

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2009 - 30. Jahrg.

Übersicht

Akute Otitis media – Antibiotikatherapie oder beobachten?

Die akute Otitis media ist eine häufige Erkrankung im ambulanten Bereich, insbesondere bei Kindern. Diese Infektion ist primär verursacht durch bakterielle Erreger wie *S. pneumoniae*, nicht typisierbare *H. influenzae* und *Moraxella catarrhalis*; zusätzlich spielen Viren zumeist als Begleiterreger eine wichtige Rolle. Die Entscheidung über eine notwendige antibiotische Therapie ist häufig nicht eindeutig. Die gegenwärtigen nordamerikanischen Leitlinien verweisen darauf, zusätzliche Faktoren, wie das Alter des Patienten, die Schwere der Erkrankung und die Sicherheit der Diagnose mit zu berücksichtigen. Es wird empfohlen, erst dann mit einer antibiotischen Therapie zu beginnen, wenn nach zwei bis drei Tagen eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik unter einer symptomatischen Behandlung zu beobachten ist. In britischen Leitlinien wird eine sofortige antibiotische Therapie nur bei Kindern unter zwei Jahren mit bilateraler Otitis media und für Kinder mit einer Otorrhö angeraten. Bei allen anderen Patienten mit einer akuten Otitis media werden keine Antibiotika oder aber eine verzögerte antibiotische Behandlung bei Verschlechterung des Krankheitsbildes empfohlen. Wegen der mangelnden Klarheit der internationalen Leitlinien wurde kürzlich in einer umfangreichen Metaanalyse versucht, auf der Basis von qualitativ optimalen Studien zu einer Evidenz-basierenden Empfehlung zu kommen.¹ In einer Literaturanalyse mit Erfassung von Studien bis zum März 2009 wurden im Pubmed und in der COCHRANE-Library insgesamt mehr als 8.000 Publikationen gesichtet, von denen letztlich nur 11 randomisierte kontrollierte Studien für die Metaanalyse als qualitativ ausreichend beurteilt wurden. Sämtliche 11 Studien betrafen Kinder im Alter zwischen sechs Monaten und 12 Jahren; sieben dieser Studien verglichen eine antibiotische Therapie mit Placebo, während die restlichen vier Studien eine antibiotische Behandlung im

Inhalt

6/2009

Übersicht	
– Otitis media	Seite 51-52
– 13 valente Pneumokokkenvakzine	Seite 52
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (36)	
– Bacillus anthracis	Seite 53
Neueinführung	
– Pandemrix	Seite 52-54
– Impfstoff-Übersicht	Seite 54
Sepsis	
– Therapie der Staphylokokkensepsis	Seite 54
Lipopeptide	
– Daptomycin-Bolusgabe möglich	Seite 54-55
Glykopeptide	
– Optimierung der Vancomycin-Therapie	Seite 55-56
– Vancomycin in Kombination bei MRSA?	Seite 56
Mittel der Wahl	
– Fluorchinolone in der Zweittherapie von <i>H. pylori</i> ?	Seite 56-57
– Raltegravir als antiretrovirale Anfangstherapie?	Seite 57
Influenza	
– Impfprogramm senkt Antibiotika –Verbrauch	Seite 57
– Risiken durch Thiomersal?	Seite 57-58
– Peramivir - für den Notfall	Seite 58
– Neuraminidaseinhibitoren bei Kindern	Seite 58-59
– Oseltamivir-resistente H1N1-Viren	Seite 59
Interaktionen	
– Ciprofloxacin und Clozapin	Seite 59
Nebenwirkungen	
– Nitrofurantoin und Lunge	Seite 59-60

Rahmen einer abwartenden Beobachtungsstrategie untersuchten. Sämtliche Placebo-kontrollierten Studien basierten auf einem doppelblinden Studiendesign. Die antibiotische Therapie bestand zumeist in der Gabe von Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) sowie Penicillin V (diverse Präparate); in einer Studie wurde Amoxicillin oder Phenoxymethyl-

penicillin (diverse Handelsnamen) kombiniert mit Sulfisoxazol. Die Dauer der antibiotischen Therapie in den 11 Studien bewegte sich zwischen sieben bis zehn Tagen, nur in einer Studie wurde die Therapiedauer auf 14 Tage erweitert. Alle Patienten erhielten eine symptomatische Behandlung mit Analgetika und/oder lokalen schleimhautabschwellenden Pharmaka.

Bei der Analyse der erhobenen Daten wurden unterschiedliche Faktoren bewertet. Hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate ergaben sich statistisch signifikante Vorteile sowohl bei den Placebo-kontrollierten Studien wie auch bei den nicht-Placebo-enthaltenen Studiendesigns zugunsten einer antibiotischen Therapie; bei insgesamt mehr als 2.300 Patienten in diesen Studien wurde eine Odds ratio von 1,13 (1,08-1,19) zugunsten der antimikrobiellen Behandlung gefunden. Die Beurteilung des klinischen Erfolges erfolgte in diesen Studien drei bis fünf Tage nach Therapieende. Auch bei der Analyse der zeitlichen Rückbildung der führenden Symptome Fieber und Schmerzen ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die antibiotische Therapie [Odds ratio 0,68 (0,54-0,85)].

Keine Unterschiede zwischen antibiotischer Therapie und Placebo fanden die Autoren hinsichtlich der Häufigkeit von Trommelfellperforationen und Krankenhauseinweisungen sowie der Entwicklung von Mittelohrergüssen. Als Unverträglichkeitsreaktionen der antibiotischen Therapie traten Diarrhöen bei den Kindern unter dieser Behandlung häufiger auf, wobei insbesondere Diarrhöen vermehrt bei sofortiger antibiotischer Gabe registriert wurden im Vergleich zu der abwartenden Gabe. Hautexantheme als eine der häufigen Nebenwirkungen einer Therapie mit Aminopenicillinen traten in gleicher Häufigkeit sowohl in der Placebo- wie auch in der Antibiotikagruppe auf.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Metaanalyse deuten darauf hin, dass eine sofortige antibiotische Therapie bei der akuten Otitis media mit einer schnelleren Rückbildung der typischen Symptome verbunden ist und auch die Gesamterfolgsrate günstiger ausfällt. Ein weiterer Vorteil der antibiotischen Therapie könnte auch die Verhinderung von sekundären Komplikationen wie Mastoiditis und Meningitis sein. Diese Infektionen sind zwar sehr selten, treten aber offensichtlich in Ländern mit sehr restriktivem Antibiotikaeinsatz häufiger auf.²

Die vermehrte Resistenzbildung der dominierenden Erreger der Otitis media, insbesondere der Pneumokokken, sind die führenden Argumente, mit einer antibiotischen Therapie zurückhaltend zu agieren. Auf der Basis der vorgelegten Metaanalyse hat sich der Nichteinsatz von Antibiotika und auch die abwartende Haltung mit verzögertem Beginn einer antibiotischen Behandlung als statistisch signifikant ungünstiger bezüglich der schnellen Rückbildung der Symptome und der Gesamterfolgsrate herausgestellt. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren an den Beispielen der ambulant erworbenen und auch der nosokomialen Pneumonie gezeigt, dass ein schneller antibiotischer The-

rapiebeginn zu klinisch und mikrobiologisch günstigeren Ergebnissen im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung führen.³ Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass eine schnellere Beseitigung der akuten Symptome innerhalb von zwei bis vier Tagen bei den erkrankten Kindern positive soziale Auswirkungen hat; die Kinder können früher wieder in den Kindergarten gehen und die Eltern haben weniger Arbeitsausfälle infolge der kürzeren häuslichen Betreuung der Kinder. Trotz des insgesamt positiven Ergebnisses der Metaanalyse zugunsten einer frühen antibiotischen Therapie muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass jeder Antibiotikaeinsatz, insbesondere im Kindesalter, mit der Entwicklung von resistenten Erregern verbunden sein kann. Insbesondere die Resistenzentwicklung von Pneumokokken beginnt überwiegend im Kindesalter, da dort auch die intensiveren Übertragungsmöglichkeiten existieren. Auch die Verbreitung von resistenten kolonisierenden Pneumokokken auf ältere Familienmitglieder von Kindern ist ein bekanntes Phänomen. Vor jeder Antibiotikatherapie bei der akuten Otitis media muss dementsprechend die Diagnose eindeutig gesichert sein.

