

vernetzt Sie mit Experten

Interaktionen zwischen Thrombozytenaggregationshemmern/ oralen Antikoagulantien und der antiretroviralen Therapie (ART)

Dr. med. Jost Stalke, Kardiologe; Leonie Meemken, Pharmazeutin

Patienten mit HIV-Infektion haben unter einer antiretroviralen Therapie (ART) eine deutlich verbesserte Lebenserwartung, weshalb kardiale Erkrankungen, die mit steigendem Lebensalter in ihrer Inzidenz zunehmen, auch bei Patienten mit HIV-Infektion und ART häufiger gesehen werden. Die Interaktionen der Medikamente stellen eine besondere Herausforderung an die Therapeuten dar.

Fall 1: Thrombozytenaggregationshemmer

Ein 45-jähriger Mann mit HIV (ED 1993), Gewicht 58 kg, einziger kardialer Risikofaktor CRF Rauchen, mit der Vorgeschichte einer tiefen Beinvenenthrombose wird mit AZT/ABC/3TC (Trizivir®) und LPV/r (Kaletra®) behandelt. Er erleidet einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) der Vorderwand. Bei einer Herzkatheter-Diagnostik stellt sich eine koronare Herzerkrankung mit Dreifäßbeteiligung dar, es erfolgt eine Intervention mit PTCA und Implantation eines Drug-Eluting-Stents (PTCA/DES). Im Folgenden wird er mit einer dualen Plättchenhemmung (Clopidogrel, ASS) behandelt und bekommt zusätzlich Bisoprolol, Ramipril und Pravastatin.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen nach STEMI eine duale Plättchenhemmung mit ASS und einem ADP-Rezeptorblocker für 12 Monate, unabhängig von der Art des implantierten Stents. Bei den ADP-Rezeptorblockern werden die neuen Substan-

zen Prasugrel/Efient® und Ticagrelor/Brilique® bevorzugt empfohlen, weil sie einen schnelleren Wirkungseintritt haben und gegenüber Clopidogrel effektiver wirken. Dabei kann Prasugrel bei Patienten, die bisher nicht mit Clopidogrel behandelt waren, eingesetzt werden, sofern in der Vorgeschichte kein Schlaganfall/TIA bekannt ist, sie jünger als 75 Jahre alt sind und mehr als 60 kg wiegen (TRITON-TIMI 38). Ticagrelor kann ohne Einschränkung eingesetzt werden (Plato-Studie), alternativ bleibt nach wie vor die Möglichkeit einer Behandlung mit Clopidogrel, wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind. Bei HIV-Patienten sind mögliche Interaktionen zu beachten. In diesem Fall wird eine Interaktion zwischen dem Protease-Inhibitor (PI) und Ticagrelor erwartet, weil der PI den Abbau von Ticagrelor hemmt und es zu einer Wirkverstärkung von Ticagrelor kommen kann. Darüber hinaus können vermehrt gastrointestinale Störungen, Dyspnoe und bradykarde Herzrhythmusstörungen die Folge sein. In diesem Fall erfolgte deswegen die Entscheidung zur Therapie mit Clopidogrel und ASS, da das niedrige Körpergewicht des Patienten auch eine Therapie mit Prasugrel ausschloss.

Auch nach nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) wird eine duale Plättchenhemmung für 12 Monate empfohlen. Ebenso wie bei dem ST-Hebungsinfarkt kommen alle drei Substanzen in Frage, wobei für

Prasugrel die oben genannten Einschränkungen gelten. Aufgrund der Studienlage sind Prasugrel und Ticagrelor dem Clopidogrel überlegen (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Infarkt und Schlaganfall). Ticagrelor führt im Vergleich zu Clopidogrel zu einer Mortalitätssenkung.^[1-4]

Interaktionspotentiale

Clopidogrel und **Prasugrel** sind Prodrugs, die eine metabolische Aktivierung über die Isoenzyme des Cytochrom-Systems in zwei bzw. einem Schritt benötigen. Ticagrelor wirkt direkt als ADP-Rezeptorblocker. Dadurch können Prasugrel und Ticagrelor schneller und konsistenter wirken als Clopidogrel. Die komplette Plättchenaggregationshemmung erfolgt bei beiden in 1–2 h nach Einnahme.^[5]

