

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2013 - 34. Jahrg.

## Übersicht

### Pharmakokinetik von Antibiotika bei kritisch Kranken

Die Therapie von Infektionen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation stellt eine besondere Herausforderung dar, da aufgrund pathophysiologischer Abläufe das pharmakokinetische Verhalten von Antibiotika oft deutlich verändert wird.

Häufig sind diese Patienten an einer Sepsis erkrankt oder es bestehen Grunderkrankungen, die für eine systemische Infektion disponieren. Nach wie vor ist die Letalität hoch und eine Optimierung der Therapie ist nicht zuletzt vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenz bei grampositiven und gramnegativen Erregern dringend notwendig. Mehrere aktuelle Studien sind zu der Thematik in den vergangenen Monaten publiziert worden, von denen einige auch zu der Empfehlung alternativer Dosierungsregime führten.

### Verteilungsvolumen

Die charakteristischen Störungen der Homöostase beim kritisch Kranken führen zu erheblichen Abweichungen in der Pharmakokinetik von Antibiotika im Vergleich zu der Situation bei gesunden Probanden.<sup>1</sup> Angesichts der oftmals reduzierten Empfindlichkeit der Erreger, kann bereits eine geringe Abnahme der Plasmaspiegel zu einem Therapieversagen führen oder zumindest die Resistenzzunahme weiter fördern (s. Abbildung S. 52). Ein vergrößertes Verteilungsvolumen kann durch eine erhöhte Kapillardurchlässigkeit erklärt werden; eine massive Flüssigkeitszufuhr trägt dazu ebenfalls bei. Für hydrophile Antibiotika, wie Aminoglykoside,  $\beta$ -Laktamantibiotika, Daptomycin (CUBICIN) und Vancomycin (diverse Handelsnamen), wurde ein erhöhtes Verteilungsvolumen nachgewiesen. Einige Studien zeigen, dass ein hoher Wert des APACHE II Scores mit einem erhöhten Verteilungsvolumen für Aminoglykoside und Vancomycin korreliert. Stoffe mit höherer Lipophilie, wie zum Beispiel die Fluorchinolone, haben bereits unter normalen

## Inhalt

# 6/2013

### Übersicht

– Antibiotika: Pharmakokinetik bei kritisch Kranken Seite 51-54

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (60)

– Clostridium difficile Seite 53

### Intensivmedizin

– Colistin plus Rifampicin bei resistenten A. baumannii? Seite 54-55

– Colistin – neue Daten, alte Probleme Seite 55-56

### Niereninsuffizienz

– Dosierung von Ribavirin bei Hepatitis C Seite 56

– Caspofungin-Dosierung bei Nierenersatztherapie Seite 56

### Ceftarolin

– Vergleich zu anderen MRSA-Antibiotika Seite 57

– Seltene Unverträglichkeitsreaktionen Seite 57

### Respiratorische Infektionen

– Akute Bronchitis: Antibiotika oder Ibuprofen? Seite 58

– Pneumonie-Rezidive und inhalative Steroide Seite 58

– Statine bei Beatmungspneumonie wirksam? Seite 58-59

### Therapie der Wahl

– Schwere Malaria: Austauschtransfusionen sinnvoll? Seite 59

– Penicillin-Prophylaxe des rezidivierenden Erysipels Seite 59-60

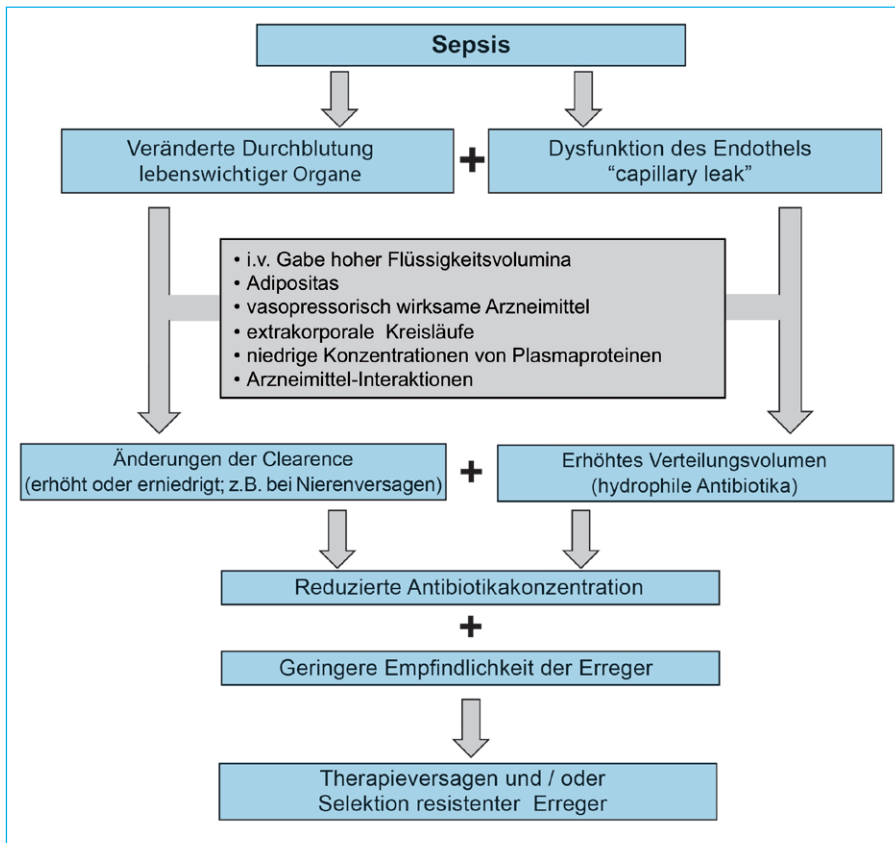
### Fidaxomicin

– Überempfindlichkeitsreaktionen Seite 60

Bedingungen ein hohes Verteilungsvolumen und erreichen auch intrazellulär ausreichend hohe Konzentrationen.

Übergewichtige Patienten stellen auf Intensivstationen immer häufiger ein therapeutisches Problem dar. Leider liegen zu wenige Daten für diese Patientengruppe vor. Für viele Antibiotika sind die Einflüsse des Übergewichts auf die Kinetik komplex und lassen sich nicht einfach errechnen. Nur die Durchführung entsprechender Studien kann valide Informationen liefern. (vgl. ZCT 2010; 31: 11-15; [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). In einer retrospektiven Auswertung der Daten von insgesamt etwa 6.000 Patienten aus Ka-

nada mit normalem Gewicht, Übergewicht (BMI 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) bzw. erheblicher Adipositas (BMI ab 30 kg/m<sup>2</sup>) konnte ein häufigeres Versagen einer Antibiotikatherapie bei den Patienten mit erheblicher Adipositas festgestellt werden, als bei den anderen Teilnehmern.<sup>2</sup> In einem aktuellen Fallbericht wird über Therapieversagen nach Linezolid bei einem 265 kg schweren Patienten (BMI 82 kg/m<sup>2</sup>) mit einer MRSA-Pneumonie berichtet. Der 34-jährige Mann wurde zwei Wochen lang mit Vancomycin (2 x tgl. 2000 bis 3000 mg) plus Linezolid (2 x tgl. 600 mg) behandelt.<sup>3</sup> Die Spitzen- und Talkonzentrationen von Linezolid waren subtherapeutisch (4,1 und 1,2 mg/l) und lassen sich



durch die gute Gewebegängigkeit erklären. Die Talkonzentrationen von Vancomycin lagen dagegen im therapeutischen Bereich (ca. 20 mg/l). Für  $\beta$ -Laktamantibiotika, wie Doripenem (DORIBAX) und Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC u.a.) liegen Studien vor, die zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten eine längere Infusionsdauer und gegebenenfalls höhere Dosierungen sinnvoll sein können. Hinweise zur Dosierung von Antibiotika bei adipösen Patienten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

