

Prophylaxe und Therapie von Infektionen mit/ohne Neutropenie (interdisziplinär)

AKH-CCC-SOP

Gemäß AKH PB „Dokumente u. Aufzeichnungen erstellen und lenken“ Pkt.6

gültig ab: 25.10.2013

Version 01

Seite 1 von 11

1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

Diese SOP dient der Prophylaxe und Therapie des neutropenischen Fiebers und ist im Bereich des AKH/CCC gültig.

2 MITGELTENDE DOKUMENTE

AKH CCC SOP Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie

<http://intranet.akhwien.at/qm/default.aspx?pid=12273>

3 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

| | |
|-------------|---|
| ALL | Akute Lymphatische Leukämie; |
| AKH | Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien – Medizinischer Universitätscampus |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| CCC | Comprehensive Cancer Center |
| DCF | Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| G-CSF | Granulocyte Colony Stimulating Factor |
| GM-CSF | Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor |
| KIM I | Univ. Klinik für Innere Medizin I |
| KIM III | Univ. Klinik für Innere Medizin III |
| LL | Leitlinie |
| MedUni Wien | Medizinische Universität Wien |
| OEL | Organisationseinheitsleiter |
| ÖGGH | Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie |
| QB | Qualitätsbeauftragte/r |
| TMP/SMX | Trimethoprim-Sulfamethoxazole |
| Univ. | Universität |

| | Funktion | Name | Datum | Unterschrift |
|------------------------|-----------------------|------------|------------|--------------|
| Erstellt | MA | Lt. Pkt. 4 | 22.10.2013 | e.h. |
| Geprüft Inhalt | SOP Koord. | Kornek | 22.10.2013 | e.h. |
| Geprüft QM-Konformität | QB | Ujfalusi | 22.10.2013 | e.h. |
| Freigegeben CCC | OEL | Zielinski | 25.10.2013 | e.h. |
| Zur Kenntnis | Direktor AKH | Krepler | 06.11.2013 | e.h. |
| Zur Kenntnis | Rektor MedUni Wien | Schütz | 30.10.2013 | e.h. |

4 VERANTWORTL. MITARBEITERIN DES QM-DOKUMENTS

Für den Inhalt verantwortliche Autoren (ohne Titel): Agis Hermine (KIM I), Bartsch Rupert (Onko/KIM I), Brodowicz Thomas (KIM I), Burgmann Heinz (Infekt/KIM I), Knöbl Paul (Häma/KIM I), Kornek Gabriela (Onko/KIM I), Köstler Wolfgang (KIM I), Marosi Christine (KIM I), Rabitsch Werner (KIM I/KMT), Raderer Markus (Onko/KIM I), Sperr Wolfgang (KIM I), Steger Günther (KIM I), Thalhammer Florian (KIM I)

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

5 TÄTIGKEITSBESCHREIBUNG

PRIMÄRE PROPHYLAXE MIT ANTIMIKROBIELLER THERAPIE +/- G-CSF

I. Prophylaktische Gabe von G-CSF:

Für den prophylaktischen Einsatz von G-CSF entscheidend ist das FN-Risiko unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte (Abb. = EORTC-Algorithmus). Es sind Patienten-bezogene Risikofaktoren ebenso zu berücksichtigen wie die Art der Chemotherapie und das Therapieziel. Liegt das FN-Risiko bei $\geq 20\%$, wird die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen (Grad 2B). Bei Verwendung einer Chemotherapie mit mittlerem Risiko (10-20%) sollte besonderes Augenmerk auf zusätzliche (nicht therapiebezogene) Risikofaktoren gelegt werden, die das FN-Risiko möglicherweise auf über 20% erhöhen; andernfalls ist eine routinemäßige Prophylaxe nicht indiziert (Grad 1B).

Die primäre Prophylaxe mit G-CSF bzw. GM-CSF parallel zu einer konkomitanten Radiochemotherapie ist für Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (erhöhte Inzidenz von Thrombozytopenie 3°/4° und höhere Mortalität) oder HNO-Tumoren (lokoregionäres Ansprechen signifikant niedriger) nicht empfohlen (Grad 2C).

