein attenuierter Varizella-Zoster-Virusstamm, den japanische Virologen bereits 1970 aus Blutzellen eines Kindes isolierten (Oka-Stamm). In Dosisfindungsstudien konnte gezeigt werden, dass zur Prophylaxe des Zosters eine deutlich höhere Dosis notwendig ist als zur Varizellen-Prophylaxe. Der Zosterimpfstoff ZOSTAVAX enthält daher mindestens 14-mal mehr vermehrungsfähige Viren als der Varizellen-Impfstoff.²

Der Zoster-Lebendimpfstoff ist bereits im Jahr 2006 in den USA und in Europa zugelassen worden. Die Zulassung gilt für die tiefgefrorene Form des Impfstoffes. Zusätzlich hat der Hersteller Sanofi Pasteur MSD die Zulassung einer bei Kühlschranktemperaturen stabilen Formulierung beantragt. Auch diese Formulierung ist mittlerweile in Deutschland zur Immunisierung von Personen ab 50 Jahren und Prävention des Zosters und der postherpetischen Neuralgien im Handel. Die Verfügbarkeit ist allerdings aufgrund von Produktionsproblemen limitiert. Wann mit einer ausreichenden Versorgung gerechnet werden kann, ist leider immer noch unklar.

Wirksamkeit

In der „Shingles Prevention Study“, an der sich in den USA mehr als 38.000 Probanden in 22 Kliniken beteiligten, gelang es, die Rate der Zoster-Erkrankungen signifikant zu senken.³ Die Rate der durch Polymerasekettenreaktion, Viruskultur und klinischem Erscheinungsbild bestätigten Gürtelrose konnte um 51,3 Prozent gesenkt werden. Noch deutlicher war der Unterschied im primären Endpunkt der Studie, der Belastung durch die Erkrankung („burden of illness“). Hier wurden neben der Inzidenz und dem Schweregrad des Zosters auch die Dauer von Schmerzen und Beeinträchtigung der Patienten berücksichtigt. Der Impfstoff reduzierte diesen Score um 61 Prozent. Ähnlich deutlich war der Unterschied bei der postherpetischen Neuralgie, der wichtigsten Komplikation des Zosters: die Inzidenz wurde um 66,5 Prozent gesenkt.

Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil des Impfstoffes wurde im Rahmen der klinischen Studien mit mehr als 20.000 Erwachsenen überprüft. Die bei 2°C bis 8°C kühl-schrankstabile Formulierung war vergleichbar gut verträglich,

wie die Zubereitung zur tiefgekühlten Lagerung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötungen, Schmerzen und Spannungen an der Injektionsstelle, sowie Juckreiz und Kopfschmerzen (Impfstoff: 48 %, Placebo: 17 %). Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen waren nach Gabe des Impfstoffes oder Placebo gleich. Bei 255 (1,4 %) der Impfstoffempfänger und 254 (1,4 %) der Placeboempfänger traten schwerwiegende Nebenwirkungen im Anschluss an die Impfung auf. Nach Impfung trat bei sieben Impfstoffempfängern und 24 Placeboempfängern Herpes zoster auf. Im Langzeit-Follow-up (durchschnittlich 3,4 Jahre) zeigten Impfstoff- und Placeboempfänger keinen Unterschied hinsichtlich Hospitalisierungsrate und Versterben.^{4,5}

ZUSAMMENFASSUNG: Mit ZOSTAVAX steht seit Jahren ein Impfstoff zur Prophylaxe der Zoster-Erkrankung zur Verfügung. Es wurde auf der Basis des Windpocken-Impfstoffes VARIVAX entwickelt, enthält jedoch mindestens die 14-fache Dosis des vermehrungsfähigen Virus. Die ursprüngliche Zubereitung war nur im tiefgefrorenen Zustand stabil, nun ist auch ein bei Kühlschranktemperaturen haltbarer Impfstoff im Handel. Derzeit ist die Verfügbarkeit leider noch eingeschränkt. Angesichts der deutlichen Wirksamkeit der Prophylaxe von mehr als 50 % Reduktion der Inzidenz der Erkrankung, ist eine baldige Verbesserung der Liefersituation wünschenswert.