**Akutes Nierenversagen, Nierenersatztherapie**

Extrakorporale Kreisläufe als intermittierende oder kontinuierliche Nierenersatztherapie haben stets einen erheblichen Einfluss auf das pharmakokinetische Verhalten von Arzneimitteln. Problematisch wird die Behandlung dadurch, dass dabei eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Arzneistoffkonzentrationen besteht. Exakte Daten, inwieweit die so entstehenden suboptimalen Bedingungen das Therapieergebnis beeinflussen, liegen nicht

vor. Ein interessantes Beispiel ist das häufig angewandte Piperacillin: die Ergebnisse aus mehreren Publikationen sind keineswegs einheitlich.<sup>1</sup> Jede Klinik sollte daher ein eigenes Procedere festlegen und dabei die spezifischen Bedingungen der im jeweiligen Bereich durchgeführten Art der kontinuierlichen Nierenersatztherapie zugrunde legen. Aufgrund der bisher vorliegenden Daten kann festgehalten werden, dass die Dosierung der  $\beta$ -Laktamantibiotika an den ersten beiden Behandlungstagen ähnlich sein sollte, wie bei Patienten ohne Nierenversagen.<sup>1</sup> Für Vancomycin wurde in einer aktuellen Untersuchung aus Belgien eine Initialdosis von 35 mg/kg als Infusion über vier Stunden vorgeschlagen, an die sich eine kontinuierliche Infusion von 14 mg/kg täglich anschließen sollte. Daraus resultieren jedoch sehr hohe Anfangskonzentrationen, so dass auch eine niedrigere *loading dose* von 20 mg/kg angemessen sein könnte.<sup>1,5</sup>

**Erhöhte Clearance bei kritisch Kranken**

Bei intensivmedizinisch behandelten Pa-

tienten muss mit einer erhöhten Clearance von Arzneimitteln gerechnet werden. Dies ist vor allem der Fall bei Patienten mit Polytrauma, Gehirntrauma, Verbrennungen, Beatmungspneumonie, sowie generell postoperativ und während der Schwangerschaft. Eine erhöhte Clearance von  $\beta$ -Laktamantibiotika, Aminoglykosiden und Glykopeptiden wurde bei diesen Patienten in mehreren Studien beschrieben. Aktuelle Untersuchungen mit Doripenem haben gezeigt, dass Dosierungen bis zu dreimal täglich 2,0 g notwendig sein können, um bei diesen Patienten therapeutisch notwendige Spiegel zu erreichen.<sup>6</sup>

Die Angaben zur Prävalenz einer erhöhten Clearance schwanken zwischen 30 und 85% der untersuchten Population, sie wird aber relativ häufig festgestellt bei eher jüngeren Patienten, die nicht extrem schwer erkrankt sind. Eine aktuelle, prospektive Studie aus Gent, Belgien, zeigte, dass bei etwa jedem zweiten Patienten auf einer Intensivstation eine erhöhte Kreatinin-Clearance von >130 ml/min vorlag. Ein häufigeres Versagen der Antibiotikatherapie war mit diesem Befund assoziiert (27,3% vs. 12,9%).<sup>7</sup> Die Abschätzung der Kreatinin-Clearance mit Hilfe mathematischer Formeln, wie zum Beispiel der Cockcroft-Gault Formel ist bei Patienten mit erhöhter Clearance nicht sinnvoll, hier kommt unter Berücksichtigung der Durchführbarkeit und Genauigkeit eine Sammlung des Urins über acht Stunden in Frage. Clearance-Werte von mehr als 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollten dann Anlass für eine Dosiserhöhung von Antibiotika sein.

**Proteinbindung**

Nur der freie, nicht proteingebundene Anteil eines Antibiotikums ist für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen relevant und wird primär eliminiert. Eine Erhöhung des ungebundenen Anteils führt zu einem höheren Verteilungsvolumen und einer rascheren renalen Ausscheidung. Eine Hypoalbuminämie gehört zu den häufigsten Befunden bei Patienten auf einer Intensivstation. Deutliche Veränderungen lassen sich dadurch im pharmakokinetischen Verhalten der folgenden Antibiotika feststellen: Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.), Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.), Teicoplanin (TARGOCID), Daptomycin und Ertapenem (INVANZ). Bei niedrigen Plasmaalbuminwerten von < 25 g/l muss mit einer veränderten Kinetik von Antibiotika gerechnet werden, die eine Proteinbindungsrate von > 90% besitzen und renal eliminiert werden. Ab diesem Wert, sollte daher eine höhere Dosierung erwogen werden.

**Empfindlichkeit der Erreger**

Neben den zahlreichen pharmakokinetisch

**Tabelle 1: Hinweise zur Dosierung von Antibiotika bei adipösen Patienten**

Antibiotika	Berechnung der Dosierung
Aminoglykoside	nach adjustiertem Körpergewicht* (adjusted body weight)
$\beta$ -Laktamantibiotika, Daptomycin	nach fettfreiem Körpergewicht (lean body weight)
Vancomycin	Gesamtkörpergewicht (total body weight)

\* initiale Dosis berechnet als mg/kg ideales Körpergewicht plus ca. 40% der Übergewichts<sup>4</sup>

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (60)

### *Clostridium difficile*

#### Taxonomie, Morphologie und Kultur

*Clostridium difficile* ist ein grampositives anaerobes Stäbchenbakterium mit Sporenbildung aus der Gattung Clostridium. *C. difficile* zeigt eine hohe genetische Variabilität durch einen horizontalen Gentransfer über Transposone und Bakteriophagen.<sup>1</sup> Eine Kultur auf speziellen Nährmedien unter anaeroben Bedingungen ist möglich.

#### Epidemiologie

Schon 1935 gelang der Nachweis von *C. difficile* (*Bacillus difficilis*) als Teil der Normalflora bei 10% der untersuchten Neugeborenen.<sup>2</sup> Nach neueren Daten ist eine Kultur positiv bei 5 bis 63% der gesunden Neugeborenen.<sup>3,4,5,6</sup> Neben der Einnahme eines Protonenpumpen-Inhibitors ( $p=0,04$ ) stellt interessanterweise der Kontakt zu Kindern im Alter von unter einem Jahr für Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erworbenen *C. difficile*-Infektionen einen Risikofaktor dar.<sup>7</sup> Die Bakterien lassen sich auch in der unbelebten Umwelt, z. B. in Krankenhäusern, nachweisen (10% bzw. 6,4% positive Proben)<sup>8,9</sup> wobei sich in der letztgenannten Studie kein Zusammenhang zwischen den Stämmen aus der Umwelt und den patienteneigenen Stämmen ergab. Eine Isolierung der Bakterien gelingt auch aus Nahrungsmitteln wie Fertigsalat (7,5% der Proben)<sup>10</sup> oder Fleisch (bis zu 20% der Proben)<sup>11</sup>. Kühe 4,5% (3 von 67), Schweine 3,3% (2 von 61) oder Geflügel 5% (3 von 59) sind ebenfalls Träger von *C. difficile*.<sup>12</sup>

Da *C. difficile* häufig in der Umgebung betroffener Patienten nachgewiesen werden kann, wird bei Auftreten einer Infektion im Krankenhaus meist von einer nosokomialen Übertragung ausgegangen. Erste Daten aus dem Jahr 2003 wiesen jedoch bereits darauf hin, dass nur ein kleiner Teil der *C. difficile*-Stämme nosokomial erworben wird.<sup>13</sup> Neuere Daten stützen diese Annahme. Bei Patienten mit nosokomial erworbener Diarrhö gelang 1282 mal ein *C. difficile*-Nachweis, jedoch nur etwa bei einem Viertel konnte mittels molekularbiologischer Methoden ein epidemiologischer Zusammenhang hergestellt werden,<sup>14</sup> welcher auf eine nosokomiale Ausbreitung hinweisen könnte. Auch die Daten von Eyre et al. zeigen, dass nur bei ca. 35% aller Fälle ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenen Erkrankungsfall bestand.<sup>15</sup>

#### Pathogenese und Krankheitsbild

In der Pathogenese sind zwei Toxine bedeutsam: Toxin A (tcdA) mit direkter Stimulation der Enterozyten und nachfolgender Sekretion von Flüssigkeit sowie Toxin B (tcdB), das für die zytopathischen Effekte verantwortlich ist, die auf einem „pathogenicity locus“ (PaLoc) kodiert sind.<sup>16</sup> Beide Toxine zerstören das Zytoskelett intestinaler Epithelzellen.<sup>17</sup> Bei hypervirulenten Stämmen, z.B. NAP1/O27 wird ein so genanntes binäres Toxin vom AB-Typ (CDT) produziert, welches zur Familie der iota-ähnlichen Clostridien-Toxine zählt.<sup>18,19</sup>

