

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2010 - 31. Jahrg.

## Übersicht

### Therapie der bakteriellen Prostatitis

Die Prostatitis ist die häufigste urologische Erkrankung bei Männern unter 50 Jahren und die dritthäufigste Diagnose bei Männern über 50 Jahren. Allerdings leiden die Mehrzahl der Männer an einer sogenannten chronischen Prostatitis bzw. einem Beckenschmerzsyndrom (Klassifikation des NIH von 1999)<sup>1</sup>; nur eine Minderheit weist eine akute bakterielle Prostatitis auf. Die Häufigkeit unterscheidet sich nicht in Nordamerika, Europa und Asien; mehr als 25% aller Männer werden während ihres Lebens einmal an einer Prostatitis erkranken.<sup>2</sup>

Die Prostata weist einige natürliche Abwehrmechanismen gegen Infektionen auf, wie die Produktion von antibakteriellen Substanzen und die mechanische Spülung durch die Urethra mittels Ejakulation und Miktions. Eine schlechte Drainage der Sekrete von den peripheren Prostatagängen oder ein Influx des Urins in das Prostatagewebe kann zur Inflammation, Fibrose oder Steinbildung führen. Risikofaktoren, eine akute Infektion der Prostata zu entwickeln, stellen Instrumentationen des Harntraktes, die Existenz einer urethralen Strikture oder eine Urethritis dar; die meisten akuten bakteriellen Prostatitiden entwickeln sich im Rahmen eines Infektes der unteren Harnwege.

### Symptome und Befunde

Die akute bakterielle Prostatitis setzt typischerweise mit Miktionsbeschwerden sowie schlecht zu lokalisierenden Beckenschmerzen ein und ist häufig assoziiert mit erheblichem Krankheitsgefühl und Fieber. Die ärztliche Untersuchung sollte klären, ob eine überdehnte Harnblase oder eine Schmerzauslösung durch Lendenwirbelsäulenerkrankungen vorliegen; die Genitalorgane und das Rektum sollten darüber hinaus untersucht werden. Bei der digitalen Prostatapalpation muss wegen erheblicher Schmerzauslösung vorsichtig vorgegangen

## Inhalt

# 6/2010

### Übersicht

– Bakterielle Prostatitis Seite 51-54

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (42)

– *Borrelia burgdorferi* Seite 53

### Influenza

– Oseltamivir bei Kleinkindern Seite 54-55  
– Therapie der H5N1-Infektion Seite 55

### Doripenem

– Position bei Infektionen mit resistenten Enterobakterien Seite 55-56

### COPD

– Frühzeitige Antibiotika-Therapie der Exazerbation? Seite 56

### Antimykotika

– Voriconazol-Kinetik bei Kindern Seite 56-57  
– Verträglichkeit von Antimykotika Seite 57

### Resistenz

– New Delhi Metallo- $\beta$ -Laktamase 1 Seite 57-58

### Interaktionen

– Enoxacin und Roflumilast Seite 58  
– Fruchtsäfte und Antibiotika Seite 58  
– Torsades und antimikrobielle Substanzen Seite 58-59

### Herpes und Schwangerschaft

– Antivirale Therapie möglich? Seite 59

### Antibiotika-Politik

– FDA: Kaum noch zugelassene Antibiotika Seite 59-60  
– Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin Seite 60

werden; zumeist ist die Prostata vergrößert, geschwollen und überwärmt. Bei jedem Patient mit den Symptomen der akuten Prostatitis ist eine Urinanalyse einschließlich einer bakteriologischen Kultur notwendig. Ein Urinstreifentest (Nitrite, Leukozyten) wird empfohlen und weist einen positiven prädiktiven Wert von über 95% auf, jedoch nur einen negativen prädiktiven Wert von etwa 70%.<sup>3</sup> Bei schweren Erkrankungen mit hohem Fieber und ausgeprägten Beschwer-

den sollten zusätzlich Blutkulturen und ein kompletter Laborstatus abgenommen werden, sowie auch eine sexuell übertragbare Infektion ausgeschlossen werden.

### Bakterielle Ätiologie

Aerobe gramnegative Erreger sind dominierend in der Ätiologie der bakteriellen Prostatitis. *E. coli* verursachen 50% bis 80% der Erkrankungen; andere Enterobakterien

<b>Empfohlene Antibiotikatherapie für verschiedene Formen der Prostatitis</b>			
<b>Art der bakteriellen Prostatitis, übliche mikrobielle Ätiologie</b>	<b>Primäres empirisches Regime</b>	<b>Alternative Substanzen</b>	<b>Anmerkungen</b>
<b>Akute unkomplizierte Prostatitis (mit geringem Risiko von STD Erregern)</b>			
Enterobakterien (insbesondere Escherichia coli)	Ciprofloxacin 400 mg i.v. oder 500 mg p.o. 2x tgl. oder Levofloxacin 500-750 mg iv/p.o. 1x tgl.	TMP-SMX (160 mg TMP) 2x tgl.	Therapiedauer 2 Wochen; falls Symptomatik persistiert, Therapie um 4 Wochen verlängern
Enterokokken Spezies <sup>a</sup>	Ampicillin 1-2 g i.v. 6x tgl.; Vancomycin 15 mg/kg 2x tgl.	Levofloxacin 750 p.o. 1x tgl.; Linezolid 600 mg 2x tgl.	i.v.-Therapie, falls systemisch krank; orale Therapie beginnen sobald Zustand stabil
Pseudomonas aeruginos <sup>a</sup>	Ciprofloxacin 400 mg i.v. 3x tgl.	Piperacillin-Tazobactam 4,5 g i.v. 4x tgl.	
<b>Unkomplizierte Prostatitis (mit Risiko von STD Erregern)</b>			
Neisseria gonorrhoeae oder Chlamydia trachomatis	Ceftriaxon 250 mg i.v. oder Cefixim 400 mg p.o. plus Doxycyclin 100 mg p.o. 2x tgl. oder Azithromycin 500 mg p.o. 1x tgl.	Fluorchinolone nicht empfohlen bei Gonokokken-Infektionen	In den meisten Fällen 2 Wochen Behandlung. Urin-Nukleinsäure-Test durchführen zum Nachweis von N. gonorrhoeae und C. trachomatis
<b>Unkomplizierte Prostatitis (mit Risiko von Antibiotika-resistenten Erregern)</b>			Therapieverlängerung bis 4 Wochen in Betracht ziehen
Fluorchinolon-resistente Enterobakterien	Ertapenem 1 g i.v. 1x tgl.	Ceftriaxon 1 g i.v. 1x tgl. oder Imipenem 500 mg i.v. 4x tgl. oder 1x Tigecyclin 100 mg i.v., danach 50 mg i.v. 2x tgl.	
ESBL oder AmpC Betalaktamase produzierende Enterobakterien	Ertapenem 1 g i.v. 1x tgl.	Cefipime 2 g i.v. 2x tgl. oder Imipenem 500 mg i.v. 4x tgl. oder 1x Tigecyclin 100 mg i.v., danach 50 mg i.v. 2x tgl.	
Fluorchinolon-resistente Pseudomonas	Imipenem 1 g i.v. 3x tgl.	Meropenem 500 mg i.v. 3x tgl.	
<b>Komplizierte Prostatitis mit Bakteriämie oder Verdacht auf Abszesse</b>			
Enterobakterien oder Enterokokken-Spezies	Ciprofloxacin 400 mg i.v. 2x tgl. oder Levofloxacin 500 mg i.v. 1x tgl.	Ceftriaxon 1-2 g i.v. 1x tgl. plus Levofloxacin 500-750 mg p.o. 1x tgl., oder Ertapenem 1 g i.v. 1x tgl. oder Piperacillin-Tazobactam 4,5 g i.v. 4x tgl.	Behandlung 4 Wochen. Blutkulturen entnehmen. Urogenitale Tomographie in Betracht ziehen. Wechsel von i.v. zu p.o. Regime, wenn Blutkulturen steril und Abszesse drainiert sind
<b>Chronische Prostatitis</b>			Therapiedauer 4-6 Wochen. Suppressive Therapie in Betracht ziehen, falls Rückfall eintritt.
Enterobakterien (Enterokokken-Spezies)	Ciprofloxacin 400 mg i.v. 2x tgl. oder Levofloxacin 500 mg i.v. 1x tgl.	TMP-SMX (160 mg TMP) plus 1 Dosis 2x tgl.	
Staphylokokken-Spezies	Azithromycin 500 mg p.o. 1x tgl.	Doxycyclin 100 mg 2x tgl.	

Anmerkung: Unkompliziert wurde definiert als keine Anzeichen einer Sepsis oder von prostatistischen Abszessen. AmpC = Ampicillin C; ESBL = erweitertes Spektrum - Betalaktamasen; STD = sexuell übertragene Krankheit; TMP-SMX = Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

<sup>a</sup> Verschiedene empfohlene Substanzen sind nicht wirksam gegen Enterokokken-Spezies, vor allem Enterococcus faecium.