ZUSAMMENFASSUNG: Empfehlungen zur antibiotischen Therapie der akuten Otitis media sind widersprüchlich. In einer Metaanalyse von 11 qualitativ als gut beurteilten randomisierten Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass eine sofortige antibiotische Therapie Vorteile gegenüber einer Nichtgabe von Antibiotika bzw. einer abwartenden beobachtenden Einstellung aufweist. Insbesondere die schnellere Rückbildung der führenden Symptome (Schmerzen und Fieber) wurden in den vergleichenden Studien positiv beurteilt, sowie auch eine insgesamt statistisch signifikante günstigere klinische Heilungsrate. Der insgesamt zwar positive aber nicht sehr ausgeprägte günstigere Effekt einer antibiotischen Therapie bei der akuten Otitis media sollte abgewogen werden gegenüber der möglichen Resistenzentwicklung der führenden Erreger dieser Infektion, insbesondere der Pneumokokken. Weitere Faktoren (Alter der Patienten: z.B. Kleinkinder, vorgeschädigte Kinder, virale Ätiologie sowie Schwere der Erkrankung) sollten bei der Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie unbedingt mit berücksichtigt werden.

1. VOULOUMANOU, E.K. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 64: 16 - 24
2. Van ZUIGLEN, D.A. et al.
Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 140 - 144
3. HOUDE, P.M. et al.
Arch Intern Med 2004; 164: 637 - 644

13 valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff zugelassen

Am 24.09.2009 hat die EMEA in London den 13 valenten Pneumokokken-Polysaccharidkonjugatimpfstoff (PREVENAR 13) für die Anwendung bei Kindern zwischen sechs Wochen und fünf Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff dient der „aktiven Immunisierung zur Prävention einer invasiven Pneumokokken-Infektion, einer Pneumonie und der Otitis media“. Die Vakzine enthält 13 Pneumokokkenserotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), die an ein Karrierprotein konjugiert sind. Der Impfstoff soll dreimal im ersten Lebensjahr und einmal im zweiten Lebensjahr verabreicht werden. Häufigste Unverträglichkeitsreaktionen sind lokale Reaktionen im Injektionsbereich, Fieber, Gereiztheit, Inappetenz und vermehrte oder verminderte Schlafneigung. Mit einer Einführung dieser Vakzine in den nächsten Wochen durch die Firma Wyeth/Pfizer ist zu rechnen.

ZUSAMMENFASSUNG: Ein neuer 13 valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PREVENAR 13) ist aktuell zugelassen worden und wird den bisherigen 7 valenten Impfstoff (PREVENAR 7) ersetzen. Der neue Impfstoff enthält den Pneumokokken-Serotyp 19A, der sich in den letzten Jahren sehr vermehrt hat und sich durch besondere Virulenz und Resistenz auszeichnet.

EMEA / CHMP: Summary of positive opinion for PREVENAR 13. London, 24. September 2009; Doc.Ref. EMEA/CHMP/546417/2009

Neueinführung

Pandemrix

Pandemrix ist ein pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1)v (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert). Die Zubereitung enthält 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin als Antigen aus A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) angezüchtet in Hühnereiern. AS03 ist als Adjuvans enthalten, das aus Squalen (10,69 mg), DL- α -Tocopherol (11,86 mg) und Polysorbat 80 (4,86 mg) zusammengesetzt ist. Der Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem Beschluss der Europäischen Union im Falle einer Pandemie.

Pandemrix ist zur Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage von Daten, die mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante erhoben wurden. Diese wurden ergänzt mit den Daten eines H1N1-Antigen enthaltenden Impfstoffes.

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (36)

Bacillus anthracis

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *B. anthracis* gehört zur Gattung aerober, unbeweglicher, grampositiver und bekapselter Sporenbildner. Sie verfügen über eine sehr hohe Umweltresistenz und die Sporen sind auch noch nach Jahren und Jahrzehnten infektiös. Das Wachstum gelingt auf einfachen Nährmedien, auf Blutagar ohne Hämolyse.

Epidemiologie: Der Erreger von Milzbrand ist weltweit verbreitet, in Europa sind Infektionen beim Menschen jedoch sehr selten. In Deutschland gab es in den Jahren 1996 bis 2008 keine Meldung; die letzte Erkrankung wurde hier 1975 bei einem Mann, der nach Verzehr von Fleisch- und Wurstwaren an einer Milzbrandsepsis erkrankt und gestorben war, bekannt. Vorkommen bei Tieren (bes. Herbivoren wie Rinder, Schafe, auch in Europa), welche Erdsporen aufnehmen. Die Übertragung erfolgt vom Tier bzw. von kontaminierten tierischen Materialien (Organe, Felle, Häute, Wolle, Knochenmehl) auf den Menschen, ist aber auch von Mensch zu Mensch möglich! Die Übertragung durch Insekten ist selten. Ausbrüche bei Tieren wurden beispielsweise 1994 in Frankreich (Pyrenäen und Alpen) beobachtet, in den Pyrenäen starben 35 Kühe. Drei Personen entwickelten nach Tierkontakt das Bild eines Hautmilzbrandes, alle wurden antibiotisch behandelt und überlebten.¹ Aus der Türkei sind Anthrax-Fälle (bes. Hautmilzbrand) mit einer Häufung der Infektionen in den Monaten Juni bis September bekannt.² Aerosole mit Milzbrandsporen können sich über große Entfernungen hinweg ausbreiten und gelangen wegen ihrer Größe von 1-2 µm bis in die Alveolen; der Einsatz als Biowaffe ist gefürchtet. Bei einer Freisetzung von Anthrax-Sporen aus einer Biowaffenfabrik in Sverdlowsk starben 1979 wenigstens 66 Menschen, in den USA traten 2001 insgesamt 22 Fälle (5 Todesfälle) bei Personen mit Umgang kontaminierter Briefe und Päckchen auf.

Pathogenese, Krankheitsbild: Durch eine Kapselbildung ist die Bakterienzelle vor dem Immunsystem geschützt. Entscheidend ist eine Toxinproduktion [binäre, plasmidisch-kodierte Toxine: „letales Toxin“ mit Wirkung als Protease (LF) und „ödematöses Toxin“ mit Wirkung als Adenylatcyclase (EF), in Kombination mit einem Bindeprotein (PA)] der sich teilenden Bakterienzellen. Die Vermehrung der Erreger erfolgt am Ort der Infektion sowie in den ableitenden Lymphknoten. Die häufigste Form ist der sog. **Hautmilzbrand** (*Pustula maligna*, Anthrax) mit Lokalisation an Hand und Unterarm, aber auch Lippen (bei Webern), Auge (Einreiben von sporenhaltigem Staub), Nacken und Rücken bei Trägern von Leder oder Fellen, in den Zehenzwischenräumen, unter dem Gürtel oder am Kragen (Aufscheuern der Haut). Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 12 Tage, gelegentlich auch nur Stunden. An der Inokulationsstelle entsteht eine schmerzlose Papel mit einer ödematös entzündeten Umgebung und anschließender Bläschenbildung, das schmerzlose Zentrum wird innerhalb weniger Stunden nekrotisch. Es treten Fieber, Benommenheit und Herzrhythmusstörungen auf. Ohne Therapie entwickelt sich eine Lymphangitis mit nachfolgender Sepsis. Die Letalität liegt bei unbehandelten Patienten zwischen 5 und 20%, mit Therapie bei <1%. Der **Lungenmilzbrand** entsteht durch die Einatmung von Sporen, wobei die Infektionsdosis relativ hoch sein muß (>8.000-40.000 Sporen), um ein Angehen der Infektion zu ermöglichen. Allerdings existieren auch Berichte darüber, dass schon 1-3 Sporen eine Erkrankung verursachen können.³ Die Zeit zwischen Exposition und Ausbruch der Erkrankung beträgt etwa vier bis sechs Tage möglicherweise bis zu sechs Wochen (!), die Sporen persistieren über eine lange Zeit (bis 100 Tage) in den Makrophagen. Das Krankheitsbild beginnt nach kurzer Prodromalzeit (unproduktiver Husten, Halsschmerzen,

