

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2013 - 34. Jahrg.

## Übersicht

### Dauer der Antibiotika-Therapie: kürzere Behandlung – gleiche Erfolge

Zahlreiche Strategien sind vorgeschlagen worden, um die Ausbreitung resistenter Bakterien zu reduzieren. Im stationären Bereich kann dies zum Beispiel durch eine restriktive Verordnungsweise erreicht werden. Bestimmte Antibiotika können dann nur nach ausdrücklicher Genehmigung durch Kontrollpersonen verordnet werden (*antimicrobial stewardship*). Solche und andere Maßnahmen erfordern zusätzliches Personal und haben sich bis heute nicht generell durchgesetzt. Zunehmend Beachtung findet jedoch der Vorschlag, die Therapiedauer zu begrenzen, weil dies wahrscheinlich die wirksamste Maßnahme zur Begrenzung der Resistenzausbreitung ist.<sup>1</sup> Die möglichst kurze Dauer der Antibiotikagabe reduziert den Selektionsdruck auf die physiologische Bakterienflora und könnte so die Entwicklung resistenter Stämme verhindern, allerdings ist dieser Zusammenhang bisher nicht eindeutig durch Studien nachgewiesen worden. Im individuellen Fall benötigt der verantwortliche Arzt eindeutige Kriterien, nach denen die Therapiedauer ausgerichtet werden kann. Zunächst einmal kann hier ein Blick auf die Ergebnisse von kontrollierten Vergleichsstudien hilfreich sein. Darüber hinaus setzt sich immer mehr die Orientierung der antibakteriellen Therapie an klinisch-chemischen Parametern, wie dem C-reaktiven Protein oder Procalcitonin, durch.

### Pneumonie

Patienten mit CAP (*community acquired pneumonia*) werden in der Regel fünf Tage lang behandelt. Mehrere randomisierte Vergleichsstudien haben gezeigt, dass diese kurze Behandlungsdauer ebenso sicher und wirksam ist, wie eine längere Behandlung. Bei einer Gruppe von Patienten, die allerdings nicht schwer erkrankt waren, erwies sich sogar eine dreitägige intravenöse Behandlung mit Amoxicillin (diverse Han-

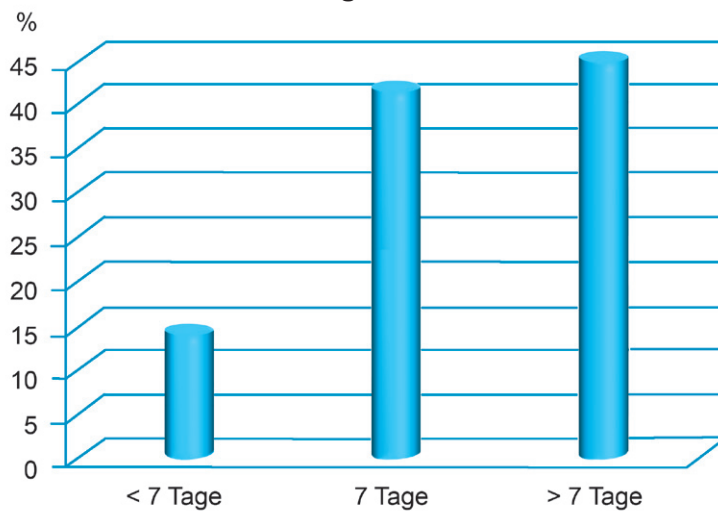
<b>Inhalt</b>		<b>3/2013</b>
<b>Übersicht</b>		
– Dauer der Antibiotikatherapie		Seite 21-24
<b>Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (57)</b>		
– <i>Francisella tularensis</i>		Seite 23
<b>Neueinführung</b>		
– Pylera		Seite 24
<b>Nosokomiale Infektionen</b>		
– Tigecyclin: Hochdosis bei nosokomialer Pneumonie		Seite 24-25
– <i>Pseudomonas</i> -Sepsis: Kombination notwendig?		Seite 25
– Cefepim-Langzeitinfusionen wirksamer		Seite 25-26
– Optimierung der Linezolid-Therapie		Seite 26
– Piperacillin/Tazobactam bei ESBL-Erregern		Seite 26
– Ceftarolin: Vergleich der MRSA-Aktivität		Seite 26-27
<b>Interaktionen</b>		
– Voriconazol plus Omeprazol – erhöhte Bioverfügbarkeit		Seite 27
– Vitamin D-Mangel und antiretrovirale Therapie		Seite 27-28
– Posaconazol und Ciclosporin-Therapie		Seite 28
<b>C. difficile-Infektionen</b>		
– Stuhltransplantationen bei häufigen Rezidiven		Seite 28-29
<b>Mittel der Wahl</b>		
– Mono- oder Kombinationstherapie bei neutropenischem Fieber?		Seite 29
– Hepatitis B: Langzeittherapie mit Tenofovir		Seite 29
<b>Nebenwirkungen</b>		
– Amoxicillin und Mononukleose: weniger Exantheme		Seite 29-30
<b>Zum Schluß</b>		
– Blaulicht bei <i>Pseudomonas</i> -Infektionen?		Seite 30

delsnamen) als ebenso erfolgreich, wie eine insgesamt achttägige Therapie, in der nach drei Tagen auf eine orale Weiterbehandlung umgestellt wurde.<sup>2</sup> Diese Doppelblindstudie aus den Niederlanden wurde nur an einer relativ geringen Zahl von Patienten durchgeführt und schwerkranke Patienten nahmen nicht teil; trotzdem ist das Resultat bedeutsam, da andere Vergleiche zu entsprechenden Ergebnissen kamen. Mit Levoflo-

xacin (TAVANIC u.a.) und anderen Chinolonen oder mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) liegen Studien vor, welche die Gleichwertigkeit einer kürzeren Behandlungsdauer von fünf bis sieben Tagen mit einer Dauer von sieben bis zehn Tagen zeigen.

Die Bestrebungen zu kürzeren Behandlungszeiten werden immer auch unter ökonomischen Aspekten gesehen. Dies war

### Dauer einer antibakteriellen Therapie bei Patienten in Pflegeheimen



Von 66.901 Personen in insgesamt 630 Pflegeheimen erhielten innerhalb eines Jahres 50.061 Patienten (74,8%) ein Antibiotikum. Die meisten wurden länger als 7 Tage behandelt (44,9%), 41% wurden 7 Tage lang und 14,1 % kürzer behandelt.

Etwa 20% der verordnenden Ärzte waren für 80% der Verordnungen mit einer Dauer von mehr als 7 Tagen verantwortlich.

Die Untersuchung zeigt, dass nicht spezielle Merkmale der Patienten, sondern die Gewohnheiten der Ärzte die Dauer bestimmt.

(Daneman et al., JAMA Intern Med. 2013; online ahead of print, 18.3.2013)

der Anlass für eine randomisierte Studie in Barcelona, Spanien.<sup>3</sup> Hier wurde gezeigt, dass durch einen systematisch angewandten Drei-Punkte-Plan im Vergleich zur Standardbehandlung die Therapiedauer von 6,0 Tagen auf 3,9 Tage reduziert werden konnte.

Insgesamt 401 Patienten wurden initial mit einem  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum in Kombination entweder mit einem Makrolid oder mit Levofloxacin behandelt. Ein wichtiges Ziel war das rasche Umsetzen der intravenösen auf eine orale Weiterbehandlung ohne einen Verlust an therapeutischer Wirksamkeit. Punkt zwei war eine frühzeitige Mobilisierung: innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme wurden die Patienten für mindestens 20 Minuten in eine aufrechte Position gebracht. Der dritte Punkt war eine Liste von definierten Kriterien, die vor der Entlassung erfüllt sein mussten. Dazu gehörten eine Körpertemperatur von höchstens 37,8°C und eine Atemfrequenz von höchstens 24 pro Minute sowie ein systolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg.

