

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2014 - 35. Jahrg.

Übersicht

Therapie von Gelenkprothesen-Infektionen

In den westlichen Industrieländern steigt die Anzahl der prothetischen Operationen im Hüft-, Knie- und Wirbelsäulenbereich parallel zur Alterung der Bevölkerung deutlich an. Infektionen am prothetischen Material bedeuten eine ernsthafte Komplikation und treten bei etwa 0,8 bis 1,9% der Knieprothesen und in etwa 0,3 bis 1,7% der Hüftprothesen auf. Über Risikofaktoren, Pathogenese und notwendiger Diagnostik wurde in dieser Zeitschrift im Jahr 2009 ausführlich berichtet (ZCT 2009; 30:41-44; www.zct-berlin.de). Da die antibiotische Therapie dieser Infektionen schwierig und langwierig ist, sollen auf der Basis einer neuen nordamerikanischen Leitlinie und weiterer aktueller Literatur im Folgenden insbesondere die oralen antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt werden, die heute als effektiv und kostengünstig empfohlen werden^{1,2}.

Ätiologisch sind die führenden Erreger in 65% grampositive Kokken (Koagulase-negative Staphylokokken, *S. aureus*, MRSA, *Streptococcus* Spezies, *Enterococcus* Spezies), in etwa 6% aerobe gramnegative Erreger, wie *Pseudomonas aeruginosa* und/oder *Enterobacteriaceae*, und in etwa 4% anaerobe Erreger, wie *Propionibacterium* Spezies und *Peptostreptococcus* Spezies; in etwa 20% besteht eine polymikrobielle Ätiologie. In etwa 7% bleiben bakteriologische Kulturen negativ, zumeist bei Patienten mit vorangegangener antibiotischer Therapie.

Antibiotikaauswahl

Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums und die Dauer der Therapie orientieren sich an der Infektionslokalisation sowie der individuellen Prothesensituation (Entfernung oder Neuanlage der Prothese, Erhalt der Prothese). Weitere Faktoren für die optimale Auswahl sind die Erregerempfindlichkeit, die Penetrationseigenschaften der Substanz in den Knochen und das Gelenk, pharmakokinetische Parameter sowie Biover-

Inhalt

2/2014

Übersicht	
– Therapie von Gelenkprothesen-Infektionen	Seite 11-14
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (62)	
– <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Seite 13
Neueinführung	
– Sofosbuvir	Seite 14-15
– Behandlung der Hepatitis C	Seite 16
Morbus Whipple	
– Antibiotische Therapie	Seite 16-17
Intensivmedizin	
– Blutungsprophylaxe und infektiologische Komplikationen	Seite 17
– Colistin – hohe Initialdosis	Seite 17-18
– Cefepim – hohe Dosis bei gramnegativen Erregern	Seite 18
Resistenz	
– Linezolid – kaum Resistenzen	Seite 18
Harnwegsinfektionen	
– Welche Prophylaxe bei Harnwegsinfektionen	Seite 18-19
– Komplizierte Harnwegsinfektionen – optimierte Therapie	Seite 19
Mykosen	
– Vermehrte <i>Aspergillus</i> -Infektionen bei Pentraxin-Veränderungen	Seite 19
CMV-Infektionen	
– Valganciclovir bei Niereninsuffizienz	Seite 19-20
Aktuelle Meldung	
– Konjugierte Pneumokokkenvakzine reduziert Pneumokokken-Pneumonie	Seite 20

füßbarkeit und Kosten. Besonders berücksichtigt werden muss, dass Infektionen an prothetischen Materialien vermehrt durch langsam wachsende Erreger und/oder schlecht erreichbare Keime in Biofilmen verursacht werden, gegen die viele Antibiotika nur eine verminderte Effektivität aufweisen. Es ist deshalb von Bedeutung, dass bei prothetischen Staphylokokken-Infektionen das Antibiotikum wirksam sein sollte gegenüber oberflächenadhärenten, langsam

wachsenden und biofilmassoziierten Keimen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die üblichen Standardtests für die Antibiotikaempfindlichkeit nur Wirksamkeitsdaten von frei wachsenden Bakterien in der logarithmischen Wachstumsphase ergeben; diese Ergebnisse sind nicht repräsentativ für die zuvor angesprochenen, notwendigen besonderen antibiotischen Eigenschaften und können nur verwertet werden bei einem negativen Nachweis der in vitro-Aktivität.

Dauer der Antibiotika-Therapie

Üblicherweise wird mit einer kurzzeitigen intravenösen Behandlung begonnen, um die Bakterienzahl schnell zu reduzieren und damit das Risiko einer Resistenzentwicklung gegenüber dem nachfolgenden oralen Antibiotikum zu vermindern. Die intravenöse Therapie wird zumeist über zwei bis maximal vier Wochen verabreicht, gefolgt von einer längerfristigen oralen Behandlung. In einer Studie konnten bei der Therapie von Infektionen der Hüftprothese günstige Ergebnisse mit einer Umstellung von intravenöser Behandlung auf orale Gabe nach zwei Wochen beobachtet werden³. Die optimale Dauer der antibiotischen Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen, einschließlich Protheseninfektionen, ist bisher nicht bekannt, da hierzu keine prospektiven randomisierten Studien existieren. Die empfohlene Behandlungsdauer mit oralen Antibiotika nach einem Prothesenaustausch oder einem Prothesenerhalt wird mit drei Monaten für die Hüftprothese und mit sechs Monaten für die Knieprothese angegeben¹. Eine langdauernde orale suppressive Antibiotika-Gabe kann in ausgesuchten Fällen notwendig werden, insbesondere bei Protheseninfektionen durch gramnegative Erreger und bei der Unmöglichkeit zu einem Prothesenaustausch. Bei Wirbelsäulenimplantaten werden ebenfalls mindestens sechsmonatige Antibiotika-Gaben empfohlen⁴.

Antibiotika

Rifampicin (EREMFAT u. a.) verfügt über eine exzellente Bioverfügbarkeit (70–90%) und eine hohe Aktivität gegen Staphylokokken. Diese Substanz penetriert in Biofilme und behält in diesem Material seine antibakterielle Aktivität. Weiterhin kann Rifampicin adhärenz und stationäre Staphylokokken eradizieren, wobei allerdings die MHK-Werte 10- bis 100-fach höher liegen als dies für Erreger in der proliferativen Phase der Fall ist. Die Wirksamkeit von Rifampicin ist in Tierexperimenten mit Staphylokokken-bedingten Knochen- und Gelenkinfektionen nachgewiesen worden (einschließlich Protheseninfektionen) und ist wesentlich höher als die von Fusidinsäure (FUCIDINE; in Deutschland nicht im Handel) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) gegen MRSA-Stämme in Biofilmen bei experimentellen Protheseninfektionen. Das Problem bei einer Monotherapie mit Rifampicin ist die schnelle Entwicklung einer Resistenz (10⁻⁸), die bei antibiotischen Kombinationen, z. B. mit Fusidinsäure wesentlich seltener beobachtet wurde (10⁻¹¹).

Fluorchinolone, insbesondere Levofloxacin (TAVANIC u. a.) und Moxifloxacin (AVALOX), verfügen über eine Aktivität

Tabelle: Intravenöse und/oder orale Therapie der häufigsten Erreger von Gelenkprothesen-Infektionen ¹			
	Empfohlene Therapie	Alternative Therapie	Kommentare
Staphylokokken (Oxacillin-empfindlich)	Oxacillin bzw. Flucloxacillin 1,5-2,0 g i.v./4-6 h oder Cefazolin 1-2 g i.v./8 h	Vancomycin i.v. 15 mg/kg/ 12 h oder Daptomycin i.v. 6 mg/kg/24 h oder Linezolid 600 mg oral/i.v./12 h	Rifampicin i.v./oral 300-450 mg/12 h als Kombinationstherapie
Staphylokokken (MRSA)	Vancomycin i.v. 15 mg/kg/12 h	Daptomycin i.v. 6 mg/kg/24 h oder Linezolid 600 mg oral/i.v./12 h	Rifampicin (wie oben)
Enterokokken (Penicillin-sensibel)	Penicillin G 20-24 Mill E i.v./24 h jeweils als kontinuierliche Infusion oder aufgeteilt in sechs Einzeldosen, alternativ Ampicillin 12 g i.v./24 h	Vancomycin i.v. 15 mg/kg/12 h oder Daptomycin i.v. 6 mg/kg/24 h oder Linezolid 600 mg oral/i.v./12 h	Optional Aminoglykosid für 4-6 Wochen, Vancomycin nur bei Penicillin-Allergie
Enterokokken (Penicillin-resistent)	Vancomycin i.v. 15 mg/kg/12 h	Linezolid 600 mg oral/i.v./12 h oder Daptomycin i.v. 6 mg/kg/24 h	Optional Aminoglykosid für 4-6 Wochen

gegen Staphylokokken in vitro; sie sind jedoch weniger aktiv als Rifampicin gegen adhärenz Staphylokokken, insbesondere in Biofilmen. In Tierexperimenten wurden keine Fluorchinolone-resistenten Mutanten unter einer Monotherapie mit Levofloxacin oder Moxifloxacin nachgewiesen. Da bei Protheseninfektionen eine schnellere Resistenzentwicklung unter einer Fluorchinolone-Monotherapie befürchtet wird, sollte möglichst eine Kombinationsbehandlung erfolgen.