Während der Sporulation im Darm werden die Toxine freigesetzt, welche das Krankheitsgeschehen in Gang setzen. Risikofaktoren für eine Erkrankung sind die Gabe von Antibiotika (acht Tage oder länger), intravenöse Hyperalimentation sowie die Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren bzw. H<sub>2</sub>-Blockern.<sup>20</sup> Im Prinzip können alle Antibiotika zu einer Erkrankung über die Veränderung der intestinalen Flora mit Überwucherung durch *C. difficile* führen,<sup>21</sup> besonders häufig sind jedoch Clindamycin (SOBELIN u.a.),<sup>22</sup> Cephalosporine mit breitem Spektrum,<sup>23,24</sup> sowie Fluorchinolone die Ursache.<sup>25</sup> Von besonderer Bedeutung ist der Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Prophagen in Abhängigkeit von Norfloxacin (NORFLOXACIN Ratiopharm u.a.) in *C. difficile*-Zellen und gesteigerter Toxinproduktion.<sup>26,27</sup>

Die erste Beschreibung einer pseudomembranösen Kolitis erfolgte 1893, erst 1977 wurde jedoch der Zusammenhang zwischen *C. difficile* und pseudomembranöser Kolitis geklärt.<sup>28</sup> Der Erreger verursacht eine Antibiotika-assoziierte Diarrhöe, eine Antibiotika-assoziierte Kolitis oder eine Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis als schwerste Ausprägung. Klinische Zeichen sind Diarrhö, dünnbreiig bis wässrig, faulig stinkend, gelegentlich mit Blut oder eine Kolitis mit der Bildung von Pseudomembranen bzw. Ileus mit Erbrechen und Abdominalschmerzen. Wichtige klinische Hinweise besonders bei schwerem Verlauf sind steigende Leukozytenzahlen (>15.000/μL), Kreatininanstieg oder ein Megakolon, welches zum Tode führen kann. Komplikationen sind Perforation des Kolons, Elektrolytstörungen, Dehydrierung, Hypalbuminämie und Anasarka. Patienten z.B. auf Intensivstationen mit „unerklärbarem“ Anstieg der Leukozytenzahlen, Fieber, abdo-

minaler Abwehrspannung sowie Hypalbuminämie haben nicht selten eine *C. difficile*-Infektion. Die Patienten verfallen zusehends, ohne einen offensichtlichen Grund dafür zu haben. Entwickelt ein Patient erst ab dem vierten Aufenthaltstag im Krankenhaus eine Diarrhö, handelt es sich in hohem Prozentsatz um eine *C. difficile*-Infektion. Die Letalität der Erkrankung beträgt etwa 6%, kann jedoch in einzelnen Populationen mit 27% sehr hoch sein.<sup>29,30</sup>

Auch bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen spielt *C. difficile* eine wichtige Rolle, so war bei Kindern das *C. difficile*-Trägertum mit 17% vs. 3% in der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p=0,012$ ), wobei über die Zeit hinweg die Stämme variierten.<sup>31</sup> Ein vermehrter Nachweis von *C. difficile* gelingt auch bei Erwachsenen mit diesen Erkrankungen während eines Krankheitsschubs.<sup>32</sup> Insgesamt ist die Rezidivrate sehr hoch. In seltenen Fällen tritt eine reaktive Arthritis ein bis zwei Wochen nach Infektion auf (bis zu 35 Tagen), die sich als asymmetrische Polyarthritits mit wechselndem Befall der großen Gelenke manifestiert, selten sind die kleinen Gelenke mitbetroffen.<sup>33</sup> Gelegentlich wird *C. difficile* aus extraintestinalen Materialien als Teil einer polymikrobiellen Flora isoliert. In Einzelfällen wird das Bakterium auch als Erreger monomikrobieller extraintestinaler Infektionen nachgewiesen, so z.B. in einem pyogenen Hirnabszess.<sup>34</sup>

#### Diagnostik

Standardmethoden der Stuhl-Diagnostik sind (1) die Kultur evtl. mit nachfolgendem Toxinnachweis des Isolats, (2) der Toxinneutralisationstest mit Nachweis von Toxin B in der Zellkultur (Goldstandard) oder (3) der Toxinnachweis mittels ELISA (Toxin A und B) mit relativ geringer Sensitivität, (4) der Glutamatdehydrogenase (GDH)-Nachweis mit höherer Sensitivität aber geringerer Spezifität sowie (5) Nukleinsäureamplifikationsmethoden mit Detektion der Toxingene A und/oder B (sensitivste Methode).<sup>35</sup> In einigen Laboratorien wird auch eine Stufendiagnostik durchgeführt z.B. GDH-Nachweis mit nachfolgendem Toxin-ELISA.<sup>36</sup> Bei schwer erkrankten Patienten empfiehlt sich der endoskopische Nachweis von Pseudomembranen, der einen sofortigen Therapiebeginn rechtfertigt

#### Therapie

Ein *C. difficile*-Nachweis ohne klinische Symptomatik bedarf keiner Behandlung. Falls möglich, sollte eine bestehende Antibiotikatherapie beendet werden, was jedoch häufig nicht realisierbar ist. Standardtherapie bei initialen, leicht verlaufenden Erkrankungen (Leukozyten <15.000/μL, Kreatinin ≤ 1,5 facher Basiswert) ist die orale Gabe von dreimal 400 mg pro Tag Metronidazol (METRONIDAZOL 400 HEUMANN u.a.) über 10 bis 14 Tage. Bei schwer verlaufenden Fällen wird viermal täglich 125 bis 250 mg Vancomycin (VANCOMYCIN „LEDERLE“ u.a.) oral über 10 bis 14 Tage gegeben; bei Hypotension oder Schock, bei Ileus oder Megakolon ist eine Kombination von viermal täglich 500 mg Vancomycin oral oder über eine nasogastrale Sonde<sup>37</sup> plus dreimal täglich 500 mg Metronidazol intravenös angezeigt (z.B. METRONIDAZOL FRESENIUS), zusätzlich kann Vancomycin per Einlauf appliziert werden.<sup>38</sup> Beim ersten Rezidiv wird das gleiche Vorgehen wie bei Erstmanifestation empfohlen, bei weiteren Rezidiven eine verlängerte Therapie mit Vancomycin in ausschleichender Dosierung. Eine neue therapeutische Alternative bei Rezidiven stellt die Gabe von zweimal täglich 200mg Fidaxomicin (DIFICLIR) dar (vgl. ZCT 2012; 33:45-46 oder [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).<sup>39</sup>

Bei der so genannten „Bakteriotherapie“ handelt es sich um die Übertragung der Intestinalflora einer gesunden Person auf einen Patienten mit *C. difficile*-Infektion unter der Vorstellung, die Entwicklung einer „Normalflora“ zu fördern. Nach einer Reihe von Fallberichten werden erste kontrollierte Studien mit guten therapeutischen Ergebnissen publiziert.<sup>40,41</sup> In schwer verlaufenden Fällen - z.B. beim toxischen Megakolon - kann eine chirurgische Intervention notwendig werden.

Zur Vermeidung nosokomialer Infektionen sind die Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI-Ratgeber *Clostridium difficile*) zu beachten. Eine Meldepflicht nach §6 IfSG besteht bei schweren Krankheitsverläufen.

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“).

**Tabelle 2: Dosierung von Antibiotika bei intravenöser Behandlung kritisch kranker Patienten ohne akutes Nierenversagen**

(mod. nach Udy et al., 2013)

Gruppe	Substanz	Dosis	Intervall
Aminoglykoside	Gentamicin	7 mg/kg <sup>1</sup>	24 h
	Amikacin	30 mg/kg <sup>1</sup>	24 h
β-Laktamantibiotika	Flucloxacillin	2,0 g	4 h
	Amoxicillin	2,0 g	4 – 6 h
	Ceftriaxon	1,0 g <sup>2</sup>	12 h
	Cefepim	2,0 g	8 h
	Ceftazidim	2,0 g	6 – 8 h
	Imipenem	0,5 – 1,0 g	6 – 8 h
	Piperacillin / Tazobactam	4,5 g	4 – 6 h
	Meropenem	1,0 g <sup>2</sup>	6 – 8 h
	Ertapenem	1,0 g	12 h
Glykopeptide	Vancomycin <sup>3</sup>	initial: 35 mg/kg, dann 30 mg/kg/d	Dauerinfusion (24 h)
	Teicoplanin	Initial: 12 mg/kg (3 Dosen) dann 6 – 12 mg/kg	12 h 24 h
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	400 mg	8 h
	Levofloxacin	750 – 1.000 mg	24 h
	Moxifloxacin	400 mg	24 h
Andere	Linezolid	600 mg	12 h
	Daptomycin	8 – 12 mg/kg	24 h
	Clindamycin	600 – 900 mg	8 h
	Tigecyclin	einmal 100 mg, dann 50 mg <sup>4</sup>	12 h