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (42)

### Borrelia burgdorferi sensu lato (sl)

**Taxonomie, Morphologie und Kultur:** *B. burgdorferi* sl (insgesamt 12 Spezies) zählt zur Gattung *Borrelia*, Familie *Spirochaetaceae*. Nach heutigem Wissensstand sind vier Arten humanpathogen: *B. burgdorferi* sensu stricto (ss), *B. garinii*, *B. afzelii* und *B. spielmanii*. Es handelt sich um gramnegative gewundene Bakterien; eine Kultur der Bakterien ist in speziellen Medien möglich. Vermutlich spielt der Übergang in spirochätale Rundkörper für das Überleben im Gewebe eine wesentliche Rolle.<sup>1</sup>

**Epidemiologie:** Borrelien kommen in der nördlichen Hemisphäre vor und sind in allen deutschen Regionen verbreitet. Die Übertragung der Erreger erfolgt durch Zeckenbiss (*Ixodes ricinus*, vulgo Holzbock). Erregerreservoir sind kleine Nagetiere, Vögel, Rehe und Hirsche. Adulte Zecken sind zu ca. 20%, Nymphen zu 10 bis 20% und Larven zu ca. 1% infiziert. Die Zeit der Zeckenaktivität ist in Abhängigkeit von der Witterung etwa von März bis Oktober. Etwa 1,5 bis 6% der Personen mit Zeckenbiss zeigen eine Serokonversion (Infektion), bei 0,3 bis 1,4% ist mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen. Nach Kontakt mit infizierten Zecken entwickelt sich eine Serokonversion in 20 bis 30% der Fälle. In den östlichen Bundesländern einschließlich Berlin ist die Zahl gemeldeter Neuinfektionen bis 2006 mit 6241 Infektionen angestiegen, in den folgenden Jahren wieder leicht gesunken. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt, auch nicht während der Schwangerschaft oder durch Muttermilch.<sup>2</sup>

**Pathogenese, Krankheitsbild:** Die Übertragung der Erreger erfolgt im späten Saugakt nach 24 bis 48h. Nach dem Eindringen in die Blutbahn zeigen die Erreger einen Tropismus, betroffen sind in erster Linie Haut, Myokard, Synovia und Nervengewebe. Der Name Lyme-Borreliose leitet sich vom Ort Lyme in Connecticut (USA) her. Ähnlich wie bei der Lues kann der Krankheitsverlauf in drei sich überschneidende Stadien unterteilt werden, wobei eine Remission in jedem der Stadien möglich ist. Stadium I (nach wenigen Wochen und Monaten): Erythema (chronicum) migrans der Haut. Beginn z.T. mit einer initialen Papel und gefolgt von einem scharf abgegrenzten schmerzlosen, nicht juckenden Erythem, welches sich zentrifugal ausbreitet und in der Mitte abblasst. Teilweise uncharakteristische Symptome wie Fieber, Kopfschmerz (Meningismus), Myalgien, Arthralgien, Lymphknotenschwellungen und Konjunktivitis. Antikörper sind bei 20 bis 50% der Patienten nachweisbar. Frühe Neuroborreliose mit Fazialisparese, lymphozytärer Meningitis (überwiegend Manifestation als Kopfschmerz, auch Photophobie, Übelkeit, Erbrechen; Letalität 0,6%; vor allem bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren), Enzephalitis, Radikulitis.

Stadium II (nach Wochen und Monaten): Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (lymphozytäre Meningoradikulitis) mit brennenden radikulären Schmerzen, asymmetrischen und unsystematisch verteilten schlaffen Lähmungen, häufig kombiniert mit sensiblen Ausfällen, die Wochen bis Monate andauern können. Hirnnerven sind betroffen, überwiegend bestehen ein- oder beidseitige Fazialisparesen. In seltenen Fällen resultiert bei einer Beteiligung des N. opticus auch Blindheit.<sup>3</sup> An der Haut kommt es in seltenen Fällen zur Manifestation als Borrelien-Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna Bäfverstedt) in Form eines rötlich lividen Tumors (Ohr läppchen, Mamillen oder Scrotum). Manifestationen können am Herzen als Myo-, Peri- und Pankarditis auftreten, AV-Überleitungsstörungen bis hin zum kompletten Block sowie ST-T-Veränderungen, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie, Einschränkung der Ventrikelfunktion mit resultierender Herzinsuffizienz sind möglich. Antikörper sind bei 70 bis 90% der Patienten nachweisbar. Stadium III (Monate bis Jahre): Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) Herxheimer mit Atrophie der Haut („zigarettenpapierdünn“), Antikörper sind nicht bei allen Patienten nachweisbar.<sup>4</sup> Die Lyme-Arthritis ist eine schubweise oder auch chronisch verlaufende mono- oder oligoartikuläre Erkrankung, betroffen sind Sprunggelenke, Ellenbogen-, Finger-, Zehen- und Handwurzelgelenke sowie auch Kiefergelenke. In seltenen Fällen manifestiert sich die Infektion in Form einer chronischen Enzephalomyelitis mit Para- und Tetraparesen. Antikörper sind bei 90 bis 100% der Betroffenen nachweisbar, in der Regel nur IgG.

Eine Beteiligung der Augen ist in allen drei Stadien in Form einer Uveitis oder einer Neuritis optica beschrieben.<sup>5</sup> Heftig umstritten ist die Existenz eines sogenannten „Post-Borreliose-Syndroms“.

**Diagnostik:** Bei typischen Manifestationen (Haut, neurologische Symptome, Herz, Gelenke) stellt sich primär die Differentialdiagnose einer Borreliose, welche durch einen Antikörpernachweis (Serum, Liquor bzw. Serum-Liquor-Paar zur Bestimmung der autochthonen Produktion spezifischer Antikörper im Liquor) abgesichert wird. Es ist jedoch zu bedenken, dass eine negative Serologie nicht immer eine Borreliose ausschließt. Als Suchtest wird ein ELISA trotz geringerer Sensitivität empfohlen, der Immunoblot als Bestätigungstest. Die Anzüchtung der Erreger (Liquor, Hautbiopsie) ist zwar möglich, jedoch zeitaufwendig und Speziallaboratorien vorbehalten. Eine Alternative stellen Nukleinsäureamplifikationsmethoden (z.B. PCR) dar, besonders geeignet ist die Untersuchung von Gelenkpunktaten bzw. Synovialbiopsien, da dort offensichtlich nicht kultivierbare Borrelien auch nach Therapie überleben können.<sup>6</sup> Gleiches gilt für Endomyokardbiopsien bei Patienten mit neu aufgetretener dilatativer Kardiomyopathie.<sup>7</sup>

**Prävention, Therapie, Meldepflicht:** Prävention durch Expositionsprophylaxe, nach entsprechender Exposition sollte der Körper nach Zecken abgesucht werden, je früher entfernt, desto geringer ist das Übertragungsrisko. Eine Impfung steht nicht zur Verfügung.

Entscheidend ist eine frühe Diagnose und nachfolgende Therapie mit Doxycyclin (DOXYHEXAL u.a.) über 10 bis 21 Tage.<sup>8,9</sup> Alternativ kann Amoxicillin (AMOXICILLIN-RATIOPHARM u.a.) verabreicht werden. In späteren Krankheitsstadien, bei kardialer Beteiligung, bei länger bestehender Arthritis sowie neurologischen Symptomen ist eine Therapie mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) über drei Wochen angezeigt, eine zusätzliche nachfolgende orale Therapie mit Amoxicillin über weitere 100 Tage führt zu keinem besseren Therapieerfolg.<sup>10</sup> Alternativ zu Doxycyclin könnte in therapierefraktären Fällen die Gabe von Tigecyclin (TYGACIL) mit Wirkung auf die spirochätalen Rundkörper versucht werden. Bei therapierefraktärer Arthritis und negativer PCR wird die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika evtl. in Kombination mit Hydroxychloroquin (QUENSYL) empfohlen.<sup>11</sup> In endemischen Gebieten kann die prophylaktische Gabe von Antibiotika nach Zeckenbiss sinnvoll sein.<sup>12</sup>

Eine Meldepflicht besteht nur in einigen Bundesländern.

