

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2011 - 32. Jahrg.

Übersicht

Therapie der Clostridium difficile-Infektion

In den USA und Europa hat die Inzidenz von Clostridium difficile-Infektionen (CDI) in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen. In einer prospektiven Studie aus Deutschland über einen Zeitraum von 12 Monaten (2007 bis 2008) wurden 2.856 Clostridium-infizierte Patienten in 34 Krankenhäusern erfasst, was eine Inzidenz von 46,5 Fällen per 10.000 eingewiesenen Patienten bedeutete.¹ 73% dieser Infektionen wurden im Krankenhaus erworben und 8,4% wurden als schwer eingestuft. In einer Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID) wurde eine CDI-Episode definiert entweder als ein typisches klinisches Bild (siehe unten) verbunden mit dem mikrobiologischen Nachweis von Toxin-produzierenden C. difficile im Stuhl ohne Hinweis auf andere Ursachen einer Diarrhö oder durch den endoskopischen bzw. anderweitigen Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis.

Das klinische Bild einer CDI kann sich in einer der drei folgenden Formen darstellen:

1. Diarrhöen
2. Ileus
3. toxisches Megakolon

Befunde einer schweren Kolitis können sein: Fieber, Schüttelfrost, hämodynamische Instabilität einschließlich weiterer Zeichen eines septischen Schocks, Symptome einer Peritonitis oder eines Ileus, deutliche Leukozytose über $15 \times 10^9/l$, deutliche Linksverschiebung im Differenzialblutbild, Anstieg des Serumkreatinins, erhöhtes Serumlaktat, radiologische Zeichen einer Überdehnung oder Verdickung der Wand des Kolons sowie Aszites ohne Hinweis auf andere Ätiologien. Eine CDI ohne Zeichen einer schweren Kolitis bei Patienten im Alter über 65 Jahren, mit ernstesten Grunderkrankungen, mit immunkompromittierenden Grunderkrankungen oder der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung sollten ebenfalls als schwere Infektion eingeordnet werden.

Inhalt

2/2011

Übersicht	
– Therapie der C. difficile-Infektion	Seite 11-13
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (44)	
– Bartonella Spezies	Seite 13
Antibiotika aktuell bewertet	
– Metronidazol	Seite 13-15
Nosokomiale Infektionen	
– Daten vom deutschen KISS-System	Seite 15
– Beatmungspneumonie – inhalatives Colistin sinnvoll?	Seite 15-16
– Prävention von MRSA-Infektionen in der Kardiochirurgie	Seite 16
Endokarditis	
– Daptomycin als Therapieoption	Seite 16-17
Resistenz	
– Globale Ausbreitung hochresistenter K. pneumoniae	Seite 17
Vakzination	
– Herpes Zoster-Vakzine: wirksam – aber nicht verfügbar!	Seite 17-18
– Kombinierte Influenza-/Pneumokokken-Impfung - weniger Herzinfarkte	Seite 18
Interaktionen	
– Antidiabetika und Antiinfektiva – mehr Hypoglykämien	Seite 18-19
– Topisches Miconazol hemmt Substanzmetabolismus	Seite 18-19
Chronische Lyme-Borreliose	Seite 19
Odontogene Infektionen	
– Moxifloxacin und Clindamycin im direkten Vergleich	Seite 19-20
Letzte Meldung	
– Antibiotikaverschreibung – freitags mehr	Seite 20

Therapie

Antibiotika sind seit 30 Jahren die Mittel der Wahl bei der Behandlung der CDI, primär Metronidazol (CLONT u.a.) sowie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.). Antimikrobielle Substanzen sind zumeist sehr erfolgreich, aber erweisen sich als suboptimal bei der Behandlung der schweren fulminanten

oder komplizierten CDI und auch in der Therapie der rezidivierenden CDI. Auf neuere Ansätze in der Therapie wird am Ende dieses Artikels eingegangen.

Bei milden CDI-Erkrankungen mit weniger als vier täglichen Stuhlentleerungen sollte die ursächliche antibiotische Therapie gestoppt werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden und bei klinischer

Tabelle: Behandlung der Clostridium difficile-Infektionen

1. Antimikrobielle Substanzen

1.1 Zur Zeit verfügbare Pharmaka

- Vancomycin
- Metronidazol
- Rifaximin
- Nitazoxanide
- Tigecyclin
- Bacitracin
- Teicoplanin
- Fusidinsäure

1.2 In der Entwicklung befindliche Substanzen

- Fidaxomicin
- Ramoplanin
- CB-183.315

2. Nicht-mikrobiell wirksame Substanzen

2.1 Zur Zeit verfügbar

- Intraluminale Toxin-neutralisierende Substanzen
- Biotherapeutische Pharmaka
- Fekale Transplantate
- Systemische Antikörper
- Intravenöse Immunglobuline

2.2 In der Entwicklung befindliche Substanzen

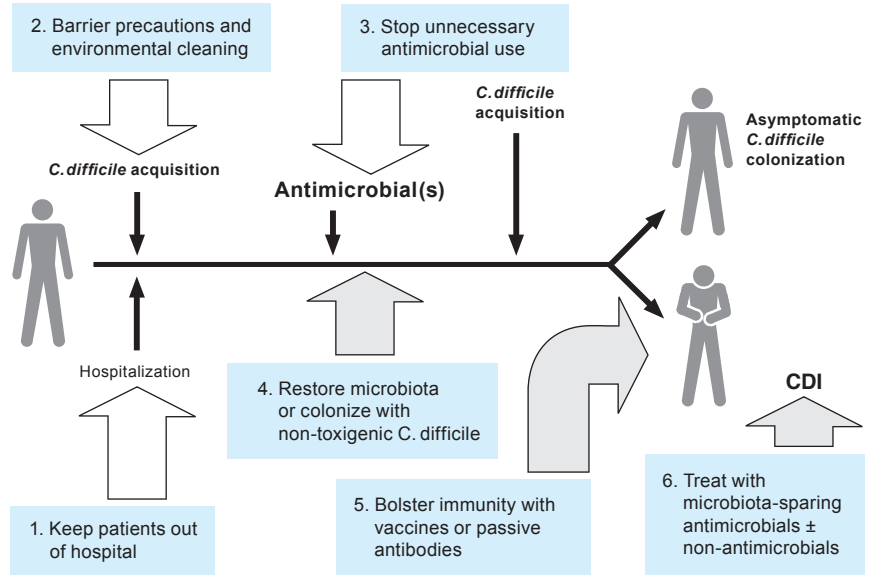
- Intraluminale Toxin-neutralisierende Substanzen
- Molkeiweiß vom Rind
- Tolevamier;
- Biotherapeutische Pharmaka
- Nicht-toxische C. difficile
- Systemische Antikörper
- Monoklonale AK, aktive Vakzine

Modifiziert nach Gerding DN, Johnson S, CID 2010

Verschlechterung sollte eine antibiotische Therapie erfolgen. Antiperistaltische Substanzen und Opiatderivate sollten vermieden werden. Bei nicht-schweren Erkrankungen wird 500 mg Metronidazol dreimal täglich oral über einen Zeitraum von zehn Tagen empfohlen. Bei schweren Infektionen Vancomycin 125 mg oral viermal täglich ebenfalls über zehn Tage.

Metronidazol ist als primäre Therapie bei milden Erkrankungen gegenüber Vancomycin wegen der geringeren Förderung einer Entwicklung von Vancomycin-resistenten Enterokokken zu bevorzugen. Auf der anderen Seite ist dieses Antibiotikum unter anderem weniger wirksam als die Glykopeptide, weil die Substanz im oberen Dünndarm resorbiert wird und dadurch die Konzentrationen im Kolon deutlich niedriger als bei den nicht-resorbierbaren Glykopeptiden ausfallen. Höhere Dosen von oralem Vancomycin sind auf der Basis von verfügbaren Daten nicht wirksamer.

Abbildung:



Schematische Darstellung der gegenwärtigen Epidemiologie und der Strategien zur Prävention und Behandlung von C. difficile-Infektionen. Derzeitige Methoden sind als weiße Pfeile (1-3), zukünftige Strategien als graue Pfeile (4-6) dargestellt (Modifiziert nach Gerding DN, Johnson S, CID 2010)

Andere Substanzen wie Bacitracin (in Deutschland nicht im Handel), Teicoplanin (TARGOCID) und Fucidinsäure (in Deutschland nicht im Handel) wurden in der Behandlung der CDI eingesetzt, wiesen jedoch keine besseren Ergebnisse als die zuvor empfohlene Standardtherapie auf.³ Falls eine orale Therapie nicht möglich ist, wird bei milden Erkrankungen Metronidazol 500 mg dreimal täglich intravenös über zehn Tage gegeben, bei schweren Infektionen wird zu dieser Therapie noch Vancomycin 500 mg gelöst in 100 ml Kochsalz alle vier bis 12 Stunden in das Kolon infundiert bzw. über eine Magensonde in das Duodenum geleitet. Eine subtotale Kolektomie muss erfolgen bei Perforation des Kolons und bei einer schweren systemischen septischen Reaktion mit Verschlechterung des klinischen Bildes ohne Ansprechen auf die übliche antibiotische Therapie; auch der Nachweis eines toxischen Megakolons und eines schweren Ileus sind Indikatoren für eine chirurgische Intervention wie auch der Serumlaktat Spiegel, der möglichst nicht 5,0 mmol/l vor einer notwendigen Operation erreichen sollte.