1 ABW = adjusted body weight und TDM (therapeutic drug monitoring)

2 doppelte Dosis bei ZNS-Infektionen

3 TBW = total body weight und TDM (therapeutic drug monitoring)

4 doppelte Dosis, wenn mit schwach empfindlichen Erregern gerechnet wird

begründeten Möglichkeiten für zu niedrige Plasmakonzentrationen, die zu einem Therapieversagen führen können, spielt die abnehmende Empfindlichkeit vieler Erreger ebenfalls eine bedeutsame Rolle. Bei höheren minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der Bakterien sind die routinemäßig empfohlenen Dosierungen oftmals nicht ausreichend. Wünschenswert wären ortsbezogene Daten zur Sensibilität der Keime, leider sind die nur selten verfügbar. Ersatzweise stellen die im Internet verfügbaren Daten des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility and Testing* (EUCAST) eine wertvolle und zunehmend genutzte Informationsquelle dar.<sup>8</sup> Ebenso wünschenswert wären belastbare Daten aus prospektiven Studien, die einen Nutzen alternativer Dosierungen bei Infektionen durch Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit belegen. In retrospektiven Studien konnte zum Beispiel bei Infektionen durch *P. aeruginosa* gezeigt werden, dass eine verlängerte Infusionsdauer bei β-Laktamantibiotika zu besseren Ergebnissen führt. Auch bei einer Therapie mit Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) wurde ein besseres Resultat mit höheren Dosierungen beobachtet. Schließlich sind offenbar auch die gängigen Dosisempfehlungen

für Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) oftmals nicht mehr ausreichend und fördern die Resistenzentwicklung vor allem bei *P. aeruginosa* und *A. baumannii*. Bereits vor einigen Jahren konnten Intensivmediziner aus den Niederlanden zeigen, dass mit intravenös verabreichten zweimal täglich gegebenen Dosen von 400 mg Ciprofloxacin oft keine ausreichenden Spiegel erreicht werden und die Spitzenkonzentrationen bei 32 intensivmedizinisch betreuten Patienten über einen weiten Bereich zwischen 2,2 und 18 mg/l variierten. Höhere Dosen von 1200 mg täglich werden daher als notwendig erachtet.<sup>9</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ist aufgrund der pathophysiologischen Abläufe das pharmakokinetische Verhalten von Antibiotika oft deutlich verändert. Ein vergrößertes Verteilungsvolumen, eine erhöhte Clearance und eine reduzierte Proteinbindung machen höhere Dosierungen notwendig. Dies ist vor allem angesichts der abnehmenden Empfindlichkeit zahlreicher Erreger dringend notwendig, um ein Therapieversagen und/oder eine Förderung der Resistenz-**

entwicklung zu vermeiden. Andererseits muss bei Vorliegen einer akuten renalen Insuffizienz die Dosis in der Regel reduziert werden und / oder das Dosierungsintervall muss verlängert werden. Die Nierenfunktion sollte mit Hilfe der Kreatinin-Clearance beurteilt werden. Eine Abschätzung mit den üblichen Formeln führt bei kritisch Kranken zu falschen Ergebnissen, eine Ermittlung über Sammelurin ist notwendig. Nur in wenigen Studien ist bisher der Einfluss alternativer Dosierungen hinsichtlich des Therapieergebnisses überprüft worden. Hier sind weitere, umfangreiche Studien notwendig.

- UDY, A.A. et al., Intensive Care Med 2013; 39:2070-2082
- LONGO, C. et al. Pharmacoepidem Drug Safety 2013; 22:970-976
- MUZEVIKH KM, Lee KB. Ann Pharmacother. 2013; 47:e25
- PAI, M.P., BEARDEN, D. T. Pharmacother 2007; 27:1081-1091
- BEUMIER, M. et al. J Antimicrob Chemother 2013; 68:2859-2865
- ROBERTS, J.A. und LIPMAN, J. Crit Care Med. 2013; 41:489-495
- CLAUS, B. O. et al. J Crit Care 2013; 28:695-700
- EUCAST www.eucast.org
- VAN ZANTEN, A. et al. J Crit Care 2008; 23:422-430

## Intensivmedizin

### Infektionen durch hochresistente *Acinetobacter baumannii* – Colistin-Kombination mit Rifampicin sinnvoll?

Hochresistente *Acinetobacter baumannii*-Stämme werden zunehmend als Erreger nosokomialer Infektionen bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen und sind zumeist mit einer hohen Letalität verbunden. Derartige *Acinetobacter*-Stämme sind resistent gegenüber sämtlichen verfügbaren Antibiotika, einschließlich der Carbapeneme, und zumeist nur noch sensibel gegenüber Colistin (COLISTIMETHAT INFECTOPHARM). In vitro-Versuche und experimentelle Studien haben eine synergistische Aktivität gegenüber hochresistenten *Acinetobacter baumannii*-Stämmen von Colistin in Kombination mit Rifampicin (EREMFAT u.a.) demonstriert. In drei bisher publizierten unkontrollierten Studien

wurden recht günstige Ergebnisse auch beim klinischen Einsatz dieser Kombination gezeigt. Jedoch existierte bisher keine randomisierte kontrollierte Studie.

In einer multizentrischen randomisierten offenen prospektiven Studie wurden in Italien 210 Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen durch hochresistente *A. baumannii* vergleichend untersucht und der Stellenwert der Kombination von Colistin mit Rifampicin analysiert. Die Hälfte der Patienten erhielt Colistin in einer Dosierung von zwei Millionen Einheiten alle acht Stunden intravenös täglich zusammen mit Rifampicin in einer Dosierung von zweimal 600 mg täglich intravenös. Die Vergleichsgruppe mit ebenfalls 105 Patienten wurde nur mit Colistin behandelt. Es handelte sich um überwiegend männliche Patienten von fünf universitären Intensivstationen mit einem mittleren Alter von 62 Jahren, einem mittleren SAPS II-Score von 39,9 und die primären Diagnosen bestanden zu 70% in beatmungsbedingten Pneumonien, zu 20,1% in septischen Infektionen und zu 8,6% in Krankenhaus-erworbenen Pneumonien. Bei 86% der Patienten bestanden schwere Grunderkrankungen, jeder zweite Patient hatte eine chronische Nierenerkrankung. Die antibiotische Therapie sollte über mindestens zehn Tage eingesetzt werden mit einer maximalen Dauer von 21 Tagen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamttodesrate bis zum Tag 30. Von den Patienten im Kombinationsarm verstarben 43,3% im Vergleich zu 42,9%, die nur Colistin erhalten hatten. Die primäre Aufnahme auf die Intensivstation, ein hoher SAPS II-Score und ein erhöhter Score für die Begleiterkrankungen waren signifikant korreliert zur 30-Tage-Letalität. In 60,6% der Fälle konnte im Kombinationsarm *A. baumannii* als Erreger eliminiert werden im Vergleich zu nur 44,8% in der Monotherapie. Eine Colistin-Resistenzentwicklung unter der Behandlung wurde bei keinem Patienten beobachtet; im Gegensatz hierzu wiesen schon 20,5% der Patienten zu Beginn der Behandlung eine Resistenz von *A. baumannii* gegenüber Rifampicin auf und sieben Patienten entwickelten während der Kombinationstherapie eine Resistenz gegenüber Rifampicin.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser prospektiven multizentrischen randomisierten offenen Vergleichsstudie in fünf italienischen Intensivstationen bei 210 Patienten konnte in der antibiotischen Therapie von Infektionen durch hochresistente *A. baumannii*-Stämme kein Unterschied zwischen einer Monotherapie mit Colistin (COLISTIMETHAT INFECTOPHARM) und einer Kombinationstherapie aus Colistin plus Rifampicin (EREMFAT u. a.) beobachtet

**werden. Bakteriologisch war die Eradikationsrate mit der Kombination signifikant höher, was durchaus einen positiven Aspekt dieser Therapieform darstellt.**

DURANTE-MANGONI, E. et al.  
Clin Infect Dis 2013; 57: 349-358

## Colistin – neue Daten, alte Probleme

Das Antibiotikum Colistin stellt eine Mischung aus mehreren Komponenten dar. Die wichtigsten Anteile sind Colistin A und B, die auch als Polymyxin E1 und E2 bezeichnet werden und sich durch ihren Acylsubstituenten unterscheiden. Diese Antibiotika stellen Fermentationsprodukte dar, die in ihrer Zusammensetzung variieren und mehr Begleitstoffe enthalten können als synthetisch hergestellte Arzneimittel. Die Methoden der biologischen Standardisierung sind Jahrzehnte alt und werden zunehmend kritisch beurteilt.<sup>1</sup>

Zur intravenösen Therapie wird Colistin-Methansulfonat, ein inaktives Prodrug, verwendet. Dieses Derivat ist unter dem Handelsnamen COLISTIMETHAT-NATRIUM INFECTOPHARM seit 2012 auch in Deutschland wieder im Handel. Es zerstört die äußere Membran gramnegativer Bakterien und erfasst auch einige Erreger, die gegen andere Antibiotika resistent sind. Es wird bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien mangels besser verträglicher Alternativen eingesetzt. Da insbesondere höhere Dosierungen zu nephrotoxischen Reaktionen führen können und zu niedrige Dosen andererseits nicht ausreichend wirksam sind, ist die richtige Dosiswahl oft schwierig.