1. OXMAN, M.N.
Clin Inf Dis 2010; 51: 197 - 213
2. Fachinfo ZOSTAVAX,
Sanofi Pasteur MSD, Oktober 2009
3. OXMAN, M.N. et al.
N Engl J Med 2005; 352: 2271 - 2284
4. SIMBERKOFF, M.S. et al.
Ann Intern Med 2010; 152: 545 - 554
5. GOULLERET, N. et al.
Vaccine 2010; 28: 5878 - 5882

allen entsprechenden Publikationen beschrieben. Eine prospektive Studie wurde mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) auf einer Intensivstation in den Niederlanden durchgeführt, um dieses Phänomen weiter zu untersuchen. Das mittlere Lebensalter der 32 Patienten lag bei 69 ± 17 Jahren (± SD). Die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter nach intravenöser Verabreichung des Medikamentes in Dosierungen von 400 mg war enorm: die Halbwertszeit schwankte zwischen Werten von 1,5 und 21 Stunden (Mittelwert ± Standardabweichung: 7,4 ± 4 Stunden), für die AUC (Fläche unter der Kurve) wurden Werte zwischen 22,6 und 180 mg x h/l berechnet. Die AUC-Werte waren bei Frauen höher als bei Männern - ein Ergebnis, das sich nicht durch Unterschiede im Körpergewicht erklären ließ. Bei zweimal täglicher Gabe von 400 mg i.v. wurde das Ziel eines Quotienten von AUC / MHK größer als 125 nur bei 31 % der Patienten erzielt, wenn eine minimale Hemmkonzentration des Erregers von 0,5 mg/l zugrunde gelegt wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei Intensivpatienten erwies sich als unerwartet hoch. Obwohl die pathophysiologischen Ursachen der hohen Variabilität nicht genau geklärt sind, empfehlen die Autoren bei Intensivpatienten höhere Dosierungen von 3 x täglich 400 mg (oder 2 x täglich 600 mg) Ciprofloxacin, da die meist empfohlene Dosierung von 2 x tgl. 400 mg häufig zu nicht ausreichenden Spiegeln führt. Bei Patienten mit Nierenversagen halten die Autoren eine Dosisreduktion nicht für notwendig, da eine kompensatorische intestinale Elimination erfolgt. Angesichts der praktisch nicht voraussagbaren Kinetik von Ciprofloxacin (und anderen Antibiotika) bei Intensivpatienten sollten vermehrt die Spiegel der Substanzen bestimmt werden.

VAN ZANTEN, A. et al.,
J Crit Care 2008; 23: 422 - 430

den kann. In zwei Intensivstationen mit 32 Patienten wurde in Portugal die Pharmakokinetik einer initialen Dosis von Gentamicin (diverse Handelsnamen) von im Mittel 7,4 mg/kg Körpergewicht analysiert. Das mittlere Lebensalter der Patienten war 68 Jahre, 23 der 32 Patienten waren Männer und die Letalität auf der Intensivstation lag bei 28,1 %. Zwanzig Patienten lagen auf einer internistischen Intensivstation, die Lunge war mit 18 von 32 Manifestationen der häufigste Ausgangspunkt für die gesicherte bzw. vermutete gramnegative septische Infektion. Die mediane Kreatininkonzentration betrug 0,9 mg/dl und der SOFA-Score betrug im Median 8. Nur 21 der 32 Patienten (65,6 %) erreichten einen Spitzenspiegel des Gentamicins von mindestens 16 mg/l, nur zehn Patienten wiesen eine Konzentration von > 20 mg/l auf. Das mediane Verteilungsvolumen betrug 0,41 l/kg, was deutlich über dem üblichen Verteilungsvolumen des Gentamicins von 0,22 bis 0,31 l/kg lag. Insbesondere bei Frauen war das Verteilungsvolumen signifikant höher mit 0,51 l/kg. Die mediane Gentamicin-Clearance betrug 57 ml pro Minute; bei Patienten mit kontrollierter Beatmung und mit septischem Schock fielen die entsprechenden Daten mit 62 ml pro Minute bzw. 65 ml pro Minute signifikant höher aus. Allerdings war die Clearance bei Trauma-Patienten mit 71,7 ml pro Minute deutlich höher im Vergleich zu den anderen Patienten. Gentamicin-Talspiegel wurden im Mittel nach 22,6 Stunden gemessen, dabei wiesen drei Patienten eine Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze auf. Eine Abnahme der Gentamicin-Clearance konnte statistisch signifikant berechnet werden in Korrelation zu höherem Alter, höherem SOFA-Score und verminderter Kreatinin-Clearance.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock und dem Verdacht auf eine gramnegative bakterielle Infektion sollte die erste Dosis von Gentamicin (diverse Handelsnamen) mindestens 7 mg/kg betragen. Bei Frauen und bei Trauma-Patienten sollten eher noch höhere Anfangsdosierungen gewählt werden.

GONCALVES-PEREIRA, J. et al.
Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1258 - 1263

Intensivmedizin

Pharmakokinetik von Ciprofloxacin bei intensivmedizinisch behandelten Patienten

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus Studien mit gesunden Probanden sind die pharmakokinetischen Kenngrößen eines Arzneimittels bei intensivmedizinisch behandelten Patienten deutlich unterschiedlich. Häufig sind die Spiegel unerwartet niedrig, eine hohe interindividuelle Variabilität wird in

Gentamicin – Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten

Eine antibiotische Kombinationstherapie mit Aminoglykosidantibiotika wird in vielen Leitlinien insbesondere bei Infektionen mit gramnegativen Erregern bei kritisch kranken Patienten empfohlen. Eine Maximalkonzentration (C_{max}) von 20 mg/l und mehr Gentamicin wird in der Behandlung von nosokomialen Infektionen bei Intensivpatienten als notwendig beurteilt, was üblicherweise nur mit einer Anfangsdosis von 7 mg/kg Körpergewicht erreicht wer-

Colistin-Therapie bei Beatmungspneumonie: i.v., inhalativ oder kombiniert?