Bei 20 bis 30 % der Patienten kommt es zu einem Rezidiv der CDI. Die Leitlinien empfehlen wiederum 125 mg Vancomycin viermal täglich oral über zumindest zehn Tage und es wird ein langsames Ausschleichen der Vancomycin-Gabe vorgeschlagen. Diese könnte in der Verminderung der viermaligen Applikation alle drei Tage um jeweils eine tägliche Gabe bestehen oder aber auch in Form einer Pulstherapie mit 125 oder 500 mg Vancomycin täglich über drei Tage pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt drei Wochen. Als eine gut belegte Alternative zu oralem Vancomycin wird von den

Leitlinien auch Teicoplanin (TARGOCID) zweimal 100 mg täglich empfohlen.

Neuere therapeutische Ansätze

Generell kann die Prävention und Behandlung der CDI erfolgen über Maßnahmen zur Infektionskontrolle, über eine rationale restriktive Antibiotikatherapie, mittels Wiederherstellung der normalen protektiven bakteriellen Darmflora und mittels einer Verstärkung der immunologischen Abwehr gegen C. difficile-Toxine zusätzlich zu der zuvor besprochenen Antibiotikabehandlung (siehe Abbildung). Prinzipiell kann zwischen therapeutischen Ansätzen mit neueren antimikrobiell wirksamen Substanzen und Studien mit nicht antimikrobiell wirksamen Therapien unterschieden werden (siehe Tabelle). Rifaximin (XIFAXAN; s. ZCT 2008; 29: 53-56 oder www.zct-berlin.de „Neueinführungen“) hat sich in einigen Studien als erfolgreich bei häufig rezidivierenden CDI-Erkrankungen erwiesen, allerdings wird unter der Therapie mit dieser Substanz in seltenen Fällen eine schnelle Entwicklung von hochresistenten C. difficile-Isolaten beobachtet.⁴ Auch Nitazoxanide – eine FDA-zugelassene Substanz zur Behandlung der Giardiasis und der Kryptosporidiosis – wies in kleineren Studien eine gleiche Effektivität wie Metronidazol auf.⁵

Intravenöses Tigecyclin (TYGACIL) ist auch erfolgreich in einer kleinen Serie einer schweren CDI eingesetzt worden, allerdings fehlen Daten aus größeren Studien.³ Nicht-antimikrobielle Ansätze in der Behandlung der CDI können grundsätzlich in drei Gruppen unterteilt werden: Intraluminale Toxin-bindende oder -neutralisierende Substanzen, Biotherapeutika zur Wieder-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (44)

Bartonella Spezies

Taxonomie, Morphologie und Kultur: Bartonellen sind obligat intrazelluläre gramnegative Erreger; 24 Arten der Gattung *Bartonella* sind beschrieben, davon zehn als menschenpathogen. Die wichtigsten Spezies sind *B. bacilliforme* (Hochtäler der Anden) sowie *B. quintana* und *B. henselae* (Vorkommen in Europa). Bartonellen zeichnen sich durch eine relativ hohe Wirtsspezifität aus.¹ Die Kultur von Bartonellen ist möglich.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder: Reservoire für Bartonellen sind Säugetiere (häufig Katzen, Hunde) sowie der Mensch.² Reservoire und Vektoren sind auch Flöhe von Hunden und Katzen, Läuse (*B. quintana*), Sandfliegen (*B. bacilliforme*) oder Zecken (bis zu 40%).^{3,4} Die Erreger können ebenfalls über Verletzungen bzw. Bluttransfusionen übertragen werden.⁵ Nach dem Eindringen der Erreger überleben diese sowohl in Erythrozyten, was zu einer Anämie führen kann, als auch in Histiocyten an der Eintrittsstelle sowie in Endothelzellen, wobei es zu angioproliferativen Reaktionen kommt. *B. bacilliforme* verursacht in den Anden das Oroya-Fieber bzw. Veruga peruviana. Das Krankheitsbild der Katzenkratzkrankheit wird in Europa und weltweit beobachtet, hauptsächlichlicher Erreger ist *B. henselae*. Betroffene sind in erster Linie Kinder und Jugendliche. Nach einem Kratzer bzw. einer Verletzung treten drei bis zehn Tage später Pusteln oder Papeln an der Inokulationsstelle auf. Charakteristisch ist in den folgenden ein bis drei Wochen eine schmerzhafte Schwellung der regionalen Lymphknoten, sowie Fieber, Kopfschmerz und Krankheitsgefühl.⁶ Die Lymphknoten bilden sich nach zwei bis drei Wochen bei immunkompetenten Patienten meist spontan wieder zurück. Komplikationen können sein: Konjunktivitis (6-8%), Neuroretinitis (häufig unilateral);^{7,8} Endophthalmitis, Enzephalopathie,⁹ Milzabszess und Osteomyelitis (insgesamt selten, vor allem bei Kindern aber auch in Einzelfällen bei Erwachsenen).

B. quintana verursacht die Krankheitsbilder bakterielle Angiomatose, Peliosis hepatis, Schützengrabenfieber, Endokarditis und Sepsis – vor allem auch eine chronische Sepsis mit rezidivierendem Fieber. Bei immunsupprimierten Personen, z.B. nach Chemotherapie, tritt eine zyklisch verlaufende Sepsis¹⁰ oder auch eine Endokarditis auf.^{11,12}

In der Vergangenheit trat das Schützengrabenfieber vor allem in Osteuropa auf, mit großen Epidemien im 1. und 2. Weltkrieg. Es handelt sich um eine fieberhafte Erkrankung, meist alle fünf Tage wiederkehrend mit Schüttelfrost, monatelang sich hinziehend; quälende Schienbein-, Kreuz- und Kopfschmerzen (Febris neuralgica periodica), Milzschwellung, oft Nephritis und Ödeme können auftreten. Viele Fälle verlaufen atypisch (rheumatische Beschwerden, neurologische Störungen, Depression).

Diagnostik: Eine Untersuchung auf Bartonellen soll bei typischen Krankheitssymptomen erfolgen, aber auch bei schwerer unerklärbarer Anämie, Cholestase, Serositis, Lymphadenitis, chronischer Uveitis oder granulomatöser bzw. angioproliferativer Reaktion. Bei kulturnegativer Endokarditis ist differentialdiagnostisch auch an die Möglichkeit einer Bartonellose zu denken. Bevorzugte Methode ist der Nukleinsäurenachweis,¹³ die Kultur z.B. in embryonalen Lungengastroblasten ist aufwendig und langdauernd.¹⁴ Der Antikörpernachweis ist über den indirekten Immunfluoreszenztest möglich.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Vorsicht beim Umgang mit Säugetieren, besonders Katzen; auf Flöhe achten, Kratzer vermeiden! Therapie bei klinisch manifester Erkrankung mit Azithromycin (AZITHROMYCIN-RATIOPHARM u.a.), bei Endokarditis in der Kombination Doxycyclin (DOXYHEXAL u.a.) plus Rifampicin (EREMFAT u.a.) bzw. Gentamicin (REFOBACIN u.a.). Bei Patienten mit HIV-Infektion und bakterieller Angiomatose bzw. Peliosis hepatis Therapie mit Doxycyclin, Prophylaxe mit Erythromycin (ERYTHROMYCIN STADA u.a.), Azithromycin, Clarithromycin (KLACID u.a.).

Nach einer Infektion mit *Bartonella* spp. sollte kein Blut mehr gespendet werden!

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

herstellung der protektiven physiologischen Darmflora und aktive bzw. passive Antikörper, um die Immunität gegen CDI zu erhöhen (Tabelle). Diese unterschiedlichen Ansätze befinden sich zur Zeit in variablen klinischen Entwicklungsstadien und werden sicherlich noch einige Jahre bis zur Einführung in die klinische Praxis benötigen.

ZUSAMMENFASSUNG: Metronidazol (CLONT u.a.) sowie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) sind unverändert Mittel der Wahl bei der leichten bis mittelschweren CDI. Für Alternativsubstanzen (Rifaximin (XIFAXAN), Teicoplanin (TARGOCID), Tigecyclin (TYGACIL) u.a.) existieren zu wenig Evidenzbasierte Daten. Bei sehr schweren, komplizierenden Verläufen sind chirurgische Interventionen nicht zu vermeiden. Neue therapeutische Ansätze wie Toxin-neutralisierende Substanzen, fäkale Transplantate, Zufuhr nicht-toxischer *C. difficile*-Bakterien und immunologisch wirksame Therapeutika sind in der gegenwärtigen klinischen Entwicklung.

