

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2007 - 28. Jahrg

## Übersicht

### Therapie der Helicobacter pylori-Infektion

Helicobacter pylori-Infektionen verursachen Gastritiden und können zu Komplikationen wie peptischem Magengeschwür, Mukosa-assoziiertem Lymphom (MALT-Lymphom) oder Magenkarzinom führen. Die European Helicobacter Study Group (EHSG) bemüht sich seit vielen Jahren, Richtlinien zur optimalen Behandlung dieser Infektionen zu erarbeiten. Diese Übersicht beruht auf Empfehlungen der dritten Maastrichter Konsensuskonferenz, die kürzlich publiziert worden sind.<sup>1</sup>

### Indikationen

Eine Therapie mit Eradikation von H. pylori wird bei folgenden Patienten empfohlen:

1. Gastro-duodenale Befunde wie peptisches Ulkus und ein niedrig-gradiges MALT-Lymphom
2. Atrophische Gastritis
3. Erstgradige Angehörige von Patienten mit Magenkarzinom
4. Anderweitig nicht erklärbare Eisenmangel-Anämie
5. Chronisch idiopathische thrombozytopenische Purpura

Bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden ohne Nachweis eines Ulkus aber Vorliegen einer H. pylori-Infektion wird ebenfalls eine Eradikation empfohlen.

Bei Patienten mit einem gastro-ösophagealen Refluxsyndrom (GORD) wird eine H. pylori-Infektion eher seltener als bei Patienten mit Ulcera nachgewiesen. Die Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt. Allerdings ist aus Untersuchungen in den letzten Jahren auch deutlich geworden, dass eine Eradikationstherapie von H. pylori nicht vermehrt zu einem Refluxsyndrom führt. Bei chronischer Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAIDs) und dem gleichzeitigen Nachweis von H. pylori besteht ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko, ein blutendes Magengeschwür zu entwickeln. Aus diesem Grund wird bei diesen Patienten eine

## Inhalt

# 2/2007

### Übersicht

- Therapie der Helicobacter pylori-Infektion Seite 11-14
- Fluorchinolon-Resistenz Seite 14

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (20)

- Shigella Seite 13

### Neueinführung

- Darunavir – ein neuer Protease-Inhibitor Seite 14-15

### HIV-Therapie

- Protease-Inhibitoren: Übersicht Seite 15-18

### Chronische Bronchitis

- Ätiologie der Exazerbation Seite 18
- Procalcitonin hilfreich? Seite 18

### Bronchiektasen

- Tobramycin-Inhalation sinnvoll? Seite 18-19

### Infektionsepidemiologie

- MRSA in Deutschland Seite 19
- Infektionsstatistik 2005/2006 Seite 19

### Harnwegsinfektionen

- Bakteriurie bei Diabetikerinnen Seite 19-20

### Protheseninfektionen

- Staphylokokkeninfektionen konservativ behandeln? Seite 20

H. pylori-Eradikation empfohlen. Auch Patienten mit einer kontinuierlichen Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASPIRIN u.a.) und einem blutenden Ulkus sollten auf H. pylori untersucht werden und bei positivem Befund sollte eine Eradikationstherapie vorgenommen werden.

### Diagnostik

Nicht-invasive Labortests zur Diagnose einer H. pylori-Infektion sind mit dem <sup>13</sup>C-Harnstoffatemtest, dem Stuhlantigenach-

weis und dem serologischen Nachweis von Antikörpern umfangreich vorhanden. Der Harnstoffatemtest hat eine diagnostische Spezifität und Sensitivität von über 95%. Die Sensitivität und Spezifität des Antigenachweises im Stuhl liegt bei 91% und 93%, wobei allerdings die Stuhlproben auf minus 20 Grad Celsius vor der Analyse tiefgefroren werden müssen. Die diagnostische Zuverlässigkeit des serologischen Testes wird mit 80 bis 84% in einem relativ niedrigen Bereich angegeben. Der besondere Stellen-

Empfehlungen zur Therapie der <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion		
Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer
<i>A) In Populationen mit weniger als 15–20 % Resistenz gegen Clarithromycin</i>		
Protonenpumpen-Inhibitor*	2x20–40mg	vorzugsweise 14 Tage, eine Dauer von 7 Tagen kann ausreichend sein (je nach lokaler Resistenzlage)
Antibiotikum		
Clarithromycin	2x500mg	
Amoxicillin oder Metronidazol	2x1000mg  2x400(500)mg	
<i>B) In Populationen mit weniger als 40% Resistenz gegen Metronidazol</i>		
Protonenpumpen-Inhibitor*	2x20–40mg	
Antibiotikum		
Clarithromycin Metronidazol	2x500mg 2x400(500)mg	

\*z.B. Pantoprazol (PANTOZOL), Lansoprazol (AGOPTON), Esomeprazol (NEXIUM)  
Anmerkung: Vierfachtherapien mit Wismut (=Bismut)-haltigen Arzneimitteln sind eine Alternative als primäres Behandlungsregime; sie sollten ansonsten als Behandlungsregime der 2. Wahl bevorzugt angewandt werden. In Deutschland sind Präparate mit basischem Bismutnitrat im Handel. ANGASS-Tabletten enthalten 150mg dieses Wirkstoffes plus 50mg Bismutetraoxodialuminat.

wert der serologischen Untersuchung liegt bei den Patienten, die kurz zuvor Protonenpumpenhemmer und/oder Antibiotika eingenommen haben.

Bei der endoskopischen Diagnostik wird neben dem histologischen Nachweis zusätzlich noch der Ureasetest empfohlen, der eine Sensitivität von über 90% aufweist. Ein positiver Ureaseschnelltest gilt als ausreichend für die Einleitung einer Eradikationstherapie.

### Therapie

Die Standardtherapie besteht aus drei Medikamenten: einem Protonenpumpenhemmer (PPI), Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) plus Clarithromycin (BIAXIN u.a.) oder Metronidazol (CLONT u.a.), wobei neuere Studien auf einen günstigen Therapieeffekt bei längerer Therapiedauer über die üblichen sieben Tage hinaus hinweisen. Eine vermehrte Resistenz gegenüber den eingesetzten Antibiotika muss bei der Auswahl der Substanzen berücksichtigt werden. In einer Studie zur Prävalenz der Clarithromycin-Resistenz in Europa in den Jahren 1997 bis 1998 wurde ein mittlerer Wert von 10% gefunden, dabei bestehen erhebliche Unterschiede zwischen nord-europäischen Ländern (4%) und südeuropäischen Ländern (18,5%). Es bestand eine Korrelation zwischen der Prävalenz der *H. pylori*-Clarithromycin-Resistenz und dem Verbrauch an Makrolid-Antibiotika in den untersuchten Ländern bezogen auf die tägliche Makroliddosis per 1000 Einwohner im Jahre 1997.<sup>2</sup>

Die Resistenz von *H. pylori* gegen Clarithromycin nimmt weltweit zu und ist der

häufigste Risikofaktor für einen Behandlungsmisserfolg. Erwartet wird, dass eine erfolgreiche Therapie mindestens eine Eradikationsrate von 80% und mehr erreicht. Die Grenze einer Clarithromycin-Resistenz, bei der dieses Antibiotikum nicht mehr empirisch eingesetzt werden soll bzw. ein Sensibilitätstest vorgenommen werden soll, wird mit 15 - 20% angegeben. Die Resistenz gegenüber Metronidazol ist ebenfalls deutlich angestiegen, allerdings ist die Testmethode nicht optimal standardisiert, so dass eine in-vitro-Resistenz nicht die in-vivo-Empfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit widerspiegelt. Bei sensiblen Stämmen erwies sich die Kombination aus PPI plus Clarithromycin plus Metronidazol als erfolgreicher im Vergleich zu der Kombination aus PPI plus Clarithromycin plus Amoxicillin (97% versus 88%). Besteht eine alleinige Clarithromycin-Resistenz, liegen die Eradikationsraten in der Kombination mit PPI plus Clarithromycin plus Metronidazol mit 50% ebenfalls höher als in der Kombination mit PPI plus Clarithromycin plus Amoxicillin (18%). Beim Vorliegen einer Metronidazol-Resistenz fällt die Eradikationsrate in der Kombination PPI plus Clarithromycin plus Metronidazol von 97% auf 72% ab. Insgesamt weisen die vorliegenden Publikationen auf eine bessere Eradikationsrate der Kombination aus PPI plus Clarithromycin plus Metronidazol im Vergleich zu PPI plus Clarithromycin plus Amoxicillin, soweit die Metronidazol-Resistenzrate 40% nicht übersteigt. In Metaanalysen wurde gezeigt, dass eine 14tägige Dauer der Behandlung im Mittel zu etwa 12% besseren Eradikationsraten beiträgt. Eine pharmakoökonomische Analyse dieser längeren Therapie-

dauer steht allerdings noch aus. Eine Wismut (= Bismut)-enthaltene Vierfachtherapie über 10 bis 14 Tage gilt als Alternative zur Erstlinientherapie und wird insbesondere in Regionen empfohlen, in denen eine vermehrte Resistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol bekannt ist. Auf der Basis neuerer Arbeiten kommt die Konsensuskonferenz zu folgenden primären Behandlungsempfehlungen (siehe Tabelle).

