

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September/Oktober 2015 - 36. Jahrg.

## Übersicht

### Neurotoxizität von Antibiotika

Das Nervensystem ist ein häufiger Manifestationsort unerwünschter Wirkungen von Antiinfektiva und anderen Arzneimitteln. Fast alle verfügbaren Antibiotika können zu Schäden des peripheren oder zentralen Nervensystems führen. Darüber hinaus müssen auch Effekte an den Sinnesorganen mit zu den neurotoxischen Wirkungen der Antibiotika gezählt werden. Die Veränderungen können leicht sein und erweisen sich oft bei Absetzen des Präparates als reversibel. Insbesondere die leichten unspezifischen ZNS-Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit werden häufig beobachtet. Da sie auch Zeichen der Infektion sein können oder auf anderen Ursachen beruhen, ist es in der Regel schwierig und im Einzelfall oft unmöglich, eine Kausalität mit der Medikation zu erkennen. Schwerwiegendere Wirkungen am ZNS sind zum Beispiel Krampfanfälle oder psychotische Reaktionen. Erst beim Absetzen des Antibiotikums und zeitnahe Rückgang der Symptome wird oft der Zusammenhang deutlich. Für die Praxis ist es essentiell, einige Risikofaktoren zu kennen, die zu einer ZNS-Reaktion beitragen können. Durch Berücksichtigung solcher Faktoren kann die Therapie mit Antibiotika sicherer gemacht werden. Einige der wichtigsten Gruppen von Antiinfektiva mit bekannten neurotoxischen Wirkungen wurden in der Tabelle (S. 42) zusammengestellt.

### β-Laktamantibiotika

Schon wenige Jahre nach der Entdeckung des Penicillins gab es bereits 1945 tierexperimentelle und wenig später auch klinische Hinweise auf die möglichen neurotoxischen Effekte dieses klassischen Antibiotikums.<sup>1</sup> Bis heute ist nicht genau bekannt, welche Mechanismen zu diesen unerwünschten Wirkungen auf das Nervensystem führen. Vieles deutet aber darauf hin, dass die Reaktionen über das GABA-erge System vermittelt werden. Hemmung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors führt zu exzitatorischen, epilep-

## Inhalt

# 5/2015

### Übersicht

– Neurotoxizität von Antibiotika Seite 41-44

### Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (4)

– Bakterielle Biofilme (Beispiel Vaginose) Seite 43

### Neueinführung

– Dalbavancin Seite 44-46

### Resistenz

– Colistin-resistente *Acinetobacter baumannii* Seite 46

– Sepsis durch ESBL-bildende Erreger Seite 46-47

### Pulmonale Infektionen

– Septische Pneumonie: Immunglobuline effektiv Seite 47

– Ceftazidim-Infusionen: höhere pulmonale Konzentrationen Seite 47

### Rationale Antibiotikatherapie

– Asymptomatische Bakteriurie bei jungen Frauen – Antibiotika nicht indiziert Seite 47-48

– Unkomplizierte Appendizitis: Operation oder Antibiotika? Seite 48

– Sepsis durch MSSA: Vancomycin oder Betalaktame? Seite 48-49

### Antibiotika-Renaissance

– Probleme mit Chloramphenicol Seite 49-50

### Nebenwirkungen

– Letale Komplikationen nach Stuhltransplantation Seite 50

togenen Effekten. Penicilline und andere β-Laktamantibiotika wurden schon vor Jahrzehnten als schwache GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten erkannt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Antibiotika dieser großen Substanzklasse sind evident und bis heute lassen sich eindeutige Struktur-Wirkungsbeziehungen nicht definieren. Bei der Entwicklung von Ceftolozan, einem neuen Cephalosporin, das demnächst in Kombination mit Tazobactam unter dem Namen ZERBAXA in den Handel kommen wird, wurde systematisch die Struktur geändert, bis ein Derivat mit hoher Pseudomonas-Aktivität und geringem ZNS-toxischen Potenzial gefunden wurde.<sup>2</sup>

### Risikofaktoren für neurotoxische Reaktionen durch β-Laktamantibiotika

Aus klinischer Sicht sind einige Faktoren von großer Bedeutung, die bei einer Therapie mit β-Laktamen das Risiko für ZNS-Effekte erhöhen können. Da β-Laktamantibiotika ein geringes Verteilungsvolumen besitzen und kaum die Blut-Hirn-Schranke passieren können, muss mit einem erhöhten Risiko bei gestörter Blut-Hirn-Schranke, etwa bei Patienten mit Meningitis, gerechnet werden. Bemerkenswert ist eine klinische Studie mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) bei Kindern mit bakterieller Meningitis, die abgebrochen werden muss-

**Tabelle: Neurotoxische Wirkungen von antibakteriell wirksamen Antiinfektiva** <sup>5,10</sup>

Antiinfektiva	Neurotoxische Wirkungen	Mechanismus	Risikofaktoren z.B.
Penicilline	Encephalopathie, Krampfanfälle	Inhibition der GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren	Niereninsuffizienz, ZNS-Erkrankung, höheres Lebensalter, hohe Dosierung
Cephalosporine	Encephalopathie, Krampfanfälle, NCSE ( <i>non convulsive status epilepticus</i> )	Inhibition der GABA <sub>A</sub> -Freisetzung, Anstieg von Glutamat, Zytokinfreisetzung	Niereninsuffizienz, Neugeborene mit Untergewicht
Carbapeneme	Encephalopathie, Krampfanfälle	Inhibition der GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren	Niereninsuffizienz
Aminoglykoside	Ototoxizität; neuromuskuläre Blockade, periphere Neuropathie, Encephalopathie (Gentamicin)	Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin, Bindung an postsynaptische Rezeptoren	erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, intrathekale Verabreichung
Tetrazykline	Effekte auf die Hirnnerven, vestibuläre Symptome (Schwindel), intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Papillenödem), neuromuskuläre Blockade; Minocyclin: Schwindel, Übelkeit, Ataxie (Frauen sind häufiger betroffen als Männer)	unbekannt	neurotoxische Wirkungen relativ häufig nach Minocyclin (lipophiler als Tetracyclin oder Doxycyclin)
Cotrimoxazol	Psychotische Reaktionen, Encephalopathie, aseptische Meningitis	unbekannt (gute ZNS-Gängigkeit)	höheres Lebensalter, hohe Dosierungen (z.B. bei Patienten mit i.v.Gabe bei <i>P. jirovecii</i> Pneumonie)
Makrolide	Kopfschmerzen, Benommenheit, Psychotische Störungen, Verwirrtheit, Depression, Halluzinationen, Alpträume etc.; Ototoxizität	Mechanismus unbekannt; Cochlea-Schäden möglich	z.B. bei Clarithromycin deutliche Zunahme der Effekte bei höheren Dosierungen [z.B. bei Patienten mit <i>M. avium complex</i> (MAC) Infektion]
Chinolone	Psychotische Reaktionen, Encephalopathie, Krampfanfälle, NCSE ( <i>non convulsive status epilepticus</i> ), Gesichtsdyskinesien, Ataxie etc.	Inhibition der GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren, Aktivierung von NMDA-Rezeptoren	höheres Lebensalter, eingeschränkte Nierenfunktion, erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke
Oxazolidinone (Linezolid)	Encephalopathie, Fazialisparese, Optikusneuropathie	unbekannt	cave: Therapiedauer > 4 Wochen
Colistin	Arachnoiditis, Krampfanfälle, Ataxie, Parästhesien, Polyneuropathie, Myasthenie-Syndrom	Bindung an ZNS-Strukturen, Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren, verlängerte Depolarisation durch Kalziumdepletion	Narkosemittel, Muskelrelaxantien, Myasthenia gravis, Niereninsuffizienz, Mukoviszidose
Nitrofurantoin	Polyneuropathie, Optikusneuritis	unbekannt	Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetes mellitus, Elektrolyt-Ungleichgewichte, Vitamin B-Mangel; kontraindiziert bei bestehender Polyneuropathie
Metronidazol	Dysarthrie, Gangstörungen, Encephalopathie, Ataxie, Sehstörungen, Neuropathie	axonale Degeneration; cerebellare Veränderungen im MRT darstellbar	Gesamtdosis > 40 g (erhöhtes Risiko für Krampfanfälle); cave: gleichzeitige Therapie mit Dopaminagonisten (psychotische Reaktionen)

te, weil sieben von 21 Kindern Krampfanfälle entwickelten.<sup>3</sup> Neuere Carbapeneme haben ein geringeres ZNS-toxisches Potenzial, Meropenem (diverse Generika) ist auch zur Behandlung der bakteriellen Meningitis zugelassen.