1. GASTMEIER, P. et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 33 (Suppl.1): S19-S23
2. BAUER, M.P. et al. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079
3. GERDING, D.N. and JOHNSON, S. Clin Infect Dis 2010; 51: 1306-1313
4. JOHNSON, S. et al. Anaerobe 2009; 15: 290-291
5. MUSER, D.M. et al. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 705-710

Antibiotika aktuell bewertet

Metronidazol

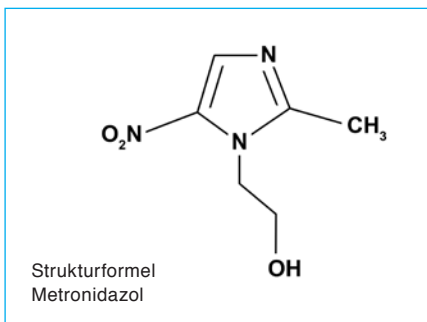
Der Vorläufer von Metronidazol (CLONT u.a.) war Azomycin, ein Antibiotikum mit Nitroimidazol-Struktur, das aus Streptomyces-Arten isoliert wurde. Da es sich für eine klinische Verwendung als zu toxisch erwies, wurden besser verträgliche Derivate synthetisiert.

Metronidazol wurde in den 1950er Jahren zunächst zur Behandlung von Infektionen durch *Trichomonas vaginalis* entwickelt.

Wirkmechanismus, Wirkungsspektrum

Das antimikrobielle Spektrum schließt neben *T. vaginalis* auch eine Vielzahl anderer Protozoen mit ein (z.B. *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*), und es wirkt rasch bakterizid gegen obligat anaerobe gramnegative Bakterien, wie z.B. *Bacteroides fragilis*. Auch die grampositiven Anaerobier, wie Peptostreptokokken und Clostridien, gehören zum Spektrum, jedoch muss bei diesen Erregern mit resistenten Stämmen gerechnet werden. Therapeutische Bedeutung hat auch die Aktivität der Substanz gegen *Gardnerella vaginalis* und gegen *Helicobacter pylori*.^{1,2}

Voraussetzung für die antimikrobielle Wirkung der Substanz ist die Reduktion der Nitrogruppe. Die erforderlichen Elektronen können aus verschiedenen Quellen des Stoffwechsels der Erreger stammen. Die bei



diesen Vorgängen entstehenden reaktiven Zwischenprodukte führen zu einer Schädigung der DNA und anderer Makromoleküle (Proteine, Membranen etc.).

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Metronidazol rasch und annähernd vollständig resorbiert, während die Bioverfügbarkeit nach intravaginaler Anwendung mit etwa 20% deutlich geringer ist. Nach einer Kurzinfusion von 500 mg liegen die Serumspiegel bei etwa 13 bis 15 mg/l, die Proteinbindung ist mit ca. 15% niedrig. Metronidazol besitzt ein hohes Verteilungsvolumen, das mit etwa 0,5 bis 1,1 l/kg angegeben wird. Therapeutisch wirksame Konzentrationen werden in den Geweben und in Körperflüssigkeiten erreicht.

Metronidazol wird bis zu 18% unverändert und in Form von Metaboliten renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 7 bis 8 Stunden. Der Hydroxymetabolit von Metronidazol weist eine antimikrobielle Aktivität auf, während die anderen Abbauprodukte unwirksam sind. Bei renaler Insuffizienz ist eine Dosisanpassung im allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit ausgeprägter hepatischer Insuffizienz kann die Halbwertszeit bis auf 30 Stunden verlängert sein und die Dosis sollte in diesen Fällen mindestens halbiert werden.^{3,4}

Therapeutische Anwendung und Dosierung

Metronidazol ist indiziert bei Anaerobier-Infektionen, wie zum Beispiel bei Abszessen, bei einer Peritonitis sowie bei Endometritis und anderen gynäkologischen Infektionen.² Da es sich in der Regel um Mischinfektionen handelt, ist eine Kombination mit Antibiotika erforderlich, die gegen aerobe Bakterien wirksam sind (z.B. ein Aminoglykosid oder Cephalosporin). Bei einer Aspirationspneumonie werden im Allgemeinen andere Wirkstoffe eingesetzt [z.B. Clindamycin (SOBELIN u.a.) oder ein Penicillin zusammen mit β -Laktamase-Inhibitor (UNACID u.a.)].

Weitere Indikationen sind Trichomoniasis und Vaginitis durch *Gardnerella vaginalis*. Da diese Infektionen während der Schwangerschaft zumindest bei bestimmten Risi-

Dosierung von Metronidazol

Indikation	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit
Anaerobier-Infektionen	initial 15 mg/kg i.v., dann 7,5 mg/kg oder: 1,0 g p.o.	4 x tgl. 2 x tgl.
Bakterielle Vaginosis	0,5 g p.o.	2 x tgl. (7 Tage)
Trichomonas Vaginitis	0,5 g p.o. oder: 1,5 – 2,0 g p.o.	2 x tgl. (7 Tage) Einmaldosis
Amöbiasis	0,75 g p.o. oder i.v.	3 x tgl. (10 Tage)
Giardiasis	0,25 g p.o.	3 x tgl. (5 – 7 Tage)

kopatienten mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten assoziiert sind, wird auch bei Schwangeren die orale Therapie mit Metronidazol empfohlen.⁵ Amöbenruhr und Darminfektionen durch *Giardia lamblia* sind weitere Indikationen für Metronidazol. Zusammen mit einem anderen Antibiotikum und einem Protonenpumpen-Inhibitor kann die Substanz zur Eradikation von *Helicobacter pylori* eingesetzt werden. Die regional sehr unterschiedliche Resistenzlage muss aber vor allem bei dieser Indikation beachtet werden. Metronidazol kann zur Behandlung der pseudomembranösen Kolitis eingesetzt werden, dabei stellt es eine etwa gleich gut wirksame und kostengünstigere Alternative zu Vancomycin (VANCOMYCIN) dar.

In der Zahnheilkunde wird Metronidazol zusammen mit Amoxicillin bei generalisierter, aggressiver Parodontitis als Ergänzung zu zahnärztlichen, mechanischen Interventionen angewandt.

Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Risiken

Gastrointestinale Störungen, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Eine Pankreatitis ist selten beobachtet worden. Einige Patienten bemerken einen unangenehmen Metallgeschmack. Auch Reaktionen des Nervensystems (z.B. Benommenheit, Ataxie, Schwindel, Krampfanfälle, Parästhesien) sind als unerwünschte Wirkungen des Metronidazols bekannt. Urtikaria, Exantheme, Juckreiz und eine reversible Neutropenie wurden ebenfalls berichtet. Durch Hemmung des Alkoholmetabolismus soll es zum sog. „Antabus-Syndrom“ kommen, wie in Fallberichten beschrieben wurde. Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Metronidazol allerdings nicht zu einem Anstieg von Ethanol oder Acetaldehyd. Antabus-artige Symptome traten bei keinem der Probanden auf.⁶

Im Tierexperiment erwies sich Metronidazol nach langfristiger Verabreichung als kan-

zerogen. Beobachtungen beim Menschen gaben bisher keinen Anhalt für ein entsprechendes Risiko. Es wird aber empfohlen, die Behandlungsdauer auf maximal zehn Tage zu begrenzen.

ZUSAMMENFASSUNG: Metronidazol (CLONT u.a.) hat sich seit fünf Jahrzehnten als wirksames Antibiotikum bei parasitären und bakteriellen Infektionen bewährt. Zum Spektrum gehören unter anderem *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Clostridium difficile* und *Giardia lamblia*. Es wirkt bakterizid gegen obligat anaerobe gramnegative Bakterien, wie z.B. *Bacteroides fragilis*. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 7 bis 8 Stunden. Nach oraler Gabe wird Metronidazol rasch und annähernd vollständig resorbiert, das Verteilungsvolumen ist hoch. Metronidazol wird unverändert oder in Form von Metaboliten renal eliminiert. Metronidazol ist indiziert bei Abszessen, bei einer Peritonitis sowie bei Endometritis und anderen gynäkologischen Infektionen. Therapeutische Bedeutung hat die Substanz auch bei Infektionen durch *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori* und *Clostridium difficile*. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Störungen des Gastrointestinaltraktes und Reaktionen des Nervensystems.