leichtes Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen) schlagartig mit hohem Fieber, Schüttelfrost und starkem Schwitzen sowie Dyspnoe, Hypoxie und Tachykardie. Radiologisch charakteristisch sind ein verbreitertes Mediastinum, Infiltrate sowie Pleuraergüsse. Die Letalität bei adäquater Therapie liegt bei >50-75%, ohne Therapie nahezu bei 100%. Die gastrointestinale Erkrankung (**Darmmilzbrand**) entwickelt sich nach Ingestion massiv kontaminierten Materials im Magen, häufiger im terminalen Ileum oder in der Ileocoecalregion (Inkubationszeit ein bis sieben Tage). Es entstehen bis 5 cm große Ulzerationen mit massiver ödematöser Schwellung der Mukosa bis hin zum Obstruktionsileus. Gleichzeitig erfolgt ein massiver Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, der zum Tode führen kann. Fieber, Übelkeit, Bauchschmerzen, akutes Abdomen, Erbrechen und Durchfall (ggf. blutig) sowie Septikämie sind begleitende Symptome. Die Letalität beträgt 25-60%, der Effekt einer Therapie auf die Letalität ist unbekannt. Bei allen Formen ist die Entwicklung einer Milzbrandmeningitis möglich.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht auf Anthrax ist das Labor unbedingt telefonisch zu verständigen. Die Untersuchung erfolgt von Abstrichen (*Pustula maligna*), Biopsien, Blut, Sputum, Stuhl; Nasenabstrich bei V.a. Exposition. Entnahme der Abstriche mit feuchtem Tupfer unter deutlichem Druck und Drehen des Tupfers, Kontaktdauer wenigstens 10-15 Sekunden.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Präventionsmaßnahmen sind eine Vermeidung der Exposition (z.B. Reduktion von tierischen Erkrankungen) sowie Immunisierung (BIOTHRAX®: Emergent BioDefense Corporation, Lansing, Michigan, USA; www.emergentbiosolutions.com). Nach Exposition Chemoprophylaxe mit 2x500 mg/d Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) bis zu 60 Tage (überlebende Sporen in den Makrophagen!) plus Immunisierung. Bei schwerem Verlauf erfolgt die Therapie mit Ciprofloxacin i.v. in Kombination mit einer weiteren Substanz wie Ampicillin (AMPICILLIN RATIOPHARM u.a.), Penicillin G (PENICILLIN GRÜNENTHAL u.a.), Meropenem (MERONEM), Rifampicin (EREMFAT u.a.) oder Vancomycin (VANCO-SAAR u.a.). Die Therapie soll über 60 Tage durchgeführt werden mit Adjustierung der Antibiotika an den klinischen Verlauf. Zusätzlich bei inhalativem Anthrax evtl. Gabe eines monoklonalen Antikörpers.⁴ Bei kutanem Anthrax Ciprofloxacin oder Doxycyclin für 7-10 Tage, wenn Penicillin G als wirksam getestet wurde, kann auch dieses verabreicht werden.⁵ Therapie bei Kindern (<40kg) 3x15mg/kg KG/Tag Amoxicillin (AMOXIHEXAL u.a.).⁶ Namentliche Meldepflicht bei Verdacht, Erkrankung, Tod sowie bei Nachweis in der Kultur (§§6, 7 IfSG).

1. PATRA, G. et al.
J Clin Microbiol 1998; 36: 3412 - 3414
2. KAYA, A. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 258 - 261
3. PETERS, C.J., HARTLEY, D.M.
Lancet 2002; 359: 710 - 711
4. MIGONE, T.S. et al.
N Engl J Med 2009; 361: 135 - 144
5. STERN, E.J. et al.
Emerg Infect Dis 2008; 14: pii: 07 - 0969
6. ALEXANDER, J.J. et al.
Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 955 - 957

H₁N₁-Impfstoff-Übersicht

Handelsname	Hersteller	Zulassung	Herstellung	Konservierung	Adjuvans	Wirkstoff/ Dosis
Pandemrix	GlaxoSmithKline	29. 9. 2009	Hühnereier	Thiomersal	ja	Spaltvirus 3,75 µg
Focetria	Novartis	29. 9. 2009	Hühnereier	Thiomersal	ja	Virusuntereinheiten 7,5 µg
Celvapan	Baxter	6. 10. 2009	Zellkultur	ohne	nein	Ganzvirus 7,5 µg
Celtura	Novartis	6. 11. 2009	Zellkultur	Thiomersal	ja	Virusuntereinheiten 3,75 µg
Panenza	Sanofi-Pasteur	Wird geprüft	Hühnereier	ohne	nein	Spaltvirus 15 µg

Für die Altersgruppe der über 60 Jährigen wird eine zweite Dosis im Abstand von mindestens drei Wochen empfohlen, allerdings wird in der Fachinformation Pandemrix auch darauf verwiesen, dass die neuen Daten mit einem Prüfpfimpstoff gegen H1N1v zeigen, dass bereits eine Dosis in dieser Altersgruppe ausreichend wirksam sein kann. Vorläufige Daten aus klinischen Studien anderer H1N1v-Pandemieimpfstoffe deuten in die gleiche Richtung. Daher wird in einer Stellungnahme vom Paul-Ehrlich-Institut und Robert Koch-Institut vom 30. September 2009 empfohlen, zunächst mit einer Dosis zu beginnen und nach dem Vorliegen weiterer Studienergebnisse über die Notwendigkeit einer zweiten Dosis zu entscheiden.

Unerwünschte Wirkungen

Am Verabreichungsort kann es zu Schmerzen sowie Schwellung, Rötung und Juckreiz kommen. Fieber, Müdigkeit und andere Symptome einer grippeähnlichen Erkrankung werden als sehr häufig (>10 %) angegeben. Ebenfalls sehr häufig muss auch mit Arthralgien und Myalgien gerechnet werden. Neben einer Lymphadenopathie können Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und gelegentlich gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit auftreten. Selten wurden auch Neuritiden beobachtet.

Die Impfung ist kontraindiziert, wenn bei dem betreffenden Patienten früher bereits eine anaphylaktische Reaktion auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat) aufgetreten ist.

GlaxoSmithKline
SPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) www.emea.europa.eu

Sepsis

Therapie der Staphylokokkensepsis in Westeuropa

Staphylococcus aureus verursacht 10-18 % der ambulant erworbenen und etwa 20 % der nosokomial erworbenen Septikämien.

Generell ist es wahrscheinlich durch die Zunahme von Patienten mit Risikofaktoren, zu einem Anstieg derartiger Staphylokokken-Septikämien gekommen. Insbesondere das vermehrte Auftreten von Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA) führt zu therapeutischen Problemen bei dieser Infektion. Die Krankenhausletalität der Staphylokokken-Septikämien bei erwachsenen Patienten wird mit 18-46 % angegeben. Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf sind der Ausgang von einer pulmonalen Infektion, höheres Alter des Patienten, männliches Geschlecht, Schwere der Grunderkrankung und ein manifester Schock. In einer retrospektiven Studie von November 2007 bis Ende Dezember 2007 wurde in neun westeuropäischen Ländern, (u.a. Deutschland, Frankreich, Schweiz und Großbritannien) der Frage nachgegangen, ob bei hospitalisierten Patienten in der empirischen Anfangstherapie der Sepsis Staphylococcus aureus optimal behandelt wird. Von insgesamt 5.291 identifizierten Krankenhäusern wurden in randomisierter Zuordnung 1.007 befragt, ob sie an der Studie teilnehmen würden. Letztlich entschlossen sich 100 Krankenhäuser zu einer Mitarbeit, von denen 60 die Studie komplett abschlossen. Insgesamt 334 Patienten mit einer Staphylokokken-Sepsis wurden in dem genannten Zeitraum erfasst, davon waren 77 (23 %) verursacht durch MRSA und 47 % waren nosokomial erworben. Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre und 67 % waren Männer. 38 % (126) der Patienten hatten eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Die 30-Tageletalität lag bei 24 %, der mediane Zeitraum vom Beginn der Sepsis bis zum Tod betrug sechs Tage. Bei 94 Infektionen (28 %) wurde eine inadäquate empirische antimikrobielle Therapie durchgeführt. In 21 % bezog sich diese inadäquate Behandlung auf Methicillin-sensible Staphylococcus aureus-Stämme und in 52 % auf MRSA. Zwei Faktoren waren signifikant assoziiert mit einer inadäquaten empirischen Therapie und zwar Methicillinresistenz sowie die Dauer des Aufenthaltes in der Klinik, bevor es zur Manifestation der Sepsis kam. Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf waren erhöhtes Lebensalter, ein erhöhter Charlson Comorbidity-Score, die Existenz einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks sowie ein Intensivauf-

enthalt zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns. Interessanterweise war eine nicht adäquate empirische Anfangstherapie nicht assoziiert mit einer erhöhten 30-Tageletalität.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine inadäquate empirische antimikrobielle Therapie der Staphylococcus aureus-Sepsis in westeuropäischen Krankenhäusern ist häufig und stark assoziiert mit Infektionen durch MRSA. In der vorliegenden Studie war eine inadäquate Therapie erstaunlicherweise nicht gefolgt von einer erhöhten 30-Tageletalität. Dennoch wird empfohlen, in der empirischen Anfangstherapie von septischen Patienten MRSA als Erreger häufiger zu berücksichtigen.

