

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2013 - 34. Jahrg.

Übersicht

25 Jahre antiretrovirale Therapie: vom AZT zur einmal täglichen Kombinationstherapie

Seit 1987 steht Zidovudin (RETROVIR) als erstes Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung. Die früher empfohlenen Dosierungen für das Nukleosid-Analogon, das auch unter dem Namen Azidothymidin oder AZT bekannt wurde, lagen bei sechsmal täglich 200 bis 300 mg oder mehr. Die hohen Dosen waren schlecht verträglich, zudem ist eine antiretrovirale Monotherapie nicht nachhaltig wirksam, weil das humane Immundefizienzvirus (HIV) rasch resistent wird. Resistenz gegen Nukleosid-Analoga kann durch strukturelle Veränderung in der reversen Transkriptase hervorgerufen werden oder die bereits eingebauten Nukleosid-Analoga werden aus der DNA wieder entfernt, so dass kein Abbruch der DNA-Synthese erfolgt. Diese Thymidin-Analoga-Mutationen (TAM) verursachen Resistenzen gegen alle verfügbaren nukleosidischen Hemmstoffe der reversen Transkriptase.¹

Ein wesentlicher Fortschritt wurde erst in den 1990er Jahren mit der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) erreicht, die früher auch als HAART (*highly active antiretroviral therapy*) bezeichnet wurde. Durch die Kombination von drei Wirkstoffen lässt sich die virale Resistenzentwicklung dauerhaft verhindern, eine Eradikation des Virus ist allerdings bis heute nicht möglich. In den vergangenen 25 Jahren sind mehr als zwei Dutzend Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion entwickelt worden, so dass diverse Dreierkombinationen mit Stoffen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen verordnet werden können.

Einmal-tägliche Einnahme

Angesichts der Notwendigkeit zur lebenslangen Therapie und der raschen Resistenzentwicklung der Viren bei subinhibitorischen Konzentrationen der Wirkstoffe, ist eine möglichst optimale Compliance oder

Inhalt

4/2013

Übersicht

– 25 Jahre antiretrovirale Therapie

Seite 31-34

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (58)

– Clostridium perfringens

Seite 33

Neueinführung

– Elvitegravir in Kombination

Seite 34-36

Makrolide

– Prävention der Bronchiektasen - Exazerbation

Seite 36

– Azithromycin – gute Verträglichkeit bei jüngeren Patienten

Seite 37

– Resistenz bei *M. pneumoniae* in Deutschland

Seite 37

Mykobakterielle Infektionen

– MDR-Tb: Meropenem plus Clavulansäure wirksam?

Seite 37-38

– *M. avium*-intracelluläre: Moxifloxacin als Zweittherapie?

Seite 38

Mykosen

– Voriconazol in der Schwangerschaft?

Seite 38-39

– Kryptokokkose: Mittel der Wahl?

Seite 39

– Adäquate und frühe Therapie der Candidämie notwendig

Seite 39

– Echinocandine vs. Fluconazol bei *C. glabrata*-Infektionen

Seite 39-40

– Caspofungin bei übergewichtigen Patienten

Seite 40

Adhärenz des Patienten von erheblicher Bedeutung. Daher ist die Entwicklung von Präparaten mit drei Wirkstoffen in einer Tablette oder Kapsel, die nur einmal täglich genommen werden muss, als ein wesentlicher Fortschritt zu bewerten.²

Mit ATRIPLA steht seit 2007 ein Präparat zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung, das wegen der langen Halbwertszeit seiner Inhaltsstoffe nur einmal täglich in Form einer Filmtablette eingenommen werden muss (Tabelle 1). In dem Präparat werden drei Hemmstoffe der reversen Transkriptase mit einander kombiniert: Efavirenz (SUSTIVA, 600 mg), Emtricitabin (EMTRIVA, 200 mg) und Tenofovir (VIREAD, 300 mg). Diese Kombination hat sich bewährt und wird in den Leitlinien als ein Mittel der ersten Wahl empfohlen.³ Im Vergleich zu anderen Kombinationen, die mehrmals

täglich genommen werden müssen, ist die Zuverlässigkeit der Einnahme besser, was mit einem günstigeren Therapieerfolg, selteneren stationären Behandlungen und reduzierten Kosten verbunden ist. Allerdings ist die Verträglichkeit nicht optimal. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Hautausschläge und ZNS-Symptome, wie Benommenheit oder Schwindel. Zudem besitzt Efavirenz ein teratogenes Potenzial und sollte daher bei Frauen vor der Menopause nicht bzw. nur bei strikter Kontrazeption angewandt werden.

Eine dem Präparat ATRIPLA entsprechende Dreierkombination zur einmal täglichen Einnahme aus Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir wird in Europa seit 2011 unter dem Handelsnamen EVIPLERA angeboten (in den USA: COMPLERA). Rilpivirin war

Tabelle 1: Kombinationspräparate zur antiretroviralen Therapie

Gruppe / Wirkstoff	Dosis	Handelsname	Einnahme pro Tag	Anzahl Tabletten pro Tag
1. Nicht-nukleosidische plus nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase				
Efavirenz	600 mg	ATRIPLA	einmal täglich	1
Emtricitabin	200 mg			
Tenofovir*	300 mg			
Rilpivirin	25 mg	EVIPLERA**	einmal täglich	1
Emtricitabin	200 mg			
Tenofovir*	300 mg			
2. Proteaseinhibitor plus nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase				
Atazanavir	300 mg	REYATAZ	einmal täglich	3
Ritonavir	100 mg	NORVIR		
Emtricitabin	200 mg	TRUVADA		
Tenofovir*	300 mg			
Darunavir	800 mg***	PREZISTA	einmal täglich	4
Ritonavir	100 mg	NORVIR		
Emtricitabin	200 mg	TRUVADA		
Tenofovir*	300 mg			
3. Integrase-Inhibitor plus nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase				
Raltegravir	400 mg	ISENTRESS	zweimal täglich	3
Emtricitabin	200 mg	TRUVADA	einmal täglich	
Tenofovir*	300 mg			
Elvitegravir	150 mg	STRIBILD	einmal täglich	1
Cobicistat	150 mg			
Emtricitabin	200 mg			
Tenofovir*	300 mg			

* Tenofovir-Disoproxil (als Fumarat), ** bei Patienten mit einer Viruslast < 100.000 / ml, *** zwei Filmtabletten mit je 400 mg

ebenso wirksam wie Efavirenz, erwies sich jedoch als das deutlich besser verträgliche Arzneimittel. Exantheme und ZNS-Symptome traten seltener auf. Bei Patienten mit hoher Viruslast bei Behandlungsbeginn (> 100.000 Kopien/ml) kam es allerdings in der Rilpivirgruppe häufiger als bei den Efavirenz-behandelten Patienten zu einem Therapieversagen durch virale Resistenz. Sowohl die Resistenz gegen nicht-nukleosidische Transkriptase-Inhibitoren als auch gegen Nukleosid-Analoga war häufiger. Daher wird Rilpivirin nicht empfohlen bei Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie mehr als 100.000 HIV-RNA-Kopien/ml gemessen werden.

Resistenz

In aktuellen Übersichten informiert die *International Antiviral Society* (AIS-USA.org) regelmäßig über die bisher in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Mutationen im HIV-Genom, die mit der Entwicklung resistenter Viren verbunden sind.¹ Insgesamt sind mindestens 16 Mutationen bei HIV bekannt, die zu einem Austausch einer Aminosäure in der reversen Transkriptase führen und eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verursachen.

So kann zum Beispiel die Aminosäure Glutamat in Position 138 des Proteins gegen Alanin, Glycin, Lysin, Glutamin oder Arginin ausgetauscht werden. Der Austausch einer einzigen Aminosäure, Tyrosin gegen Leucin in Position 188, reduziert die Empfindlichkeit um das 6-fache. Bei Veränderungen in zwei Positionen kann eine noch höhere Abnahme der Empfindlichkeit resultieren.