Fusidinsäure verfügt über eine gute Aktivität gegenüber Staphylokokken, einschließlich MRSA, und eine günstige Penetration in infiziertes Knochen- und Gelenkgewebe. Auch in Staphylokokken-kolonisierten Biofilmen ist diese Substanz aktiv. Allerdings entstehen unter einer Monotherapie relativ schnell resistente Mutanten (10⁻⁶ bis 10⁻⁸). Diese Resistenzentwicklung wird unter einer Kombinationstherapie deutlich seltener gesehen (≤ 1%), weshalb auch dieses Antibiotikum nicht in Monotherapie verabreicht werden sollte.

Linezolid (ZYVOXID) ist aktiv gegen ein weites Spektrum von grampositiven Erregern. Die Konzentration dieser Substanz in Knochen- und Gelenkflüssigkeit ist ausreichend und liegt bei den üblichen Dosierungen deutlich über den mittleren MHK₉₀-Werten von Staphylokokken⁵. Die klinischen Ergebnisse von Linezolid-Behandlungen von Knochen- und Gelenkinfektionen bewegen sich zwischen 55% und 100%².

Clindamycin (SOBELIN u. a.) ist bei Kindern wegen seiner relativ günstigen Knochenpenetration und günstigen oralen Bioverfügbarkeit häufig eingesetzt worden, jedoch weniger bei Erwachsenen. Es werden zunehmend Staphylokokken-Resistenzen

beschrieben; insbesondere sollte die Substanz nicht bei nachgewiesener Erythromycin-Resistenz eingesetzt werden.

Betalaktamantibiotika, wie Anti-Staphylokokken-Penicilline oder Cephalosporine der ersten und zweiten Generation, verfügen zwar über eine gute Staphylokokken-Aktivität, jedoch sind sie nicht wirksam in Biofilmen. Die oralen Präparate aus dieser Gruppe zeigen häufig nur eine mäßige Bioverfügbarkeit, so dass die resultierenden Knochen- und Gelenkkonzentrationen unzureichend sind. Im Gegensatz zum Einsatz dieser Substanzen bei Kindern existieren nur wenig überzeugende Studien bei Erwachsenen. Generell werden diese Betalaktaminderivate deshalb nicht zur oralen Langzeittherapie nach parenteraler Anfangsbehandlung empfohlen, wovon allerdings die neue nordamerikanische Leitlinie zur Therapie der Protheseninfektionen abweicht¹.

Weitere Substanzen mit Aktivität gegen Staphylokokken, wie Cotrimoxazol (zahlreiche Handelsnamen), Tetracycline, Makrolide, Streptogramine und Fosfomycin (INFECTOFOS) können in Einzelfällen aus Resistenz- und/oder Verträglichkeitsgründen eingesetzt werden, jedoch ist die Datenlage zu diesen Substanzen sehr begrenzt.

Mono- versus Kombinationstherapie

Die Frage, ob eine Monotherapie gegenüber einer Kombinationstherapie mit Antibiotika bei der Protheseninfektion unterlegen ist, wurde bisher nicht in kontrollierten Studien beantwortet. Tierexperimentelle Ergebnisse und retrospektive sowie Kohortenstudien weisen aber darauf hin, dass zumindestens bei Staphylokokken-bedingten Protheseninfektionen die Kombinationen mit Rifampicin zu signifikant besseren Ergebnissen führen.⁶ Die Vorteile einer Kombinations-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (62)

Staphylococcus lugdunensis

Taxonomie, Morphologie und Kultur

S. lugdunensis [Lugdunum (lat.) = Lyon] zählt taxonomisch zur Gattung *Staphylococcus*, Familie *Staphylococcaceae* und wird in die Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken eingeordnet¹. Allerdings kann die Spezies im Labor mit *Staphylococcus aureus* verwechselt werden, da sich die Koloniemorphologien ähneln und eine membrangebundene Koagulase („clumping factor“) gebildet wird, die zu falsch positivem Testausfall bei Latex-Agglutinationstesten führen kann. Eine Anzucht der Bakterien ist mit den gebräuchlichen Medien im mikrobiologischen Labor möglich. Mikroskopisch erscheinen die Bakterienzellen als grampositiv und sind paarweise, in kurzen Ketten oder auch in Haufenform gelagert.

Vorkommen, Krankheitsbilder

S. lugdunensis ist ein natürlicher Bestandteil der menschlichen Hautflora, Vorkommen vor allem in der Perinealregion. Mögliche Virulenzfaktoren sind der Besitz eines Autolysins², welches den Aufbau eines Biofilms zusammen mit einem weiteren Virulenzfaktor (*icaA*) fördert³. Von Bedeutung ist auch die Fähigkeit zur Bildung von Hämolytinen bzw. der Produktion von Proteasen, was über das *agr* (accessory gene regulator)-System gesteuert wird. Wie auch andere Koagulase-negative Staphylokokken kann diese Spezies Ursache von Infektionen sein, wobei diese sehr viel schwerer, ähnlich wie bei *S. aureus* verlaufen können⁴. Krankheitsbilder sind Osteomyelitis, septische Arthritis, Infektionen bei Gelenkprothesen, Spondylodiscitis, Zellulitis, Harnwegsinfektionen, Peritonitis z.B. bei Peritonealdialyse, Weichgewebsinfektionen einschließlich Fasciitis, Infektionen des ZNS wie Meningitis oder Shunt-Infektionen, Katheter-assoziierte Infektionen, Endometritis sowie septischer Schock^{5,6,7,8}. Von besonderer Bedeutung sind infektiöse Endokarditiden an nativen oder prothetischen Herzklappen. Betroffen sind überwiegend Mitralklappen (ca. 50%) bzw. Aortenklappen (ca. 26%), beide Klappen in 17% der Fälle^{9,10}. In der Echokardiographie sind große Vegetationen sichtbar, die Klappenstrukturen ähneln jenen, welche durch *S. aureus* verursacht werden¹¹. Intrakardiale Infektionen von Schrittmacherkabeln sind ebenfalls beschrieben worden¹².

Die Mehrzahl der Infektionen (> 65%) wird außerhalb des Krankenhauses erworben. Die Erreger können beispielsweise nach zahnärztlichen Eingriffen¹³ oder über Läsionen der Perinealregion

eindringen¹⁴, wobei die Eintrittspforten vielfach jedoch unerkannt bleiben. Meist leiden die Patienten unter Komorbiditäten. Die Gesamtletalität bei einer Endokarditis durch *S. lugdunensis* liegt bei ca. 35%, Risikofaktoren sind Alter über 50 Jahre sowie eine antibiotische Therapie ohne chirurgische Intervention¹⁵. Patienten mit Bakteriämie haben eine Letalität von etwa 21%⁷.

Diagnostik

Eine Anzucht der Erreger aus klinischem Material wie Wundabstrich, Gewebe, Liquor oder Blut ist meist ohne Probleme möglich. Wesentlich ist allerdings die sorgfältige Diagnostik im Labor, um *S. lugdunensis* wegen einer fehlenden Koagulase nicht als Begleitflora ohne weitere Identifikation einzuordnen und um das Isolat nicht mit *S. aureus* zu verwechseln, weil der clumping-Faktor positiv ist.

Therapie und Meldepflicht

Die Mehrzahl der Stämme ist gegen penicillinasefeste β -Laktamantibiotika empfindlich, so dass Flucloxacillin (FLUCLOXSTRAGEN u. a.) oder Cefazolin (CEFAZOLIN SAAR u. a.) wirksam sind. Allerdings werden inzwischen auch Oxacillin-resistente Stämme (bis 20%) isoliert, die überwiegend dem SCCmec Typ V entsprechen^{16,7}. Denkbare therapeutische Alternativen bestehen bei diesen Stämmen in der Gabe von Daptomycin (CUBICIN)¹⁷ bzw. von Linezolid (ZYVOXID)¹⁸.