Als **Zweitlinientherapie** wird die Vierfachkombination zusammen mit Wismut empfohlen, soweit Wismut-Präparate in den entsprechenden Ländern vorhanden sind. Clarithromycin sollte in der Zweitlinientherapie nicht eingesetzt werden. Die Eradikationsraten mit der Kombination von PPI plus Amoxicillin plus Metronidazol lagen bei 89%, soweit gegenüber Metronidazol Sensibilität vorlag, und bei 64%, soweit Metronidazol-resistente Stämme betroffen waren. Eine Alternative mit allerdings nur begrenzter Datenlage ist die Kombination aus PPI plus Tetracyclinen plus Metronidazol mit einer Eradikationsrate in einer Studie von 91%.<sup>3</sup>

In der **Drittlinientherapie** haben neuerdings Fluorchinolone wie Levofloxacin (TAVANIC) und Rifamycine wie Rifabutin (ALFACID u.a.) Bedeutung erlangt. Diese beiden Antibiotika sind allerdings vorwiegend als Partner in der Erstlinientherapie zusammen mit PPI und Amoxicillin untersucht worden und weniger in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung. Es muss darauf hingewiesen werden, dass neuere Daten eine 20%ige Resistenz von *H. pylori* gegen Levofloxacin zeigen und auch gegenüber Ciprofloxacin schon relativ hohe Resistenzquoten bestehen. Prinzipiell wird beim Versagen einer Erst- und Zweitlinientherapie empfohlen, Resistenzbestimmungen von *H. pylori* vorzunehmen. Epidemiologisch gesehen liegen die kritischen Grenzen bei 15 - 20% Resistenz gegenüber Clarithromycin sowie 40% gegenüber Metronidazol. Prinzipiell sollte möglichst jeder Arzt, der *H. pylori*-Infektionen behandelt, die entsprechenden regionalen Resistenzraten kennen.

### Prävention des Magenkarzinoms

Eine *H. pylori*-Infektion ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Gastritis, die letztlich über nachfolgende pathogenetische Sequenzen zur atrophischen Gastritis, zu Metaplasien, Dysplasien und auch zur Tumorentwicklung beiträgt. Analysen von prospektiven sero-epidemiologischen Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer *H. pylori*-Infektion statistisch ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Magenkarzinomen aufweisen. Insbesondere die Infektion durch cagA-positive Stämme von *H. pylori* erhöht das Risiko, einen Ma-

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (20)

### Shigella

**Morphologie und Kultur:** Shigellen sind Erreger der Shigellose (Shigellenruhr, Shigellen-Dysenterie). Sie bilden innerhalb der Familie Enterobacteriaceae eine eigene Gattung. Man unterscheidet die Spezies *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* und *S. sonnei*. Die ersten drei genannten Spezies lassen sich in 13, 8 bzw. 18 Serovaren unterteilen. *S. sonnei* zeigt nur ein Serovar, das sich in zwei serologische Formen differenzieren lässt. Shigellen sind gramnegative, unbeflagelte (unbewegliche) Stäbchenbakterien. Sie werden aus Stuhlproben oder von Rektalabstrichen auf den üblichen für Enterobacteriaceae geeigneten Selektivnährböden angezüchtet. Shigellen sterben in Stuhlproben schnell ab, daher ist eine rasche Verarbeitung im Labor geboten.

**Epidemiologie:** Shigellen kommen nur beim Menschen und höheren nicht-menschlichen Primaten als Krankheitserreger vor. Ihre Übertragung erfolgt fäkal-oral durch direkte Übertragung von Mensch zu Mensch bzw. durch Fliegen als Vektoren, so dass den „4 F“: Finger, Futter, Fliegen, Fäzes, die größte Bedeutung zukommt. Die Shigellose tritt zumeist unter schlechten hygienischen Bedingungen auf. In wärmeren Ländern hat die Übertragung durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel die größte Bedeutung. Die für den Menschen erforderliche Infektionsdosis ist niedrig (10-200 Bakterien). Die überwiegende Zahl der in Deutschland auftretenden Erkrankungen werden von Reisenden importiert. Es besteht Meldepflicht. Dem Robert Koch-Institut wurden im Jahr 2006 insgesamt 814 Fälle gemeldet, wobei von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist.

**Pathogenese und Krankheitsbilder:** Die Inkubationszeit liegt bei 12 bis 96 Stunden. In den Dünn- und Dickdarm gelangte Bakterien vermehren sich schnell und dringen in die Darmmukosa ein. Ein aus Lipopolysacchariden bestehendes Endotoxin führt zu entzündlichen Reizungen der Darmschleimhaut. *S. dysenteriae* Serovar 1 bildet zusätzlich das zytotoxische Shiga-Toxin 1, das mit dem Shiga-Toxin 1 der EHEC identisch ist und durch Spaltung der 28S rRNS die Proteinsynthese hemmt.

Im weiteren Verlauf kommt es zu eitrigem und blutigen Stühlen im gesamten Kolon. Die Erkrankung beginnt mit Diarrhö, Tenesmen, heftigen Bauchschmerzen und Fieber; die Stühle sind zuerst wässrig, werden dann aber schleimig-blutig. Häufige Folgen sind Dehydratation und Proteinverlust. Im Extremfall kann es zu

Komplikationen wie Kolonperforation mit anschließender Peritonitis kommen. Die Dauer der Erkrankung beträgt im Mittel sieben Tage, wobei sie zwischen einem Tag und einem Monat variieren kann. Die Letalität liegt unter 1%. In 1-3% der Fälle kann sich ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) entwickeln, das durch das von *S. dysenteriae* Serovar 1 gebildete Shiga-Toxin 1 hervorgerufen wird.

**Diagnostik:** Anhand der klinischen Anzeichen kann nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Als beweisend gilt der Nachweis des Erregers aus frischen Stuhlproben oder frisch entnommenen Rektalabstrichen sowie eine sich anschließende biochemische und serologische Charakterisierung. Wichtigste Ziele sind die Identifizierung der Infektionsquelle und die Klärung des Infektionsweges. In Speziallaboratorien kann eine weitere Erregertypisierung (Lysotypie bzw. molekularbiologische Differenzierung mittels Pulsfeldgelelektrophorese) vorgenommen werden.

**Therapie:** Die Shigellose sollte ähnlich wie Cholera, Typhus und Paratyphus antibiotisch behandelt werden. Hierdurch werden Krankheitsdauer und Erregerausscheidung reduziert. Shigellen sind zumeist empfindlich gegenüber Fluorchinolonen. Weitere zur Therapie oftmals aufgeführte Antibiotika wie Ampicillin (BINOTAL u.a.), Tetracycline, Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) zeigen hohe Resistenzraten. In jedem Fall sollte eine Empfindlichkeitsbestimmung der Erreger gegenüber diesen Wirkstoffen erfolgen. Nach Erhebungen des Robert Koch-Institutes waren im Zeitraum 2001-2004 27-42% der Shigellen resistent gegenüber Ampicillin, 77-90% gegenüber Cotrimoxazol und 63-83% gegenüber Tetracyclin. Bei Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) zeigte sich dagegen eine günstige Resistenzlage (<1% resistente Stämme).

Die Behandlung bei Erwachsenen erfolgt üblicherweise mit Ciprofloxacin (2 mal täglich 500mg oral über 1 bis 3 Tage) Kinder werden mit Cotrimoxazol (2 mal täglich 10-15mg/kg oral) behandelt. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kann auch eine symptomatische Therapie mit oralem Flüssigkeitsersatz ausreichend sein. Bei Patienten mit chronischen Grunderkrankungen sowie sehr jungen und alten Patienten müssen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust parenteral ausgeglichen werden.