Von größter Bedeutung ist die Niereninsuffizienz als Risikofaktor. Da die meisten  $\beta$ -Laktamantibiotika renal eliminiert werden, ist mit überhöhten Plasmakonzentrationen zu rechnen, wenn die Dosierung nicht entsprechend angepasst wird. Darüber hinaus kann durch die Urämie die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt sein, Urämietoxine

können die Empfindlichkeit des Patienten für ZNS-Reaktionen steigern. Durch einen niedrigen Albumingehalt im Plasma kann die Konzentration des nicht gebundenen Anteils des Antibiotikums erhöht sein.

### Chinolone

Internisten aus Rom, Italien, berichteten kürzlich über eine 93-jährige Patientin mit einer Pneumonie, die mit Levofloxacin (TAVANIC u.a.) behandelt wurde. Nach der zweiten Infusion des Chinolons in einer Dosis von 500 mg kam es zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen. Nach dem

Wechsel auf Amoxicillin-Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) traten keine weiteren Krämpfe mehr auf.<sup>4</sup> Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und der Neigung zu neurotoxischen Reaktionen bei Behandlung mit Chinolonen ist nicht nachgewiesen. Trotzdem kann generell mit einer erhöhten Bereitschaft zu psychischen und neurologischen Reaktionen bei geriatrischen Patienten ausgegangen werden.<sup>5,6</sup> Die beschriebene Patientin war bereits bei Aufnahme dehydriert und desorientiert. Angaben zur Kreatinin-Clearance werden in der Mitteilung nicht

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (4)

### Bakterielle Biofilme: Diagnostik und Therapie am Beispiel der bakteriellen Vaginose

Bakterielle Biofilme sind in wässrigem Milieu ubiquitär zu finden,<sup>1</sup> so in der Umwelt, z.B. auf Steinoberflächen im Wasser, in Wasserleitungen, beim Menschen auf Schleimhäuten, auf Fremdkörpern wie Implantaten (z.B. Gefäßprothesen)<sup>2</sup> oder Kathetern<sup>3,4</sup> und ebenso auf Wundoberflächen.<sup>5</sup> Biofilme sind komplexe Strukturen und können aus einer oder häufiger aus mehreren Bakterienarten aufgebaut sein. Vereinfacht dargestellt, erfolgt nach der Anlagerung auf einer Oberfläche eine Aggregation der Bakterienzellen sowie eine Freisetzung polymerer Substanzen, die eine Matrix bilden. Innerhalb dieser Matrix sind die Bakterien vor äußeren Einflüssen, beispielsweise dem Immunsystem oder vor Antibiotika, relativ geschützt. Es bildet sich eine stabile Struktur, in der die Bakterienzellen unterschiedliche Stoffwechselzustände annehmen können. Damit wird eine Elimination des Biofilms z.B. auf Fremdkörperoberflächen extrem schwierig. Beim Menschen sind die äußeren und inneren Oberflächen - insbesondere Schleimhäute - physiologischerweise mit zahlreichen unterschiedlichen Bakterienarten besiedelt, welche einen Biofilm bilden. Zusammen mit dem Immunsystem stellen diese Biofilme eine natürliche Barriere gegen pathogene Mikroorganismen dar. Ein typisches Beispiel ist die Besiedlung der Vagina mit verschiedenen Laktobazillenarten, was zu einer Senkung des pH-Wertes<sup>6</sup> sowie der Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> beiträgt.<sup>6,7</sup> Eine Verschiebung dieser Flora kann zur häufigsten Infektion des weiblichen Genitaltraktes, der bakteriellen Vaginose, führen.<sup>8</sup> Die Vaginose wird durch eine Verschiebung der Flora von Laktobazillen hin zu einem komplexen Mikrobiom mit *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Megasphaera* spp., *Sneathia* spp. und *Eggerthella* spp. charakterisiert, welche einen Biofilm aufbauen.

Eine bakterielle Vaginose ist bei den betroffenen Frauen nicht nur olfaktorisch von Bedeutung, vielmehr erhöht sich bei diesem Krankheitsbild beispielsweise das Risiko für eine Frühgeburt,<sup>9</sup> niedriges Geburtsgewicht, Fehlgeburt, Adnexitis<sup>10</sup> oder für eine HIV-Infektion<sup>11</sup> sowie andere sexuell übertragbare Erkrankungen. Die Therapie der bakteriellen Vaginose besteht meist in der Gabe von Metronidazol (CLONT u.a.) oder Clindamycin (SOBELIN

u.a.)<sup>12</sup>, wobei Therapieversager häufig sind.<sup>13</sup> Klassischerweise erschöpft sich die mikrobiologische Diagnostik in der Beurteilung des mikroskopischen Präparates auf der Basis unterschiedlicher Zell- und Bakterienmorphologien (Nugent-Score)<sup>14</sup> sowie im kulturellen Nachweis von Laktobazillen und *G.vaginalis*. In der Realität ist die Kultur vieler anderer Arten bei dieser Genitalinfektion sehr aufwendig und wird daher nicht durchgeführt. Allerdings ist die Kenntnis der Zusammensetzung des Biofilms durchaus bedeutsam, da die verschiedenen Arten unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Metronidazol oder Clindamycin besitzen, was das häufige Therapieversagen erklären könnte. Der Einsatz molekularbiologischer Nachweisverfahren wie ein quantitativer Nachweis bakterieller 16S rRNA in Kombination mit der Detektion von bakteriellen Stoffwechselprodukten („metabolomics“)<sup>15</sup> oder einer DNA-Microarray Plattform (z.B. VaginArray) zum gleichzeitigen Nachweis unterschiedlicher Bakterienarten in einem Schritt kann die Diagnostik verbessern. Damit kann eine Verschiebung der Vaginalflora in Richtung einer bakteriellen Vaginose bzw. der Erfolg einer Therapie schnell und sicher nachgewiesen werden.

So konnte mittels des VaginArray gezeigt werden, dass sich eine einmal tägliche lokale Applikation von 25 mg Rifaximin (XIFAXAN), in Deutschland zugelassen zur Therapie einer Reisediarrhöe bzw. bei hepatischer Enzephalopathie, bei Frauen mit bakterieller Vaginose durch eine Reduktion der typischen Bakterienarten bei gleichzeitiger Vermehrung von Laktobazillen als wirksam erweist. Rifaximin stellt damit eine Alternative zur Gabe von Metronidazol bzw. Clindamycin dar.<sup>16,17</sup>

Allerdings ist eine Zubereitung zur vaginalen Anwendung nicht im Handel. Das hier dargestellte Vorgehen zur Diagnose komplexer Biofilminfektionen lässt sich auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise einer Pneumonie anwenden.<sup>18</sup>

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (4)“).

gemacht, da Levofloxacin aber mehr als die anderen heute relevanten Chinolone – Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Moxifloxacin (AVALOX u.a.) – über die Niere ausgeschieden wird, ist insbesondere bei hoch betagten Patienten Vorsicht geboten. Ein strikter Zusammenhang zwischen den Konzentrationen im Plasma und ZNS-Reaktionen besteht allerdings nicht.

Auch bei den Chinolonen wird das ZNS-toxische Potenzial mit dem GABA-ergen System in Verbindung gebracht. Die Eigenschaft, den Transmitter GABA von der Bindung an den Rezeptor zu verdrängen, hängt offenbar mit der Struktur der Seitenkette in Position 7 des Moleküls zusammen. Am ausgeprägtesten war dieser Effekt bei Trovafloxacin nachweisbar, das heute nicht mehr im Handel ist. Darüber hinaus kann in vitro ein agonistischer Effekt am Glutamat-Rezeptor NMDA nachgewiesen werden, der durch Magnesium reguliert wird.

### Colistin

In der neueren wissenschaftlichen Literatur finden sich nur wenige Arbeiten zur Neurotoxizität von Colistin bzw. Colistimethat-Natrium (COLISTIMETHAT) und anderen Polymyxinen.<sup>7</sup> In der „Fachinfo“ werden die folgenden Nebenwirkungen als „sehr häufig, (>10%) angegeben: Neurotoxizität wie Parästhesien im Bereich von Gesicht und Mund, Kopfschmerzen und Muskelschwäche. Weitere, bekannte neurotoxische Wirkungen sind Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen. Auch undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Psychosen und Apnoe aufgrund einer Lähmung der Atemmuskulatur wurden vor allem bei höheren Konzentrationen aufgrund einer überhöhten Dosierung oder einer nicht ausreichend reduzierten Dosierung bei Niereninsuffizienz beobachtet.<sup>8</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimittel-

teln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial, wie zum Beispiel Aminoglykosiden, ist größte Vorsicht geboten. Colistin reduziert die Menge an Acetylcholin, die präsynaptisch an den neuromuskulären Endplatten freigesetzt wird und sollte daher nicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden.

