

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2013 - 34. Jahrg.

Übersicht

Therapie von Infektionen durch gramnegative Bakterien

Infektionen durch gramnegative Erreger wie Enterobakterien und Pseudomonas-Spezies stellen eine zunehmende therapeutische Herausforderung dar, da sie insbesondere bei bedrohlich kranken Patienten auf Intensivstationen vermehrt mit einer Multiresistenz einhergehen. Basierend auf den Daten des deutschen KISS-Systems wurden in chirurgischen Abteilungen im Jahre 2011 9,9% ESBL-bildende Klebsiella pneumoniae unter den isolierten Erregern nachgewiesen sowie 10,7% ESBL-bildende E. coli. Darüber hinaus wurde auf den von KISS erfassten Intensivstationen in den Jahren 2007 bis 2011 ein Anstieg der Inzidenz von ESBL-bildenden E. coli von 0,20 pro 100 aufgenommener Patienten auf 0,59 im Jahre 2011 registriert und die entsprechenden Zahlen für ESBL-bildende Klebsiella-Spezies stiegen von 0,10 auf 0,23 pro 100 aufgenommener Patienten an.¹ In einer neueren prospektiven Studie auf einer Intensivstation in Paris konnte gezeigt werden, dass bei 531 aufgenommenen Patienten über einen Zeitraum von acht Monaten (Oktober 2010 bis Mai 2011) 15% dieser Patienten im Rektalabstrich ESBL-produzierende Enterobakterien aufwiesen, wobei es sich in 62% um E. coli handelte. In einer Subgruppen-Analyse der 394 (74%) Patienten, die direkt aus dem ambulanten Bereich auf die Intensivstation eingewiesen worden waren, wiesen 12% (49) eine Kolonisation mit ESBL-produzierenden Enterobakterien auf. Risikofaktoren bei diesen Patienten für eine derartige Kolonisation waren ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei bis 12 Monate, ein vorangegangener Harnwegsinfekt und eine Behandlung mit Drittgenerationscephalosporinen.² Wie erheblich sich das Resistenzproblem auf Intensivstationen inzwischen entwickelt hat, wird auch in der kürzlich publizierten EUROBACT-Studie sichtbar. In diese prospektive Studie wurden 1.156 Patienten von 162 Intensivstationen in 120 Städten aus 24 Ländern eingeschlossen

Inhalt

1/2013

Übersicht

– Therapie von Infektionen durch gramnegative Bakterien Seite 1-4

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (55)

– MRSA III: Letalität und Therapie Seite 3

Neueinführung

– Dihydroartemisinin plus Piperaquin Seite 4-6
– Vorsicht bei Artesunat-Präparaten Seite 6

Polymyxine

– Nephrotoxizität von Polymyxin B Seite 6-7
– Colistin – neue Informationen Seite 7

Neuraminidase-Inhibitoren

– Bei kritisch kranken Patienten Seite 7-8

Chinolone

– Arrhythmien vermehrt bei kardialen Grunderkrankungen Seite 8
– Leberschäden selten? Seite 8-9

Tuberkulose

– Globale Epidemiologie Seite 9
– Kosten in Deutschland Seite 9
– Linezolid bei extensiver Resistenz Seite 9-10
– FDA: Neuzulassung zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose Seite 10

und die Ätiologie der bei ihnen nachgewiesenen Sepsis untersucht. Insgesamt 1.317 Erreger wurden in Blutkulturen nachgewiesen, davon 1.016 (88%) als einzelne Erreger und in 10% der Kulturen wurden zwei Erreger isoliert. Unter den monomikrobiellen Infektionen (1.016) dominierten mit 592 (58,3%) gramnegative Bakterien. Unter diesen führend waren Acinetobacter-Spezies (12,2%), gefolgt von Klebsiella-Spezies (11,9%), Pseudomonas-Spezies (11,4%) sowie E. coli (7,4%). Eine Carbapenem-Resistenz wurde bei 69% der Acinetobacter-Spezies, bei 38% der Klebsiella pneumoniae und bei 37% der Pseudomonas-Spezies nachgewiesen. Fast jeder zweite Patient (47%) erhielt keine adäquate antimikrobielle Therapie in

den ersten 24 Stunden und die Letalität zum Tag 28 betrug in dieser Studie 35,7%.³

Die **problematische Resistenzsituation** und die Notwendigkeit, eine wirksame antibiotische Therapie so früh wie möglich bei kritisch kranken Patienten zur Senkung der Letalität einzusetzen, bewirken, dass vermehrt antibiotische Kombinationen und auch Carbapeneme in der empirischen Anfangstherapie eingesetzt werden. Eine derartige Behandlungsstrategie führt jedoch zwangsläufig zu noch mehr problematischen Resistenzen und muss daher kritisch hinterfragt werden.⁴ Der Einsatz einer Kombinationstherapie mit Antibiotika bei Infektionen durch gramnegative Erreger wird folgendermaßen begründet:

Tabelle: Typen, Klassifikationen, Varianten und Spezies - Verteilung von Plasmid-vermittelten Carba-penemasen in Enterobakterien (mod. nach Tzouveleakis, LS et al)

Typ	Molekulare Klasse, (Subklasse)	Funktions-gruppe	Varianten	Spezies
KPC	A	2f	KPC-2-to -13	K. pneumoniae, E. coli, Klebsiella oxytoca, S. marcescens, Enterobacter spp., C. freundii, Salmonella enterica, Raultella spp.
VIM	B (B1)	3a	VIM-1, -2, -4, -5, -6 VIM-11, -12, -13, -19, -23 VIM-24, -25, -26, -27, -32	K. pneumoniae, E. coli, Klebsiella oxytoca, S. marcescens, Serratia liquefaciens, Enterobacter spp., C. freundii, Morganella morganii, Proteus stuartii, P. mirabilis
IMP	B (B1)	3a	IMP-1, -3, -4, -6, -8 IMP-11, -24, -27	K. pneumoniae, E. coli, Klebsiella oxytoca, S. marcescens, Enterobacter spp., Citrobacter spp., P. mirabilis, Proteus rettgeri, Shigella flexneri, M. morganii
NDM	B (B1)	3a	NDM-1, -4, -5, -6	K. pneumoniae, E. coli, Enterobacter spp., Klebsiella oxytoca, C. freundii, M. morganii, Providencia spp.
OXA	D	2df	OXA-48, -163, -181	K. pneumoniae, E. coli, C. freundii, P. mirabilis

1. Verbreiterung des antibakteriellen Spektrums,

2. Nutzung eines möglichen synergistischen Effektes beider Substanzen auf den Infektionserreger und

3. Verhinderung oder Verzögerung einer Resistenzentwicklung während der antimikrobiellen Behandlung.

Diese drei Aspekte einer Kombinationstherapie erscheinen primär attraktiv, jedoch ist die Evidenz für dieses therapeutische Vorgehen nicht überzeugend.⁴ Die Zugabe eines zweiten Antibiotikums bei primär sensiblen gramnegativen Erregern könnte auch ungünstige Effekte wie vermehrte Resistenzentwicklung, Unverträglichkeitsreaktionen und natürlich zusätzliche Kosten verursachen. Von besonderer Bedeutung für die Therapie ist die Abnahme von aussagefähigem Untersuchungsmaterial vor Einleitung einer Antibiotikatherapie, um nicht nur den individuellen Erreger sondern auch die minimalen Hemmkonzentrationen der wesentlichen Antibiotika zu bestimmen. Eine Deeskalation der primären empirischen Therapie auf der Basis dieser mikrobiologischen Ergebnisse sollte spätestens am Tag drei oder vier der Behandlung erfolgen. Darüber hinaus ist die Kenntnis des lokalen Erregerspektrums (Einzugsgebiet, Krankenhaus, Station) und der dominierenden Keime bei den besonders bedrohlichen Infektionen wie Sepsis, nosokomialer Pneumonie einschließlich Beatmungspneumonie sowie Fieber bei neutropenischen Patienten von großer Bedeutung.