Auch bei Patienten mit Beatmungspneumonie wird heute eine kürzere Behandlungsdauer als noch vor einigen Jahren empfohlen. Während früher eine Therapie über zwei bis drei Wochen üblich war, wird heute in den Leitlinien auch eine einwöchige Therapie als ausreichend angesehen, wenn es sich nicht um Infektionen durch

problematische Erreger, wie Pseudomonas oder Acinetobacter, handelt. Eine wesentliche Grundlage für diese Empfehlung ist die Studie von Chastre und Mitarbeitern, die vor etwa zehn Jahren zeigen konnten, dass bei einer adäquaten Antibiotikawahl ein etwa gleiches Ergebnis nach acht wie 15 Tagen Therapiedauer erreicht wird (vgl. ZCT 2004; 25:21).<sup>4</sup>

#### Pyelonephritis

Noch im Jahr 1999 wurde empfohlen, eine Pyelonephritis überwiegend für 14 Tage zu behandeln. Grundlage waren Untersuchungen von Stamm und Kollegen, die Ende der 1980er Jahre zeigten, dass eine längere Behandlung der Pyelonephritis über sechs Wochen nicht effektiver ist (vgl. ZCT 1988; 9:16). Später wurden dann mehrere randomisierte Studien veröffentlicht, welche die Gleichwertigkeit einer Behandlungsdauer von sieben Tagen und einer Therapie über zehn bis vierzehn Tage nachwiesen. Wegweisend war zum Beispiel eine Studie, in der eine siebentägige Therapie mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) einer vierzehntägigen Therapie mit Cotrimoxazol (diverse Generika) überlegen war.<sup>1,5</sup>

#### Biomarker

Biomarker, wie das C-reaktive Protein oder Procalcitonin, werden zunehmend angewandt, um die Entscheidung für den Beginn oder das Absetzen einer Antibiotikatherapie

zu unterstützen. Die Procalcitonin-Spiegel steigen im Serum eines Patienten bei Beginn eines systemisch-inflammatorischen Geschehens innerhalb von zwei bis vier Stunden auf hohe Werte an und normalisieren sich im Laufe des Heilungsprozesses. Die Halbwertszeit von Procalcitonin liegt bei 22 bis 26 Stunden. Bei viralen Infektionen oder unspezifischen Entzündungen bleiben die Spiegel niedrig. Eine Reihe von Studien wurde durchgeführt, um den Nutzen einer Procalcitonin-Bestimmung bei Patienten mit Infektionen der Atemwege oder bei intensivmedizinisch Behandelten zu untersuchen.<sup>1,6</sup> Ärzte aus der Schweiz beschrieben bereits 2009 in einer umfangreichen Studie an mehr als 1300 Patienten die Vorteile einer konsequenten Anwendung von Procalcitonin als Marker für den Beginn und die Beendigung einer antibiotischen Therapie bei Infektionen der unteren Atemwege. Die durchschnittliche Dauer der Therapie konnte dadurch um etwa ein Drittel von 8,7 auf 5,7 Tage reduziert werden.<sup>7</sup>

#### Umsetzung der Erkenntnisse im ärztlichen Alltag

Die Ergebnisse der Studien der letzten Jahrzehnte sind eindeutig und weisen auf die Möglichkeit und die Vorteile kürzerer Behandlungszeiten hin. Dies gilt vor allem für Pneumonien und Harnwegsinfektionen, entsprechende Untersuchungen zu anderen bakteriellen Erkrankungen sind seltener publiziert worden.<sup>8</sup> Unklar bleibt, in wieweit die Ergebnisse der Studien in den klinischen Alltag übertragen werden. Die Situation mag im individuellen Fall von den Merkmalen jener Patienten abweichen, die in Studien untersucht wurden.

In einer aktuellen Arbeit aus Kanada wurde gezeigt, dass die persönlichen Verschreibungsgewohnheiten der Ärzte eher die Zeitdauer der Therapie bestimmen als die individuellen Bedürfnisse eines Patienten.<sup>9</sup> Ausgewertet wurden die Daten von mehr als 60.000 Pflegeheim-Bewohnern. Im Verlauf eines Jahres erhielten 74,8% dieser Patienten mit einem Lebensalter von 86 Jahren (Median) eine antibakterielle Therapie. Fast jede zweite Behandlung dauerte länger als sieben Tage (Abbildung). In den Gruppen mit kurzer, mittlerer und langer Therapiedauer waren hinsichtlich der soziodemographischen Merkmale weder bei den Patienten noch bei den Ärzten wesentliche Unterschiede zu erkennen. Die Ärzte waren in den drei Gruppen überwiegend männlich, etwa 58 Jahre alt und hatten im Mittel 32 Jahre medizinische Erfahrung. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine Beeinflussung der Verschreibungsgewohnheiten der Verordner zu einer Reduktion der Antibiotikatherapie in den untersuchten Heimen im Umfang von 19% führen würde.

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (57)

### *Francisella tularensis* (*Pasteurella tularensis*) - Krankheitsbild „Hasenpest“

#### Taxonomie, Morphologie und Kultur

*F. tularensis* ist ein gramnegatives kurzes Stäbchenbakterium, benannt nach Edward Francis und dem Tulare County (Ca., USA) und einziges Mitglied der Familie *Francisellaceae*. Es sind bis heute fünf Subtypen beschrieben: subsp. *tularensis* (Jellison Typ A), subsp. *holarctica* (Jellison Typ B), subsp. *mediaasiatica*, subsp. *novicida*, subsp. *philomiragia*, wobei nur die beiden erstgenannten Subtypen Infektionen beim Menschen hervorrufen. Eine Kultur auf speziellen Nährmedien ist möglich, das Wachstum ist verzögert, d.h. die Bebrütungszeit muss verlängert werden.

#### Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder

*F. tularensis* dringt in Körperzellen einschließlich Makrophagen ein und persistiert dort. Produkte des sogenannten „Francisella pathogenic island“ tragen direkt oder indirekt zur Virulenz des Erregers bei. Zusätzlich spielen saure Phosphatasen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese.<sup>1</sup> Erregerreservoir sind die unbelebte Umwelt (z.B. langes Überleben im Wasser), Nagetiere wie Hasen - daher auch der Name der Erkrankung „Hasenpest“ - Hirsche, Rehe und ganz besonders Zecken (bis zu 3,5% positiv),<sup>2,3,4</sup> Stechmücken, Flöhe und Bremsen. Die Übertragung der Erreger auf den Menschen kann auf vielfältige Weise erfolgen: Inhalation von erregerhaltigem Material z.B. beim Rasenmähen,<sup>5</sup> Verarbeitung von Wildtieren, Verzehr von kontaminiertem Wildfleisch,<sup>6</sup> Früchten (z.B. Erdbeeren) sowie Wasser. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist von untergeordneter Bedeutung, jedoch möglich (z.B. über Ulcera der Haut). Durch die hohe Virulenz reicht schon eine sehr niedrige Erregerzahl aus, um eine Infektion insbesondere inhalativ hervorzurufen (Biowaffe!). Wesentlich ist, bei entsprechend disponierten Personen (bes. Jäger, Forstpersonal, Verarbeitung von Wildfleisch, Präparatoren, Tätigkeit in der Landwirtschaft) an eine Tularämie zu denken. In Europa kommt die Erkrankung in Russland, Finnland, Norwegen, Türkei und Spanien vor.<sup>7</sup> Tularämie-Ausbrüche im August 1999 bis April 2000 mit etwa 700 erkrankten Personen sowie im November 2001 mit ca. 500 Fällen wurden aus dem Kosovo (Region um Priština) gemeldet; Erkrankungsfälle gab es aber auch in Österreich und in der Schweiz.<sup>8,9</sup>

In Deutschland wurden in den vergangenen Jahren nach dem IfSG jeweils zwischen 20 und 30 Fälle angezeigt, möglicherweise besteht eine nicht unerhebliche Dunkelziffer an Erkrankungen, da differentialdiagnostisch selten an die Möglichkeit einer Tularämie gedacht wird. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis sechs (1-21) Tage. Das klinische Bild ist variabel, die Erkrankung beginnt jedoch abrupt mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Krankheitsgefühl, Anorexie, Müdigkeit. Wichtig ist die ulcero-glanduläre Form mit einer Papel an der Inokulationsstelle (gewöhnlich Finger oder Hand); die Papel wird sehr schmerzhaft, schwillt an und ulzeriert (DD *Bacillus anthracis*), die regionalen Lymphknoten (DD Pest) sind geschwollen. Bei einigen Patienten ist eine Rhabdomyolyse zu beobachten (Typ B Tularämie, *F. tularensis* subsp. *holarctica*).

Eine Primärläsion fehlt bei der glandulären Tularämie. Gelegentlich ist die okulo-glanduläre Form der Erkrankung mit der Eintrittspforte Auge (Konjunktivitis) zu beobachten. Eine seltene, aber sehr schwer verlaufende Form ist die typhoide Tularämie

(Sepsis), bei der die Lymphknoten nicht geschwollen sind. Eine Infiltration des Knochenmarks mit Granulombildung wird beobachtet.