Allerdings ist zumindest bei einer Endokarditis die alleinige antimikrobielle Therapie nicht ausreichend, die frühe chirurgische Intervention scheint dringend geboten zu sein¹⁹. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung bedeutsam, dass subinhibitorische Konzentrationen von Nafcillin (Oxacillin-Äquivalent) die Formation eines Biofilms fördern, während Tetracycline und Linezolid dies unterdrücken. Interessanterweise wirkt Vancomycin (VANCO-RATIOPHARM u. a.) bei über 90% der Stämme nicht bakterizid, was auf eine möglicherweise klinisch relevante Vancomycin-Toleranz hinweist²⁰.

Eine Meldepflicht besteht nicht.

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

therapie liegen in der Vermeidung einer schnellen Resistenzentwicklung gegenüber Rifampicin und zusätzlich einer besseren Wirkung auf langsam wachsende und adhärenz-fähige Bakterien in Biofilmen. Zumeist wurde Rifampicin kombiniert mit einem Fluorchinolon, wobei die entsprechende kontrollierte Studie mit einem Vergleich der Kombination aus Rifampicin plus Ciprofloxacin mit einer Ciprofloxacin-Monotherapie bei Patienten mit Hüftgelenkprothesen ein eindeutig positives Ergebnis zugunsten der Kombinationsbehandlung ergab⁷. Auch Rifampicin-Kombinationen mit neueren Fluorchinolonen, insbesondere Levofloxacin und Moxifloxacin, haben zu günstigen Therapieergebnissen geführt.

Andere Kombinationspartner mit Rifam-

picin, wie Fusidinsäure, Linezolid, Cotrimoxazol, Clindamycin werden nur in Sonderfällen bei Nachweis von Resistenzen und/oder Verträglichkeitsproblemen empfohlen.

Therapeutische Empfehlungen

Patienten mit operativem Débridement und Erhalt der infizierten Prothese nach einer Staphylokokken-Infektion sollten zwei bis sechs Wochen eine gezielte intravenöse antibiotische Therapie erhalten (siehe Tabelle) in Kombination mit Rifampicin in einer Dosis von 300 bis 450 mg zweimal täglich oral, gefolgt von einer oralen Kombinationstherapie, zumeist einem Fluorchinolon über einen Zeitraum von drei Monaten bei Hüftgelenkprothesen und sechs Monaten

bei Kniegelenkprothesen. Infektionen von Ellbogen-, Schulter- oder Fußgelenkprothesen sollten in gleicher Weise wie Infektionen der Hüftgelenkprothese behandelt werden. Alternative Substanzen bei entsprechender in vitro-Empfindlichkeit oder Allergien bzw. anderen Unverträglichkeiten sind Cotrimoxazol, Minocyclin (diverse Handelsnamen) oder Doxycyclin (diverse Handelsnamen) sowie Cephalosporine, wie zum Beispiel Cephalexin (CEPHALEXIN-RATIOPHARM), oder auch Penicilline, wie Flucloxacillin (STAPHYLEX u. a.). Eine langfristige, orale antimikrobielle Suppressionstherapie kann nach Anfangsbehandlungen mit Cephalexin, Flucloxacillin, Cotrimoxazol oder Minocyclin notwendig sein; diese sollte an der in vitro-Empfindlichkeit der jeweiligen Substanz, möglichen

Allergien oder auch weiteren Unverträglichkeiten orientiert werden und muss die individuelle Lage des Patienten berücksichtigen, wobei zumeist Patienten betroffen sind, bei denen eine Austauschoperation der Prothesen nicht möglich ist bzw. verweigert wird, was auch für eine Amputation gilt.

Behandlungsoptionen gegen andere Erreger sind ebenfalls der Tabelle zu entnehmen, grundsätzlich sollte bei diesen Keimen eine längere vier- bis sechswöchige Erreger-orientierte intravenöse antibiotische Behandlung erfolgen.¹

Bei Patienten mit einem operativen Austausch der primär infizierten Prothese gelten prinzipiell die gleichen antibiotischen Behandlungsempfehlungen wie bei den zuvor dargestellten Infektionen bei Prothesenerhalt. Auch hier sollte eine zwei- bis sechswöchige gezielte intravenöse Antibiotikatherapie in Kombination mit Rifampicin erfolgen und danach eine orale kombinierte Weiterbehandlung zumeist mit einem geeigneten Fluorchinolon in Kombination mit Rifampicin. Bezüglich einer langdauernden suppressiven oralen antibiotischen Therapie gelten die gleichen Überlegungen wie zuvor.

Empfohlen wird bei jeder Form der langdauernden antibiotischen Therapie eine fortlaufende klinische und labormäßige Überwachung des Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Therapie.

ZUSAMMENFASSUNG: Protheseninfektionen, insbesondere von Hüft- und Knieprothesen, nehmen in den westlichen Industriestaaten deutlich zu. Eine sorgfältige klinische, radiologische und mikrobiologische Diagnostik ist notwendig, um für jeden individuellen Patienten zu klären, ob ein Erhalt der infizierten Prothese oder eine Neuimplantation der Prothese sinnvoll und möglich ist. Die führenden Erreger sind zu 65 % grampositive Kokken, wobei Staphylokokken dominieren. Basierend auf in vitro-Daten, tierexperimentellen Ergebnissen sowie auf begrenzten klinischen Studien werden Kombinationsbehandlungen meist mit Rifampicin (EREMFAT) und Fluorchinolonen, wie Levofloxacin (TAVANIC u. a.) oder Moxifloxacin (AVALOX), als wirksamste Therapieformen empfohlen. Zu Beginn sollte eine zwei- bis sechswöchige parenterale gezielte Therapie resistenzgerecht erfolgen, danach wird bei Hüftgelenkprothesen über drei Monate und bei Kniegelenkprothesen über sechs Monate eine kombinierte Oraltherapie empfohlen. Eine kontinuierliche Kontrolle dieser langdauernden antibiotischen Kombinationsbehandlung hin-

sichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit ist notwendig.

1. OSMON, D. R. et al.
Clin Infect Dis 2013; 56: 1-10
2. KIM, B.-N. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:309-322
3. DARLEY, E. S. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66:2405-2408
4. ZIMMERLI, W.
N Engl J Med 2010; 362:1022-1029
5. KUTSCHA-LISSBERG, F. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3964-3966
6. LORA-TAMAYO, J. et al.
Clin Infect Dis 2012; 56:182-194
7. ZIMMERLI, W. et al.
JAMA 1998; 279:1537-1541

Neueinführung

Sofosbuvir – ein Nukleotid-Analogon zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C unterliegt einem kontinuierlichen Wandel (s. S.16). Mit Telaprevir (INCIVO) und Boceprevir (VICTRELIS) wurden vor einigen Jahren erstmals Virustatika entwickelt, die direkt die Vermehrung des Hepatitis C-Virus (HCV) hemmen. Beide Stoffe sind Protease-Inhibitoren, die Protease aus HCV wird auch als NS3/4A bezeichnet (NS = nicht-strukturelles Protein). Als Ergänzung der üblichen Kombinationstherapie aus Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und Peginterferon (PEGINTRON, PEGASYS) konnte mit den neuen Proteaseinhibitoren eine optimierte klinische Wirksamkeit erreicht werden. Entsprechende Dreierkombinationen mit einem der beiden Proteasehemmer werden seit dem Jahr 2011 zunehmend angewandt (vgl. www.zct-berlin.de, Neueinführungen).

Leider können nicht alle Patienten damit behandelt werden, denn das Virus existiert in mindestens sechs verschiedenen Genotypen. Die Aktivität der Protease-Inhibitoren ist auf den Genotyp 1 beschränkt, der in Europa und USA bei ca. 70% der Infizierten nachgewiesen werden kann. Ein weiteres Arzneimittel, das gezielt zur Therapie der chronischen Hepatitis C entwickelt wurde, steht jetzt mit Sofosbuvir (SOVALDI) zur Verfügung. Im Gegensatz zu den Protease-Inhibitoren wirkt es auf alle Genotypen.¹

Antivirale Wirkung, Resistenz

Sofosbuvir ist ein Hemmstoff der RNA-abhängigen RNA-Polymerase des HCV

(=NS5B). Es handelt sich um ein am Zuckeranteil fluoriertes und methyliertes Derivat des Uridins. Nukleosid-Analoga müssen intrazellulär zunächst in das entsprechende Triphosphat überführt werden, um die Polymerase zu hemmen. Da die primäre Umwandlung der Nukleoside in ein Monophosphat nur langsam erfolgt, liegt das Sofosbuvir bereits als Monophosphat vor und stellt damit ein Nukleotid-Analogon dar. Allerdings wurde die Phosphatgruppe durch zwei Gruppen maskiert, da ansonsten die beiden negativ geladenen Gruppen des Phosphats einen Eintritt in die Zelle erschweren. Diese Gruppen werden zunächst durch Hydrolyse abgespalten.