- BRORSON, Ø. et al. PNAS 2009; 106: 18656-18661
- MYLONAS, I. Vector Borne Zoonotic Dis 2010 (Epub ahead of print)
- ROTHERMEL, H. et al. Pediatrics 2001; 108: 477-481
- BERGER, T.G. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 392-395
- HILDENBRAND, P. et al. Am J Neuroradiol 2009; 30: 1079-1087
- YRJÄNÄINEN, Y. et al. APMIS 2010; 118: 665-673
- PALECEK, T. et al. Med Microbiol Immunol 2010; 199: 139-143
- WORMSER, G.P. et al. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-1134
- KOWALSKI, T.J. et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 512-20
- OKSI, J. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 571-581
- STEERE, A.C., ANGELIS, S.M. Arthritis Rheumatism 2006; 54: 3079-3086
- WARSHAFSKY, S. et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137-1144

wie Klebsiella Spezies und Proteus Spezies sind für 10% bis 30% verantwortlich, Enterokokkus Spezies in 5 bis 10% und weitere gramnegative Erreger wie Pseudomonas aeruginosa in weniger als 5% der Infektionen. Umstritten ist die Bedeutung weiterer grampositiver Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken. Atypische Erreger wie Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis oder Ureaplasma urealyticum werden vorwiegend bei der chronischen Prostatitis nachgewiesen.<sup>4</sup>

### Antibiotikatherapie

Aus pharmakokinetischen Gründen ist die Behandlung der bakteriellen Prostatitis erschwert durch den Mangel eines aktiven Transportmechanismus für Antibiotika in die Prostata und die relativ schlechte Penetration der meisten Antibiotika in das infizierte Prostatagewebe. Die Diffusion von Antibiotika durch das kapilläre Endothel der Prostata und das prostatiche Gewebe wird gefördert durch einen hohen Konzentrationsgradienten, eine hohe Lipidlöslichkeit, einen niedrigen Ionisationsgrad, eine hohe Dissoziationskonstante, eine niedrige Proteinbindung und eine kleine Molekülgröße. Fluorchinolone haben einen unterschiedlichen pK<sub>A</sub> in einem sauren, im Vergleich zu einem alkalischen Milieu, was Prostata-Konzentrationen in der Größenordnung von 10% bis 50% der Serumkonzentrationen erlaubt. Die normale Prostataflüssigkeit weist einen pH-Wert von 7,3 auf; bei Patienten mit einer bakteriellen Prostatitis wird die Prostataflüssigkeit deutlich alkalisch bis zu pH-Werten von 8,34. Antiinfektiva mit basischen Eigenschaften wie Trimethoprim (INFECTOTRIMET u.a.) weisen daher relativ hohe Prostatakonzentrationen auf. Schwache Säuren wie Betalaktamantibiotika hingegen erreichen nur niedrige Spiegel. Fluorchinolone sind bis vor kurzem die bevorzugten Antibiotika für die Behandlung der bakteriellen Prostatitis gewesen. Vermehrte Resistenzen, insbesondere von E. coli, sind ein wichtiger Grund, diese Substanzen nicht ungezielt einzusetzen. Bei nosokomial erworbenen bakteriellen Prostatitiden und ausgeprägtem Krankheitsbild werden daher Cephalosporine, wie Cefazidim (FORTUM) oder Cefepim (MAXIPIME) empfohlen (s. Tabelle), alternativ Carbapeneme wie Imipenem (ZIENAM) oder Ertapenem (INVANZ). Auch Substanzen wie Aztreonam (AZACTAM u.a.) oder einige Aminoglykosidantibiotika erreichen in der Prostataflüssigkeit Spiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen der meisten Enterobakterien. Prostatkonzentrationen von Minocyclin (diverse Generika), Doxycyclin (diverse Generika) liegen zumindestens bei 40% der korrespondierenden Serumkonzentrationen; diese Tetracykline können allerdings nur als Al-

ternativen bei nachgewiesener Aktivität erfolgreich eingesetzt werden. Trimethoprim verfügt ebenfalls über eine gute Diffusion in die Prostata, während der übliche Kombinationspartner Sulfamethoxazol [zusammen in Cotrimoxazol (diverse Generika)] dort nur sehr niedrige Spiegel erreicht, so dass die Wirksamkeit der Kombination bei der Prostatitis bezweifelt wird. Nitrofurantoin (div. Generika) erreicht keine therapeutisch wirksamen Konzentrationen in der Prostata. Bei der Auswahl des optimalen Antibiotikums für die empirische Anfangstherapie sollte der Schweregrad der Infektion, eine mögliche nosokomiale Ätiologie wie auch die lokale Resistenzsituation der führenden Erreger berücksichtigt werden. Bei klinisch stabilen Patienten wird insbesondere im ambulanten Bereich eine orale Behandlung ausreichen, wobei vorwiegend Fluorchinolone wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) eingesetzt werden.

Die **Dauer der Therapie** bei der akuten bakteriellen Prostatitis beträgt üblicherweise zwei Wochen bei unkomplizierten Erkrankungen; bei schweren Infektionen kann dieser Zeitraum durchaus auf vier Wochen erweitert werden. Bei der chronischen bakteriellen Prostatitis wird immer eine längere antibiotische Therapie über mindestens vier bis sechs Wochen empfohlen. Auch bei dieser Indikation sind Fluorchinolone die bevorzugten Substanzen, soweit die Erreger empfindlich sind. Die klinischen und mikrobiologischen Erfolgsraten bei der chronischen bakteriellen Prostatitis unter einer Fluorchinolonbehandlung liegen bei 70 bis 90% am Ende der Antibiotikagabe, nach sechs Monaten sind allerdings nur noch 60% der Patienten infektfrei.<sup>5</sup> Zumeist existieren bei diesen Patienten urologische Komplikationen (Prostatasteine, Harnbläsenerkrankungen etc.), die möglichst operativ beseitigt werden sollten.

Ein validierter Test bezüglich der Heilung einer bakteriellen Prostatitis existiert nicht. Soweit die Symptome des Patienten nach den angegebenen Therapiezeiträumen beseitigt sind, kann von einer erfolgreichen Behandlung ausgegangen werden. Eine weiterhin existierende asymptomatische Bakteriurie sollte nicht therapiert werden. Bei einem Prostatitis-Rezidiv sollte gezielt auf der Basis der mikrobiologischen Kultur- und Resistenzergebnisse mit einer höheren Antibiotikadosierung über einen längeren Zeitraum erneut behandelt werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Bis zu 25% aller Männer erleiden eine Prostatitis während ihres Lebens. Allerdings sind nur weniger als 10% dieser Erkrankungen eine bakterielle Infektion. Führende Erreger der bakteriellen Prostatitis sind E.**

**coli und andere Enterobakterien sowie Enterokokken, die zunehmend Resistenzprobleme aufwerfen. Deshalb sollte möglichst eine bakteriologische Analyse mit Resistenzbestimmung erfolgen, um eine gezielte Therapie über 14 Tage bei der akuten Prostatitis und vier bis sechs Wochen bei der chronischen bakteriellen Prostatitis vorzunehmen. Fluorchinolone sind bei nachgewiesener Sensibilität aufgrund ihres pharmakokinetischen Verhaltens die primär zu empfehlenden Substanzen.**

1. KRIEGER, J.N. et al.  
JAMA 1999; 282: 236-237
2. LIPSKY, B.A. et al.  
Clin Infect Dis 2010; 50: 1641-1652
3. ETIENNE, M. et al.  
Clin Infect Dis 2008; 46: 951-953
4. SKERK, V. et al.  
Int J Antimicrob Agents 2004; 24: S53-S56
5. NABER, K.G. et al.  
Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 145-153

## Influenza

### Frühe Oseltamivir-Therapie bei Kleinkindern?

Influenza-Infektionen spielen eine erhebliche Rolle bei Krankheiten im Kindesalter. Häufig disponieren Influenza-Infektionen bei Kindern zu bakteriellen Komplikationen, insbesondere zur akuten Otitis media. Oseltamivir (TAMIFLU) ist die einzige antivirale Substanz, die für die Behandlung einer Influenza bei Kindern im Lebensalter unter fünf Jahren zugelassen ist und empfohlen wird. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde postuliert, dass Neuraminidase-Inhibitoren nur einen sehr geringen positiven Effekt bei Kindern mit Influenza-Infektionen aufweisen und die Dauer der Erkrankung nur um 0,5 bis 1,5 Tage reduzieren können. Diese Analyse beruhte vorwiegend auf Daten von Studien mit einem Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden, was vom pathogenetischen Verlauf der Influenza-Infektion nicht optimal ist. In der vorliegenden finnischen Studie wurde gezielt versucht, die Therapie mit Oseltamivir möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Influenza-Symptomatik zu beginnen. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie aus Turku, Finnland, während der Influenzaperioden 2007 bis 2008 (vorwiegend A/H1N1-Stämme) sowie der Periode 2008 bis 2009 (vorwiegend A/H3N2-Stämme) wurde bei 408 Kindern im Lebensalter zwischen ein und drei Jahren diese Hypothese untersucht. 203 Kinder erhielten Oseltamivir und 205 Pla-

cebo. Unter den 396 Kindern, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wiesen 98 (24,7%) eine labormäßig bestätigte Influenzainfektion auf (darunter 79 Influenza A- und 19 Influenza B-Infektionen). Das mittlere Alter der Influenza-infizierten Kinder betrug 2,4 Jahre und 13 Kinder (13,3%) hatten eine Influenza-Vakzination erhalten. 31 isolierte A/H1N1 Virussubtypen aus der Periode 2007 bis 2008 wurden hinsichtlich Oseltamivir-Resistenzen untersucht, drei (9,7% der Stämme) waren resistent und zeigten die typische H274Y-Mutation.