1. AMMERLAAN, H. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 997 - 1005

Lipopeptide

Daptomycin-Bolusgabe möglich

Daptomycin (CUBICIN) ist ein neueres Lipopeptidantibiotikum mit besonderer Aktivität gegenüber grampositiven Erregern (siehe ZCT 4/2006). Seit seiner Einführung galt die Empfehlung, die Substanz einmal täglich über mindestens 30 Minuten zu infundieren, um eine optimale Verträglichkeit zu gewährleisten. Da eine Bolusgabe im klinischen Alltag aus zeitlichen und ökonomischen Gründen von Vorteil ist, wurde in zwei Studien an Freiwilligen untersucht, ob eine Kurzzeitapplikation über zwei Minuten möglich ist. In der ersten Studie erhielten 16 Probanden (davon acht Männer) in einer Überkreuzanordnung 6 mg/kg Daptomycin entweder als 30-Minuten-Infusion oder als eine zwei Minuten dauernde Injektion. Das mittlere Lebensalter der Probanden betrug 26 Jahre und das mittlere Körpergewicht betrug 72 kg. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich erwartungsgemäß nicht zwischen den beiden Applikationsformen; es wurde eine Halbwertszeit von 8,7 Stunden in beiden Gruppen bei einer Maximalkonzentration von 95 mg/l in der i.v.-Injektionsgruppe versus 88 mg/l in der 30-Minuten-Infusionsgruppe gemessen. Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit

ergaben sich nicht. Jeweils ein Proband von vier klagte über Übelkeit, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen oder Symptome eines Harnwegsinfektes in der i.v.-Injektionsgruppe, zwei Probanden in der Infusionsgruppe entwickelten Symptome eines Harnwegsinfektes.

In der zweiten Studie wurden 24 Freiwillige (darunter 21 Männer) randomisiert zugeteilt zu einer täglichen Dosis von 6 mg/kg Daptomycin (n = 12), zu 4 mg/kg Daptomycin (n = 8) oder zu Placebo (n = 4) als zweiminütige Injektion über sieben Tage in einem einfach blinden Design. Das mittlere Lebensalter dieser Probanden war 29 Jahre und das mittlere Körpergewicht betrug 75 kg. Die pharmakokinetischen Daten der multiplen Dosierungsstudie verhielten sich am Tag 1 und am Tag 7 sehr ähnlich. Eine steady-state-Konzentration von Daptomycin wurde am dritten Tag mit beiden Dosierungsformen erreicht. Die Nebenwirkungsreaktionen unterschieden sich nicht in den drei Gruppen. Drei der 12 Probanden in der 6 mg/kg Dosis, zwei in der 4 mg/kg Dosis und alle vier Placebo-Probanden wiesen Unverträglichkeitsreaktionen auf, die durchweg milde und begrenzt abliefen. Neun Probanden entwickelten ein Erythem an der Injektionsstelle, davon zwei Probanden in der 6 mg/kg Gruppe, fünf Probanden in der 4 mg/kg Gruppe und zwei Probanden in der Placebo-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die dargestellten beiden Studien belegen, dass eine i.v.-Injektion von Daptomycin (CUBICIN) die gleichen pharmakoki-

netischen Parameter und Verträglichkeitsprofile aufweist wie die bisherige 30-minütige Infusion. Diese Form der Applikation macht die Therapie mit Daptomycin im klinischen Alltag einfacher.

1. CHAKRABORTY, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 64: 151 - 158

Glykopeptide

Empfehlungen zur optimalen Vancomycin-Therapie

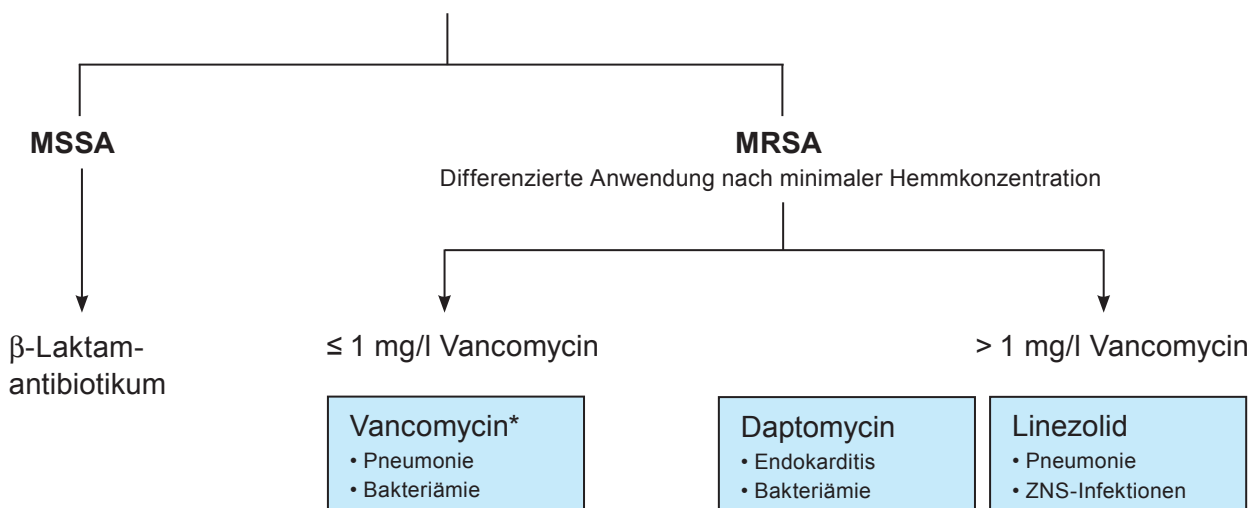
Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) ist ein inzwischen über 50 Jahre altes Glykopeptidantibiotikum, welches in den letzten 15 Jahren durch die Zunahme grampositiver Infektionserreger, insbesondere MRSA, wieder deutlich an Bedeutung gewonnen hat. Die in der Anfangsphase der Vancomycin-Therapie häufig beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen wie das Red-man-Syndrom, Nephrotoxizität und Ototoxizität sind wohl vorwiegend mit den frühen nicht optimalen Formulierungen dieser Substanz zu erklären. Bei einer Analyse mehrerer Studien in den letzten zehn Jahren wird deutlich, dass eine Vancomycin-Nephrotoxizität praktisch nur bei gleichzeitiger Gabe von potenziell nephrotoxischen Substanzen (z.B. Aminoglykoside, Zytostatika) auftritt. Auch ein Zusammenhang zu sehr hohen Vancomycin-Konzentrationen und einer nephrotoxischen Reaktion ist fraglich. Diese Zusammenhänge und Empfehlungen zur Optimierung der Vancomycin-

Therapie wurden kürzlich von mehreren führenden nordamerikanischen infektiologischen Gesellschaften veröffentlicht. Vancomycin ist eine primär nur sehr langsam bakterizid wirksame Substanz gegenüber Streptokokken und Staphylokokken. Zur Gewährleistung einer optimalen mikrobiologischen Aktivität sind unter pharmakodynamischen Aspekten eine AUC/MIC Ratio von ≥ 400 notwendig. Um eine optimale pharmakodynamische Situation zu erreichen, sollten Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/l angestrebt werden. Derartige Talspiegel sollten vor der Gabe der 4. Dosis gemessen werden. Allerdings ist bei den derzeitigen Dosierungsempfehlungen von 15 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden nicht davon auszugehen, dass derartige Spiegel erreicht werden. Es ist daher durchaus empfehlenswert, eine Anfangsdosis bzw. Loading-Dosis von 20 bis 30 mg/kg zu verabreichen. Von Bedeutung scheint darüber hinaus zu sein, zur Vermeidung von Resistenzen während der Therapie die Talspiegel nicht unter 10 mg/l abfallen zu lassen. Weiterhin wird in den Empfehlungen betont, dass eine notwendige Ratio AUC/MIC von ≥ 400 bei Erregern mit einem Vancomycin MHK-Wert von ≥ 2 mg/l bei einem Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht zu erreichen ist. Aus diesem Grund sollte bei derartigen MHK-Werten eine alternative antibiotische Therapie vorgenommen werden. Hinsichtlich der Applikation von Vancomycin erscheint eine Dauerinfusion der intermittierenden Gabe nicht überlegen. Allerdings sollten bei Dosierungen von mehr als 1 g die Infusionsperioden auf 1,5 bis 2 Stunden erweitert werden.

Welches Antibiotikum bei invasiven Infektionen durch Staphylococcus aureus?

Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung

Methicillin (= Oxacillin)-sensibel (MSSA) oder -resistent (MRSA)



*Drug monitoring: Talspiegel 15-20 mg/l

ZUSAMMENFASSUNG: Die Orientierung einer optimalen Vancomycin-Therapie an pharmakodynamischen Parametern unterstützt eine wirkungsvolle Behandlung. Zur Gewährleistung dieser pharmakodynamischen Forderungen sollten Serumkonzentrationen vor der vierten Gabe des Antibiotikums gemessen werden. Die Talspiegel sollten möglichst zwischen 15 und 20 mg/l liegen, Konzentrationen unter 10 mg/l sind wegen möglicher Resistenzinduktionen zu vermeiden. Die optimale AUC/MIC-Ratio von ≥ 400 kann bei Patienten mit Infektionen durch Erreger mit MHK-Werten von ≥ 2 mg/l praktisch nicht erreicht werden, so dass in diesen Fällen auf eine Alternativtherapie ausgewichen werden sollte.