Der Stellenwert einer empirischen Kombinationstherapie wurde in einer umfangreichen retrospektiven Kohortenstudie mit Teilnahme von 28 Intensivstationen in

Nordamerika analysiert, wobei vorwiegend Betalaktamantibiotika in Kombination mit Aminoglykosiden, Fluorchinolonen oder Makroliden bzw. Clindamycin (SOBELIN u.a.) eingesetzt wurden.⁵ Die Kombination wurde verglichen mit einer Betalaktammonotherapie bei insgesamt 4.662 Patienten mit kulturpositivem septischem Schock. Die empirische Kombinationstherapie war zwar mit einer signifikanten Verminderung der Letalität zum Tag 28 von 36% in der Monotherapie auf 29% in der Kombinationstherapie verbunden, jedoch ergaben sich bei der Subanalyse keine Unterschiede, soweit eine primäre Monotherapie mit einem Pseudomonas-wirksamen Penicillin, einem Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin oder einem Carba-penem-Antibiotikum durchgeführt wurde.⁵

Synergistische Effekte aus der Kombination von Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkungsprinzipien können in vitro zu einer schnelleren und ausgeprägteren bakteriziden Verminderung der Keimzahlen beitragen. So ist sowohl in vitro, als auch im Tierexperiment gezeigt worden, dass eine Kombination aus Betalaktamantibiotika und Aminoglykosiden eine schnellere und umfangreichere Keimreduktion - z.B. im Endokarditismodell des Kaninchens mit einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion - bewirkt als eine Monotherapie mit einem Pseudomonas-wirksamen Penicillin.⁶ Klinische Studien zeigen allerdings keine einheitlichen positiven Ergebnisse und unter Berücksichtigung der potenziellen negativen Konsequenzen einer Kombinationstherapie, wie Nephrotoxizität, Ototoxizität sowie zusätzlichem Drugmonitoring, wird

der synergistische Effekt einer Antibiotikakombination fragwürdig.

Der Effekt von Antibiotikakombinationen auf die Verzögerung bzw. Verhinderung von Resistenzentwicklungen unter der Therapie ist umstritten.⁴ Eine Metaanalyse von acht randomisierten kontrollierten Studien, in denen eine Betalaktam-Monotherapie mit Betalaktam plus Aminoglykosid-Kombinationen verglichen wurde, ergab keinen Unterschied zwischen den beiden therapeutischen Ansätzen.⁷ Aus mehreren Studien ist allerdings ersichtlich, dass sich unter einer Aminoglykosid-Monotherapie, mit Ausnahme in der Behandlung von Harnwegsinfektionen, mehr resistente Erreger entwickeln als unter der Monotherapie mit anderen führenden Antibiotika.

Jede Antibiotika-Kombination induziert eine stärkere Resistenzselektion im Vergleich zu einer Monotherapie. Deshalb sollte auch bei Krankheitsbildern wie einer Infektion durch Pseudomonas aeruginosa, bei neutropenischen Patienten, bei der nosokomialen Pneumonie und auch bei intraabdominellen Infektionen die Notwendigkeit einer kombinierten antibiotischen Behandlung kritisch hinterfragt werden. Bei nicht lebensbedrohlich erkrankten Patienten kann durchaus bei einer Pseudomonas-Sepsis mit einer Monotherapie erfolgreich behandelt werden.⁸ Auch bei neutropenischen Patienten empfehlen die Leitlinien der IDSA keine Kombinationstherapie als empirische Erstlinienbehandlung; es sollte eine Monotherapie begonnen werden mit einem Pseudomonas-wirksamen Betalaktamantibiotikum und die zusätzliche Gabe einer zweiten Substanz sollte Patienten vorbehalten blei-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (55)

Methicillin- (Oxacillin-) resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Teil 3 (Teil 2 in der Ausgabe 6/2012 der ZCT)

Letalität, Therapieoptionen

Letalität

Spätestens seit der von Cosgrove et al.¹ publizierten Metaanalyse im Jahr 2003 wird eine Diskussion darüber geführt, ob eine Infektion mit MRSA im Vergleich zu einer Infektion mit Methicillin-sensiblen Staphylokokken mit einer erhöhten Letalität einhergeht. Zu dieser Fragestellung existieren zahlreiche weitere Publikationen mit unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte beispielsweise in einer deutschen Untersuchung bei Patienten mit Hämodialyse und *S. aureus*-Bakteriämie kein Unterschied in der Letalität gefunden werden (30,9% MSSA vs. 32,1% MRSA).²

Drei Faktoren spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle: (i) adäquate empirische Therapie, (ii) minimale Hemmkonzentration von Vancomycin sowie (iii) Gesundheitszustand des Patienten:

(i) Im Unterschied zu Studien, welche die Gesamtheit aller *S. aureus*-Infektionen (MRSA, MSSA) einschließlich *S. aureus*-Bakteriämien betrachteten³, war es in einer retrospektiven Studie, in der nur MRSA-Bakteriämien untersucht wurden, möglich, spezifische Risikofaktoren der Letalität herauszuarbeiten. Hierzu zählten die inadäquate empirische Therapie, Beteiligung der Herzklappen, antibiotische Therapie innerhalb von 30 Tagen zuvor, septischer Schock am Krankheitsbeginn sowie körperlicher Zustand. Folglich erscheint es notwendig, frühzeitig einen Erregernachweis einschließlich der Empfindlichkeit gegen Methicillin zu erhalten, um eine adäquate MRSA-Therapie bzw. Therapie mit β -Laktamantibiotika bei MSSA einleiten zu können und um die Verordnung von Glykopeptiden einzuschränken⁴.

(ii) Obwohl eine Therapie mit Vancomycin (diverse Handelsnamen) bei MRSA-Bakteriämien noch immer den therapeutischen Eckstein darstellt, existieren Publikationen, die eine erhöhte Letalität bei verminderter Empfindlichkeit gegen Vancomycin zeigen⁵. Dieser Zusammenhang wurde in einer jüngst publizierten Metaanalyse nochmals bestätigt.⁶ Ähnliche Daten hatten zuvor mit dazu beigetragen, den klinischen Grenzwert von ≤ 4 mg/l auf ≤ 2 mg/l herabzusetzen⁷, wobei festzuhalten ist, dass auch bei diesem *breakpoint* und einer MHK von <1 bis 2 mg/l das relative Risiko zu versterben bei 1,21 (95% CI 1,03-1,43) und für ein Therapieversagen bei 1,67 (95% CI 1,26-2,21) liegen⁸. Andere Untersuchungen können diese Korrelation allerdings nicht bestätigen.^{9,10}

(iii) Ein dritter Faktorenkomplex, welcher den Erfolg einer Therapie mit beeinflusst, ist der körperliche Zustand des Patienten bzw. seine Herkunft. Wichtig sind hier eine bestehende Niereninsuffizienz bzw. eine Leberzirrhose, die Notwendigkeit einer Therapie mit vasopressorisch wirksamen Arzneimitteln oder die Unterbringung in einem Pflegeheim.¹¹

Therapieoptionen

Nach wie vor stellt Vancomycin bei schweren MRSA-Infektionen den therapeutischen Goldstandard dar. Dennoch ist zu bedenken,

dass die Gabe von Vancomycin nur zu einer verzögerten Erregerelimination führt und bei erhöhter MHK von $>0,5$ mg/l therapeutische Misserfolge zunehmen. Die Dosierung sollte 2x15 mg/kg KG/d i.v. betragen. Inwieweit eine Kombination mit Rifampicin (2x450 mg/d i.v. oder p.o.) die Ergebnisse verbessert, bleibt offen, zumindest bei nosokomialen MRSA-Pneumonien, scheint die Kombination einer Vancomycin-Monotherapie überlegen zu sein.¹² Ein weiterer Kombinationspartner von Vancomycin ist Fosfomycin (INFECTOFOFOS) mit einer Dosierung von 3 x 5 g/d i.v..

Eine Alternative zu Vancomycin ist Linezolid (2 x 600 mg/d p.o., i.v.) bei MRSA-Pneumonien¹³ oder Infektionen des ZNS.¹⁴ Auch bei MRSA-Endokarditis¹⁵ stellt es eine therapeutische Option dar, eine weitere Indikation ist die Therapie schwerer Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Besonders zu beachten sind hämatologische Nebenwirkungen (vgl. ZCT 2001; 22: 42-44; www.zct-berlin.de).

Daptomycin (CUBICIN) ist ebenfalls zur Therapie von schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen in einer Dosierung von 4 mg/kg KG/d i.v. zugelassen, ebenso wie bei einer gleichzeitig bestehenden MRSA-Bakteriämie oder einer Rechtsherzendokarditis in der erhöhten Dosierung von 6 mg/kg KG/d i.v.. Offensichtlich sind bei komplizierten Infektionen wie einer Linksherzendokarditis für eine erfolgreiche Therapie mit Daptomycin weitaus höhere Dosierungen von bis zu 10 mg/kg i.v. erforderlich¹⁶, d.h. es handelt sich in diesen Fällen um einen *off-label* Einsatz. Daptomycin ist nicht geeignet zur Behandlung von pulmonalen Infektionen; wegen möglicher Myotoxizität muss die Kreatinkinase kontrolliert werden (vgl. ZCT 2006; 27: 34-35; www.zct-berlin.de).