### Metronidazol

Metronidazol (diverse Generika) kann sowohl Störungen des peripheren als auch des zentralen Nervensystems verursachen. Charakteristische Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Extremitäten und Krampfanfälle.<sup>5</sup> Bei länger andauernder Therapie mit hohen Dosen sind im MRT feststellbare reversible Hirnläsionen mit begleitenden Symptomen wie Dysarthrie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Ataxie, Sehstörungen und Neuropathie beobachtet

worden. Die Dosisabhängigkeit dieser toxischen Symptome wird an folgendem Beispiel deutlich: Ein 65-jähriger Patient wurde zunächst wegen einer abdominalen Infektion mit Metronidazol in einer täglichen Dosis von 2,0 g behandelt. Die Plasmakonzentrationen lagen bei 30 bis 40 mg/l. Nach drei Tagen kam es zu Verwirrtheit, Halluzinationen und Agitation. Die Symptomatik war bei Absetzen des Medikamentes innerhalb von 48 Stunden reversibel. Der gleiche Patient bekam einige Tage später Metronidazol in Tagesdosen von 0,5 g mit Plasmakonzentrationen im empfohlenen Konzentrationsbereich von 5 bis 15 mg/l ohne Verträglichkeitsprobleme.<sup>9</sup>

### Oxazolidinone

Die klinischen Erfahrungen mit Linezolid (ZYVOXID) zeigen, dass vor allem die Therapiedauer ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Neuropathien ist. Das Oxazolidinon ist nur für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen zugelassen, gelegentlich wird es jedoch, zum Beispiel bei schwer behandelbaren Staphylokokken-Infektionen, länger als vier Wochen angewandt. Schäden des peripheren Nervensystems und Optikusneuropathien nehmen dann an Häufigkeit zu. Sie sind bei Absetzen überwiegend reversibel, können aber auch persistieren. Alle Patienten sollten angehalten werden, Symptome einer gestörten Sehkraft, wie z. B. Veränderungen der Sehschärfe oder des Farbsehens, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle, zu berichten. Die Ursachen sind im Detail nicht bekannt. Die gute Gewebegängigkeit und eine Beeinflussung der Mitochondrienfunktion sind aber im Zusammenhang mit der Pathophysiologie diskutiert worden.<sup>10</sup>

Oxazolidinone hemmen die Monoaminoxidase (MAO-B). Eine Hemmung des Enzyms MAO-A kann zu einem Anstieg des Serotonins führen; durch Hemmung von MAO-B ist eine Beeinflussung des Katecholamin-Stoffwechsels möglich. Die Störungen können innerhalb weniger Tage nach Beginn der Therapie auftreten. Ein Serotonin-Syndrom kann resultieren.<sup>11</sup>

Die Verordnung von Linezolid-haltigen Präparaten ist daher kontraindiziert bei Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Substanzen (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron.

Neben Linezolid ist seit kurzem mit Tedizolid (SIVEXTRO) ein zweites Oxazolidinon verfügbar. Es wurde jedoch nur bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen geprüft und zugelassen, die maximale Anwendungsdauer ist auf sechs Tage begrenzt. Daher sind zurzeit keine Aussagen zu möglichen neurotoxischen Wirkungen des Arzneimittels möglich ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de), „Neueinführungen“).

### Nitrofurantoin

Erste Publikationen über die Neurotoxizität von Nitrofurantoin (diverse Generika) stammen aus den 1960er Jahren, die in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst wurden.<sup>12</sup> Da Nitrofurantoin in den 1980er Jahren immer weniger zum Einsatz kam, wurde dieser Nebenwirkung später weniger Aufmerksamkeit zuteil. Im Mittelpunkt standen dann eher die pulmonalen Nebenwirkungen von Nitrofurantoin. Mit dem seit einigen Jahren wieder zunehmenden Einsatz des Wirkstoffs bei Harnwegsinfektionen, erscheint es sinnvoll, nochmals an die möglichen neurotoxischen Wirkungen des Medikamentes zu erinnern.

Der „Fachinformation“ kann man die folgenden Hinweise entnehmen: Es wurden Fälle von Polyneuropathie einschließlich optischer Neuritis (beruhend auf beobachteten neurologischen Symptomen wie Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination) bei Patienten, die mit Nitrofurantoin behandelt wurden, berichtet. Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetes mellitus, Elektrolyt-Ungleichgewichte und Vitamin B-Mangel können das Auftreten verstärken. Die Behandlung mit Nitrofurantoin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, sofort abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen. Bei Patienten mit vorbestehender Polyneuropathie darf Nitrofurantoin nicht angewendet werden.<sup>13</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG: Fast alle zur antiinfektiven Therapie angewandten Arzneimittel können neurotoxische Wirkungen haben, die sich am peripheren und / oder am zentralen Nervensystem bzw. an den Sinnesorganen manifestieren. Dies gilt für die ältesten Antibiotika, die Penicilline, ebenso, wie für neue vollsynthetische Wirkstoffe. Die Kenntnis dieser neurotoxischen Unverträglichkeitsreaktionen ist eine wesentliche Voraussetzung für eine effektive und sichere Therapie. Bei Beachtung bekannter Risikofaktoren und Aufklärung des Patienten ist es möglich, Häufigkeit**

**und Ausmaß dieser teils irreversiblen, bedeutsamen Nebenwirkungen einer antiinfektiven Therapie zu vermeiden.**

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Neueinführung

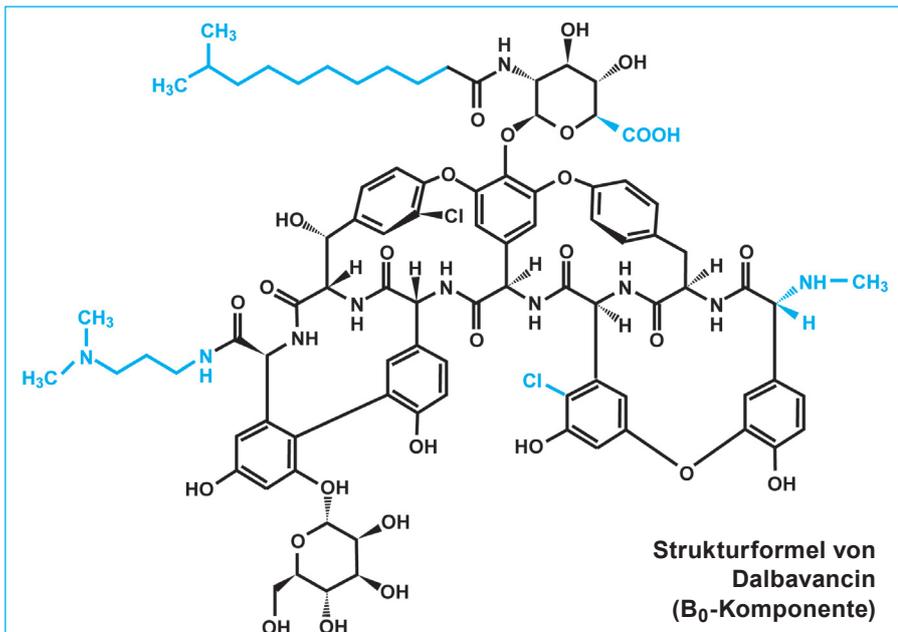
### Dalbavancin – ein neues Glykopeptid zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Die Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika ist in den vergangenen Monaten mehrfach erweitert worden. Nach Telavancin (VIBATIV) sind mit Dalbavancin (XYDALBA) und Oritavancin (ORBACTIV) zwei halbsynthetische Antibiotika aus dieser Gruppe zugelassen worden, die sich durch ihre lange Halbwertszeit auszeichnen. Ungewöhnlich ist, dass sich die einzelnen Glykopeptide – trotz ähnlicher antibakterieller Aktivität – auch in ihren Indikationsgebieten deutlich unterscheiden. Während die beiden älteren Glykopeptide Vancomycin (diverse Generika) und Teicoplanin (TARGOCID) für die Behandlung einer Reihe von unterschiedlichen Indikationen zugelassen sind, ist die Zulassung von Telavancin auf die Therapie von ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien begrenzt. Auch die lang wirksamen Präparate sind nicht breit anwendbar: Dalbavancin und Oritavancin sind nur für die Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen verfügbar.