Die Entwicklung resistenter Mutanten ist unter anderem vom Subtyp des Erregers abhängig. Eine Auswertung der Daten von mehr als 3.000 Patienten aus acht überwiegend europäischen Ländern zeigt, dass die K65R-Mutation beim Subtyp C häufiger vorkommt, als bei anderen Subtypen. Dieser Lysin-Arginin-Austausch verleiht auch Resistenz gegen Tenofovir und sollte daher bei der Wahl der primären Therapie berücksichtigt werden. Etwa 77% der Patienten waren mit dem Subtyp B infiziert, der Subtyp C war in dieser Studie selten (3,4%), da er überwiegend für Infektionen in Afrika und Asien verantwortlich ist.⁴

Initiale Therapie der HIV-Infektion

Zwischen 2005 und 2009 wurde in der Schweiz untersucht, welche Kombinati-

onen bei nicht-vorbehandelten Patienten zur initialen Behandlung einer HIV-Infektion verordnet werden. Insgesamt lagen Informationen über fast 2000 Patienten aus sieben Schweizer Kliniken vor. Am häufigsten wurde die Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin entweder plus Efavirenz (29,9%) oder plus Lopinavir/r (16,9%) oder plus Atazanavir/r (12,9%) gewählt. Zwei weitere Dreierkombinationen bestanden aus Zidovudin, Lamivudin und Lopinavir/r (12,8%) bzw. Abacavir, Lamivudin und Efavirenz (5,7%). Innerhalb des ersten Jahres wechselte etwa jeder dritte Patient zu einem anderen Regime. Bei depressiven Patienten und Patienten in einem Opiat-Substitutionsprogramm wurde Efavirenz wegen der Interaktion mit Methadon (POLAMIDON) eher seltener eingesetzt. Bei gleichzeitiger Gabe sind die Methadon-Spiegel durch die Efavirenz-verursachte CYP3A4-Induktion reduziert und die Patienten können Entzugssymptome entwickeln. Ebenso erhielten Frauen häufiger Kombinationen ohne Efavirenz wegen des teratogenen Potenzials der Substanz. Neben diesen Merkmalen der Patienten, die einen Einfluss auf die Auswahl hatten, wurden jene Präparate am häufigsten verordnet, die von den jeweiligen Ärzten bevorzugt wurden. Dabei bestanden größere Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren, wesentliche Unterschiede zwischen den Regimen hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit waren bei dieser Auswertung jedoch nicht erkennbar.⁵

In dieser Untersuchung wurde der Verbrauch in der Schweiz nur bis zum Jahr 2009 analysiert, Integrase-Inhibitoren wurden nicht berücksichtigt. Daten aus Deutschland zeigen, dass im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung die Verordnung von Raltegravir im Zeitraum von 2009 bis 2011 deutlich zugenommen hat. Der Anteil stieg von 2,5% der verordneten Tagesdosen auf 5,6%. Etwa 70% fallen auf die nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Hemmstoffe der reversen Transkriptase. Auch in Deutschland ist Tenofovir die bei weitem am häufigsten verordnete Substanz. Protease-Inhibitoren hatten einen Anteil von knapp 25% im Jahr 2011.

Integrase-Inhibitoren zur einmal täglichen Therapie

Der erste verfügbare Integrase-Inhibitor Raltegravir muss zweimal täglich verabreicht werden, zeigte sich aber hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit als wirksamer im Vergleich zu Efavirenz, wie eine Auswertung der Patientendaten der STARTMRK-Studie nach fünfjähriger Behandlung zeigte. Beide Substanzen wurden jeweils mit Tenofovir und Emtricitabin zusammen eingenommen. Die Abbruchrate der Behandlung wegen unerwünschter

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (58)

Clostridium perfringens (Synonym: *Clostridium welchii*) und verwandte Arten Krankheitsbilder: Gasbrand, Enteritis, Enteritis necroticans (pigbel syndrome)

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Clostridien sind grampositive anaerobe Stäbchenbakterien mit Sporenbildung, mikroskopisch lässt sich eine Lagerung in kurzen Ketten oder Paaren erkennen. Sie zeigen ein schnelles anaerobes Wachstum (einige Arten sind aerotolerant, z.B. *C. perfringens* in Primärkulturen) auf üblichen in der Diagnostik gebräuchlichen Nährmedien. Neben *C. perfringens* sind beim Krankheitsbild Gasbrand die Arten *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum* und *Clostridium sordellii* von Bedeutung.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder

Clostridien bilden unterschiedliche Toxine (wenigstens 16), wesentlich sind das Alpha-Toxin (= Phospholipase C) sowie ein hitzelabiles Enterotoxin (Nahrungsmittelvergiftung; Bildung während der Versporung im Darm). Die Stämme von *C. perfringens* werden in fünf Typen A bis E auf der Basis unterschiedlicher Toxinbildung eingeteilt. Sie kommen ubiquitär zum Beispiel in der normalen intestinalen Flora des Menschen (endogene Infektion möglich!), in den Faeces, im Boden oder in Abwässern (exogene Infektion nach Verletzung) vor. Die Sporen überleben lange in der Umwelt.

Die Interpretation des Nachweises von *C. perfringens* muss immer zusammen mit dem klinischen Bild erfolgen, so kann der Keim beispielsweise relativ häufig bei Cholezystitis isoliert werden, ohne dass ein Gasbrand vorliegt. Der typische Gasbrand ist durch eine progressive lokale Nekrose der Muskulatur, der Faszien, sowie von Subkutangewebe und Haut charakterisiert, die Letalität ist hoch! Wegweisend sind die im Röntgenbild sichtbaren Auflockerungen der Skelettmuskulatur sowie eventuell ein Knistern bei Druck auf das Gewebe. Am Infektionsort tritt ein starker Schmerz auf, es entsteht eine rasch zunehmende pralle Schwellung, die Haut wirkt gespannt und dünn, ist aber nicht gerötet. Teilweise existiert ein Missverhältnis zwischen dem schweren toxischen Krankheitsbild und den scheinbar geringen lokalen Verhältnissen. Septische Verlaufsformen mit massiver Hämolyse, disseminierter intravasaler Koagulopathie mit nachfolgendem Multiorganversagen können innerhalb von Stunden bis Tagen auftreten, die Letalität beträgt bis zu 70%. Prädisponierende Faktoren sind höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, arterielle Insuffizienz sowie Immunsuppression. Etwa 70% der Gasbrandfälle treten nach Verletzungen auf, ca. 20 bis 30% nach chirurgischen Eingriffen (endogene Infektion), andere Ursachen sind Injektionen, kleine Verletzungen oder Ulzera durch Gefäßminderversorgung.

In unsachgemäß behandelten Nahrungsmitteln können sich hohe Zahlen von *C. perfringens* Typ A finden, welche im Darm bei Sporulierung ein Enterotoxin freisetzen, das nach 8 bis 12 h zu einer Enteritis mit profusen Durchfällen und Tenesmen führt (kein Fieber). Das Enterotoxin bindet an Claudin, ein Molekül an den *tight junctions* der Enterozyten, mit nachfolgender Porenbildung in der Zellmembran.¹ Es wird geschätzt, dass in den USA jährlich etwa 1 Million Fälle an Nahrungsmittelvergiftung durch *C. perfringens* auftreten.² Ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *C. perfringens* und dem Auftreten einer antibiotikaassoziierten Diarrhö wird ebenfalls beobachtet.^{3,4}

Enteritis necroticans (pigbel) wird durch *C. perfringens* Typ C verursacht. Es ist in Europa ein seltenes Krankheitsbild mit hoher Letalität, meist bei Patienten nach langer Hungerperiode oder mit chronischen Erkrankungen, das durch eine hämorrhagische Entzündung oder ischämische Nekrose des Jejunums charakterisiert ist.⁵ Bei Frühgeborenen ist ebenfalls eine nekrotisierende Enterokolitis bekannt, die möglicherweise mit einer *C. perfringens*-Infektion in Zusammenhang steht.⁶

C. septicum ist wie *C. perfringens* im Erdboden ubiquitär vorhanden, gelegentlich im Darm. Durch die Bildung des sogenannten Alphatoxins entwickelt sich ebenfalls nach einer Inkubationszeit von ein bis drei Tagen ein Gasbrand. Das Bakterium hat Bedeutung auch als Erreger einer Sepsis bei Patienten mit Dickdarmkarzinom, Ursache einer „neutropenischen Enterokolitis“ bei Leukämie und Neutropenie sowie bei Agranulozytose unterschiedlicher Genese. *C. novyi* kommt sowohl im Erdreich als auch im Darm vor. Nach fünf bis sechs Tagen entwickelt sich unter Umständen ebenfalls unter Toxineinwirkung das Bild eines Gasbrands. *Clostridium sordellii* wird in der Umwelt, aber auch im Gastrointestinaltrakt von Mensch und Tier gefunden und kann Ursache rasch progressiver Myonekrosen mit fulminantem Schock ohne Fieber sein. Betroffen sind besonders Schwangere bzw. Frauen nach Entbindung. Infektionen werden auch bei Personen mit Heroinabusus⁷ durch Injektion verunreinigter Substanz beobachtet (DD Injektions-Milzbrand durch *Bacillus anthracis*). Symptome sind eine progressive refraktäre Hypotension, Ödeme, ausgeprägte Leukozytose mit Anstieg des Hämatokrits. Ursache für die Erkrankung ist die Bildung zweier Toxine.