Tigecyclin (TYGACIL) kann insbesondere bei Mischinfektionen (schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Peritonitis) in einer Initialdosierung von 100 mg gefolgt von 50 mg in 12-stündlichen Abständen verordnet werden¹⁷ (vgl. ZCT 2006; 27: 24-26; www.zct-berlin.de). Klassische β -Laktamantibiotika sind per se bei MRSA nicht wirksam, Ausnahmen bilden jedoch zwei neue Cephalosporine [Ceftobiprol (noch nicht im Handel), Ceftarolin (ZINFORO)], die eine hohe Affinität für PBP2a besitzen^{18,19}, allerdings wurden bereits erste Resistenzen gegen Ceftarolin beschrieben.²⁰ Ceftarolin ist seit 2012 für die Indikationen komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie ambulant erworbene Pneumonie zugelassen (vgl. ZCT 2012; 33: 54-55, www.zct-berlin.de). Bei leichten MRSA-Infektionen, wie unkomplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen, können entweder 2 x 100 mg/d Doxycyclin p.o., i.v. (diverse Handelsnamen) oder 2 x 960 mg/d Cotrimoxazol p.o., i.v. (diverse Handelsnamen) eine kostengünstige Alternative darstellen.

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

ben, bei denen Komplikationen wie Hypotension oder Pneumonie auftreten bzw. bei Verdacht auf resistente Erreger.⁹ Auch bei der Therapie der nosokomialen Pneumonie zeigte eine Metaanalyse von 7.015 Patienten in 41 randomisierten kontrollierten Studien, dass sich Letalität und therapeutische Misserfolge nicht unterschieden

im Vergleich einer Monotherapie mit einer Kombinationsbehandlung.¹⁰ Bei intraabdominellen Infektionen mit zumeist einem polymikrobiellen Spektrum aus aeroben und anaeroben gramnegativen Erregern ist ebenfalls eine Monotherapie möglich. So wurde in einer prospektiven Studie eine Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC)-Monothera-

pie verglichen mit diesem Arzneimittel in Kombination mit Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS) bei 227 Patienten mit einer schweren Peritonitis. Die Ergebnisse waren hinsichtlich der Letalität nicht unterschiedlich.¹¹ Auch die aktuellen nordamerikanischen Leitlinien empfehlen nicht primär die Gabe eines Aminoglykosid- oder ande-

ren Antibiotikums in Kombination bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen ohne Verdacht auf resistente Erreger.¹²

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit Ausnahme von lebensbedrohlich erkrankten Patienten und bei Nachweis multiresistenter Erreger eine Kombinationstherapie von Infektionen mit gramnegativen Erregern nicht notwendig ist. Für die Auswahl der optimalen Antibiotikabehandlung ist die Berücksichtigung der antibiotischen Vorbehandlung in den letzten drei Monaten, die lokale Resistenzsituation, die Kenntnis des dominierenden Erregerspektrums bei dem jeweiligen Krankheitsbild sowie eine sehr schnell einsetzende Behandlung auf der Basis pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Prinzipien von Bedeutung.^{4,13} Wegen der problematischen Resistenzentwicklung und dem Fehlen neuer, wirksamer Substanzen gegen resistente gramnegative Erreger sollten in der empirischen Anfangstherapie möglichst Carbapeneme und Polymyxine vermieden werden. In der Behandlung von Patienten mit septischem Schock und/oder polyresistenten Erregern wird hingegen eine antibiotische Kombinationstherapie empfohlen, auf die im Weiteren eingegangen wird.

Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Enterobakterielle Erreger von nosokomialen Infektionen wie *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* haben in den letzten Jahren problematische Resistenzmechanismen entwickelt, wie extended spectrum betalactamases (ESBL) und Carbapenemasen. Bei ESBL-bildenden Erregern sind in der Regel Carbapenem-Antibiotika aktiv. Es sollte vorwiegend Ertapenem (INVANZ) eingesetzt werden, das eine gleiche Aktivität gegen ESBL-produzierende Enterobakterien aufweist wie die breiter wirksamen Carbapenem-Derivate.¹⁴ Von besonderer Bedeutung ist bei Infektionen mit derartigen Erregern, dass die minimalen Hemmkonzentrationen bekannt sein sollten, da bei höheren MHK-Werten (≥ 4 mg/l) bei Carbapenemen mit vermehrten Misserfolgen und höherer Letalität zu rechnen ist.^{15,16} Bei diesen Infektionen sollte eine Kombination mit einem zweiten wirksamen Antibiotikum erwogen werden und zusätzlich auch höhere Dosierungen des jeweiligen Carbapenems eingesetzt werden.

Bedingt durch den zunehmenden Gebrauch von Carbapenemantibiotika ist es in den letzten Jahren zu einem bedrohlichen Anstieg von Carbapenemase-bildenden Erregern insbesondere *Klebsiella pneumoniae* und anderer Enterobakterien gekommen. Inzwischen gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Typen an Carbapenemasen, die in der Tabelle (auf Seite 2) dargestellt

sind.¹⁷ In Europa am stärksten betroffen sind Intensivstationen in Griechenland, von denen auch die meisten der Publikationen zu diesem Problem stammen. In der Analyse von therapeutischen Ergebnissen bei Infektionen mit Carbapenemase-bildenden Erregern müssen zahlreiche Faktoren, wie hohes Lebensalter, Schwere der Grunderkrankung, Komorbiditäten, intensivmedizinische Behandlung, Ausmaß der Resistenz gegenüber Carbapenemen und die unzureichende primäre antibiotische Behandlung berücksichtigt werden. In einer umfangreichen Übersicht wurden die verfügbaren Studien von griechischen Mikrobiologen und Infektiologen analysiert und in 34 Studien insgesamt 301 Patienten identifiziert, von denen 161 mit KPC-produzierenden *K. pneumoniae* und 140 Patienten mit Metallobetalaktamase-produzierenden *K. pneumoniae* infiziert waren.¹⁷ Sehr deutlich war in diesen Studien ersichtlich, dass die in vitro noch wirksamen Substanzen, wie Tigecyclin (TYGACIL) sowie Colistin (COLISTIMETHAT INFECTOPHARM u.a.) in Monotherapie nur unzureichende Therapieergebnisse erbrachten. Die niedrigsten therapeutischen Misserfolge wurden bei Patienten registriert, die eine Kombination mit mindestens zwei aktiven Substanzen, darunter ein Carbapenem-Derivat, erhalten hatten. Diese Befunde wurden durch neuere Studien mit Kombination von zwei bzw. drei in vitro wirksamen Substanzen in klinischen Studien bestätigt.^{18,19} Hinsichtlich der optimalen Dosierung des Colistins existieren unterschiedliche Empfehlungen in den USA und Europa. Die insgesamt besseren klinischen Ergebnisse in amerikanischen Studien beruhen auf einer Dosis von 2,5 bis 5 mg/kg von Colistimethat-Natrium (31.250-62.500 IU/kg) täglich aufgeteilt in zwei- bis vier Infusionen.²⁰ Schon bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionseinschränkungen muss die Dosierung angepasst werden. Gelegentlich ist bei KPC-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* auch Fosfomycin (INFECTOFOS) noch wirksam; jedoch werden bei dieser Substanz schnelle Resistenzentwicklungen selbst in Kombinationstherapieformen beschrieben.²¹

ZUSAMMENFASSUNG: Gramnegative Erreger von invasiven Infektionen, insbesondere im Krankenhaus, stellen wegen ihrer häufig problematischen Resistenzsituation große therapeutische Herausforderungen dar. Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien haben gezeigt, dass eine primäre Kombinationstherapie bei diesen Infektionen nicht notwendig ist. Bei kritisch kranken Patienten, z.B. mit septischem Schock, aber auch bei Patienten mit immunkompromittierenden Grunderkrankungen sowie mit zuvor abgelaufener intensiv-

medizinischer Behandlung und einer Therapie mit Breitspektrumantibiotika, sollte jedoch eine antibiotische Kombinationstherapie eingeleitet werden. Diese sollte sich an den örtlichen Resistenzdaten, dem identifizierten Infektionsausgangsherd, der antibiotischen Vorbehandlung, an den Grunderkrankungen des Patienten sowie Leber- und Nierenfunktion orientieren, und so schnell wie möglich nach Gewinnung von repräsentativen mikrobiologischen Materialien begonnen werden. Die Dosierung der jeweiligen Antibiotika sollte auf gesicherten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern beruhen. Eine Deeskalation der antibiotischen Therapie auf der Basis der mikrobiologischen Resultate wird in allen Leitlinien empfohlen. Neuere Antibiotika mit Wirkung gegen multiresistente gramnegative Erreger sind in den nächsten fünf bis zehn Jahren nicht zu erwarten, weshalb der möglichst rationale und zurückhaltende Einsatz von noch effektiven Antibiotikaklassen, wie Carbapenemen und Polymyxinen, unbedingt notwendig ist.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de).