Die Entwicklung von Dalbavancin verlief eher langsam, was angesichts der hohen antibakteriellen Aktivität erstaunlich ist. Erste Daten über das Wirkungsspektrum des Antibiotikums – damals noch unter der Bezeichnung BI397 oder A-A-1 – wurden bereits in den 1990er Jahren publiziert.<sup>1</sup> Ein erster Zulassungsantrag unter dem Handelsnamen EXULETT wurde bei der EMEA 2008 gestellt. Die klinischen Studien überzeugten das zuständige Komitee (CHMP) jedoch nicht, so dass der Zulassungsantrag zurückgezogen wurde. Im Dezember 2014 erfolgte dann die Empfehlung zur Zulassung des Antibiotikums unter dem Handelsnamen XYDALBA durch das CHMP.<sup>2</sup>

### Herkunft, chemische Struktur

Dalbavancin wird halbsynthetisch aus dem natürlich vorkommenden Glykopeptid A-40926 hergestellt, das strukturell mit Teicoplanin verwandt ist. Ähnlich wie Teicoplanin handelt es sich um ein Gemisch von Verbindungen, die sich geringfügig in dem



Wie andere Glykopeptide handelt es sich um ein Heptapeptid mit kovalenter Verbrückung der phenolischen Seitenketten. Die Unterschiede zu Teicoplanin sind blau hervorgehoben (z.B. längere lipophile Seitenkette, zusätzliche Carboxylgruppe, terminale Methylaminogruppe). Ein Acetylglucosaminrest fehlt bei Dalbavancin, ein Chloratom ist an anderer Stelle positioniert.

lipophilen Substituenten unterscheiden, wobei die B<sub>0</sub>-Komponente den weitaus größten Anteil (>75%) ausmacht. Die lipophile Substitution ist charakteristisch für Dalbavancin, das daher auch als Lipoglykopeptid bezeichnet wird.<sup>3</sup>

### Antibakterielle Wirkung, Resistenz

Dalbavancin hemmt – wie andere Glykopeptide – die Zellwandsynthese grampositiver Bakterien. Die Heptapeptid-Grundstruktur des Moleküls bindet an die C-terminale Peptidstruktur *D-Ala-D-Ala* der Peptidoglykan-Vorstufen (Lipid II) der Zellwandsynthese. Durch die Komplexbildung werden die Polymerisation und Quervernetzung der Peptidoglykanstränge blockiert.

Dalbavancin wirkt bakterizid. Es weist eine hohe antibakterielle Aktivität gegen *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken auf. Der MHK<sub>90</sub>-Wert liegt bei 0,06 mg/l. Auch Vancomycin- (Glykopeptid-)intermediäre Stämme werden erfasst (VISA). Methicillin-Resistenz hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Dalbavancin. VanA-resistente Staphylokokken und Enterokokken sind auch gegen Dalbavancin resistent. Gegen Vancomycin-empfindliche Enterokokken ist es potenter als Vancomycin und etwa ebenso aktiv wie Teicoplanin. Auch *S. pneumoniae* und andere Streptokokken werden bereits bei niedrigen Konzentrationen gehemmt. Im gramnegativen Bereich ist es ebenso wie andere Glykopeptide unwirksam. Von EUCAST wurden folgende Grenzwerte definiert: sensibel ≤ 0,125 mg/l; resistent > 0,125 mg/l.<sup>4,5</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Dalbavancin wird über 30 Minuten als intravenöse Kurzinfusion verabreicht. Aufgrund der langsamen Elimination ist eine Infusion einmal pro Woche ausreichend. Zu Beginn der Therapie werden 1000 mg infundiert, nach einer Woche eine zweite Dosis in Höhe von 500 mg. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 1000 mg Dalbavancin bei gesunden Probanden wurden durchschnittlich 19% bis 33% der Dosis als Dalbavancin und 8% bis 12% als Hydroxydalbavancin im Urin ausgeschieden. Etwa 20% der verabreichten Dosis werden mit den Fäzes eliminiert.<sup>4</sup>

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter können der Tabelle 1 entnommen werden.

Bei Patienten mit leichter (CL<sub>CR</sub> 50-79 ml/min), mittelschwerer (CL<sub>CR</sub> 30-49 ml/min) und schwerer (CL<sub>CR</sub> < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die mittlere Plasmaclearance (CL<sub>T</sub>) um 11%, 35% bzw. 47% im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion verringert. Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung, deren Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min ist und die keine regelmäßige Hämodialyse erhalten, sollte die empfohlene einmal wöchentliche Dosierung für Dalbavancin auf 750 mg reduziert werden, gefolgt von einer zweiten Dosis eine Woche später von 375 mg.<sup>4</sup>

Die Pharmakokinetik von Dalbavancin bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im

**Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Dalbavancin**

Dosis	Tag 1: 1 x 1000 mg i.v. Tag 8: 1 x 500 mg i.v.
C <sub>max</sub>	Tag 1: 278 ± 53 mg/l Tag 8: 166 ± 43 mg/l
t <sub>1/2</sub> (Dreikompartiment-Modell)	Mittelwert: 372 Std. (ca. 16 Tage) Bereich: 333 bis 405 Std.
AUC (Tage 1 bis 7)	10.577 mg/l x h
Proteinbindung	93%
V <sub>D</sub> (steady state)	15,7 l
Elimination	Urin, teilweise in metabolisierter Form, und mit den Fäzes

\* nach SPC XYDALBA<sup>4</sup>

Endstadium, die eine Dialyse dreimal pro Woche erhielten, war ähnlich wie bei den Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Weniger als 6% der angewendeten Dosis werden nach einer dreistündigen Hämodialyse beseitigt.<sup>4</sup>

### Klinische Studien

In einer Doppelblindstudie wurden 854 Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen entweder mit zwei Dosen Dalbavancin oder mit Linezolid (ZYVOXID) in üblicher Dosierung von zweimal täglich 600 mg über 14 Tage behandelt. Der Behandlungserfolg und die Verträglichkeit waren in beiden Gruppen gleich gut. Etwa 90% der Patienten zeigten ein positives Therapieergebnis.<sup>6</sup>

In zwei weiteren Studien mit identischem Design (Discover 1 und 2) wurde Dalbavancin mit der Standardtherapie bei Patienten mit Haut- und Weichgewebeeinfektionen verglichen. Dabei wurde Vancomycin mindestens drei Tage lang intravenös gegeben, danach bestand die Option der Umstellung auf eine orale Linezolid-Behandlung. Die beiden Studien an insgesamt mehr als 1300 Patienten wurden in den Jahren 2011 und 2012 durchgeführt. Auch hier zeigte sich ein identisches, positives Therapieergebnis von >90% der Behandelten in beiden Gruppen.<sup>7</sup>

Die Datenlage zur Wirksamkeit von Dalbavancin bei anderen Indikationen ist vergleichsweise eingeschränkt. An einer kleinen Gruppe von 75 Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis durch Staphylokokken wurde es mit Vancomycin verglichen. Die Therapie war in 50% (Vancomycin) bzw. 87% (Dalbavancin) der Patienten erfolgreich. Größere zulassungsrelevante Studien liegen für derartige Infektionen nicht vor.<sup>8</sup>

## Verträglichkeit, Interaktionen

In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 erhielten 1.778 Patienten Dalbavancin. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der mit Dalbavancin behandelten Patienten auftraten, waren Übelkeit (2,8%), Diarrhö (2,5%), Kopfschmerz (1,5%), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (1,1%), Hautausschlag (1,0%) sowie Erbrechen (1,0%); sie waren in der Regel leicht oder mittelschwer.<sup>4</sup>

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Dalbavancin wird in vitro nicht durch CYP-Enzyme metabolisiert; es ist nicht bekannt, ob der Arzneistoff ein Substrat für die Leberaufnahme und für Efflux-Transporter ist.

Das Antibiotikum wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Es gab zwar keine Hinweise auf Teratogenität in den tierexperimentellen Studien, jedoch zeigten Ratten bei Konzentrationen (AUC), die etwa um das dreifache über der klinischen Exposition lagen, verminderte Fruchtbarkeit und ein erhöhtes Auftreten von Embryo-Letalität, ein reduziertes Fetalgewicht und andere reproduktionstoxische Wirkungen.