Weitere klinische Formen sind Pharyngitis mit zervikaler Lymphknotenschwellung (z.B. nach oraler Aufnahme der Erreger) sowie Pneumonie (in ca. 10 bis 20% der Fälle, Infektionsdosis 10 bis 50 Keime!), die klinisch als sogenannte „atypische Pneumonie“ imponiert; Symptome sind Kopfschmerz, Halsschmerzen, Myalgien, Übelkeit sowie bilaterale Lymphadenopathie. Bei 60 bis 80% der Patienten mit Pneumonie findet sich ein exsudativer Pleurarguss mit Lymphozyten und Neutrophilen. Die Letalität einer Pneumonie bzw. Sepsis durch *F. tularensis* ist bei unbehandelten Personen mit 30 bis 60% hoch (überwiegend Jellison Typ A Tularämie, Nordamerika, *F. tularensis* subsp. *tularensis*). Die in Europa auftretenden Infektionen werden überwiegend durch *F. tularensis* subsp. *holarctica* (Jellison Typ B) verursacht, der Erkrankungsverlauf ist leichter und die Letalität geringer. Begleitend zu den verschiedenen Erkrankungsformen tritt eine Diarrhö auf.

#### Diagnostik

Die primäre Diagnostik der Erkrankung erfolgt über den Antikörpernachweis (Hämagglutination, ELISA). Ein Erregernachweis gelingt auch durch eine PCR; die gezielte Kultur soll nur in speziellen Laboratorien erfolgen. Material zum Erregernachweis sind Gewebe, Ulkusbstriche, Lymphknotenmaterial, BAL sowie Blutkulturen.

#### Prävention, Therapie, Meldepflicht

Die Prävention erfolgt durch Expositionsprophylaxe (z.B. Schutzkleidung, Handschuhe, HEPA-Feinstaubmasken), Vorsicht bei Umgang mit Wild, Zeckenschutz sowie Durchgaren von Lebensmitteln besonders von Wild. Es existiert eine Schutzimpfung (Lebendvaccine, US Army),<sup>10</sup> neue Impfstoffe sind in Entwicklung.<sup>11</sup> Eine Chemoprophylaxe sollte mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder Doxycyclin (diverse Präparate) möglichst rasch nach der Exposition (<24h) erfolgen, ansonsten bei Fieberanstieg oder unspezifischen grippalen Symptomen, wenn der Verdacht auf eine Exposition erst später gestellt wird. Therapieoptionen sind Streptomycin (STREPTOMYCIN u.a.) oder Gentamicin (REFOBACIN u.a.) (Therapiedauer sieben bis zehn Tage), in Europa wird überwiegend eine Therapie mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oder Levofloxacin (TAVANIC u.a.) intravenös oder oral eingesetzt;<sup>7,12,13,14</sup> Gesamttherapiedauer 14 bis 21 Tage. Weitere Möglichkeiten sind Doxycyclin für 14-21 Tage, alternativ Tige-cyclin (TYGACIL).<sup>15,16</sup> Bei Verdacht auf meningeale Beteiligung Kombination mit Chloramphenicol (in Deutschland nicht im Handel)<sup>17,18</sup>

Es besteht eine Meldepflicht nach IfSG §7 bzw. §6, Absatz 5.

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

**ZUSAMMENFASSUNG:** In den vergangenen Jahrzehnten wurden die Empfehlungen für die Dauer einer antibiotischen Therapie bei Pneumonien, Harnwegsinfektionen und anderen bakteriellen Infektionen wesentlich verkürzt. Der Trend hält an. Nach wie vor

werden unter den Aspekten der Resistenzvermeidung und der Kostenreduktion Strategien untersucht, um die Behandlungsdauer zu verkürzen. Aktuelle Auswertungen der publizierten Studien bestätigen, dass offenbar recht kurze Therapiedauern bei den meisten Pa-

tienten ohne Verlust der Wirksamkeit möglich sind. Es besteht weiterer Bedarf für die Umsetzung dieser Erkenntnisse in den ärztlichen Alltag. Eine Entscheidungshilfe für den Beginn, aber auch für das Absetzen einer Antibiotikatherapie, kann im Einzelfall durch die Bestim-

**mung von relevanten Laborwerten, wie dem C-reaktiven Protein oder Procalcitonin geliefert werden. Trotz aller Evidenz haben sich die Erkenntnisse über die Möglichkeiten einer verkürzten Antibiotikatherapie im ärztlichen Alltag noch nicht in genügendem Maß niedergeschlagen. Es sind offenbar individuelle Verschreibungsgewohnheiten die zu längeren Behandlungszeiten führen. Zunehmende Information und Weiterbildung sind auf diesem Gebiet notwendig.**

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Neueinführung

### Pylera – ein Bismut-haltiges Kombinationspräparat zur Eradikation von *H. pylori*

Seit fast zwanzig Jahren wird eine Clarithromycin (KLACID u.a.)-basierte Dreifachtherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* empfohlen. Aufgrund der kontinuierlich zunehmenden Resistenz des Erregers gegen das Makrolidantibiotikum gewinnen alternative Behandlungsstrategien an Bedeutung. Eine Möglichkeit besteht in der mikrobiologischen Empfindlichkeitstestung von *H. pylori* vor Beginn der Therapie und die gezielte Anwendung nur bei Patienten mit empfindlichem Erreger. Alternativ ist die Sequenztherapie vorgeschlagen worden. Schließlich kommt die Vierfachtherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor plus Metronidazol (CLONT u.a.), Tetrazyklin (diverse Handelsnamen) und Bismut in Frage. Seit einigen Monaten steht mit PYLERA in Europa ein Kombinationspräparat mit diesen drei antimikrobiell wirksamen Stoffen zur Verfügung.

#### Einnahme nach den Mahlzeiten

Eine Kapsel des Arzneimittels enthält 125 mg Tetrazyklin-Hydrochlorid, 125 mg Metronidazol und ein Bismut-Kalium-Salz in einer Dosierung, die 40 mg Bismut(III)-oxid entspricht. Viermal täglich werden drei dieser Kapseln nach der Mahlzeit mit ca. 250 ml Wasser eingenommen, morgens und abends nimmt der Patient zusätzlich Omeprazol (ANTRA u.a.) in einer Dosierung von jeweils 20 mg. Die Therapiedauer beträgt zehn Tage. Die Einnahme nach einer Mahlzeit führt zu einer verringerten Resorption aller drei Wirkstoffe, was als positiv angesehen wird, da die Zeit der Einwirkung auf den Erreger erhöht wird. Bei einem Vergleich der Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe bei einer Einnahme vor und

nach dem Essen, zeigte sich eine Abnahme der Resorption um 6% für Metronidazol, 34% für Tetrazyklin und 60% für Bismut. Das Ausmaß der Resorptionsbeeinflussung ist variabel. Während die mittleren Bismutkonzentrationen im Plasma unter 50 µg/l lagen, wurden bei einigen Probanden auch Konzentrationen über 100 µg/l gemessen. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, sowie bei Kindern ist das Arzneimittel kontraindiziert.<sup>1</sup>

#### Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit entsprechender Vierfach-Kombinationen sind bereits vor etwa zehn Jahren in zwei umfangreichen Studien überprüft worden.<sup>2,3</sup> Angesichts der veränderten Resistenzlage wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde eine weitere Vergleichsstudie gefordert, die in sieben europäischen Ländern durchgeführt wurde. Dabei erwies sich die zehntägige Bismut-haltige Vierfachtherapie im Vergleich zur siebentägigen Standardtherapie als deutlich wirksamer. Die Vierfachtherapie war bei 80% (ITT) bzw. 93% (PP) der Patienten erfolgreich (ITT= intention to treat, 440 Patienten; PP = per protocol, 339 Patienten). Bei den Patienten, die eine Woche lang Amoxicillin (Generika), Clarithromycin und Omeprazol erhalten hatten, gelang die Eradikation zu 55% bzw. 70%.<sup>4</sup> Bei etwa 20% der Patienten wurde in beiden Gruppen eine Clarithromycin-Resistenz des Erregers zu Beginn der Behandlung festgestellt. Dies führte in der Gruppe mit Standardtherapie zu einer deutlichen Reduktion der Erfolgsrate (8% vs. 85%), hatte aber nur einen geringen Einfluss in der anderen Gruppe (91% vs. 95%). Ein Einfluss einer Metronidazol-Resistenz auf das Behandlungsergebnis war nicht erkennbar.