In vitro reichen meist sehr niedrige Konzentrationen von Sofosbuvir im Bereich von weniger als 0,1 µmol (= 53 µg/l) aus, um alle Genotypen des Erregers zu hemmen. In Zellkulturen lassen sich HCV-Replicons mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektieren. Ursächlich ist die Substitution S282T in der Polymerase, die mit einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit einhergeht. In der klinischen Prüfung ergaben sich jedoch keine Hinweise auf entsprechende Resistenzentwicklungen während der Therapie.

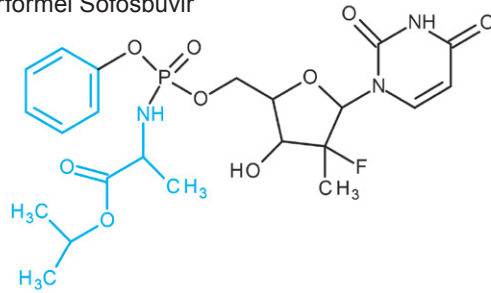
Pharmakokinetische Eigenschaften

Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das in mehreren Schritten metabolisiert wird. Der Hauptmetabolit GS-331007 (>90%) ist nicht antiviral wirksam. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sofosbuvir und dem Hauptmetaboliten wurden sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Hepatitis C bestimmt.^{1,2}

Sofosbuvir wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von GS-331007 werden zwei bis vier Stunden nach der Anwendung erreicht. Bei Patienten mit HCV-Infektion betrug die AUC₀₋₂₄ von Sofosbuvir und GS-331007 im steady-state etwa 1 µg x h/ml bzw. etwa 7 µg x h/ml. Verglichen mit gesunden Probanden waren die AUC₀₋₂₄-Werte von Sofosbuvir und GS-331007 bei HCV-infizierten Patienten um 57% erhöht bzw. um 39% vermindert. Die GS-331007-Konzentration wurde durch eine fettreiche Mahlzeit nicht verändert. Sofosbuvir ist im humanen Plasma zu etwa 85% an Proteine gebunden.

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nukleosid-Analogon-Triphosphat umgewandelt. Die metabolische Aktivierung umfasst die Hydrolyse der Carboxylestergruppe, katalysiert durch Cathepsin A (CatA) oder die Carboxylesterase 1, sowie die Abspaltung von Phosphoramidat, gefolgt von der Phos-

Strukturformel Sofosbuvir



Nach oraler Gabe werden die Schutzgruppen (blau) rasch abgespalten. Das Monophosphat wird dann zum Triphosphat, dem eigentlichen Wirkstoff, umgewandelt. Der Hauptmetabolit, GS-331007, entspricht dem Uridin-Analogon (ohne Phosphatgruppe).

phorylierung. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nukleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und in vitro keine Aktivität gegen HCV zeigt.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92% der Dosis wiedergefunden, wobei ungefähr 80% im Urin und 14% im Stuhl nachgewiesen wurden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Sofosbuvir-Dosis bestand aus GS-331007 (78%), während nur 3,5% als Sofosbuvir identifiziert wurden. Diese Daten weisen darauf hin, dass die renale Clearance den Haupteliminationsweg für GS-331007 darstellt, wobei ein großer Teil aktiv sezerniert wird. Die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir betrug 0,4 Stunden und 27 Stunden für GS-331007.¹

Der zirkulierende Hauptmetabolit GS-331007 kann mittels Hämodialyse wirksam entfernt werden. Bei einer vierstündigen Hämodialyse wurden ungefähr 18% der verabreichten Dosis eliminiert. Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Eine Untersuchung bei HCV-infizierten Patienten deutet darauf hin, dass die Sofosbuvir- und GS-331007-Exposition durch eine Leberzirrhose nicht nennenswert beeinflusst wird. Eine Dosisanpassung des Präparates bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.¹

Therapeutische Wirksamkeit

Das neue Virustatikum wurde in mehreren Phase-3-Studien klinisch geprüft.³ In der NEUTRINO-Studie wurden überwiegend Patienten mit Infektionen des Genotyp 1 mit der Dreierkombination aus Sofosbuvir, Ribavirin und Peginterferon 12 Wochen lang behandelt. Nach 12 Wochen waren 89% der insgesamt 291 Patienten virusfrei und konnten als geheilt angesehen werden. Ähnlich günstig war das Resultat bei einigen Patienten mit einer Infektion mit den Genotypen 4, 5 oder 6.⁴ Die FISSION-Studie verglich bei nicht vorbehandelten Pati-

enten mit Infektionen der Genotypen 2 und 3 eine Kombination aus Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen mit der Standardtherapie aus Ribavirin und Peginterferon über 24 Wochen. Beim Genotyp 2 lagen die SVR-Raten (siehe Seite 16) nach 12 Wochen Therapie bei 97% und 78% zu Gunsten des neuen Arzneimittels. Beim Genotyp 3 lagen die Erfolgsraten bei 56% bzw. 63%.⁴

Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse bei HCV-Infizierten für die Peginterferon zum Beispiel aufgrund von Kontraindikationen nicht in Frage kam und die mit einer Kombination aus Ribavirin plus Sofosbuvir oder Placebo behandelt wurden (POSITRON-Studie). Bei Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 konnte eine Ansprechrate von 78% erzielt werden (161 von 207), dies war bei keinem der 68 Patienten im Placebo-Arm der Fall.⁵ Patienten, die zuvor auf eine Interferon-Therapie nicht angesprochen hatten, wurden 12 oder 16 Wochen lang mit der Kombination aus Ribavirin und Sofosbuvir behandelt. Bei diesen mit Genotyp 2 oder 3 Infizierten konnte eine SVR von 50% nach 12 bzw. 73% nach 16 Wochen festgestellt werden (FUSION-Studie).⁵

Als Ergebnis der umfangreichen klinischen Prüfung ergibt sich folgendes: eine Monotherapie mit Sofosbuvir wird nicht empfohlen. Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 werden 12 Wochen lang mit einer Dreier-Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon- α behandelt. Falls eine Unverträglichkeit gegenüber Interferon besteht, kann 24 Wochen lang mit Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt werden. Diese duale Therapie ist auch bei einer Infektion mit dem Genotyp 2 (12 Wochen) oder dem Genotyp 3 (24 Wochen) angezeigt. Beim Genotyp 3 ist eine 12-wöchige Dreifachtherapie möglich. In allen Fällen beträgt die Dosierung von Sofosbuvir einmal täglich 400 mg oral.

Verträglichkeit, Interaktionen

Da Sofosbuvir nicht zur Monotherapie angewandt wird, liegen keine Daten zu Verträglichkeit dieser Substanz bei alleiniger Gabe vor. Die während der klinischen Prüfung beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprachen den bekannten Neben-

wirkungen der Kombination aus Ribavirin und Interferon, ohne dass es durch Sofosbuvir zu einer Verstärkung der unerwünschten Wirkungen kam. Im Vordergrund standen dabei die Anämie und andere hämatologische Veränderungen. In den Gruppen, die Sofosbuvir erhielten, war die Abbruchrate nicht höher als in den Vergleichsgruppen. Nach den bisherigen Erfahrungen kann Sofosbuvir damit als ein gut verträgliches Arzneimittel bezeichnet werden.

Sofosbuvir ist ein Substrat der Effluxproteine P-gp und BCRP, GS-331007 dagegen nicht. Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind [z. B. Rifampicin (EREMFAT u.a.), Johanniskraut (diverse Handelsnamen), Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) und Phenytoin (PHENHYDAN)], können zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen und sollten deshalb nicht zusammen mit dem Präparat angewendet werden. Sofosbuvir und der Hauptmetabolit hemmen P-gp und BCRP nicht, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie die Exposition von Arzneistoffen erhöhen, die Substrate dieser Transporter sind.^{1,2}

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Sofosbuvir (SOVALDI) wurde erstmals ein Nukleotid-Analogon zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Der Wirkstoff liegt als Prodrug vor und wird zunächst durch Esterasen in ein monophosphoryliertes Uridin-Derivat umgewandelt, welches dann intrazellulär noch zweimal phosphoryliert wird. Das entstehende Triphosphat hemmt die RNA-Polymerase des Hepatitis C-Virus. Die Hemmkonzentrationen liegen – je nach Genotyp - bei etwa 0,1 μ mol oder niedriger. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass mit dem neuen Virustatikum im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Optionen chronische HCV-Infektionen mit allen Genotypen erfolgreich zu therapieren sind und die Behandlungszeiten verkürzt werden können. Die Verträglichkeit in den klinischen Studien war gut. Wesentliche Interaktionsprobleme mit anderen Arzneistoffen scheint es nicht zu geben, denn Sofosbuvir ist kein Substrat für Cytochrom P450-abhängige Monoxygenasen.