Dominierende Erreger der Beatmungspneumonien, wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und zunehmend auch *Klebsiella pneumoniae* erweisen sich

als multiresistent gegenüber den herkömmlichen Antibiotika. In den letzten Jahren hat daher Colistin (COLOMYCIN, Forest Laboratories, Kent, UK) eine vermehrte Bedeutung erlangt als noch wirksame antimikrobielle Therapie derartiger Erreger (vgl. ZCT 2005; 26: 38-39 unter www.zct-berlin.de). Die Therapie mit Colistin hat in einigen Studien zu günstigen Behandlungsergebnissen geführt, jedoch ist umstritten, ob die alleinige parenterale Applikation ausreichende pulmonale wirksame Konzentrationen erzeugt. In einem Krankenhaus in Athen wurde in einer retrospektiven Studie zwischen Mai 2005 und August 2007 bei insgesamt 205 Patienten mit einer parenteralen Colistintherapie analysiert, ob die kombinierte Gabe (inhalativ plus intravenös) zu günstigeren Ergebnissen als die alleinige parenterale Gabe führt. Ausgewertet wurden letztlich 78 Patienten mit einer mikrobiologisch gesicherten Beatmungspneumonie, die sowohl Colistin parenteral wie inhalativ erhalten hatten, im Vergleich zu 43 Patienten mit einer ausschließlich intravenösen Colistin-Behandlung. Die mittlere tägliche Dosierung des parenteralen Colistins lag bei 7,0 bzw. 6,4 Mio. internationaler Einheiten, die durchschnittliche tägliche Dosis des inhalierten Colistins betrug $2,1 \pm 0,9$ Mio. IU. Die überwiegenden Erreger waren mit 73 % bzw. 81 % *Acinetobacter baumannii* gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* mit 22 % bzw. 12 %. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 60 Jahren, die überwiegende Anzahl der Patienten waren Männer (78 bzw. 72 %) und der APACHE II-Score lag bei 17 bzw. 19. Von 78 Patienten wurden 62 (79,5 %) im Vergleich zu 26 von 43 Patienten (60,5 %) mit der kombinierten Colistin-Therapie erfolgreich behandelt. In der Multivarianzanalyse erwies sich die Gabe des inhalativen Colistins als der alleinige signifikante Faktor für die verbesserten klinischen Erfolgsraten. Hinsichtlich der Gesamtleblichkeit innerhalb des Krankenhauses gab es mit 39,7 % in der Kombinationsbehandlung keinen Unterschied gegenüber 44,2 % der Patienten, die Colistin ausschließlich intravenös erhalten hatten.

Die Verträglichkeit des Colistins wurde in dieser retrospektiven Analyse nicht speziell betrachtet, allerdings wurden keine schweren Unverträglichkeitsreaktionen (wie z.B. bronchiale Obstruktionen) unter der Therapie mit inhalativem Colistin beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Analyse war die kombinierte Gabe von Colistin (COLOMYCIN Forest Laboratories, UK) parenteral und inhalativ bei mikrobiologisch gesicherten Beatmungspneumonien durch multiresistente gramnegative Erreger wirksamer als eine ausschließlich intravenöse Colistin-Therapie. Al-

lerdings hatte diese unterschiedliche Applikationsform des Colistins keinen Einfluss auf die Gesamtleblichkeit, die mit 39,7 % bzw. 44,2 % keine Unterschiede aufwies und recht hoch ausfiel.

KORBILA, I.P. et al.
Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1230 - 1236