Die Verträglichkeit war in beiden Therapiearmen etwa gleich. Vorherrschend waren gastrointestinale Störungen. Diarrhö war häufiger in der Standardtherapie (13% vs. 7%), Übelkeit trat dagegen häufiger in der Gruppe mit Vierfachtherapie auf (7% vs. 1%). Störungen von Seiten des Nervensystems, wie Geschmacksveränderungen oder Kopfschmerzen, waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

**ZUSAMMENFASSUNG: Mit PYLE-RA, einem Kombinationspräparat aus einem Bismutsalz, Tetrazyklin-Hydrochlorid und Metronidazol, steht ein neues Arzneimittel zur Eradikation von *Helicobacter pylori* zur Verfügung. Im Vergleich zur Standardtherapie mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen), Clarithromycin (KLACID u.a.) und Omeprazol (ANTRA u.a.) erwies es sich in einer europäischen Studie als besser wirksam bei etwa gleicher Verträglichkeit.**

1. PYLERA Fachinformation, Aptalis Pharma, Frankreich, Dezember 2011
2. O'MORAIN, C.A. et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:415-420
3. LAINE, L. et al. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:562-567
4. MALFERTHEINER, P. et al. *Lancet* 2011; 377:905-913

## Nosokomiale Infektionen

### Tigecyclin-Therapie der nosokomialen Pneumonie: Hochdosis erfolgreich

Im Krankenhaus erworbene Pneumonien bedeuten heute ein erhebliches therapeutisches Problem bei kritisch kranken Patienten und haben unverändert eine hohe Letalität zwischen 30% und 70%. Tigecyclin (TYGACIL) verfügt über ein breites antibakterielles Spektrum, welches insbesondere multiresistente Enterobakterien umfasst, jedoch nicht *Pseudomonas aeruginosa*. In einer früheren Phase III-Studie mit der üblichen Tigecyclin-Dosis von initial 100 mg gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden ergab sich eine Unterlegenheit gegenüber Imipenem/Cilastatin (ZIENAM u.a.) bei der Behandlung der nosokomialen Pneumonie. Experten waren schon damals der Meinung, dass die gewählte Dosierung nicht optimal war. In einer neueren Studie in 75 Krankenhäusern weltweit wurde eine höhere Dosis des Tigecyclins erneut verglichen mit Imipenem/Cilastatin in üblicher Dosierung von 3x1,0 g täglich. Geplant war der Einschluss von 210 Patienten, jedoch konnten nur wenige Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie gewonnen werden, so dass diese Studie nach 108 Patienten abgebrochen wurde. Die beiden Tigecyclin-Gruppen erhielten entweder eine Dosis von 150 mg initial gefolgt von 75 mg alle 12 Stunden oder 200 mg initial gefolgt von 100 mg alle 12 Stunden. Eine zusätzliche Therapie zur Erfassung von MRSA- und *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen in der empirischen Anfangsbehandlung war bei allen Patienten möglich. Der Therapieerfolg wurde 10 bis 21 Tage nach dem letzten Behandlungstag bewertet.

Die hohe Dosierung von Tigecyclin (200/100 mg) zeigte bei 17 von 20 Patienten (85%) das günstigste Therapieergebnis im Vergleich zu Tigecyclin (150/75 mg) (16/23 Patienten, 69,6%) und Imipenem (18 von 24 Patienten, 75%). Auch Subgruppenanalysen (beatmungsassoziierte Pneumonie, höherer APACHE II-Score, Misserfolg ei-

ner vorangegangenen antibiotischen Therapie) zeigten eine eindeutige Tendenz zum besseren klinischen Erfolg mit der höheren Tigecyclin-Dosierung. Tigecyclin-behandelte Patienten hatten signifikant mehr gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen wie Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Imipenem. Die Häufigkeit von Erbrechen lag in der Gruppe mit hoher Tigecyclin-Dosierung bei 5,7%, in der Gruppe mit niedriger Dosierung bei 2,8% und in der Imipenem-Gruppe wurde diese Reaktion bei keinem Patienten beobachtet. Die Unverträglichkeiten wurden zumeist als leicht bis mäßig schwer eingeordnet. In der Gesamtleblichkeit ergaben sich ebenfalls deutliche Unterschiede mit sieben Todesfällen (19,4%) in der Tigecyclin 75 mg-Gruppe, drei Todesfällen (8,6%) in der Tigecyclin 100 mg-Behandlungsgruppe und sieben (20,6%) bei den Imipenem-behandelten Patienten. Die häufigste Ursache für einen tödlichen Verlauf war ein septischer Schock bei sechs Patienten, davon vier in der 75 mg Tigecyclin-Behandlungsgruppe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer zahlenmäßig sehr begrenzten Phase II-Studie, die allerdings multizentrisch randomisiert und doppelblind angelegt war, konnten in der Behandlung der nosokomialen Pneumonie (davon etwa 40% Beatmungspneumonien) mit einer höheren Dosis des Tigecyclins (TYGACIL) mit 200 mg initial und 100 mg alle 12 Stunden günstige Erfolge erreicht werden. Die Unverträglichkeitsreaktionen, vorwiegend gastrointestinaler Art, waren typisch für eine Tigecyclin-Behandlung, jedoch traten sie qualitativ und quantitativ nicht häufiger auf als bei der üblichen Dosis.

RAMIREZ, J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013;  
57:1756-1762

### **Pseudomonas aeruginosa-Sepsis: Kombinationstherapie notwendig?**

Eine Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa* gilt als eine der bedrohlichsten, zumeist nosokomialen Infektionen mit hoher Letalität insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen und/oder immunsuppressiver Behandlung. Die optimale Therapie dieser schweren Infektion in Form einer wirksamen Mono- oder Kombinationstherapie ist seit vielen Jahren Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Unterschiedliche klinische Studienergebnisse haben bisher keine eindeutige Therapieempfehlung ableiten lassen. In einer retrospektiven Studie an zwei großen Krankenhäusern in Singapur und einem Krankenhaus in Houston, Texas, wurde dieser Frage erneut bei insgesamt

384 Patienten mit positiven Blutkulturen nachgegangen. Die Gabe eines gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksamen Antibiotikums innerhalb der ersten 24 Stunden nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur wurde als wirksame empirische Antibiotikatherapie definiert. In der Kombinationsbehandlung mussten beide Antibiotika gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam sein. 16 der 384 Patienten (4,2%) erhielten eine nicht wirksame Therapie, was mit einer deutlich erhöhten 30-Tages-Letalität von 43,8% einherging gegenüber 21,5% bei den verbliebenen 368 Patienten. 82 Patienten erhielten eine empirische wirksame Kombinationstherapie und 286 Patienten eine Monotherapie. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein Unterschied hinsichtlich des APACHE-II-Scores mit 13,5 in der Monotherapie und 13,9 in der Kombinationstherapie. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag um 60 Jahre und die häufigsten Ausgangsinfektionen für die nachfolgende Sepsis betrafen die Lunge, die Harnwege, Katheter-assoziierte und Wundinfektionen. Die häufigste Kombination bestand aus Betalaktamantibiotika mit Aminoglykosiden; Cefepim (MAXIPIME) gefolgt von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.) und Meropenem (MERONEM u.a.) waren die am häufigsten eingesetzten Betalaktamantibiotika. Unter den Aminoglykosiden dominierte Tobramycin (GERNEBCIN u.a.). Die 30-Tages-Letalität betrug 23,2% bei den Patienten unter einer Kombinationstherapie im Vergleich zu 20% in der Monotherapiegruppe. Unabhängige Risikofaktoren für die 30-Tages-Letalität waren ein Infektions-bezogener APACHE-II-Score und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis zum Beginn der Sepsis. Es ergab sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der 30-Tages-Letalität bei Patienten mit der Notwendigkeit einer Vasopressoren-Therapie und einer Kombinations- oder Monotherapie mit Antibiotika (36,6% versus 30,7%;  $p=0,64$ ). Die gesamte Krankenhausletalität bei den Patienten mit einer wirksamen Therapie betrug 30,4%; in der Kombinationstherapiegruppe lag diese bei 36,6% im Vergleich zur Monotherapie mit 28,7%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser umfangreichen retrospektiven Analyse von 384 Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa*-Sepsis ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der 30-Tages-Letalität zwischen einer antibiotischen Mono- versus einer Kombinationstherapie. Allerdings mussten die jeweiligen Therapieformen zumindest eine aktive Substanz gegen *Pseudomonas aeruginosa* aufweisen. Die Autoren empfehlen, bei Verdacht auf eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion die empirische Anfangstherapie an der lokalen Resistenz von *P. aeruginosa* zu orientieren.

BOWERS, D.R. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013;  
57:1270-1274

### **Cefepim – verlängerte Infusionstherapie wirksamer bei *Pseudomonas*-Infektionen**

*Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen bedeuten für viele Krankenhäuser eine erhebliche Belastung bezüglich der Morbidität, Letalität und der notwendigen Therapiekosten. Derartige Infektionen sind mit einer Letalität zwischen 18% bis 60% verbunden und die Kosten können sich zwischen 15.000 und 70.000 Euro bewegen. Die antibiotische Therapie von *P. aeruginosa*-Infektionen ist schwierig, da die Erreger häufig über zahlreiche Resistenzmechanismen verfügen und nur noch wenige Substanzen wirksam sind. Cefepim (MAXIPIME) ist ein Cephalosporin mit breitem antibakteriellem Spektrum, welches sowohl grampositive als auch gramnegative Erreger einschließlich *P. aeruginosa* umfasst. Als typisches Betalaktam-Antibiotikum verfügt Cefepim über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität und seine Wirksamkeit wird optimiert, soweit die nicht proteingebundene Substanzkonzentration oberhalb der MHK des jeweiligen Erregers für mindestens 50 – 70% des Dosierungsintervalls liegt.