**Meldepflicht:** Gemäß IfSG bei Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod, direktem oder indirektem Erregernachweis.

gentumor zu entwickeln. Die Bestimmung derartiger Virulenzfaktoren bei einer *H. pylori*-Infektion kann demnach das zusätzlich erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Magentumors aufdecken. In mehreren, nicht randomisierten, kontrollierten Studien sowohl am Tier wie auch am Menschen konnte gezeigt werden, dass die *H. pylori*-Eradikation das Risiko eines Magentumors reduzieren konnte; mehrere randomisierte kontrollierte Studien belegten eine Verminderung von präkanzerösen Veränderungen oder zumindestens eine verminderte Progression der nachgewiesenen präkanzerösen Läsionen. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz in Maastricht weisen deshalb darauf hin, dass die Eradikation von *H. pylori*, insbesondere bei Vorliegen von gesicherten präkanzerösen Virulenzfaktoren, einen Schutzeffekt gegen die Entwicklung eines Magenkarzinoms hat.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die dritte Maastrichter Konsensuskonferenz empfiehlt die Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit peptischen gastroduodenalen Ulcera sowie MALT-Lymphomen, bei atrophischer Gastritis, bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Magentumoren, bei ungeklärten Eisenmangelanämien und bei der chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura. Die Dreifachtherapie bestehend aus einem Protonenpumpenhemmer zusammen mit Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) und Clarithromycin (BIAXIN u.a.) oder Metronidazol (CLONT u.a.) mit zweimal täglicher Dosierung ist die Standardtherapie. Als Zweitlinientherapie kommt eine Vierfachkombination mit zusätzlich Wismut-haltigen Präparaten (z.B. ANGASS) in Betracht. Bei therapeutischen Misserfolgen sollte vermehrt

die Resistenz von *H. pylori* bestimmt werden, die gegenüber Clarithromycin und Metronidazol seit Jahren deutlich ansteigt.

1. MALFERTHEINER, P. et al. Gut 2007 (online)
2. GLUPCZYNSKI, Y. et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2001; 20: 820 - 823
3. REALDI, G. et al. Helicobacter 1999; 4: 106 - 112

### Fluorchinolon-Resistenz von *H. pylori* in Deutschland

In einer Studie aus dem mikrobiologischen Universitätsinstitut in Freiburg wurde die Resistenz von *Helicobacter pylori* in den Jahren 2001 bis 2005 analysiert. 805 *H. pylori*-Stämme von Patienten mit einer vo-

rangegangenen Eradikationstherapie und 126 Stämme von bisher nicht behandelten Patienten wurden untersucht. Die minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Metronidazol (CLONT u.a.) sowie Clarithromycin (BIAXIN u.a.) wurden mittels E-Test bestimmt. Bei Patienten ohne eine vorangegangene Eradikationstherapie wurden gegenüber Ciprofloxacin Resistenzen bei 9,5% ermittelt; Stämme mit einer gemeinsamen Resistenz gegenüber Metronidazol, Clarithromycin und Ciprofloxacin wurden bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den vorbehandelten Patienten gegenüber Metronidazol mit 67,8% und Clarithromycin mit 62,9% hohe Resistenzraten, Stämme mit Resistenz gegenüber beiden Antibiotika lagen in 39,8% der Fälle vor. Bei den Patienten konnte insgesamt ein Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz zwischen 2001 und 2005 auf zuletzt 22,1% nachgewiesen werden, Stämme mit einer Resistenz gegenüber allen drei Substanzen erhöhten sich von 6,2% im Jahre 2001 auf 13,7% im Jahre 2005. Der Resistenzmechanismus gegenüber Ciprofloxacin konnte als Mutation im gyrA-Gen in den entsprechenden H. pylori-Stämmen nachgewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die ermittelten Resistenzraten von Metronidazol (CLONT u.a.), Clarithromycin (BIAXIN u.a.) sowie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) gegenüber H. pylori wird von den Autoren als alarmierend bewertet. Der Einsatz von Fluorchinolonen ohne vorangegangene Resistenztestung wird als problematisch bezeichnet, insbesondere bei Patienten mit einer Zweit- oder Drittlinien-Eradikationstherapie von H. pylori.

GLOCKER, E. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 346 - 349

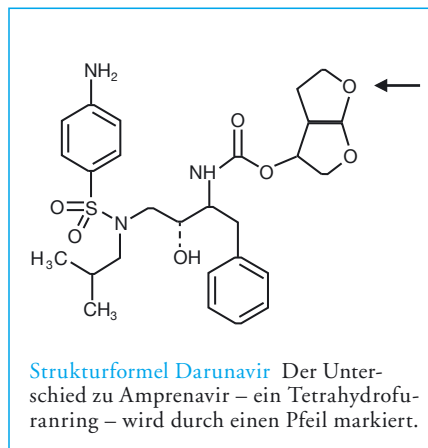
## Neueinführung

### Darunavir – ein weiterer Protease-Inhibitor zur antiretroviralen Therapie

Die Resistenzentwicklung von HIV stellt eine der größten Herausforderungen im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie dar. Wegen der strukturellen und pharmakologischen Ähnlichkeiten zwischen den meisten der heute verfügbaren Protease-Inhibitoren liegt eine ausgeprägte Kreuzresistenz in dieser therapeutisch bedeutsamen Wirkstoffgruppe vor. Damit entwickelt sich bei einer Mutation des Erregers nicht nur eine Resistenz gegen einen Wirkstoff, sondern gleichzeitig gegen mehrere Substanzen. Trotz des mittlerweile

umfangreichen Angebots besteht daher ein dringender Bedarf für weitere Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie, die sich von den bisher üblichen Präparaten in ihrer Pharmakodynamik unterscheiden sollten. Eine Substanz, die dieser Forderung weitgehend entspricht, ist Darunavir (PREZISTA), das seit Februar 2007 in Europa zugelassen ist. Es wurde von der EMEA „unter besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Das Medikament ist nach dem derzeitigen Stand der klinischen Prüfung indiziert, wenn es bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen unter einem Behandlungsschema mit einem Protease-Inhibitor zu einem Therapieversagen gekommen ist. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 600 mg zusammen mit zweimal täglich 100 mg Ritonavir (NORVIR) zur pharmakokinetischen Verstärkung („boosterung“). Die Kombination wird durch die Ergänzung des Freinamens mit einem /r kenntlich gemacht.<sup>1,2</sup>



### Antivirale Wirkung

Darunavir zeigt eine enge chemische Verwandtschaft mit Amprenavir. Durch die Einführung einer zweiten Tetrahydrofurangruppe in das Amprenavirmolekül wurden aber die hydrophilen Bindungen mit zwei Asparaginsäureresten der Protease so verstärkt, dass neue antivirale Wirkungsqualitäten entstehen.<sup>3</sup> Darunavir hemmt ebenso wie andere Protease-Inhibitoren selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polypeptide in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel. Der Protease-Inhibitor zeigt in vitro eine Wirkung gegen den Erreger in verschiedenen Zellkultursystemen mit medianen EC50-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5nM (0,7 - 5,0ng/ml). Die in-vitro-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp HIV-1 dauert sehr lange. Es waren mindestens acht unter Darunavir selektierte Mutationen der HIV-1 Protease erforderlich, um das Virus gegen

Darunavir resistent zu machen. Bei der klinischen Prüfung wurden am häufigsten die Mutationen V32I und I54L beobachtet; daneben traten Isolate mit anderen Aminosäure-Substitutionen (L33F, I47V und L89V) auf. Viren mit einer Resistenz gegen die meisten Protease-Inhibitoren waren noch empfindlich gegen Darunavir.<sup>1,2</sup>

### Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Einnahme von Darunavir/r erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit, da es dann besser resorbiert wird. Die Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung von Darunavir beträgt ca. 37%, sie erhöht sich durch die Gabe von 100 mg Ritonavir auf 82%. Die Verstärkungswirkung von Ritonavir zeigte sich in einer ca. 14-fachen Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition. Der Wirkstoff wird zu ca. 95% an Plasmaprotein gebunden. Das Verteilungsvolumen von Darunavir/r liegt bei 131 Liter. Die Substanz wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert und zwar fast ausschließlich durch das Isoenzym CYP3A4. Die Eliminationshalbwertszeit von Darunavir/r beträgt ca. 15 Stunden. Daten über das pharmakokinetische Verhalten der Substanz bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Leichte bis mittlere Funktionsstörungen der Ausscheidungsorgane haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Kinetik der Substanz.