**ZUSAMMENFASSUNG: Dalbavancin (XYDALBA) ist ein Glykopeptid-Antibiotikum, das bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen ist. Es wirkt bakterizid gegen grampositive Bakterien. Im Vergleich zu Vancomycin (diverse Generika) ist die antibakterielle Aktivität erhöht. Nach intravenöser Infusion wird es nur sehr langsam mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Tagen eliminiert, es wird daher nur einmal pro Woche verabreicht. In umfangreichen vergleichenden klinischen Studien war es etwa gleich wirksam wie Vancomycin oder Linezolid (ZYVOXID). Die Verträglichkeit war in den Zulassungsstudien gut. Über selten auftretende unerwünschte Wirkungen lässt sich derzeit aber keine abschließende Aussage machen.**

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Resistenz

### Colistin-resistente Acinetobacter baumannii: Risikofaktoren und Patientenprofile

In den letzten zwei Jahrzehnten ist es zu einem deutlichen Anstieg von Infektionen mit multiresistenten *A. baumannii*-Kei-

men gekommen. Carbapenem-Antibiotika waren in der Vergangenheit die geeigneten Substanzen, um diese Infektionen zu behandeln. Jedoch ist die Wirksamkeit dieser Antibiotika-Gruppe durch die internationale Ausbreitung von bestimmten *A. baumannii*-Klonen in den letzten Jahren deutlich vermindert worden. In den USA liegt die Carbapenem-Resistenzrate für *A. baumannii* zwischen 33% und 58%. Die alternative Therapie gegen diese resistenten Acinetobacter-Stämme ist Colistin (COLISTIMETHAT-NATRIUM u. a.), welches sowohl intravenös als auch bei beatmeten Patienten inhalativ eingesetzt wird. Wegen des zunehmenden Gebrauchs von Colistin wurden auch hier ansteigende Resistenzraten beobachtet, die schon im Jahr 2012 in den USA 5,3% betragen.

Aus einer Universitätsklinik in Pittsburgh wird über 20 Patienten mit Colistin-resistenten *A. baumannii* berichtet. 19 der 20 Patienten mit einem Lebensalter zwischen 25 und 84 Jahren wurden intensivmedizinisch behandelt, der mediane APACHE II-Score betrug 19,5 (Bereich 10 bis 28) und die Mehrzahl der Patienten wurde beatmet. Zwölf der Patienten hatten einen Zustand nach Organtransplantation, sieben davon eine Transplantation der Lunge; 19 Patienten litten an einer Beatmungspneumonie, zwei wiesen eine Sepsis auf, ein Patient hatte eine Mediastinitis und ein weiterer Patient eine nosokomiale Pneumonie. Von 20 Patienten waren 19 zuvor mit einem sensiblen Acinetobacter-Stamm infiziert gewesen und wurden mit Colistin über 12,5 Tage behandelt und 16 Patienten erhielten zusätzlich Colistin in inhalativer Form über 10,5 Tage. Die Gesamtletalität bis zum Tag 30 betrug 30% (6 von 20 Patienten). Vier der letalen Verläufe beruhten auf der *A. baumannii*-Infektion. Kein Patient von sieben Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Colistin, einem Carbapenem-Antibiotikum und Ampicillin-Sulbactam (UNACID) verstarb, hingegen sechs von zehn (60%) Patienten mit anderen Antibiotikaregimen. Das Intervall zwischen der Isolierung eines Colistin-sensiblen und dem Nachweis eines Colistin-resistenten Stammes betrug im Median 20 Tage (Bereich 4 bis 99 Tage). Umfangreiche molekularbiologische Typisierungsuntersuchungen der 20 Paare der Acinetobacter-Stämme (vor und nach der Resistenzentwicklung) deuteten darauf hin, dass die Resistenzentwicklung gegen Colistin durch die laufende Gabe der Substanz verursacht wurde. Sämtliche *A. baumannii*-Stämme waren positiv für die Gene *bla*<sub>OXA-51-like</sub> und *bla*<sub>OXA-23</sub>, welche für die Carbapenem-Resistenz verantwortlich waren. Als Resistenzmechanismus wurde in der Studie die Veränderung des Lipids A (Teil der Lipopolysaccharide der äußeren Bakterienmembran und Zielmolekül der

Colistinwirkung) infolge von angelagertem Phosphoethanolamin bestimmt.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser unizentrischen Studie zu Colistin-resistenten *A. baumannii*-Stämmen bei 20 Patienten konnte überzeugend nachgewiesen werden, dass unter einer vorangegangenen oder auch laufenden Colistin-Therapie sich relativ schnell Colistin-Resistenzen entwickeln können. Eine Veränderung des Lipid A, welches das Wirkungsmolekül von Colistin in der Bakterienwand darstellt, ist ursächlich für die Resistenzentwicklung verantwortlich. Es wird empfohlen, bei Patienten mit einer vorangegangenen Colistin-Therapie unbedingt eine mikrobiologische Sensitivitätsbestimmung vorzunehmen.**

QURESHI, Z. A. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 60:1295-1303

### Carbapeneme oder Piperacillin-Tazobactam zur Therapie der Sepsis durch ESBL-bildende Erreger?

In den letzten Jahren ist es zu einer bedrohlichen Zunahme von invasiven Infektionen durch „extended spectrum betalaktamase“ (ESBL)-produzierenden Bakterien gekommen. Der primäre Einsatz von Carbapenem-Antibiotika gegen diese Erreger ist umstritten, da hierdurch eine vermehrte Resistenz gegen die wichtige Antibiotika-Gruppe induziert wird. Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u. a.) verfügt über eine in vitro-Aktivität in Studien zwischen 62 bis 95% bei bestätigten ESBL-bildenden Erregern. Allerdings ist auch bekannt, dass diese Aktivität in vitro offensichtlich bei hohen Bakterienzahlen abnimmt, da insbesondere die Tazobactam-Effektivität hiervon betroffen ist.

In einer retrospektiven Kohortenstudie zwischen Januar 2007 und April 2014 wurden im Johns-Hopkins-Universitätshospital in Baltimore 331 Patienten mit einer durch ESBL ausgelösten Sepsis identifiziert. Die Autoren wollten klären, ob hinsichtlich der empirischen Therapie mit Piperacillin/Tazobactam versus einem Carbapenem Unterschiede hinsichtlich der Letalität zum Tag 14 nach Beginn der Sepsis nachzuweisen waren. 213 Patienten konnten in die Studie zur Auswertung aufgenommen werden. 103 Patienten erhielten Piperacillin/Tazobactam vorwiegend in einer Dosierung von 3,375 g alle sechs Stunden und wurden nach einem positiven mikrobiologischen Befund bezüglich ESBL-produzierender Erreger im Median nach 84 Stunden auf Carbapenem-

Antibiotika umgestellt. 110 Patienten erhielten als empirische Anfangstherapie ein Carbapenem-Antibiotikum, darunter in 88% Meropenem (MERONEM u.a.) in einer Dosierung von 3 x 1g täglich (78%) oder die doppelte Dosis (3 x 2 g). Die übrigen Patienten wurden mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM) in üblicher Dosierung von 4 x 500 mg täglich oder Ertapenem (INVANZ) mit 1 x 1 g täglich behandelt. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 48 Jahren. Ein Drittel der Patienten musste intensivmedizinisch behandelt werden. Die führenden Ausgangsherde für die Sepsis waren in knapp 44% katheterbedingte Infektionen, gefolgt von Harnwegsinfektionen, intraabdominellen Infektionen und Pneumonien. 69% der Patienten in der Carbapenem-Gruppe waren immunsupprimiert im Vergleich zu 47,6% der Patienten mit der primären Piperacillin/Tazobactam-Therapie. In dieser Gruppe verstarben 17 Patienten (17%) bis zum Tag 14 im Vergleich zu neun Patienten (8%) im Carbapenem-Arm. Hieraus ließ sich ein 1,92-fach höheres Risiko für einen tödlichen Verlauf unter Piperacillin/Tazobactam im Vergleich mit Carbapenem-Antibiotika berechnen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Mit der Einschränkung, dass diese Ergebnisse aus einer retrospektiven Analyse abgeleitet wurden und auch keine differenzierten Untersuchungen zu den unterschiedlichen Betalaktamasen in den nachgewiesenen Erregern vorgelegt werden konnten, deuten die Ergebnisse jedoch darauf hin, dass Carbapenem-Antibiotika in der Behandlung einer Sepsis durch ESBL-produzierende Erreger gegenüber einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) überlegen sind. Allerdings sollten in der empirischen Therapie Carbapeneme nur dann eingesetzt werden, wenn klare Risikofaktoren für eine Infektion durch ESBL-produzierende gramnegative Erreger anamnestisch erfasst werden können.