Hinsichtlich der klinischen Effektivität der Oseltamivir-Behandlung ergab sich keine signifikante Verminderung der Häufigkeit einer akuten Otitis media bei den Kindern mit einem Behandlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden; jedoch bei den Kindern mit einem Therapiestart innerhalb von 12 Stunden wurde die Häufigkeit der akuten Otitis media um 85% gesenkt. Hinsichtlich der Dauer der Erkrankung wurde mit der Oseltamivir-Behandlung eine Verkürzung um im Mittel 1,4 Tage (4,3 versus 5,7 Tage) bei allen Kindern mit einer Influenza-Infektion erreicht und eine Reduktion um 2,9 Tage (4,3 versus 7,3 Tage) bei allen nicht vakzinierten Kindern. Bei Kindern mit einer gesicherten Influenza A-Infektion konnte die Krankheitsdauer um 3,5 Tage gesenkt werden bei der Analyse von allen Kindern und um 4 Tage bei den nicht vakzinierten Kindern. Keine Verkürzung der Erkrankungs-dauer wurde bei den Kindern mit einer gesicherten Influenza B-Infektion beobachtet. Darüber hinaus konnte die Oseltamivir-Behandlung auch die Abwesenheit der Eltern vom Arbeitsplatz um zwei Tage (Medianwert) bei den Kindern mit jeder Art der Influenza und um drei Tage bei den Kindern mit Influenza A erreicht werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit von Oseltamivir wurden insgesamt 400 Kinder beurteilt. Ein Kind entwickelte eine Bronchiolitis unter Oseltamivir am Tag 3, 11 (5,4%) der 202 Kinder in der Oseltamivir-Gruppe und 5 (2,5%) der 204 Kinder, die Placebo erhielten, beendeten die Therapie vorzeitig. Brechreiz wurde als Unverträglichkeitsreaktion bei 59 (29,2%) der Kinder unter einer Oseltamivir-Gabe und bei 38 (18,6%) der Kinder unter der Placebo-Gabe beobachtet. Die Anzahl der Kinder mit Durchfällen war nicht unterschiedlich in den beiden Behandlungsgruppen und lag um 35%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Oseltamivir (TAMIFLU) erwies sich bei Kleinkindern mit einer Influenza A-Infektion deutlich wirksamer als Placebo; die Verträglichkeit war gut und mehr als 90% der Kinder nahm die Substanz über die geplante fünftägige Behandlungsdauer ein.**

HEINONEN, S. et al.  
Clin Infect Dis 2010; 51: 887-894

## Humane H5N1 Influenza-Infektion: Oseltamivir wirksam

Das Influenza-A (H5N1) Virus ist eines von vielen Influenza-Viren, welches aus dem großen Reservoir der asiatischen Geflügelviren stammt. Erstmals wurde dieses Virus 1997 in Hongkong identifiziert und seit dem immer wieder, insbesondere in südostasiatischen Ländern aber auch Ägypten nachgewiesen. Bis zum Juni 2010 wurden von der WHO insgesamt 498 Fälle einer gesicherten humanen H5N1 Influenza-Infektion dokumentiert, von denen 295 Patienten (59%) verstarben. Die Mehrzahl der H5N1 Infektionen beim Menschen verlaufen mit einer schweren Pneumonie verbunden mit hoher Letalität, was pathogenetisch durch den speziellen Influenzavirus-Rezeptor im Bereich des terminalen Atemtraktes (Bronchiolen) und der pulmonalen Alveolarzellen zu erklären ist. Da sich an dem Bestand dieses Influenza-Virustyps in Asien wenig ändern wird, besteht kontinuierlich die Gefahr einer möglichen pandemischen Ausbreitung. Es ist daher von Bedeutung, welche antiviralen Medikamente im Falle einer Epidemie wirksam eingesetzt werden können.

In einer Analyse von insgesamt 308 labormäßig gesicherten Infektionen in 12 unterschiedlichen Ländern wurde insbesondere die Wirksamkeit von Oseltamivir (TAMIFLU) analysiert. Das mediane Alter der Patienten betrug 17 Jahre, 46% der Patienten hatten ein Lebensalter von weniger als 16 Jahren. 45% der Patienten waren männlich und die Gesamtleitfähigkeit betrug 56,5%. Von 284 Patienten mit exakten Daten zum Verlauf der Erkrankung erhielten 150 zumindest eine Dosis von Oseltamivir und die Überlebensrate betrug bei diesen Patienten 60%. Bei den 134 Patienten ohne eine wirksame antivirale Therapie betrug das Überleben nur 24%. Wurde Oseltamivir innerhalb der ersten zwei Tage nach Beginn der Symptomatik verabreicht, betrug die Überlebensrate 83% im Vergleich zu 20% bei Patienten, die innerhalb des gleichen Symptomszeitraums keine antivirale Behandlung erhalten hatten. Die günstigere Überlebensrate nach einer Behandlung mit Oseltamivir im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie konnte bis zum Tag 6 nach Beginn der Symptomatik registriert werden. Nach diesem Zeitraum bestand kein Unterschied mehr zwischen einer antiviralen Therapie oder einer Nichtbehandlung. In der multivariaten Analyse ergab sich für eine antivirale Therapie nach Beginn der Symptomatik bis zum Tag 8 eine 49%ige Letalitätsverminderung durch die Oseltamivir-Behandlung im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Analyse von 308 Patienten mit gesicherter H5N1-Infektion zeigt, dass unbehandelte Patienten eine hohe Letalität**

**von knapp 80% aufweisen. Durch die Therapie mit Oseltamivir (TAMIFLU) kann die Letalität auf 40% gesenkt werden, insbesondere wenn die Behandlung innerhalb der ersten zwei Tage nach Beginn der Symptomatik einsetzt, jedoch ist auch eine deutliche Effektivität der Oseltamivir-Behandlung noch bis zum Tag 6 nachweisbar.**

ADISASMITO, W. et al.  
J Infect Dis 2010; 202: 1154-1160

## Doripenem

### Position von Doripenem bei Infektionen durch resistente Enterobakterien

Die weltweite Zunahme von extended spectrum betalactamase-produzierenden (ESBL) und Fluorchinolon-resistenten Enterobakterien (CIPR) hat zu einem vermehrten Einsatz von Carbapenem-Antibiotika geführt. Doripenem (DORIBAX) verfügt in vitro über ein breites Spektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger, insbesondere auch gegen ESBL-produzierende Enterobakterien. In der vorliegenden Studie wurden von sechs umfangreichen internationalen Phase-III-Studien mit Doripenem die mikrobiologischen sowie klinischen Daten von ESBL-bildenden sowie Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien analysiert. Insgesamt 1830 Enterobakterien-Isolate (E. coli, Klebsiella Spezies und Proteus Spezies mit Ceftazidim MHK  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) wurden in diesen Studien isoliert. 88 (4,8%) dieser Stämme bildeten ESBL und 238 (13,0%) wiesen eine Ciprofloxacin-Resistenz auf. Unter den 88 ESBL-produzierenden Isolaten waren 68,2% auch gegen Ciprofloxacin resistent. Die geografische Verteilung dieser 1830 Stämme bezog sich auf Nordamerika (23,1%), Südamerika (44,2%) sowie Europa (30,8%). Die relative Häufigkeit von ESBL-produzierenden Keimen war am höchsten in Europa (7,8%) und die Ciprofloxacin-Resistenz wurde am höchsten in Südamerika mit 15,9% sowie in Europa mit 14,4% registriert. Die häufigste Infektion mit Nachweis von ESBL-produzierenden Enterobakterien war die nosokomiale Pneumonie (12,9%); Ciprofloxacin-Resistenzen wurden am häufigsten bei Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion nachgewiesen (18,3%) und bei der nosokomialen Pneumonie (14,9%). Die niedrigsten MHK<sub>90</sub>-Werte bei sämtlichen Enterobakterien wurden für Doripenem, Meropenem (MERONEM), Ertapenem (INVANZ) und Ceftazidim (FORTUM) gemessen. Bei ESBL-produzierenden Keimen wiesen Doripenem und Meropenem die niedrigsten MHK<sub>50</sub>-Werte ( $< 0,06$   $\mu\text{g/ml}$ ) und MHK<sub>90</sub>-Werte ( $\leq 0,25$

µg/ml) auf; gegenüber Ciprofloxacin-resistenten Stämmen waren beide Substanzen ebenfalls am aktivsten mit  $MHK_{50}$ -Werten von  $< 0,03$  µg/ml und  $MHK_{90}$ -Werten von  $< 0,5$  µg/ml. Bei einer Betrachtung aller Studienergebnisse gemeinsam waren Doripenem und die Vergleichssubstanzen [Meropenem, Levofloxacin (TAVANIC), Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) sowie Imipenem (ZIENAM)] gleich effektiv unabhängig vom Resistenzstatus. Die klinischen Erfolgsraten lagen für Doripenem und auch bei den Vergleichssubstanzen im Mittel bei 82 %. Bei den Infektionen mit ESBL-bildenden Keimen lag die klinische Erfolgsrate für Doripenem bei 73 % und bei den Vergleichssubstanzen bei 72 %; die entsprechenden Ergebnisse für Ciprofloxacin-resistente Stämme betragen 68 % für Doripenem und 52 % für die Vergleichssubstanzen, was jedoch statistisch nicht unterschiedlich ausfiel.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Ergebnisse aus sechs großen internationalen Vergleichsstudien belegen die hohe in vitro-Aktivität von Doripenem (DORIBAX) und Meropenem (MERONEM) bei Enterobakterien mit und ohne ESBL-Bildung bzw. Ciprofloxacin-Resistenz. Auch die Ergebnisse aus den klinischen Vergleichsstudien bei komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei komplizierten Harnwegsinfektionen und bei nosokomialen Pneumonien zeigten eine hohe klinische Aktivität unabhängig von dem vorliegenden Resistenzmechanismus der ursächlichen Enterobakterien.