1. Fachinformation SOVALDI 400 mg Filmtabletten Gilead Sciences GmbH, Januar 2014
2. RODRIGUEZ-TORRES, M. Expert Rev Antiinfect Ther 2013; 11:1269-1279
3. ASSELAH, T. Expert Opin Pharmacother 2014; 15:121-130
4. LAWITZ, E. et al. N Engl J Med 2013; 368:1878-1887
5. JACOBSON, I. M. et al. N Engl J Med 2013; 368:1867-1877

Tabelle: Therapieerfolg bei der chronischen Hepatitis C

mod. nach Feld, J.J., 2014

Jahr	Arzneimittel	Therapiedauer (Wochen)	SVR (%)
1991	IFN	24	6
1995	IFN	48	16
1998	IFN + RBV	24	34
1998	IFN + RBV	48	42
2002	PegIFN	48	39
2002	PegIFN + RBV	48	55
2011	PegIFN + RBV + PI	24 – 48	63 – 75
2013	PegIFN + RBV + Sofosbuvir	12	90

SVR = sustained virological response (Beseitigung des Virus, entspricht praktisch einer Heilung), IFN = Interferon- α , PegIFN = Peginterferon- α , RBV = Ribavirin, PI = Proteaseinhibitor (Telaprevir oder Boceprevir)

Behandlung der chronischen Hepatitis C im Wandel

Ribavirin (COPEGUS u.a.) ist seit den 1970er Jahren als Virustatikum mit relativ breitem Wirkungsspektrum bekannt – seine therapeutische Wirksamkeit bei chronischer Hepatitis C wird jedoch erst seit den 1990er Jahren ausgenutzt. Sie lässt sich nicht durch die antivirale Aktivität gegen das Hepatitis C-Virus erklären, vielmehr werden immunmodulatorische und andere Effekte als Ursache des Behandlungserfolgs diskutiert. Ribavirin alleine führte nur selten zu einer Beseitigung der HCV RNA, wie eine retrospektive Auswertung 1998 nachwies.¹ Wegweisend für die weitere Entwicklung war eine Studie mit Ribavirin in Kombination mit Peginterferon-alpha-2a (PEGASYS), in der eine deutlich überlegene Wirksamkeit der Kombination aus beiden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Monotherapie gezeigt wurde.² Dies gilt als Basistherapie bis heute.

Während die Wirkungsmechanismen sowohl des Interferons als auch des Ribavirins im Einzelnen nicht geklärt sind, stehen heute zunehmend auch Arzneistoffe zur Verfügung, die gezielt entwickelt wurden und gegen Strukturen des Hepatitis C-Virus gerichtet sind (DAA, *direct antiviral agents*). Den Anfang machten die Protease-Inhibitoren Telaprevir (INCIVO) und Boceprevir (VICTRELIS), die in Kombination mit Interferon und Ribavirin – je nach Subgruppe der Patienten - zu einem 30 bis 50 Prozent besseren Therapieergebnis führen (siehe Tabelle).^{3,4} Da das Spektrum auf den Genotyp 1 des HCV beschränkt ist und die Dreifachtherapie zudem schlechter verträglich ist als die klassische Zweierkombination, besteht zweifellos ein Bedarf für breiter und besser wirksame Virustatika. Eine beeindruckende Zahl von etwa 60 Arzneistoffen befindet sich derzeit in der Entwicklung.⁵ Die Angriffspunkte sind mehrere spezifische,

nicht-strukturelle Proteine (NS) des Virus, wie zum Beispiel die Protease (NS3/4A) oder die Polymerase (NS5B). Hemmstoffe der Polymerase sind entweder Nucleosid- bzw. Nucleotidderivate oder sie besitzen andere Strukturen. Das dritte Protein, NS5A, ist ein Phosphoprotein ohne enzymatische Aktivität. Es ist essentiell beteiligt an der Replikation der viralen RNA und dem Zusammenbau infektiöser Viren. Das Entwicklungspräparat Daclatasvir (nicht im Handel) gehört zum Beispiel in diese Gruppe.³

Sofosbuvir (SOVALDI) ist das erste Präparat aus der Gruppe der Nucleotidanaloga. Im Gegensatz zu anderen Nucleotidanaloga - wie zum Beispiel Tenofovir (VIREAD), das zur Behandlung der chronischen Hepatitis B oder der HIV-Infektion angewandt wird - liegt hier jedoch kein Phosphonsäurederivat vor, sondern ein chemisch modifiziertes Monophosphat des Uridins (s. S. 14). Die klinischen Studien belegen den Fortschritt, der mit diesem neuen Medikament verbunden ist. Dabei ist die Prüfung noch nicht abgeschlossen: unter www.clinicaltrials.gov sind insgesamt 53 klinische Studien mit Sofosbuvir registriert, deren Ergebnisse eine weitere, genauere Positionierung des Präparates ermöglichen werden.

Der Fortschritt ist allerdings auch mit erheblich steigenden Kosten verbunden. US-amerikanische Kommentatoren weisen darauf hin, dass heute eine Therapie mit einer Interferon-Monotherapie über 24 Wochen weniger als 20.000 Dollar kosten würde, Peginterferon zusammen mit Ribavirin über 48 Wochen würde den finanziellen Aufwand etwa verdoppeln. Die optimierte Therapie mit einem Protease-Inhibitor erhöht die Kosten auf mehr als 70.000 Dollar. Bei Berücksichtigung der Gesamtkosten pro „Heilung“ (sustained virological response), klettert der Preis jedoch bereits in Bereiche von ca. 180.000 Dollar.⁶ Die Dreifachtherapie

unter Einschluss von Sofosbuvir ist ebenfalls teuer: der Preis für eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir wird mit 84.000 Dollar angegeben. Die Kosten für eine Filmtablette des Präparates mit 400 mg Wirkstoff liegen demnach bei 1000 Dollar.⁶ Erwartungsgemäß ist das Preisniveau in Deutschland sehr ähnlich: die Packung mit 28 Filmtabletten kostet 19.999,46 Euro. Begründet werden diese extremen Preise nicht mit den Herstellungskosten, die bei einigen wenigen Euro liegen, sondern mit Lizenzgebühren in Höhe von mehr als 11 Milliarden US-Dollar, die der Hersteller Gilead an eine kleinere Firma für das Produkt gezahlt hat.⁷

ZUSAMMENFASSUNG: In der Therapie der chronischen Hepatitis C konnten in den vergangenen 20 Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Sie wurden vor allem erreicht mit der Entwicklung von spezifisch wirksamen Protease-Inhibitoren [Telaprevir (INCIVO), Boceprevir (VICTRELIS)] und Polymerase-Inhibitoren [Sofosbuvir (SOVALDI)]. Die Entwicklung ist noch längst nicht abgeschlossen. Zahlreiche weitere Arzneistoffe werden derzeit für diese Indikation geprüft. Das Ziel ist eine ausschließlich orale Therapie mit gut verträglichen Wirkstoffen, die das Gesundheitssystem finanziell nicht aus den Angeln heben.

- ZOULIM, F. et al. J Viral Hepatitis 1998; 5:193-198
- FRIED, M.W. et al. N Engl J Med 2002; 347:975-982
- WENDT, A. et al. Clin Pharmacol Adv Appl 2014; 6:1-17
- FELD, J.J. Antivir Res 2014; 105:32-38
- MANN, M.P. und CORNBURG, M. Lancet Inf Dis 2013; 13:378-379
- REAU, N.S. und JENSEN, D.M. Hepatology 2014 (online, ahead of print)
- NN, Hepatitis C: teure Heilung in Sicht. www.aerzteblatt.de, 13. Dezember 2013

Morbus Whipple

Therapie des Morbus Whipple

Die klassische Whipplesche Erkrankung ist eine chronische Infektion, verursacht durch *Tropheryma whippelii*. Diese Erkrankung verläuft vorwiegend mit Gelenksbeschwerden und Diarrhöen, aber auch andere Organe können beteiligt sein. Die Erkrankung wird histologisch gesichert mittels Biopsien des Dünndarms. Untersuchungen der letzten Jahre deuten auf einen genetischen Hin-

tergrund, da die Mehrzahl der Patienten in der kaukasischen Rasse zu finden sind und signifikant häufiger HLA-DRB1*13 und DQB1*06 Allele bei diesen Patienten gefunden wurden. Dementsprechend wird von einer lebenslangen vermehrten Disposition bezüglich einer Infektion durch Tropheryma ausgegangen.