1. SALVATORE, M., MEYERS, B.R. Metronidazole. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds). 7th Edition 2010, Vol 1, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 419-426
2. LÖFMARK, S. et al. Clin Inf Dis 2010; 50 (Suppl 1): S16-S23
3. FREEMAN, C.D. et al. Drugs 1997; 54: 679-708
4. LAMP, K.C. et al. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 353-373
5. DONDEERS, G.G. Drugs 2000; 59: 477-485
6. VISPÄÄ, J.-P. et al. Ann Pharmacother 2002; 36: 971-974

Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen im deutschen KISS-System

Das Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) erfasst seit 1997 nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern auf freiwilliger Teilnahmebasis. Die Zahl der Teilnehmer hat sich von Jahr zu Jahr erhöht, so dass inzwischen 900 Krankenhäuser regelmäßig Daten zu verschiedenen Surveillance-Modulen melden. Die KISS-Daten werden in erster Linie mit dem Ziel generiert, Vergleichsdaten für das interne Qualitätsmanagement der Krankenhäuser in Deutschland zu liefern. In zweiter Linie können sie auch für epidemiologische Analysen genutzt werden. In der aktuellen Übersicht vom Februar 2011 wird die zeitliche Entwicklung für drei wichtige Infektionen (Harnwegskatheter-assoziierte Infektionen, beatmungsassoziierte Pneumonien und ZVK-assoziierte Sepsis) in den Jahren 2000 bis 2010 dargestellt.

Im Jahr 2000 wurden 97.412 Intensivpatienten in die Erfassung eingeschlossen und es wurden 3,5 Harnwegskatheter-assoziierte Infektionsraten pro 1.000 Harnwegs-Katheter-Tage registriert. Die entsprechenden Zahlen für die beatmungsassoziierte Pneumonierate betrug 8,7 pro 1.000 Beatmungstage und die ZVK-assoziierte Labor-bestätigte Sepsisrate pro 1.000 ZVK-Tage lag bei 1,4. Im Jahr 2009 mit insgesamt 391.003 eingeschlossenen Intensivpatienten ergab sich eine deutlich reduzierte Harnwegsinfektionsrate von 1,8 pro 1.000 Harnwegskatheter-Tagen, gleichfalls war auch die beatmungsassoziierte Pneumonierate auf 4,5 gesunken, während die ZVK-assoziierte Labor-bestätigte Sepsisrate mit 1,3 pro 1.000 ZVK-Tage weitgehend unverändert blieb. Hinsichtlich der postoperativen Wundinfektionen wurde bei 41.690 Patienten im Jahre 2000 eine Infektionsrate von 2,0 pro 100 operierte Patienten festgestellt. Im Jahre 2009 mit 121.241 operierten Patienten war die entsprechende Wundinfektionsrate auf 1,6 abgesunken; dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, nachdem das mittlere Alter der operierten Patienten und auch das mittlere Alter der Patienten mit Wundinfektionen sich jeweils um fünf Jahre erhöht hatten. Die Gesamtinzidenz der MRSA-Fälle hat in den teilnehmenden Krankenhäusern seit 2004 stark zugenommen von 0,60 MRSA-Fälle pro 1.000 Patiententage im Jahre 2004 auf 1,13 MRSA-Fälle im Jahre 2009; allerdings ist die Rate der nosokomialen MRSA-Fälle pro 1.000 Patiententage mit 0,25 im Jahre 2004 und 0,23 im Jahre 2009 nicht angestiegen.

Im Gegensatz zu den nosokomialen MRSA-Inzidenzen auf deutschen Intensivstationen hat seit 2005 ein deutlicher Anstieg der ESBL-produzierenden Keime, insbesondere der Cephalosporin-resistenten *E. coli* und *Klebsiella* Spezies stattgefunden. Besonders eindrucksvoll ist der Anstieg von Cephalosporin-resistenten *E. coli* von 0,16 Infektionen pro 1.000 Patiententage im Jahre 2001 auf 1,81 Infektionen im Jahre 2009. Seit 2007 werden auch Patienten erfasst, die eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö entwickelt haben. Die Inzidenz dieser nosokomialen Infektionen ist mit 0,45 Fällen pro 1.000 Patiententage fast doppelt so hoch wie die nosokomiale MRSA-Inzidenz (0,24).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das deutsche Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) hat seit seinem Beginn im Jahre 1997 eine erfreuliche Senkung der nosokomialen Harnwegsinfektionsraten wie auch der beatmungsassoziierten Pneumonieraten bei den jetzt insgesamt 900 deutschen Krankenhäusern bewirken können. Die ZVK-assoziierten Labor-bestätigten Sepsisraten sind hingegen weitgehend konstant geblieben; besondere Aufmerksamkeit bedarf der beträchtliche Anstieg von multiresistenten bakteriellen Erregern wie *E. coli*, *Klebsiella* Spezies und *Acinetobacter* auf Intensivstationen.

GASTMEIER, P. et al.
RKI, Epidemiolog. Bulletin 2011 (Nr. 5), 35-37
(www.rki.de)

Beatmungspneumonie – inhalatives Colistin wirksam?

Die Pneumonie während einer invasiven Beatmung ist eine der gefürchteten infektiologischen Komplikationen bei Intensivpatienten. Wegen der häufig schweren Grunderkrankungen und der zumeist problematischen bakteriellen Erreger ist die Letalität der Beatmungspneumonie hoch und wird international mit 30 bis 70% eingestuft. Insbesondere die Zunahme von multiresistenten gramnegativen Erregern wie *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* in den letzten Jahren hat die antibiotische Therapie erheblich kompliziert. Häufig sind Betalaktamantibiotika, einschließlich Carbapeneme, sowie Aminoglykoside und Fluorchinolone nicht mehr gegen die zuvor genannten Erreger wirksam, so dass auf ältere Substanzen wie Colistin (in Deutschland nicht zugelassen) zurückgegriffen werden muss. Die Behandlung mit Colistin wird erschwert durch die nur geringe Anreicherung dieser Substanz in den pulmonalen Kompartimenten, so dass wiederholt über eine zusätzliche inhalative Applikation dieser Substanz berich-

tet wurde. Allerdings lagen bisher keine kontrollierten randomisierten Studien zum Stellenwert einer zusätzlichen inhalativen Colistintherapie bei der Beatmungspneumonie vor.

In einer Studie aus Bangkok wurden in randomisierter Zuordnung 51 Patienten neben einer systemischen antibiotischen Therapie noch zusätzlich mit zweimal täglich 75 mg Colistin gelöst in 4 ml physiologischer Kochsalzlösung inhalativ über jeweils zehn Minuten behandelt, die Vergleichsgruppe bestand ebenfalls aus 51 Patienten, die zweimal täglich sterile Kochsalzlösung inhalativ erhielten.¹ Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 70 bzw. 66 Jahre, in der großen Mehrzahl der Patienten handelte es sich um eine späte Manifestation der Beatmungspneumonie; der mittlere Apache II-Score betrug 19,1 bzw. 18,5 und mehr als 70% der Patienten hatten vor Manifestation der Pneumonie ein Antibiotikum erhalten. Als Erreger wurden in über 60% *A. baumannii*, gefolgt von *P. aeruginosa* und ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae*-Stämmen nachgewiesen.

Am Ende der Studie zum Tag 28 ergaben sich keine Unterschiede bezüglich des klinischen Therapieerfolges (51% in der Colistingrouppe und 53% in der Kontrollgruppe). Mikrobiologisch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich einer Keimelimination zugunsten der Colistin-Inhalationsbehandlung (60,9% versus 38,2%). Die Verträglichkeit der Colistin-Inhalation war gut, bronchospastische Reaktionen wurden bei 10,8% der Patienten mit einer Colistin-Therapie und in 2,0% der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Hinsichtlich der renalen Verträglichkeit ergab sich kein Unterschied mit 25,5% Niereninsuffizienz in der Colistingrouppe versus 22,4% bei den Kontrollpatienten. 39,2% der Patienten in der Colistingrouppe starben an den Folgen der Beatmungspneumonie, in der Kontrollgruppe betrug diese Rate 36,7%.