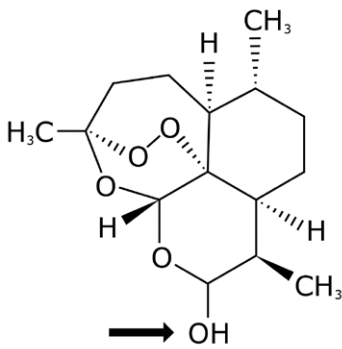
Neueinführung

Dihydroartemisinin plus Piperaquin – eine neue Option zur Behandlung der Malaria

Bereits im Jahr 340 n.Chr. wurde im chinesischen „Handbuch für die Verschreibung von Arzneimitteln in Notfällen“ bei Fieber eine wässrige Zubereitung von Beifußkraut beschrieben. In den 1970er Jahren wurde Qinghaosu (=Artemisinin) als Wirkstoff dieser Pflanze (*Artemisia annua*) identifiziert.¹ Nachteile der Substanz sind die kurze Wirkdauer und relativ häufig auftretende Rezidive. Artemisinin-Derivate werden daher mit länger wirksamen Stoffen kombiniert. Mit RIAMET (Artemether plus Lumefantrin) steht seit etwa 10 Jahren ein entsprechendes Arzneimittel zur Malariatherapie zur Verfügung (vgl. ZCT 2002; 23: 11-12, www.zct-berlin.de). Nun wird Dihydroartemisinin in Kombination mit Piperaquin unter dem Namen EURARTESIM als eine ähnlich zusammengesetzte Alternative angeboten.²

Antiparasitäre Aktivität

Dihydroartemisinin erreicht in den von Plasmodien befallenen Erythrozyten hohe



Strukturformel Dihydroartemisinin

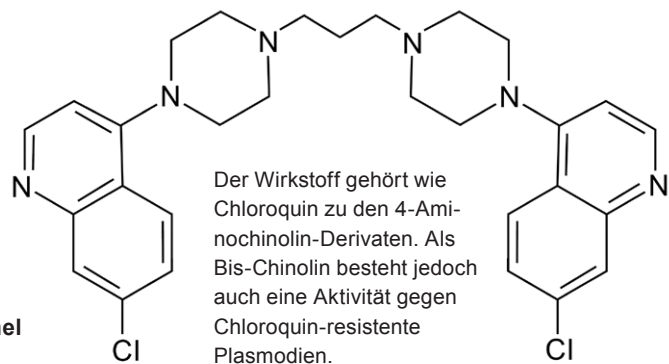
Charakteristisch für den Inhaltsstoff des einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) ist der Sesquiterpenlactonring mit einer Endoperoxid-Brücke, die für die Wirkung gegen Malariaparasiten essentiell ist. Im Artemisinin befindet sich anstelle der Hydroxylgruppe (Pfeil) eine Ketogruppe. Artemether, ein Methylether, und andere Derivate werden rasch zum biologisch aktiven Dihydroartemisinin metabolisiert.

Konzentrationen. Es entstehen freie Radikale, welche die parasitären Membransysteme schädigen. Dadurch fallen wichtige Funktionen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums aus. Da auch gegen Artemisinin-Präparate in den vergangenen Jahren Resistenz beschrieben worden ist, sind neuere halbsynthetische Derivate mit verbesserter antimikrobieller Aktivität in der Entwicklung.^{3,4}

Piperaquin, ein Bis-Chinolin, wirkt wahrscheinlich über einen ähnlichen Mechanismus wie Chloroquin. Es bindet an Häm (das aus dem Hämoglobin des Patienten stammt) innerhalb des Parasiten und verhindert dessen Entgiftung über einen Polymerisationsschritt. Trotz des ähnlichen Wirkmechanismus ist Piperaquin auch gegen Chloroquin-resistente Plasmodien wirksam. In einem direkten *in vitro*-Vergleich an überwiegend Chloroquin-resistenten Plasmodien von Patienten aus Kamerun lag die inhibitorische Konzentration (IC_{50}) bei 38,9 nmol/l, während die entsprechende Konzentration der resistenten Stämme bei mehr als 100 nmol/l lag. Dihydroartemisinin war deutlich aktiver mit einem IC_{50} Wert von 1,29 nmol/l. Als Maß diente in diesen Experimenten die Aufnahme von Hypoxanthin durch die Parasiten.⁵

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die beiden Inhaltsstoffe des Kombinationspräparates besitzen sehr unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften (s. Tabelle). Während Dihydroartemisinin nach oraler Gabe rasch resorbiert und stoffwechselt wird, erfolgt die Aufnahme von Piperaquin langsam und die Elimina-



Strukturformel Piperaquin

Der Wirkstoff gehört wie Chloroquin zu den 4-Amino-chinolin-Derivaten. Als Bis-Chinolin besteht jedoch auch eine Aktivität gegen Chloroquin-resistente Plasmodien.

tion erstreckt sich über drei Wochen. Die ermittelten Werte unterscheiden sich zum Teil deutlich zwischen Probanden und Malaria-Patienten und weisen eine hohe Variabilität auf. Die Variationskoeffizienten (VK) liegen in Bereichen von ca. 30% bis 60%. Geschlechtsabhängige Unterschiede wurden ebenfalls beobachtet. Von praktischer Bedeutung ist die Abhängigkeit der Piperaquin-Bioverfügbarkeit vom Fettgehalt der Nahrung. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme war die Piperaquin-Exposition bei Probanden nach Einnahme mit einer Mahlzeit etwa dreifach erhöht. Dies ging einher mit einem verstärkten Effekt auf das QT-Intervall. Dementsprechend soll das Arzneimittel nüchtern, entweder drei Stunden vor oder nach einer Mahlzeit, genommen werden.²

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in zwei umfangreichen offenen Studien untersucht. Dabei wurde das Präparat zunächst bei asiatischen Erwachsenen und Kindern

mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria mit der Kombination aus Artesunat plus Mefloquin (in Deutschland nicht im Handel) verglichen. Die Heilungsraten lagen in beiden Gruppen bei >95%. Ähnlich gute Ergebnisse wurden in der zweiten Studie an insgesamt 1524 Patienten in Afrika erzielt. Die Erfolgsrate betrug 92,7% und lag in der Vergleichsgruppe, die in dieser Studie mit RIAMET (Artemether plus Lumefantrin) behandelt wurde, bei 94,8%.² Das Kombinationspräparat ist wegen unzureichender Daten **nicht** zur Behandlung von Malaria-Erkrankungen durch andere Erreger, wie z.B. *Plasmodium vivax*, zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen

Während der klinischen Prüfung wurden meist leichte, vorübergehende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Dazu zählen Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Symptome. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen lag in den beiden Stu-

Tabelle: Pharmakokinetische Parameter von Dihydroartemisinin und Piperaquin

Parameter	Dihydroartemisinin	Piperaquin
T_{max} (h)	1 bis 2	5
C_{max} ($\mu\text{g/l}$)	752	179
AUC_{0-24} ($\mu\text{g/l} \times \text{h}$)	2002	1679
Proteinbindung (%)	44 bis 93	>99
Vert. Vol. (l/kg)	0,8	730
Metabolismus	Glucuronidierung (UGT1A9, UGT2B7)	Oxidativ durch CYP3A4 (z. T. auch CYP2C9 und CYP2C19)
CYP- Beeinflussung	Inhibition von CYP1A2	Inhibition von CYP3A4 (z. T. auch CYP2C19) Stimulation von CYP2E1
$t_{1/2}$	1 Std.	22 Tage

dien bei 0,8 bzw. 1,5%. In den Studien mit EKG-Überwachung zeigte sich, dass QTc-Verlängerungen unter der EURARTESIM-Therapie häufiger auftraten und dass diese ausgeprägter waren als unter den Vergleichssubstanzen. Aus diesem Grund sollte so früh wie möglich während der Behandlung mit EURARTESIM ein EKG geschrieben und bei Risikopatienten eine EKG-Überwachung durchgeführt werden.

QTc-Intervalle von mehr als 500 ms, die mit einem erheblichen Risiko potenziell lebensbedrohlicher Tachyarrhythmien verbunden sind, wurden bei drei von 767 Patienten in einer Zulassungsstudie beobachtet. Diese Patienten müssen überwacht werden und dürfen keine weitere Dosis EURARTESIM bekommen. Aufgrund dieser Situation wird EURARTESIM von der DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.) im Gegensatz zu RIAMET derzeit **nicht** für die notfallmäßige Selbstbehandlung von Reisenden in Malariagebiete empfohlen. Für die Malaria-Prophylaxe sind **beide** Kombinationspräparate nicht geeignet.