In der Fachinformation finden sich die folgenden Angaben zur Dosierung bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 60 kg: „1–2 Millionen I. E. alle 8 Stunden. Die maximale Standarddosis beträgt 6 Millionen I. E. (480 mg) innerhalb von 24 Stunden. Begrenzte pharmakokinetische Daten von lebensbedrohlich erkrankten Patienten legen nahe, dass die Gabe einer Aufsättigungsdosis sowie von Dosierungen, die über der Standarddosis liegen, notwendig sein können.“ In dem Zusammenhang wird auf die Fachliteratur hingewiesen, aufgrund der lückenhaften Datenlage wird bei höheren Dosierungen jedoch zur Vorsicht geraten. Die publizierten wissenschaftlichen Arbeiten weisen jedoch häufig auf Unterschiede zwischen den international üblichen Präparaten hin.

**Unterschiede zwischen international üblichen Präparaten**

Bereits 1964 berichteten Barnett und Mitarbeiter, dass durch ein unterschiedliches Ausmaß der Sulfomethylierung die pharmakologischen Eigenschaften des Colistin-Methansulfonats beeinflusst werden.<sup>2</sup> Pharmazeuten aus Australien haben in einer aktuellen Studie mehrere Handelspräparate, die Colistimethat enthalten, hinsichtlich ihres Verhaltens im Säugetierorganismus untersucht.<sup>3</sup> Sie weisen darauf hin, dass allein vom Colistin A theoretisch insgesamt 32 Möglichkeiten der Derivatisierung bestehen – je nach Anzahl und Position der Methansulfonatreste, die das Polykation Colistin zu einem Polyanion werden lassen. Sie untersuchten vier Präparate aus den USA, Großbritannien und Thailand. Während die pharmakokinetischen Parameter für das Prodrug mit allen Präparaten sehr ähnlich waren, zeigten sich deutliche Unterschiede beim freien, wirksamen Colistin: die AUC-Werte betragen etwa 40, 42, 65 und 78 mg x min/l. Obwohl die Daten aus Experimenten mit Ratten stammen, haben sie durchaus Bedeutung für die Interpretation von Therapiestudien aus verschiedenen Regionen der Welt mit unterschiedlichen Zubereitungen des Colistins und weisen darauf hin, dass eine Orientierung an Studien aus anderen Ländern zu Fehlern führen kann.

## Aktiver Transport in der Niere durch Megalin

Obwohl Colistin seit den 1950er Jahren bekannt ist, sind die Kenntnisse über den Mechanismus der Nephrotoxizität gering. Wissenschaftler aus Japan gingen der Frage nach, ob der Endozytose-Rezeptor Megalin, der bei der Pathogenese der Aminoglykosid-induzierten Nephrotoxizität eine bedeutende Rolle spielt, auch für die nierenschädigende Wirkung des Colistins verantwortlich ist (vgl. ZCT 2011; 32:41-44). Sie konnten zeigen, dass Colistin ein Ligand für Megalin ist und dass die Aufnahme in die Zellen der proximalen Nierentubuli bei Ratten ohne Megalin etwa ein Drittel geringer war, als in den Kontrollen. Eine Blockade des Megalins in der Niere könnte die Anreicherung und damit die toxischen Wirkungen des Antibiotikums in der Niere verhindern.<sup>4</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Colistin-Methansulfonat-haltige Arzneimittel werden weltweit zunehmend häufiger eingesetzt. Auch in Deutschland ist es als COLISTIMETHAT-NATRIUM INFECTOPHARM wieder im Handel. Da sich die Präparate mit diesem Wirkstoff in verschiedenen Ländern der Welt offenbar unterscheiden, sind entsprechende Daten hinsichtlich Dosierung sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit nur bedingt übertragbar, wenn andere Zubereitungen eingesetzt werden.

1. KASSAMALI, Z. et al.  
Clin Inf Dis 2013; 57:877-883
2. BARNETT, M. et al.  
Brit J Pharmacol 1964; 23:552-574
3. HE, H. et al.  
J Antimicrob Chemother 2013; 68:231-2317
4. SUZUKI, T. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013;  
57:6319-6324

## Niereninsuffizienz

### Dosierung von Ribavirin bei Hepatitis C-Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Behandlung einer chronischen Hepatitis C erfolgt heute meist mit Ribavirin (COPEGUS u.a.) in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha (PEGASYS u.a.) und gegebenenfalls einem Proteaseinhibitor, wie Boceprevir (VICTRELIS, s. ZCT 2011; 32:44-45) oder Telaprevir (INCIVO, s. ZCT 2011; 32:54-55, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). Nicht selten besteht bei den Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Dosierung des Ribavirins muss dann reduziert werden. Die verfügbaren Empfehlungen beruhen auf Untersuchungen an kleinen Patientengruppen. Angesichts der schlechten Datenlage wurde das pharmakokinetische Verhalten von Ribavirin bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Niereninsuffizienz untersucht: neun Patienten hatten eine moderate (CrCl 30 bis 50 ml/min) und zehn eine schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min). Die Ergebnisse wurden mit den Daten von 12 Nierengesunden und von 13 Patienten mit terminalem Nierenversagen verglichen. Die tägliche Dosierung lag zwischen 800 bis 1200 mg bei den Gesunden und 200 mg beim Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz. Das mittlere Körpergewicht der überwiegend männlichen Teilnehmer lag in allen Gruppen bei etwa 80 bis 86 kg. Allen Patienten wurde jeweils am ersten Tag der ersten und der zwölften Behandlungswoche mehrfach Blut abgenommen, um die Konzentration des Nukleosidanalogons zu bestimmen. Bei einer Verminderung des Hämoglobins um mehr als 3g/dl wurde die Therapie unterbrochen, gegebenenfalls wurde die Anämie mit Erythropoetin behandelt. Eine Anämie war vor allem in den Gruppen mit mittlerer oder schwerer Niereninsuffizienz häufig. Sie trat bei zwei von drei Patienten auf. Bei jedem Dritten in der Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz musste die Behandlung aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden. Die Studie wurde von der Abteilung für Klinische Pharma-

Kreatinin-Clearance	Nierenfunktion	Ribavirin Dosis (mg pro Tag)
> 80 ml/min	keine Insuffizienz	1000 / 1200
30 – 50 ml/min	mittlere Insuffizienz	200 / 400 (täglich abwechselnd)
< 30 ml/min	schwere Insuffizienz	200
Dialyse	terminale Insuffizienz	200

kologie des pharmazeutischen Herstellers Hoffmann-La Roche, New Jersey, initiiert und durchgeführt.