KANIGA, K. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2119-2124

## COPD

### Exazerbation der COPD: Frühe Antibiotika sinnvoll?

Respiratorische Infektionen sind die häufigste Ursache für die Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), es wird in 50 bis 80 % von einer infektiösen Ursache ausgegangen. Bei schweren Verläufen mit Krankenhausaufenthalt wird in vielen Richtlinien eine antibiotische Therapie dann empfohlen, wenn das Sputum purulent ist und ein zusätzliches Symptom wie vermehrte Sputummenge oder erhöhte Atemnot existieren. Diese Empfehlungen sind aber nicht unumstritten, da einige Studien keinen Unterschied einer antibiotischen Behandlung bezüglich der Letalität und anderer Faktoren ermitteln konnten.

In der vorliegenden umfangreichen Studie wurde dieser Frage erneut nachgegangen, wobei in einer retrospektiven Analyse un-

tersucht wurde, ob eine antibiotische Therapie in den ersten zwei Tagen bei diesen Patienten zu günstigeren Ergebnissen führt im Vergleich zu Patienten, die Antibiotika erst nach zwei Tagen oder überhaupt nicht erhalten hatten. Im Zeitraum zwischen Januar 2006 bis Dezember 2007 wurden in 413 nordamerikanischen Krankenhäusern die Daten von insgesamt 84.621 Patienten analysiert. 79 % dieser Patienten erhielten innerhalb von zwei Tagen nach der Krankenhausaufnahme für mindestens zwei aufeinander folgende Tage eine Antibiotikatherapie, wobei  $\beta$ -Laktamantibiotika, Fluorchinolone, Makrolide, Tetrazykline und auch Cotrimoxazol (diverse Generika) eingesetzt wurden. Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre, 61 % waren Frauen und die häufigsten Grunderkrankungen waren arterieller Hochdruck, Diabetes mellitus und myogene Herzinsuffizienz. Bei dem Vergleich der 67.229 Patienten mit einer frühen Antibiotikatherapie zu 17.392 Patienten ohne oder mit einer verspäteten Antibiotikabehandlung ergaben sich folgende Unterschiede: signifikant weniger Notwendigkeit zur Beatmung (1,07 % versus 1,80 %), signifikant niedrigere Krankenhausletalität (1,04 % versus 1,59 %), signifikant niedrigere Misserfolgsrate (9,77 % versus 11,75 %) und niedrigere Anzahl von erneuten Einweisungen wegen eines Exazerbationsrezidivs (7,91 % versus 8,79 %). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen. Die Antibiotika-behandelten Patienten hatten eine höhere Inzidenz von *C. difficile*-Diarhöen (0,1 % versus 0,09 %).

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die in dieser umfangreichen retrospektiven Studie erhobenen Daten unterstützen die Empfehlungen, dass alle stationär eingewiesenen COPD-Patienten mit einer akuten purulenten Exazerbation eine sofortige Antibiotikatherapie erhalten sollten. Da aber nur 50 bis 60 % der eingewiesenen Patienten eine bakterielle Ätiologie ihrer Exazerbation haben, sollten weitere Studien, z.B. mit Messung von hochsensiblen Procalcitonin erfolgen, um die Patienten zu identifizieren, die sicher keine Antibiotika benötigen.

ROTHBERG, M.B. et al.  
JAMA 2010; 303: 2035-2042

## Antimykotika

### Pharmakokinetik von Voriconazol bei Kindern

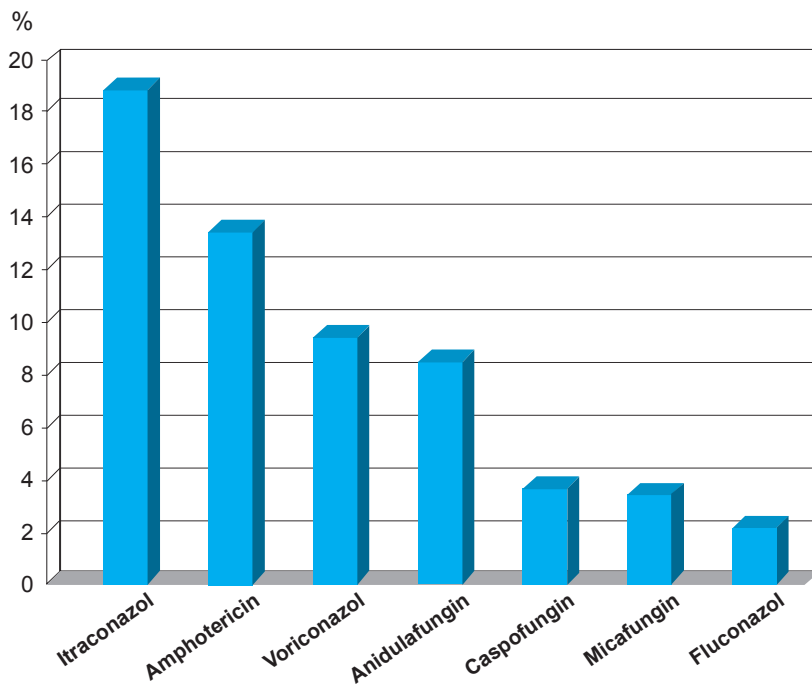
Voriconazol (VFEND) wird seit etwa acht Jahren zur Therapie systemischer Pilzkrankungen bei erwachsenen Patienten angewandt (vgl. ZCT 2002; 23: 35-36; [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

„Neueinführungen“). Es ist unter anderem zugelassen für die Behandlung invasiver Aspergillose und Candida-Infektionen einschließlich systemischer Infektionen durch Fluconazol-resistente Candida-Stämme. In einigen Fallberichten wird auch die erfolgreiche Anwendung bei pädiatrischen Patienten beschrieben. Es gibt Hinweise, dass das pharmakokinetische Verhalten des Antimykotikums bei Erwachsenen und Kindern deutlich unterschiedlich ist. Nach den bisherigen Berechnungen sind die AUC-Werte bei Kindern nach Dosierungen von zweimal täglich 4 mg/kg KG etwa 3-fach niedriger als bei Erwachsenen, die mit der gleichen Dosierung behandelt werden. Zwei aktuelle Publikationen liegen nun vor, in denen die Kinetik von Voriconazol im Kindesalter exakter untersucht wurde.<sup>1,2</sup>

In der ersten Studie wurde das Arzneimittel insgesamt 48 Kindern mit Immunsuppression zur Prävention systemischer Pilzinfektionen verabreicht. Die Kinder waren im Mittel etwa fünf bis sechs Jahre alt. Die Plasmakonzentrationen wurden sowohl nach der intravenösen Verabreichung in verschiedenen Dosierungen gemessen (4, 6 und 8 mg/kg KG), als auch nach oraler Gabe. Bei den Plasmaspiegeln wurde eine erhebliche interindividuelle Variabilität festgestellt. Die Bioverfügbarkeit der oralen Zubereitung lag bei etwa 65 % und war damit deutlich niedriger als bei Erwachsenen, bei denen eine fast vollständige Bioverfügbarkeit ermittelt wurde. Aus den Ergebnissen der Messungen nach intravenöser Infusion kann abgeleitet werden, dass die mittleren AUC-Werte nach 8 mg/kg KG etwa denen bei Erwachsenen nach 4 mg/kg KG entsprechen. Die häufigste unerwünschte Wirkung war ein Anstieg der Gamma-Glutamyltranspeptidase. Virusstörungen, die bei Erwachsenen relativ häufig auftreten, waren bei den Kindern eher selten. Nur bei einem zweijährigen Jungen und einem neunjährigen Mädchen kam es zu einer Photophobie bzw. zu verschwommenem Sehen – Symptome, die in beiden Fällen als wahrscheinlich Voriconazol-*verursacht* beurteilt wurden.<sup>1</sup>

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Untersuchung, die an den Universitäten in Leipzig und Halle bei zwei bis elf Jahre alten Kindern mit Immunsuppression im Vergleich zu Erwachsenen durchgeführt wurde. Auch diese Autoren betonen die hohe interindividuelle Variabilität der Konzentrationen. Bei einer Dosierung von 7 mg/kg KG wurden AUC-Werte errechnet, die den Werten bei Erwachsenen nach Dosierung von 4 mg/kg KG entsprechen. Die Dosierung von 7 mg/kg KG wird auch von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für die Behandlung von Kindern im Alter von zwei bis zwölf Jahren empfohlen.