Eine gleichzeitige Einnahme von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert. Da beide Inhaltsstoffe des Präparates zu einer Beeinflussung der Cytochrom-abhängigen Monoxygenasen führen, muss auch mit diversen Wechselwirkungen durch Beeinflussung der Biotransformation von anderen Stoffen gerechnet werden. Bisher gibt es dazu noch zu wenige klinische Studien.

ZUSAMMENFASSUNG: Dihydroartemisinin wird in Europa seit einigen Monaten in Kombination mit Piperaquin unter dem Namen EURARTESIM zur Behandlung der unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria angeboten. Die Kombination ist klinisch gut wirksam und verträglich. Problematisch ist das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG. Das Präparat wird daher nicht zur Prophylaxe empfohlen und ist auch nicht zur notfallmäßigen Selbstbehandlung geeignet.

1. KLAYMAN, D.L.
Science 1985; 228: 1049-1055
2. Eurartesim®, EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
www.ema.europa.eu
3. DONDORP, A.M. et al.
N Engl J Med 2009; 361: 455-467
4. MARFURT, J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5258-5263
5. BASCO, L.K. und RINGWALD, P.
Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1391-1394

Unwirksames Artesunat-Präparat aus Afrika

Die WHO empfiehlt Artemisinin-basierte Kombinationen zur Behandlung der Falciparum-Malaria weltweit. Die enorme Nachfrage und der hohe Preis solcher Arzneimittel hat auch kriminelle Auswirkungen, wie der Fall einer jungen Spanierin zeigt. Die 28-jährige Frau reiste regelmäßig nach Äquatorialguinea. Als sie plötzlich erkrankte und unter Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien litt, wurde per Blutausstrich eine Falciparum-Malaria diagnostiziert. Bereits dreimal zuvor war sie an Malaria erkrankt, die sie jeweils mit einem Artesunat-haltigen Kombinationspräparat erfolgreich selbst behandelt hatte. Sie kaufte wiederum ein Artesunat Präparat, aber nun stellte sich auch nach drei Tagen keine Wirkung ein und sie entschloss sich, nach Spanien zurückzukehren. Da Artesunat in Spanien, ebenso wie in Deutschland, nicht in den Apotheken verfügbar ist, behandelten die Ärzte sie zunächst mit Doxycyclin (diverse Warenzeichen). Während dieser Zeit verschlechterte sich der Zustand der Patientin erheblich. Bei einer ausgeprägten Parasitämie von 4,5% kam es zu hämatologischen Komplikationen wie Thrombozytopenie und Anämie bei persistierendem Fieber. Erst bei intravenöser Behandlung mit Artesunat, das vom spanischen Gesundheitsministerium zur Verfügung gestellt wurde, besserte sich der Zustand innerhalb von drei Tagen.

Bei einer chemischen Analyse der in Afrika gekauften Tabletten, die mit „*hergestellt durch Mekophar, Vietnam*“ beschriftet waren, stellte sich heraus, dass sie kein Artesunat enthielten und dass sie sogar ohne jeden Wirkstoff waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der illegale Vertrieb von Malaria-Präparaten ohne aktive Substanz oder mit zu geringem Wirkstoffgehalt gefährdet Menschenleben und stellt ein Risiko für eine rasche Resistenzentwicklung gegen die Substanzen dar. International abgestimmte Maßnahmen sind dringend erforderlich, um den Handel mit gefälschten Arzneimitteln zu unterbinden.

CHACCOUR, C.J. et al.
Lancet 2012; 380: 1120

Polymyxine

Nephrotoxizität von Polymyxin B

Die seit einigen Jahren zu beobachtende Ausbreitung von multiresistenten gramnegativen Erregern ist ein zunehmendes, weltweites Problem. Da in den kommenden fünf bis zehn Jahren nicht mit der Einfüh-

rung von neuen Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit solchen Keimen zu rechnen ist, wird immer häufiger auf ältere Antibiotika zurückgegriffen. Die Polymyxine sind erstmals in den 1950er Jahren therapeutisch verwendet worden, wenige Jahre später ging ihr Einsatz aufgrund der potenziellen Nephrotoxizität zurück. Bereits 2005 hatten wir über die Renaissance von Colistin (= Polymyxin E) und Polymyxin B berichtet (vgl. ZCT 2005; 26: 38-39, www.zct-berlin.de).

Über neuere Antibiotika, die nach heute üblichen Richtlinien ausführlich präklinisch und klinisch untersucht werden, stehen fundierte Informationen über ihren Nutzen und die möglichen Nebenwirkungen zur Verfügung. Bei den Polymyxinen gibt es jedoch in vielen Bereichen Datenlücken. Da sie nicht in umfangreichen randomisierten klinischen Studien untersucht worden sind, gehen zum Beispiel die Angaben über die Häufigkeit nephrotoxischer Reaktionen weit auseinander. Die Angaben aus nicht-kontrollierten Studien schwanken zwischen Null und etwa 50% der Patienten. In der Regel werden schwerstkranke Patienten mit diesen Antibiotika behandelt, die auch andere, potenziell nephrotoxische Medikamente erhalten. Eine rationale Abschätzung der Polymyxin-bedingten Risiken ist daher für den verantwortlichen Arzt sehr schwierig.

In dieser Situation können tierexperimentelle Daten dazu beitragen, die Risiken besser zu definieren. In einer aktuellen Publikation wurden die nephrotoxischen Wirkungen von Polymyxin B bei Ratten untersucht.¹ Alle Tiere erhielten das Präparat in einer täglichen Dosierung von 20 mg/kg als subkutane Injektion. Diese relativ hohe Dosierung führt bei den Tieren zu ähnlichen Spiegeln, wie sie beim Menschen nach Gabe der üblichen Dosierungen in Höhe von 1,5 bis 2,5 mg/kg erzielt werden. Eine Gruppe der Versuchstiere wurde nur einmal täglich behandelt, die anderen erhielten die gleiche Dosis zum Vergleich in Form von vier Injektionen zu jeweils 5 mg/kg Körpergewicht. Die nephrotoxische Wirkung war bei viermal täglicher Gabe deutlich ausgeprägter als bei einmal täglicher Verabreichung. Insbesondere traten die Nierenschäden mit einer zeitlichen Verzögerung von ein bis zwei Tagen auf. Die Toxizität wurde anhand eines deutlichen Kreatininanstiegs und des histologischen Nachweises von Schäden im Bereich der proximalen Tubuli nachgewiesen. Dies korrelierte mit den Gewebekonzentrationen, die bei viermal täglicher Gabe mit etwa 90 µg/g Nierengewebe etwa doppelt so hoch waren, wie nach einmal täglicher Gabe. Die in dieser Studie gezeigten Unterschiede in der Nephrotoxizität in Abhängigkeit von

der Häufigkeit der Applikation entsprechen etwa den Erfahrungen mit Aminoglykosiden. Im Gegensatz zu den hier beschriebenen Experimenten, zeigte allerdings eine andere Arbeitsgruppe mit dem nahe verwandten Prodrug Colistin-Methansulfonat (COLISTIMETHAT – INFECTOPHARM) ebenfalls bei Ratten, dass die intravenöse tägliche Einmalgabe, toxischer war als die auf zwei Dosierungen aufgeteilte Verabreichung der gleichen Tagesdosis.² Die Unterschiede könnten dadurch zustande kommen, dass die beiden verwandten Antibiotika gewisse Unterschiede in der Clearance zeigen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Tierexperimente zeigen, dass die mehrfach tägliche Verabreichung von Colistin B nephrotoxischer ist, als die einmal tägliche Gabe der gleichen Gesamtdosis. Dies könnte Bedeutung für die therapeutische Verwendung des Antibiotikums haben, muss aber in klinischen Studien bestätigt werden. Die ebenfalls bei Ratten durchgeführten Experimente einer anderen Arbeitsgruppe mit dem verwandten Colistin-Methansulfonat (COLISTIMETHAT – INFECTOPHARM) stehen nicht in Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen. Insgesamt zeigt sich, wie wenig im Gegensatz zu neueren Arzneimitteln bekannt ist. Bei therapeutischer Anwendung der „alten“ Antibiotika muss also auf die heute selbstverständlichen Grundlagen einer Nutzen-Risiko-Bewertung verzichtet werden.