Links:

DGHO: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/behandlung-mit-haematopoetischen-wachstumsfaktoren>

Up-to-date: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-granulocyte-colony-stimulating-factors-in-patients-with-chemotherapy-induced-neutropenia#H523774282> (nur mit gültigem Passwort einsehbar)

MASCC-Calculator: <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/febrile-neutropenia-mascc>

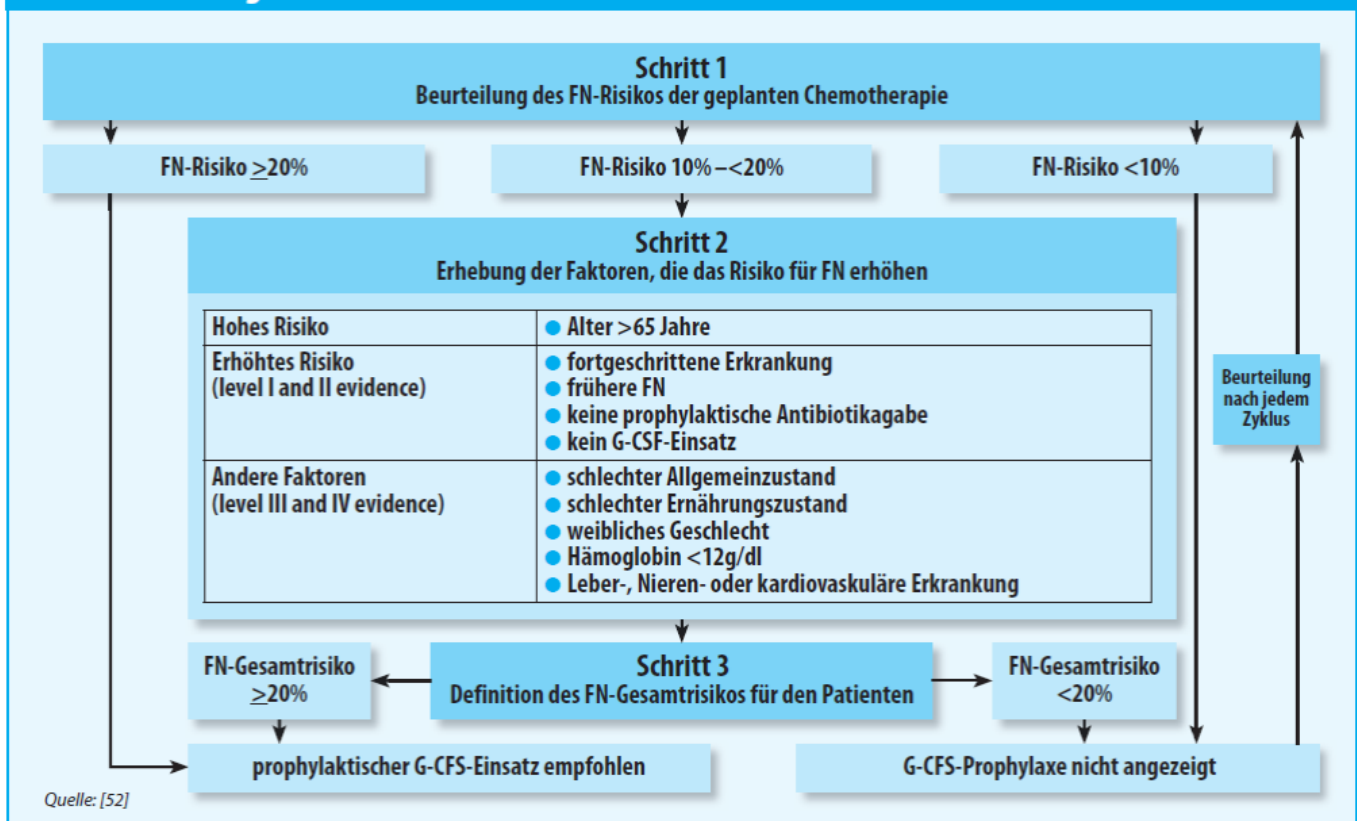
ASCO:20006 <http://jop.ascopubs.org/content/2/4/196.full.pdf+html>