1. RYBAK, M. et al.
Am J Health-Syst Pharm 2009; 66: 82 - 98

Vancomycin in Kombination mit anderen Antibiotika bei MRSA sinnvoll?

Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) wird in der klinischen Praxis häufig kombiniert mit anderen Antibiotika, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen durch MRSA. Die theoretische Basis für eine derartige Kombination beruht auf folgenden Überlegungen:

1. Verbreiterung des antibakteriellen Spektrums mit Einschluss von VISA und heteroresistenten VISA sowie eine Erhöhung der Aktivität in der Kombination gegenüber mäßig Vancomycin-sensiblen Keimen,
2. Erreichen eines bakteriziden synergistischen Effektes.
3. Verhinderung einer Resistenzentwicklung gegen Vancomycin unter der Therapie.
4. Gewährleistung einer Aktivität gegen stationäre nicht-wachsende Erreger und auch gegen Bakterien in Biofilmen.
5. Eine bessere Penetration in schwer erreichbarem Gewebe und Zellen soll ermöglicht werden.
6. Verhinderung einer Toxinproduktion.

Einer der am häufigsten eingesetzten Kombinationspartner ist Rifampicin (RIFA u.a.). Diese Substanz verfügt über viele der Eigenschaften, die zuvor in den theoretischen Überlegungen dargelegt wurden. Leider liegt nur eine prospektive kontrollierte Studie bei MRSA-Endokarditis (42 Patienten, davon 34 mit Rechtsherzendokarditis) mit der Kombination von Vancomycin und

Rifampicin vor. Diese Studie erbrachte keine Verbesserung mit der Kombination, im Gegenteil ergab sich in der Kombination gegenüber der Monotherapie mit Vancomycin eine um zwei Tage verlängerte Bakteriämie. Eine Empfehlung zum Einsatz dieser Kombination kann daher nicht gegeben werden.

Vancomycin in Kombination mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) zeigt in mehreren in vitro-Studien durchaus positive Effekte hinsichtlich einer verbesserten bakteriziden Aktivität, jedoch konnte dieser Effekt in klinischen Studien nicht belegt werden. Von besonderer Bedeutung war in dieser Kombination die vermehrte Nephrotoxizität, so dass diese Kombination ebenfalls nicht empfohlen wird. Auch die Kombination aus drei Substanzen mit Vancomycin plus Rifampicin plus Gentamicin für die Behandlung der Endokarditis an Herzklappenprothesen durch MRSA basiert ausschließlich auf einer retrospektiven Analyse einer Studie mit nur 26 Patienten. Experimentelle Studien weisen auf einen günstigen Kombinationseffekt von Vancomycin mit Betalaktamantibiotika bei MRSA-Infektionen hin, jedoch existieren keine klinischen Studien, die diese Kombination empfehlen lassen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Entgegen der häufigen klinischen Praxis und zahlreicher theoretischer positiver Ansätze existieren kaum klinische Studien, die die Überlegenheit einer Kombination von Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) mit anderen Antibiotika insbesondere Rifampicin (RIFA u.a.) oder Gentamicin (REFOBACIN u.a.) als überlegen gegenüber der Monotherapie beweisen können. Bei einer nicht gesicherten Evidenz für die verbesserte Effektivität einer Kombination mit Vancomycin sollten vermehrt die möglichen Unverträglichkeitsreaktionen der Kombinationspartner berücksichtigt werden und letztlich auf Kombinationen mit Vancomycin verzichtet werden.

1. DERESINSKI, S. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 1072 - 1079

Mittel der Wahl

Fluorchinolone in der Zweitbehandlung der Helicobacter pylori-Infektion

Die Standard-Zweittherapie zur Eradikation der Helicobacter pylori-Infektion besteht aus Tetrazyklinen, Metronidazol, Wismut und einem Protonenpumpeninhibitor. Die Erfolgsrate dieser Therapie ist unbefriedigend, was neben mikrobiologischen Problemen auch auf die schlechte Compliance der Patienten bei dieser Behandlung

zurück zu führen ist. Zwischen Juni 2005 und März 2007 wurden in einer prospektiven Studie 1.036 H. pylori-infizierte Patienten mit einer Standard-Dreifachkombinationstherapie (Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin (BIAXIN u.a.) und Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.)) behandelt.¹ Die H. pylori-Eradikation war bei 855 Patienten (82,5 %) erfolgreich. 166 erfolglos behandelte Patienten wurden in die Zweitbehandlungsstudie eingeschlossen und erhielten entweder eine siebentägige Behandlung mit Esomeprazol (NEXIUM), Wismutsubcitrat, Tetrazyklin und Metronidazol (CLONT u.a.) oder Esomeprazol, Amoxicillin und Levofloxacin (TAVANIC). 16 Wochen später wurde eine Kontrollendoskopie durchgeführt. Patientenangaben zur Verträglichkeit, CYP2C19-Genotypen und Antibiotikaresistenzen wurden ebenfalls analysiert. Die Intention-to-treat-Analyse ergab, dass beide Behandlungsarten vergleichbare Eradikationsergebnisse aufwiesen (63,9 % versus 69,9 %, $p = 0,89$). Die per Protokoll-Ergebnisse betragen bei der Vierfachtherapie 84,1 % und bei der Dreifachtherapie mit Levofloxacin 75,3 %, was ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Die Compliance war bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Vierfachtherapiegruppe wurden häufiger Unverträglichkeitsreaktionen angegeben. Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass eine geringe Compliance, homozygotisch schnell Metabolisierer-CYP2C19-Genotypen und eine Levofloxacin-Resistenz wichtige Prädiktoren für ein Eradikationsversagen waren.

In einer randomisierten kontrollierten Studie aus Zagreb wurden 160 Patienten eingeschlossen, bei denen ebenfalls eine initiale Standardtherapie ihrer Helicobacter-Infektion erfolglos gewesen war.² Der Ausgangs-H. pylori-Status wurde mithilfe eines ¹³C-Harnstoff-Atemtests bestimmt. Die Patienten erhielten entweder sieben Tage Omeprazol (mehrere Präparate) in einer Dosierung von zweimal 20 mg täglich, Moxifloxacin (AVALOX) in einer täglichen Dosis von einmal 400 mg und dreimal 500 mg Metronidazol täglich; die Standardtherapiegruppe wurde behandelt mit Omeprazol, kolloidalem Wismutsubcitrat (viermal 120 mg täglich), Metronidazol und Tetrazyklin (viermal 500 mg täglich). Die Compliance der Patienten wurde durch Zählen der zurückgebrachten Medikamente überprüft und Unverträglichkeitsreaktionen wurden systematisch erfasst. Sechs Wochen nach Therapieende wurde der Behandlungserfolg mit dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest gemessen. Die Erfolgsrate betrug für die Dreifachtherapie mit Moxifloxacin in der Intention-to-treat-Analyse 73,2 % bzw. 78,9 % in der per-Protokoll-Analyse. In der Standard-Zweitlinienbehandlung mit vier Medikamenten lag die Erfolgsrate in der

Intention-to-treat-Analyse bei 53,8 % bzw. 64,6 % in der per-Protokoll-Analyse, was in der Intention-to-treat-Analyse als signifikant schlechter gegenüber der Studienmedikation ausfiel. Nebenwirkungen wurden von 12 der 82 dreifach behandelten Patienten und 18 der 78 vierfach behandelten Patienten angegeben. Die Compliance war in der Dreifachkombinationsgruppe mit 92,7 % besser als in der Vierfachkombinationsgruppe mit 83,3 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Zweitlinienbehandlung der Helicobacter pylori-Infektion mit Einschluss von Fluorchinolonen, wie Levofloxacin (TAVANIC) oder Moxifloxacin (AVALOX), erwies sich als mindestens gleich effektiv wie die übliche Standard-Vierfachtherapie aus Protonenpumpenhemmer, Wismutsubcitrat, Tetracyclin und Metronidazol (CLONT u.a.). Diese Therapie kann in Ländern, in denen Wismutsalze nicht verfügbar sind, durchaus eingesetzt werden. Eine unkontrollierte Anwendung sollte allerdings nicht erfolgen, da sonst mit zunehmenden Resistenzen gegenüber den Fluorchinolonen zu rechnen ist.