Nach der erfolgreichen bakteriologischen Kultur von *T. whipplei* im Jahre 2000 konnte die in vitro-Sensibilität dieses Keimes gegenüber Antibiotika analysiert werden. Viele der bis dahin durchgeführten antibiotischen Behandlungsformen mit Streptomycin, Penicillin G (INFECTOCILLIN), Cotrimoxazol (diverse Handelsnamen), Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) oder Imipenem (ZIENAM u. a.) stellten sich zumindest auf der Basis der in vitro-Daten als nicht wirksam dar.

Aus dem internationalen Referenzzentrum der medizinischen Fakultät der Universität Marseille werden neue Daten zur Optimierung der Behandlung dieser chronischen Infektion mitgeteilt. Dieses Zentrum hat bisher 250 Morbus Whipple-Erkrankungen diagnostiziert und berichtet über den Verlauf und die Behandlung von 29 Patienten. Die Mehrzahl dieser Patienten (79%) waren Männer, das mittlere Lebensalter betrug 55 Jahre und die mittlere Beobachtungsdauer knapp 79 Monate. Bemerkenswert war bei dieser Patientenkohorte die lange Dauer von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung mit im Mittel 58 Monaten. Die am häufigsten gestellte Diagnose waren rheumatische Erkrankungen bei 19 der 29 Patienten. 17 Patienten waren zuvor mit immunsuppressiven Therapeutika behandelt worden, und die dominierenden klinischen Symptome waren Gelenksbeschwerden, Diarrhöen und Gewichtsverlust. Sämtliche 29 Patienten hatten eine eindeutige positive Histologie für Morbus Whipple in einer Dünndarmbiopsie.

Hinsichtlich der Behandlungsergebnisse zeigte sich, dass 13 Patienten unter einer Anfangstherapie mit der Kombination von Doxycyclin (diverse Handelsnamen) mit Hydroxychloroquin (QUENSYL u. a.) ein optimales Therapieergebnis aufwiesen. Bei den übrigen 16 Patienten, von denen 14 primär mit Cotrimoxazol behandelt worden waren, war die Therapie nicht erfolgreich. Die Mehrzahl dieser 16 Patienten wurde letztlich erfolgreich mit der Kombination aus Doxycyclin plus Hydroxychloroquin behandelt. Diese Kombination wurde über ein Jahr eingesetzt, danach soll eine lebenslange Monotherapie mit Doxycyclin erfolgen. 22 Patienten sind inzwischen im Mittel über 20 Monate mit Doxycyclin alleine behandelt worden und keiner dieser Patienten hatte ein Rezidiv.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Morbus Whipple ist eine seltene Erkrankung, verursacht durch Tropheryma whipplei und beinhaltet offensichtlich eine lebenslange erhöhte Disposition zur Infektion mit dem Erreger. Ein auf diesem Gebiet international anerkanntes mikrobiologisches und klinisches Zentrum in Marseille empfiehlt auf der Basis von begrenzten, aber akzeptablen Daten eine primäre einjährige Kombinationstherapie aus Doxycyclin (diverse Handelsnamen) und Hydroxychloroquin (QUENSYL u. a.), gefolgt von einer lebenslangen Monotherapie mit Doxycyclin.

LAGIER, J.-C. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:219-227

Intensivmedizin

Blutungsprophylaxe bei Intensivpatienten und infektiologische Komplikationen

Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind häufig eingesetzte Pharmaka, um gastrointestinale Blutungen bei kritisch kranken Patienten zu verhindern. Der stärkere Effekt der PPIs auf die Säurebildung könnte eine stärkere prophylaktische Effektivität hinsichtlich der Blutung haben, jedoch wird dieser Substanzgruppe eine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen, insbesondere Pneumonien und Clostridium difficile-Infektionen, zugeordnet. In einer sehr umfangreichen pharmakoepidemiologischen Kohortenstudie bei erwachsenen kritisch kranken Patienten wurden mögliche Unterschiede der beiden Substanzen untersucht. Zwischen Januar 2003 und Dezember 2008 wurden insgesamt 35.312 Patienten in 71 Krankenhäusern erfasst, die mindestens 24 Stunden lang beatmet worden waren und entweder einen Histamin-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitor über 48 Stunden und länger erhalten hatten. Die primären Endpunkte der Studie waren gastrointestinale Blutungen, Pneumonien und *C. difficile*-Infektionen, die 48 Stunden oder länger nach Beginn der Beatmung aufgetreten waren. 13.439 (38,1%) der Patienten erhielten Histamin-Antagonisten und 21.873 (61,9%) wurden mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Die Auswertung erbrachte überraschend eindeutige Unterschiede. In der Antihistaminika-Gruppe traten signifikant seltener gastrointestinale Blutungen (2,1% versus 5,9%, $p < 0,001$), Pneumonien (27% versus 38,6%, $p < 0,001$) und Clostridien-Infektionen (2,2% versus 3,8%, $p < 0,001$) auf. Auch nach statistischer Adjustierung hinsichtlich eines Propensi-

täts-Scores und Covarianten ergaben sich signifikant erhöhte Risiko-Raten für die Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren für gastrointestinale Blutungen (2,24), für Pneumonien (1,2) und auch für CDI (1,29).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Protonenpumpeninhibitoren waren in dieser umfangreichen Kohortenstudie mit einem signifikant höheren Risiko hinsichtlich einer gastrointestinalen Blutung, der Manifestation einer Pneumonie und Clostridium difficile-Infektionen verbunden als die Prophylaxe mit Histamin-Rezeptor-Antagonisten bei beatmeten Patienten. Diese Daten bedürfen allerdings noch einer Bestätigung durch prospektive kontrollierte Vergleichsstudien.

MACLAREN, R. et al.
JAMA Intern Med, Feb 2014, online

Colistin-Methansulfonat: hohe Initialdosis sinnvoll

Colistin-Methansulfonat (COLISTIME-THAT) ist ein *prodrug* von Colistin, das seit einigen Jahren wieder vermehrt zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien angewandt wird. Obwohl das Antibiotikum seit mehr als 50 Jahren bekannt ist, sind zahlreiche Fragen hinsichtlich der optimalen Dosierung, Verträglichkeit und Wirksamkeit offen. Im Unterschied zu Arzneimitteln, die heute entwickelt werden, liegen bei alten Substanzen häufig weder genaue Grundlagedaten noch umfangreiche klinische Vergleichsstudien vor. Um die optimalen pharmakodynamisch/pharmakokinetischen Verhältnisse besser zu verstehen, wurden daher in Schweden mit zwei verschiedenen *P. aeruginosa*-Stämmen umfangreiche *in vitro*-Experimente durchgeführt, in denen zum Beispiel die Zeitabhängigkeit der antibakteriellen Wirkung untersucht wurde. Die minimalen Hemmkonzentrationen der beiden Stämme lagen bei 1,0 und 1,5 mg/l.

Als wichtigstes Ergebnis aus den Versuchen wird darauf hingewiesen, dass eine relativ hohe, fixierte Initialdosis (*loading dose*) verabreicht werden sollte, um bereits zu Beginn der Behandlung ausreichend hohe antibakteriell wirksame Konzentrationen von Colistin zu erreichen, denn die Umwandlung aus dem Methansulfonat erfolgt nur langsam. Zudem ist die Variabilität der Spiegel erheblich. In den Simulationsexperimenten wurden die Wirkungen von Initialdosen in Höhe von 12, 9, und 6 Mill. Einheiten (entsprechend 360, 270 und 180 mg Colistinbase) verglichen. Innerhalb von

12 Stunden wurde mit der höchsten Dosis bei 75% der Patienten eine Reduktion der Bakterien um drei log-Stufen erreicht. Beim Einsatz der niedrigeren Initialdosen war dies nur bei 55% bzw. 40% der Patienten der Fall. Bei Simulation der Dosierung des Arzneimittels in Abhängigkeit vom individuellen Körpergewicht zeigte sich, dass unter diesen Umständen bei Patienten mit relativ niedrigem Körpergewicht der antibakterielle Effekt deutlich geringer war, als bei denen mit 70 kg KG und mehr.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Aufgrund von komplexen *in vitro*-Studien mit zwei verschiedenen *P. aeruginosa*-Stämmen wird eine fixierte, nicht körperlsgewichtbezogene, relativ hohe Initialdosis (*loading dose*) von Colistin-Methansulfonat (COLISTIMETHAT) empfohlen. Die Resultate gelten für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Fragen der möglichen Nephrotoxizität des Antibiotikums wurden in diesen Experimenten nicht berücksichtigt.

MOHAMED, A.F. et al.