Aufgrund der neuen Daten konnten die Dosierungsempfehlungen modifiziert werden. So werden nun für Patienten mit einem mittleren Grad der Insuffizienz als Tagesdosis 200 mg und 400 mg empfohlen, die abwechselnd von Tag zu Tag genommen werden. Damit wird zwar eine entsprechende Aufmerksamkeit und Kooperation des Patienten vorausgesetzt, aber die Plasmaspiegel liegen dann in einem sehr ähnlichen Bereich wie bei nierengesunden Patienten. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse wurden aufgrund der Ergebnisse aus kleineren Studien Tagesdosen zwischen 133 und 200 mg empfohlen. In der aktuellen Untersuchung wurden mit Dosen von 200 mg Plasmaspiegel erreicht, die etwa 20% unter denen der Nierengesunden lagen. Diese Dosis wird daher allgemein empfohlen. Es sollte bedacht werden, dass Ribavirin ein sehr großes Verteilungsvolumen von >2.000 Liter besitzt, die Substanz hohe intrazelluläre Konzentrationen erreicht, und bei der Dialyse nur der relativ geringe Anteil im Plasma entfernt wird.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Dosierungsempfehlungen für Ribavirin (COPEGUS u.a.) bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden in einer systematischen Studie überprüft und modifiziert. Angesichts der schlechten Verträglichkeit des Arzneimittels ist es von besonderer Bedeutung, dass eine optimale Dosierung gefunden wird. Bei zu hoher Exposition kommt es sehr häufig zu einer Anämie. Bei der Dosierung müssen daher sorgfältig das Körpergewicht und die Nierenfunktion berücksichtigt werden.**

BRENNAN, B.J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:6097-6105

### Kinetik von Caspofungin bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie

Das Echinocandin-Antimykotikum Caspofungin (CANCIDAS) wird seit mehr als

10 Jahren zur Behandlung von systemischen Mykosen angewandt (vgl. ZCT 2002; 23:3-4, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). Es ist unter anderem zugelassen für die empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Candida oder Aspergillus bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie. Die Therapie sollte bei Erwachsenen mit einer Initialdosis von 70 mg am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg pro Tag fortgesetzt werden. Für Patienten mit einem Körpergewicht über 80 kg wird nach einer Initialdosis von 70 mg die Beibehaltung dieser Dosierung empfohlen. Eine Einschränkung der Nierenfunktion erfordert keine Dosisreduktion, detaillierte Informationen über die Kinetik des Stoffes bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie liegen bisher allerdings nicht vor.

In Innsbruck wurde daher das Verhalten der Substanz bei acht Patienten mit veno-venöser Hämodialyse (CVVHD) und sieben Patienten mit veno-venöser Hämofiltration (CVVH) untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen von 13 weiteren schwerkranken Patienten verglichen, bei denen eine Nierenersatztherapie nicht notwendig war (Kontrolle). Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die Pharmakokinetik des Antimykotikums entsprach bei diesen kritisch kranken Patienten weitgehend der Kinetik bei gesunden Probanden. Die Halbwertszeit des Arzneistoffes betrug 11,7 Stunden (CVVH) und 12,4 Stunden (CVVHD) bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie und 9,5 Stunden bei den Kontrollpatienten (Medianwerte). Nach mehrfacher Gabe wurden im *steady state* entsprechende Werte von 12,4 Stunden, 15,2 Stunden und 12,6 Stunden ermittelt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Das Antimykotikum Caspofungin (CANCIDAS) kann offenbar auch bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CVVH oder CVVHD) in der empfohlenen Standarddosierung angewandt werden.**

WEILER, S. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2013;  
57:4053-4057

# Ceftarolin

## 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 zu 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 Antibiotika auch mit einer schwächeren Aktivität von Ceftarolin verbunden ist.

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 jedes zweite ein MRSA – und mehr als 3.000 koagulase-negative 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 koagulase-negativen 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 wa-

Tabelle: 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

ren 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;  
57:3178-3181

## Ceftarolin-induzierte Blutbildveränderungen

Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) wurde in den USA bereits im Jahr 2010 von der FDA zugelassen. Dort gibt es inzwischen auch mehr Erfahrungen über mögliche unerwünschte Wirkungen des MRSA-wirksamen Cephalosporins als in Europa. Zwei Fallberichte wurden aktuell publiziert, beide Patienten wurden ungewöhnlich lange antibiotisch behandelt. Eine 90-jährige Patientin mit Pneumonie und Bakteriämie durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und möglicher vertebraler Osteomyelitis hatte insgesamt 25 Tage Ceftarolin erhalten, als eine Neutropenie festgestellt wurde. Nach Absetzen des Arzneimittels normalisierten sich die Blutwerte innerhalb einer Woche.<sup>1</sup>

Nach 39 Tagen Behandlung mit dreimal täglich 600 mg Ceftarolin wegen einer postoperativen Infektion im Bereich der Wirbelsäule entwickelte ein 46 Jahre alter Mann zunehmend Dyspnoe und trockenen Hus-

ten. Bei stationärer Aufnahme bestand bei dem schwer adipösen Patienten mit einem BMI von 56 kg/m<sup>2</sup> eine Hypoxämie mit Tachykardie und erhöhter Atemfrequenz. Die Zahl der Leukozyten im Blut war auf 12.000/μl erhöht mit einem Anteil von 1.500 eosinophilen Zellen/μl. Die Eosinophilie ließ sich auch in der bronchoalveolären Lavage nachweisen (16% Eosinophile), damit wurde die Diagnose einer eosinophilen Pneumonie gesichert. Nach Absetzen des Cephalosporins und Beginn einer Behandlung mit Methylprednisolon (URBASON u.a.) besserte sich der Zustand des Patienten innerhalb von 24 Stunden.

Blutbildveränderungen werden in der Fachinfo für ZINFORO als gelegentlich auftretende, unerwünschte Wirkungen angegeben. Auf eine eosinophile Pneumonie als mögliche Komplikation wird jedoch nicht explizit hingewiesen. Entsprechende, allergisch bedingte Reaktionen sind auch im Zusammenhang mit anderen Betalaktamantibiotika als seltene Komplikation beschrieben worden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Über eine Patientin mit Neutropenie und einen Fall einer eosinophilen Pneumonie wird in aktuellen Publikationen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ceftarolin (ZINFORO) berichtet. Beide Patienten hatten das Cephalosporin relativ lange erhalten. Wie bei anderen Betalaktamantibiotika muss bei einer Therapie mit Ceftarolin mit Blutbildveränderungen gerechnet werden.**

1. RIMAWI, R.H. et al.  
J Clin Pharm Ther 2013; 38:330-332
2. DESAI, K.R. et al.  
Pharmacotherapy 2013; 33:e166-e169

## Respiratorische Infektionen

### Akute Bronchitis – antiinflammatorische Therapie oder Antibiotika?

Die akute Bronchitis ist normalerweise eine selbst limitierend ablaufende Infektion der großen Atemwege und ist klinisch charakterisiert durch anhaltenden Husten ohne Nachweis einer Pneumonie. Ätiologisch handelt es sich zumeist um eine Virusinfektion, die mit einer Inflammation der bronchialen Mukosa einhergeht. Obwohl mehrere Studien keinen Effekt einer antibiotischen Therapie gezeigt haben, erhalten viele Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild immer noch unnötigerweise Antibiotika verschrieben. Zahlreiche andere Behandlungsansätze zur Kontrolle des akuten Hustens wie Expektoranzien, hustenstillende Medikamente, Antihistaminika, pflanzliche Medikamente und Beta-2-Agonisten werden dabei ohne größeren Erfolg eingesetzt.

In einer erneuten prospektiven randomisierten Studie in neun primären Gesundheitszentren in Spanien wurde untersucht, inwieweit eine antiinflammatorische Therapie gegenüber einer antibiotischen Behandlung und einer Placebogabe bei akuter Bronchitis zu bewerten sei. Insgesamt 416 Patienten im Lebensalter zwischen 18 und 70 Jahren mit den typischen Symptomen einer akuten Bronchitis – im Vordergrund Husten – sowie mukopurulentem Sputum und mindestens einem weiteren Symptom, wie Luftnot, bronchiales Giemen, Brustschmerzen bzw. Brustdruck, wurden in die Studie eingeschlossen. 136 Patienten erhielten Ibuprofen (diverse Handelsnamen) in einer Dosierung von 600 mg dreimal täglich über zehn Tage. 137 Patienten wurden mit 625 mg Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) dreimal täglich behandelt und einer weiteren Gruppe wurde dreimal täglich eine Placebotablette ebenfalls über zehn Tage verabreicht. Jeder Patient erhielt ein Tagebuch mit der Aufforderung, die Hustenhäufigkeit (möglichst) genau zu notieren. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der Tage mit häufigem Husten, d.h. mehr als ein Hustenanfall tagsüber oder/und in der Nacht. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 45 Jahren und 44% waren Männer. Knapp 40% der Patienten rauchten und die mittlere Dauer vor Therapie-Beginn der akuten Bronchitis betrug vier Tage. Weniger als 10% der Patienten hatten Temperaturen über 38 °C. Bei den Ergebnissen zeigte sich, dass unter Ibuprofen die Anzahl der Tage mit häufigem Husten mit im Mittel neun Tagen etwas