### Therapeutische Wirksamkeit

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Darunavir/r bei nicht-vorbehandelten Patienten vor. Die Erkenntnisse zur Wirksamkeit dieses Protease-Inhibitors basieren auf den so genannten POWER - Studien, die jeweils aus einem Teil zur Dosisfindung und einem zweiten Langzeit-Teil bestehen (POWER = performance of TMC114/r when evaluated in treatment-experienced patients with PI resistance). Bei den HIV-1-infizierten Patienten, die in diese Studien aufgenommen werden konnten, war zuvor ein Therapieversagen bei mehr als einem Protease-Inhibitor-basiertem Therapieregime aufgetreten. Darunavir/r plus einer optimierten Basisbehandlung wurde verglichen mit einer Kontrollgruppe. Die Basisbehandlung bestand aus mindestens zwei nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase mit oder ohne Enfuvirtid (FUZEON). In den Studien zeigte die Prüfsubstanz eine deutlich bessere Wirksamkeit als die zum Vergleich untersuchten Regime. Während in der Kontrollgruppe nur 12% der Patienten einen Wert von <50 Kopien der HIV RNA/ml Blut aufwiesen, waren es in der mit Darunavir/r behandelten Gruppe 45%. Auch bei den CD4-Zellzahlen und anderen Endpunkten ergab sich eine deutliche Überlegenheit des neuen Arzneimittels.

## Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit von Darunavir/r wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten im Rahmen der klinischen Prüfung untersucht. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unabhängig von ihrem Schweregrad waren Übelkeit (7,2%), Diarrhö (6,6%) und Kopfschmerz (3,3%). Alle anderen Nebenwirkungen wurden von weniger als 3% der Patienten berichtet. Ein Prozent der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Sicherheit von Darunavir wurde nicht bei Patienten, die nicht-nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase einnahmen, untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Darunavir ist bei der handelsüblichen Formulierung im Vergleich zu den für Studienzwecke bestimmten Formulierungen ungefähr 20% höher. Diese Gründe schränken die Allgemeingültigkeit der Verträglichkeitsdaten etwas ein.

## Interaktionen

Arzneimittel-Interaktionen mit dem neuen Protease-Inhibitor sind ähnlich häufig, wie bei den bisher bekannten Vertretern dieser Substanzgruppe. Sowohl Darunavir als auch Ritonavir sind beide Inhibitoren der CYP3A4-Isoform. Die gleichzeitige Gabe von Darunavir/r mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Medikamente führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können. Zu diesen Arzneimitteln zählen zum Beispiel Amiodaron, Bepridil, Astemizol, Terfenadin, Pimozid, Sertindol, Simvastatin, Lovastatin, einige Benzodiazepine wie Midazolam und Triazolam sowie die Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylethylergometrin). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass einige der Interaktionsstudien mit einer niedrigen Dosis Darunavir (300 oder 400mg) plus 100 mg Ritonavir durchgeführt wurden, die nicht der therapeutisch empfohlenen Dosis entsprach. Die Effekte einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln könnten daher unterschätzt werden. Detaillierte Hinweise auf das Ausmaß der Interaktionen können der Fachinformation oder SPC (Summary of Product Characteristics) entnommen werden.<sup>1</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Darunavir (PREZISTA) ist ein Protease-Inhibitor, der seine antiretrovirale Aktivität auch gegen Mutanten des HI-Virus entfaltet, die gegen andere Protease-Inhibitoren resistent sind. Es ist zur Zeit nur bei vorbehandelten Patienten zugelassen. Zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften wird die Substanz in Kom-

bination mit niedrig dosiertem Ritonavir (NORVIR) verabreicht. Darunavir wird vorwiegend über die Leber mit einer Halbwertszeit von 15 Stunden eliminiert. Der Metabolismus erfolgt wesentlich durch CYP3A4. Darunavir ist nicht nur Substrat, sondern auch Inhibitor dieser Monoxygenase. In klinischen Studien konnte eine deutlich bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Standardregimen gezeigt werden. Unverträglichkeitsreaktionen waren relativ selten, im Vordergrund stehen gastrointestinale Symptome. Wie alle Protease-Inhibitoren verursacht auch Darunavir/r durch Hemmung von Cytochrom-P450 Enzymen (CYP3A4) erhebliche Interaktionen, die bei der Therapie mit diesem neuen antiretroviralen Wirkstoff beachtet werden müssen. Insgesamt stellt das neue Arzneimittel eine interessante Therapieoption für vorbehandelte Patienten dar.

1. Fachinformation PREZISTA 300mg Filmtabletten ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) bzw. SPC ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int))
2. KOH, Y. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3123 - 3129
3. KOVALEVSKY, A.Y. et al. J Med Chem 2006; 49: 1379 - 1387
4. KATLAMA, C. et al. AIDS 2007; 21: 395 - 402

Hinweis: Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln stehen auf unserer Internetseite [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort wird auch die zitierte Literatur mit direkten Verknüpfungen zu den Zusammenfassungen der Originalarbeiten aufgeführt.

## HIV-Therapie

### Protease-Inhibitoren zur antiretroviralen Therapie

Die Protease ist ein charakteristisches, spezifisches Enzym des „humanen Immundefizienz Virus (HIV)“. Sie spaltet ein virales Polypeptid zwischen den Aminosäuren Phenylalanin und Prolin in funktionelle Proteine. In Kenntnis der Struktur des Enzyms wurden die ersten Inhibitoren „maßgeschneidert“. Heptapeptide erwiesen sich als Minimalsubstrate ausreichend. Durch Ersatz der Aminosäure Phenylalanin durch das unphysiologische Derivat Statin und weitere Optimierungen der peptidartigen

Struktur wurde als einer der ersten Inhibitoren Saquinavir entwickelt und Ende 1995 zugelassen (s. Tabelle 1). Saquinavir und andere antiretrovirale wirksame Protease-Inhibitoren binden kompetitiv an das katalytische Zentrum der HIV-Protease. Sie verhindern die Spaltung des viralen Polypeptids und damit die Reifung neu gebildeter Viruspartikel. In Kombination mit Nukleosid-Analoga oder nicht-nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase werden die Protease-Inhibitoren heute als Standardmedikamente zur antiretroviralen Kombinationstherapie angewandt (so genannte: HAART, „highly active antiretroviral therapy“).

Die therapeutische Verwendbarkeit der Protease-Inhibitoren stellt einen der wichtigsten Fortschritte in der Behandlung von HIV-Patienten dar. In klinischen Studien wurde dokumentiert, dass sie in Kombination mit anderen Substanzen zu deutlichen Verbesserungen der Surrogatmarker (Viruslast, Anzahl der CD4-positiven Zellen im Blut) führen und lebensverlängernd wirken.<sup>1</sup> Heute werden bevorzugt Protease-Inhibitoren mit relativ langer Halbwertszeit angewandt, die eine einmal oder zweimal tägliche Einnahme erlauben. Neben den strukturell nahe verwandten Inhibitoren mit peptidartiger Struktur, stehen heute auch Hemmstoffe mit abweichender Struktur zur Verfügung (z.B. Tipranavir). Trotz der hohen Selektivität der Wirkstoffe für die HIV-spezifische Protease zeigen sich vor allem bei längerfristiger Anwendung der Protease-Inhibitoren wesentliche, zum Teil therapielimitierende unerwünschte Wirkungen. Im Vordergrund stehen dabei die Lipodystrophie und Dyslipidämie, deren Ursache bis heute nicht bekannt ist.<sup>2</sup> Ein weiteres Problem bei der Therapie mit Protease-Inhibitoren stellen die Arzneimittelinteraktionen dar.

Insgesamt sind zurzeit zehn Protease-Inhibitoren zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Die Handelsnamen und Standard-Dosierungen der Protease-Inhibitoren bei Erwachsenen sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Dort finden sich auch Hinweise auf die Beschreibung der Eigenschaften in der Zeitschrift für Chemotherapie im Zusammenhang mit der Markteinführung. Alle Texte sind über [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) im Internet verfügbar.