ASCO <http://jco.ascopubs.org/content/24/19/3187.full.pdf+html?sid=d3c155a9-2fcc-4014-813c-3f2626cd911a>

EORTC: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116>

Algorithmus zur primären Prophylaxe mit G-CSF (Supplement Österr. Ärztezeitung 2012)

Abb. 3: EORTC-Algorithmus zur G-CSF-Gabe



II. Antimikrobielle Prophylaxe

Eine routinemäßige Prophylaxe mit Antibiotika und Antimykotika beim neutropenischen Patienten wird derzeit **nicht** empfohlen. Obwohl Daten die Effektivität der antimikrobiellen Prophylaxe hinsichtlich Reduktion der Infektionsrate belegen, konnte die Reduktion der Mortalität nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund und wegen der Angst der Resistenzentwicklung durch übermäßige Antibiotikaeinnahme resultieren die o.g. Empfehlungen.

In Österreich ist eine zunehmende Inzidenz des multiresistenten E. coli (im Jahr 2010 in Ö: 20.7%), der Klebsiella pneumoniae (18.4%) und des Pseudomonas aeruginosa (14.6%) zu beobachten. Eine Prophylaxe mit einem Fluorochinolon wäre in diesem Patienten nicht sinnvoll bzw. nicht wirksam.

Ila: Antimikrobielle Prophylaxe für Patienten unter laufender antitumoraler Therapie:

Der routinemäßige Einsatz einer antimikrobiellen Prophylaxe wird nur bei Patienten mit hohem Risiko für eine febrile Neutropenie (zu erwartende Neutropeniedauer > 7 Tage; andere Faktoren siehe Tabelle) empfohlen. Zur Prophylaxe gegen bakterielle Infektionen werden Fluorochinolone (Ciprofloxacin oder Levofloxacin, zweiteres bei Vorliegen einer Mukositis mit Viridans-Streptokokken) bzw. Trimethoprim-Sulfamethoxazole gegen Pneumocystis jirovecii Infektionen.

Zusätzlich zu den in den Guidelines genannten „high-risk“ Patienten wird an unserer Abteilung bei folgenden Erkrankungen/Therapien unserer Abteilung eine routinemäßige Prophylaxe empfohlen:

- Induktionschemotherapie mit **DCF** (Doce/Cis/5-FU) bei Patienten mit HNO-Tumoren
- Zusätzlich noch G-CSF bei folgenden Sarkomschemata
 - Epirubicin/Ifosfamid**
EURAMOS (nicht im Rahmen der MTX Gabe (also nur bei AP, AI, PI). Bei Gem/Doce Neulasta nur am Tag 9)
 - EUROBOSS** (nicht im Rahmen der MTX Gabe (also nur bei AP, AI, PI). Bei Gem/Doce Neulasta nur am Tag 9)
 - Gemcitabine/Docetaxel**
„High-Dose“ **Ifosfamid**, sprich bei einer Ifosfamid Dosis von größer gleich 7.5g/m²/Zyklus ICE (=wie Lymphom-ICE)
 - IFADIC**
 - IVA**
 - IVADo**
 - VAI**
 - VAC**
 - VDC/IE** „dose dense“**VIDE**
- **bei Mammakarzinom**
EpiTax
- Darüber hinaus zusätzlich Ciproprophylaxe (Tag 5-10) bei
 - HD-IFO**
 - ICE**
 - IVADo**
 - VDC/IE**
 - VIDE**

Empfehlungen für Antibiotika-Prophylaxe (Quelle: Ann Hematol 2013; Neumann S et al)

| Empfehlungen | Evidenzlevel |
|--|----------------------------|
| Antibiotikaprophylaxe ist indiziert bei: niedrigem Risiko für Fieber und Infektion niedrigem Risiko für Mortalität hohem Risiko für Fieber und Infektion hohem Risiko für Mortalität | B-I C-II A-I B-II |
| Fluorochinolon bevorzugt gegenüber TMP/SMX | A-II |
| Ciprofloxacin 2x500mg oder Levofloxacin 1x500mg | A-II |
| zusätzliche Gabe eines gram-positiven Antibiotikums | E-II |
| Start der Prophylaxe bei Neutropenie-Beginn in “low-risk” Patienten | B-III |
| Start der Prophylaxe bei Beginn der Chemotherapie in “high-risk” Patienten | B-III |
| Beenden der Prophylaxe bei Start einer empirischen Antibiotikatherapie oder Ende der Neutropenie | B-III |
| empirische Therapie mit Fluorochinolon wenn diese als Prophylaxe gegeben wurden | E-III |