1. KUO, C.H. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1017 - 1024
2. BAGO, J. et al.
Wien Klin Wochenschr 2009; 121: 47 - 52

Raltegravir zur antiretroviralen Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten

Mit Raltegravir (ISENTRISS) steht seit 2008 ein erster Integrase-Inhibitor zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung (vgl. ZCT 2008; 29:14-15 oder www.zct-berlin.de, Rubrik „Neueinführungen“). Für den neuen Wirkstoff konnte bei HIV-infizierten Patienten mit einer bereits optimierten Behandlung ein deutlicher zusätzlicher Nutzen im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die Zulassungsstudien zeigten auch, dass es sich um ein gut verträgliches Arzneimittel handelt. Im September 2009 wurde eine umfangreiche Doppelblindstudie veröffentlicht, in der ein direkter Vergleich zwischen dem Hemmstoff der reversen Transkriptase Efavirenz (SUSTIVA) und Raltegravir bei zuvor nicht behandelten HIV-infizierten Erwachsenen durchgeführt wurde. Zu Beginn der Studie hatte etwa die Hälfte der insgesamt 563 Patienten Virus-RNA (vRNA) Kopien von mehr als 100.000 pro ml Blut und eine CD4-Zellzahl von höchstens 200 / µl Blut.

In beiden Gruppen wurden die Virustatika zusammen mit Tenofovir (VIREAD) und Emtricitabin (EMTRIVA) gegeben. Unter

diesen Bedingungen führte Raltegravir zu einer signifikant rascheren Hemmung der HIV-Replikation als Efavirenz. Der primär ausgewertete Endpunkt dieser Studie war die Zahl der Patienten mit einer Anzahl von vRNA Kopien von < 50 / ml Blut nach 48 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt konnte anhand dieses Laborparameters ein etwa gleicher Therapieerfolg in beiden Gruppen festgestellt werden (Raltegravir: 86,1 % der Patienten; Efavirenz: 81,9 % der Patienten). Die Nichtunterlegenheit des Raltegravir im Vergleich zu Efavirenz wurde damit nachgewiesen. Bemerkenswert war die bessere Verträglichkeit von Raltegravir, das seltener zu ZNS-Störungen führte als Efavirenz. So trat zum Beispiel das Symptom Benommenheit („dizziness“) nur bei 6 % der Patienten in der Raltegravirgruppe im Vergleich zu 34 % in der Efavirenzgruppe auf. In beiden Gruppen wurden bei weniger als 2 % der Behandelten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen im Verlauf der fast einjährigen Studie registriert. Als weitere potenzielle Vorteile des neuen Arzneimittels wird auf das geringere Interaktionsrisiko und auf die wahrscheinlich günstigere Nutzen-Risiko-Relation bei Schwangeren hingewiesen. Efavirenz besitzt ein teratogenes Potenzial und darf bei Schwangeren nicht angewandt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die günstigen Ergebnisse der Studie zeigen neue therapeutische Optionen bei der antiretroviralen Therapie von nicht vorbehandelten Patienten auf. Raltegravir (ISENTRISS) zeigte im direkten Vergleich mit Efavirenz (SUSTIVA) eine ähnliche antiretrovirale Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit.

1. LENNOX, J.L. et al.
Lancet 2009; 374: 796 - 806
2. EMERY, S. und WINSTON, A.
Lancet 2009; 374: 764 - 766

Influenza

Influenza-Impfprogramm spart Antibiotika

Im Jahre 2000 wurde in der Provinz Ontario in Kanada ein allgemeines Influenza-Impfprogramm gestartet, in dem jedem Provinzbewohner im Alter über sechs Monate eine Influenza-Impfung unentgeltlich angeboten wurde. Gegenüber den Jahren 1996 bis 1997 stieg die Akzeptanz der Influenza-Vakzination von 18 % auf 38 % in Ontario, während in den übrigen kanadischen Provinzen nur ein Anstieg von 13 % auf 24 % zu registrieren war. In der Altersgruppe unter 65 Jahre stieg die Vakzinationsfrequenz von 12 % auf 32 % in Ontario und bei den älteren Patienten über 65 Jahre kam es zu einem An-

stieg von 60 % auf 75 % in dieser Provinz; im Vergleich dazu stieg bei der gleichen Altersgruppe in den übrigen kanadischen Provinzen die Vakzinationsrate von 46 % auf 64 %. Nach Einführung des allgemeinen Impfprogramms fiel die Influenza-assoziierte Antibiotika-Verschreibungsrate von 17,9 auf 6,4 per 1.000 Personen in Ontario, während in den übrigen Provinzen die gleiche Rate bei 8,3 bzw. 8,2 pro 1.000 Personen konstant blieb. Diese 64 %ige relative Verminderung der Antibiotikaverschreibung bedeutete eine jährliche Abnahme der Antibiotika-Verordnungen in Ontario um 144.000. In den Jahren vor 2000 fielen auf die Influenza-assoziierten Antibiotika-Verschreibungen 2,7 % aller Antibiotika, was nach Einführung des Impfprogramms auf 1,1 % vermindert werden konnte. Neben der eindrucksvollen Verminderung der Antibiotika-Verschreibungen kam es auch zu weiteren positiven Effekten. So reduzierte sich die Influenza-assoziierte Letalität um 39 %, die Rate der Krankenhauseinweisungen um 42 %, die Vorstellung in Notaufnahmen um 55 % sowie die Arztbesuche um 59 %.

In einem Kommentar zu dieser Studie wird besonders darauf hingewiesen, dass offensichtlich ein allgemeines Influenza-Impfprogramm zu wesentlich günstigeren Ergebnissen kommt als ein gezieltes Programm, welches nur Risikopatienten und ältere Menschen im Visier hat. Das Vakzinationsprogramm in der Provinz Ontario wird als nachahmenswertes Modell für viele westliche Industrieländer eingeordnet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein im Jahre 2000 in der kanadischen Provinz Ontario eingeführtes Influenza-Vakzinationsprogramm mit Zugang für die gesamte Bevölkerung hat zu eindrucksvollen Ergebnissen geführt. Nicht nur der Antibiotika-Einsatz konnte um 144.000 Verschreibungen jährlich gesenkt werden, sondern auch die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen, Notaufnahme- und Arztbesuche wurden um mehr als die Hälfte gesenkt. Dieses Programm sollte auch auf andere westliche Industrieländer übertragen werden.

- KWONG, J.C. et al.
Clin Infect Dis 2009; 49: 750 - 756

- GLEZEN, W.P.
Clin Infect Dis 2009; 49: 757 - 758

Risiken durch Thiomersal in Grippe-Impfstoffen?

Es gehört zum Allgemeinwissen, dass Quecksilber und seine Verbindungen bereits in sehr niedrigen Mengen gesundheitsschädlich sein können. Daher äußern einige

Patienten Bedenken, wenn sie erfahren, dass eine Quecksilberverbindung in Impfstoffen enthalten ist. Der in Deutschland am häufigsten angewandte Pandemieimpfstoff PANDEMRIX enthält pro Dosis 5 µg Thiomersal (entsprechend ca. 2,5 µg Quecksilber), da die Impfstoffe in Mehrdosenbehältnissen abgefüllt werden. Thiomersal verhindert die Verkeimung der Impfstoffe nach Erstöffnung und bei der mehrfachen Entnahme und somit das Risiko einer unerwünschten bakteriellen Infektion. Die zweimalige intramuskuläre Applikation geringer Mengen von Thiomersal mit dem Impfstoff muss vor dem Hintergrund der Methylquecksilber-Aufnahme durch Nahrungsmittel, insbesondere Fisch, betrachtet werden. Die Einnahme von Quecksilber in Nahrungsmitteln von ca. 50 bis 100 µg pro Woche wird als gesundheitlich unbedenklich für einen erwachsenen Menschen angesehen. Im Vergleich zur lebenslangen Aufnahme von quecksilberhaltigen Verbindungen mit der Nahrung ist die zweimalige Applikation von thiomersalhaltigen Impfstoffen im Abstand von zwei oder mehr Wochen vernachlässigbar. Dies gilt auch während der Schwangerschaft.^{1,2}

Thiomersal wirkt allerdings auch als Kontaktallergen und mögliche Risiken durch diese Eigenschaft müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Einzelfälle von generalisierten allergischen Hautreaktionen auf Thiomersal nach Impfungen sind beschrieben worden. Eine Studie ergab jedoch, dass Patienten mit positivem Hauttest auf Thiomersal nicht häufiger Impfreaktionen auf thiomersalhaltige Impfstoffe zeigen als solche mit negativem Hauttest. Eine gezielte Untersuchung bei Patienten mit bekannter Kontaktallergie auf Thiomersal ergab, dass eine intramuskuläre Impfung mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff bei mehr als 90 % dieser Personen keinerlei Reaktionen hervorrief. Konsens herrscht deshalb auch darüber, dass eine bestehende Thiomersal-Kontaktallergie keine Kontraindikation für eine notwendige Impfung darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG: Die in einigen Impfstoffen enthaltene Quecksilberverbindung Thiomersal stellt unter toxikologischen Aspekten kein Risiko dar, weil die Menge sehr gering ist und bereits durch die Nahrung lebenslang wesentlich mehr Quecksilber aufgenommen wird. Auch bei Patienten mit Kontaktallergie gegen Thiomersal können die Impfstoffe injiziert werden, wie die bisherigen Erfahrungen mit derartigen Impfstoffen zeigen.