### Häufigkeit des Therapieabbruchs wegen unerwünschter Wirkungen in randomisierten klinischen Studien mit verschiedenen Antimykotika



Die Daten stammen aus sorgfältig ausgesuchten kontrollierten, randomisierten Studien. Trotzdem erlauben sie nur eine grobe Abschätzung der Verträglichkeit, da sich die Studien in zahlreichen Aspekten unterscheiden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Das Azol-Antimykotikum Voriconazol (VFEND) wird vermehrt auch bei immunsupprimierten Kindern angewandt. Ähnlich wie bei Erwachsenen weist die Substanz eine nicht-lineare Kinetik auf und es besteht eine hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen. Die für Kinder empfohlenen Dosierungen liegen bei 7 mg/kg KG und sind damit deutlich höher, als die Dosierungen für Erwachsene.

1. WALSH, T.J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2010;  
54: 4116-4123

2. MICHAEL, C. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2010;  
54: 3225-3232

### Verträglichkeit von Antimykotika

Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) ist ein lang bekanntes Antimykotikum, dessen Anwendung mit erheblichen unerwünschten Wirkungen verbunden ist und das häufig nephrotoxische Reaktionen verursacht. Bei vielen Patienten muss die Behandlung wegen der schlechten Verträglichkeit abgebrochen werden. Seit einigen Jahren stehen neuere Azole und Echinocandine zur Verfügung, deren Verträglichkeit insgesamt besser ist, obwohl auch mit diesen Arzneimitteln Nebenwirkungen ver-

bunden sind und die Therapie gelegentlich abgebrochen werden muss. Hepatotoxische Wirkungen wurden in den vergangenen Jahren zunehmend häufig als unerwünschte Wirkung einer antimykotischen Therapie berichtet. Sie reichen von einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Erhöhung der Leberenzyme bis hin zu seltenen Fällen von akutem Leberversagen.

In einer Metaanalyse von 39 klinischen Studien mit mehr als 8.000 Patienten, die Antimykotika zur systemischen Therapie erhielten, wurden die Verträglichkeitsdaten einer systematischen Analyse unterzogen. Es ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten. Das Risiko für einen Therapieabbruch lag während der Gabe von Amphotericin B oder Itraconazol (SEMPERA) bei über 10%, während es bei der Behandlung mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.), Caspofungin (CANCIDAS) und Micafungin (MYCAMINE) zwischen 2,5% und 3,8% lag. Moderate Erhöhungen der Leberenzyme, die einen Abbruch der Therapie nicht erforderten, treten demnach bei relativ vielen Behandlungen mit Voriconazol (19,7%) oder Itraconazol (17,4%) und bei 9,3% der Behandlungen mit Fluconazol auf, jedoch nur bei 2% (Anidulafungin) bzw. 7% (Caspofungin) der Behandlungen mit Echinocandinen. Obwohl die Daten aus sorgfältig ausgesuchten kontrollierten, randomisierten Studien stammen, erlauben

sie nur eine grobe Abschätzung möglicher Unterschiede in der Verträglichkeit, da sich die Studien in zahlreichen Aspekten wie Anzahl der Patienten, Zeitdauer der Behandlung, Indikation, Begleitmedikation etc. unterscheiden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Metaanalyse von 39 klinischen Studien mit verschiedenen Antimykotika zur systemischen Therapie, wurde die Verträglichkeit der Medikamente analysiert. Die Behandlungen mit Amphotericin B (AMPHOTERICIN B) und Itraconazol (SEMPERA) wurden am häufigsten abgebrochen, Voriconazol (VFEND), Echinocandine und Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) erwiesen sich als besser verträglich.

WANG, J.-L. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2010;  
54: 2409-2419

## Resistenz

### New Delhi Metallo- $\beta$ -Laktamase 1 (NDM-1)

Vor zehn Jahren standen grampositive Bakterien wie Methicillin-resistente S.aureus (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) im Mittelpunkt der Resistenzproblematik. In den letzten Jahren haben sich mehrfach-resistente gramnegative Bakterien als gravierendes Resistenzproblem in den Vordergrund geschoben. Die Entwicklung der Resistenz gramnegativer Erreger erfolgte nicht nur schneller als bei den grampositiven Bakterien, sondern es stehen auch wesentlich weniger aktive Antibiotika gegen derartige resistente Keime zur Verfügung. Darüber hinaus ist in den nächsten zehn Jahren nicht mit der klinischen Einführung wirksamer Substanzen in diesem Bereich zu rechnen. Eine der Ursachen für die Resistenz bei gramnegativen Erregern ist der Befall von Plasmiden durch mobile Resistenzgene, so dass eine Übertragung innerhalb der bakteriellen Populationen schnell und einfach erfolgen kann. Vor 15 Jahren wurde erstmals in Indien die sogenannte CTX-M-15 extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), produziert durch das Gen bla<sub>CTX-M-15</sub>, beschrieben.

Dieses Gen hat sich über Plasmide weltweit ausgebreitet und stellt heute die global dominierende ESBL dar. 70 bis 90% der Enterobacteriaceae in Indien produzieren diese ESBL mit der Konsequenz, dass zunehmend Carbapeneme zur Behandlung von Infektionen durch Enterobakterien eingesetzt werden müssen. Darüber hinaus findet in Indien ein beträchtlicher Medizintourismus statt, in dessen Rahmen insbesondere bei der plastischen Chirurgie Carbapenem-Antibi-

otika umfangreich zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt werden. 2009 wurde erstmals bei einem Patienten in Schweden nach einem Hospitalaufenthalt in Neu Dehli bei kolonisierenden *K. pneumoniae* und *E. coli* ein neues Carbapenem-Resistenzgen (bla<sub>NDM-1</sub>) isoliert, welches die New Dehli-Metallo- $\beta$ -Laktamase 1 (NDM-1) produzierte. In einer neuen Studie aus England und Indien wurden 44 Isolate mit NDM-1 in Südindien, 26 Stämme in Nordindien, 37 Stämme in Großbritannien und 73 Stämme in anderen indischen Regionen und Pakistan identifiziert. Vorwiegend waren *E. coli* (36) und *K. pneumoniae* (11) betroffen. Diese Keime waren nur noch sensibel gegenüber Tigecyclin (TYGACIL) und Colistin (in Deutschland nicht im Handel). Während die *K. pneumoniae*-Stämme aus Nordindien eine klonale Typisierung aufwiesen, waren die Stämme aus Großbritannien und Südindien klonal sehr unterschiedlich. Die überwiegende Anzahl der Isolate trug das NDM-1 Gen auf Plasmiden, was zu einer leichten Übertragbarkeit der Stämme in Großbritannien und Südindien beitrug. Die Mehrzahl der NDM-1 positiven Patienten in Großbritannien war in dem Jahr vor der Untersuchung als Tourist oder Patient in Indien oder Pakistan.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Ausgelöst durch einen umfangreichen Einsatz von Carbapenem-Antibiotika in Indien ist es zur Entwicklung eines beträchtlichen Resistenzproblems in Form von Erregern mit dem bla<sub>NDM-1</sub> Gen gekommen, welches sich über Plasmide ausbreitet und zur Bildung einer Neu Dehli-Metallo- $\beta$ -Laktamase 1 (NDM-1) in der Lage ist. Besonders bedrohlich ist die Tatsache, dass dieses Enzym sich auf den häufig nachgewiesenen Enterobakterien *E. coli* und *K. pneumoniae* verbreitet und nur noch sensibel ist auf Tigecyclin (TYGACIL) und Colistin (in Deutschland nicht im Handel).

KUMARASAMY, K.K. et al.  
Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602

## Interaktionen

### Interaktion zwischen Enoxacin und Roflumilast

Enoxacin (ENOXOR) ist ein Hemmstoff der Cytochrome CYP1A2 und CYP3A4. Über diesen Mechanismus kann das Chinolon den Abbau anderer Arzneimittel hemmen. Dies ist zum Beispiel relevant bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin (EUPHYLONG u.a.), betrifft aber auch den Abbau von Coffein, wenn entsprechende Getränke konsumiert werden. Von einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxacin

und Theophyllin ist abzuraten, ansonsten sollte die Theophyllin-Dosis auf ein Viertel der regulären Dosis reduziert werden. Zu den neu entwickelten Medikamenten, die über Cytochrom-abhängige Monooxygenasen metabolisiert werden, gehört Roflumilast (DAXAS), das bei Patienten mit schwerer COPD indiziert ist.<sup>1</sup> Sowohl der Wirkstoff als auch der im Organismus entstehende Metabolit Roflumilast-N-Oxid hemmen die Phosphodiesterase 4 (PDE4) und führen zu einer Bronchodilatation. Um den Einfluss anderer Medikamente auf die Wirkung des Roflumilast zu untersuchen, wird die Hemmung der PDE4 bestimmt. Gleichzeitige Gabe des CYP3A4-Inhibitors Erythromycin (diverse Warenzeichen) verursacht eine um 9 % erhöhte Gesamthemmung des Enzyms, bei gleichzeitiger Gabe von Enoxacin resultierte eine Erhöhung um 25 %.<sup>2</sup> Die gleichzeitige Gabe kann zu einer erhöhten Exposition und anhaltenden Unverträglichkeit führen und sollte daher vermieden werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Enoxacin (ENOXOR) besitzt von allen verfügbaren Chinolonen das höchste Potential für Cytochrom-vermittelte Arzneimittel-Interaktionen. Dies ist auch bei einigen neu entwickelten Medikamenten, wie zum Beispiel Roflumilast (DAXAS), relevant. Eine gleichzeitige Gabe ist nicht sinnvoll.