Empfehlungen für Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe (Quelle: Ann Hematol 2013; Neumann S et al)

| Infektionsrisiko | Erkrankung/Therapie | Evidenzlevel |
|--|--|---------------------|
| Starke Evidenz für erhöhtes Risiko <ul style="list-style-type: none">• ALL• prolongierter CD4 Abfall <200/μl• Langzeit-Steroidgabe | TMP/SMX für die Dauer der Therapie oder bis CD4>200/ μ l | A-I |
| Risikostatus nicht völlig konklusiv bei: <ul style="list-style-type: none">• R-CHOP, BEACOPPesc• prolongierte Neutropenie• AML• High-dose Cytarabin | TMP/SMX für die Dauer der Therapie | C-III |
| Prophylaxe erwägen, wenn Hersteller des Medikamentes dies empfiehlt z.B. Temozolamid+ Radiotherapie | | |

Ib: Antimikrobielle Prophylaxe für afebrile neutropenische Patienten:

- Bei Patienten mit ausgeprägter (ANC < 0,1 G/l) und lang dauernder Neutropenie (z.B. nach Induktionstherapie) bzw. Chemotherapie-Protokollen mit hoher Mucositisrate (HD-MTX, etc.) sollte eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden mit Chinolon (Ciproxin, Tavanic) oder Trimethoprim po.
- Bei AML-Induktionstherapien und anderen Protokollen mit Neutropeniedauern von >2 Wochen zusätzlich Pilzprophylaxe mit Fluconazol od. Itraconazol od. Posaconazol po.

III. Antimykotische Prophylaxe

Eine antimykotische Prophylaxe ist ausschließlich bei Patienten mit hohem Risiko für invasive Pilzinfektionen bzw. einer zu erwartende Neutropeniedauer von >7 Tagen empfohlen.

Dazu zählen Patienten mit:

- Akuter Leukämie und intensiver Chemotherapie
- Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation
- Steroid-Dauermedikation (z.B. bei ZNS-Befall)
- Induktionschemotherapie mit DCF bei Patienten mit HNO-Tumoren (wird nur in Ö empfohlen)

Als antimykotische Prophylaxe werden Posaconazol (höhere Wirksamkeit gegen Aspergillus), Itraconazol oder Fluconazol empfohlen.

IV. Vorgehen bei chronischer Hepatitis B

Das routinemäßige HBV-Screening wird von der ÖGGH und den deutschen Leitlinien empfohlen, nicht jedoch von der ASCO.

Links:

ASCO: <http://jco.ascopubs.org/content/28/19/3199.full.pdf+html>

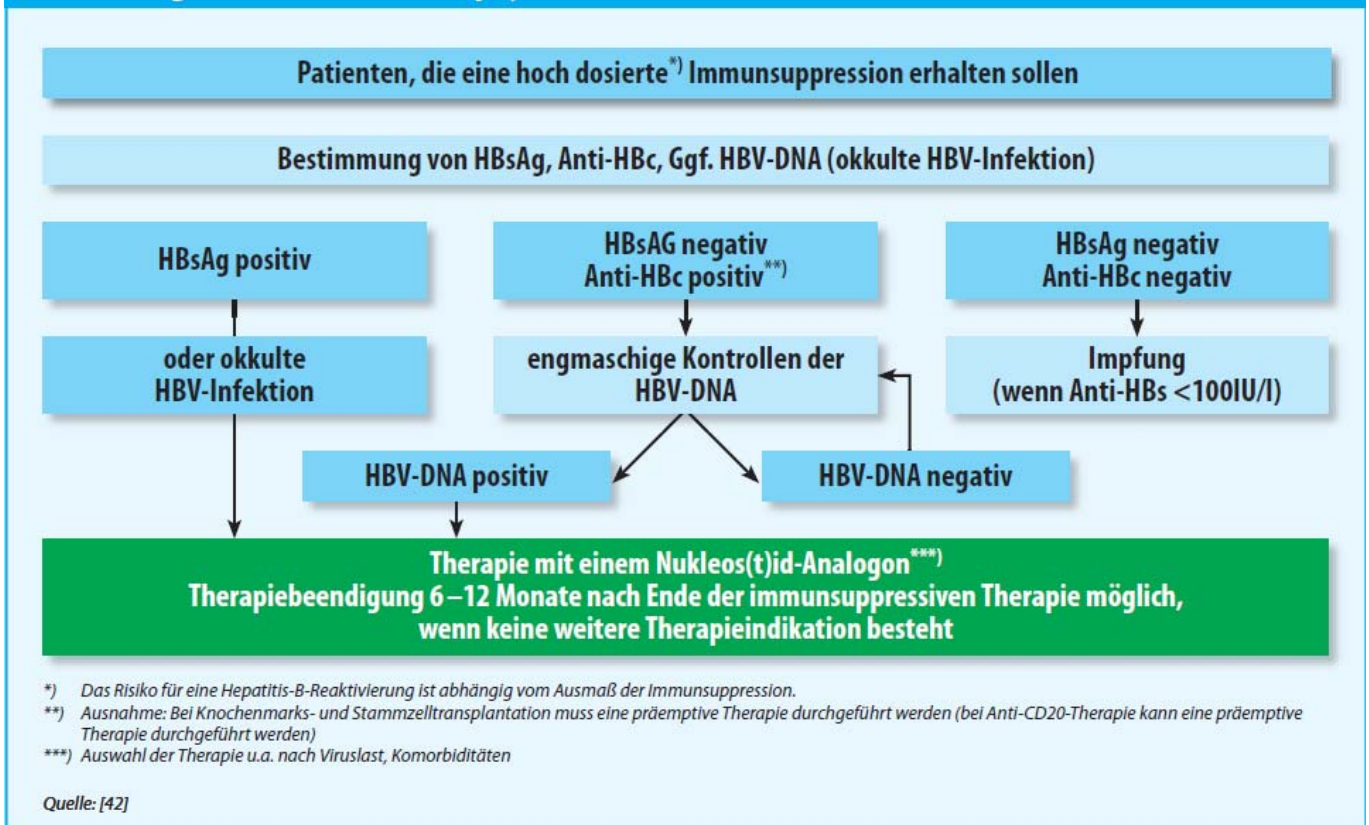
<http://jco.ascopubs.org/content/30/26/3155.full>

DGGHO: http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Hepatitis_B_2011.pdf (siehe S. 878)

ÖGGH: <http://www.springermedizin.at/img/db/docs/18690.pdf> (siehe S. 3)

Algorithmus zur Screening von und Prophylaxe gegen HBV (Supplement Österr. Ärztezeitung 2012)

Abb. 2: Vorgehen bei der HBV-Prophylaxe



IV. IMPFEMPFEHLUNGEN FÜR PATIENTEN MIT ANTITUMORALER THERAPIE

Patienten mit erhöhtem Neutropenie-Risiko sollten gegen Meningokokken, Pneumokokken und jährlich gegen Influenza geimpft werden.

Link :

http://www.oeginfekt.at/download/es-impfungen_bei_immunsuppression.pdf

NEUTROPENISCHE INFEKTION :

I. Definition der neutropenischen Infektion:

neutrophile Granulozyten < 0,5 G/l oder < 1,0 G/l mit erwartetem Abfall auf < 0,5 G/l

und

axilläre Temperatur einmalig > 38,0°C (bzw. über 37,5°C bei entsprechender Dynamik, Allgemeinzustand, gleichzeitigem CRP-Anstieg)

und

kein sicherer Anhalt für eine nicht-infektiöse Genese des Fiebers (Blutprodukte, Zytokine, andere Medikamente)