kürzer war als in der Antibiotika-Gruppe mit 11 Tagen und der Placebo-Gruppe ebenfalls mit 11 Tagen. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsformen berechnet werden. Die Unverträglichkeitsreaktionen betrafen überwiegend den Gastrointestinaltrakt. Im Vergleich waren die Patienten unter Coamoxiclav mit 12% Unverträglichkeitsreaktionen deutlich mehr betroffen als die Patienten in der Ibuprofen-Gruppe mit 5% und in der Placebo-Gruppe mit 3%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz einiger methodischer Einschränkungen dieser Studie (einfache Verblindung; nicht alle Patienten erhielten ein radiologisches Thoraxbild) konnte bei der akuten Bronchitis weder mit einem antiinflammatorischen Medikament (IBUPROFEN, diverse Handelsnamen) noch mit einem Antibiotikum (COAMOXICLAV, AUGMENTAN u. a.) gegenüber Placebo eine Abkürzung des dominierenden Symptoms (Husten) erreicht werden. Weder antiinflammatorische Substanzen noch Antibiotika sind bei der akuten Bronchitis sinnvoll.**

LLOR, C. et al.  
Brit Med J 2013; 347: f 5762

### Inhalative Kortikosteroide und Pneumonie-Rezidive

Rezidivierende Pneumonien sind bei älteren Patienten nicht selten und bedeuten einen beträchtlichen Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf. Ursächlich werden neben einem hohen Lebensalter, vorangegangene Pneumonien, chronische Lungenerkrankungen, wie Asthma und chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), sowie ein schlechter funktioneller Status beobachtet. Vermehrte Aufmerksamkeit hat in den letzten Jahren auch die Verordnung bestimmter Medikamente, wie Protonenpumpenhemmer, antipsychotisch wirkende Substanzen und auch inhalative Kortikosteroide als potentielle Risikofaktoren erfahren. Mehrere Metaanalysen bezüglich eines erhöhten Risikos von Pneumonien unter einer inhalativen Glukokortikoid-Therapie kamen in der Vergangenheit zu widersprüchlichen Ergebnissen.

In einer prospektiven Studie in Edmonton (Kanada) wurden insgesamt 6.874 Patienten im Lebensalter über 17 Jahre mit einer gesicherten Pneumonie in den Jahren 2000 bis 2002 eingeschlossen. Letztlich wurden als Studienpopulation 2.900 Patienten im Lebensalter über 65 Jahre, die ihre initiale Pneumonie-Behandlung im Krankenhaus

überlebten, in der Studie ausgewertet. Diese Patienten wurden über fünf Jahre bis zum 31. März 2006 überwacht und hinsichtlich eines erneuten Pneumonie-Rezidivs kontrolliert. In der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit wurden insgesamt 653 Pneumonie-Rezidive erfasst, die zu 6.244 Kontrollpatienten gematcht wurden. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv der Pneumonie betrug 1,4 Jahre; das mittlere Lebensalter in beiden Patientengruppen betrug 79 Jahre, 52% waren Männer, 38% litten an einer COPD und 12% an einem Asthma bronchiale. Unter den 653 Patienten mit einem Pneumonie-Rezidiv benutzten 19% ein inhalatives Glukokortikoid im Vergleich zu 12% der 6.244 Kontrollpatienten. Insgesamt entwickelten 123 von 870 Patienten (14%), die Steroide inhalierten, ein Pneumonie-Rezidiv im Vergleich zu 395 Patienten (9%), die niemals ein inhalatives Steroid benutzt hatten. Bei Patienten mit einem Pneumonie-Rezidiv und einem anamnestisch angegebenen früheren Gebrauch von inhalativen Glukokortikoiden ergab sich kein Unterschied zu Patienten, die niemals derartige Dosieraerosole eingesetzt hatten (jeweils 9% in beiden Gruppen).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser prospektiven sorgfältigen Nachbeobachtungsstudie über fünf Jahre nach abgelaufener Pneumonie bei über 70-jährigen Patienten konnte gezeigt werden, dass der Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden zu einem 90%-igen relativen Anstieg hinsichtlich der Entwicklung eines Pneumonie-Rezidivs führte. Diese Ergebnisse sollten bei der Entscheidung über die Verschreibung eines inhalativen Kortikosteroids bei älteren Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung vermehrt berücksichtigt werden.**

EURICH, D. T. et al.  
Clin Infect Dis 2013; 57: 1138-1144

### Statine in der Therapie der Beatmungspneumonie?

Neben dem Haupteffekt der Statine in Form der Senkung des Cholesterins verfügen diese Substanzen auch über antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen. In zahlreichen klinischen Studien wurden diese pleiotropen Eigenschaften auch hinsichtlich einer positiven Auswirkung bei Infektionen untersucht, allerdings vorwiegend nur in Beobachtungsstudien. Zwei Metaanalysen mit Einschluss von mehr als 20 Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirkung von Statinen auf den Ausgang von septischen Infektionen. In einer umfangreichen prospektiven, placebokontrollierten Dop-



pelblindstudie in 26 Intensivstationen in Frankreich wurde bei dem Krankheitsbild der Beatmungspneumonie erneut der Frage nachgegangen, wie weit eine Statin-Therapie parallel zur Antibiotikabehandlung die Letalität beeinflussen kann. Die Studie lief von Januar 2010 bis zum März 2013 und primär war geplant, 1.002 Patienten in die Studie aufzunehmen. Die Patienten erhielten mit dem Beginn der Antibiotika-Therapie 60 mg Simvastatin (diverse Handelsnamen) täglich im Vergleich zu einer Gruppe, die ebenfalls antibiotisch behandelt wurde und zusätzlich ein Placebo verabreicht bekam.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Letalität zum Tag 28; sekundäre Endpunkte waren Letalität zum Tag 14, auf der Intensivstation und im Krankenhaus, wie auch die Dauer der Beatmung und der SOFA-Score an den Tagen 3, 7 und 14. Die Studie musste nach Einschluss von 300 Patienten anlässlich der ersten Interimsanalyse beendet werden, nachdem sich ein eindeutiger Trend zuungunsten der Statin-Therapie ergeben hatte. Das mittlere Lebensalter der letztlich auswertbaren 284 Patienten betrug 59 Jahre, 25% waren Frauen, der SAPS II-Score zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation betrug 47 und die Mehrzahl der Patienten wurden wegen respiratorischem Versagen und neurologischen Grunderkrankungen intensivmedizinisch behandelt. Der mittlere CPIS-Score (Definition der nosokomialen Pneumonie) betrug 7,0 zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der Beatmungspneumonie. Die 28-Tage-Letalität in der Simvastatin-Gruppe war mit 21,2% signifikant höher im Vergleich zu 15,2% in der Placebo-Gruppe. Ein höheres Lebensalter, eine schwere lebensbegrenzende Basiserkrankung und ein hoher SOFA-Score waren signifikant assoziiert mit der Letalität zum Tag 28. Bei den sekundären Bewertungsparametern wie Letalität zum Tag 14, auf der Intensivstation oder im Krankenhaus sowie bezüglich der Dauer der Beatmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer prospektiven, placebokontrollierten Studie in 26 französischen Intensivstationen war die zusätzliche Gabe von Simvastatin (diverse Handelsnamen, Dosierung 60 mg täglich) zur antibiotischen Behandlung der Beatmungspneumonie nicht wirksamer als Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes der Letalität zum Tag 28. Diese Ergebnisse unterstützen nicht die Gabe von Statinen in der Behandlung der beatmungsassoziierten Pneumonien auf Intensivstationen.