Eine weitere Studie aus der Universitätsklinik in Heraklion, Kreta, kommt zu gleichen Ergebnissen wie die zuvor zitierte Publikation.² In einer retrospektiven Fallkontrollstudie vom Jahre 2005 bis Dezember 2008 wurden 43 Patienten mit einer Beatmungspneumonie, die sowohl Colistin parenteral wie inhalativ erhalten hatten, mit 43 Patienten mit einer Beatmungspneumonie verglichen, die nur eine Colistin-Monotherapie bekommen hatten. Alle Patienten hatten eine monomikrobielle Infektion vorwiegend durch *A. baumannii*, *P. aeruginosa* oder *K. pneumoniae*, wobei diese Keime nur noch gegen Colistin sensibel waren. Das mittlere Lebensalter der beiden Patientengruppen betrug 62 Jahre und der mittlere Apache II-Score bewegte sich um 17. Die Dauer der Beatmung betrug im Median 16 bzw. 15 Tage und die Colistin-Therapie wurde im Mittel über zehn bzw. 13 Tage

verabreicht. Mikrobiologisch bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, die Eradikation der Erreger wurde bei 17 von 34 Patienten (50%) in der Colistin-Therapiegruppe erreicht, im Vergleich zu 19 von 42 Patienten (45%) in der Kombinationsgruppe. Ein klinischer Erfolg (klinische Heilung und Verbesserung) war in der Kombinationsgruppe mit 74% höher als in der Colistin-Gruppe mit 60%, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Letalität auf der Intensivstation betrug 42% (18 von 43 Patienten) in der Monotherapiegruppe, im Vergleich zu 24% (10 von 43 Patienten) in der Kombinationsgruppe ($p = 0,066$). Die Beatmungspneumonie-induzierte Letalität zeigte ebenfalls mit 26% versus 16% keinen signifikanten Unterschied.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese beiden Studien stehen durchaus im Gegensatz zu Ergebnissen aus anderen Studien, in denen eine Kombination aus intravenösem und inhalativem Colistin als überlegen in der Therapie von Beatmungspneumonien mit multiresistenten gramnegativen Erregern beschrieben wurde. Da die bisherigen Studien zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt haben, sollten dringend prospektive Doppelblindstudien mit großen Fallzahlen unternommen werden, um die optimale Therapie von problematischen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern systematisch zu untersuchen.³

1. RATTANAUMPAWAN, P. et al.
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2645-2649
2. KOFTERIDIS, D.P. et al.
Clin Infect Dis 2010; 51: 1238-1244
3. PATERSON, D.L., ROGERS, B.A.
Clin Infect Dis 2010; 51: 1245-1247

Effektive Prävention von MRSA-Wundinfektionen in der Kardiochirurgie

Postoperative Wundinfektionen in der Kardiochirurgie sind relativ selten mit 0,5% bis 3,0%, jedoch können sie zu erheblichen Komplikationen führen und auch letal verlaufen. In den letzten zwei Jahrzehnten sind insbesondere die Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) deutlich angestiegen, wobei die Behandlung derartiger Infektionen sich häufig als sehr schwierig erweist. In der kardiochirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Rochester, New York, verursachten MRSA in den drei Jahren zwischen 2004 und 2006 54% sämtlicher postoperativer Infektionen. Von Februar 2007 wurde ein Interventionsprogramm begonnen mit

dem Ziel, derartige MRSA-Infektionen umfangreich zu reduzieren. Es wurden fünf Maßnahmen ergriffen:

1. Zu Beginn des Programmes wurden alle Mitarbeiter in der Abteilung hinsichtlich einer nasalen Kolonisation mit MRSA untersucht und bei positivem Befund mit Mupirocin (TURIXIN u.a.) dekolonisiert.
2. Alle Patienten wurden ein bis drei Tage vor dem operativen Eingriff ebenfalls bezüglich einer nasalen MRSA-Kolonisation untersucht; bei Notfällen erfolgte dies so früh, wie der Verlauf es erlaubte; MRSA-positive Patienten erhielten eine perioperative Vancomycin- (VANCOMYCIN) Prophylaxe.
3. Alle Patienten, ob kolonisiert oder nicht, erhielten eine lokale nasale Mupirocin-Applikation mit Beginn am Tag vor dem chirurgischen Eingriff und danach bis zum fünften postoperativen Tag.
4. Alle Patienten wurden erneut hinsichtlich einer MRSA-Kolonisation zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung untersucht.
5. Zum Zeitpunkt der Entfernung von Thorax- und/oder mediastinalen Drainageschläuchen wurde die Austrittsstelle mit einem Mupirocin-haltigen Pflasterverband abgedeckt.

Insgesamt 2.766 Patienten wurden im Zeitraum Januar 2004 bis Januar 2007 operiert im Vergleich zu 2.496 Patienten in dem Interventionszeitraum von Februar 2007 bis zum Januar 2010. In der Ausgangskohorte der Patienten wurden 59 Wundinfektionen registriert (2,1%), von denen 32 (54%) durch MRSA verursacht worden waren. Nach Einführung des Interventionsprogrammes entwickelten nur noch zwei von 2.496 Patienten (0,08%) eine Wundinfektion durch MRSA. Dieses bedeutete eine Reduktion der MRSA-Infektionen um 93% gegenüber der Ausgangssituation (32/2766 versus 2/2496). Auch die gesamte Wundinfektionsrate reduzierte sich von 2,1% auf 0,8% durch das Interventionsprogramm. Diese Verminderung wurde vorwiegend durch die Reduktion der MRSA-Infektionen erzielt, da bei anderen bakteriellen wie auch mykotischen Infektionen keine signifikante Abnahme beobachtet wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein MRSA-Interventionsprogramm, in dem alle Patienten eine intranasale Mupirocin-Prophylaxe (TURIXIN u.a.) erhielten und alle Patienten mit einer MRSA-Kolonisation einer perioperativen Vancomycin-Prophylaxe (VANCOMYCIN u.a.) unterzogen wurden, führte zu einer fast kompletten und anhaltenden Elimination von MRSA-Wundinfektionen in einer kardiochirurgischen Abteilung in Rochester, USA.

WALSH, E.E. et al.
Arch Intern Med 2011; 171: 68-73

Endokarditis

Daptomycin als Therapieoption

Epidemiologische Untersuchungen zeigten in den vergangenen Jahrzehnten einen Wandel der infektiösen Endokarditis in verschiedener Hinsicht. Da die Erkrankung selten vorkommt, sind prospektive Studien schwierig und meist werden nur einzelne Fallberichte oder die Ergebnisse von Studien mit kleinen Fallzahlen publiziert. Nur im Rahmen einer Multicenter-Studie können ausreichend hohe Patientenzahlen erreicht werden. Zwischen 2000 und 2005 wurden daher in 58 Krankenhäusern aus 25 Ländern insgesamt 2781 erwachsene Patienten in einer prospektiven Studie untersucht (*International Collaboration on Endocarditis*). Die Auswertung der Daten bezog sich auf die klinischen Symptome, die Ätiologie und den Verlauf der Erkrankung.¹ Im Vergleich zu früheren Studien zeigte sich, dass die Erkrankung häufiger einen akuten Verlauf nahm, die Patienten älter waren (Medianwert: 57,9 Jahre) und *S. aureus* als vorherrschender Erreger bei etwa jedem dritten Patienten nachgewiesen wurde. Die Mitralklappen- (41,1%) und die Aortenklappen- (37,6%) waren am häufigsten betroffen. Dreiviertel der Patienten suchten innerhalb von 30 Tagen einen Arzt bzw. ein Krankenhaus auf, die klassischen Symptome einer infektiösen Endokarditis, wie Osler-Knötchen oder Splenomegalie wurden nur bei relativ wenigen Patienten festgestellt (3 bzw. 11%).

Relativ junge Patienten mit kardialen Komplikationen einer rheumatischen Erkrankung und subakutem oder chronischem Verlauf sind heute deutlich seltener als früher. Dagegen entwickelt sich die Erkrankung meist auf dem Boden einer nicht-rheumatischen, degenerativen Erkrankung der Herzklappen. Etwa jeder zehnte Patient zählte zur Gruppe der Abhängigen mit intravenösem Drogengebrauch. Zu den bedeutsamsten Komplikationen zählen ein Schlaganfall oder andere thromboembolische Komplikationen, sowie Herzversagen oder intrakardiale Abszesse. Jeder zweite Patient wurde operiert. Fast 18% der Patienten verstarben während der stationären Behandlung. Eine neurologische Symptomatik zählt zu den Komplikationen mit schlechter Prognose und häufig tödlichem Ausgang, wie auch andere Untersuchungen zeigten.²

Die Therapie der infektiösen Endokarditis ist häufig durch Resistenz der Erreger oder weitere Faktoren erschwert. Ärzte aus Birmingham (UK) berichten über eine kleine Gruppe von acht Patienten, die zunächst mit β -Laktamantibiotika, Glykopeptiden oder anderen Antibiotika meist in Kombination behandelt wurden. Wegen allergischer Reaktionen der Patienten oder mangelhaftem Ansprechen der Therapie wurde die Behandlung auf Daptomycin (CUBICIN) umgestellt, da dieses Lipopeptid-Antibiotikum sich in früheren klinischen Studien als wirksam und gut verträglich erwiesen hatte. Zu den Erregern zählten vier verschiedene Bakterienarten die bei jeweils zwei Patienten isoliert wurden: *S. aureus*, *S. epidermidis*, Streptokokken und *E. faecalis*. Drei Patienten erhielten zusätzlich Rifampicin (RIFA u.a.), bei anderen wurde Daptomycin zusammen mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen) oder Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.) gegeben. Alle acht Patienten konnten erfolgreich behandelt werden.³