Candida-Fungämien in Mitteleuropa von 1983 bis 2007

In der vierten Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich Gesellschaft wurden insgesamt 7.652 Erreger von 7.310 septischen Episoden untersucht. Diese Studie lief vom Juli 2006 bis Juni 2007 an 13 mikrobiologischen Instituten in Deutschland und einem Institut in Österreich und hat gegenüber den vorhergehenden Studien eine deutliche Zunahme des Anteils an Sprosspilzen (Candida-Spezies) auf zuletzt 5,6 % aller Isolate bzw. 5,9 % aller Episoden festgestellt. Dieser Anteil candidämischer Episoden variierte stark zwischen den einzelnen Zentren, die Werte zwischen 0 % und 11,3 % meldeten (Median: 4,8 %). In der ersten Studie in der Periode 1983 bis 1985 lag der Anteil der Candidämien bei 2,0 %, 1991 bis 1992 bei 1,4 % und 2000 bis 2001 bei 2,0 %. Der prozentuale Anteil einzelner Candida-Spezies ist über die Jahre weitgehend unverändert geblieben; *Candida albicans* war zuletzt für 65 % aller Candidämien verantwortlich. Angaben zur Antimykotika-Empfindlichkeit wurden in den Blutkulturstudien nicht erhoben. Der Anteil von Candida-Spezies, bei denen von einer eingeschränkten Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) ausgegangen werden kann (*C. glabrata* bzw. *C. krusei*), ist in den beiden letzten Blutkulturstudien mit 18 % bzw. 17 % unverändert geblieben. 33,2 % (2000/2001) respektive 44,7 % (2006/2007) der Candidämien wurden bei Patienten auf Intensivstationen festgestellt; unter diesen betrug der Anteil von *C. albicans* 76 % (2000/2001) und 73 % (2006/2007). Unter den auf hämatologisch-onkologischen Stationen registrierten Candidämien betrug der Anteil von *C. albicans* in den beiden letzten Blutkulturstudien jeweils 43 %. Zweithäufigste Spezies auf diesen Stationen war *C. glabrata* mit einem Anteil von 19 % (2000/2001) bzw. 25 % (2006/2007). Unter den Candidämien, die als „mit zentralem Venenkatheter assoziiert“ beschrieben wurden, fanden sich in 58 % (2000/2001) bzw. 73 % (2006/2007) *C. albicans*.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Vergleich zu den Blutkulturstudien der Jahre 1983, 1991 und 2000 wurde in der letzten Studie in den Jahren 2006/2007 eine deutliche Zunahme des Anteils an

Candida-Fungämien registriert. In Übereinstimmung mit Berichten aus anderen Ländern lässt sich feststellen, dass das Spektrum der Erreger einer Candidämie in den vergangenen Jahren weitgehend unverändert geblieben ist; insbesondere ist keine weitere Zunahme von nicht *C. albicans*-Spezies zu beobachten.

BECKER, A., ROSENTHAL, E.J.K. et al.
Chemother J 2010; 19: 120 - 121

Probiotika

Probiotika bei kritisch kranken Patienten?

Probiotika haben in einigen Studien gezeigt, dass sie die intestinale Bakterienflora normalisieren und eine intestinale Kolonisation von pathogenen Erregern vermeiden können sowie auch über modulierende immunologische Eigenschaften verfügen. Bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin könnten daher diese Eigenschaften positive Effekte auslösen. In einer Studie aus Frankreich wurde analysiert, ob die prophylaktische Gabe von Probiotika im Vergleich zu Placebogaben derartige positive Effekte aufweisen. Insgesamt 167 Patienten einer Intensivstation in Paris wurden in diese Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie aufgenommen. Es handelte sich um erwachsene Patienten mit einer kontrollierten Beatmung über mindestens 48 Stunden und die Patientengruppe mit Probiotika erhielt zweimal 10^{10} *Lactobacillus rhamnosus* GG einmal täglich, die Vergleichsgruppe erhielt eine Placebolösung bis zur erfolgreichen Entwöhnung vom Beatmungsgerät. Die Patienten-Charakteristik der beiden untersuchten Gruppen unterschied sich nicht zu Beginn der Studie. Der entscheidende Endpunkt, die 28-Tage-Letalität, zeigte keinen Unterschied mit 25,3 % Todesfällen in der Probiotikagruppe und 23,7 % in der Placebogruppe. Auch die Letalität auf der Intensivstation und nach 90 Tagen wies keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf. Die Häufigkeit von Infektionen, die auf der Intensivstation erworben wurden, war ebenfalls nicht unterschiedlich mit der Ausnahme, dass Katheter-bezogene Bakteriämien niedriger waren unter Probiotika. In einer vor Beginn der Studie definierten Subgruppen-Analyse fanden die Autoren eine Verminderung der 28-Tage-Letalität bei den Patienten mit einer schweren Sepsis, die mit Probiotika behandelt wurden (odds ratio 0,38). Dementsprechend war bei Placebo-Patienten mit einer nicht schweren Sepsis die Letalität höher als bei den Patienten, die Probiotika erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese prospektive Doppelblindstudie ergab keinen positiven Effekt einer täglichen prophylaktischen Gabe von Probiotika bei kritisch kranken und beatmeten Patienten auf der Intensivstation. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass bezüglich der optimalen Probiotika-Anwendung noch viele Unsicherheiten bezüglich Auswahl der Erreger, Länge der Applikation und täglicher Dosis bestehen.

BARROUD, D. et al.
Intensive Care Med 2010; 36: 1540 - 1547

Verhindern Probiotika die Akquisition von multiresistenten Enterokokken?