TAMMA, P. D. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 60:1319-1325

## Pulmonale Infektionen

### Immunglobuline wirksam bei Pneumonie-Patienten mit septischem Schock?

Die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bleibt trotz erheblicher diagnostischer und therapeutischer Entwicklungen weiterhin hoch. Die Effektivität von Immunglobulinen bei

Patienten mit septischem Schock wird immer noch intensiv diskutiert, obwohl diese in internationalen Sepsis-Leitlinien nicht mehr empfohlen werden. Wegen der sehr unterschiedlichen Studienergebnisse analysierten japanische Epidemiologen eine große Anzahl von Daten gut definierter Patienten mit septischem Schock bei nachgewiesener Pneumonie in insgesamt 1.014 japanischen Krankenhäusern. In einer zentralen japanischen Datenbasis wurden vom Juli 2010 bis zum März 2013 insgesamt 8.264 Patienten erfasst, von denen 1.324 Immunglobuline in Form der polyklonalen Präparation in einer Dosis von maximal 5 g täglich über drei Tage wegen des bestehenden septischen Schocks bei Pneumonie erhalten hatten. Eine Kontrollgruppe ohne Immunglobulingabe mit dem gleichen Krankheitsbild umfasste 6.940 Patienten. Verglichen wurden statistisch sowohl die Gesamtzahlen der Immunglobulin-behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe wie auch Ergebnisse von 1.045 propensity-score-matched Paaren. Die Gesamtletalität der 8.264 Patienten lag bei 35% zum Tag 28. Zwischen der Immunglobulin-Gruppe und dem Vergleichskollektiv lagen in der nicht gematchten Analyse die Zahlen mit 37,8% versus 35,3% ebenso wie in der propensity-score-matched-Analyse mit 36,7% versus 36,0% nicht signifikant auseinander. Auch die Krankenhausletalität unterschied sich in beiden Analysegruppen mit 48,8% versus 47,1% bzw. 47,9% versus 46,7% nicht.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese umfangreiche retrospektive Studie aus Japan fand bei Pneumonie-Patienten mit septischem Schock keinen Effekt einer zusätzlichen Immunglobulin-Therapie. Diese Studie unterstützt daher die negative Empfehlung bezüglich des Einsatzes von Immunglobulin in den führenden internationalen Sepsis-Leitlinien.

TAGAMI, T. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 61:385-392

### Ceftazidim – hohe pulmonale Konzentrationen bei kontinuierlicher Infusion

Ceftazidim (FORTUM u.a.) wird häufig zur Therapie von Patienten mit einer Beatmungs-assoziierten Pneumonie angewandt. Es weist eine zeitabhängige, bakterizide Wirkung auf - das bedeutet, dass durch hohe Spitzenkonzentrationen keine Verbesserung der Bakterizidie erzielt werden kann. In der Konsequenz aus dieser, für  $\beta$ -Laktamantibiotika charakteristischen pharmakodynamischen Eigenschaft, ist eine kontinuierliche Dauerinfusion des Antibiotikums sinnvoll. Allerdings gibt es bisher wenige

Studien, die diese Empfehlung absichern. In Reims, Frankreich, wurde eine Studie bei 34 beatmeten Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie durchgeführt, in der über 48 Stunden zwei Applikationsweisen des Cephalosporins verglichen wurden. Die Patienten erhielten das Pseudomonas-wirksame Antibiotikum entweder dreimal täglich in Einzeldosen von 20 mg/kg Körpergewicht oder nach einer initialen Bolusgabe von 20 mg/kg in Form einer Dauerinfusion mit 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Mikrobiologische Untersuchungen hatten zuvor gezeigt, dass in der Klinik die Isolate von *P. aeruginosa* durch Ceftazidim-Konzentrationen von weniger als 4 mg/l gehemmt wurden. Für die Plasmakonzentration wurde daher ein zuvor definierter Grenzwert von 20 mg/l angestrebt, der möglichst lange eingehalten werden sollte. Mit der Dauerinfusion wurde das bei 14 von 17 Patienten erreicht, bei intermittierender Gabe lagen nur bei einem von 17 Patienten die Werte stets oberhalb des Wertes. Zu den wichtigen neuen Erkenntnissen der Arbeit gehören die hohen Konzentrationen im Lungengewebe, die 44 Stunden nach Beginn der Therapie bestimmt wurden. Dies entspricht einem Zeitpunkt von vier Stunden nach Gabe der letzten Einzeldosis bzw. einem *steady state* bei Dauerinfusion. In der epithelialen Flüssigkeitsschicht (*epithelial lining fluid*, ELF) waren die Konzentrationen des Antibiotikums mit 12 mg/l bei Dauerinfusion doppelt so hoch, wie bei intermittierender Gabe (6 mg/l, jeweils Medianwerte). Die Variabilität der Werte war allerdings sehr hoch: sie schwankten in der Gruppe mit Dauerinfusion zwischen 1 und 40 mg/l.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Durch eine kontinuierliche Dauerinfusion von Ceftazidim (FORTUM u.a.) können in der Lunge höhere Konzentrationen als nach intermittierender Gabe erzielt werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich dadurch ein therapeutischer Vorteil ergibt.

COUSSON, J. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1905-1909

## Rationale Antibiotikatherapie

### Asymptomatische Bakteriurie bei jungen Frauen – Antibiotikatherapie erhöht das Erkrankungs- und Resistenzrisiko

Beim Nachweis einer Bakteriurie sind Antibiotika nur in Ausnahmefällen indiziert. Dazu gehören die Bakteriurie bei schwan-

geren Frauen oder ein Nachweis von Bakterien im Urin vor urologischen Interventionen. Trotz dieser strikten Empfehlung werden Antibiotika beim Nachweis von Bakterien im Urin häufig auch außerhalb der genannten Indikationen bei Frauen ohne Symptome einer Harnwegsinfektion verordnet. Eine antibiotische Therapie von prämenopausalen Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie ist aber nicht nur überflüssig, sondern auch nachteilig. Zu diesem Ergebnis kam eine Studie von Urologen aus Italien, die bereits im Jahr 2012 publiziert wurde (vgl. ZCT 2012; 33(6):58, PDF siehe „Frühere Ausgaben“, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)). Eine große Zahl von insgesamt 673 sexuell aktiven Frauen war in zwei Gruppen eingeteilt worden: Gruppe A blieb unbehandelt, Gruppe B erhielt ein Antibiotikum allein aufgrund des mikrobiologischen Befundes, obwohl keine Symptome einer Harnwegsinfektion bestanden. Innerhalb eines Jahres trat bei 83% der antibiotisch behandelten Frauen ein weiteres Rezidiv auf, dies war nur bei 24% der Frauen der Fall, die unbehandelt blieben.<sup>1</sup>

In einer aktuellen Arbeit veröffentlichen die Autoren nun weitere Daten der Patientinnen, die im Mittel gut drei Jahre nach Beginn der Studie erhoben wurden.<sup>2</sup> Die aktuelle Auswertung stützt sich nun auf jene 550 Frauen, zu denen noch Kontakt bestand. Auch nach dieser langen Zeit (im Mittel 38,8 Monate) waren noch deutliche Unterschiede vorhanden. Zu einer Harnwegsinfektion war es im Beobachtungszeitraum bei 37,7% der damals unbehandelten Frauen gekommen, während mit 69,6% fast doppelt so viele Infektionen in der Gruppe mit Antibiotikatherapie aufgetreten waren.

Bemerkenswert sind die mikrobiologischen Befunde. Unter den insgesamt 301 Isolaten dominierten Enterobacteriaceae. Der mit fast 60% am häufigsten isolierte Erreger bei 97 Frauen mit einer Harnwegsinfektion der Gruppe A war *Enterococcus faecalis*, während bei den Frauen der Gruppe B, die wegen der asymptomatischen Bakteriurie ein Antibiotikum erhalten hatten, *Escherichia coli* vorrangig war (45%). *E. coli* aus dem Urin von Frauen dieser Gruppe waren signifikant häufiger resistent gegen Amoxicillin / Clavulansäure (diverse Generika), Cotrimoxazol (diverse Generika) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) als die Isolate von Frauen der Vergleichsgruppe A.