1. Mitteilung des PEI (Paul-Ehrlich-Institut), www.pei.de, 3. September 2009

2. TAMMA, P.D. et al.
Am J Obstet Gynecol 2009 (20.10.2009), ahead of print

Peramivir: ein Neuraminidase-inhibitor für den Notfall

Bisher stehen zwei Neuraminidaseinhibitoren zur Behandlung der Influenza zur Verfügung. Zanamivir (RELENZA) kann aufgrund der mangelnden Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe nur per Inhalation verabreicht werden. Oseltamivir (TAMIFLU) ist zur oralen Therapie im Handel. Mit beiden Präparaten kann der Krankheitsverlauf einer Influenza signifikant um etwa einen Tag verkürzt werden. Voraussetzung ist ein rechtzeitiger Beginn der Behandlung innerhalb von 24 bis 48 Stunden (vgl. „Neueinführungen“ unter www.zct-berlin.de). Ein Neuraminidaseinhibitor zur intravenösen Verabreichung ist derzeit nicht im Handel.¹

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat nun einen weiteren Neuraminidaseinhibitor verfügbar gemacht. Es handelt sich um eine auf Notfälle beschränkte Genehmigung zur intravenösen Behandlung von Patienten mit einer Infektion durch das Influenzavirus H1N1. Dieses Vorgehen wird als EUA (emergency use authorization) bezeichnet und wurde erstmalig für ein nicht zugelassenes Arzneimittel angewandt.²

Peramivir kann intravenös hospitalisierten Erwachsenen und Kindern verabreicht werden, wenn diese auf eine orale oder inhalative antivirale Therapie nicht ansprechen oder eine solche nicht zuverlässig oder möglich ist. Zudem kann es Erwachsenen gegeben werden, wenn der Arzt die intravenöse Behandlung aus anderen Gründen für angemessen hält. Die Standard-Erwachsenendosis beträgt 600 Milligramm täglich über fünf bis zehn Tage.

Peramivir wird zur Zeit klinisch geprüft. Die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit aus insgesamt vier klinischen Phase III Studien wurden für den Notfallgebrauch als ausreichend angesehen, jedoch noch nicht für eine endgültige Zulassung. Das Nebenwirkungsspektrum ist nach den bisherigen Daten ähnlich wie bei den anderen Neuraminidase-Hemmern.

1. HAYDEN, F.
Clin Inf Dis 2009; 48 (Suppl1): S3-S13

2. BIRNKRANT, D., COX, E.
N Engl J Med 3. November 2009
(Vorabveröffentlichung, online)

Behandlung der Influenza bei Kindern mit Neuraminidase-inhibitoren

Kinder im Vorschul- und Schulalter erkranken während einer epidemischen Ausbreitung sehr häufig an Influenza. Komplika-

tionen sind bei dieser Altersgruppe häufig. Dazu zählen Infektionen der Atemwege, wie Sinusitis, Bronchitis oder Bronchiolitis aber auch Asthma, Otitis media und Fieberkrämpfe. Bei etwa 20 bis 50% aller Kinder mit Influenza im Vorschulalter entwickelt sich eine Otitis media. Die primäre Präventionsstrategie besteht in der Impfprophylaxe; falls eine Impfung nicht erfolgt ist, kann auch mit einem Neuraminidaseinhibitor behandelt werden.

In einer Metaanalyse wurden mehrere publizierte und bisher nicht publizierte Studien bei Kindern ausgewertet, die Neuraminidaseinhibitoren zur Therapie oder Prophylaxe einer Influenza erhalten hatten.¹ In vier randomisierten Studien wurden insgesamt 1766 Kinder unter 12 Jahren entweder mit Oseltamivir (TAMIFLU) oder Zanamivir (RELENZA) behandelt. Bei 1243 Kindern war die Ätiologie der Erkrankung gesichert. In drei weiteren Studien wurden Oseltamivir oder Zanamivir prophylaktisch verabreicht. Infektionen mit dem H1N1-Erreger wurden in diesen Studien nicht erfasst. In den Therapiestudien wurde eine Reduktion der Erkrankungsdauer von 0,5 bis 1,5 Tagen festgestellt. Die zehntägige prophylaktische Gabe von Zanamivir oder Oseltamivir führte zu einer 8%igen Reduktion der Häufigkeit einer symptomatischen Influenzaerkrankung. Die Behandlung führte nicht zu einer Abnahme des Gesamtverbrauchs an Antibiotika.

Die Gabe von Oseltamivir ist in etlichen Fallberichten mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht worden. Dabei waren meist Kinder oder Jugendliche betroffen. Vom Hersteller des Arzneimittels wurden daher die vorhandenen Daten einschließlich der Informationen aus dem Spontanmeldesystem gründlich untersucht. Im Ergebnis wurde ermittelt, dass die Inzidenz von ZNS-Symptomen bei Patienten mit Influenza nicht davon abhängig ist, ob sie Oseltamivir erhalten hatten oder nicht. Der Wirkstoff erreicht nur relativ geringe Konzentrationen im ZNS, wie experimentell festgestellt wurde.²

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) weisen darauf hin, dass neurologische Symptome zu der klinischen Symptomatik bei einer Influenza-Infektion gehören. Dies ist bekannt für die so genannte saisonale Grippe, trifft aber offenbar auch zu für Infektionen durch die neue H1N1-Form des Erregers. Ärzte aus Dallas (USA) beschreiben vier Patienten zwischen 7 und 17 Jahren, die mit einer akuten neurologischen Symptomatik stationär behandelt wurden. Bei drei Kindern wurden abnorme EEG-Befunde erhoben. In den nasopharyngealen Abstrichen lies sich das H1N1-Virus nachweisen, nicht jedoch im Liquor.

Alle vier Patienten wurden mit Oseltamivir und drei auch zusätzlich mit Rimantadin (in Deutschland nicht im Handel) behandelt. Alle Patienten konnten nach einigen Tagen ohne neurologische Symptomatik entlassen werden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei Vorliegen einer neurologischen Symptomatik eine Infektion mit dem H1N1-Virus differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muss.³

Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA hat die Indikation für Oseltamivir bereits vor einigen Monaten auf Kinder in einem Alter von unter einem Jahr ausgeweitet.⁴ Die empfohlene Dosis beträgt 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Darüber hinaus wurde mitgeteilt, dass nach einer sorgfältigen Nutzen-Risikobewertung Oseltamivir und Zanamivir auch für Schwangere und Stillende geeignet sind. Diese Empfehlungen gelten allerdings nur für den Fall einer Influenza A/H1N1-Pandemie. Die Entscheidung stützt sich auf eine Risikobewertung des EMEA-Ausschusses für Humanarzneimittel, CHMP, nach der unter Pandemiebedingungen die Vorteile größer wären als die Risiken des Medikaments in den beiden Patientengruppen. Eine entsprechende Empfehlung wurde auch von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ausgesprochen.

ZUSAMMENFASSUNG: Zum klinischen Bild einer Influenzainfektion gehört auch eine neurologische Symptomatik, die schwerwiegend sein kann. Dies muss differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Während einer Pandemie und bei eindeutiger Indikation können Neuraminidaseinhibitoren auch bei schwangeren und stillenden Frauen, sowie bei Kleinkindern angewandt werden.

1. SHUN-SHIN, M. et al.
Brit Med J 2009; 339 (online first)
2. HOFFMANN, G. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 4753 - 4761
3. NN
MMWR Rep 2009; 58: 773 - 778
4. EMEA, Pressemitteilung (8. Mai 2009)
www.emea.europa.eu

Oseltamivir-resistente Influenza A/ H1N1-Viren

Influenza A / H1N1-Viren, in deren Neuraminidase die Aminosäure Histidin gegen Tyrosin an Position 275 ausgetauscht wurde (H275Y), sind resistent gegen Neuraminidaseinhibitoren. Die Erreger besitzen jedoch eine abgeschwächte Fähigkeit zur Replikation und sind weniger pathogen als

die Viren ohne Resistenz. Es ist bekannt, dass sich diese Erreger weltweit verbreiten. Allerdings wurden überwiegend immungestörte Patienten infiziert. Aus dem Robert Koch-Institut, Berlin, wird erstmals berichtet, dass diese Viren auch bei Patienten ohne Grunderkrankungen Infektionen verursachen und an andere sonst gesunde Patienten weitergegeben werden können. Dies wurde in zwei Familien gezeigt. Ein sechsjähriger Junge, bei dem einen Tag nach Beginn der Symptomatik der Oseltamivir-resistente H1N1-Stamm nachgewiesen wurde, infizierte seinen dreijährigen Bruder, bei dem bereits zwei Tage später Symptome auftraten. In einer weiteren Familie war es ein 12-jähriger Junge, der seinen Bruder und offenbar auch seine Eltern infizierte. Obwohl die resistenten Viren eine abgeschwächte Pathogenität haben, können sie sich unter Personen ohne Grunderkrankungen ausbreiten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Influenza A/H1N1-Viren mit Resistenz gegen Oseltamivir (TAMIFLU) können sich unter Personen ohne Grunderkrankungen ausbreiten, obwohl ihre Fähigkeit zur Replikation reduziert ist.