Diagnostik

Klinische Symptome mit rascher Progression wie lokales Ödem, Hautverfärbung, Verwirrtheit oder Hypotension sollten zu einer gründlichen Untersuchung des Patienten führen. Ein Nachweis grampositiver Stäbe ist ein erster bedeutsamer Hinweis auf diese Infektion. Geeignete Untersuchungsmaterialien zur Anzucht der Erreger sind Gewebe vom Wundrand oder aus der Tiefe der Nekrose, Blutkultur sowie Stuhl. Bei Verdacht auf eine Enteritis durch *C. perfringens* kann auch ein Toxinnachweis im Stuhl versucht werden.⁸

Prävention, Therapie, Meldepflicht

Prävention durch sorgfältiges Débridement und Wundtoilette. Zur Vermeidung einer Enteritis Beachtung der Vorschriften zur Lebensmittelverarbeitung, Beseitigung von Hygienemängeln in der Küche (meist Gemeinschaftseinrichtungen).

Wesentlich ist der frühzeitige Therapiebeginn mit einer chirurgischen Sanierung möglichst unter hyperbarem Sauerstoffpartialdruck (HBO). Zusätzlich 3 bis 4 x tgl. 5 Mega Penicillin G (INFECTOCIL-LIN u.a.), evtl. in Kombination mit 3 bis 4 x tgl. 600 mg Clindamycin (SOBELIN u.a.) zur Suppression der Bildung von alpha-Toxin.⁹ Bei unklarem Befund, d.h. schwieriger Abgrenzung zu einer Zellulitis oder Fasciitis necroticans kann eine Kombination aus 2 x tgl. 400 mg Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) i.v. plus 4 x tgl. 600 mg Clindamycin plus 4 x tgl. 5 Mega Penicillin G versucht werden.

Bei Enteritis erfolgt die Behandlung symptomatisch mit Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes; bei Enteritis necroticans ist eine Infusionstherapie notwendig, sowie Nahrungskarenz und Drainage des Mageninhalts über eine nasogastrale Sonde. Zur Antibiotikatherapie eignen sich Penicillin G plus Clindamycin,¹⁰ zusätzlich kann die Gabe eines breit wirksamen Antibiotikums mit Wirkung gegen gramnegative Bakterien in Betracht gezogen werden. Namentliche Meldung bei Verdacht auf und Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis, nach §6, Abs. 2 Infektionsschutzgesetz.

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

Wirkungen lag bei 5% (Raltegravir) bzw. 10% (Efavirenz) der Patienten.⁷ Resistenzen sind auch für die Therapie mit den neueren Integrase-Inhibitoren relevant. So wurden zwischen November 2011 und März 2013 sechs neue Mutationen gelistet, die eine HIV-Resistenz gegen Raltegravir (ISEN-TRESS) bedingen (L74M, T97A, E138A, E138K, G140A, G140S).¹

Der neu entwickelte CYP3A4-Hemmstoff Cobicistat ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung des Integrase-Inhibitors Elvitegravir (in: STRIBILD). Beide werden in dem Kombinationspräparat zusammen mit Tenofovir und Emtricitabin angeboten (vgl. ZCT 2013; 34:34-36). In mehreren Doppelblindstudien war diese Kombination etwa gleich gut wirksam wie das Standardpräparat ATRIPLA oder die Kombination aus Tenofovir, Emtricitabin plus dem Protease-Inhibitor Atazanavir [REYATAZ, mit Ritonavir (NORVIR) zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit].

Weit fortgeschritten ist die Entwicklung von Dolutegravir, dem ersten Integrase-Inhibitor, der auch ohne *booster* aufgrund seiner langen Verweildauer im menschlichen Körper zur Einmal-täglichen-Therapie angewandt werden kann. Er wurde nicht nur zusammen mit Tenofovir / Emtricitabin sondern auch in Kombination mit Abacavir (ZIAGEN) und Lamivudin (EPIVIR) geprüft. Damit könnte in Zukunft erstmals eine einmal täglich zu verabreichende Kombination zur Verfügung stehen, die nicht die bisher üblichen Nucleoside Tenofovir und Emtricitabin enthält.

Eine weitere Entwicklung zeichnet sich bei den Protease-Inhibitoren ab. Darunavir (PREZISTA) kann in Kombination mit Cobicistat (anstelle des bisher üblichen Ritonavir) gegeben werden. Zusammen mit Emtricitabin und einem neuen Tenofovir-Derivat, dem Tenofovir-Alafenamid, könnte dies in Zukunft die Möglichkeit einer einmal täglichen Therapie mit einem Protease-Inhibitor in einer Tablette ermöglichen.²

ZUSAMMENFASSUNG: Etwa 25 Jahre nach Einführung des ersten Präparates zur antiretroviralen Therapie stehen mehr als zwei Dutzend Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Heute werden zunehmend Präparate eingesetzt, die drei Wirkstoffe in einer Tablette enthalten. Führend ist in den westlichen Industrieländern ATRIPLA, das aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir zusammengesetzt ist. Mit STRIBILD ist auch eine Kombination mit einem Integrase-Inhibitor verfügbar. Die Zubereitung enthält die antiretroviral wirksamen Substanzen Elvitegravir, Tenofovir und Emtricitabin. Zur Verbes-

serung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist außerdem der Enzyminhibitor Cobicistat enthalten. Der Trend geht weiter in die Entwicklung von Kombinationen, die nur einmal täglich genommen werden müssen. Ein Arzneimittel, das zu einer Eradikation des Erregers, und damit zu einer Heilung der Erkrankung führen könnte, ist nicht in Sicht.

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

Neueinführung

Elvitegravir – ein Integrase-Inhibitor zur einmal täglichen Einnahme

Unter dem Namen STRIBILD ist ein neues Präparat zur antiretroviralen Therapie im Handel. Die Zusammensetzung ist ungewöhnlich. Jede Filmtablette enthält vier Wirkstoffe: 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat).¹ Zwei der Substanzen - Elvitegravir und Cobicistat - waren bisher nicht verfügbar, die Kombinationspartner Emtricitabin (EMTRIVA) und Tenofoviridisoproxil (VIREAD), ein Nucleosid- und ein Nucleotid-Analogon, sind bereits länger bekannt (vgl. ZCT 2002; 23:19-20 und 2004; 25:3-4; www.zct-berlin.de).

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Inhibitor, die Substanz weist ähnliche Eigenschaften auf wie Raltegravir (ISEN-TRESS; 2008; 29:14-15; www.zct-berlin.de). Die Hemmung der Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die humane DNA und verhindert so die Ausbreitung der Infektion.²

Cobicistat ist ein Hemmstoff des CytochromP450-CYP3A-Isoenzym. Es erhöht die systemische Exposition von Elvitegravir indem es die Bioverfügbarkeit verbessert und die Halbwertszeit verlängert. Das Prin-

zip des „boosting“ ist von der Kombination aus Proteaseinhibitoren, wie Lopinavir und Ritonavir (KALETRA), bekannt. Cobicistat weist eine sehr ähnliche chemische Struktur auf wie der Proteaseinhibitor Ritonavir, eine eigene antivirale Aktivität besitzt es jedoch nicht.