In der vorliegenden retrospektiven Studie aus Ohio wurde die Wirksamkeit einer 30-minütigen Infusion von Cefepim mit einer vierstündigen Infusion bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie und/oder -Sepsis verglichen. Im Zeitraum vom Januar 2008 bis zum Juni 2010 erhielten 390 Patienten eine Kurzinfusion über 30 Minuten von 2g Cefepim alle acht Stunden im Vergleich zu 202 Patienten, die im Zeitraum Juli 2010 bis Mai 2011 mit 2g Cefepim alle acht Stunden jeweils mit einer vierstündigen Infusion behandelt wurden. Die  $MHK_{50}$ -Werte für die nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme betragen 4 µg/ml und die  $MHK_{90}$  8 µg/ml. Mit der erweiterten vierstündigen Infusion konnte bei 90% der Patienten eine Cefepim-Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen für einen ausreichenden Zeitraum von 60% des Dosierungsintervalls erreicht werden. Die Gesamtleblichkeit erwies sich als signifikant niedriger in der Patientengruppe mit der verlängerten Infusionstherapie (20% versus 3%;  $p=0,03$ ). Weiterhin war der Krankenhausaufenthalt um 3,5 Tage kürzer bei den Patienten mit einer verlängerten Infusionsbehandlung und bei Patienten mit einer intensivmedizinischen Therapie war der Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant kürzer (18,5 Tage versus 8 Tage;  $p=0,04$ ). Die Behandlungskosten lagen um mehr als 20.000 Dollar niedriger bei den

Patienten mit einer verlängerten Infusionsbehandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer retrospektiven Analyse zweier unterschiedlicher Behandlungsformen von schweren *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen konnte gezeigt werden, dass die pharmakodynamisch optimierte Therapieform mit einer vierstündigen Infusion von jeweils 2g Cefepim (MAXIPIME) alle acht Stunden zu einer signifikant geringeren Letalität führte und die Aufenthaltssdauer auf der Intensivstation verkürzte. Darüber hinaus erwies sich diese Therapieform auch als kostengünstiger.

BAUER, K.A. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013; publ. online ahead

### Risikofaktoren für zu niedrige Linezolid-Konzentrationen

Linezolid (ZYVOXID) hat sich in den letzten zehn Jahren in der Behandlung von Infektionen mit grampositiven Erregern unterschiedlicher Lokalisation bewährt. Diese Substanz hat eine zeitabhängige antibakterielle Aktivität und der beste pharmakodynamische Vorhersagewert bezüglich der klinischen Wirksamkeit ist der Zeitraum, in dem sich die nicht proteingebundene Konzentration der Substanz oberhalb der jeweiligen minimalen Hemmkonzentration des Erregers bewegt. Optimal erscheint die Wirksamkeit, wenn die Linezolid-Konzentrationen über den gesamten Dosierungszeitraum oberhalb der MHK-Werte liegen und sich der Quotient aus AUC<sub>24</sub>/MHK-Wert zwischen 80 und 120 bewegt.

In einer Studie aus Barcelona wurde analysiert, welche Faktoren für verminderte Konzentrationen von Linezolid unter einem Talwert von 2 mg/l verantwortlich sind. Die Daten von 78 Patienten mit einer akuten bakteriellen Infektion, die Linezolid erhalten hatten, wurden analysiert. Die Mehrzahl der Patienten litt an Knochen- und Gelenkinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Pneumonien. Die häufigsten Erreger waren *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken. 23 der 78 Patienten (29,5%) wiesen im steady-state eine Linezolid-Talkonzentration von <2 mg/l auf. Die Patienten mit einer derartig niedrigen Konzentration waren im Mittel jünger (60,8 versus 66,8 Jahre), erhielten häufiger Linezolid intravenös (56% versus 36%) und wiesen höhere Leukozytenzahlen auf im Vergleich zur Gruppe mit höheren Konzentrationen. Ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten mit zu niedrigen Linezolidspiegeln litt an einer Infektion durch *S. aureus* oder wurde intensivmedizinisch behandelt. Als

wichtiger Parameter erwies sich die mediane glomeruläre Filtrationsrate, die bei Werten >80 ml/min signifikant häufiger mit einer zu niedrigen Linezolid-Konzentration korreliert war. Die niedrigen Linezolidspiegel wurden insbesondere in den ersten vier Tagen der Behandlung registriert, während mit länger dauernder Therapie die Talspiegel insgesamt wieder anstiegen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei fast 30% der Patienten mit einer akuten bakteriellen Infektion werden unter der üblichen Therapie mit Linezolid (ZYVOXID) 2 x 600 mg unzureichende Serumkonzentrationen von weniger als 2 mg/l am Ende des Dosierungsintervalls gemessen. Eine glomeruläre Filtrationsrate von über 80 ml/min, eine *S. aureus*-Infektion und eine intensivmedizinische Behandlung waren die dominierenden Risikofaktoren für zu niedrige Spiegel. Die Autoren empfehlen als Gegenmaßnahmen bei Vorliegen dieser Risikofaktoren eine erhöhte Anfangsdosis, eine kontinuierliche Infusion und/oder eine Bestimmung der Serumkonzentrationen.

MORATA, L. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013;  
57:1913-1917

### Piperacillin-Tazobactam bei Infektionen durch ESBL-produzierende Erreger: in vitro-Empfindlichkeit korreliert mit Therapieerfolg

Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl zur Behandlung von schweren Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacteriaceae*. Neuere Studien zeigen, dass auch mit Penicillinen in Kombination mit einem Beta-laktamase-Inhibitor ähnliche Therapieerfolge erzielt werden können. Infektiologen aus Spanien hatten in einer retrospektiven Auswertung die Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.) oder mit Amoxicillin-Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) als ebenso wirksam bei Infektionen durch ESBL-bildende *E. coli* identifiziert.<sup>1</sup> Der Einfluss der Erreger-Empfindlichkeit auf das Therapieergebnis wurde detailliert ausgewertet.<sup>2</sup> Bei insgesamt 39 Patienten waren die Einschlusskriterien für diese Studie erfüllt: 1. Sepsis durch nur einen Erreger, 2. Therapie mit Piperacillin-Tazobactam und 3. Beginn der Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Anlage der Blutkultur. Nach EUCAST-Kriterien werden Bakterien mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von bis zu 8 mg/l als „empfindlich“ bewertet. In dieser Studie wurden die isolierten Stämme in solche mit hohem MHK (16 mg/l und mehr, 11 Isolate), mittlerem MHK (4 bis 8 mg/l, 10 Isolate)

und niedrigem MHK (2 mg/l und niedriger, 18 Isolate) eingeteilt. Alle 11 Patienten, bei denen die Infektion von den Harnwegen ausging, überlebten die Erkrankung. Unter den Patienten mit anderen Infektionsherden zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich der Empfindlichkeit der Erreger: sieben von 17 Patienten, deren Erreger einen MHK-Wert von 4 mg/l oder höher aufwies, verstarben. Unter den 11 Patienten, bei denen ein Erreger mit einem MHK-Wert von 2 mg/l oder niedriger isoliert worden war, gab es keinen tödlichen Ausgang der Infektion.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.) kann bei septischen Infektionen durch ESBL-bildende *E. coli* angewandt werden. Der Therapieerfolg ist besser, wenn der Erreger eine gute Empfindlichkeit aufweist (MHK von höchstens 2 mg/l) oder die Infektion von den Harnwegen ausgeht. Die Ergebnisse dieser Studie sind durchaus von Interesse, doch muss bei einer Interpretation der Ergebnisse die geringe Anzahl der untersuchten Patienten berücksichtigt werden.