Die Verträglichkeit war gut, was mit den Erfahrungen früherer Studien übereinstimmt. Als Ergänzung zu den vorliegenden klinischen Studien wurden zwischen 2005 und 2007 im *Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE)* die Daten von mehr als 1000 älteren Patienten erfasst und ausgewertet, die mit Daptomycin behandelt wurden.⁴ Dabei stand neben der Wirksamkeit vor allem auch die Frage der Verträglichkeit im Vordergrund. Jeder vierte Patient war 81 Jahre oder älter, zu den häufigsten Diagnosen zählten Hautinfektionen, Bakteriämien und Wundinfektionen. Eine Endokarditis wurde in diesem Kollektiv nur bei 38 Patienten (3,5%) diagnostiziert. Bei 6,2% der Patienten wurden Symptome registriert, die als „möglicherweise“ Arzneimittel-bedingt eingestuft wurden. Am häufigsten waren ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (2,2%), gastrointestinale Störungen (2,1%) und Hautreaktionen (0,8%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die infektiöse Endokarditis betrifft heute andere Patienten und äußert sich hinsichtlich der klinischen Symptomatik anders als vor einigen Jahrzehnten. Die Erkrankung tritt häufiger bei älteren Patienten auf, Resistenz der Erreger und Unverträglichkeiten auf Standardmedikamente können die Therapie erschweren. Zu den neueren Alternativen zählt Daptomycin (CUBICIN), das nach den bisher vorliegenden Erfahrungen auch bei komplizierten Verläufen wirksam ist. Die Verträglichkeit ist auch bei älteren Patienten gut, gastrointestinale Störungen und Hautreaktionen kommen vor. Ein Anstieg der Kreatinphosphokinase kann auftreten, dieser Parameter sollte mindestens einmal pro Woche kontrolliert werden, um Myopathien zu vermeiden.

1. MURDOCH, D. et al. Arch Intern Med 2009; 169: 463-473
2. SONNEVILLE, R. et al. Crit Care med 2011; 39: (online)
3. DAS, I. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 (online)
4. DEPESTEL, D. D. et al. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8: 551-561

Resistenz

Globale Ausbreitung von hoch-resistenten Klebsiella pneumoniae-Erregern

In den letzten Jahren wurde vermehrt über den häufigen Nachweis von Carbapenemase berichtet, insbesondere über das Plasmid-vermittelte Enzym Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase (KPC). KPC-K. pneumoniae-Stämme wurden erstmals im Jahre 2001 in North-Carolina (USA) beobachtet, der erste Fall außerhalb der USA trat in Frankreich auf und wurde 2005 publiziert. Im Jahre 2008 kam es zu einem deutlichen Anstieg von Carbapenem-resistenten K. pneumoniae-Stämmen in einem Krankenhaus in Medellin in Kolumbien. Eine intensive Analyse der Abteilung für Infektionskontrolle in diesem Hospital ergab, dass der Indexpatient aus Israel stammte. Dieser Patient wurde am 11. Januar 2008 zur Lebertransplantation aufgenommen und erkrankte vier Tage postoperativ an einer nosokomialen Pneumonie. In der bronchio-alveolaren Lavage wurde K. pneumoniae nachgewiesen mit Resistenz gegenüber Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC), Cephalosporinen, Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Amikacin (BIKLIN u.a.), Imipenem (ZIENAM u.a.) sowie Meropenem (MERONEM u.a.). Der isolierte Keim war nur noch empfindlich gegenüber Polymyxin B (in Deutschland nicht im Handel) und Tigecyclin (TYGACIL). Diese beiden Antibiotika wurden ab dem 21. Januar 2008 verabreicht; dennoch kam es unter der Behandlung zu erneuten positiven Kulturen im Aszites, in respiratorischen Sekreten wie auch im Urin mit dem selben hochresistenten Keim. Der Patient wurde Anfang April 2008 unter einer fortlaufenden Therapie mit Polymyxin B, Rifampicin (RIFA u.a.) sowie Minocyclin (MINOCYCLIN HEXAL u.a.) wieder nach Israel zurück verlegt.

Trotz intensiver Infektionskontrollmaßnahmen wurden bis zum 31. Dezember 2008 bei 84 Patienten positive Kulturen mit dem Index-Keim registriert, von denen 32 als infiziert und 52 als kolonisiert auf der Basis der CDC-Definitionen bewertet wurden. Zwanzig von den 32 infizierten Patienten verstarben, wobei in 14 Fällen die Infektion als Todesursache bewertet wurde. Die hochresistenten Klebsiellen wurden

unterschiedlich häufig in verschiedenen Körperbereichen nachgewiesen: elfmal im Urin, siebenmal im Trachealsekret, siebenmal in der Bauchhöhle, dreimal im Blut, zweimal im Knochen und jeweils einmal in einem Hautabszess und an der Konjunktiva. Insgesamt war es zu einem Anstieg der Carbapenemase-bildenden K. pneumoniae-Stämme um 700% vom Jahre 2007 bis zum Jahre 2008 gekommen.

Der Klebsiella-Stamm, der von dem Indexpatienten isoliert wurde, wurde nach Tel Aviv versandt und dort mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) analysiert. Es stellte sich heraus, dass dieser Keim zu einem KPC-3-produzierenden Klon gehörte, der zuvor im Rahmen eines Ausbruchs in Israel isoliert und beschrieben worden war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dargestellten Befunde kennzeichnen die globalen Ausbreitungsmöglichkeiten von hochresistenten gramnegativen Stämmen mit ganz erheblichen therapeutischen und epidemiologischen Konsequenzen.

LOPEZ, J.A. et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 52-56

Vakzination

Herpes Zoster-Vakzine: erneuter Wirksamkeitsnachweis bei älteren Menschen

Herpes Zoster ist eine häufige Erkrankung des älteren Menschen und wird bezüglich seiner Inzidenz und der nachfolgenden Komplikationen erheblich unterschätzt. So wird in den USA von einer Million Episoden eines Herpes Zoster jährlich ausgegangen und etwa 20 bis 30% der Erkrankten leiden an einer häufig sehr unangenehmen und intensiven postherpetischen Neuralgie. Vor sechs Jahren wurde die Wirksamkeit einer Herpes Zoster-Vakzine beschrieben mit einer Senkung der Inzidenz von mehr als 50%, die Weiterentwicklung einer in der Praxis brauchbaren Impfstoffcharge war bisher jedoch nicht erfolgreich.¹

In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie vom Januar 2007 bis Dezember 2009 wurde in der Kaiser-Permanente-Krankenversicherung im südlichen Kalifornien erneut die Wirksamkeit dieser Vakzine analysiert. 75.761 ältere Menschen über 60 Jahre wurden in diesem Zeitraum geimpft, 19,4% litten an einem Diabetes mellitus, 12,5% an einer chronischen Nierenerkrankung und 12,2% wiesen Herzprobleme auf. Diesen Patienten wurden im Verhältnis 1:3 227.283 nicht-vakzinierte Versicherte zugeordnet und vergleichend bewertet. Insgesamt wurden 5.434 Herpes Zoster-Erkrankungen

in der Studie identifiziert, 84,5% im ambulanten Bereich, 10,6% in Notfallambulanzen und 4,9% der Erkrankten wurden hospitalisiert. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 1,56 Jahre für die unvakzinierten Patienten und auf 1,72 Jahre für die geimpften Patienten. Die Inzidenz eines Herpes Zoster betrug 13,0 (95% CI, 12,6 bis 13,3) bei den nicht-geimpften Patienten und 6,4 (95% CI, 5,9 bis 6,8) bei den geimpften Patienten pro 1.000 Personen-Jahre. Schwere Herpes Zoster-Verläufe wie der ophthalmische Herpes Zoster waren mit einer Risiko-Rate (HR) von 0,37 und die Hospitalisationsfrequenz mit einer HR von 0,35 bei den geimpften Patienten noch stärker vermindert. Der Erfolg der Impfung konnte auch in sämtlichen Subgruppen mit chronischen Grunderkrankungen und in unterschiedlichen Altersgruppen usw. bestätigt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche retrospektive Kohortenstudie aus Kalifornien belegt erneut die Effektivität der Vakzine gegen Herpes Zoster – die Autoren bedauern die erheblichen Probleme, die bei der Produktion und in der Zuteilung dieser Vakzine an die Bevölkerung existieren. Insbesondere auch die notwendige Kühlkette mit der Erfordernis einer kontinuierlichen minus 15 Grad betragenden Temperatur ist im praktischen Alltag kaum zu gewährleisten. Bei einem erheblichen und mit Sicherheit zunehmenden Bedarf bezüglich dieser Vakzine sollte die Herstellerfirma intensiv an der Beseitigung der erwähnten Schwierigkeiten arbeiten.