Die beiden neuen Substanzen sind nicht als Monotherapeutika verfügbar, sondern nur in fester Kombination mit den beiden anderen antiviral wirksamen Stoffen als STRIBILD zugelassen. Ein Antrag auf Zulassung der Einzelsubstanzen wurde von der US-amerikanischen FDA abgelehnt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

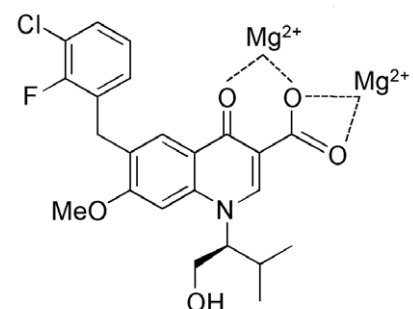
Alle Wirkstoffe des Kombinationspräparates werden nach oraler Gabe gut resorbiert und erreichen nach zwei bis vier Stunden maximale Spiegel. Die Spitzen- und Talspiegel von Elvitegravir nach Mehrfachdosierung von STRIBILD bei HIV-infizierten Patienten betragen $1,7 \pm 0,39$ und $0,45 \pm 0,26$ mg/l, der AUC-Wert wurde mit $23 \pm 7,5$ mg x h/l berechnet. Für Cobicistat betragen die entsprechenden Plasmakonzentrationen $1,1 \pm 0,40$ mg/l und $0,05 \pm 0,13$ mg/l, bei einer AUC von $8,3 \pm 3,8$ mg x h/l. Die Bioverfügbarkeit von Elvitegravir und Tenofovir ist erhöht bei Einnahme mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Elvitegravir und Cobicistat werden zu etwa 98% an humane Plasmaproteine gebunden. Elvitegravir und Cobicistat werden durch CYP3A oxidativ verstoffwechselt. Am Metabolismus des Cobicistat ist darüber hinaus CYP2D6 beteiligt, Elvitegravir wird zum Teil über UGT1A1 glukuronidiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Elvitegravir nach Einnahme von STRIBILD liegt bei etwa 12,9 Stunden, der Cobicistat-Anteil wird mit einer Halbwertszeit von ca. 3,5 Stunden ausgeschieden.¹

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min sollte STRIBILD nicht verordnet werden. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

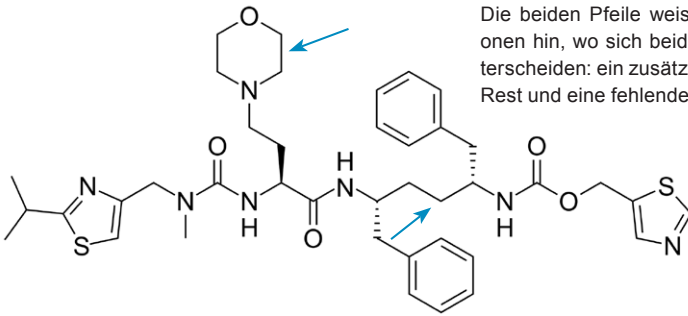
Elvitegravir ist ein mäßiger Induktor und hat das Potenzial, CYP2C9 und/oder in-

Struktur des Elvitegravir-Magnesium-Komplexes

Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren wie Elvitegravir hemmen das Einfügen der viralen DNA-Stränge in die Wirts-DNA. Dies geschieht durch Wechselwirkung mit zweiwertigen Kationen im katalytischen Zentrum des Enzyms. Elvitegravir besitzt eine Chinolon-Grundstruktur.



Strukturformel Cobicistat (CYP3A-Inhibitor)



Die Substanz hat eine ähnliche Struktur wie der Protease-Inhibitor Ritonavir, besitzt aber keine eigene antivirale Aktivität. Die beiden Pfeile weisen auf die Positionen hin, wo sich beide Substanzen unterscheiden: ein zusätzlicher Morpholino-Rest und eine fehlende Hydroxylgruppe.

duzierbare UGT-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern. Cobicistat verursacht eine ausgeprägte CYP3A-Hemmung und außerdem eine schwache CYP2D6-Inhibition. Die folgenden Transport-Proteine werden durch Cobicistat gehemmt: p-Glykoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 und OATP1B3. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der Kreatinin-Clearance verursachen.

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Kombinationspräparates STRIBILD wurde in zwei Doppelblind-Studien bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (n=1.408) untersucht. Die Studienteilnehmer wurden einmal täglich mit STRIBILD oder einmal täglich mit der Fixkombination ATRIPLA (Efavirenz / Emtricitabin / Tenofovir-disoproxilfumarat, EFV/FTC/TDF) behandelt.³ In der zweiten, ähnlich angelegten Studie erhielten die Patienten anstatt des Efavirenz den Ritonavir-geboosten Protease-Inhibitor Atazanavir (REY-ATAZ), die Abkürzung für diese Gruppe lautet ATV/r/FTC/TDF.⁴ In der 48. Woche erfolgte die Auswertung der virologischen Ansprechrate. Beide Studien wurden veröffentlicht, inzwischen liegt auch die Auswertung nach 96 Wochen Therapie vor.^{5,6} Im Vergleich mit dem Atazanavir-basiertem Regime lag nach 96 Wochen bei 83% bzw. 82% ein virologisch gesichertes Ansprechen vor,⁶ in der anderen Phase-3-Studie lagen die Erfolgsraten bei 84% und 82%.⁵

Resistenz

Bei einer Analyse von Patienten, die in den Phase 3-Studien mit STRIBILD behandelt worden waren, wurde an den HIV-1-Isolaten der virämischen Patienten mit einem HIV-RNA-Wert >400 Kopien/ml eine Genotypisierung und Phänotypisierung durchgeführt. In der 48. Woche wurde mittels genotypischer Daten aus gepaarten Isolaten zu Studienbeginn und nach STRI-

BILD-Therapieversagen im HIV-1 von 13 der 25 Patienten die Entwicklung einer oder mehrerer primärer, mit Elvitegravir, Emtricitabin- oder Tenofovir-Resistenz assoziierten Substitutionen festgestellt (1,9%; 13/701 Patienten).¹ Innerhalb der zweiten 48-Wochen-Periode wurden nur bei wenigen Patienten neue Resistenzen beobachtet. Von sechs Patienten mit einer Resistenz in der STRIBILD Gruppe waren fünf in der ersten Beobachtungsperiode bis 48 Wochen und einer in den 48 Wochen danach.⁶ Ähnlich war das Resultat in der anderen Studie im Vergleich zu dem Efavirenz-basiertem Regime.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Die während der klinischen Prüfung am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (16%) und Diarrhö (12%). Bei mit Tenofovir behandelten Patienten wurde bereits in früheren Studien in seltenen Fällen über Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie berichtet. Eine Über-

wachung der Nierenfunktion wird daher bei Patienten, die mit STRIBILD behandelt werden, empfohlen. Laktatazidose, schwere Hepatomegalie mit Steatose und Lipodystrophie sind mit Tenofovir und Emtricitabin assoziiert. Einen Überblick über die häufigsten unerwünschten Wirkungen vom Grad 2 bis 4 in den unterschiedlichen Behandlungsregimen gibt die Tabelle.

Interaktionen

Elvitegravir bildet Chelatkomplexe mit mehrwertigen Kationen. Bei gleichzeitiger Einnahme des Kombinationspräparates mit mineralischen Antazida ist die Resorption des Wirkstoffes Elvitegravir daher um ca. 50% reduziert.⁷

Die gleichzeitige Anwendung von STRIBILD und Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden oder die Substrate von P-GP, BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was wiederum ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern kann.

So ist zum Beispiel eine Myopathie bis hin zur Rhabdomyolyse möglich, wenn gleichzeitig mit Simvastatin (diverse Handelsnamen) behandelt wird. Eine verstärkte Sedierung tritt auf, wenn Midazolam (diverse Handelsnamen) gleichzeitig verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron (diverse Handelsnamen) und anderen Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, ist kontraindiziert.

Unerwünschte Wirkungen (UAW)	Häufigkeit der UAW in den unterschiedlichen Regimen		
	Elvitegravir-basiert (n=749)	Efavirenz-basiert (n=375)	Atazanavir-basiert N=355)
Übelkeit	3%	3%	3%
Diarrhö	6%	4%	8%
Exanthem	4%	9%	4%
Schwindel	0,4%	3%	1%
Kopfschmerzen	4%	2%	3%
Schlaflosigkeit	2%	3%	2%
Alpträume	0,4%	4%	0,3%
Depression	3%	7%	3%
Unerwünschte Wirkungen die zum Abbruch der Behandlung führten:			
Renale Störungen	0,8%	0%	0,3%
Exantheme	0,1%	1,1%	1,1%
Übelkeit	0,3%	0%	1,1%
Diarrhö	0,3%	0%	0,3%
Pyrexie	0,3%	0,3%	0%
Schwächegefühl	0,3%	0,3%	0,6%
mod. nach Saag ⁷			

ZUSAMMENFASSUNG: Das Kombinationspräparat STRIBILD zur antiretroviralen Therapie ermöglicht eine einmal tägliche Verabreichung von vier Wirkstoffen. Die bereits bekannten Wirkstoffe Emtricitabin (EMTRIVA) und Tenofoviridisoproxil (VIREAD) liegen in fixer Kombination mit Elvitegravir, einem Integrase-Inhibitor, vor. Der vierte Wirkstoff, Cobicistat, hemmt den Cytochrom-vermittelten Metabolismus von Elvitegravir und verbessert dadurch die Pharmakokinetik des Wirkstoffes. In umfassenden Studien wurde die Kombination im Vergleich zu Efavirenz (SUSTIVA)- oder Atazanavir (REYATAZ)-basierten Regimen klinisch geprüft. Alle Regime waren ähnlich gut wirksam, gewisse Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Verträglichkeit und des Interaktionspotenzials. Die Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie werden durch das neue Arzneimittel sinnvoll erweitert.