1. ABDELRAOUF, K. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 4625-4629
2. WALLACE, S.J. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1159-1161

Colistin - Neue Informationen über ein lang bekanntes Antibiotikum

Das Methansulfonat von Colistin (= Colistimethat, CMS) ist seit einigen Monaten auch in Deutschland zur parenteralen Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie oder komplizierten Harnwegsinfektionen unter der Bezeichnung COLISTIMETHAT-NATRIUM INFECTOPHARM im Handel, zur Inhalation ist es neuerdings auch unter dem Namen PROMIXIN verfügbar. Das Antibiotikum gehört zur Gruppe der Polymyxine und wurde bereits Ende der 1940er Jahre entdeckt. Wegen nephro- und neurotoxischer Effekte wurde es jahrzehntelang nicht mehr verwendet, erlangte jedoch angesichts der zunehmenden Bedeutung multiresistenter, gramnegativer Bakterien als Verursacher

lebensbedrohlicher Infektionen in der vergangenen Dekade immer mehr an Bedeutung.¹ Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften des Antibiotikums wurde in dieser Zeitschrift im Jahr 2005 publiziert und ist im Internet verfügbar (ZCT 2005; 26: 38-39; www.zct-berlin.de). In anderen Beiträgen wurde auf die Anwendung bei der Beatmungspneumonie (ZCT 2011; 32: 15-16) und die Dosisabhängigkeit der Nephrotoxizität hingewiesen (ZCT 2012; 33: 17).

Im Blut des Patienten wird aus dem Methansulfonat das aktive (und toxischere) Colistin freigesetzt. Da der Arzneistoff auch in vitro nach Herstellung der Injektionslösung mit Wasser einem spontanen Zerfall unterliegt und dabei Colistin freigesetzt wird, sind Stabilitätsdaten von großem Interesse. In einer aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Substanz nach dem Auflösen in sterilem Wasser in einem Temperaturbereich von -70°C bis +21°C für mindestens 24 Stunden stabil ist.²

Da Colistin praktisch nur bei schwerkranken Patienten angewandt wird, besteht auch ein Bedarf an Informationen zum Verhalten der Substanz bei kontinuierlicher venovenöser Hämodiafiltration. In Athen, Griechenland, untersuchten Infektiologen das Verhalten des Antibiotikums bei fünf intensivmedizinisch behandelten Patienten unter diesen Bedingungen. Bei Behandlung mit dreimal täglich 2 Millionen Einheiten Colistimethat wurden nur relativ niedrige Konzentrationen im Blut der Patienten gemessen, die als nicht ausreichend eingeschätzt werden. Nach der vierten Infusion wurden im Mittel etwa 7 mg/l des Methansulfonats und nur 0,92 mg/l der aktiven Substanz als Spitzenwerte gemessen. Auf der Basis dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren höhere Dosierungen bei Patienten mit venovenöser Hämodiafiltration.³

Um die toxikologischen Risiken zu minimieren, wird Colistin auch inhalativ angewandt. Ebenfalls aus Athen stammt eine Studie, in der das kinetische Verhalten der Substanz bei 20 beatmeten Patienten bestimmt wurde.⁴ Nach einer dreimal täglichen inhalativen Zufuhr von 80 mg Colistimethat lagen die Konzentrationen von Colistin in der ELF (epithelial lining fluid) etwa fünfmal höher als im Serum. Allerdings zeigte diese Untersuchung, dass auch bei dieser Applikationsart offenbar höhere Dosierungen notwendig sind. Acht Stunden nach der Gabe waren die sehr variablen Konzentrationen bereits bei acht von zwanzig Patienten unterhalb von 2 mg/l. Der EU-CAST Grenzwert für *P. aeruginosa* wird mit ≤ 4 mg/l angegeben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Colistin wird als Methansulfonat (CO-

LISTIMETHAT-NATRIUM INFECTOPHARM, PROMIXIN) weltweit zunehmend häufiger angewandt. Seit einigen Monaten ist es auch in Deutschland zur parenteralen Therapie verfügbar. Da es sich nicht um ein Arzneimittel handelt, dass nach heutigen Standards entwickelt wurde, sind einige Fragen zur Verträglichkeit offen, obwohl das Antibiotikum bereits seit mehr als einem halben Jahrhundert bekannt ist. Neuere Arbeiten zeigen, dass offenbar hinsichtlich der optimalen Dosierung sowohl bei intravenöser als auch bei inhalativer Verabreichung noch Klärungsbedarf besteht.

1. LIM, L.M. et al.
Pharmacotherapy 2010; 30: 1279-1291
2. HEALAN, A.M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6432-6433
3. KARVANEN, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 668-671
4. ATHANASSA, Z.E. et al.
Intens Care Med. 2012; 38: 1779-1786

Neuraminidase-Inhibitoren

Neuraminidase-Inhibitoren bei kritisch kranken Patienten mit Influenza-Infektionen

Während der weltweiten Influenza-Pandemie im Jahre 2009 sind nach zuverlässigen Schätzungen rund 285.000 Patienten innerhalb von 12 Monaten im Rahmen der Infektion verstorben. Unter den hospitalisierten Patienten benötigen bei der saisonalen Influenza-Infektion 5 bis 17% eine intensivmedizinische Behandlung, die in der pandemischen Saison mit A/H1N1 pdm09 auf 9 bis 34% anstieg. Drei bis 12% der Patienten aus der ersten Gruppe und zwei bis 15% in der pandemischen Gruppe hatten einen tödlichen Verlauf. Typischerweise treten Infektionen der tiefen Atemwege wie Bronchitis und Pneumonie zwei bis drei Tage nach Beginn der Symptomatik auf und schwere Komplikationen folgen in der Regel erst nach diesem Zeitraum. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mehr als 40% der Patienten mit einer Influenza-Infektion erst drei bis vier Tage nach Beginn der Symptomatik ins Krankenhaus eingewiesen werden müssen. Die Patienten mit sehr schweren Komplikationen erhalten in der Regel erst fünf bis sieben Tage nach Beginn der Erkrankung eine intensivmedizinische Behandlung. Es ist daher unklar, ob zu diesem Zeitpunkt Neuraminidase-Inhibitoren noch gegeben werden sollen.

In einer Studie aus Kalifornien wurden die Daten von 1859 kritisch kranken Patienten mit einer gesicherten H1N1-Infektion im Zeitraum zwischen April 2009 bis August 2010 analysiert. 1676 (90%) der Patienten wurden mit einem Neuraminidase-Inhibitor behandelt, das mediane Alter betrug 37 Jahre, 79% hatten mindestens eine Grunderkrankung und 492 Patienten (26%) verstarben. Die mediane Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zu Beginn der Neuraminidase-Inhibitor-Behandlung betrug vier Tage. 107 der 183 nicht-behandelten Patienten (58%) überlebten, im Vergleich zu 1260 von 1676 behandelten Patienten (75%). Es bestand ein signifikanter Trend zu Gunsten eines möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginns hinsichtlich der Prognose.

FOLGERUNG DER AUTOREN UND EINES KOMMENTARS: Bei schwer verlaufenden Influenzainfektionen mit Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung kann der Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren auch über den Zeitraum von 48 Stunden hinaus eine wirksame Therapie darstellen. Die vorgestellten Daten belegen, dass ein therapeutischer Effekt durchaus noch fünf bis sechs Tage nach Beginn der Influenza-Symptomatik zu erwarten ist.

LOUIE, J.K. et al.
Clin Infect Dis 2012; 55: 1198-1204

LEE, N. et al.
Clin Infect Dis 2012; 55: 1205-1208

Chinolone

Arrhythmien bei Chinolonbehandlung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG kann durch viele Arzneimittel aus verschiedenen Wirkstoffgruppen hervorgerufen werden. Da es mit einem erhöhten Risiko für Tachyarrhythmien verbunden ist, kommt diesem Effekt besondere Bedeutung zu. Unter den häufig verschriebenen Antiinfektiva sind es vor allem die Makrolide und Chinolone, die zu einer QT-Verlängerung führen. Im Jahr 2012 wurde in einer Studie aus Tennessee, USA, das Risiko für kardiovaskulär bedingte Todesfälle nach Einnahme von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) untersucht. Eine Erhöhung fand sich vor allem bei Patienten mit Herzkreislauferkrankungen. Zum Vergleich wurden andere Antibiotika, wie Amoxicillin (diverse Handelsnamen), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC u.a.) ebenfalls bewertet. Zwischen Azithromycin und Levofloxacin bestand in dieser Hinsicht kein Unterschied, während ein geringeres

Risiko für Ciprofloxacin errechnet wurde. Bei Behandlung mit Amoxicillin war ein entsprechendes Risiko nicht erkennbar.¹