Enterokokken sind in den USA und in einigen europäischen Krankenhäusern an die dritte Stelle der nosokomialen Erreger gerückt. Insbesondere Stämme mit Ampicillin-Resistenz (ARE) sowie Vancomycin-resistente *E. faecium* (VRE) sind gefürchtete Erreger von nosokomialen epidemischen Ausbrüchen. Im klinischen Zentrum der Universität Utrecht (Niederlande) haben sich diese hochresistenten Enterokokken in den letzten Jahren erheblich vermehrt und stellen ein beträchtliches therapeutisches Problem dar. Da in einigen Studien ein positiver Effekt von Probiotika auf die intestinale Akquisition von Enterokokken beschrieben wurde, analysierten Autoren aus dieser Klinik in einer prospektiven randomisierten Studie auf zwei Stationen mit hoher Prävalenz dieser Keime den Effekt einer Probiotika-Gabe.

Von Mai 2007 bis zum März 2008 wurden 971 Patienten der gastroenterologischen/nephrologischen Station mit 24 Betten und 273 Patienten in der geriatrischen Abteilung mit 15 Betten prospektiv untersucht. Der Kolonisationsstatus bei Aufnahme auf diesen Stationen wurde bei 64 % aller Patienten erhoben, die dort länger als 48 Stunden verweilten. Von den insgesamt 530 Patienten waren 94 (18 %) schon zu Beginn mit ARE kolonisiert, so dass 436 Patienten mit einem Risiko bezüglich einer Enterokokken-Akquisition in der Studie verblieben. 110 Patienten erhielten Probiotika in Form von zweimal 5 g einer 100 ml wässrigen Lösung bestehend aus zehn unterschiedlichen Spezies (Bifidusbakterien-Spezies, *Enterococcus faecium*, diverse *Lactobacillus* Spezies) in einer gesamten Konzentration von 10⁹ CFU/g. 92 der 436 Patienten (21 %) entwickelten eine ARE-Kolonisation während der Untersuchungsperiode, wobei 28 (25 %) auf 110 Patienten mit einer Probiotika-Gabe entfielen und 64 (20 %) auf die 326 Kontroll-

patienten. Als signifikante Risikofaktoren für die Akquisition von ARE wurden der Einsatz von Antibiotika mit fehlender Aktivität gegen ARE und ein hohes Lebensalter identifiziert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Probiotika in der Prävention einer Kolonisation von multiresistenten Enterokokken im Krankenhausbereich unwirksam sind.

De REGT, M.J.A. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2801 - 2805

Peritonitis

ESBL-bildende *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* bei intraabdominellen Infektionen in Europa

Gramnegative Bakterien haben eine bedeutsame Rolle bei intraabdominellen Infektionen. Erreger wie *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* werden häufig nachgewiesen und sind in den letzten Jahren, insbesondere durch die Bildung von Breitspektrum-Betalaktamasen (ESBL) zunehmend schwieriger zu behandeln. In einer europäischen Studie (SMART) wurde in den Jahren 2002 bis 2008 in 37 Krankenhäusern aus 12 Ländern (darunter fünf aus Deutschland) analysiert, wie sich der Anstieg dieser beiden problematischen resistenten Enterobakterien darstellt. Es wurden sowohl Hospital-erworbene, wie auch ambulant akquirierte Stämme untersucht, so war die Verteilung von *E. coli* mit 57,9 % und *K. pneumoniae* mit 70,8 % als Hospital-erworbene Erreger deutlich dominierend. Sämtliche Keime wurden in einem Zentrallabor in den USA bezüglich ihrer ESBL-Produktion standardisiert untersucht. ESBL-bildende *E. coli* aus dem Hospitalbereich stiegen von 4,8 % im Jahre 2002 auf 14 % im Jahre 2008 an, die entsprechenden Zahlen aus dem ambulanten Bereich betragen 4,0 % im Jahre 2002 und 6,5 % im Jahre 2008. Für Deutschland lagen die Zahlen aus dem Jahre 2008 bei 18,5 % ESBL-bildende *E. coli* im Hospitalbereich und 6,5 % für die entsprechenden Keime aus dem ambulanten Bereich. Interessanterweise waren die Verschiebungen bei ESBL-bildenden *Klebsiellen* nicht so eindrucksvoll, im Jahre 2003 wiesen 19 % der im Krankenhaus akquirierten *Klebsiellen* eine ESBL-Bildung auf, im Jahre 2008 20,9 %; die entsprechenden Zahlen für die ambulant erworbenen *Klebsiellen* betragen 4,4 % im Jahre 2003 und 5,3 % im Jahre 2008. Diesbezügliche Zahlen für die *Klebsiellen* aus Deutschland lagen bei den Hospital-erworbenen Stämmen bei 17,5 % im Jahre 2008 und bei 18,2 % bei den am-