Ticagrelor wird spezifisch über CYP3A4 abgebaut, welches für die Bildung des ebenfalls aktiven Metaboliten und das Auftreten diverser Interaktionen verantwortlich ist.^[6] Unter Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, stiegen die Ticagrelor C_{max} und AUC um das 2,4- bzw. 7,3-Fache an. Durch den gehemmten Abbau reduzierten sich C_{max} und AUC des aktiven Metaboliten um 89% bzw. 56%. Ähnliche Wirkungen werden mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir (RTV) und Cobicistat (COBI) diskutiert.^[7] Die gleichzeitige Anwendung mit PIs ist kontraindiziert.^[6] Unter Rifampicin verminderten sich die Ticagrelor C_{max} und

AUC um 73% bzw. 86%. Die C_{\max} des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC des aktiven Metaboliten um 46% reduziert. Andere CYP3A4-Induktoren wie die NNRTIs dürften die Ticagrelor-Spiegel und damit die Wirksamkeit von Ticagrelor ebenfalls einschränken.^[7]

Clopidogrel besitzt ein moderates Interaktionspotential mit der ART. Es wird durch die Isoenzyme CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und/oder CYP2B6 in zwei Schritten zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die große inter-individuelle Variabilität in der Thrombozytenaggregationshemmung führt zu einer Heterogenität in der Arzneimittelwirkung und teilweise zu einem Fehlen der Wirksamkeit, das dann mit einem schlechten klinischen Outcome verbunden ist. Arzneimittelinteraktionen, genetische Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme und die Zwei-Schritte-Aktivierung mittels diverser Isoenzyme werden als Ursachen untersucht. Interaktionen werden besonders mit Protonenpumpenhemmern und Statinen diskutiert, die über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C19 abgebaut werden.^[8,9] Es wird vermutet, dass CYP2C19-Inhibitoren die Aktivierung des aktiven Meta-

boliten hemmen. Die klinische Relevanz ist unklar, aber als Vorsichtsmaßnahme sollten CYP2C19-Inhibitoren wie beispielsweise Efavirenz, Etravirin, Omeprazol vermieden und andere NNRTIs bzw. Pantoprazol aufgrund seiner schwachen inhibitorischen Wirkung auf CYP2C19 vorgezogen werden.^[7] Eine kanadische Studie zeigte, dass bei Verordnungen mit Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol das Risiko für einen Myokardinfarkt um 27% anstieg, dagegen zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Patienten, die mit Pantoprazol behandelt wurden.^[10,11,12]

Bezüglich der Kombination mit PIs gibt es keine Daten. In einer PK-Studie mit Ketokonazol 400 mg/Tag wurde im Gegensatz zu Prasugrel eine reduzierte Wirkung der Plättchenaggregationshemmung um 28% während der Startdosis bzw. um 33% in der Erhaltungsdosis gemessen. Die reduzierte Wirkung wurde mit reduzierten Spiegel des aktiven Clopidogrel-Metaboliten assoziiert.^[13] Auch die AUC des inaktiven Hauptmetaboliten stieg in einer weiteren PK-Studie unter Ketokonazol 200 mg mit Clopidogrel 75 mg um das 1,5-Fache an, so dass wenn möglich Prasugrel Clopidogrel vorzuziehen ist bzw. die Wirksamkeit

von Clopidogrel engmaschig monitoriert werden sollte.^[7] CYP2C19 ist genetisch bedingt bei bis zu 30% der Kaukasier nicht oder nur in verminderter Aktivität vorhanden. Bei diesen sogenannten CYP2C19-Poor- bzw. -Slow-Metabolisierern muss mit einer verminderten Clopidogrel-Wirksamkeit gerechnet werden. Poor-Metabolisierer bilden 70% weniger aktive Metaboliten. Bei ihnen wird eine reduzierte Plättchenaggregationshemmung beobachtet. Sie können eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen, einschließlich Myokardinfarkte und Stentthrombosen. Genotypen werden im Labor identifiziert. Höhere Dosen Clopidogrel bei langsamen Metabolisierern sind zu erwägen.^[7,14,8,9]