1. RODRIGUEZ-BANO, J. et al.  
Clin Inf Dis 2012; 54:167-174

2. RETAMAR, P. et al.,  
Antimicrob Agents Chemother 2013; online ahead of print 22.4.2013

### Aktivität von Ceftarolin im Vergleich mit anderen MRSA-wirksamen Antibiotika

Neben Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) stehen seit einiger Zeit auch Linezolid (ZYVOXID) und Daptomycin (CUBICIN) zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) zur Verfügung. Im vergangenen Jahr sind die therapeutischen Möglichkeiten durch die Einführung von Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) nochmals erweitert worden (vgl. ZCT 2012; 33:54-55 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), „Neueinführungen“). In umfangreichen Zulassungsstudien erwies sich das neue Cephalosporin als mindestens gleichwertig mit den Standardantibiotika. Jedes der genannten vier Antibiotika hat einen anderen Wirkungsmechanismus und greift an unterschiedlichen Stellen im bakteriellen Stoffwechsel an, Kreuzresistenzen sind daher eher unwahrscheinlich. Erfahrungsgemäß kann aber die Empfindlichkeit gegen verschiedene Wirkstoffgruppen nachlassen, wenn die Erreger generell wirksame Mechanismen zur Abwehr gegen Antibiotika entwickeln. Von Interesse ist daher, ob eine nachlassende Empfindlichkeit der Erreger gegen die länger bekannten Antibi-

**MHK-Werte von Ceftarolin gegen S. aureus-Isolate**

Isolat	MHK <sub>90</sub> (mg/l)	% empfindlich auf Ceftarolin
S. aureus (n=19.350)	1,0	98,5
MSSA (n=9.475)	0,25	100
MRSA (n=9.875)	1,0	97,2
Linezolid-resistente Stämme (n=14; MHK ≥ 8 mg/l)	2,0	85,7
Stämme mit reduzierter Daptomycin-Empfindlichkeit (n= 18; MHK ≥ 2 mg/l)	1,0	100
Stämme mit reduzierter Vancomycin-Empfindlichkeit (n= 369; MHK ≥ 2 mg/l)	1,0	91,9

otika auch mit einer schwächeren Aktivität von Ceftarolin einhergeht.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde in den USA eine große Sammlung von Staphylokokken-Stämmen in vitro überprüft. Die Sensibilität von fast 20.000 S. aureus Isolaten – davon jeder zweite ein MRSA – und mehr als 3.000 koagulasenegative Staphylokokken aus den Jahren 2008 bis 2011 wurden getestet. Eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Vancomycin lag bei 1,9% der S. aureus-Stämme vor (Daptomycin und Linezolid: <0,1%), 1,6% der koagulasenegativen Staphylokokken waren gegen Linezolid-resistent, nur 0,12% reagierten nicht empfindlich auf Daptomycin.

Von den S. aureus-Isolaten mit einer Vancomycin-Hemmkonzentration von 2 mg/l oder höher, wurden mehr als 90% als empfindlich auf die anderen Substanzen eingestuft (siehe Tabelle); die Raten lagen bei 91,9% (Ceftarolin), 96,2% (Daptomycin) und 98,9% (Linezolid). Einige weitere Antibiotika, die aufgrund mangelnder klinischer Studien nicht zur Therapie bei derartigen Infektionen empfohlen werden, zeigten bei diesen Stämmen relativ gute antibakterielle Aktivität: so lag der MHK<sub>90</sub>-Wert von Tetracyclin (diverse Handelsnamen) bei ≤ 2 mg/l und der von Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen) bei ≤ 0,5 mg/l. Damit waren auch diese Arzneimittel gegen mehr als 90% der Stämme in vitro aktiv.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch gegen Staphylokokken mit Resistenz bzw. reduzierter Empfindlichkeit gegen andere Staphylokokken-wirksame Antibiotika zeigte Ceftarolin (ZINFORO) in vitro eine hohe Aktivität. Klinische Studien müssen zeigen, ob dieser Befund**

**mit einer guten therapeutischen Wirksamkeit korreliert.**

SADER, H.S. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013; online ahead of print 29. 4. 2013

## Interaktionen

### Voriconazol plus Omeprazol – ein Fallbericht

Voriconazol (VFEND) wird häufig bei Infektionen durch Aspergillus Arten angewandt. Das Antimykotikum kann intravenös oder oral gegeben werden und wird überwiegend durch die CYP2C19-abhängige Monooxygenase metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms unterliegt einem genetischen Polymorphismus und weist damit eine erhebliche individuelle Variabilität auf. Ärzte aus Dallas, Texas, berichten über einen 22-jährigen Patienten, der infolge eines Schädelhirntraumas eine chronische intrakranielle Infektion durch Aspergillus fumigatus entwickelte. Er wurde mit diversen Antimykotika behandelt. Bei oraler Gabe von Voriconazol lagen die Plasmakonzentrationen im subtherapeutischen Bereich. So konnten trotz hoher Dosierung von zweimal täglich 400 mg oral nur Talspiegel von 0,3 mg/l bestimmt werden. Auch eine weitere Dosissteigerung und vorübergehende Umstellung auf intravenöse Verabreichung führte nicht zu den als erforderlich angesehenen Spiegeln von >1,0 mg/l. Nach sechs Wochen Therapie wurde daher zusätzlich einmal täglich der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (ANTRA u.a.) in einer Dosierung von 40 mg oral verabreicht. Aus gezielt durchgeführten Interaktions-

studien ist bekannt, dass die gleichzeitige Verabreichung dieses CYP2C19-Inhibitors die Plasmaspiegel von Voriconazol deutlich erhöhen kann. Nach weiteren vier Wochen wurde der Patient mit der folgenden Medikation entlassen: einmal täglich 100 mg i.v. Miconazole (MYCAMINE), dreimal täglich 300 mg Voriconazol oral und einmal täglich 40 mg Omeprazol oral. Unter dieser Kombinationstherapie wurden Talspiegel von 1,5 bis 1,8 mg Voriconazol pro Liter Plasma gemessen. MRT-Kontrollen wiesen auf einen Rückgang des zerebralen Befundes hin. Die Behandlung wurde gut vertragen, die Kontrolle der Transaminasen zeigte normale Werte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Zur Behandlung einer chronischen ZNS-Infektion durch Aspergillus fumigatus wurde neben Miconazole (MYCAMINE) Voriconazol (VFEND) gezielt in Kombination mit Omeprazol (ANTRA u.a.) eingesetzt, um die Plasmakonzentrationen von Voriconazol anzuheben. Diese „booster“-Strategie war bei einem Patienten erfolgreich und wurde über Monate gut vertragen.**

BOYD, N. K. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:6001-6002

### Vitamin D-Mangel durch antiretrovirale Therapie

Ein Vitamin-D-Mangel kann zur Osteoporose und anderen Erkrankungen des Skelettsystems führen. Niedrige Blutkonzentrationen des Vitamins werden aber zum Beispiel auch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Störungen des Immunsystems oder Krebs in Zusammenhang gebracht.<sup>1</sup> In den vergangenen Jahren wurde berichtet, dass ein Vitamin D-Mangel bei HIV-infizierten Patienten relativ häufig ist. Auf einen möglichen Zusammenhang mit der Einnahme von bestimmten antiretroviral wirksamen Therapeutika ist ebenfalls hingewiesen worden. Es konnte gezeigt werden, dass der häufig angewandte nicht-nukleosidische Hemmstoff der reversen Transkriptase, Efavirenz (SUSTIVA), die Synthese der aktiven Vitamin-D-Metabolite beeinflusst. Efavirenz reduziert die Aktivität des Cytochroms CYP2R1, welches die Hydroxylierung in Position 25 und damit die Aktivierung des Vitamins katalysiert. Andererseits wird durch den Arzneistoff CYP24 induziert und damit der Abbau des Vitamins beschleunigt.<sup>2</sup> In vitro-Daten zeigen, dass auch der Proteaseinhibitor Ritonavir (NORVIR) die 25-Hydroxylierung inhibiert. Weitere Mechanismen sind möglich: so kann Tenofovir (VIREAD u. a.) die proximalen Tubuluszellen in der Niere negativ beeinflussen

und könnte dadurch die  $1\alpha$ -Hydroxylase beeinflussen, die zur Aktivierung des Vitamins beiträgt.