### Bemerkungen zu den pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen

Bereits 1998 wurde in einer umfangreichen klinischen Studie gezeigt, dass Ritonavir lebensverlängernd wirken kann.<sup>3</sup> Aufgrund der mäßigen Verträglichkeit in antiviral ausreichender Dosierung ist die antivirale Therapie mit Ritonavir heute obsolet. Es

wird ausschließlich in niedriger Dosierung von 1-2x täglich 100 (-200)mg zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Protease-Inhibitoren benutzt. Es ist üblich, die „Boosterung“ mit Ritonavir durch ein /r im Anschluss an den Substanznamen zu kennzeichnen. Bei niedriger Dosierung wird Ritonavir besser vertragen; es erhöht die Bioverfügbarkeit und verzögert die Elimination der anderen Protease-Inhibitoren. Daraus resultieren höhere Spitzen- und Talspiegel der Wirkstoffe; das Einnahmeschema wird vereinfacht, die Compliance verbessert. Pharmakologische Grundlage dieser Anwendung ist die ausgeprägte Hemmung von CYP3A4 im Darm und in der Leber durch Ritonavir. Bei gleichzeitiger Gabe von Saquinavir (200mg) und Ritonavir (600mg) werden die Plasmaspiegel (AUC) von Saquinavir im Vergleich zur alleinigen Gabe mehr als 50-fach erhöht. Bei der Boosterung nutzt man das ausgeprägte Interaktionspotenzial von Ritonavir, um die Kinetik anderer Protease-Inhibitoren zu verbessern.<sup>4</sup> Durch die höheren Plasmaspiegel bieten „Booster“-Kombinationen auch Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Resistenzentwicklungen, andererseits muss die Verträglichkeit der Kombinationen im Vergleich zur Monotherapie neu evaluiert werden. Die individuellen Schwankungen der Plasmaspiegel sind bei den geboosterten Regimen oft sehr hoch. In Zweifelsfällen sollten die Plasmaspiegel gemessen werden.

Die galenische Zubereitung von **Saquinavir** hat sich seit der Zulassung wesentlich geändert. Heute sind die früher üblichen Hartgel- und Softgelformulierungen nicht mehr üblich - sie wurden durch INVIRASE 500 Tabletten ersetzt. In dieser Form und in Kombination mit Ritonavir ist die Substanz auch heute noch eine akzeptable Alternative.<sup>5</sup>

**Indinavir** wird dreimal täglich eingenommen, was einen Nachteil gegenüber anderen Protease-Inhibitoren darstellt. Eine Kombination mit Ritonavir zur pharmakokinetischen Verbesserung ist möglich, hinsichtlich der Verträglichkeit bestehen jedoch gewisse Unsicherheiten. Eine Nephrolithiasis als typische Komplikation scheint bei „Boosterung“ häufiger zu sein.<sup>6</sup> Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist daher zu achten. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Alopezie, einwachsende Nägel und trockene Haut. Die Proteinbindung von Indinavir ist mit 60% relativ niedrig, die Li-quörgängigkeit vergleichsweise gut.

Eine Kombination von **Nelfinavir** mit Ritonavir in niedriger Dosierung ist nicht sinnvoll, da keine wesentlich erhöhten Spiegel resultieren. In einigen klinischen Studien war es im direkten Vergleich mit anderen Therapeutika wie zum Beispiel Lopinavir/r

therapeutisch unterlegen.<sup>7</sup> Diarrhöen werden während der Behandlung mit Nelfinavir häufig beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Saquinavir sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir deutlich erhöht, allerdings treten Diarrhöen dann offenbar noch häufiger auf, so dass diese Kombination nicht bevorzugt angewandt wird.

**Amprenavir** wurde durch das besser resorbierbare Fosamprenavir ersetzt. In den verfügbaren Zubereitungen mit geringer Wirkstoffmenge (Weichkapseln mit 50 mg Wirkstoff) ist es praktisch nur für die Behandlung von Kindern geeignet. **Fosamprenavir** ist besser löslich und besser resorbierbar als Amprenavir; es wird nur in Kombination mit Ritonavir (Fosamprenavir/r) verabreicht. In einer Zulassungsstudie (SOLO) war Fosamprenavir etwa gleich wirksam wie Nelfinavir. Fosamprenavir/r gehört zu den drei Protease-Inhibitoren, die zur Initialbehandlung der HIV-Infektion empfohlen werden.<sup>8</sup> In der „Context“-Studie wurde das Präparat mit Lopinavir/r bei Patienten verglichen, die bereits mit anderen Protease-Inhibitoren vorbehandelt worden waren. Es zeigte sich eine Tendenz zu etwas günstigeren Ergebnissen mit Lopinavir/r. Eine Untersuchung der Kombination von Lopinavir plus Fosamprenavir zeigte, dass die Plasmaspiegel beider Substanzen in dieser Kombination so deutlich abfallen, dass diese Kombination nicht in Frage kommt.<sup>9</sup>

**Lopinavir** ist nur in fester Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir verfügbar. In der Kombination sind die Lopinavir-Spiegel im Vergleich zu der alleinigen Gabe um mehr als das 50-fache erhöht.<sup>10</sup> Es gehört ebenfalls zu den primär empfohlenen Protease-Inhibitoren zur antiretroviralen Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 2).

**Atazanavir** muss nur einmal täglich genommen werden. Es war im Vergleich mit Efavirenz (SUSTIVA) klinisch gleich wirksam.<sup>11</sup> Aufgrund der vorliegenden klinischen Studien ist es bisher nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen. Derzeit wird Atazanavir/r in einer großen Studie („CASTLE“) im Vergleich zu Lopinavir/r untersucht, um die Zulassung zu erweitern. In der CASTLE-Studie werden in beiden Gruppen Tenofovir (VIREAD) und Emtricitabin (EMTRIVA) als Kombinationspartner eingesetzt (Kombinationspräparat: TRUVADA). Bis auf Lopinavir, das zweimal täglich gegeben wird, werden die anderen Virustatika in dieser klinischen Studie nur einmal täglich verabreicht. Eine Boosterung des Atazanavir mit Ritonavir wird allgemein empfohlen, vor allem wenn es in Kombination mit Tenofovir oder mit nicht-nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase angewandt wird, wodurch die Spiegel von Atazanavir redu-

ziert werden. Vorteilhaft für Atazanavir ist der geringe Einfluss auf den Lipidstoffwechsel, problematisch sind die relativ häufigen Bilirubin-Erhöhungen.

**Tipranavir** ist ebenfalls nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen. Es ist auch gegen Viren, die gegen andere Protease-Inhibitoren resistent sind, noch wirksam. In umfangreichen klinischen Studien erwies sich Tipranavir bei intensiv vorbehandelten Patienten besser als die zum Vergleich angewandten Protease-Inhibitoren. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen sind Dyslipidämien und Erhöhungen der Transaminasen zu beachten. Eine Kombination mit anderen Protease-Inhibitoren ist nicht sinnvoll, da die Spiegel von Lopinavir, Saquinavir oder anderen Protease-Inhibitoren reduziert werden.

**Darunavir** ist der neueste Protease-Inhibitor, der in Europa seit Februar 2007 zur Therapie der HIV-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Patienten zugelassen ist. Eine detaillierte Beschreibung des neuen Arzneimittels findet sich auf S.14 dieser Ausgabe der Zeitschrift für Chemotherapie.

### Arzneimittel-Interaktionen

Die Therapie mit Protease-Inhibitoren ist mit zahlreichen möglichen Arzneimittel-Interaktionen verbunden. Protease-Inhibitoren sind Substrate und Hemmstoffe der Cytochrom P450-Enzyme, vor allem des Isoenzym CYP3A4. Sie können daher den Metabolismus anderer Arzneistoffe hemmen und zum Teil schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen verursachen. Auch eine Induktion der Enzyme wird beobachtet. Die Liste der problematischen Medikamente ist so zahlreich, dass hier nur einige Beispiele genannt werden können. Die gleichzeitige Gabe von Mutterkornalkaloiden, einigen Benzodiazepinen (z.B. Midazolam), Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron) oder einigen Statinen (z.B. Simvastatin) ist kontraindiziert. Protease-Inhibitoren sind auch Substrate des Transportproteins p-Glycoprotein, wodurch zum Beispiel die geringen ZNS-Konzentrationen der Protease-Inhibitoren erklärt werden können.<sup>12</sup>

Die ausgeprägteste Wirkung auf Cytochrom-Enzyme und Transportproteine besitzt Ritonavir. Neben CYP3A4 werden auch CYP2D6 und p-Glycoprotein durch Ritonavir inhibiert. Darüber hinaus induziert Ritonavir auch Cytochrome. Es reduziert bei gleichzeitiger Gabe z.B. die Theophyllin-Spiegel, wahrscheinlich durch Induktion des Isoenzym CYP1A2. Eine Induktion der Glucuronyltransferase bietet eine Erklärung für die beobachtete Reduktion der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol, was zu einem Versagen der oralen Kontrazeptiva führen kann.