II. Initialdiagnostik

Bei Zeichen einer neutropenischen Infektion **muss nachweislich** folgendes Programm durchgeführt und dokumentiert werden:

- Ausführlicher Status und Beurteilung der Vitalparameter des Patienten (Blutdruck, Herzfrequenz, Neurologie (Vigilanz), orale Inspektion, Auskultation von Lunge, Herz, und Abdomen; Palpation von Leber, Milz, Abdomen; rektale Untersuchung, etc.)
- Abnahme von Blutkulturen
- Serumchemie, Gerinnung, Blutbild, Lactat (Laktat würde ich für Normalstationpatienten nicht abnehmen)
- Hydrierung (1000 ml R/L)
- iv. Antibiotika (siehe unten)
- Cor / Pulmo Röntgen

III. Therapie

Gemäß den Empfehlungen der ASCO kann die Behandlung eines Patienten mit neutropenischem Fieber ambulant erfolgen wenn folgenden Kriterien zutreffen:

- MASCC-Score ≥ 21 (siehe Tabelle)

| Symptome | Punkte |
|---|--------|
| keine oder geringe Infektzeichen | 5 |
| keine Hypotension (systolischer RR>90mmHg) | 5 |
| keine COPD | 4 |
| solider Tumor oder hämatologische Neoplasie ohne vorangegangene Pilzinfektion | 4 |
| keine Dehydrierung des Patienten | 3 |
| mäßige Infektzeichen | 3 |
| ambulanter Patient | 3 |
| Alter < 60 Jahre | 2 |

- alle der u.g. Punkte
 - Neutropeniedauer (< 0,5 G/l) von maximal 5 Tagen zu erwarten
 - kein Hinweis auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie oder Venenkatheterinfektion
 - keine Zeichen von Sepsis oder Schock
 - keine ausgeprägten abdominellen Beschwerden (+/- Diarrhoe)
 - keine intravenöse Supportivtherapie erforderlich, keine Dehydratation
 - keine Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z.B. entgleister Diabetes mellitus oder Hyperkalzämie)
 - orale Antibiotika möglich
 - keine Chinolonprophylaxe oder –therapie innerhalb der letzten 7 Tage
 - ambulante Behandlung möglich (medizinische Betreuung sichergestellt, Telefon verfügbar)
 - Patient bewusstseinsklar, kennt und versteht die Risiken

Links:

ASCO <http://jco.ascopubs.org/content/31/9/1128.full.pdf+html>

<http://jco.ascopubs.org/content/31/6/794.full.pdf+html?sid=5f06fb45-70f0-4555-b8d7-029143ef515b>

IIIa. Initialtherapie bei Niedrigrisikopatienten (ANC < 0,5 G/l für < 5 Tage)

- Fieber unter bestehender Antibiotika-Prophylaxe mit Chinolon:
Augmentin® 2 x 1 g po. (bei Penizillinallergie Dalacin 3 x 600 mg po.)
- Pat. ohne Prophylaxe:
orales Chinolon (2 x 500 mg Ciproxin®, 1 x 500 mg Tavanic®,)

IIIb. Initialtherapie bei Hoch-und Standardrisikopatienten (ANC < 0,5 G/l für > 5 Tage)

- Piperacillin/Tazobactam (Tazonam®)
oder
- Cefepim (Maxipime®)
oder (bei Penicillin/Cephalosporinallergie)
- Aztreonam (Azactam®) + Vancomycin (oder Clindamycin)

wenn schlechter Allgemeinzustand, erwartete Aplasie >5d, kein promptes Abfiebern:
+ Aminoglycosid

wenn schwere Mucositis od. septischer Patient
+ Glycopeptid (Vancomycin, Teicoplanin)

Tag 3-4: kein Abfiebern, CRP steigt

UMSTELLUNG AUF:
Carbapenem (Meropenem)
+ Glycopeptid (Vancomycin, Teicoplanin) (bei Lungeninfiltrat statt Glykopeptid Linezolid)