Infektiologen in Frankreich analysierten die Daten von insgesamt 2994 HIV-Infizierten, bei denen mindestens einmal die Konzentration von Vitamin D im Blut bestimmt worden war; eine Minderheit von 334 Patienten wurde nicht antiretroviral behandelt, die anderen bekamen seit mehr als drei Monaten unterschiedliche Formen der Kombinationstherapie. Patienten, die wegen einer Osteoporose mit Vitamin D supplementiert wurden oder einen deutlich erhöhten Kreatininwert hatten, wurden nicht berücksichtigt.<sup>3</sup> Konzentrationen von weniger als 10 ng/ml wurden als Vitaminmangel eingestuft, Konzentrationen zwischen 10 und 30 ng/ml als unzureichend. Bei der großen Mehrheit der Patienten (86,7%) wurde eine Konzentration von weniger als 30 ng/ml gemessen, fast jeder Dritte dieser Patienten hatte einen Vitamin D-Mangel. Diverse Faktoren zeigten in der statistischen Auswertung eine Assoziation mit niedrigen Vitamin D-Konzentrationen. Dazu gehörte unter anderem das Rauchen. Niedrige Konzentrationen lagen auch vor, wenn die Bestimmung nicht im Sommer durchgeführt worden war. Insgesamt wurden 16 verschiedene antiretrovirale Arzneimittel hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Vitamin D-Spiegel untersucht. Efavirenz war das einzige Virustatikum, bei dem eine signifikante Assoziation bestand. Die adjusted odds ratio wurde mit 1,89 (95% CI 1,45 bis 2,47) berechnet.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Mangel an Vitamin D ist bei HIV-infizierten Patienten sehr verbreitet. Im Vergleich zu unbehandelten Patienten ist der Mangel bei antiretroviral behandelten häufiger. Unter den üblichen Virustatika zeigte sich in dieser Studie aus Frankreich eine statistisch signifikante Assoziation nur mit der Einnahme von Efavirenz (SUSTIVA). Bei insgesamt 15 anderen antiretroviral wirksamen Substanzen bestand ein derartiger Zusammenhang nicht.**

1. DEEB, K. K. et al.  
Nat Rev Cancer 2007; 7:684-700
2. PASQUET, A. et al.  
AIDS 2011; 25:873-874
3. ALLAVENA, FC. et al.  
J Antimicrob Chemother 2012; 67:2222-2230

## Dosierung von Posaconazol bei Patienten mit Ciclosporin-Therapie

Unter den verfügbaren Azol-Antimykotika zeichnet sich Posaconazol (NOXAFIL)

durch ein breites Spektrum und eine gute Verträglichkeit aus. Es ist unter anderem auch zur Prophylaxe invasiver Mykosen bei immunsupprimierten Patienten zugelassen. Ein besonders hohes Risiko für systemische Pilzinfektionen besteht bei Patienten mit graft-versus-host Erkrankung nach einer allogenen Knochenmarktransplantation.<sup>1</sup> Üblicherweise werden Patienten nach Knochenmarktransplantation mit Immunsuppressiva, wie zum Beispiel Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.) behandelt, um die mögliche immunologische Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger zu unterdrücken. Posaconazol wird zwar nicht über Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen metabolisiert, sondern glucuronidiert, hemmt aber trotzdem das Cytochrom CYP3A4. Da bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel mit erhöhten Konzentrationen des Immunsuppressivums und möglichen toxischen Wirkungen zu rechnen ist, wird eine engmaschige Überwachung der Spiegel bei diesen Patienten empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen beinhalten unter anderem, bei der Einleitung der Therapie mit Posaconazol bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, die Dosis von Ciclosporin zu reduzieren (z. B. auf etwa drei Viertel der aktuellen Dosis).

In Barcelona, Spanien, wurde bei 41 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und einem Lebensalter zwischen 18 und 68 Jahren eine andere Strategie erprobt. Da bekannt ist, dass zu niedrige Spiegel von Ciclosporin das Risiko für eine graft-versus-host Reaktion deutlich erhöhen, wurde auf die empfohlene initiale Dosisreduktion verzichtet. Die Spiegel des Immunsuppressivums wurden engmaschig kontrolliert und die Dosierung im Laufe der Behandlung von  $3,09 \pm 1,01$  mg/kg pro Tag auf etwa die Hälfte reduziert. Die Spiegel zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität, im Mittel lagen sie bei 225,8 und 245,8 ng/ml Blut zu Beginn der Behandlung und nach 30 Tagen. Diese Vorgehensweise war nicht mit einem erhöhten Risiko für Ciclosporin-verbundene unerwünschte Wirkungen verbunden. Nur in vier Fällen kam es zu einer renalen Dysfunktion.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten nach einer allogenen Knochenmarktransplantation, die mit Posaconazol (NOXAFIL) und Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.) behandelt werden, sollte die Dosierung des Immunsuppressivums bei Beginn der gleichzeitigen Gabe nicht automatisch reduziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Situation eine engmaschige Kontrolle der Blutspiegel und eine individuelle Anpassung der Dosierung ausreichend ist. So können Komplikationen durch eine zu geringe Immunsuppression vermieden werden.**

1. SANCHEZ-ORTEGA, I. et al.  
Bone Marrow Transplant 2011; 46:733-739
2. SANCHEZ-ORTEGA, I. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2012;  
56:6181-6185

## C.difficile-Infektionen

### Stuhltransplantation bei rezidivierenden C. difficile-Infektionen

Ein Abbruch klinischer Studien wegen eines unvorhergesehenen Verlaufs ist selten. Gelegentlich geschieht dies, weil eine Therapie unerwartet häufig zu unerwünschten Wirkungen führt. Sehr ungewöhnlich ist es jedoch, wenn bereits bei einer Zwischenauswertung eine eindeutige Überlegenheit eines Therapieregimes festgestellt wird. Mit dieser Situation waren Ärzte in den Niederlanden konfrontiert, die Patienten mit rezidivierenden Clostridium difficile-Infektionen behandelten.<sup>1</sup> Alle Patienten waren zuvor mindestens einmal adäquat wegen einer C. difficile-Infektion mit Vancomycin (diverse Handelsnamen) oder Metronidazol (diverse Handelsnamen) behandelt worden. Der Einschluss von jeweils 40 Patienten in drei Therapiegruppen war geplant. Eine Gruppe wurde zwei Wochen lang mit Vancomycin in einer Dosierung von viermal täglich 500 mg oral behandelt. Die zweite Gruppe erhielt ebenfalls die Standardtherapie mit Vancomycin plus eine Darmspülung mit vier Litern Macrogol-Lösung (KLEAN-PREP u.a.) nach vier oder fünf Tagen. Bei der dritten Gruppe wurde nach einer initialen Vancomycin-Behandlung über vier bis fünf Tage und der Darmspülung zusätzlich eine Stuhltransplantation am darauf folgenden Tag vorgenommen. Stuhl von gesunden Spendern wurde bei diesen Patienten über eine nasoduodenale Sonde appliziert.

Bei 13 von 16 Patienten mit duodener Stuhlinfusion war die Behandlung erfolgreich, die übrigen drei erhielten abermals Stuhl von einem anderen Spender, was bei zwei Patienten zum erwünschten Resultat führte. Die Ergebnisse in den anderen beiden Gruppen waren signifikant schlechter. Die Standardtherapie mit Vancomycin war nur bei vier von 13 Patienten (31%) erfolgreich und in der Gruppe mit antibiotischer Therapie plus Darmspülung lag die Erfolgsrate noch niedriger (3 von 13 Patienten; 23%).

Über eine erfolgreiche Behandlung von rezidivierenden C. difficile-Infektionen durch Stuhlübertragung wird bereits seit Jahrzehnten in der wissenschaftlich-medizinischen Literatur berichtet. Eine randomisierte kontrollierte Studie lag bisher aber



nicht vor. Angesichts der Evidenzlage und vor dem Hintergrund der ästhetischen Problematik der Prozedur, ist es nicht überraschend, dass viele Ärzte dieser Therapieform bisher ablehnend gegenüber standen.<sup>2</sup> Es ist zu erwarten, dass sich dies angesichts der überzeugenden Ergebnisse der Studie aus Amsterdam ändern wird. Weiterhin dürfte eine bessere Akzeptanz von Ärzten und Patienten zu erwarten sein, wenn es gelingen würde, ästhetischere Formulierungen der Darmflora zu entwickeln. Überraschenderweise war die Akzeptanz der Stuhltransplantation positiv bei Patienten, die nicht an der Erkrankung litten, denen aber die Symptome und Risiken einer rezidivierenden *C. difficile*-Infektion geschildert wurde; 81% von ihnen waren bereit für eine Stuhltransplantation. Dies galt vor allem, wenn das Verfahren von den behandelnden Ärzten empfohlen wurde.<sup>3</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Rezidivierende *C. difficile*-Infektionen stellen ein erhebliches, zunehmendes therapeutisches Problem dar. Eine initiale orale Gabe von Vancomycin (diverse Handelsnamen), zusammen mit einer Darmspülung und einer intraduodenalen Infusion einer Stuhl-Suspension von gesunden Spendern, war einer alleinigen Antibiotikatherapie mit oder ohne Darmspülung sehr deutlich überlegen. Obwohl das Verfahren bereits seit langem bekannt ist, dürfte die Stuhlübertragung bei rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen angesichts dieser Studienergebnisse in Zukunft einen höheren Stellenwert bekommen.**

1. VAN NOOD, E. et al.  
N Engl J Med 2013; 368:407-415

2. BRANDT, L. J.  
Clin Inf Dis 2012; 55:1659-1660

3. ZIPURSKY, J.S. et al.  
Clin Inf Dis 2012; 55:1652-1658

## Mittel der Wahl

### Fieber bei neutropenischen Patienten: Moxifloxacin versus Coamoxiclav-Ciprofloxacin-Kombination

Bei neutropenischen Patienten mit einer Krebserkrankung ist bei Auftreten von Fieber eine rasche antibakterielle Behandlung notwendig. Der Erfolg einer kalkulierten Therapie hängt vor allem von der Grunderkrankung und der Art der antineoplastischen Chemotherapie ab. Ein Punktesystem der *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)* wird seit einigen Jahren eingesetzt, um das Risiko der

Patienten für diese Komplikation zu quantifizieren. Bei niedrigem Risiko kommt eine ambulante Therapie mit oral anwendbaren Antibiotika in Frage. Üblich ist eine Kombination aus Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.). Ciprofloxacin alleine wird als nicht ausreichend angesehen, weil die antibakterielle Aktivität des Chinolons im grampositiven Bereich zu gering ist. Moxifloxacin (AVALOX u.a.) unterscheidet sich vom Ciprofloxacin durch eine deutlich höhere Aktivität gegen Streptokokken, Staphylokokken und andere grampositive Erreger, sowie anaerobe Bakterien. Andererseits ist es gegen *Pseudomonas aeruginosa* schwächer wirksam.