**Tabelle 1: Therapie mit Protease-Inhibitoren (Erläuterungen s. Text)**

Freiname	Handelsname	ZCT online (Heft / Jahr)	Kombination mit Ritonavir*	Dosierung (pro Tag)**	Bemerkung
Ritonavir	NORVIR	2/1997	---	2x100mg	nur noch als „Booster“
Saquinavir/r	INVIRASE	1/1997	ja	2x1000mg (2x100mg)	nur noch zusammen mit Ritonavir
Indinavir	CRIXIVAN	3/1997	möglich	3x800mg	2 x tgl. 800mg zusammen mit 2 x 100mg Ritonavir ist möglich
Nelfinavir	VIRACEPT	4/1998	nein	3x750mg	Boosterung nicht sinnvoll, da die Kinetik nur wenig beeinflusst wird
Amprenavir/r	AGENERASE	1/2001	ja	2x600mg (2x100mg)	nicht mehr üblich
Lopinavir/r	KALETRA	5/2001	ja	2x400mg (2x100mg)	Kombinationspräparat mit Ritonavir
Atazanavir/r	REYATAZ	2/2004	ja	1 x300mg (1 x100mg)	nur bei vorbehandelten Patienten
Fosamprenavir/r	TELZIR	5/2004	ja	2x700mg (2x100mg)	Ersatz für Amprenavir
Tipranavir/r	APTIVUS	2/2006	ja	2x500mg (2x200mg)	nur bei vorbehandelten Patienten
Darunavir/r	PREZISTA	2/2007	ja	2x600mg (2x100mg)	nur bei vorbehandelten Patienten

\* Lopinavir ist nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verbesserung („Boosterung“) im Handel, für die anderen Protease-Inhibitoren – mit Ausnahme von Nelfinavir – wird die gleichzeitige Gabe von Ritonavir entweder empfohlen oder sie ist zwingend erforderlich. Die einmal tägliche Gabe von 800 mg Lopinavir mit 200 mg Ritonavir ist in den USA zugelassen.

\*\* Die Dosierungsangaben gelten bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir (Ausnahme: Indinavir, Nelfinavir); die zur pharmakokinetischen Verbesserung erforderliche Dosis von Ritonavir ist in Klammern angegeben.

**Tabelle 2: Empfohlene Kombinationstherapie für HIV-positive Patienten ohne vorherige antiretrovirale Therapie**

A) Der nicht-nukleosidische Hemmstoff der reversen Transkriptase	<b>plus</b>	<b>zwei nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase</b>
Efavirenz (SUSTIVA)*		Tenofovir/Emtricitabin (Kombination: TRUVADA) Zidovudin/Lamivudin (Kombination: COMBIVIR)
oder		
B) einer der drei folgenden Protease-Inhibitoren („geboostert“)	<b>plus</b>	<b>zwei nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transkriptase</b>
Atazanavir/r (REYATAZ) Fosamprenavir/r (TELZIR) Lopinavir/r (KALETRA)		Tenofovir/Emtricitabin (Kombination: TRUVADA) Zidovudin/Lamivudin (Kombination: COMBIVIR)

\* Efavirenz wird nicht für Schwangere oder sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen.

Wenn Ritonavir in niedriger Dosierung zusammen mit anderen Protease-Inhibitoren gegeben wird, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, obwohl die Dosierung niedrig ist. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge sind Voraussagen möglicher Interaktionen auf der Basis von in-vitro-Daten kaum möglich. Sogar die Ergebnisse von Probandenstudien können falsche Hinweise geben, wenn eine spezielle Interaktion zum Beispiel von der Zeitdauer der Verabreichung des Protease-Inhibitors abhängig ist. Die detaillierten Hinweise der Hersteller zu möglichen Arzneimittel-Interaktionen bei einer Therapie mit Protease-Inhibitoren müssen beachtet werden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Die Entwicklung der Protease-Inhibitoren hat die Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion ganz wesentlich verändert. Durch**

**die seit etwa 12 Jahren empfohlenen Kombinationsregime (HAART, highly active antiretroviral therapy) auf der Basis von Protease-Inhibitoren ist die Sterblichkeit dieser Infektionskrankheit deutlich reduziert worden. In den vergangenen Jahren ist durch die Einführung von länger wirksamen Protease-Inhibitoren die Therapie für den Patienten vereinfacht worden, was mit einer besseren Compliance verbunden ist. Protease-Inhibitoren werden heute fast ausschließlich zusammen mit Ritonavir (NORVIR) in niedriger Dosierung verabreicht; dadurch wird eine Verbesserung („Boosterung“) der pharmako-kinetischen Eigenschaften der Protease-Inhibitoren erreicht. Die neuesten Derivate, wie Tipranavir (APTIVUS) und Darunavir (PREZISTA) besitzen im Unterschied zu den früheren Substanzen dieser Gruppe keine peptid-**

**artige Struktur mehr. Sie sind zum Teil auch noch dann aktiv, wenn andere Protease-Inhibitoren wegen der viralen Resistenzentwicklung unwirksam sind. Zu den Problemen bei einer Therapie mit Protease-Inhibitoren gehören die Veränderungen im Fettstoffwechsel und die vielfältigen Arzneimittelinteraktionen, die beachtet werden müssen.**

- ERON, J.J. et al. Clin Inf Dis 2000; 30 (Suppl. 2): S160 - S170
- NOLAN, D. Drugs 2003; 63: 2555 - 2574
- CAMERON, D.W. et al. Lancet 1998; 351: 543 - 549
- KEMPF, D.J. et al. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 654 - 660
- PLOSKER, G.L. und SCOTT, L.J. Drugs 2003; 63: 1299 - 1324

6. VOIGT, E. et al.  
HIV MED 2002; 3: 277 - 282
7. WALMSLEY, S. et al.  
N Engl J Med 2002; 346: 2039 - 2046
8. OARAC (Office of AIDS Research  
Advisory Council) Guidelines, October 2006  
(www.AIDSinfo.nih.gov)
9. KASHUBA, A.D. et al.  
AIDS 2005; 19: 145 - 152
10. SHAM, H.L. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 1998;  
42: 3218 - 3224
11. SQUIRES, K. et al.  
J AIDS 2004; 36: 1011 - 1019
12. STORCH, C.H. et al.  
Biochem Pharmacol 2007 (online)

## Chronische Bronchitis

### Bakterielle Ätiologie der akut exazerbierten, chronischen Bronchitis bei hospitalisierten Patienten

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass sich das Erregerspektrum einer Exazerbation der chronischen Bronchitis im Verlauf der Erkrankung und korrelierend zu unterschiedlichen Schweregraden ändern kann. In einer prospektiven Studie in Hongkong wurden vom Mai 2004 bis zum April 2005 alle Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis hinsichtlich der bakteriellen Ätiologie untersucht. Sputumproben, nasopharyngeale Aspirate und Blut wurden abgenommen. Lungenfunktionelle Untersuchungen wurden bei den Patienten in der stabilen Phase zwei bis drei Monate nach der Krankenhausbehandlung durchgeführt. Insgesamt wurden 643 Exazerbationsepisoden bei 373 Patienten erfasst. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 75 Jahre und die überwiegende Zahl der Patienten (307) waren Männer. Der mittlere Einsekundenwert betrug 40,4% der Norm und entsprach damit einer weit fortgeschrittenen chronischen Bronchitis mit entsprechender Funktionseinbuße. Von den 530 untersuchten Sputumproben entfielen 13% positive Ergebnisse auf *H. influenzae*, 6% auf *Pseudomonas aeruginosa* und 5,5% auf *S. pneumoniae*. Serologisch konnten in 5,2% Influenza A, in 2,2% RSV und in 1,4% Influenza B-Infektionen nachgewiesen werden. Patienten mit sehr weit fortgeschrittener Lungenfunktionseinbuße (FEV1 < 30%) hatten signifikant häufiger positive Sputumkulturen im Vergleich zu den weniger fortgeschrittenen Erkrankungen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Haemophilus influenzae und Influenza A-Virusinfektionen waren die häufigsten Ursachen für die Exazerbation einer**

**chronischen Bronchitis bei hospitalisierten Patienten. Stärker eingeschränkte Lungenfunktionen bei fortgeschrittener Bronchitis waren vermehrt mit positiven Kulturen und dem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa korreliert.**