Prasugrel wird in einem Schritt über CYP3A4 und CYP2B6 aktiviert. Es werden keine Interaktionen mit der ART beschrieben. Auch mit Ketokonazol 400 mg wurde weder die Thrombozytenaggregation noch die AUC des aktiven Metaboliten beeinflusst. Deshalb ist Prasugrel während einer ART zu bevorzugen.^[7]

Für NRTIs, Enfuvirtid und Raltegravir werden keine Interaktionen mit allen drei Substanzen erwartet.^[7]

Fall 2: Orale Antikoagulation

Ein 73-jähriger Mann mit HIV (ED 1993), Hepatitis C (ED 2013), CRF: pos. Familienanamnese, Rauchen und arterieller Hypertonus wird medikamentös mit Lisinopril, TDF/FTC (Truvada®) und RAL (Isentress®), Ribavirin und Interferon behandelt. Jetzt wird nach einer transitivischämischen Attacke die Diagnose eines paroxysmalen Vorhofflimmerns gestellt. Es ergeht die Empfehlung zur oralen Antikoagulation.

Bezüglich der oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern war bis 2011 eine medikamentöse Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) die einzig mögliche enterale Therapieform zur Prophylaxe von embolischen Ereignissen. Die Markteinführung des direkten Thrombininhibitors Dabigatran (Pradaxa®) und der beiden Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) zur Langzeitprophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern hat die therapeutischen Möglichkeiten erweitert. Rivaroxaban ist zusätzlich für die Therapie und Rezidivprophylaxe bei venösen thromboembolischen Ereignissen zugelassen (tiefe Beinvenenthrombose,

Lungenembolie). Landläufig werden die neuen Substanzen als neue Antikoagulantien (NOAC) oder direkte orale Antikoagulantien (DOAC) bezeichnet. In 3 großen randomisierten Zulassungstudien (RE-LY für Dabigatran, ROCKET-AF für Rivaroxaban, ARISTOTLE für Apixaban) haben sich alle 3 Substanzen dem K-Antagonisten Warfarin zumindest als gleichwertig (Rivaroxaban, Dabigatran 110 mg bid) oder sogar als überlegen (Dabigatran 150 mg bid, Apixaban) in der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern erwiesen. Dabei lag das Blutungsrisiko ähnlich hoch oder niedriger (Dabigatran 110 mg, Apixaban) im Vergleich zum Warfarin. Aufgrund der Studienlage wurden die NOACs in die Leitlinienempfehlung der europäischen und deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Embolieprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern aufgenommen. Für Apixaban gibt es neuerdings auch ein Votum des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA), der der Substanz einen Zusatznutzen zugesteht.

Der Vorteil der NOACs liegt in der einfachen Anwendung und dem Wegfall der engmaschigen Laborkontrollen. Die

Einnahme erfordert allerdings eine hohe Compliance der Patienten, da die Halbwertszeit der Substanzen eine effektive Antikoagulation nur bei konsequenter Einnahme der Medikamente möglich macht. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten, hier kann es zur Akkumulation der Substanzen und zur erhöhten Blutungsneigung kommen. Darüber hinaus gibt es Interaktionen mit anderen Medikamenten, die die Effektivität und Sicherheit dieser Substanzen beeinflussen können. Hierzu wurde von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ein Praxisleitfaden in diesem Jahr veröffentlicht, in dem die HIV-Proteaseinhibitoren als kontraindiziert hervorgehoben sind.

In der Einführungsphase der Medikamente haben Berichte über eine erhöhte Blutungsgefahr unter Therapie mit den NOACs für Verwirrung gesorgt. Mittlerweile haben internationale Registerdaten und Metaanalysen diese Berichte nicht bestätigen können. Insgesamt kommt es unter Therapie mit den NOACs zu einer Reduktion von Blutungen und insbesondere der gefürchteten intracerebralen Blutungen im Vergleich zum Warfarin. Bei oben genannten Patienten wäre

aufgrund des geringen Interaktionspotentials sowohl eine Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten als auch mit einem der NOACs möglich. Aufgrund der Vorgeschichte mit Hepatitis C sowie der allgemeinen Empfehlung sollte die Leber- und Nierenfunktion engmaschig überwacht werden. [15, 16, 17]