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

Makrolide

Makrolidantibiotika in der Prävention von Exazerbationen bei Bronchiectasen

Bronchiectasen stellen sich radiologisch als pathologische Erweiterungen und Verdickungen der Schleimhaut in den kleinen und mittelgroßen Bronchien dar. Derartige strukturelle Schäden der Bronchialwände verursachen eine verminderte Clearance in den tiefen Atemwegen, was zu chronischen bakteriellen Infektionen, entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut und zu rezidivierenden Exazerbationen führt. Bei Patienten mit zystischer Fibrose werden Makrolid-Antibiotika wegen ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften schon seit mehreren Jahren mit Erfolg zur Prävention von bakteriellen Exazerbationen eingesetzt. In zwei neueren Studien wurde analysiert, inwieweit auch bei erwachsenen Patienten mit nicht zystisch-fibrotisch bedingten Bronchiectasen ein derartiger präventiver Ansatz sinnvoll ist.

In der ersten Studie aus Holland, der sogenannten BAT-Studie (Bronchiectasis and Long-Term-Azithromycin-Treatment), wurden zwischen April 2008 und September 2010 in 14 niederländischen Krankenhäusern 89 ambulante Patienten mit gesicherten Bronchiectasen und drei oder mehr infektiösen Exazerbationen in dem

vorangegangenen Jahr untersucht.¹ In einer Doppelblindstudie erhielten 43 Patienten täglich 250 mg Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) im Vergleich zu 40 Patienten mit einer Placebogabe. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der infektiösen Exazerbationen über den Behandlungszeitraum von 12 Monaten. Beide Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant, das mittlere Alter betrug 59,9 Jahre in der Azithromycin-Gruppe und 64,6 Jahre in der Placebogruppe, die Patienten waren überwiegend weiblich (63% versus 65%) und die führenden Ätiologien der Bronchiectasen waren postinfektiös, idiopathisch oder chronisches Asthma bronchiale. Die häufigsten Erreger zu Beginn der Studie waren in beiden Gruppen Haemophilus influenzae gefolgt von Pseudomonas aeruginosa und S. aureus. In der modifizierten Intention-to-treat-Analyse ergaben sich am Ende des Behandlungszeitraums in der Azithromycin-Gruppe im Median keine Exazerbationen im Vergleich zu zwei Exazerbationen in der Placebo-Gruppe, was signifikant unterschiedlich war. In der Placebo-Gruppe wiesen 33 Patienten (80%) mindestens eine Exazerbation auf im Vergleich zu nur 20 Patienten (46%) in der Azithromycin-Gruppe. Auch hinsichtlich der Lungenfunktion gab es eine Verbesserung in der Azithromycin-Gruppe mit einem 1,03%igen Anstieg der FEV₁ über jeweils drei Monate im Vergleich zu einem Abfall von 0,10% des gleichen Funktionsparameters über drei Monate in der Placebo-Gruppe.

Gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen traten bei 40% der Patienten unter Azithromycin und bei 5% in der Placebo-Gruppe auf; wobei allerdings nur abdominale Schmerzen und Diarrhöen signifikant häufiger im Azithromycin-Arm registriert wurden. Ein Abbruch der Studie erfolgte nur bei jeweils einem Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Bedeutsam waren die mikrobiologischen Ergebnisse mit insgesamt 437 Sputumanalysen, die in 339 Untersuchungen einen oder mehrere Erreger enthielten. Zu Beginn der Studie unterschieden sich die Resistenzergebnisse bei den nachgewiesenen Erregern nicht; während der antibiotischen Therapie entwickelten 53 von 60 Erregern (88%) bei 20 Patienten in der Azithromycin-Gruppe eine Makrolid-Resistenz im Vergleich zu 29 von 112 Erregern (26%) bei 22 Patienten in der Placebo-Gruppe.

In dieser zahlenmäßig begrenzten prospektiven Doppelblind-Studie erwies sich Azithromycin als wirksam in der Verminderung von Exazerbationen bei Patienten mit Bronchiectasen; auch verbesserten sich in der Azithromycin-Gruppe die Lungenfunktion und die Lebensqualität. Allerdings wurden mehr gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet und ein deutlicher Anstieg der Makrolid-Resistenz.

In einer weiteren, australischen Studie zum gleichen Thema, publiziert in der selben Ausgabe von JAMA, kamen die Autoren zu ähnlichen Ergebnissen.² In dieser Doppelblindstudie wurden 117 Patienten randomisiert, von denen 107 Patienten die Studie beendeten. 59 Patienten erhielten zweimal täglich 400 mg Erythromycin-Ethylsuccinat (diverse Handelsnamen), 58 Patienten wurden der Placebo-Gruppe zugeteilt. Auch hier war der primäre Endpunkt der Studie die Anzahl der protokolldefinierten Exazerbationen während des Behandlungszeitraums von einem Jahr. Unter Erythromycin wurde die Anzahl der Exazerbationen signifikant gesenkt (76 Exazerbationen versus 114 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe). Insbesondere in der vor Studienbeginn definierten Subgruppe der Patienten mit einer positiven Sputumbakteriologie mit P. aeruginosa waren die Unterschiede deutlich; 36 Exazerbationen wurden bei 23 Erythromycin-Patienten registriert versus 52 Exazerbationen bei 18 Placebo-Patienten. In der Erythromycin-Gruppe wurde darüber hinaus eine signifikant verminderte Sputum-Produktion beobachtet und auch ein verlangsamerter Abfall der Lungenfunktionsparameter im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Mikrobiologisch wurde in dieser Studie ein signifikanter Anstieg der Erythromycin-Resistenz bei den oropharyngealen Streptokokken nachgewiesen mit einem Anstieg dieser Resistenz um 27,7% in der Erythromycin-Gruppe versus 0,04% in der Placebo-Gruppe am Ende der Antibiotikabehandlung. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Jeweils ein Patient in beiden Gruppen beendete die Studie vorzeitig.

SCHLUSSFOLGERUNG: Neue Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine kontinuierliche Makrolid-Gabe zu einer signifikanten Verminderung der Exazerbationen bei Patienten mit chronischen Bronchiectasen beiträgt. Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) scheint insgesamt etwas wirksamer zu sein und könnte aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit auch alle 48 Stunden gegeben werden, was in anderen Studien schon gezeigt wurde. Zu beachten ist die Resistenzentwicklung bei primär sensiblen respiratorisch bedeutsamen bakteriellen Erregern; wobei für Pseudomonas aeruginosa bei Makrolidantibiotika kein Resistenzproblem existiert.

1. ALTENBURG, J. et al.
JAMA 2013; 309:1251-1259

2. SERISIER, D.J. et al.
JAMA 2013; 309:1260-1267

Azithromycin – keine vermehrten kardiovaskulären Nebenwirkungen bei jüngeren Patienten

In einer im Jahre 2012 publizierten Beobachtungsstudie aus den USA bei älteren Patienten mit einer hohen Inzidenz von Grunderkrankungen wurde beschrieben, dass eine Therapie mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für einen kardiovaskulären Tod im Vergleich zu einer Amoxicillin-Behandlung aufwies.¹ (siehe ZCT 2012; 33:38) In einer dänischen Studie wurde analysiert, ob die gleichen Probleme auch bei jüngeren Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren nachweisbar waren. Die Autoren entnahmen ihre Daten dem dänischen Civil Registration System, welches alle in Dänemark lebenden Personen erfasst. Sie verglichen 1.102.050 Episoden einer Azithromycin-Behandlung mit einer gleichen Anzahl von Personen ohne eine antibiotische Therapie. Es gab 17 Todesfälle in der Patientengruppe mit einer Azithromycin-Therapie bis zum fünften Tag, was im Vergleich zu den Patienten ohne Antibiotika-Therapie einer Ratio von 2,85 entsprach und im signifikanten Bereich lag. Bei den Beobachtungszeiträumen nach Tag 5 gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität zwischen den beiden analysierten Gruppen. Die zweite Analyse verglich die 1,1 Millionen Azithromycin-Patienten mit 7,36 Millionen Penicillin V- (diverse Präparate) behandelten Patienten. Bei der Berechnung der Anzahl der Todesfälle pro tausend Patientenjahre ergaben sich die höchsten Werte mit 1,1 für Azithromycin und 1,5 für Penicillin V. Damit fand sich ein höheres kardiovaskuläres Letalitätsrisiko für Penicillin V im Vergleich zu Azithromycin; dieses wurde auch deutlich durch die Analyse, dass auf eine Million Behandlungsfälle ein Todesfall weniger unter einer Azithromycin-Therapie als unter einer Penicillin V-Behandlung auftrat. Auch bei Subgruppenbetrachtungen, wie z.B. Patienten mit anamnestisch bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos bezüglich Penicillin V und Azithromycin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen retrospektiven Analyse von jüngeren dänischen Patienten im Lebensalter zwischen 18 und 64 Jahren ergaben sich keine Unterschiede bezüglich eines kardiovaskulär induzierten Todes zwischen einer Behandlung mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oder mit Penicillin V (diverse Handelsnamen).