KO, F.W. et al.  
Chest 2007; 131: 44 - 52

### Antibiotische Therapie der Exazerbation der chronischen Bronchitis: Einsparungen durch Procalcitonin?

Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) ist eine der immer häufiger auftretenden Erkrankungen in den westlichen Industrieländern. In den USA wird geschätzt, dass etwa 16 Millionen Erwachsene von dieser Erkrankung betroffen sind. Exazerbationen der COPD können durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden wie virale oder bakterielle Infektionen aber auch durch Umweltfaktoren wie intensives Zigarettenrauchen oder starke Luftbelastungen. Die Bedeutung der antibiotischen Therapie bei der Exazerbation der chronischen Bronchitis ist trotz vieler Studien unverändert ein kontrovers diskutiertes Thema. In Basel (Schweiz) wurde prospektiv bei 208 Patienten mit Exazerbation einer COPD untersucht, ob die sofortige Messung des Procalcitonin-Spiegels unmittelbar nach der Krankenhausaufnahme eine bessere Grundlage für die Entscheidung für Antibiotika darstellt. Die wesentlichen klinischen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen, wobei 102 Patienten in die Procalcitonin-Gruppe fielen und 106 in die Standardbehandlungsgruppe. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 70 Jahre, auffällig war, dass in beiden Gruppen mehr Frauen als Männer vertreten waren. In den Gruppen wurden 43 bzw. 50 Packungsjahre anamnestisch festgestellt. Die Patienten in der Procalcitonin-Gruppe erhielten nur eine Antibiotikatherapie, wenn der Procalcitoninspiegel über 0,1 µg/l lag; die Kontrollgruppe wurde einer üblichen Standardtherapie unterzogen. Die primären Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes zum Zeitpunkt der Exazerbation und auch der nachfolgende Antibiotikaeinsatz für eine erneute Exazerbation innerhalb von sechs Monaten. Sekundäre Endpunkte waren der klinische Erfolg, ein Symptomenscore, die Dauer der Hospitalisierung, die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, ein tödlicher Verlauf, die Lungenfunktion, die Häufigkeit der Exazerbationen und der Zeitraum bis zur nächsten Exazerbation. In der überwiegenden Zahl der eingewiesenen Patienten handelte es sich um fortgeschrittene Bronchitis-Stadien (GOLD-Stadien III und IV). In der Procalcitonin-kontrollierten Be-

handlungsgruppe erhielten nur 40% der Patienten ein Antibiotikum, in der Kontrollgruppe 72%. In einem Zeitraum von sechs Monaten nach der ersten Exazerbation ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (46 versus 43 Exazerbationen). Auch bezüglich des Zeitraums bis zur nächsten Exazerbation war mit 76,7 Tagen versus 76,1 Tagen kein Unterschied zu registrieren. In 36% bzw. 38% der Patienten wurden Erreger im Sputum nachgewiesen, dominierend waren gramnegative Erreger mit 69%, die vorwiegend mit Aminopenicillinen, Fluorchinolonen oder Cephalosporinen behandelt wurden. Zehn Patienten entwickelten eine Pneumonie, davon erhielten fünf keine Antibiotika und vier dieser Patienten entfielen auf die Procalcitonin-Gruppe. 14 Patienten verstarben während der Studie, davon fünf Patienten in der Procalcitonin-Gruppe und neun Patienten in der Kontrollgruppe. Unter den Laborwerten bestand eine gute Korrelation der Procalcitonin-Spiegel zu der Leukozytenzahl und auch zur Konzentration des C-reaktiven Proteins.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass mit der Kontrolle des Procalcitonin-Spiegels zum Zeitpunkt einer Exazerbation Antibiotika eingespart werden können, was sicherlich im Zeitalter der zunehmenden Resistenzentwicklung einen nicht unbedeutenden Fortschritt darstellt.**

STOLZ, D. et al.  
Chest 2007; 131: 9 - 19

## Bronchiektasen

### Tobramycin-Inhalation in Kombination mit Ciprofloxacin bei der Exazerbation von Bronchiektasen

Die chronische Bronchiektasenerkrankung ist gekennzeichnet durch rezidivierende Exazerbationsepisoden. Insbesondere bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* wird häufig ein schweres Krankheitsbild mit Notwendigkeit zur stationären Therapie beobachtet. Derartige chronische Infektionen mit *P. aeruginosa* werden bei 24% bis 33% der Patienten mit Bronchiektasen beobachtet und sind zumeist verbunden mit einer schlechten Lungenfunktion. Bei Patienten mit zystischer Fibrose ist die Therapie mit inhalativem Tobramycin (TOBI u.a.) eine gesicherte Behandlungsmaßnahme. In einer Doppelblindstudie in 17 Kliniken in Großbritannien und den USA wurde analysiert, ob eine zweiwöchige Behandlung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) plus inhalativem Tobramycin wirksamer war als die alleinige Gabe von Ciprofloxacin. 53 Pa-

tienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen 26 über zwei Wochen zweimal 750mg Ciprofloxacin oral plus zweimal 300mg Tobramycin als Aerosol über einen Jet-Vernebler erhielten; die Kontrollgruppe wurde nur mit zweimal 750mg Ciprofloxacin oral täglich plus einer zweimal täglichen Placeboinhalation behandelt. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 62 Jahre und die mittlere Sekundenkapazität lag bei 52% des Sollwertes. Als Erfolgsparameter wurden klinische Symptome, Funktionsparameter, die klinische Wirksamkeit und die Sputummikrobiologie erfasst. Am Ende der Behandlung (Tag 14) sowie auch am Tag 21 („test of cure“) ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der genannten Endpunkte zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Mikrobiologisch hatten zwar mehr Patienten in der Kombinationsgruppe (35%) eine Eradikation von *P. aeruginosa* aufzuweisen, jedoch war das gegenüber den 18,5% in der Vergleichsgruppe nicht signifikant. Hinsichtlich der Verträglichkeit konnten in der Ciprofloxacin- plus Tobramycin-Gruppe bei der Hälfte der Patienten bronchiale Obstruktionsgeräusche nachgewiesen werden („wheezing“), hingegen nur bei 15% in der Gruppe, die nur Ciprofloxacin erhalten hatte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine kombinierte Therapie der Exazerbation von Bronchiektasen verbunden mit einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion, bestehend aus Ciprofloxacin oral (CIPROBAY u.a.) plus Tobramycin (TOBI u.a.) als Inhalation, erbrachte gegenüber der alleinigen Ciprofloxacin-Therapie keinen klinischen und mikrobiologischen Vorteil. Die unter der Tobramycin-Inhalation vermehrt beobachtete bronchiale Obstruktion könnte möglicherweise an dem nicht überzeugenden Behandlungserfolg der Kombination mit verantwortlich sein.**

BILTON, D. et al.  
Chest 2006; 130: 1503 - 1510

## Infektionsepidemiologie

### MRSA in Deutschland

Seit Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* Stämme (MRSA) auch außerhalb des Krankenhauses auftreten, ist es notwendig geworden, zwischen „hospital-acquired MRSA“ (haMRSA) und „community-acquired MRSA“ (caMRSA) zu unterscheiden. Unter den haMRSA gibt es Stämme mit einer ausgeprägten Ausbreitungsfähigkeit im Krankenhaus, die als epidemische MRSA besonders hervortreten. Epi-

demische MRSA können durch molekulare Typisierung erkannt und von sporadisch auftretenden Stämmen abgegrenzt werden. MRSA der klonalen Linie ST22 („Barnim-Epidemiestamm“) und ST45 („Berliner-Epidemiestamm“) sind vor allem in der Nordhälfte des Bundesgebietes verbreitet, MRSA der Gruppe ST5/ST225 („Rhein-Hessen“) waren früher vor allem im Westen und Südwesten der Republik dominant, werden jetzt aber im gesamten Bundesgebiet nachgewiesen. Diese vier am weitesten verbreiteten klonalen Linien epidemischer MRSA können schwere nosokomiale Infektionen wie Bakteriämie/Sepsis, Beatmungspneumonien und Wundinfektionen verursachen. Das nationale Referenzzentrum am Robert Koch-Institut (Wernigerode) hat in den Jahren 2005 und 2006 insgesamt 1148 Stämme erhalten und typisiert. Darunter waren im Jahr 2005 nur 1,52 % caMRSA (positiv für Panton-Valentine-Leukozidin) und im Jahre 2006 betrug der Anteil dieser Stämme nur 2,7%. Von den epidemischen MRSA waren vorwiegend die größeren klinischen Disziplinen wie Chirurgie (24,9 %), Innere Medizin (22,1%) und die Intensivmedizin (18,3%) betroffen. In der Urologie (3,2 %) und der Orthopädie (5,5%) waren MRSA seltener. Als Folge einer Infektion mit caMRSA-Stämmen der klonalen Linie ST8 sind aus den USA schwere nekrotisierende Infektionen der Haut und der Weichgewebe, der Faszien und auch vereinzelt der Lunge bekannt. Dieser so genannte MRSA „USA300“ Stamm wurde bei 16 in Deutschland typisierten caMRSA ST8 Stämmen nachgewiesen. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, dass inzwischen MRSA auch als Infektionserreger bei Tieren (Pferden, Hunden, Katzen, Schweinen) nachgewiesen wurden.