**ZUSAMMENFASSUNG: Eine Bakteriurie von jungen Frauen ohne Symptome einer Harnwegsinfektion soll nicht antibiotisch behandelt werden (Ausnahme: Schwangerschaft). Falls dennoch ein Antibiotikum gegeben wird, kommt es anschließend vermehrt zu Harnwegsinfektionen, die signifikant häufiger durch**

## Erreger mit Resistenz gegen die gängigen Antibiotika verursacht werden.

1. CAI, T. et al.,  
Clin Inf Dis 2012; 55:771-777
2. CAI, T. et al.  
Clin Inf Dis (advance access, 12. August 2015)

## Unkomplizierte Appendizitis: Operation oder Antibiotika-Therapie?

In den letzten Jahren wird zunehmend diskutiert, ob jeder Patient mit einer unkomplizierten Appendizitis einer chirurgischen Intervention bedarf. In einer Studie wurde in Finnland dieser Frage systematisch nachgegangen. 530 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit einer mittels Computertomographie gesicherten unkomplizierten akuten Appendizitis wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. In randomisierter Zuordnung erfolgte entweder die frühe chirurgische Appendektomie oder eine antibiotische Behandlung mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt einem Jahr. Patienten in der Antibiotika-Therapiegruppe erhielten 1g Ertapenem (INVANZ) täglich über drei Tage gefolgt von täglich 500 mg Levofloxacin (TAVANIC u. a.) über weitere sieben Tage plus Metronidazol (CLONT u. a.) oral 500 mg dreimal täglich. Bei den operierten Patienten war eine offene Standard-Appendektomie durchgeführt worden. Der primäre Endpunkt hinsichtlich der chirurgischen Intervention war die erfolgreiche Appendektomie ohne Komplikationen; der primäre Endpunkt für die Antibiotika-behandelten Patienten war die Entlassung aus dem Krankenhaus ohne Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs und kein Appendizitis-Rezidiv während der einjährigen Beobachtungsphase. Von den 273 operierten Patienten war nur ein Eingriff nicht erfolgreich, was einer Erfolgsrate von 99,6% entsprach. In der Antibiotika Gruppe benötigten 70 Patienten (27,3%) innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungsperiode eine Appendektomie. In der Intention-to-treat-Analyse erwies sich diese Differenz hinsichtlich der vor der Studie definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze als nicht signifikant. Von 70 Patienten mit später notwendiger Appendektomie hatten 58 eine unkomplizierte Appendizitis, 7 eine akute komplizierte Appendizitis und 5 Patienten wiesen keine Appendizitis auf, wurden jedoch wegen des Verdachts auf diese Infektion operiert. Keiner der Patienten in der Antibiotika-Gruppe wies besondere Komplikationen oder intraabdominelle Abszesse im Rahmen der später notwendigen Appendektomie auf.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen prospektiven fin-**

**nischen Studie mit insgesamt 530 Patienten, die an einer CT-gesicherten unkomplizierten Appendizitis litten, erwies sich eine antibiotische Therapie im Vergleich zu der chirurgischen Appendektomie als nicht unterlegen. Allerdings benötigten 27% der Patienten in der Antibiotika-behandelten Gruppe während der einjährigen Nachbeobachtungsphase einen chirurgischen Eingriff. Die bei diesen Patienten durchgeführte Appendektomie zeigte keine besonderen Komplikationen oder intraabdominelle Abszesse.**

SALMINEN, P. et al.  
JAMA 2015; 313:2340-2348

## Vancomycin oder Betalaktam-Antibiotika in der Therapie der Sepsis durch MSSA

Septische Infektionen durch *Staphylococcus aureus* sind häufig mit erheblichen Komplikationen, wie septischem Schock, Infektionsrezidiven, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder auch einem tödlichen Verlauf verbunden. Vancomycin (diverse Generika) wird häufig empirisch bei Verdacht auf eine septische *S. aureus*-Infektion verschrieben, da diese Substanz sowohl gegen Methicillin-resistente (MRSA) als auch gegen Methicillin-empfindliche Stämme (MSSA) aktiv ist. In vielen internationalen Leitlinien wird allerdings empfohlen, bei Nachweis von MSSA ein Betalaktam-Antibiotikum, insbesondere ein Anti-Staphylokokken-Penicillin [z. B. Oxacillin oder Flucloxacillin (STAPHYLEX) oder Cefazolin (GRAMAXIN u. a.)] einzusetzen. Diese Empfehlung beruht allerdings nur auf sehr begrenzten Studienergebnissen, so dass in der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie aus den USA an einer großen Zahl von Patienten diese Empfehlung überprüft wurde.

Die Studie umfasste insgesamt 16.973 Patienten, die zumindestens eine MSSA-positive Blutkultur aufwiesen und in den Jahren 2003 bis 2010 in eines von 122 Krankenhäusern der nordamerikanischen Kriegsveteranen eingewiesen worden waren. Die Mehrzahl der Patienten (98%) waren Männer und das mediane Alter betrug 64 Jahre. 16% der Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Abnahme der ersten positiven Blutkultur mit MSSA. 14% der Patienten erhielten kein Betalaktam-Antibiotikum oder Vancomycin während des stationären Aufenthaltes. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Vancomycin oder Betalaktam-Antibiotika sowohl in der empirischen Anfangstherapie (definiert als Therapiebeginn zwei Tage vor und bis vier Tage nach der ersten positiven MSSA-Blutkultur) mit der definitiven Therapie (defi-

niert als Therapie, beginnend 4 bis 14 Tage nach Erhalt der positiven Blutkultur). Von den 16.973 Patienten erhielten 5.784 entweder ein Betalaktam-Antibiotikum alleine (46%) oder Vancomycin alleine (54%) in der empirischen Anfangstherapie ihrer Sepsis; Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) in 32% und Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in 29% waren die häufigsten eingesetzten Betalaktam-Antibiotika in der empirischen Therapie. Die Letalitätsrate erwies sich als gleich (14% versus 14%) zwischen beiden Therapiegruppen. 5.633 Patienten erhielten eine endgültige antibiotische Therapie ihrer Sepsis, davon 17% Vancomycin und 83% Betalaktam-Antibiotika. Patienten mit einer Betalaktam-Behandlung waren im Vergleich zu Vancomycin schwerer erkrankt mit einem signifikant höheren APACHE III-Score, hatten häufiger eine ambulant erworbene Infektion und signifikant mehr Pneumonien oder Osteomyelitiden. In der definitiven Betalaktam-Therapie wurden vorwiegend Nafcillin (in Deutschland nicht im Handel) in 35%, Cefazolin in 30%, Piperacillin/Tazobactam in 15%, Ceftriaxon in 14% und Oxacillin in 9% eingesetzt. In der Multivarianzanalyse ergab sich, dass die Patienten mit einer endgültigen Betalaktam-Therapie ein 35% niedrigeres Risiko für einen letalen Verlauf aufwiesen im Vergleich zu Vancomycin nachdem hinsichtlich unterschiedlicher Risikofaktoren adjustiert worden war. Wurden bei diesen Patienten Cefazolin oder ein Anti-Staphylokokken-Penicillin eingesetzt, reduzierte sich das letale Risiko im Vergleich zur Vancomycin-Behandlung um 43%. Die Gründe für eine Therapie mit Vancomycin waren vorwiegend eine Betalaktam-Allergie bei 47% dieser Patienten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche retrospektive Kohortenanalyse belegt erneut, dass in der Therapie der Sepsis durch Methicillin-sensible *S.aureus* (MSSA) Betalaktam-Antibiotika, insbesondere Anti-Staphylokokken-Penicilline und/oder Cefazolin (GRAMAXIN u. a.), bevorzugt werden sollten.**

MC DANIEL, J. S. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 61:361-367

## Antibiotika-Renaissance

### Probleme bei einer Anwendung von „alten“ Antibiotika - Beispiel: Chloramphenicol

Chloramphenicol wurde bereits 1947 entdeckt und gilt historisch als das erste „Breitpektrum-Antibiotikum“. Da es nach oraler

Gabe fast vollständig resorbiert wird und eine gute Gewebegängigkeit besitzt, ist der sehr häufige Gebrauch in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts nachvollziehbar. Diesen Vorteilen stehen allerdings auch erhebliche Nachteile gegenüber. Wegen der zunehmend ungünstigen Resistenzsituation und der bekannten Risiken für hämatotoxische Wirkungen, ist Chloramphenicol schon seit vielen Jahren in Deutschland nicht mehr zur systemischen Therapie verfügbar. In der „Roten Liste“ wird als Chloramphenicol-haltiges Präparat heute lediglich POSIFENICOL C 1% Augensalbe aufgeführt. Selbst bei dieser Applikationsform wird die Therapie als risikobehaftet angesehen, in der Fachinfo kann man lesen: „*Chloramphenicol sollte nur in seltenen Ausnahmefällen, wenn risikoärmere Antibiotika unwirksam oder kontraindiziert sind, angewendet werden. ... Die Anwendung ... kann zu Knochenmarksaplasie führen.*“<sup>1</sup>

In der antibakteriellen Therapie kommen heute zunehmend „alte“ Antibiotika zum Einsatz, da wirklich neuartige, innovative Substanzen nicht verfügbar sind. Es ist daher nicht überraschend, dass zunehmend auch die Wiederbelebung des Chloramphenicols diskutiert wird. Eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit ist problematisch, weil aktuelle Studien mit den heute üblichen Standards nicht durchgeführt werden. In Israel analysierten Infektiologen die verfügbare Literatur und werteten insgesamt 66 randomisierte klinische Studien aus, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chloramphenicol bei verschiedenen Indikationen untersucht worden war.<sup>2</sup> Die deutliche Mehrheit der Publikationen, insgesamt 55, beschreibt die Wirkung von Chloramphenicol bei Typhus. In allen Arbeiten zusammen wurden 9711 Patienten behandelt, die Veröffentlichungen stammen aus den Jahren 1964 bis 2011.