1. RAY, W.A. et al.
N Engl J Med 2012; 366:1881-1890

2. SVANSTRÖM, H. et al.
N Engl J Med 2013; 368:1704-1712

Aktuelle Daten zur Makrolid-Resistenz bei *M. pneumoniae* in Deutschland

Mycoplasma pneumoniae ist ein wichtiger Pneumonieerreger, der aufgrund fehlender Zellwand nicht mit Betalaktamantibiotika behandelt werden kann. Zwei der möglichen Antibiotikagruppen, die in Frage kommen - die Chinolone und Tetracykline - sind bei Kindern kontraindiziert. Daher besitzen die Makrolide, wie Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oder Clarithromycin (KLACID u.a.) einen hohen Stellenwert bei der Therapie von Infektionen durch diese Erreger. In einigen Weltregionen konnte in den vergangenen Jahren ein dramatischer Anstieg der Makrolid-Resistenz bei *M. pneumoniae* festgestellt werden. So wurden aus Japan, China und anderen asiatischen Ländern Resistenzraten von 90% und mehr berichtet.¹ Der vorherrschende Resistenzmechanismus besteht in Veränderungen der 23S rRNA, einem Bestandteil der 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Dadurch wird die Bindung der Antibiotika an die Ribosomen verhindert.

In Deutschland war nur ein geringer Anteil der Mykoplasmen, die zwischen 2003 und 2008 untersucht wurden, resistent. Die Rate lag bei 1,2% der Stämme, die aus pharyngealen Abstrichen, Sputum oder der BAL von Patienten im Rahmen der Pneumonie-Diagnostik gewonnen wurden. Mikrobiologen der TU Dresden publizierten nun aktuellere Daten zu dieser Frage.² Zwischen 2009 und 2012 wurden insgesamt 84 Isolate untersucht. Das Lebensalter der Patienten lag im Median bei 38 Jahren. Ein deutlicher Anstieg der Resistenzrate auf 3,6% der untersuchten Proben konnte ermittelt werden. Bei den resistenten Mykoplasmen wurden Mutationen in Position 2063 / 2064 und 2617 der 23S rRNA festgestellt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl die Rate der Makrolid-Resistenz bei *Mycoplasma pneumoniae* in Deutschland mit 3,6% noch relativ niedrig ist, lässt sich doch ein Anstieg gegenüber früheren Untersuchungen feststellen. Dieser macht eine weitere sorgfältige Überwachung der epidemiologischen Situation erforderlich.

1. ZHAO, F. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013;
57:1521-1523

2. DUMKE, R. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:3460

Mykobakterielle Infektionen

Meropenem plus Clavulansäure in der Therapie der MDR/XDR-Tuberkulose

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2010 bei 650.000 Patienten eine multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) diagnostiziert. Zwölf Länder berichteten in diesem Jahr über Multiresistenz bei mehr als 6% neu diagnostizierter Tuberkulosefälle. Derartige Probleme existieren auch in Europa. So ist bekannt, dass in Minsk, Weißrussland, mehr als 50% der Tuberkulose-Infizierten eine MDR-TB aufweisen. Die MDR-TB ist definiert als eine Resistenz von *M. tuberculosis* gegenüber mindestens Isoniazid (ISOZID u.a.) und Rifampicin (EREMFAT); die XDR-TB bedeutet eine Resistenz gegenüber Isoniazid, Rifampicin, Fluorchinolonen und noch mindestens einem injizierbarem Zweitlinien-Antibiotikum wie Amikacin (AMIKACIN FRESENTIUS), Capreomycin oder Kanamycin (beide in Deutschland nicht im Handel). Da erst in der näheren Zukunft mit neuen antituberkulotisch wirksamen Substanzen zu rechnen ist (z.B. Delamanid, Bedaquiline und PA-824), wurden unterschiedliche Kombinationen von bekannten antibiotischen Substanzen, basierend auf in vitro-Daten, bei der XDR-TB eingesetzt. Eine XDR-Tuberkulose sollte basierend auf den Empfehlungen der WHO mit mindestens vier wirksamen Substanzen langfristig behandelt werden. Die Kombination aus Meropenem (MERONEM) mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor wie Clavulansäure (in: AUGMENTAN) hat in vitro eine hohe bakterizide Aktivität bei resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* gezeigt. In einer Studie aus Italien und den Niederlanden wurden 98 Patienten eingeschlossen, wobei 11 dieser Patienten eine XDR-TB aufwiesen, die übrigen 87 Patienten eine MDR-TB. Alle Patienten wurden mit mindestens vier wirksamen Antituberkulotika behandelt, wobei immer auch Linezolid (ZYVOXID) in Dosierungen zwischen 300 mg und 500 mg täglich (angepasst an Serumspiegel) verabreicht wurde. 37 Patienten erhielten zusätzlich zu der Basistherapie täglich 3 x 1 g Meropenem in Kombination mit Clavulansäure. 60% der Patienten waren Männer mit einem Alter von 30 Jahren (Medianwert); die meisten waren Migranten, und eine Co-Infektion mit HIV bestand bei 9,1%. Etwa 90% der Patienten litten an einer pulmonalen TB-Infektion, bei 12% wurden auch extrapulmonale TB-Manifestationen diagnostiziert. Ein Drittel wies bilaterale kavernöse pulmonale Veränderungen auf. Die Hälfte der

Patienten hatten vor Beginn der Therapie mikroskopisch positive TB-Befunde. Die mediane Behandlungsdauer mit Linezolidhaltigen Kombinationen betrug 61 Tage, in der Meropenem plus Clavulansäure-Gruppe lag die Dauer bei 67 Tagen. Nach einer Gesamtbehandlungszeit von 90 Tagen wiesen 28 von 32 Patienten in der Meropenem-Clavulansäure-Gruppe ein mikroskopisch negatives Sputum auf (87,5% im Vergleich zu 56,3% bei allerdings nur noch 16 verbliebenen Patienten in der Kontrollgruppe). Auch bei Berücksichtigung der Sputumkulturen bestand ein ähnlicher Unterschied zwischen den Gruppen (83,8% vs. 62,5%). Verträglichkeitsprobleme waren vorwiegend zu registrieren unter einer täglichen Linezolid-Dosierung von mehr als 600 mg, wobei im Vordergrund reversible Anämien standen; nur fünf von 37 Patienten (13,5%), die die Kombination von Meropenem plus Clavulansäure zusätzlich erhalten hatten, wiesen Unverträglichkeitsreaktionen in Form von passageren Erhöhungen der Leberenzyme auf und nur bei einem Patienten musste wegen anhaltender Leberreaktionen die Therapie abgebrochen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Zeit der zunehmenden Erkrankungsfälle an MDR- und XDR-Tuberkulose sind gelegentlich ungewöhnliche Therapie-Regime notwendig. Die Kombination aus Meropenem (MERONEM) plus Clavulansäure weist in vitro eine günstige bakterizide Aktivität gegen resistente *M. tuberculosis*-Stämme auf. In der hier referierten Pilot-Studie konnte ein zufriedenstellendes Ergebnis mit dieser Kombination zusätzlich zu einer Linezolidhaltigen (ZYVOXID) Vierfach-Therapie bei problematischen XDR- und MDR-Patienten erreicht werden. Die Kosten dieser Behandlung sind relativ hoch, insbesondere bei dem Einsatz von Linezolid und Meropenem, so dass diese Therapie wohl nur in den westlichen wohlhabenderen Ländern möglich sein dürfte.