1. OXMAN, M.N. et al.
New Engl J Med 2005; 352: 2271
2. TSENG, H.F. et al.
JAMA 2011; 305: 160-166

Kombinierte Pneumokokken- und Influenza-Impfungen: Weniger Myokardinfarkte

Der Stellenwert und die Effektivität der Impfungen gegen Influenza- und Pneumokokkeninfektionen wird unverändert kontrovers diskutiert. Allerdings ist in mehreren Studien der letzten Jahre gezeigt worden, dass systemische respiratorische Infektionen mit einem vermehrten Risiko von arteriosklerotisch bedingten vaskulären Erkrankungen einhergehen können. Dieser Frage wurde in Hongkong in einer umfangreichen prospektiven Kohortenstudie mit Einschluss von insgesamt 36.636 Patienten im Lebensalter über 65 Jahre erneut nachgegangen. Die Patienten mussten zumindestens eine chronische Grunderkrankung wie koronare Herzerkrankung, COPD, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus

usw. aufweisen und wurden im Zeitraum von Dezember 2007 bis zum Juni 2008 in die Studie eingeschlossen. Vier unterschiedliche Gruppen wurden miteinander verglichen: 7.292 (19,9%) der Patienten erhielten die 23valente Pneumokokken-Vakzine und auch zweimal die empfohlene trivalente Influenza-Vakzine, 2.076 (5,7%) wurden nur mit der Influenza-Vakzine geimpft, 1.875 (5,1%) der Patienten erhielten nur die Pneumokokken-Vakzine und 25.393 (69,3%) blieben ungeimpft. Das mediane Alter der Patienten betrug 75 Jahre und 45,3% waren Männer; die mittlere Beobachtungszeit betrug 64 Wochen. Zum Ende der Studie ergaben sich in der Auswertung bei der Patientengruppe mit der doppelten Vakzination signifikant weniger Todesfälle (HR 0,65; 95% CI, 0,55 bis 0,77), weniger Pneumonieerkrankungen (HR 0,57; 95% CI, 0,51 bis 0,64), weniger ischämische Schlaganfälle (HR 0,67; 95% CI, 0,54 bis 0,83) und weniger akute Myokardinfarkte (HR 0,52; 95% CI, 0,38 bis 0,71). Auch die Häufigkeit einer Einweisung in eine Intensivstation war signifikant seltener bei der Patientengruppe mit einer doppelten Vakzination gegenüber der nicht geimpften Kontrollgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen Studie in Hongkong erwies sich die kombinierte Impfung mit der 23valenten Pneumokokkenvakzine plus trivalenter Influenza-Vakzine bei älteren Patienten über 65 Jahre, die alle mindestens eine chronische Grunderkrankung aufwiesen, als effektiv bezüglich respiratorischer, kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Komplikationen. Es wurden signifikant weniger Hospitalisierungen, Einweisungen in Intensivstationen sowie Todesfälle nach den kombinierten Impfungen registriert.

HUNG, I.F.N. et al.
Clin Infect Dis 2011; 51: 1007-1016

Interaktionen

Hypoglykämien durch Interaktion zwischen Antidiabetika und Antiinfektiva

Die Aufmerksamkeit für Arzneimittelinteraktionen hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Während der Entwicklung von neuen Pharmaka wird dem Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen heute große Beachtung geschenkt. Im Rahmen der Zulassung werden häufig Studien mit gesunden Freiwilligen durchgeführt und die Informationen für Fachkreise enthalten entsprechende Hinweise. Die Datenlage für ältere Medikamente ist demgegenüber oft völlig

unzureichend. Pharmakologen aus Finnland gingen in einer aktuellen, retrospektiven Auswertung von Krankenakten der Universitätsklinik in Turku der Frage nach, wie häufig Interaktionen zwischen Sulfonylharnstoffen und anderen Arzneimitteln sind, die das Enzym CYP2C9 inhibieren.

Unter insgesamt mehr als 80.000 Patienten, die über einen 8-Jahreszeitraum erfasst wurden, konnten 3.257 Patienten mit Typ II Diabetes identifiziert werden, die mit Glibenclamid (EUGLUCON u.a.), Glimepirid (AMARYL u.a.) oder Glipizid (in Deutschland nicht im Handel) behandelt wurden. Insgesamt 627 dieser Patienten erhielten zusätzlich einen CYP2C9-Inhibitor. Unter den 11 als klinisch relevant eingestuften Inhibitoren waren drei Antiinfektiva vorherrschend, die in etwa 80% der kritischen Zeiträume eingenommen wurden. Es handelte sich dabei um Trimethoprim (in diversen Generika), Metronidazol (CLONT u.a.) und Fluconazol (DIFLUCAN u.a.). Aus den Krankenakten ging hervor, dass die gleichzeitige Einnahme der Antidiabetika mit den Antiinfektiva zu einer verstärkten Wirkung der Sulfonylharnstoffe führte. Sowohl die Nüchternblutglukose-Werte als auch die Konzentrationen an glykosyliertem Hämoglobin waren niedriger als bei den Kontrollpatienten. Eindeutige Aussagen zur Häufigkeit und Schwere möglicher Hypoglykämien lassen sich aufgrund des ausgewerteten Datenmaterials nicht machen; es zeigte sich aber, dass die Nüchternblutglukosewerte häufiger unterhalb des Normbereiches lagen als bei den Kontrollen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Einige Antiinfektiva verursachen eine Hemmung des Metabolismus von Glibenclamid (EUGLUCON u.a.) und anderen Sulfonylharnstoffen, die über das Cytochrom-Isoenzym CYP2C9 metabolisiert werden. Kritisch sind in dieser Hinsicht Trimethoprim (in diversen Generika), Metronidazol (CLONT u.a.) sowie Fluconazol (DIFLUCAN u.a.). Bei gleichzeitiger Gabe der Antidiabetika und diesen Substanzen waren die Glukosekonzentrationen im Blut signifikant erniedrigt und lagen häufiger unterhalb des Normbereiches.

TIRKKONEN, T. et al.
J Intern Med 2010; 268: 359-366

Topische Anwendung von Miconazol hemmt Arzneimittel-Metabolismus

Das Imidazol-Antimykotikum Miconazol (DAKTAR u.a.) gehört zu den Vorläufern der heute üblichen Triazole. Charakteristisch für die ersten Azole ist die deutliche Hemmung der Arzneistoff-metabolisierenden

Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 etc.). Wegen der schlechten Verträglichkeit und des ausgeprägten Interaktionspotenzials ist eine systemische Anwendung aus heutiger Sicht nicht indiziert. Die Substanz ist jedoch nach wie vor zur topischen Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Schleimhäute in diversen Zubereitungen im Handel; dazu gehören Lösungen, Cremes, Vaginalzäpfchen, Buccaltabletten und Mundgel. Laut Gebrauchsanweisung für DAKTAR MUNDGEL und ähnliche Zubereitungen soll das Gel möglichst lange im Mund behalten und dann geschluckt werden.

In Finnland wurde in einer aktuellen Cross-over-Studie untersucht, ob diese Art der Anwendung zu Interaktionen mit systemisch verabreichtem Oxycodon (diverse Generika) führen kann. Die Autoren berechneten, dass unter den Bedingungen der Studie, die verabreichte Dosis Miconazol bei dreimal täglich 85 mg liegt. Das Analgetikum wurde in Form einer Einzeldosis von 10 mg verordnet. Durch das Azol wurde der CYP2D6-abhängige Metabolismus des Oxycodons deutlich gehemmt, etwas weniger ausgeprägt war die Hemmung des CYP3A4-abhängigen Abbaus. Die AUC-Werte des Oxycodons waren bei gleichzeitiger Anwendung des Miconazol-Gels um 63% von 7,3 auf 12,0 mg/l x min erhöht, trotzdem konnte kein signifikanter Einfluss auf typische Opiatwirkungen, wie Schmerzempfinden oder Pupillenweite nachgewiesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Miconazol (DAKTAR u.a.) hemmt bei einer Anwendung in Form eines 2%igen Mundgels die metabolisierenden Cytochrome. Die Hemmung des CYP2D6-vermittelten Abbaus von oral verabreichtem Oxycodon (diverse Handelsnamen) war deutlich ausgeprägt. Obwohl keine deutlichen Effekte auf Wirkungen des Morphinderivats nachgewiesen werden konnten, muss mit der Möglichkeit von Arzneimittel-Interaktionen auch bei „topischer“ Anwendung des Mundgels und ähnlicher Zubereitungen gerechnet werden.

GRÖNLUND, J.
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1063-1067

Chronische Lyme-Borreliose

Chronische Lyme-Borreliose

Die Lyme-Erkrankung wird durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* verursacht und durch Zecken übertragen. Sie kann

verschiedene Organsysteme betreffen. Obwohl für die Therapie der einzelnen Krankheitsbilder weitgehend Konsens besteht, gibt es hinsichtlich der optimalen Behandlung der Neuroborreliose unterschiedliche Ansichten. Die Mittel der Wahl sind Doxycyclin (diverse Handelsnamen, 2–3 x tgl. 200 mg oral), Cefotaxim (diverse Handelsnamen; 3 x tgl. 2,0 g) oder Ceftriaxon (diverse Handelsnamen, 1 x tgl. 2,0 g).¹ In den USA wird eher eine parenterale Gabe von Antibiotika bevorzugt, obwohl Studien aus Europa gezeigt haben, dass auch eine orale Anwendung von Doxycyclin wirksam ist (s. ZCT 2008;29: 38-39)². Hinsichtlich der Behandlungsdauer gibt es ebenfalls sehr unterschiedliche Empfehlungen. Die vorgeschlagenen Behandlungszeiten reichen bis zu vier Wochen, einige Ärzte verabreichen sogar Antibiotikakombinationen für mehrere Wochen, obwohl keine Belege existieren, dass dies sinnvoll oder wirksam sei.