Bei Atemwegsinfektionen und Meningitis ergab sich eine statistisch signifikant höhere Sterblichkeit bei den mit Chloramphenicol behandelten Patienten als in den Vergleichsgruppen. Ähnlich war das Ergebnis bei Typhus-Patienten, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Unter den Publikationen waren etliche Studien, in denen Fluorchinolone mit Chloramphenicol bei Typhus verglichen worden waren. Mit Fluorchinolonen wurde seltener ein Therapieversagen registriert, daher gelten diese Wirkstoffe seit langem als Mittel der ersten Wahl bei Infektionen durch *S. typhi*. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen zeigten die Chloramphenicol-Patienten häufiger eine Anämie, litten jedoch seltener unter gastrointestinalen Störungen als die Personen in den Vergleichsgruppen. Bei den schwerwiegenden hämatologischen Veränderungen konnten keine signifikanten Un-

terschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Dies ist auch kaum zu erwarten, da insgesamt weniger als 10.000 Patienten erfasst wurden; mit einer schwerwiegenden irreversiblen Hämatoxizität muss jedoch nach bisherigen Schätzungen nur bei etwa 1 von 30.000 Patienten gerechnet werden muss.

Das Ergebnis der Auswertung ist wenig überraschend, denn als klassisches Antibiotikum ist Chloramphenicol im Laufe der Jahrzehnte mit neu entwickelten Arzneimitteln verglichen worden, bei denen in der Regel die Resistenzlage zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung noch günstiger war. Eine tendenziell schlechtere Wirksamkeit ist daher verständlich. Aus heutiger Sicht wären Daten über die Wirksamkeit von Chloramphenicol bei Infektionen mit multiresistenten Erregern, die durch andere Antibiotika nicht erfasst werden, natürlich von großem Interesse. Solche Studien wurden aber von den Autoren dieser Übersicht nicht gefunden und nach Internetinformationen auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sind sie offensichtlich auch nicht in Vorbereitung.

Die Probleme, die mit einer möglichen Anwendung von Chloramphenicol und anderen älteren Antibiotika verbunden sind, werden auch in einem aktuellen Beitrag angesprochen, den neun infektiologisch erfahrene Experten aus Österreich, Belgien, Schweden und anderen Ländern publiziert haben.<sup>3</sup> Da die älteren Wirkstoffe längst nicht mehr durch Patente geschützt sind, fehlt ein kommerzieller Anreiz, diese Antibiotika bei Infektionen durch multiresistente Erreger zu prüfen. Ohne eine klar definierte Strategie für eine strikte klinische Prüfung nach modernen Richtlinien, könnte jedoch eine weitere Förderung der Resistenz resultieren und die Risiken für den Patienten sind kaum abschätzbar. Die Herausforderung besteht darin, die notwendigen Ressourcen zu finden, um die älteren Antibiotika wiederzubeleben und ihre Anwendung auf ein ähnlich solides Fundament zu stellen, wie es seit mindestens 25 Jahren in der antiinfektiven Therapie üblich ist.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine systematische Auswertung von randomisierten klinischen Studien, in denen Chloramphenicol (in Deutschland nicht im Handel) zur systemischen Therapie angewandt wurde, zeigte eine schlechtere Wirksamkeit des Chloramphenicols im Vergleich mit anderen Wirkstoffen. Fundierte klinische Studien nach aktuellen Standards bei Infektionen mit multiresistenten Erregern, die heute zunehmend ein therapeutisches Problem darstellen, liegen nicht vor. Derartige Studien sind aber eine unverzichtbare Voraussetzung für einen rationalen therape-**

## peutischen Einsatz von Antibiotika – unabhängig davon, ob sie „alt“ oder „neu“ sind.

1. Ursapharm, Fachinformation POSIFENICOL C 1% Augensalbe, April 2015 [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
2. ELIAKIM-RAZ, N. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015; 70:979-996
3. THEURETZBACHER, U. et al.  
J Antimicrob Chemother 2015 70: 2177-2181

## Nebenwirkungen

### Letale Komplikationen nach Stuhltransplantationen

Aus einer britischen Klinik wird über eine letale Komplikation nach Stuhltransplantation berichtet. In der gastroenterologischen Abteilung dieser Klinik wurden bisher 14 Patienten mit einer Stuhltransplantation bei persistierender *C. difficile*-Infektion behandelt. Ein 80-jähriger Patient mit mehreren Grunderkrankungen, wie Osteoarthritis, Gicht und arteriosklerotischen Gefäßproblemen, erhielt nach drei nicht erfolgreichen Behandlungen mit Vancomycin, zwei mit Metronidazol (CLONT u.a.) und eine mit Fidaxomicin (DIFICLIR), eine komplikationsreiche Stuhltransplantation. Die mehrfache Platzierung einer nasojejunalen Sonde scheiterte an technischen Schwierigkeiten, so dass mittels Endoskopie die Transplantationslösung in das distale Duodenum appliziert wurde. Die Lösung (150 ml) wurde in drei Dosierungen à 50 ml appliziert; während der dritten Applikation kam es zu Erbrechen, so dass die Prozedur sofort abgebrochen wurde. Nachdem der Patient zunächst klinisch stabil blieb, entwickelte er in den nachfolgenden Stunden weiterhin Brechreiz und die Symptome einer invasiven Infektion. Im Computertomogramm der Lunge wurden Embolien ausgeschlossen und umfangreiche bilaterale pulmonale Infiltrate gesichert. Sputumkulturen waren positiv für *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, Blutkulturen erbrachten einen positiven Nachweis ebenfalls von *E. coli*. Trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen starb der Patient 41 Tage nach Durchführung der Stuhltransplantation an den Folgen der septischen Infektion.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: In der Literatur wurden 2014 schon zwei tödliche Verläufe nach Stuhltransplantationen beschrieben. Die Konsequenzen der Autoren nach dem geschilderten Verlauf bestehen darin, grundsätzlich ein antiemetisches Medikament vor der Prozedur zu verabreichen. Weiterhin sollte die Stuhltransplantation über den oberen Gastrointestinaltrakt nur bei wachen Patienten erfolgen; falls eine Narkose not-**

wendig ist, bevorzugen die Autoren die kolonoskopische Applikation der Stuhltransplantation.

BAXTER, M. et al.  
Clin Infect Dis 2015; 61:136-137

## 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.



[www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)

## Mitteilung der Herausgeber

### Namensänderung der Zeitschrift

Ab Januar 2016 wird die „ZEITSCHRIFT FÜR CHEMOTHERAPIE“ nach 36 Jahren in „ZEITSCHRIFT FÜR INFEKTIONSTHERAPIE“ umbenannt.

Während das Wort „Chemotherapie“ ursprünglich von Paul Ehrlich auf die antiinfekti-ve Therapie bezogen wurde, um diese Form der Behandlung von der „Serotherapie“ abzugrenzen, wird heute der Begriff meist onkologisch interpretiert. Eine Anpassung an diese Veränderungen ist daher sinnvoll. Darüber hinaus möchten wir mit der Namensänderung in der gegenwärtigen aktuellen infektiologischen Resistenzdiskussion unsere langjährige besondere Kompetenz auf dem Gebiet der rationalen, wissenschaftlich begründeten Infektionstherapie deutlicher dokumentieren.

Die Internetausgabe der Zeitschrift wird ab Januar 2016 unter der Adresse [www.infektio.de](http://www.infektio.de) erreichbar sein und wir bitten Sie, entsprechende Lesezeichen in Ihrem Internet-Browser zu ändern. Für eine Übergangszeit werden zunächst jedoch alle Inhalte der Internetversion dieser Zeitschrift weiter auch unter [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) erreichbar sein.

Für unsere Abonnenten und Leser werden sich durch den neuen Namen keine weiteren Veränderungen ergeben.