PAPAZIAN, L. et al  
JAMA 2013; 310: 1692-1700

## Therapie der Wahl

### Schwere Malaria: Austauschtransfusionen sinnvoll?

Seit 1974, dem Jahr der Erstbeschreibung, werden Austauschtransfusionen bei der schweren Malaria therapeutisch eingesetzt. Theoretisch gibt es durchaus Gründe, die zirkulierenden infizierten roten Blutzellen und deren toxische Produkte zu eliminieren und so möglicherweise die Letalität dieser schweren Infektion zu senken. In der Tat ist es einer der wesentlichen Behandlungsansätze, die Parasitämie so schnell wie möglich zu beseitigen, und mittels Austauschtransfusionen ist dies schneller möglich als mit der Gabe von Antimalaria-Substanzen. In den Vereinigten Staaten hat die Zentrale Gesundheitsbehörde (Centers for Disease Control, CDC) empfohlen, dass die Austauschtransfusionen zusammen mit intravenösem Chinin (diverse Handelsnamen) und zusätzlich in Kombination mit Doxycyclin (VIBRAMYCIN u. a.), Tetrazyklin (diverse Handelsnamen) oder Clindamycin (SOBELIN u. a.) bei Patienten mit einer Parasitämie  $\geq 10\%$  eingesetzt werden können. Diese Empfehlung wurde in der vorliegenden Analyse der CDC kritisch überprüft.

Die Autoren identifizierten im Zeitraum zwischen 1985 bis 2010 insgesamt 1317 Patienten mit einer schweren Malaria, von denen bei 817 ein Überleben bekannt war. Von diesen 817 Patienten erhielten 106 Austauschtransfusionen. Die Autoren verglichen 101 dieser Patienten mit 314 Patienten, die keine Austauschtransfusion erhalten hatten. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 37 Jahre, mehr als 55% waren Frauen, nur 17% hatten Medikamente zur Malaria-Prophylaxe eingenommen und zwei Drittel der Patienten litten an einer zerebralen Malaria sowie 42% an einer Niereninsuffizienz. Unterschiede in den Patientencharakteristika bestanden zwischen den beiden analysierten Gruppen nicht. Hinsichtlich der Letalität zeigten sich mit 17,8% für die Patienten mit einer Austauschtransfusion versus 15,9% für die Gruppe ohne Austauschtransfusion keine statistisch signifikanten Unterschiede. In einer zusätzlichen Literaturanalyse von 87 Publikationen mit 12 Vergleichsstudien konnte ebenfalls, bei allerdings nicht optimaler Datenlage, kein positiver Effekt der Austauschtransfusion bei der schweren Malaria belegt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die aktuellen Daten unterstützen nicht mehr die Empfehlung der Austauschtransfusion bei der schweren Malaria. Der zukünftige intensivere Einsatz von Artemisinin-basierten Arzneimitteln (z. B. RIAMET)

dürfte wegen der hohen Wirksamkeit dieser Pharmaka die Indikation für Austauschtransfusionen bei der schweren Malaria zusätzlich vermindern.

TAN, K.R. et al  
Clin Infect Dis 2013; 57:923-928

### Penicillin-Prophylaxe des rezidivierenden Erysipels

Durch Streptokokken ausgelöste Erysipelle der unteren Extremitäten sind eine häufige Infektion der Haut und des subkutanen Gewebes. Derartige Infektionen neigen wegen der Schädigung des lymphatischen Systems zu Rezidiven, so dass in zahlreichen Leitlinien eine antibiotische Prophylaxe empfohlen wird. Diese Empfehlungen beruhen allerdings nur auf drei kleinen Studien, so dass sie durchaus umstritten sind. In einer Doppelblindstudie in 28 Krankenhäusern in England und in Irland wurde daher der Stellenwert einer antibiotischen Prophylaxe bei rezidivierenden Erysipelen bei insgesamt 274 Patienten erneut untersucht. Im Zeitraum vom Juli 2006 bis zum Januar 2010 erhielten 136 Patienten täglich zweimal 250 mg Penicillin V (diverse Handelsnamen) über insgesamt ein Jahr und 138 Patienten wurden der Placebo-Gruppe zugeteilt. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 58 Jahre, 60% waren Frauen und die mittlere Anzahl der Erysipel-Rezidive vor Beginn der Studie lag bei 3,7 bzw. 3,8. Die Compliance der Patienten wurde mittels telefonischer Kontrolle überprüft; letztlich nahmen 214 Patienten (78%) mindestens 75% der Studienmedikamente ein.

Während der Prophylaxe-Phase im ersten Jahr entwickelten 22% der Patienten unter einer Penicillin-Medikation ein Rezidiv im Vergleich zu 37% der Placebo-Patienten, ( $p < 0,01$ ). Der mediane Zeitraum bis zum ersten Rezidiv eines Erysipels betrug 626 Tage in der Penicillin-Gruppe und 532 Tage in der Placebo-Gruppe. Während der Prophylaxe-Phase hatten die Teilnehmer in der Penicillin-Gruppe ein um 45% vermindertes Risiko, ein Rezidiv ihres Erysipels zu entwickeln; hieraus ließ sich ableiten, dass fünf Patienten mit einem Antibiotikum behandelt werden müssen, um ein Rezidiv zu vermeiden. Sämtliche Patienten wurden über drei Jahre beobachtet und es stellte sich heraus, dass nach der einjährigen Interventionsphase keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit eines ersten Rezidivs nachzuweisen waren (27% in beiden Gruppen). Hinsichtlich der Unverträglichkeitsreaktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im ersten Jahr der Studie mit 37

Reaktionen in der Penicillin-Gruppe und 48 in der Placebo-Gruppe. Acht Teilnehmer an der Studie verstarben im Studienzeitraum, wobei in keinem Fall ein Zusammenhang zur Studienmedikation beobachtet wurde.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Studie bei Patienten mit mindestens zwei Rezidiven eines Erysipels in den letzten drei Jahren konnte gezeigt werden, dass unter einer niedrig dosierten antibiotischen Prophylaxe mit zweimal 250 mg Penicillin V (diverse Handelsnamen) oral täglich eine signifikante Senkung der Rezidivrate während des Zeitraums der Antibiotika-Einnahme registriert werden konnte. Die Verträglichkeit des Penicillins in dieser niedrigen Dosierung war gut; unklar bleibt, ob eine derartige Prophylaxe über einen längeren Zeitraum ausgedehnt werden sollte.

THOMAS, K. S. et al.  
N Engl J Med 2013; 368:1695-1703

## Fidaxomicin

### Überempfindlichkeitsreaktionen auf Fidaxomicin

Fidaxomicin (DIFICLIR) stellt eine neue Alternative zu Vancomycin (VANCOMYCIN ENTEROCAPS u.a.) und anderen Arzneimitteln dar, die bei einer C. difficile-assoziierten Diarrhö indiziert sind (vgl. ZCT 2012; 33:43-44; www.zct-berlin.de). Die chemische Struktur des Antibiotikums weist Ähnlichkeiten mit den Makroliden auf, es besitzt jedoch einen 18-gliedrigen Laktoring als Grundstruktur, während die meisten Makrolide einen 14-gliedrigen Ring haben. Auch im Wirkungsmechanismus bestehen Unterschiede zu den Makroliden. Von Mitarbeitern der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA werden in einer aktuellen Publikation 12 Fälle von Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Fidaxomicin mitgeteilt.<sup>1</sup> Dies ist zunächst überraschend, da das Antibiotikum kaum resorbiert wird und seine Wirkung auf den lokal im Darm erreichbaren Konzentrationen beruht. Während der klinischen Prüfung waren keine Fälle von allergischen Reaktionen auf den Wirkstoff bekannt geworden. Die Überempfindlichkeit äußerte sich bei sechs Patienten mit Schwellungen im Bereich von Gesicht, Hals und Zunge. Ein Patient klagte über Brennen im Hals, die anderen hatten mehr oder weniger ausgeprägte Hautausschläge. Zwei der zwölf Patienten entwickelten die Symptomatik auch nach einer wiederholten Einnahme des Medikaments. Bei drei Patienten war eine Allergie gegen Makrolid-Antibiotika

bekannt. In der Fachinfo des Präparates wird mit folgendem Satz auf die Möglichkeit allergischer Reaktionen hingewiesen: „Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet“.<sup>2</sup> Aufgrund der Datenlage sollte eine bekannte Allergie gegen Makrolide bei der Verordnung von Fidaxomicin in der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Fidaxomicin (DIFICLIR) kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen, obwohl

nur sehr geringe Mengen systemisch verfügbar sind. Da bei drei von zwölf der bisher bekannten Fälle eine Makrolid-Allergie bekannt war, sollte die Möglichkeit allergischer Reaktionen vor allem bei Patienten mit bekannter Makrolid-Allergie berücksichtigt werden.

1. IARIKOV, D.E. et al.  
Clin Inf Dis (online, 21.11.2013)
2. Fachinfo DIFICLIR, 07/2013  
www.fachinfo.de

## 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 Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise 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 ZCT-Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 33,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 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!