bulant erworbenen *Klebsiellen*-Stämmen, wobei jedoch bei letzteren nur 11 Stämme untersucht wurden. Unter den zehn getesteten Antibiotika mit einer Wirkung auf die 121 ESBL-positiven *E. coli* waren nur die Carbapenem-Antibiotika noch voll wirksam, Amikacin (BIKLIN u.a.) war noch bei 54 % der Stämme aktiv. Bei den 47 ESBL-positiven *Klebsiella pneumoniae*-Stämmen aus dem Hospitalbereich wies Imipenem (ZIENAM) noch die höchste Aktivität mit 89 % auf, gefolgt von Amikacin mit 66 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser europäischen Surveillance-Studie (SMART), die von der Fa. MSD finanziert wurde, zeigte sich ein deutlicher Anstieg von ESBL-bildenden *E. coli* vom Jahr 2002 bis zum Jahr 2008 bei intraabdominellen Infektionen. Die Rate von ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* blieb auf einem hohen Niveau von 19 bzw. 21 % in dem untersuchten Zeitraum weitgehend konstant.

HAUSER, S.P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3043 - 3046

Tigecyclin versus Ceftriaxon plus Metronidazol bei komplizierten intraabdominellen Infektionen

Tigecyclin (TYGACIL) ist ein Breitspektrumantibiotikum mit hoher in vitro-Aktivität gegen die Mehrzahl der Erreger von intraabdominellen Infektionen. Seit einigen Jahren ist die Substanz für die Behandlung derartiger Infektionen zugelassen und hat sich im klinischen Alltag bewährt. In einer multizentrischen offenen prospektiven randomisierten Vergleichsstudie wurde Tigecyclin mit einer Standardtherapie aus Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Metronidazol (CLONT u.a.) verglichen. Die Studie wurde vom September 2005 bis Februar 2008 an 53 Krankenhäusern in sechs Ländern Nord- und Südamerikas durchgeführt und insgesamt 473 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Die Dosierung des Tigecyclin betrug 100 mg als Initialdosis gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden, Ceftriaxon wurde einmal täglich mit 2 g und Metronidazol mit 1 bis 2 g täglich verabreicht. Klinisch auswertbar waren letztlich 376 Patienten (Tigecyclin 189, Ceftriaxon plus Metronidazol 187). Die Mehrzahl der Patienten litt an komplizierten Appendizitiden, purulenten Peritonitiden, intraabdominellen Abszessen und komplizierten Divertikulitiden. Dominierende Erreger, die bei 321 Patienten isoliert wurden, waren *E. coli*, Enterokokken, Bakterien der *Bacteroides fragilis*-Gruppe und *Pseudomonas aeruginosa*. Die überwiegende Anzahl der Patienten (64,7 %) waren Männer und das mittlere Lebensalter

betrug 48 Jahre. Die klinischen Erfolgsraten lagen bei 70 % in der Tigecyclin-behandelnden Gruppe und bei 74 % im Vergleichsarm. Bei den 138 mikrobiologisch auswertbaren Patienten mit einer Tigecyclin-Therapie betrug die klinische Erfolgsrate 66 % und im Vergleichsarm 70 %. Bei Patienten mit einem APACHE II-Score von 10 und höher lagen die Erfolgsquoten bei 56,7 % bzw. 57,1 %. Die Anzahl der erfassten ernsthaften Unverträglichkeitsreaktionen waren mit 51 in der Tigecyclin-Gruppe versus 49 im Vergleichsarm nicht unterschiedlich. Die am häufigsten registrierten Nebenwirkungen waren Übelkeit mit 38,6 % in der Tigecyclin-Gruppe und 27,7 % in der Ceftriaxon/Metronidazol-Gruppe. Die Behandlung wurde bei 8,9 % der Tigecyclin-behandelnden Patienten und bei 4,8 % der Patienten in der Vergleichsgruppe abgebrochen. Die führenden Unverträglichkeitsreaktionen mit nachfolgendem Therapieabbruch waren Übelkeit (1,5 %) und Abszessbildung ebenfalls bei 1,5 % der Patienten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Tigecyclin (TYGACIL) erwies sich in einer umfangreichen multizentrischen offenen randomisierten Studie als gleich wirksam wie die Kombination aus Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) plus Metronidazol (CLONT u.a.) bei komplizierten intraabdominellen Infektionen. Verträglichkeitsdaten und Abbruchraten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsformen.