1. Fachinfo DAXAS, Nycomed GmbH, Konstanz
2. LAHU, G. et al.  
J Clin Pharmacol 2010 (online first)

### Fruchtsäfte beeinflussen die Pharmakokinetik von Arzneimitteln

Durch Zufall entdeckte vor etwa 20 Jahren die kanadische Arbeitsgruppe um David Bailey die Interaktion zwischen Grapefruitsaft und dem Calciumantagonisten Felodipin (diverse Warenzeichen). Durch Hemmung des Effluxtransporters P-Glycoprotein werden bei Einnahme des Medikamentes mit Grapefruitsaft im Plasma deutlich höhere Spiegel erzielt. Heute ist bekannt, dass die Kinetik von mehr als 60 Arzneistoffen verändert ist, wenn zuvor Grapefruitsaft getrunken wurde.<sup>1</sup> Bei der systematischen Untersuchung dieses Phänomens entdeckten die Wissenschaftler, dass auch der umgekehrte Fall eintreten kann: werden Transportproteine wie OAT-PIA2 gehemmt, die für die Resorption von Stoffen aus dem Darm verantwortlich sind, kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln reduziert werden. Solche Interaktionen wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Orangensaft beobachtet. Im ersten Fall kann es durch überhöhte Spiegel zu toxischen

Wirkungen kommen, im zweiten Fall droht ein Versagen der Therapie. Durch Orangensaft wird unter anderem die Kinetik von Fluorchinolonen, wie Levofloxacin (TAVANIC) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) beeinflusst. In einer Cross-over-Studie erhielten Probanden eine Dosis von 500 mg Ciprofloxacin zusammen mit Wasser oder Orangensaft oder Calcium-haltigem Orangensaft. Die ermittelten AUC-Werte lagen unter diesen Bedingungen bei 12,05, 9,44 und 7,45 mg x h/l, die maximalen Konzentrationen im Plasma bei 2,44, 1,86 und 1,45 mg/l.<sup>2</sup> Auch mit Levofloxacin kam es zu einer reduzierten Absorption durch Orangensaft, die allerdings mit etwa 14% Reduktion der Spitzenkonzentration nicht ganz so ausgeprägt war.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Nicht nur mit Grapefruitsaft, sondern auch mit anderen Fruchtsäften und Nahrungsmitteln kann die Pharmakokinetik von zahlreichen Arzneimitteln beeinflusst werden. Die Bioverfügbarkeit kann erhöht oder erniedrigt werden. Da die meisten möglichen Interaktionen noch nicht untersucht wurden, gilt die generelle Empfehlung, dass die Einnahme von Arzneimitteln mit Wasser erfolgen sollte.

1. BAILEY, D.G.  
Brit J Clin Pharmacol 2010; 70: 645-655
2. NEUHOFEL, A.L. et al.  
J Clin Pharmacol 2002; 42: 461-466
3. WALLACE, A.W. et al.  
J Clin Pharmacol 2003; 43: 539-544

### Torsades de pointes und antimikrobielle Therapeutika

Zahlreiche Arzneistoffe können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG führen und stellen somit einen Risikofaktor für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel Torsades de pointes dar. Diese sehr seltenen, aber potentiell lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen finden seit etwa zehn Jahren eine zunehmende Aufmerksamkeit bei den pharmazeutischen Herstellern, Zulassungsbehörden und der Ärzteschaft. In einem aktuellen Fallbericht wird von einem Internisten aus Pittsburgh (USA) vor allem auf die entsprechenden Risiken bei der Kombination von mehreren Medikamenten und beim Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen hingewiesen.

Der 73-jährige COPD-Patient kam mit ausgeprägter Dyspnoe und ZNS-Symptomen in die Notaufnahme und erhielt dort Levofloxacin (TAVANIC) intravenös. Wegen einer ischämischen Kardiomyopathie



gehörten Amiodaron (CORDAREX) und Carvedilol (DILATREND u.a.) zu seiner Dauermedikation. Das EKG des beatmeten Patienten wies unter der Kombination mit dem Fluorchinolon ein QTc-Intervall von 670 msec auf und eine selbstlimitierende Torsade de pointes-Episode trat auf. Daraufhin wurde Levofloxacin abgesetzt und Amiodaron für einen Tag ausgesetzt, das EKG normalisierte sich im Verlauf von zwei Tagen. Der Patient wurde mit einem implantierbaren Defibrillator versorgt und konnte schließlich entlassen werden. Diese Kasuistik nahm der Autor zum Anlass, erneut darauf hinzuweisen, dass die Gabe von Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen bei Patienten mit chronischen Herzkrankungen und bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika kontraindiziert ist.<sup>1</sup>

Pharmakologen aus Italien führten eine Analyse von Fallberichten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA durch (AERS, Adverse Event Reporting System), um Hinweise auf die möglichen kardiovaskulären Risiken von Antiinfektiva zu erhalten. In einem fünf-Jahreszeitraum wurden insgesamt 374 Fälle von Torsades de pointes in 1,7 Millionen Fallberichten über unerwünschte Erscheinungen im Zusammenhang mit einer antimikrobiellen Therapie identifiziert. Eine bemerkenswert große Anzahl von 63 verschiedenen Substanzen wurde im Zusammenhang mit Episoden von Torsades de pointes gelistet: 28 antibakteriell, 26 antiviral und acht antimykotisch wirksame Stoffe, sowie ein Lepramittel. Am häufigsten aufgeführt wurden bei den antibakteriellen Wirkstoffen Levofloxacin (55 Berichte), Moxifloxacin (AVALOX, 37 Berichte), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a., 35 Berichte), Clarithromycin (KLACID u.a., 22 Berichte) und Azithromycin (16 Berichte). Jeweils sieben Fälle waren mit der Einnahme von Cotrimoxazol (diverse Generika) und Linezolid (ZYVOXID) assoziiert.

Bei den Antimykotika wurden Fluconazol (DIFLUCAN u.a., 47 Berichte) und Voriconazol (VFEND, 17 Berichte) am häufigsten genannt, aber auch Posaconazol (NOXAFIL, 3 Berichte) und Caspofungin (CANCIDAS, 4 Berichte) werden gelistet. Unter den Virustatika wurden Lamivudin (EPIVIR, 8 Fallberichte) und Nelfinavir (VIRACEPT, 6 Berichte) häufiger genannt als andere.

Die Zusammenstellung dieser Kasuistiken ist bemerkenswert, weil eine sehr große Zahl von Fallberichten analysiert werden konnte. Andererseits weist sie natürlich einige wesentliche Limitierungen auf. Vor allem kann aus der Zahl der Berichte nicht auf die Häufigkeit der unerwünschten Wirkung geschlossen werden, da in dieser Analyse die Höhe des Verbrauchs der jeweiligen Medi-

kamente nicht berücksichtigt wurde. Darüber hinaus muss sicher mit einer hohen Zahl von Fällen gerechnet werden, die nicht gemeldet wurden, ebenso, wie ein Kausalzusammenhang mit der Medikation in einigen Fällen wahrscheinlich nicht gegeben ist.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Therapie mit zahlreichen Arzneistoffen birgt Risiken hinsichtlich einer Auslösung von Torsades de pointes. Eine Analyse von 1,7 Millionen Fallberichten, die bei der US-amerikanischen FDA registriert wurden, zeigte bei insgesamt 63 verschiedenen antimikrobiell wirksamen Stoffen Assoziationen mit Torsades de pointes. Um diese lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen zu vermeiden, ist vor allem die Beachtung möglicher additiver Wirkungen bedeutsam. So sollten zum Beispiel Fluorchinolone, Makrolide und Azole nicht bei Patienten angewandt werden, die Amiodaron (CORDAREX) oder andere Antiarrhythmika erhalten.**

1. ZEINEH, N.S.  
Am J Med 2010; 123: 707-708
2. POLUZZI, E. et al.  
Drug Safety 2010; 33: 303-314

## Herpes und Schwangerschaft

### Aciclovir und Valaciclovir in der Schwangerschaft

Herpes simplex und Herpes zoster sind auch bei jüngeren Menschen weit verbreitete Virusinfektionen. Im dritten und vierten Lebensjahrzehnt liegt die Häufigkeit eines Herpes zoster zum Beispiel bei 1,5 bis 2 pro 1000 Personen-Jahren. Daraus ergibt sich, dass auch während der Schwangerschaft Frauen gelegentlich mit Virustatika, wie Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) oder dem Prodrug Valaciclovir (VALTREX) behandelt werden. Im Tierexperiment zeigt Aciclovir ein teratogenes Potenzial. In Dosierungen von 100 mg / kg Körpergewicht verursachte der Arzneistoff bei Ratten Fehlbildungen, während solche Effekte nach mehrfachen Gaben des Nucleosidanalogons von 25 mg / kg nicht beobachtet wurden. Die Daten aus einem „Aciclovir in Pregnancy Registry“ hatten bisher keinen Hinweis auf eine mögliche teratogene Wirkung des Virustatikums beim Menschen in therapeutischen Dosierungen erbracht. Allerdings werden orale Dosierungen je nach Indikation zwischen 400 und 4000 mg täglich empfohlen. Damit variiert die Exposition erheblich und nach intravenöser Gabe werden noch höhere Spiegel erreicht. Die Ergebnisse nach

niedrigen oralen Dosierungen können daher nicht als generell gültig angesehen werden. Zudem wurde in dem Register keine Kontrollgruppe untersucht.