DE LORENZO, S. et al.
Eur Respir J 2013; 41:1386–1392

Moxifloxacin bei der therapieresistenten *M. avium* intracelluläre-Infektion der Lunge

Pulmonale Infektionen durch nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM) nehmen weltweit zu. *Mycobacterium avium*-complex (MAC), der unterteilt wird in *M. avium* und *M. intracellulare*, ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Eine Kombination aus drei Antibiotika [ein Makrolid, Ethambutol (MYAMBUTOL) und Rifampicin

(EREMFAT)] ist die Basistherapie dieser Infektion. Allerdings führt eine Makrolidbasierte Kombinationstherapie nur in etwa 60% bis 80% der MAC-pulmonalen Infektionen zu einer Keimeradikation. Unter den Fluorchinolonen weist Moxifloxacin (AVALOX) in vitro und in vivo eine hohe Aktivität gegen MAC-Erreger auf. In einer retrospektiven Analyse aus Korea wurden 41 Patienten im Zeitraum zwischen Januar 2002 und Dezember 2011 identifiziert, die eine refraktäre MAC-Infektion aufwiesen mit persistierenden positiven Kulturen nach sechsmonatiger Therapie mit den Standardantibiotika. Anstelle der primären Therapie mit Clarithromycin (KLACID u.a.) in einer Dosis von 1000 mg täglich erhielten alle 41 Patienten täglich 400 mg Moxifloxacin zusammen mit 15 mg/kg Ethambutol täglich und Rifampicin in einer Dosis von 450 mg täglich bei einem Körpergewicht unter 50 kg oder 600 mg täglich bei einem Körpergewicht über 50 kg. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 65 Jahre, der BMI im Median 19,5 und keiner der Patienten war HIV-positiv. 15 Patienten wiesen persistierend *M. avium* auf und 26 Patienten *M. intracellulare*; 29 Patienten (71%) hatten einen mikroskopisch positiven mykobakteriellen Befund zu Beginn der Moxifloxacin-Therapie. Die mediane Dauer der Moxifloxacin-Behandlung betrug 332 Tage. Insgesamt konnten 12 der 41 Patienten (29%) erfolgreich behandelt werden, d.h. auch 12 Monate nach Abschluss der Therapie blieben die Kulturen negativ. Interessanterweise fielen die Behandlungsergebnisse nicht unterschiedlich aus zwischen den Patienten mit primär resistenten Moxifloxacin-Erregern und den Patienten mit primär sensiblen Keimen. Als Risikofaktor für einen therapeutischen Misserfolg stellte sich ein positiver mikroskopischer Sputum-Befund zu Beginn der Behandlung heraus. Unverträglichkeitsreaktionen in Form von gastrointestinalen Störungen oder Hautreaktionen waren ursächlich verantwortlich für einen Therapieabbruch bei zehn Patienten nach einer medianen Behandlungsdauer von 62 Tagen und zwei Patienten verstarben an ihrer MAC-Erkrankung im Median nach 106 bzw. 156 Tagen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese retrospektive Analyse einer begrenzten Anzahl von therapieresistenten MAC-Infektionen der Lunge ergab, dass mit Moxifloxacin (AVALOX) anstelle eines Makrolid-Antibiotikums in der üblichen Dreifach-Therapie etwa ein Drittel der Patienten erfolgreich behandelt werden kann. Allerdings war die Unverträglichkeitsrate mit Therapieabbruch relativ hoch; darüber hinaus sollte der Stellenwert des Moxifloxacins bei dieser Indikation in kontrollierten prospektiven Studien weiter untersucht werden.

KO, W.J. et al.
Antimicrob Agents and Chemother 2013; 57:2281-2285

Mykosen

Voriconazol in der Schwangerschaft

Azol-Antimykotika sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, weil sie im Tierexperiment teratogen wirken. Beim Menschen wurden entsprechende Schäden mehrfach in Assoziation mit einer längeren Behandlung mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) beschrieben (vgl. ZCT 2011; 32:46-47 oder www.zct-berlin.de). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat auch Voriconazol (VFEND) in die Risikogruppe D eingeordnet, was auf ein pränatal toxisches Potenzial hinweist, jedoch eine Verschreibung unter bestimmten Gegebenheiten als akzeptabel bewertet. In Paris behandelten Ärzte eine Schwangere fünf Monate lang mit Voriconazol und berichten nun über einen normalen Ausgang der Schwangerschaft ohne erkennbare Schäden weder bei der Mutter noch beim Kind. Bei der 28-jährigen Patientin war in der 16. Schwangerschaftswoche eine aplastische Anämie mit anhaltender Neutropenie diagnostiziert worden. Wegen einer invasiven Aspergillose wurde die Frau zunächst intravenös mit liposomalem Amphotericin B (AMBI-SOME) und anschließend oral mit Voriconazol in einer Dosierung von zweimal täglich 200 mg behandelt. Die Therapie fiel in die zweite Hälfte der Schwangerschaft, das Arzneimittel wurde erst einen Monat nach der Entbindung in der 35. Woche abgesetzt. Auch bei einer Kontrolluntersuchung sechs Monate nach der Geburt konnten bei dem Kind keine Hinweise auf eine pränatale Schädigung festgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bisher lagen keine Publikationen über die Anwendung von Voriconazol (VFEND) während der Schwangerschaft vor. Daher ist dieser Fallbericht über die langfristige Therapie mit dem Azol bei einer schwangeren Patientin von gewissem Interesse. Allerdings muss beachtet werden, dass die Therapie erst zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, als die Organogenese und damit die sensible Phase für grobstrukturelle Fehlbildungen bereits abgeschlossen war. Eine Anwendung von Azolen bei Schwangeren muss lebensbedrohlichen Erkrankungen vorbehalten sein und sollte nur nach Abschluss des 1. Trimenons erfolgen.

SHOAI-TEHRANI, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013;
57:1094-1095

Therapie der Kryptokokkose mit Amphotericin B plus Flucytosin

Eine Kryptokokkose tritt fast ausschließlich bei Patienten mit Immunsuppression auf. Der Erreger, *Cryptococcus neoformans*, kann eine subakut verlaufende Meningitis verursachen, die meist langsam beginnt und zunächst nur zu Kopfschmerzen und anderen unspezifischen Symptomen führt, im weiteren Verlauf dann jedoch häufig tödlich endet. Als Standardtherapie wird überwiegend die Kombination aus Amphotericin B (AMPHO B u.a.) und Flucytosin (ANCOTIL) empfohlen. Alternativ kann Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) in Kombination mit Amphotericin B angewandt werden. Auch eine Kombination aus diesen drei Antimykotika ist untersucht worden, da die Therapieergebnisse nicht optimal sind und umfangreiche, vergleichende Studien nicht vorliegen.¹ Aktuelle tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten die unzureichende Wirksamkeit von Fluconazol bei einer Kryptokokkose. Falls keine anderen Antimykotika zur Verfügung stehen, sollte die höchst mögliche Dosis von Fluconazol verabreicht werden.²

Eine umfangreiche Vergleichsstudie wurde an HIV-Patienten mit einer Kryptokokken-Meningitis in Vietnam durchgeführt.³ Jeweils etwa 100 Patienten erhielten vier Wochen lang Amphotericin B oder wurden zwei Wochen lang mit diesem Polyen-Antimykotikum plus Flucytosin oder Fluconazol behandelt. Nur die Kombination mit Flucytosin führte zu einem signifikant verbesserten Therapieerfolg und zu einer rascheren Beseitigung des Erregers aus dem Liquor. Am Tag 14 der Studie waren 25% (Ampho B), 20% (Ampho B plus Fluconazol) und 15% der Patienten (Ampho B plus Flucytosin) verstorben. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen war in den drei Gruppen etwa gleich. Eine Neutropenie war jedoch häufiger bei jenen Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombination aus Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) plus Flucytosin (ANCOTIL u.a.) war einer Monotherapie mit dem Polyen-Antimykotikum oder einer Kombination mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit überlegen.