J Antimicrob Chemother 2014 (online, 27. Januar)

Cefepim: hohe Dosen bei Infektionen mit gramnegativen Erregern

Für Cefepim (MAXIPIME) werden bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion laut Fachinfo Dosierungen von zwei- bis maximal dreimal täglich 2,0 g empfohlen. Das Antibiotikum wird langsam intravenös injiziert oder über 30 Minuten infundiert. In der internationalen, wissenschaftlichen Literatur werden gelegentlich auch Studien veröffentlicht, in denen niedrigere Dosierungen verwendet wurden. Es gibt Hinweise, dass eine zu niedrige Dosierung mit einer erhöhten Letalität verbunden ist.

In Porto Alegre, Brasilien, wurden daher die Daten von insgesamt 113 Patienten ausgewertet, die mit dem Cephalosporin in unterschiedlichen Dosierungen behandelt worden waren. Bei allen waren gramnegative Bakterien in der Blutkultur nachgewiesen worden. Am häufigsten war *Escherichia coli* (55%) der Infektionsverursacher, danach folgten in abnehmender Häufigkeit *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und andere. Die meisten Isolate (79%) wurden bei einer Konzentration von 0,25 mg Cefepim pro Liter oder weniger gehemmt. Es wurden zwei Gruppen verglichen: 39 Patienten, die mit dreimal täglich 2,0 g Cefepim behandelt wurden und 74 Patienten, die niedrigere Dosierungen erhalten hatten. Der wichtigste Endpunkt war die Sterberate während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Letalität bei Patienten in der Hochdosisgruppe lag bei 35,4% (10 von 39) und bei 40,5% (30 von 74) bei den Patienten, die mit niedrigeren Dosierungen behandelt worden waren. Der Unterschied war nach üblichen statistischen Kriterien nicht signifikant ($p = 0,17$). Eine statische Berechnung des *hazard ratio* wies jedoch auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis und der Letalität hin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl die Studie gewisse Limitierungen aufweist und nur eine geringe Zahl von Patienten erfasst wurden, zeigen die Daten, dass offensichtlich die maximal empfohlene Dosierung für Cefepim (MAXIPIME) von dreimal täglich 2,0 g mit niedrigeren Letalitätsraten assoziiert ist, als geringere Dosierungen.

ALVES, M. D. et al.

J Antimicrob Chemother 2014 (online, 27. Januar)

Resistenz

Antibakterielle Aktivität von Linezolid: keine wesentlichen Änderungen seit der Zulassung

Linezolid (ZYVOXID) hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2001 als zuverlässig wirksames Therapeutikum erwiesen. Insbesondere bei Infektionen durch MRSA (Methicillin-resistente *S. aureus*) und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) wird das Oxazolidinon heute weltweit verwendet. Da es sich um das erste und bisher einzige verfügbare Arzneimittel aus dieser Wirkstoffgruppe handelt, sind Erfahrungen über die Resistenzentwicklung von besonderem Interesse.

In einem kontinuierlichen Programm, das seit 2004 durchgeführt wird, sind innerhalb von neun Jahren insgesamt mehr als 52.000 Isolate grampositiver Bakterien untersucht worden. Unter den Streptokokken, einschließlich *S. pneumoniae*, sind bisher keine resistenten Stämme nachgewiesen worden, bei den koagulasnegativen Staphylokokken liegt die Rate aktuell bei 0,9%, und bei den Enterokokken bei 0,8%. Unter den 4.077 *S. aureus*-Isolaten aus 33 Ländern, die im Jahr 2012 untersucht worden sind, fanden sich nur vier Stämme, die bei 2 mg/l nicht gehemmt wurden. Drei dieser Isolate mit einer Hemmkonzentration von 8 mg/l kamen aus Italien und Hongkong, ein weiterer aus Brasilien wies einen Wert von 4 mg/l auf. Detaillierte Untersuchungen zeigten, dass verschiedene Mechanismen der Resistenzentwicklung zugrunde lagen. Es handelte sich um verschiedene Veränderungen

am Angriffspunkt des Oxazolidinons, also den Ribosomen, in denen entweder die 23S rRNA oder die ribosomalen Proteine L3 und L4 verändert waren. Bei dem Stamm aus Brasilien konnte das *efr* Gen nachgewiesen werden, dass für eine Methyltransferase kodiert. Als Folge wird die Base Adenin in Position 2503 der 23S rRNA der Bakterien methyliert und damit die Bindung von Linezolid und einigen anderen Antibiotika erschwert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch nach mehr als 10 Jahren des weltweiten Einsatzes von Linezolid (ZYVOXID) zur Therapie von Infektionen durch grampositive Erreger, sind resistente Stämme selten. Allerdings sind mittlerweile mehrere Mechanismen bekannt, über die Staphylokokken und Enterokokken Resistenzen entwickeln können. Eine weitere, sorgfältige Kontrolle der Resistenzsituation ist sinnvoll.

MENDES, R.E. et al.

J Antimicrob Chemother 2014 (online, 26. Januar)

Harnwegsinfektionen

Welche Prophylaxe bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen?

Harnwegsinfektionen sind ein sehr häufiges Problem bei Frauen. Nach gut belegten Schätzungen leiden 10 bis 13% der Frauen jährlich an einem Harnwegsinfekt, und mehr als die Hälfte entwickeln zumindest einmal im Leben eine derartige Infektion. Darüber hinaus kommt es bei 20 bis 30% der Frauen mit einem erstmaligen Infekt zu Rezidiven innerhalb von sechs Monaten, und 3% der Frauen haben drei und mehr Rezidive pro Jahr. Unterschiedliche Strategien werden angewandt, um die Häufigkeit von rezidivierenden Infektionen zu reduzieren. In einer umfangreichen nordamerikanischen Analyse der Literatur von 1966 bis Januar 2012 wurde mittels moderner Methoden (Markov-Modell, Monte Carlo-Simulation u. a.) untersucht, welche der Präventionen am erfolgreichsten ist. Insgesamt 2.673 Abstracts führten zu 144 komplett ausgewerteten Publikationen, von denen letztlich 20 Veröffentlichungen den strengen Auswahlkriterien genügten. Zwei dieser Publikationen behandelten die Akkupunktur-Prophylaxe, vier eine Cranberry-Prophylaxe, fünf eine Östrogen-Prophylaxe, sechs eine Antibiotika-Prophylaxe, zumeist mit Nitrofurantoin (FURADANTIN u. a.), und drei Artikel berichteten über eine sofort-

tige Selbstbehandlung bei einem Rezidiv.

Zunächst wurde festgestellt, dass sämtliche Präventionsstrategien zu einer verminderten Rate von Harnwegsinfektionen führten. Die tägliche Antibiotika-Prophylaxe war am wirkungsvollsten mit einer Verminderung der Rezidivrate von im Mittel drei pro Jahr auf 0,4 pro Jahr. Auch die Akkupunktur war mit einer Verminderung auf 0,7 Infektionen jährlich recht effektiv, gefolgt von den beiden übrigen Präventionsmaßnahmen mit Östrogen- und Cranberry-Tabletten mit 1,1 Rezidiven jährlich. Hinsichtlich der Kosten erwies sich die antibiotische Prävention als die teuerste mit jährlich 821 US Dollar und am preiswertesten die Akkupunkturmaßnahmen mit 269 US Dollar. Auch die Selbstbehandlung war im Vergleich zur Patientengruppe ohne eine systematische Strategie kostengünstiger mit 350 US Dollar gegenüber 771 US Dollar. Diese Kostenreduktion ist vorwiegend durch die Vermeidung von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten zu erklären. Einschränkend weisen die Autoren auch darauf hin, dass die geringe Anzahl von zwei Publikationen zu den Ergebnissen der Akkupunktur deren günstige Ergebnisse möglicherweise zu positiv dargestellt haben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Frauen mit drei und mehr Rezidiven von Harnwegsinfektionen jährlich erwies sich die tägliche prophylaktische Gabe von einem Antibiotikum, zumeist Nitrofurantoin (FURADANTIN u. a.), gegenüber anderen Strategien (Cranberry-Tabletten, Östrogen-Gabe, Akkupunktur, Selbstbehandlung) als am wirkungsvollsten. Allerdings war die antibiotische Prophylaxe am teuersten und kann naturgemäß auch mit einer vermehrten Resistenzbildung verbunden sein.