Als chronische Lyme-Borreliose oder „Post-Lyme-Syndrom“ wird ein Syndrom bezeichnet, das durch Leistungseinschränkung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen oder chronische Schmerzen gekennzeichnet ist. Mehrere kontrollierte Studien zeigten, dass Müdigkeit und Erschöpfbarkeit bei Patienten nach eindeutiger Lyme-Borreliose nicht häufiger auftreten als bei Kontrollpatienten. In Norwegen wurden Patienten mit Neuroborreliose 30 Monate, nach dem sie an einer klinischen Studie teilgenommen hatten, hinsichtlich ihrer Lebensqualität beurteilt. Die Daten wurden anhand mehrerer Fragebogen ermittelt, die Kontrollen wurden von den Patienten selbst ausgesucht. Unter den Bedingungen dieser Studie ließ sich bei der Mehrheit (56%) der insgesamt 50 Patienten eine vollständige Beseitigung der Beschwerden feststellen, die Lebensqualität dieser Patienten entsprach jener der Kontrollen. Depressionen, Apathie oder Schmerzen waren nicht häufiger bei den Neuroborreliose-Patienten als bei den Kontrollen. Bei vierzehn Patienten (=28%) persistierte das Symptom Erschöpfbarkeit („fatigue“). Aufgrund der geringen Zahl der untersuchten Patienten und der Auswahl der Kontrollen sollte diese Studie zurückhaltend interpretiert werden.³ In mehreren Untersuchungen konnten in diesen Fällen der Erreger nicht mehr nachgewiesen werden, eine erneute oder verlängerte Antibiotikatherapie war nicht wirksamer als Placebo.⁴ Persistierende Beschwerden nach einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* sollten symptomatisch behandelt werden. Der Nutzen einer wiederholten Antibiotikatherapie ist nicht belegt.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Debatte über mögliche neurologisch-psychiatrische Folgen nach einer adäquat mit Antibiotika behandelten Neuroborrelio-

se wird seit Jahren geführt. Eine erneute Antibiotikatherapie wird jedoch als nicht sinnvoll angesehen. Vielmehr sollte eine symptomatische, dem individuellen Fall angepasste Behandlung erfolgen.

1. HALPERIN, J.J. et al.
Neurology 2007; 69: 91-102
2. LJOSTAD, U. et al.
Lancet Neurol 2008; 7: 690-695
3. EIKELAND, R. et al.
Acta Neurol Scand 2011 (online)
4. AUWAERTER, P.G.
Clin Inf Dis 2007; 45: 143-148

Odontogene Infektionen

Moxifloxacin und Clindamycin im direkten Vergleich bei odontogenen Infektionen

Odontogene Infektionen haben entweder einen periapikalen oder periodontalen Ursprung. Obwohl sie überwiegend leicht verlaufen und lokal begrenzt bleiben, können schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. In Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten und der Lokalisation der Infektion sind eine nekrotisierende Mediastinitis, sowie orbitale Abszesse oder Hirnabszesse möglich. Die antibiotische Behandlung kann als Ergänzung zu chirurgischen Maßnahmen erfolgen, bei Symptomen einer systemischen Infektion ist sie zwingend notwendig. Odontogene Infektionen sind immer polymikrobiell. In der Regel sind aerobe Bakterien, sowie fakultativ oder strikt anaerobe Bakterienarten beteiligt. Voraussetzung für die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums ist mindestens die Aktivität gegen Streptokokken und Anaerobier. Da für die üblicherweise eingesetzten Antibiotika, wie Penicilline oder Clindamycin (SOBELIN u.a.), eine zunehmende Resistenz beobachtet wird, besteht ein Bedarf für Alternativen.

Am Universitätsklinikum in Hamburg wurde eine Vergleichsstudie zwischen Clindamycin und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) bei 40 Patienten mit Infiltraten und 31 mit Abszessen als zusätzliche Therapie zur chirurgischen Intervention durchgeführt. Das Design der Studie war doppelblind. Moxifloxacin wurde als Alternative zu Clindamycin untersucht, weil die Resistenzlage günstiger und die Gewebegängigkeit mindestens ebenso gut wie die von Clindamycin ist. Moxifloxacin wurde einmal täglich in einer Dosierung von 400 mg verabreicht, Clindamycin wurde viermal täglich in einer Dosierung von 300 mg gegeben. Die Dau-

er der Therapie betrug in beiden Gruppen fünf Tage.¹

Bei den Patienten mit Infiltraten wurde ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich der Schmerzreduktion unter Moxifloxacin-Behandlung gesehen. Insgesamt zeigte sich eine raschere Heilung der Infektionen bei den mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Unter den 31 Abszess-Patienten erhielten insgesamt fünf Teilnehmer zusätzliche Analgetika – alle waren mit Clindamycin behandelt worden. Moxifloxacin war besser verträglich als Clindamycin. Bei fünf von 45 Patienten trat eine Diarrhö auf, unter Clindamycin war dies bei 16 von 45 Patienten der Fall. Die günstigen Ergebnisse einer Behandlung mit Moxifloxacin bestätigen eine frühere Studie, in der das Chinolon mit einer Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) bei Patienten mit schweren odontogenen Abszessen, die primär chirurgisch versorgt wurden, verglichen worden war.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Doppelblindstudie erwies sich die fünftägige Therapie mit Moxifloxacin (AVALOX u.a.) als mindestens gleich gut wirksam wie die Gabe von Clindamycin (SOBELIN u.a.) bei Patienten mit odontogenen Infektionen. Da die Anzahl der Patienten limitiert war, sollten die Ergebnisse in einer größeren klinischen Studie verifiziert werden.

1. CACHOVAN, G. et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 925-928
 2. AL-NAWAS, B. et al. Eur J Clin Microb Infect Dis 2009; 28: 75-82

Letzte Meldung

Antibiotikaverschreibung in der Praxis – freitags mehr!

Weltweit werden sowohl im stationären wie im ambulanten Bereich zu viele Antibiotika verschrieben mit den bekannten ungünstigen Konsequenzen, insbesondere dem Anstieg bakterieller Resistenz. Neben erheblichen Häufigkeitsunterschieden in verschiedenen europäischen Ländern, die wohl durch kulturelle Unterschiede zumindest teilweise zu erklären sind, spielen auch andere Faktoren in der ambulanten Praxis eine Rolle. Aus der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universität Heidelberg stammt eine Studie, die sich mit dem wöchentlichen Rhythmus der Antibiotikaverschreibung beschäftigte. Basierend auf Daten eines neuen und wachsenden deutschen, wissenschaftlichen Netzwerkes mit dem Namen CONTENT wurde der Frage nachgegangen, ob es im Rahmen der wöchentlichen Praxistätigkeit unterschiedliche Verschrei-

bungshäufigkeiten gibt. Insgesamt wurden die Daten von 102.140 Patienten aus 32 Praxen über einen Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2009 ausgewertet. Während dieses Zeitraums erhielten die Patienten insgesamt 1,066 Millionen Verschreibungen; 5% dieser Rezepte betrafen Antibiotika. Im Vergleich zu den Werktagen Montag bis Donnerstag lag die Rate der Antibiotikaverschreibungen am Freitag um 23,3% höher (6,04% versus 4,90%), was statistisch signifikant unterschiedlich war. Da die Annahme nahe lag, dass am Freitag mehr Patienten mit Infektionsproblemen vor dem Wochenende in der Praxis auftauchen, wurde dieses weiter untersucht. Es ergab sich, dass der Prozentsatz an Diagnosen mit Atemwegs- oder Harnwegsinfektionen sich am Freitag

nicht von den vier ersten Wochentagen unterschied (11,04 versus 11,07%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine rationale Erklärung dieser deutlich erhöhten Antibiotikaverschreibungen am Freitag in deutschen Allgemeinpraxen lässt sich aus den Daten nicht ableiten. Sehr wahrscheinlich veranlasst das bevorstehende Wochenende die Ärzte am Freitag zu mehr Verschreibungen in unklaren Situationen, um möglichen Komplikationen vorzubeugen. Weitere Forschungen sollten klären, ob hier ein Einsparpotenzial möglich ist.

KUEHLEIN, T. et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2666-2668

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. 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!