In acht Ländern wurde von der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) eine Doppelblindstudie durchgeführt, in der die Gabe von Moxifloxacin (1 x tgl. 400 mg) mit einer Kombination aus Ciprofloxacin (2 x tgl. 750 mg) und Amoxicillin (2 x tgl. 875 mg) plus Clavulansäure (2 x tgl. 125 mg) verglichen wurde.

Bei der Mehrzahl der insgesamt 333 Patienten mit Fieber bestand eine hämatologische Erkrankung, überwiegend waren sie an einem malignen Lymphom erkrankt. Die Therapie war bei 80% (Moxifloxacin) bzw. 82% (Kombination) der Patienten erfolgreich. In der Moxifloxacin-Gruppe gab es häufiger ein mikrobiologisch dokumentiertes Therapieversagen im Sinne einer persistierenden Bakteriämie (zehn vs. zwei Patienten). Bei drei dieser Patienten konnte *P. aeruginosa* nachgewiesen werden. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie musste die Behandlung häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen werden (zehn vs. vier Patienten), in den meisten Fällen handelte es sich um gastrointestinale Unverträglichkeiten (acht vs. ein Patient). In beiden Gruppen wurden 5% der Patienten wieder stationär aufgenommen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Einmal täglich oral verabreichtes Moxifloxacin (AVALOX u.a.) war ebenso wirksam wie die zweimal tägliche Kombinationstherapie aus Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bei hämatologischen Patienten mit Neutropenie und Fieber.**

KERN, W. et al.  
J Clin Oncol 2013; 31:1149-1156

### Langzeittherapie der Hepatitis B mit Tenofovir bewirkt Rückbildung der Zirrhose

Tenofovir (VIREAD) wird seit einigen Jahren zur Behandlung der chronischen Hepa-

titis B angewandt. Ursprünglich zur antiretroviralen Therapie entwickelt, hat es sich auch bei dieser Indikation als gut wirksames und verträgliches Präparat erwiesen. Im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln, die bei dieser Indikation eingesetzt werden, gibt es bisher keine Anzeichen einer Resistenzentwicklung während der Behandlung mit Tenofovir. In einer Doppelblindstudie war es im Vergleich mit Adefovir (HEPSERA) das wirksamere dieser beiden Nukleotid-Analoga.<sup>1</sup> Nach Abschluss der Doppelblindphase wurden die Patienten mit Tenofovir für weitere sieben Jahre behandelt. Nach 240 Wochen sah das Studienprotokoll eine weitere Leberbiopsie vor. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bei 348 Patienten wurden nun veröffentlicht.<sup>2</sup>

Zu Beginn der Studie bestand bei 96 Patienten eine Leberzirrhose. Bei fast allen dieser langfristig Behandelten war nach fünf Jahren HBV DNA nicht nachweisbar. Histologisch konnte gezeigt werden, dass ein Fortschreiten der Fibrose verhindert wurde und die Zirrhose sich bei 74% der Patienten zurückgebildet hatte. Andererseits entwickelte sich nur bei drei von 252 Patienten eine Zirrhose während des Beobachtungszeitraums. Insgesamt war die Verträglichkeit des Virusstatikums gut. Bei acht Patienten (2%) traten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf, die zu einem Studienabbruch führten. Dazu gehörten zum Beispiel ein Anstieg der Transaminasen, sowie Einzelfälle von Nierenversagen, Pankreatitis oder Osteoporose.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Während einer fünfjährigen Therapie mit Tenofovir (VIREAD) erwies sich das Nukleotid-Analagon als gut wirksam und verträglich bei Patienten mit chronischer Hepatitis B. Zirrhotische Veränderungen, die bei Beginn der Therapie bestanden hatten, waren nach fünf Jahren bei 74% dieser Patienten nicht mehr nachweisbar.**

1. MARCELLIN, P. et al.  
N Engl J Med 2008; 359:2442-2455

2. MARCELLIN, P. et al.  
Lancet 2013; 381:468-475

## Nebenwirkungen

### Amoxicillin und Mononukleose: Exantheme seltener als bisher angenommen

Das „Ampicillin-Exanthem“ wurde erstmals in den 1960er Jahren bei Kindern mit Mononukleose beschrieben. Später wurde deutlich, dass dieses Phänomen, dessen Pa-

thogenese bis heute nicht geklärt ist, auch nach Behandlung mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen) auftreten kann. Eine nochmalige Verabreichung nach Abklingen der viralen Infektion, führt nicht zu einem erneuten Exanthem, was darauf hindeutet, dass es sich nicht um eine allergische Reaktion auf das Arzneimittel handelt. Als „Lehrbuch-Wissen“ gilt heute jedoch, dass diese Hautveränderungen praktisch bei allen Mononukleose-Patienten auftreten, die mit Aminopenicillinen behandelt werden. Diese Angabe, die auf den etwa 50 Jahre alten Veröffentlichungen beruht, wurde nun von Pädiatern in Israel kritisch hinterfragt. Sie werteten retrospektiv die Daten von 238 stationär behandelten Kindern mit der Diagnose „akute infektiöse Mononukleose“ aus. Die Mehrzahl wurde antibiotisch behandelt. Ein Drittel der Kinder mit antibiotischer Behandlung entwickelten ein Exanthem im Vergleich zu 23% der Patienten ohne Antibiotika. Unter den 61 mit Amoxicillin behandelten Kindern wurde bei 18 (29%) das Exanthem als Arzneimittel-induziert angesehen, diese Raten waren mit anderen Antibiotika niedriger (Coamoxiclav: 15%; Cephalosporine: 15%, Makrolide: 9%).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Häufigkeit eines Exanthems bei Mononukleose-Patienten nach Behandlung mit Amoxicillin (diverse Handelsnamen) war mit 29,5% deutlich niedriger als bisher angenommen. Die Studie zeigt, dass es sinnvoll ist, auch scheinbar gesicherte Kenntnisse der Medizin kritisch zu hinterfragen und zu überprüfen.**

CHOVEL-SELLA, A. et al.  
Pediatrics 2013; 131:e1424-e1427

## Zum Schluß

### Blaulicht bei Pseudomonas-Infektionen?

Angesichts der bedrohlichen Zunahme der Antibiotikaresistenz bei gramnegativen Bakterien, besteht ein großes Interesse an alternativen Therapieformen. Ultraviolettes Licht hat zum Beispiel antibakterielle Eigenschaften, schädigt aber bekannter Weise auch menschliche Zellen. Eine Gruppe von Wissenschaftlern aus Boston, USA, berichtet in einer aktuellen Veröffentlichung über die Wirkung von blauem Licht mit einer Wellenlänge von 415 nm auf Pseudomonas aeruginosa. Die Erreger wurden deutlich schneller geschädigt als Keratinozyten. Um eine mögliche Anwendung einer „Blaulichttherapie“ bei Patienten mit infizierten Verbrennungen zu untersuchen, wurden Verbrennungswunden bei Mäusen mit P. aeruginosa inokuliert. Die Behandlung

der Tiere mit einer Einzeldosis Licht (55,8 J/cm<sup>2</sup>) zeigte eine deutliche Wirkung, wenn das Licht 30 Minuten nach der Inokulation mit den Bakterien zur Einwirkung kam. Das Licht erwies sich unter den Bedingungen dieses Experimentes als lebensrettend. Während in der Kontrollgruppe nur weniger als 20% der Tiere die Infektion überlebten, war dies bei allen Tieren nach der Lichtexposition der Fall.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Effekte einer antibakteriellen Therapie mit Lichtexposition sollten weiter untersucht werden, um die Möglichkeiten einer klinischen Anwendung auszuloten.**

DAI, T. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:1238-1245

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

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

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

## Abonnement-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 E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de) oder per Fax an 030-312 47 42

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!