Epidemiologen aus Kopenhagen publizierten nun eine Auswertung von insgesamt mehr als 800.000 Neugeborenen, die in Dänemark zwischen 1996 und 2008 zur Welt kamen. Unter den 1804 Schwangerschaften, bei denen eine Exposition gegenüber den zuvor genannten Virustatika vorlag, hatten 40 Kinder (=2,2%) eine Fehlbildung. Im Vergleich dazu wurde bei 19.920 Kindern (=2,4%) im Verlauf des ersten Lebensjahres ohne diese Arzneistoff-Exposition eine grobstrukturelle Fehlbildung diagnostiziert. Eine signifikante Assoziation zwischen Fehlbildungen und Therapie mit Virustatika im ersten Trimenon konnte nicht ermittelt werden. Am häufigsten waren die Frauen mit Aciclovir behandelt worden. Die Fehlbildungsrate lag in dieser Gruppe bei 2,0% (32 von 1561), nach Valaciclovir lag sie bei 3,1% (7 von 229 Kindern). Nur 26 Frauen hatten Famciclovir (FAMVIR) erhalten, so dass sich eine sinnvolle Auswertung nicht vornehmen lässt. Eine Analyse der Daten hinsichtlich der angewandten Dosierungen wurde nicht vorgenommen.

**ZUSAMMENFASSUNG: In einer umfangreichen Studie wurden in Dänemark mehr als 1800 Mutter-Kind-Paare hinsichtlich möglicher kindlicher Fehlbildungen nach Behandlung der Mütter mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) oder Valaciclovir (VALTREX u.a.) im ersten Trimenon ausgewertet. Eine signifikante Assoziation konnte nicht ermittelt werden.**

PASTERNAK, B. und HVIID, A.  
JAMA 2010; 304: 859-866

## Antibiotika-Politik

### FDA-Zulassungen 2007-2009: Nur zwei neue antibakterielle wirksame Arzneistoffe

Im Juni 2010 publizierte die FDA unter der Online-Adresse [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/) die antimikrobiellen Substanzen, die im Zeitraum zwischen April 2007 und September 2009 neu zugelassen wurden<sup>1</sup>. Insgesamt handelte es sich um 34 Substanzen unter denen allerdings nur zwei neue systemisch wirksame antibakterielle Pharmaka waren. Hierbei handelte es sich um Doripenem (DORIBAX) mit dem Zulassungsdatum am 12. Oktober 2007 für die Indikation von komplizierten intraabdominalen Infektionen sowie um Telavancin Hydrochlorid (VIBATIV, in Deutschland nicht im Handel) mit dem Zu-

lassungsdatum 11. September 2009 für die Indikation komplizierte Haut- und Hautweichteilinfektionen. Bei den übrigen antibakteriellen Wirkstoffen wie Amoxicillin (diverse Generika), Azithromycin (diverse Generika) oder Levofloxacin (TAVANIC) handelte es sich in dem genannten Zeitraum um Indikationserweiterungen bzw. veränderte pharmazeutische Zubereitungen. Die Mehrzahl der zugelassenen Substanzen waren Virustatika oder Antimykotika. Tigecyclin (TYGACIL) wurde am 20. März 2009 als Indikationserweiterung für die Behandlung der ambulant erworbenen bakteriellen Pneumonie zugelassen.

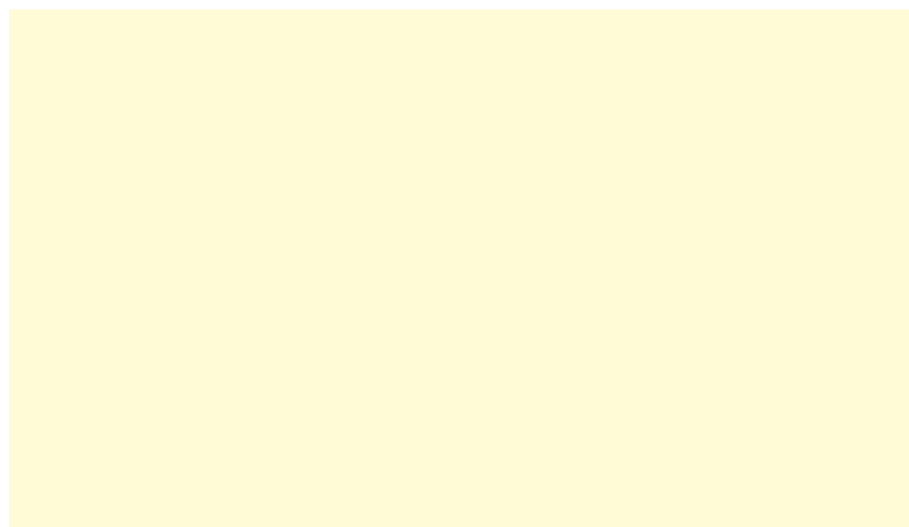
Eine Erklärung für diese dürftige Zulassungsbilanz ist die Tatsache, dass im Jahr 2004 von den 15 größten pharmazeutischen Firmen nur 1,6 % des Forschungsbudgets in die Entwicklung neuer Antibiotika investiert wurde!

Das Hauptproblem scheint die mangelnde Profitabilität zu sein; der Einsatz von Antibiotika wird vermehrt restriktiver empfohlen, die Behandlungsdauer ist kurz und die „Lebenszeit“ eines Antibiotikums wird durch Resistenzentwicklung begrenzt<sup>2</sup>.

1. FDA: Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4033-4035
2. BURKI, T. Lancet Infect Dis 2009; 9: 661

### Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin in Europa

Der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin und/oder der Tierzucht ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) und extended spectrum  $\beta$ -lactamase-produzierende Bakterien (ESBL) sowohl bei Tieren wie auch beim Menschen. Die European Medicines Agency (EMA) in London untersuchte den Verkauf von veterinär-medizinisch eingesetzten antibakteriell wirksamen Arzneimitteln vergleichend in zehn europäischen Ländern. Diese Daten stammten in neun Ländern aus dem Jahr 2007, in Deutschland aus dem Jahr 2005. Um die Zahlen vergleichbar zu machen, wurde die Menge der Antibiotika in „mg aktiver Substanz per kg Biomasse“ der geschlachteten Schweine, Geflügel und Kühe plus der geschätzten Biomasse der noch lebenden Rinder in dem untersuchten Jahr angegeben. Die Ergebnisse zeigten eine breite Variabilität mit einem mittleren Verbrauch von 18 bis 188 mg/kg zwischen den zehn europäischen Ländern. Mit Abstand führend waren die Niederlande und Frankreich mit über 180 mg/kg, Deutschland lag mit 84 mg/kg im mittleren Bereich und Schweden und Norwegen mit 22 bzw. 18 mg/kg am Ende der Verbrauchsskala. Insgesamt waren in den zehn europäischen Län-



dern 48 % der verkauften antibakteriellen Substanzen Tetracykline, 17 % Sulfonamide zusammen mit Trimethoprim und 16 % waren Betalaktamantibiotika. Auch bei dem Einsatz der unterschiedlichen Antibiotika bestanden erhebliche Differenzen: In den Niederlanden, der Tschechischen Republik und Frankreich lagen die Tetracykline mit 57 %, 56 % und 50 % deutlich an der Spitze (gerechnet als Tonnen aktiver Substanzen), während in Finnland, Schweden und Norwegen die entsprechenden Zahlen nur 11 %, 11 % und 5 % betragen. In diesen zuletzt genannten Ländern war der Einsatz von Betalaktamantibiotika führend mit 64 %, 55 % und 44 % der insgesamt verkauften Antibiotika.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In den zehn untersuchten europäischen Ländern ergaben sich beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Menge und auch der Art der Antibiotika für die veterinärmedizinische Anwendung. Diese Unterschiede konnten nicht durch die differierenden demographischen Daten bezüglich der einzelnen Tierarten erklärt werden und bedürfen weiterer Analysen.**

GRAVE, K. et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2037-2040

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