RKI: Epidem Bull 2007; 6: 41 - 45

### Infektionsstatistik 2005/2006

In der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten des Robert Koch-Institutes fällt bei gleich bleibenden hohen Zahlen für die Enteritis durch *Campylobacter* und *Salmonellen* eine deutliche Zunahme der Norovirus-Erkrankungen von 62604 im Jahre 2005 auf 74445 im Jahre 2006 auf. Auch bei den Rotavirus-Erkrankungen ist eine Steigerung von 54287 auf 66800 zu beobachten. Unter den Hepatitiden sind gleich bleibende Erkrankungsfrequenzen bei der Hepatitis A um 1200 und für die Hepatitis B in der gleichen Größenordnung zu registrieren, hingegen ist es zu einer Abnahme bei der Hepatitis C von 8357 Fällen auf 7434 Fällen im Jahre 2006 gekommen. Auch die Tuberkulose hat weiter abgenommen mit 6037 Fällen im Jahre 2005 auf 5372 Erkrankungen im Jahr 2006. Unter den selteneren Infektionskrankheiten wird

eine Zunahme der Dengue-Fieber Fälle von 144 im Jahre 2005 auf 170 im Jahre 2006 beobachtet; Infektionen durch Legionellen bleiben mit 550 Fällen konstant, während bei den gemeldeten Influenza-Infektionen ein deutlicher Rückgang von 12735 Fällen in 2005 auf nur 3800 Fälle im Jahre 2006 zu registrieren war.

RKI: Epidem Bull 2007; 3: 20 - 22

### Häufige Salmonelleninfektionen bei Masthähnchen

Jede sechste Masthähnchenherde in deutschen Ställen ist mit *Salmonellen* infiziert. Das ist das Ergebnis einer Pilotstudie, die das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zusammen mit den Überwachungsbehörden der Bundesländer im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft- und Verbraucherschutz im Rahmen einer EU-weiten Studie durchgeführt hat. Für die Studie wurden zwischen dem 1. Oktober 2005 und dem 30. September 2006 insgesamt 408 Herden in allen Bundesländern untersucht, in denen Masthähnchen gehalten werden. Die 1892 Proben wurden von Herden mit 750 bis 234000 Tieren über das Jahr verteilt, nach den von der EU vorgeschriebenen Vorgaben gezogen. Ausgewertet wurden die Daten von 378 Herden aus Betrieben mit mindestens 5000 Tieren. 18 verschiedene Typen von *Salmonellen* wurden nachgewiesen, unter den Serovaren waren auch die bei *Salmonellosen* des Menschen in Deutschland häufig nachgewiesenen Erregerstämme *S. enteritidis* und *S. typhimurium* vertreten. Die ermittelte Rate von 17,5% liegt im europäischen Vergleich vergleichsweise hoch, in den skandinavischen Ländern, in denen *Salmonellen* in den Beständen seit Jahren systematisch bekämpft werden, liegt die Rate deutlich niedriger.

Verbraucher können sich leicht und effektiv vor einer *Salmonelleninfektion* schützen, indem sie Geflügelfleisch vor dem Verzehr gut durch erhitzen und getrennt von anderen Lebensmitteln, die nicht erhitzt werden, zubereiten.

Bericht des BfR (2007)

## Harnwegsinfektionen

### Asymptomatische Bakteriurie bei Diabetikerinnen – Behandlung notwendig?

Frauen mit einem Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für eine asymptomatische Bakteriurie. Im Jahre 2001 berichteten Forscher in den Niederlanden über einen schnelleren Abfall der renalen Funktion

bei Frauen mit einem Typ I Diabetes mellitus plus asymptomatischer Bakteriurie im Vergleich zu Frauen ohne eine Bakteriurie. Dieselben Untersucher publizierten nun ihre Befunde nach einer längeren Beobachtungsperiode. 644 Frauen wurden in diese Studie aufgenommen, davon 296 mit einem Typ I und 348 mit einem Typ II Diabetes mellitus; 17 % der Frauen hatten eine Bakteriurie mit Nachweis von  $\geq 10^5$  Kolonie-bildenden Keimen pro Milliliter, ohne dass eine Symptomatik für einen Harnwegsinfekt bestand. Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,1 Jahren verminderte sich die Kreatinin-Clearance im Mittel von 87 auf 76 ml pro Minute bei den Frauen mit einer Bakteriurie und von 97 auf 88 ml pro Minute bei den Frauen ohne eine Bakteriurie. Eine Multivarianzanalyse mit Berücksichtigung von Alter, Dauer des Diabetes, Dauer der Beobachtungsphase und auch dem Vorliegen einer Mikroalbuminurie zeigte keine Assoziation zwischen einer Bakteriurie und dem Abfall der Kreatinin-Clearance. Normotensive Diabetikerinnen mit einer Bakteriurie entwickelten häufiger eine arterielle Hypertonie im Vergleich zu den Frauen ohne eine Bakteriurie, diese Kumulation war allerdings in der Multivarianzanalyse nicht mehr vorhanden. Fortlaufende Urinkulturen über mehr als drei Jahre ergaben, dass das Risiko für eine Bakteriurie fast achtfach höher bei den Frauen ausfiel, die schon zu Beginn der Studie eine Bakteriurie aufgewiesen hatten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei diabetischen Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie war zu Beginn dieser Studie die Kreatinin-Clearance etwas geringer im Vergleich zu den Frauen mit Diabetes ohne Bakteriurie. Es ergab sich allerdings keine verminderte Nierenfunktion oder ein vermehrt hoher Blutdruck bei den Frauen mit einer Bakteriurie. Eine Behandlung von Diabetikerinnen mit einer asymptomatischen Bakteriurie ist auf der Basis dieser Befunde und auch der internationalen Richtlinien nicht notwendig.

MEILAND, R. et al.  
Arch Intern Med 2006; 166: 2222 - 2227

## Protheseninfektionen

**Protheseninfektionen durch Staphylokokken: gelegentlich konservativ behandelbar**

Infizierte Kunststoffprothesen von Gelenken sollten grundsätzlich entfernt und operativ ersetzt werden. Allerdings gibt es Situationen, in denen eine derartige Prothese belassen werden muss, z.B. wenn

eine Operation infolge der Grundkrankheit des Patienten zu riskant ist oder wenn die Funktion der Prothese noch in Ordnung ist und keine Lockerung nachzuweisen ist. In einer retrospektiven Studie einer Universitätsklinik in Madrid wurde in den Jahren 1998 bis 2004 bei 60 Patienten analysiert, wie antibiotische Behandlungen von Staphylokokken-Infektionen von Hüft- oder Gliedprothesen verlaufen sind. Alle Patienten erhielten Levofloxacin (TAVANIC) und Rifampicin (RIFA u.a.) einmal täglich als Kombination. Die Anzahl der therapeutischen Misserfolge bewegte sich von 17% für die Patienten mit einer kurzen Symptombdauer von weniger als einem Monat bis zu 69% für die Patienten mit einer länger als sechs Monate bestehenden Symptomatik.

Eine verlängerte Symptomatik war verbunden mit einem Misserfolg der Therapie sowohl für S. aureus- wie auch für koagulase negative Staphylokokken-Infektionen. Die mittlere Behandlungsdauer bei den 39 Patienten mit einer erfolgreichen Therapie lag bei über sechs Monaten.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese retrospektive Analyse deutet darauf hin, dass bei Patienten mit infizierten Prothesen durch Staphylokokken bei kurzer Symptomatik von weniger als einem Monat eine kombinierte Therapie aus einem Fluorchinolon plus Rifampicin (RIFA u.a.) erfolgreich verlaufen kann.

BARBERAN, J. et al.  
Am J Med 2006; 119: 993 - 997

### 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), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (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.

**Bestellschein** Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de) (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!