TOWFIGH, S. et al.
Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1274 - 1281

Interaktionen

Antibiotika erhöhen Hypoglykämierisiko durch Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid (EUGLUCON u.a.) wird seit Jahrzehnten zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus angewandt. Da die Substanz über die Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert wird, sind Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die entsprechend abgebaut werden, plausibel. So konnte zum Beispiel ein deutlich erhöhtes Risiko für Hypoglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) gesehen werden. Clarithromycin (KLACID u.a.), ein Hemmstoff des CYP3A4 und des Effluxtransporters P-Glykoprotein, verursacht eine Zunahme der Spitzenkonzentration von Glibenclamid im Plasma von etwa 25 %. Systematische Studien zur Frage, ob und in welchem Ausmaß diese pharmakokinetischen Interaktionen zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko

führen, liegen bisher nicht vor. Epidemiologen aus Philadelphia, USA, führten daher eine umfangreiche Auswertung der Daten von mehr als 5.000 Patienten durch, die entweder mit Glipizid (nicht mehr im Handel) oder Glibenclamid behandelt wurden und die gleichzeitig eines der folgenden Antinfektiva erhielten: Fluconazol (DIFLUCAN u.a.), Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.), Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.), Clarithromycin oder Azithromycin (ZITHROMAX u.a.). Es wurde erwartet, dass bei gleichzeitiger Verordnung der Sulfonylharnstoffe vor allem mit Cotrimoxazol oder Fluconazol das Hypoglykämierisiko erhöht wäre, weil diese als Cytochrom-Inhibitoren bekannt sind. Als Referenzsubstanz wurde Cephalexin (CEPHALEX u.a.) bei der Auswertung benutzt, weil das Oralcephalosporin nicht metabolisiert wird und Interaktionen nicht erwartet wurden. Zu den überraschenden Ergebnissen der Auswertung gehört der Befund, dass auch die Behandlung mit dem Cephalosporin mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert war. Der Grund ist unklar, die Infektion selbst wird jedoch als Ursache diskutiert. Auch mit den anderen Antinfektiva wurde eine Assoziation mit Hypoglykämien erkannt (Abbildung). Die deutlichsten Effekte zeigten Clarithromycin, Levofloxacin und Cotrimoxazol, die Assoziation mit Fluconazol war nur gering ausgeprägt.

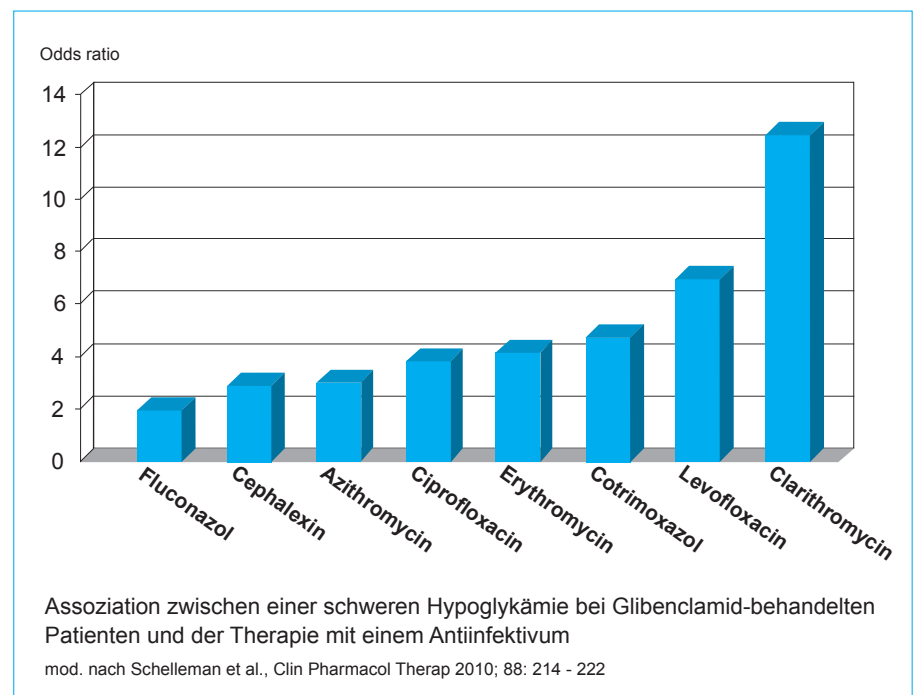
ZUSAMMENFASSUNG: Unabhängig von den spezifischen pharmakologischen Eigenschaften ist die Behandlung mit diversen Antinfektiva mit einem erhöhten Risiko für eine Sulfonylharnstoff-verursachte Hypoglykämie assoziiert.

iert. Die Infektion bzw. die dadurch ausgelösten Veränderungen im Organismus des Patienten scheinen daher selbst eine entsprechende Wirkung zu haben. Zusätzlich erhöhen einige Antibiotika das Risiko. Die Assoziation war besonders deutlich bei Clarithromycin (KLACID u.a.), Levofloxacin (TAVANIC u.a.) und Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen).