Interaktionspotentiale

Die **Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin)** werden alle über das Isoenzym CYP2C9 metabolisiert und besitzen somit ein ähnliches Interaktionspotential. Die Selektivität nimmt von Warfarin über Acenocoumarol zu Phenprocoumon ab. Phenprocoumon wird im Gegensatz zu den anderen über ein weiteres Isoenzym CYP3A4 abgebaut und zusätzlich unverändert über die Niere ausgeschieden, sodass die genetischen Polymorphismen des CYP2C9 und damit die Variationen in der Dosis-Wirkungs-Beziehung eventuell bei Phenprocoumon nicht so stark ausgeprägt sind. Interaktionen können durch Monitoring des INR und Quick-Wertes und Dosisregulierung der Vitamin K-Antagonisten kontrolliert werden. Für Phenprocoumon gibt es wenig PK-Daten. Daher wird auf Fallbeispiele mit Warfarin

zurückgegriffen. [18] Ritonavir kann möglicherweise den Metabolismus der K-Antagonisten induzieren. Drei Fallberichte mit LPV/r beschreiben einen signifikanten Abfall der INR. Mit einer Dosiserhöhung des Warfarins um 40–140% wurde eine therapeutische INR erreicht. In einer PK-Studie mit 12 Gesunden, die DRV/r 600/100 mg BID und eine Einzeldosis Warfarin 10 mg erhielten, fiel die AUC um 21% und auch bei einem 50-jährigen Patienten mit ETR, DRV/r, RAL wurde die Dosis um 45% erhöht. Unter ATV wurde ebenfalls die doppelte Dosis Acenocoumarol benötigt. Nur unter SQV/r wird über eine Hypo-Prothrombinämie berichtet, die eine 20%ige Dosisreduktion des Warfarins erforderte. [19]

Auch bei den NNRTIs sind Dosisanpassungen notwendig. Für Nevirapin gibt es Fallberichte, bei der die Warfarin Dosis verdoppelt wurde, ein Patient mit EFV benötigte interessanterweise eine um das 4-Fache reduzierte Dosis; aber ein anderer mit EFV-Start benötigte die doppelte Dosis Acenocoumarol.

Neue orale Antikoagulantien (NOAC)
Apixaban und **Rivaroxaban** werden über

CYP3A4 abgebaut und sind gleichzeitig Substrate des P-Glycoproteins. Mit CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren wie Ritonavir kann es zu einem stark erhöhten Blutungsrisiko kommen. [19] Die AUC stieg unter Ritonavir (600mg BID) 2,5-fach und die C_{max} 1,6-fach an. [7] Daten für die Dosis fehlen. Mit starken CYP3A4-Induktoren kann es zu verminderten Rivaroxaban-Spiegeln kommen. Unter Rifampicin sank die AUC um 50%. Die pharmakodynamische Wirkung verminderte sich proportional. Mit Apixaban werden ähnliche Ergebnisse erwartet. [22]

Dabigatran wird nicht über die Isoenzyme der Leber abgebaut, ist aber ein P-gp-Substrat. Da geboosterte PIs ebenfalls das P-Glycoprotein hemmen, [21] sind diese Kombinationen kontraindiziert. [7] Für alle anderen antiretroviralen Medikamente sind Interaktionen mit Dabigatran bisher eher unwahrscheinlich.

Für NRTIs, Enfuvirtid und Raltegravir werden keine Interaktionen mit allen drei Substanzen erwartet. [7] Da es neue Substanzen sind, sollte auf Blutungen und Anämien engmaschig monitoriert werden und Blutungsereignisse klinisch überwacht werden.