EELLS, S. J. et al.
Clin Infect Dis 2014; 58:147-162

Komplizierte Harnwegsinfektionen: Gezielte Antibiotika-Therapie verkürzt Krankenhausaufenthalt

Aus der Behandlung von Infektionen der tiefen Atemwege ist bekannt, dass eine gezielte antibakterielle Therapie zu günstigeren Ergebnissen hinsichtlich Heilungsrate und Krankenhausaufenthalt führt. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen ist die Situation bisher nicht eindeutig geklärt und wurde daher in einer umfangreichen Studie analysiert. Vier wichtige Indikatoren wurden hinsichtlich einer optimalen Antibiotika-Therapie und deren Erfolg definiert:

1. Bakteriologische Urin-Kultur vor Gabe des Antibiotikums.
2. Empirische Anfangstherapie basierend auf den nationalen oder lokalen Leitlinien.
3. Wechsel von der intravenösen auf die orale Applikation innerhalb von 72 Stunden und
4. Umstellung der antibiotischen Anfangstherapie nach Kulturergebnis in Richtung eines möglichst schmalen Spektrums.

In der retrospektiven Analyse von 1.252 Patienten mit einem komplizierten Harnwegsinfekt, die in 19 holländischen internistischen und/oder urologischen Abteilungen behandelt wurden, wurde geprüft, inwieweit die Einhaltung der zuvor genannten Kriterien mit einem verkürzten Krankenaufenthalt verbunden war. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 63,1 Jahre, 41% waren Männer und 22,9% wiesen urologische Komplikationen auf. Bei 80,2% der Patienten wurde eine Urin-Kultur vor Beginn der Therapie abgenommen. Bei 65,6% der Patienten erfolgte die empirische Anfangstherapie in Übereinstimmung mit den nationalen Leitlinien.

Von 914 Patienten mit Urin-Kultur und einer intravenösen Anfangstherapie wurde in 50% eine Umstellung auf eine orale Behandlung vorgenommen; bei den Patienten ohne Urin-Kultur (n=221) war dieses nur in 39% der Fall. Bei 851 Patienten mit positiven Urin-Kulturen wurde in 71,7% die endgültige antibiotische Therapie angepasst. Als wesentliches Ergebnis wurde festgestellt, dass eine antibiotische Therapie auf der Basis der nationalen und/oder lokalen Krankenhausleitlinien mit einer signifikant kürzeren Krankenhausverweildauer (7,3 Tage versus 8,7 Tage) verbunden war, was auch besonders deutlich bei den Patienten beobachtet werden konnte, die früh von der intravenösen auf die orale Behandlung umgestellt werden konnten (4,8 Tage versus 9,1 Tage).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Einhaltung von vier Qualitätskriterien bei der Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen bei hospitalisierten Patienten resultiert in einer signifikanten Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Diese Indikatoren betreffen eine Urin-Kultur vor Beginn der Therapie, einen möglichst frühzeitigen Wechsel von intravenöser auf orale Behandlung, Orientierung der Antibiotika an dem mikrobiologischen Resistenzbefund und Wahl der empirischen Anfangstherapie auf der Basis nationaler bzw. lokaler Leitlinien.

SPOORENBERG, V. et al.
Clin Infect Dis 2014; 58:164-169

Mykosen

Erhöhtes Risiko für Aspergillus-Infektionen bei Patienten mit Pentraxin-Veränderungen

Da die Diagnostik einer Infektion durch *Aspergillus fumigatus* nach wie vor problematisch ist, wird nach Wegen gesucht, besonders gefährdete Patienten rechtzeitig zu identifizieren. Pentraxin 3 (PTX3) ist ein löslicher Rezeptor, der zur Gruppe der *pattern-recognition receptors* gehört und Teil des angeborenen Immunsystems ist. Diese Rezeptoren können Antigenstrukturen erkennen, die auch als Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) bezeichnet werden. In früheren Studien wurde gezeigt, dass Veränderungen im PTX3-Rezeptor mit erhöhten Risiken für eine Lungentuberkulose oder eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* bei Mukoviszidose-Patienten assoziiert sind. Tierexperimentelle Daten weisen auf die Bedeutung des Rezeptors auch bei der Kontrolle von Infektionen durch *Aspergillus fumigatus* hin. Genetisch bedingte Veränderungen, die zu einem Mangel oder zu Fehlfunktionen des Rezeptors führen, könnten bei den betroffenen Personen zu einem erhöhten Risiko für Aspergillus-Infektionen führen. Daher wurde in einer Studie bei Patienten mit Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nach SNPs (single-nucleotide polymorphisms) gesucht. Ein Mangel an PTX3 war mit einer beeinträchtigten Phagozytose und einer erhöhten Infektionsbereitschaft hinsichtlich der Pilzinfektion verbunden. Es konnte ein deutlich erhöhtes Risiko (37% anstatt 15%) für hämatologische Patienten mit entsprechenden genetisch bedingten Modifikationen ermittelt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein genetisch bedingter Mangel an Pentraxin 3 erhöht offenbar das Risiko für Aspergillus-Infektionen bei Patienten nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen.

CUNHA, C. et al.
N Engl J Med 2014; 370:421-432

CMV-Infektionen

Dosierung von Valganciclovir bei Niereninsuffizienz

Nach einer Nierentransplantation erkranken Patienten relativ häufig an einer Cytomegalievirus-Infektion. Insbesondere, wenn der Spender seropositiv und der Empfänger seronegativ ist, besteht ein hohes Risiko für eine CMV-Infektion und eine Propy-

laxe mit Valganciclovir (VALCYTE) wird im Allgemeinen für drei bis sechs Monate durchgeführt. Da der Wirkstoff Ganciclovir renal eliminiert wird, muss die Dosierung des Prodrugs Valganciclovir der Nierenfunktion angepasst werden. Die geeignete Dosierung lässt sich mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnen. Aus Amsterdam berichten Nephrologen aktuell über einen 43-jährigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei polyzystischer Nierenerkrankung, der offenbar eine zu niedrige Dosierung des Virustatikums erhalten hatte und an einer schweren CMV-Infektion erkrankte. Nach der Organtransplantation lag der Kreatininspiegel bei 145 µmol pro Liter. Unter Verwendung der MDRD-Gleichung (*modification of diet in renal disease*) wurde eine eGFR von 46 ml/min berechnet und Valganciclovir wurde in einer Dosierung von nur einmal täglich 450 mg verordnet.

Drei Monate später entwickelte der Patient Fieber, Dyspnoe und andere Zeichen einer Infektion, die nicht auf Antibiotika ansprach. Schließlich führte die virologisch gesicherte Diagnose einer CMV-Infektion zu einer Anhebung der Dosierung auf zweimal täglich 900 mg Valganciclovir, was zu einer Besserung des Zustands führte. Durch Untersuchung des 24-Stunden-Urins wurde eine Kreatinin-Clearance von 65 ml/min errechnet, bei Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel resultierte eine Clearance von 74 ml/min. Offenbar hatte die Anwendung der MDRD-Gleichung zu einer falsch niedrigen Einschätzung der Kreatinin-Clearance und damit zu einer Unterdosierung des Arzneimittels geführt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit renaler Insuffizienz nach Nierentransplantation sollte sich die Dosierung von Valganciclovir (VALCYTE) und anderen Arzneimitteln mit renaler Elimination nicht nur an der Berechnung der Kreatinin-Clearance nach der MDRD-Gleichung orientieren. Eine zweite Berechnung, zum Beispiel nach der Cockcroft-Gault-Formel, sollte vorgenommen werden, um die Dosierung zu optimieren. Falls die Berechnungen zu unterschiedlichen Resultaten führen, sollten die Plasmaspiegel bestimmt werden, um die Dosierung anzupassen.

PENNE, E.L. und NURMOHAMED, S.A.
Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:1271-1272

Aktuelle Meldung

Konjugierte Pneumokokkenvakzine reduziert Pneumokokken-Pneumonie

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte,

doppelblinde CAPITA-Studie (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) wurden 84.496 Erwachsene über 65 Jahre eingeschlossen, die entweder eine 13-valente Pneumokokkenvakzine (PREVENAR 13) oder Placebo erhalten hatten. Diese Studie wurde über 3 Jahre in den Niederlanden unter Mitwirkung von 58 Krankenhäusern durchgeführt. Die am 12.03.2014 auf dem internationalen Pneumokokkenkongress vorgetragenen Ergebnisse zeigten, dass die Impfung signifikant um 45,56% die erste Episode einer Vakzine-typischen Pneumokokken-Pneumonie

senkte. Auch die weiteren Endpunkte der Studie wurden erreicht; die geimpften Personen wiesen um 45% weniger Manifestationen von nicht-bakteriämischen Pneumonien und um 75% weniger Vakzine-typische invasive Pneumonien auf.

Dieses ist die erste umfangreiche, doppelblinde Vakzinationsstudie, die einen signifikanten Schutzeffekt der konjugierten Pneumokokken-Vakzine hinsichtlich der Manifestation von Pneumokokken-Pneumonien belegt.

First Word Pharma, 12.03.2014

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
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland
- 24,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail

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!