1. BROUWER, A.E. et al.
Lancet 2004; 363:1764-1767

2. SUDAN, A. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013;
57:2793-2800

3. DAY, J.N. et al.
N Engl J Med 2013; 368:1291-1302

Bessere Diagnose und Therapie einer Candidämie ist notwendig

Die rechtzeitige Erkennung einer Candidämie und ein rascher Therapiebeginn mit einem geeigneten Antimykotikum sind wichtige Voraussetzungen für einen möglichst optimalen Behandlungserfolg. Bei 779 Patienten, die sich zwischen 2004 und 2008 in zwei italienischen Krankenhäusern in Turin und Rom befanden, wurde untersucht, welchen Einfluss der Zeitpunkt des Auftretens einer Candidämie auf das Therapieergebnis hat. Die Autoren unterschieden zwischen *early-onset* (EOC) und *late-onset* Candidämie (LOC) je nachdem, ob die Diagnose innerhalb der ersten zehn Tage oder danach gestellt wurde. Im Median vergingen in den beiden Gruppen mit jeweils 183 und 596 Patienten sechs bzw. 27 Tage. Das am häufigsten eingesetzte Antimykotikum war Fluconazol (DIFLUCAN u.a.): es wurde bei 61% (EOC) bzw. 70,5% (LOC) der Patienten angewandt. Etwa 18% erhielten in beiden Gruppen Caspofungin (CANCIDAS), etwas seltener kam Amphotericin B (diverse Handelsnamen) zum Einsatz. Nur etwa einer von 30 Patienten wurde mit Voriconazol (VFEND) behandelt. Falls die Verabreichung eines Antimykotikums innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur nicht erfolgte, wurde dies als „inadäquate initiale antimykotische Therapie“ gewertet. Ebenfalls „inadäquat“ war die Gabe eines Antimykotikums bei nachgewiesener in vitro-Resistenz des Erregers. Eine Fluconazolresistenz lag bei 3,3% (EOC) und 7,6% (LOC) der Erreger vor. Eine inadäquate Therapie wurde bei 24% (EOC) bzw. 18,3% (LOC) der Fälle festgestellt. Eine falsche Behandlung war ebenso wie ein höheres Lebensalter in beiden Gruppen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Eine Behandlung mit Caspofungin führte vor allem bei den spät aufgetretenen Candida-Infektionen zu einer reduzierten Sterblichkeit.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei Candidämien, die innerhalb von zehn Tagen nach Beginn eines stationären Aufenthaltes auftraten, war eine inadäquate antimykotische Therapie häufiger, als bei Patienten die erst später als zehn Tage nach Aufnahme eine Candidämie entwickelten. In beiden Gruppen führte eine inadäquate Therapie zu einer erhöhten Sterblichkeit, die Behandlung mit Caspofungin (CANCIDAS) reduzierte das Risiko eines tödlichen Verlaufs. Diagnose und Therapie einer frühzeitigen Candidämie müssen verbessert werden.

DE ROSA, F.G. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:927-935

Echinocandine bei Infektionen mit *Candida glabrata* im Vergleich mit Fluconazol

Die drei Echinocandine Caspofungin (CANCIDAS), Anidulafungin (ECALTA) und Micafungin (MYCAMINE) stehen seit einigen Jahren für die antimykotische Therapie zur Verfügung. Ihre therapeutische Wirksamkeit im Vergleich zu Azolen oder Polyenen wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt. So erwies sich zum Beispiel Anidulafungin als ebenso wirksam wie Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) und war diesem Standardpräparat bei Patienten mit invasiver Candidiasis nicht unterlegen.¹ In der Doppelblindstudie war *C. albicans* als ursächlicher Erreger am häufigsten isoliert worden (ca. 60%). An zweiter Stelle lag *C. glabrata* (ca. 20%). Die in vitro-Aktivität von Fluconazol gegen *C. glabrata* ist deutlich schwächer als gegen *C. albicans* (MHK₉₀-Werte: 1 bzw. 16 mg/l), die Unterschiede in den minimalen Hemmkonzentrationen von Anidulafungin gegen die beiden Arten sind nicht so ausgeprägt (MHK₉₀: 0,015 und 0,06 mg/l). Die therapeutischen Ergebnisse korrelierten nicht mit diesen Unterschieden in der in vitro-Aktivität.

In einer aktuellen retrospektiv durchgeführten Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 224 Erwachsenen ausgewertet, bei denen *C. glabrata* in Blutkulturen nachgewiesen worden war.² Etwa die Hälfte der Patienten war mit Fluconazol und die anderen waren mit einem der drei Echinocandine behandelt worden. Nach zwei Wochen zeigte das Behandlungsergebnis in den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied: die Therapie war bei 46% der Fluconazol-behandelten und 52% der Echinocandin-behandelten Patienten erfolgreich („complete response“). Nach weiteren zwei Wochen waren in den beiden Gruppen 21% bzw. 22% der Patienten verstorben. Subgruppen-Analysen ließen allerdings einen Trend hin zu einer besseren Wirksamkeit der Echinocandine bei schwerkranken Patienten erkennen. Der therapeutische Erfolg mit Fluconazol erwies sich als abhängig von der Empfindlichkeit des isolierten Erregers. Bei einer minimalen Hemmkonzentration von ≤ 8 , 16 bis 32 oder ≥ 64 mg/l war die Behandlung bei 41% (23/56), 55% (27/49) oder 24% (4/17) erfolgreich. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion wurde Fluconazol in Tagesdosierungen von ≤ 200 mg bis zu ≥ 400 mg verabreicht. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist für eine erfolgreiche Therapie ein Quotient aus Dosis und MHK-Wert von $> 12,5$ erforderlich.

Trotz der hohen Zahl von Patienten, die hier untersucht wurden, besitzt die Studie aufgrund ihres retrospektiven Designs eini-

ge Limitierungen. Es muss daher einschränkend darauf hingewiesen werden, dass es Unterschiede in den beiden Patientengruppen gab: Organtransplantationen waren häufiger bei den mit einem Echinocandin behandelten Patienten und es lag in dieser Gruppe signifikant häufiger ein terminales Nierenversagen vor (30% vs. 15%).

ZUSAMMENFASSUNG: Eine retrospektive Untersuchung bei Patienten mit einer Infektion durch *Candida glabrata* zeigte eine weitgehende Gleichwertigkeit der Behandlung mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) oder mit einem der drei verfügbaren Echinocandine. Allerdings gab es bei der Auswertung Hinweise, dass die Echinocandine bei schwerkranken Patienten überlegen sein könnten. Hohe Hemmkonzentrationen von Fluconazol gegen *C. glabrata* waren mit einem relativ schlechten Therapieergebnis korreliert.

1. REBOLI, A.C. et al.
N Engl J Med. 2007; 356:2472-2482

2. ESCHENAUER, G.A. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:922-926

Pharmakokinetik von Caspofungin bei übergewichtigen Patienten

Immer häufiger müssen übergewichtige Patienten behandelt werden. Bei zahlreichen Arzneimitteln gibt es jedoch nur unzureichende Informationen über eine optimale Dosierung bei Übergewicht. In den Dosierungsempfehlungen von Caspofungin (CANCIDAS) wird darauf hingewiesen, dass bei einem Körpergewicht von über 80 kg täglich 70 mg anstatt der üblichen Erhaltungsdosis von 50 mg gegeben werden sollte. Am ersten Tag wird nach den offiziellen Empfehlungen jeder Patient mit 70 mg behandelt. In Dallas, Texas, wurde angesichts der unzureichenden Datenlage das pharmakokinetische Verhalten von Caspofungin nach einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 70 mg bei insgesamt 18 Personen mit deutlich unterschiedlichem Körpergewicht untersucht. Jeweils sechs Probanden hatten einen BMI von weniger als 25 kg/m², 25 bis 40 kg/m² oder mehr als 40 kg/m². Das Körpergewicht der Teilnehmer variierte zwischen 50 und 150 kg. Mit zunehmendem Körpergewicht nahmen das errechnete Verteilungsvolumen und die Clearance des Echinocandins zu. Die maximalen Konzentrationen im Plasma gingen ebenso wie die AUC-Werte zurück, die Variabilität war groß. So variierte unmittelbar am Ende der 60-minütigen Infusion der Spitzenspiegel zwischen 3,1 und 25,3 mg/l, die Talspiegel nach 72 Stunden waren entweder nicht mehr messbar oder erreichten 2,7 mg/l. Das pharmakokinetische Verhalten der Substanz ließ

sich am besten mit einem Zweikompartment-Modell beschreiben. Der Zusammenhang zwischen deutlich erhöhtem Körpergewicht und den Caspofungin-Spiegeln ist offenbar komplex und lässt sich nicht mit einem einfachen Faktor errechnen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei stark übergewichtigen Patienten ist bei Normdosierung mit zu niedrigen Plasmaspiegeln von Caspofungin (CANCIDAS) und möglichem Therapieversagen

zu rechnen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu fundierten Dosierungsrichtlinien für diese Patienten zu kommen. Eine einfache Errechnung der optimalen Dosierung scheint aufgrund der komplexen Pharmakokinetik nicht möglich zu sein.

HALL, R.G. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:2259-2264

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 oder per Fax an 030-312 47 42

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