In einer aktuellen Analyse wurden die Daten von 1,4 Millionen Patienten aus Quebec, Kanada, zugrunde gelegt, um die möglichen kardiotoxischen Wirkungen der Chinolone genauer zu untersuchen.² Alle Patienten waren zwischen 1995 und 2005 wegen Erkrankungen der Atemwege behandelt worden. Es gab insgesamt 1.838 Fälle von schwerwiegenden Rhythmusstörungen, die bei etwa einem Drittel der Patienten tödlich verliefen. Arrhythmien waren häufiger bei den Patienten mit einer Chinolonbehandlung im Vergleich zu jenen, die kein Chinolon erhalten hatten. Das höchste Risiko war mit Gatifloxacin (nicht mehr im Handel) assoziiert, es war geringer bei einer Behandlung mit Ciprofloxacin und Moxifloxacin und am geringsten bei jenen Patienten, die Levofloxacin erhalten hatten. Damit bestätigt diese Studie eine Assoziation zwischen Chinolonbehandlung und Arrhythmien, kommt aber hinsichtlich der Unterschiede zwischen den einzelnen Chinolonen zu anderen Ergebnissen als die Studie aus Tennessee. Patienten mit Arrhythmien waren ebenso alt wie die Kontrollen (75 Jahre) und in beiden Gruppen war die Mehrheit weiblich (56%). Unter den „Fällen“ waren aber deutlich mehr Patienten mit Herzinsuffizienz (34,2% vs. 7,2%), mit fortgeschrittener COPD (7,3% vs. 1,5%) und mit einer gleichzeitigen Behandlung mit Antiarrhythmika (5,5% vs. 0,8%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Assoziation zwischen der Behandlung mit Chinolonen und kardialen Tachyarrhythmien wurde in einer Studie aus Kanada bestätigt. Insbesondere bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen und gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika sollten Chinolone und Makrolide vermieden werden.

1. RAY, W.A. et al.
N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890

2. LAPI, F. et al.
Clin Inf Dis 2012; 55: 1457-1465

Leberschäden durch Chinolone: neue Studie aus Kanada

Die Chinolone Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) werden sehr häufig zur Therapie bakterieller Infektionen angewandt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen und ZNS-Reaktionen. Gelegentlich werden im Zusammenhang mit der Therapie leichte, vorübergehende Anstiege der Transaminasen beobachtet. Idiosynkratische hepa-

totoxische Reaktionen sind extrem selten. Aus einzelnen Berichten ist eine Häufigkeit von weniger als einem Fall pro einer Million Levofloxacin-Verschreibungen geschätzt worden. Von der EMA ist im Jahr 2008 auf ein sehr seltenes Hepatitis-Risiko von Moxifloxacin in einem „Rote Hand Brief“ besonders hingewiesen worden.

In Ontario, Kanada, wurde zwischen 2002 und 2011 untersucht, ob sich eine Korrelation zwischen der Einweisung in ein Krankenhaus wegen einer akuten Leberschädigung und der Einnahme eines Antibiotikums nachweisen lässt. Die Daten wurden daraufhin analysiert, ob in einem Zeitraum von 30 Tagen vor der Einweisung eines der folgenden Arzneimittel verschrieben worden war: Clarithromycin (KLACID u.a.), Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u.a.), Moxifloxacin, Levofloxacin oder Ciprofloxacin. Insgesamt wurden 2,86 Millionen Antibiotika-Verschreibungen bei Patienten über 65 Jahren in dem genannten Zeitraum ermittelt, die mit 746 Krankenhaus-Aufnahmen wegen eines akuten Leberschadens zeitlich assoziiert waren. Von den Berechnungen wurden unter anderem jene Patienten ausgeschlossen, bei denen in den vorangegangenen fünf Jahren bereits einmal die Diagnose einer Lebererkrankung gestellt worden war. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 77 Jahren. Da einige mehrfach zur stationären Therapie aufgenommen wurden oder mehrere der untersuchten Antibiotika erhalten hatten, lagen schließlich nur 144 Fälle zur Auswertung vor. Zum Vergleich wurden 1409 ähnliche Patienten ohne Lebererkrankung als Kontrollgruppe ermittelt, die ebenfalls eins der untersuchten Medikamente erhalten hatten. Zwischen den Gruppen bestanden allerdings einige Unterschiede. In der Vergleichsgruppe gab es weniger Diabetiker und Clarithromycin wurde zum Beispiel deutlich häufiger und die Chinolone Levofloxacin und Moxifloxacin wurden deutlich seltener verordnet als in der Studienpopulation. Potenzielle Störfaktoren wurden bei der Berechnung des adjustierten Risikos berücksichtigt. Dazu zählte zum Beispiel die Behandlung mit einem der folgenden als hepatotoxisch eingestuften Arzneimittel: Isoniazid (ISOZID u. a.), Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.), Phenytoin (PHENHYDAN) oder Valproinsäure (ERGENYL u.a.).

Pro 100.000 Patienten, die eines der untersuchten Antibiotika erhalten hatten, wurden insgesamt sechs Einweisungen wegen eines akuten Leberschadens ermittelt. Am seltensten lag eine Assoziation mit Clarithromycin vor (3,95), etwas häufiger war eine Assoziation mit Cefuroxim-Axetil (6,44) oder Ciprofloxacin (6,37). Höhere Zahlen wurden für Moxifloxacin (7,98) und Levofloxacin (8,62) berechnet. Eine Berech-

nung der adjusted odds ratio von vier Antibiotika im Vergleich zu Clarithromycin unter Berücksichtigung der möglichen Störeinflüsse zeigte eine statistisch signifikante Assoziation nur für Moxifloxacin (2,2) und Levofloxacin (1,85). Die Ergebnisse für Cefuroxim (1,43) und Ciprofloxacin (1,56) waren nicht statistisch signifikant.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nur in sehr seltenen Fällen konnte in Ontario, Kanada, eine zeitliche Assoziation zwischen der Verordnung von fünf für diese Studie ausgesuchten Antibiotika und einer stationären Behandlung wegen einer akuten hepatischen Reaktion ermittelt werden. Eine statistisch signifikante Assoziation ließ sich für Levofloxacin (TAVANIC) und Moxifloxacin (AVALOX) berechnen, nicht jedoch für Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Cefuroxim-Axetil (ELOBACT u.a.) oder Clarithromycin (KLACID u.a.). Die Assoziationen waren insgesamt gering und wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Antibiotika wurden nicht gefunden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Moxifloxacin und Levofloxacin auch für andere, oft schwerwiegendere Infektionen angewandt werden als die anderen Arzneimittel. Die Ergebnisse dieser Studie sollten daher hinsichtlich eines Kausalzusammenhanges zwischen der Arzneimittleinnahme und der hepatischen Reaktion zurückhaltend interpretiert werden.

PATERSON, J.M. et al.
CMAJ 2012; 184: 1565-1570

Tuberkulose

Tuberkulose Epidemiologie

In einem aktuellen Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird von einem geringen Rückgang der Erkrankungen an Tuberkulose berichtet. Die WHO schätzt, dass im Jahr 2011 weltweit 8,7 Millionen neue Tuberkuloseerkrankungen aufgetreten sind, was gegenüber 2010 mit 8,8 Millionen eine geringe Abnahme darstellt. Die Anzahl der Todesfälle blieb allerdings unverändert mit etwa 1,4 Millionen. Die WHO weist auch darauf hin, dass sich resistente mykobakterielle Stämme weiter ausbreiten; jedoch verfügt die WHO nicht über genügend Daten, um exakte Aussagen zu machen. Die WHO schätzt, dass nur eine von fünf Erkrankungen an einer resistenten Tuberkulose weltweit exakt identifiziert wird. Dieses bedeutet, dass zahlreiche Erkrankte ihre resistenten Erreger ohne Therapie weiter verbreiten.

WHO, Oktober 2012

Kosten der Tuberkulose in Deutschland

Vom Jahr 2001 mit insgesamt 7.539 gemeldeten Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland ist es im Jahre 2009 zu einem deutlichen Abfall auf nur noch 4.444 Fälle gekommen. Die Annahme, dass damit auch die Kosten für die Tuberkulose für das deutsche Gesundheitssystem zu vernachlässigen sind, ist allerdings nicht korrekt. Zu bedenken ist dabei, dass unter den 4.444 gemeldeten Tb-Erkrankungen 2,1% Fälle mit mehrfach resistenten Erregern (multi-drug resistance, MDR-Tb) aufgetreten sind. Diese 63 Patienten verursachten unproportional hohe Kosten. In einer gemeinsamen Analyse von Tb-Spezialisten mit Krankenkassenfachleuten wurden die Gesamtkosten für die Tuberkulose im Jahre 2009 anhand der dargestellten Zahlen berechnet. Die Basisbehandlungskosten für Patienten, die kombiniert im Krankenhaus und dann ambulant weiter behandelt wurden, beliefen sich für den einzelnen nicht-MDR-Patienten auf Euro 7.361,87, für jeden MDR-Tb-Patienten mussten allerdings Euro 52.258,84 aufgewendet werden. Zusätzliche Kosten wie Rehabilitation, Kosten für den Verlust an Arbeitsproduktivität sowie auch die Kosten für die notwendige Kontaktsuche von möglicherweise infizierten Personen mussten weiterhin berücksichtigt werden. Bei einer Gesamtrechnung unter Einschluss von nicht-MDR- und MDR-Tb-Fällen kommen die Autoren zu durchschnittlichen Gesamtkosten von mehr als 11.000 Euro pro Patient. Für das deutsche Gesundheitssystem errechnet sich hieraus die beträchtliche Summe von 49,271 Millionen Euro im Jahr 2009.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Trotz einer deutlichen Abnahme der gemeldeten Tuberkulose-Erkrankungen in Deutschland ist durch das Auftreten von Infektionen mit multiresistenten Erregern der Kostenaufwand für die Tuberkulose in Deutschland beträchtlich. Im Jahre 2009 musste das deutsche Gesundheitswesen knapp 50 Millionen Euro für Tb-Erkrankungen aufwenden.