SHELLEMAN, H. et al.
Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 214 - 222

Influenza-Vakzination und Antikoagulanzen

Viele ältere Patienten unter einer Antikoagulationstherapie erhalten keine Influenza-Impfung, da die behandelnden Ärzte wegen möglicher Nebenwirkungen die Impfung nicht durchführen. Prinzipiell können als Unverträglichkeitsreaktionen Blutungen an der Impfstelle bzw. auch Veränderungen der Gerinnungswerte (insbesondere der INR) auftreten. In einer prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studie aus Italien bei 104 Patienten mit einer langfristigen Antikoagulationstherapie wurde diese Problematik untersucht. Die Patienten erhielten entweder in jeweils vierwöchigem Abstand eine Influenza-Vakzination gefolgt von einer Placebo-Injektion oder die umgekehrte Reihenfolge. Sowohl die Gerinnungswerte, der Verbrauch an antikoagulatorischen Substanzen wie auch lokale Blutungen wurden systematisch erfasst. Die Ergebnisse in beiden Patientengruppen zeigten keine Veränderungen der Gerinnungswerte, so dass auch die Dosierung der antikoagulatorischen Medikamente sich nicht veränderte weder nach der Verum-Impfung noch nach



der Plazebo-Injektion. 70,7 % der Patienten befanden sich im therapeutischen Bereich der Gerinnungswerte nach der Vakzine-Applikation, 72,4 % der Patienten nach Gabe einer Plazebo-Injektion. Größere Blutungsereignisse wurden nicht beobachtet, 11 geringfügige mukokutane Blutungsereignisse waren sowohl nach der Influenza-Vakzination wie auch nach den Plazebo-Perioden nachweisbar. Die zusätzlich gemessenen Haemagglutinin-inhibierenden Antikörper 28 Tage nach der Impfung ergaben eine Seroprotektionsrate von 92 % bis 100 % in Abhängigkeit von dem jeweils gemessenen Antigen in der Vakzine.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Influenza-Vakzination bei Patienten unter einer Antikoagulationstherapie hatte in dieser Studie keine Auswirkungen auf die Gerinnungswerte und die Antikoagulationsdosierungen. Größere Blutungen wurden bei subkutaner Injektion nicht beobachtet und die Effektivität der Impfung gemessen mittels Antikörperbestimmungen war gut.

IORIO, A. et al.
Arch Intern Med 2010; 170: 609 - 616

Cefepim

Höhere Letalität unter einer Cefepim-Therapie?

Cefepim (MAXIPIME) ist ein Breitspektrumcephalosporin, welches sich seit über zehn Jahren im klinischen Einsatz befindet. Es ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von schweren Pneumonien, Harnwegsinfektionen und intraabdominellen Infektionen. Auch für die Monotherapie als empirische Anfangsbehandlung von febrilen Episoden bei neutropenischen Patienten wird die Substanz in vielen Leitlinien empfohlen. In zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2006 und 2007 wurde eine höhere Letalität zum Tag 30 einer Cefepim-Therapie im Vergleich zu anderen antibiotischen Behandlungsformen postuliert. In der vorliegenden Publikation der FDA (Silverstring, USA) wurde eine äußerst umfangreiche neue Metaanalyse dargestellt, um die Frage der höheren Letalität unter einer Cefepimbehandlung abschließend zu klären. Insgesamt wurden 88 randomisierte Vergleichsstudien analysiert, wobei auch unveröffentlichte Studien berücksichtigt wurden, die der FDA vom Hersteller vorgelegt worden sind. Diese 88 Studien umfassten 9.467 Cefepim-behandelte Patienten und 8.288 Patienten, die mit Vergleichsantibiotika behandelt wurden. 24 Studien entfielen auf Patienten mit fieberhaften Neutropenien, 26 auf Pneumoniepatienten,

jeweils sieben auf intraabdominelle- und Harnwegsinfektionen, zwei auf Hautinfektionen und 22 auf Infektionen anderer Lokalisationen. Von den 9.467 mit Cefepim behandelten Patienten starben zum Tag 30 insgesamt 588 (6,2 %) im Vergleich zu 497 von 8.288 Vergleichspatienten (6,0 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Subgruppen-Analysen bezüglich der einzelnen Infektionen oder Indikationen, wie auch Subgruppen-Analysen bezüglich unterschiedlicher Vergleichsantibiotika wie Ceftazidim (FORTUM u.a.), Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Imipenem (ZILENAM), Meropenem (MERONEM), Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) oder Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ins-

besondere die Subgruppen-Analyse bei febrilen neutropenischen Patienten erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit Cefepim oder einer anderen antibiotischen Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer sehr umfangreichen Metaanalyse von 88 Vergleichsstudien kommen Wissenschaftler von der FDA in den USA zu dem Ergebnis, dass sich die Letalität bei Patienten unter einer Behandlung mit Cefepim (MAXIPIME) nicht unterscheidet von einer Therapie mit anderen wirksamen Antibiotika.

KIM, P.W. et al.
Intensive Care Med 2010; 51: 381 - 389

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, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise 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!