DUWE, S. et al.
J Clin Virol 2009; 46:295-297

Interaktionen

Ciprofloxacin hemmt Metabolismus von Clozapin

Ciprofloxacin (CIRPOBAY u.a.) ist ein Inhibitor des Fremdstoff-metabolisierenden Enzyms Cytochrom 1A2 (CYPIA2). Als Konsequenz dieser hemmenden Wirkung kann zum Beispiel der Stoffwechsel von Theophyllin und Coffein reduziert sein, was zu verstärkten Wirkungen dieser ZNS-stimulierenden Stoffe führt. Um entsprechende unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, sollten Patienten während der Behandlung mit Ciprofloxacin auf den Genuss von Kaffee oder Tee verzichten, bei einer therapeutischen Gabe von Theophyllin sollte die Dosierung reduziert werden. Da zahlreiche weitere Stoffe über CYPIA2 metabolisiert werden, können über den gleichen Mechanismus mit diversen anderen Arzneimitteln Interaktionen resultieren, die zum Teil mit erheblichen Konsequenzen einhergehen.

Vergleichsweise wenig bekannt ist die Interaktion mit dem Neuroleptikum Clozapin (LEPONEX u.a.). Niederländische Ärzte berichten aktuell über die Wechselwirkungen zwischen dem Chinolon und Clozapin bei zwei Patienten. Im ersten Fall

wurde ein 46-jähriger Mann wegen einer Urosepsis mit Ciprofloxacin und Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) behandelt. Als Dauermedikation wegen einer Schizophrenie erhielt der Patient unter anderem täglich Clozapin in einer recht hohen Tagesdosis von 900 mg. Offenbar durch die gleichzeitige Verabreichung von Ciprofloxacin waren die Blutspiegel von Clozapin erhöht und der Patient entwickelte innerhalb von sieben Tagen eine Rhabdomyolyse mit einem drastischen Anstieg der CPK-Werte auf 195.000 U/L (normal: < 200 U/L) und dem Nachweis von Myoglobin im Urin. Nach zwei Wochen konnte der Patient wieder entlassen werden und die Therapie mit Clozapin wurde fortgesetzt.

Der zweite Patient erhielt täglich 300 mg Clozapin neben anderen Psychopharmaka. Drei Tage nach dem Beginn einer Behandlung mit Ciprofloxacin wegen einer akuten bakteriellen Infektion wurde ein Anstieg des Clozapin-Blutspiegels auf 1720 ng/ml gemessen. Vor Beginn der Therapie mit dem Chinolon hatte der Wert bei 850 ng/ml gelegen, der therapeutisch relevante Konzentrationsbereich wird mit 350 bis 600 ng/ml angegeben. Dieser Patient zeigte keine Symptome einer Rhabdomyolyse, die Behandlung mit Ciprofloxacin wurde jedoch abgebrochen, um toxische Wirkungen zu vermeiden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einer Komedikation von Clozapin (LEPONEX u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) kann es zu einem deutlichen Anstieg der Blutspiegel des Neuroleptikums kommen. Als Ursache wird die Hemmung des Cytochroms 1A2 durch Ciprofloxacin angesehen, da Clozapin über dieses Cytochrom-Isoenzym metabolisiert wird. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen können durch die hohen Clozapinspiegel hervorgerufen werden. Die Fallberichte sollten zu erhöhter Wachsamkeit Anlass sein, wenn andere Medikamente, die über CYPIA2 abgebaut werden, gleichzeitig mit Ciprofloxacin verabreicht werden.

BROUWERS, E.E.M. et al.
Clin Drug Invest 2009; 29:59-63

Nebenwirkungen

Pulmonale Toxizität von Nitrofurantoin

Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) erlebt eine gewisse Renaissance, da bei Patienten mit Harnwegsinfektionen zunehmend Erreger isoliert werden, die gegen die bisher üblichen Therapeutika resistent

sind. Zahlreiche Übersichtsartikel und Fallberichte weisen immer wieder auf die Risiken von pulmonalen Reaktionen als unerwünschte Wirkung einer Behandlung mit Nitrofurantoin hin. Angesichts der heute wieder zunehmenden Anwendung ist es sinnvoll, an diese bereits 1965 erstmals beschriebene Nebenwirkung zu erinnern.¹ Bei rechtzeitiger Diagnose und Absetzen des Antiinfektivums ist die Reaktion im allgemeinen reversibel und schwere Schäden können verhindert werden.

In den Fachinformationen für Nitrofurantoin-haltige Arzneimittel (z. B. NITROFURANTOIN-RATIOPHARM) werden Lungenreaktionen als eine häufige Nebenwirkung angegeben. Bei > 1% bis < 10 % der Patienten muss demnach mit einer Schädigung der Lunge gerechnet werden. Es wird unterschieden zwischen einer akuten Form der Lungenreaktion, die bereits einige Stunden nach der letzten Einnahme des Arzneimittels auftreten kann und chronischen Reaktionen. Die akute Symptomatik verläuft wie ein Lungenödem mit plötzlicher Atemnot, Husten und Fieber sowie Lungeninfiltrationen. Wird der Kausalzusammenhang rechtzeitig erkannt und das Medikament abgesetzt, ist die Symptomatik reversibel. Die chronischen Lungenreaktionen äußern sich als interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose und treten nach einer langfristigen Gabe über mehrere Monate auf und sind nur partiell reversibel.^{2,3}

In einem aktuellen Fallbericht wird eine 77-jährige Patientin beschrieben, die bereits vier Tage nach Beginn einer Therapie mit Nitrofurantoin mit Exanthem, Tachypnoe und Fieber zur stationären Behandlung aufgenommen werden musste. Die Laboruntersuchungen zeigten eine respiratorische Alkalose aufgrund der Hyperventilation und eine Leukozytose mit erheblicher Eosinophilie. Die Zahl der eosinophilen Leukozyten im Blut erreichte ein Maximum nach acht Tagen ($23,2 \times 10^9/l$). Nach Absetzen des Nitrofurantoins war die Symptomatik reversibel, nach 12 Tagen konnte die Patientin entlassen werden. Dieses Syndrom wird unter dem Akronym DRESS (drug rash, eosinophilia, systemic symptoms) zusammengefasst.⁴

Eine ausgeprägte Hypoxie stand im Vordergrund bei einer Patientin, die wegen einer Harnwegsinfektion in der 33. Woche einer Zwillingsschwangerschaft mit Nitrofurantoin behandelt wurde und innerhalb von zwei Tagen mit Dyspnoe, Husten und retrosternalen Schmerzen reagierte. Es bestand in diesem Fall offenbar keine Eosinophilie und die Körpertemperatur war normal. Innerhalb von 12 Stunden nach Absetzen des Nitrofurantoins und Beginn einer Therapie mit Prednison (diverse Warenzeichen) normalisierten sich die Labor-

werte. Drei Wochen später brachte sie gesunde Zwillinge zur Welt.⁵

FOLGERUNG DER AUTOREN: Pulmonale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Nitrofurantoin (diverse Handelsnamen) sind seit Jahrzehnten bekannt. Da der Wirkstoff heute aufgrund der günstigen Resistenzsituation wieder zunehmend zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt wird, muss auch mit dem Auftreten von pulmonalen Reaktionen vermehrt gerechnet werden. Bei rechtzeitigem Erkennen der Zusammenhänge

sind die typischen Symptome, wie Dyspnoe oder Husten, meist rasch reversibel.

1. MURRAY, M.J. und KRONENBURG, R. N Engl J Med 1965; 273:1185 - 1187
2. MAZUR, D. und STAHLMANN, R. Dtsch Med Wschr 2008; 133: 81 - 86
3. HARDAK, E. et al. Curr Drug Saf 2010 (Vorabveröffentlichung)
4. VELEMA, M.S. und VOERMAN, H.J. Neth J Med. 2009; 67: 147 - 149
5. MOHAMED, A. et al. Can Med Ass J 2007; 176: 319 - 320

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, Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreis 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

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