DIEL, R. et al.
Eur Respir J 2012; 40: 143-151

Linezolid-Therapie der extensiv resistenten Tuberkulose

Linezolid (ZYVOXID) wurde vor 12 Jahren zur Therapie von Infektionen mit resistenten grampositiven Erregern zugelassen. Die in vitro-Aktivität dieser Substanz gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* ist nicht sehr eindrucksvoll, da die Substanz vorwiegend bakteriostatisch wirkt und auch im Tiermodell sowie bei der Bestimmung

der bakteriziden Aktivität bei infizierten Patienten keine überzeugende Wirkungen zu beobachten waren. Dennoch wurde die Substanz mit teilweise guten Ergebnissen in der Therapie der resistenten Tuberkulose eingesetzt. In der vorliegenden Studie aus Korea wurde in einem prospektiven Studienprotokoll erstmals systematisch die Wirksamkeit von Linezolid in der Therapie der extensiv resistenten Tuberkulose untersucht. Vom Dezember 2008 bis Mai 2011 wurden insgesamt 41 Patienten mit einer extensiv resistenten Tuberkulose (XDR) in die Studie eingeschlossen. Zwei Patienten konnten wegen einer präexistenten Neuropathie nicht behandelt werden, so dass letztlich 39 Erkrankte mit einem mittleren Lebensalter von 41 Jahren, darunter 72% Männer, einer Linezolid-Therapie zugeführt wurden. 77% der Patienten hatten einen ausgedehnten radiologischen Befund und 36% litten an Diabetes mellitus. Die Patienten hatten im Median insgesamt fünf vorangegangene TB-Behandlungen ohne positives Ergebnis durchlaufen und die individuellen mykobakteriellen Isolate wiesen im Mittel eine Resistenz gegenüber 11 antituberkulotisch wirksamen Substanzen auf. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, 19 Patienten erhielten Linezolid in einer täglichen Dosis von 600 mg sofort nach Einschluss in die Studie und 20 Patienten erst mit einer Wartezeit von zwei Monaten in der gleichen Dosierung. Ein positiver Therapieerfolg war definiert als drei negative Kulturen auf einem festen Medium (Löwenstein-Jensen), zusätzlich wurden auch Kulturen auf Flüssigmedien durchgeführt.

Bei der kombinierten Auswertung der Patienten in den beiden Gruppen konnte bei 34 von 38 Patienten (89%) eine kulturelle Konversion nach sechs Monaten festgestellt werden, im Median erfolgte die Konversion nach 75 Tagen einer Linezolidtherapie. Ein Patient wurde aus der Endauswertung ausgeschlossen, da er infolge eines metastasierenden Kolonkarzinoms keine Studienmedikation erhalten hatte. Acht Patienten schieden frühzeitig aus der Studie aus: vier wegen therapeutischem Misserfolg, einer aus persönlichen Gründen und drei wegen Unverträglichkeitsreaktionen. Die übrigen Patienten erhielten Linezolid nach der Sputumkonversion noch für weitere 18 Monate, wobei eine erneute Randomisierung erfolgte mit 17 Patienten, die täglich weiter 600 mg Linezolid erhielten, und 16, die nur mit 300 mg Linezolid täglich behandelt wurden. Zu betonen ist, dass alle Patienten ihre letzte antituberkulotische Mehrfach-Therapie unverändert fortgesetzt hatten und Linezolid zusätzlich gegeben wurde.

Von den 38 Patienten mit einer lang dauernden Linezolid-Behandlung wiesen 31 (82%) Unverträglichkeitsreaktionen auf, die im Zusammenhang mit der Linezolidgabe

gesehen wurden. Drei Patienten mussten die Therapie mit Linezolid abbrechen, darunter zwei Patienten mit einer Optikus-Neuropathie und ein Patient wegen einer ausgeprägten Anämie. Weiterhin wurden sieben Episoden einer Myelosuppression mit Anämie und Neutropenie beobachtet, die vorwiegend in den ersten fünf Monaten auftraten. Weitere Unverträglichkeitsreaktionen waren sieben Fälle einer Optikus-Neuropathie, bei 21 Patienten trat eine periphere Neuropathie auf und ein Fall einer Rhabdomyolyse. Sämtliche Unverträglichkeitsreaktionen wurden im ersten Jahr der Behandlung beobachtet, wobei diese Nebenwirkungen fast dreimal häufiger auftraten bei Behandlungen mit der höheren Dosis von 600 mg täglich. Die vier Patienten mit einem therapeutischen Misserfolg wiesen einen Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen gegenüber Linezolid um den Faktor 8 bis 32 auf im Vergleich zur MHK zu Beginn der Therapie. Die bei der Mehrzahl der Patienten zusätzlich vorgenommenen Serumkonzentrationsmessungen ergaben bei neun Patienten in der 300 mg Tagesdosis Talspiegel unterhalb der minimalen Hemmkonzentrationen, was ursächlich bei zwei Patienten auch für die Resistenzentwicklung unter der Therapie verantwortlich gewesen sein dürfte.

FOLGERUNG DER AUTOREN UND DER KOMMENTATOREN: Die zusätzliche Therapie mit Linezolid (ZYVOXID) in einer Dosierung zwischen 300 und 600 mg täglich erwies sich bei koreanischen Patienten mit einer extensiv resistenten Tuberkulose als sehr wirksam mit einer Erfolgsquote von 87% (34 von 39 Patienten). Allerdings entwickelten fast alle Patienten erhebliche Unverträglichkeiten, so dass diese Therapie eine sehr engmaschige Beobachtung der Patienten erforderlich macht.

LEE, M. et al.
New Engl J Med 2012; 367: 1508-1518

Neue Substanz zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose

Die multiresistente Tuberkulose ist definiert mit einer Resistenz von M. tuberculosis gegen Isoniazid (ISOZID u.a.) und Rifampicin (RIFA u.a.). Diese Form der Tuberkulose hat in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen und stellt ein erhebliches therapeutisches Problem dar. Am 28. Dezember 2012 hat die FDA eine neue antituberkulotisch wirksame Substanz, das Bedaquilin (SIRTURO) für die Kombinationstherapie der multiresistenten Tuberkulose zugelassen. Der Hersteller dieser Substanz, Janssen Therapeutics, hat die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments in zwei Phase II-Studien bei 440 Patienten prospektiv untersucht. Patienten in der ersten Studie

wurden mit Bedaquilin plus weiteren antituberkulotischen Medikamenten behandelt im Vergleich zu Patienten, die anstelle von Bedaquilin Placebo erhalten hatten. In der zweiten noch laufenden Studie wurde Bedaquilin zusätzlich zu mindestens zwei weiteren antituberkulotisch wirksamen Substanzen verabreicht. Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten, dass in der Kombination mit Bedaquilin die Patienten eine Sputumkulturkonversion (Negativität) im Median nach 83 Tagen aufwiesen im Vergleich zu 125 Tagen bei den Patienten unter einer Placebo-Kombinationsbehandlung. Die Ergebnisse der zweiten Studie ergaben eine im Median noch günstigere Zeitspanne von nur 57 Tagen bis zum Erreichen der

Sputumkonversion. Häufige Unverträglichkeitsreaktionen in den Studien waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Knochenschmerzen. Darüber hinaus weist die FDA ausdrücklich darauf hin, dass die Substanz eine QT-Verlängerung verursachen kann mit einem erhöhten Risiko für kardiale Rhythmusstörungen.

ZUSAMMENFASSUNG: Die neue antituberkulotisch wirksame Substanz Bedaquilin (SIRTURO) wurde für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose am 28. Dezember 2012 von der FDA zugelassen.

FDA News Release; 31.12.2012

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau 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.

Abonnement-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 E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42 (schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!