Interaktionspotential der Thrombozytenaggregationshemmer/oralen Antikoagulantien mit der ART [19]

Antikoagulantien	Interaktionen mit PIs	Interaktionen mit NNRTIs	Kommentar
Thrombozytenaggregationshemmer			
Clopidogrel Prodrug: aktiviert über 3A4, 2C19, 1A2, 2B6	Theoretisch: aktiver Clopidogrel-Metabolit ↓	Theoretisch: EFV, ETV (CYP2C19-Inhibitoren): aktiver Clopidogrel-Metabolit ↓	1. Pravastatin, Pantoprazol bevorzugen. 2. CYP2C19 Genotypentestung. 3. Wenn Prasugrel nicht möglich ist, dann monitorieren. 4. Keine Interaktionen mit Nevirapin, Rilpivirin.
Prasugrel Prodrug: aktiviert über 3A4, 2B6, 2C9, 2C19	Keine Interaktionen	Keine Interaktionen	1. Interaktionspotential gering 2. nicht zu verwenden bei: Körpergewicht < 60 kg Alter > 75 Jahre Schlaganfall/TIA in Vorgeschichte
Ticagrelor 3A4, P-gp	Ticagrelor ↑ Mit PIs kontraindiziert.	Theoretisch: Ticagrelor ↓	Mit PIs kontraindiziert. Mit NNRTIs vermeiden.
Vitamin K-Antagonisten			
Phenprocoumon	Evtl. Phenprocoumon ↓	Phenprocoumon ↓ ↑	Dosis ist individuell anzupassen. [19]
NOACs (Neue orale Antikoagulantien)			
Apixaban	Mit PIs kontraindiziert.	Apixaban ↓	Mit NNRTIs vermeiden.
Dabigatran	Mit PIs kontraindiziert.	Theoretisch Keine Interaktion	
Rivaroxaban	Mit PIs kontraindiziert.	Rivaroxaban ↓	Mit NNRTIs vermeiden.

↑ Spiegel steigen theoretisch an; ↓ Spiegel fallen theoretisch
grün: keine Interaktionen, hellblau: Kombination vermeiden, blau: auf Interaktionen achten

Literatur

- 1 Leitlinie STEMI. Kardiologie. 2013; 7:410–422.
- 2 Leitlinie NSTEMI. Kardiologie. 2012; 6:283–301.
- 3 Ticagrelor: Information der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011018-Brilique.pdf>
- 4 Prasugrel: Information der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2009002-Efient.pdf>
- 5 Ferri N, Pharmacology of the New P2Y12 Receptor Inhibitors: Insights on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties. *Drugs*. 2013; 73:1681-709.
- 6 Fachinformation Brilique® (Ticagrelor) Stand 2012.
- 7 Schweizer Kompendium, Stand 2013.
- 8 Uchiyama S, Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29:100-11.
- 9 Harrison P, Advances in the monitoring of anti-P2Y12 therapy. *Platelets*. 2012; 23:510-25.
- 10 Juurlink DN, Gomes T, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump and Clopidogrel. *CMAJ*. 2009 Mar 31; 180:713–8.
- 11 Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180:699–700.
- 12 Tirkkonen T, et al. Epidemiology of CYP3A4-Mediated Clopidogrel Drug-Drug Interactions and Their Clinical Consequences. *Cardiovasc Ther*. 2013; 31:344-51.
- 13 Farid NA, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81:735-41.
- 14 Alban S, et al. Klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren. Stellungnahme der AMK und DPhG. *Pharmazeutische Zeitung*. 2013; Ausgabe 48.
- 15 <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/EHRA-NOAC-Practical-ExecSumm-EHJ-2013.pdf>. *European Heart Journal*.
- 16 Chatterjee S, et al. New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage. Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA Neurol* 2013.
- 17 <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57.pdf>
- 18 Ufer M, Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44:1227-46.
- 19 Foisy, Tseng. Interaktionsdatenbank des General Hospitals in Toronto. Stand 2013.
- 20 Kliniker H, Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen ART und neuen Kardiologika. *HIV&More*. Ausgabe 1, 2013.
- 21 Holmstock N, Boosting of HIV protease inhibitors by ritonavir in the intestine: the relative role of cytochrome P450 and P-glycoprotein inhibition based on Caco-2 monolayers versus in situ intestinal perfusion in mice. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40:1473-7.
- 22 Fachinformation Eliquis® (Apixaban), Stand November 2012.

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatologie

PD Dr. med. Holger Hinrichsen

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

PD Dr. med. Jens Verheyen

InXFO hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hinzstraße 17, 50937 Köln

Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf, Christoph Wyen;

technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE