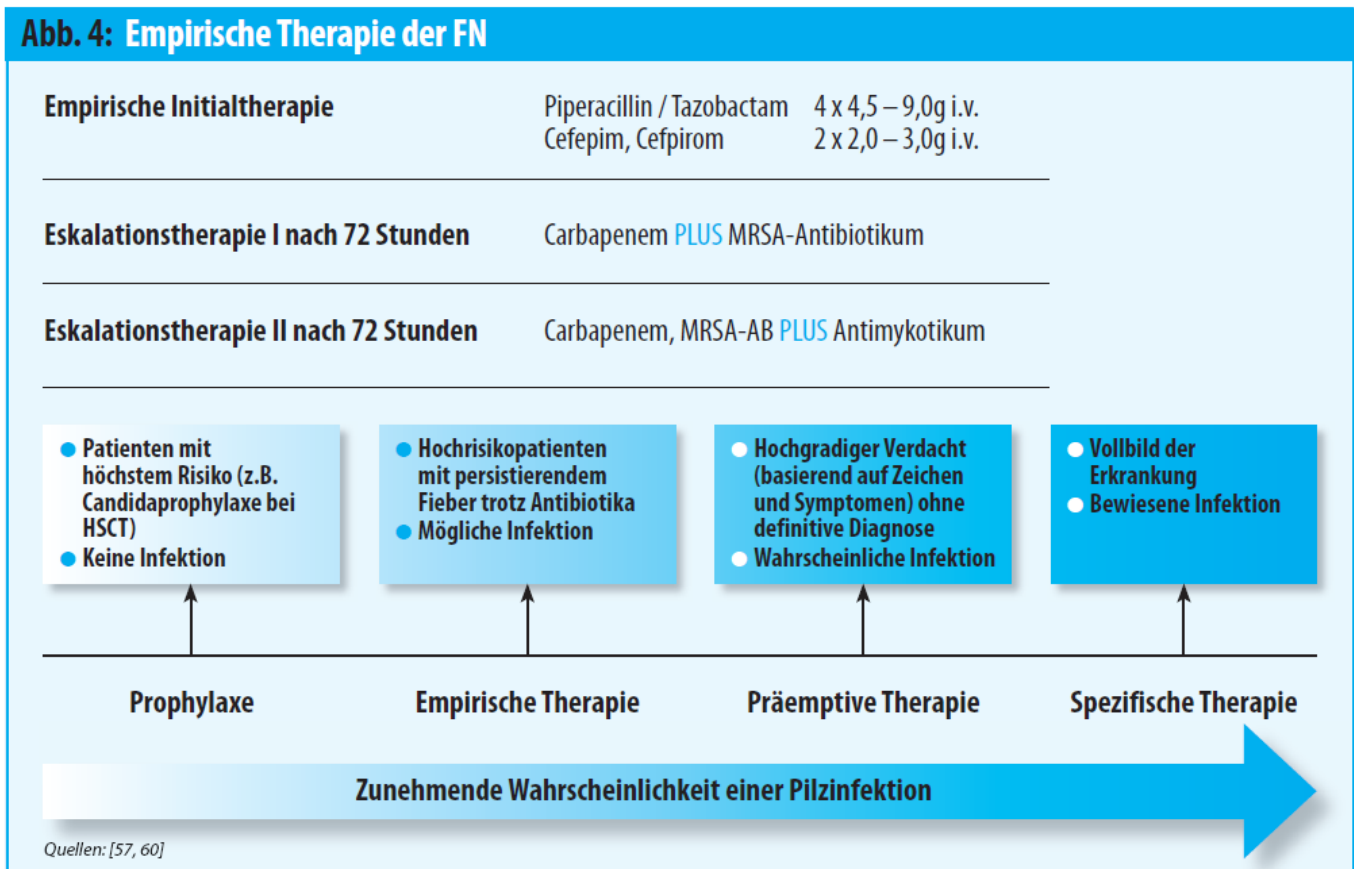
wenn erwartete Aplasie >5d oder bei neu aufgetretenen Lungeninfiltraten
+ Antimykotikum
(Voriconazol, Caspofungin, Posaconazol, Ampho B)

kein Abfiebern:

- extensive Focussuche
- CT Nasennebenhöhlen, Thorax, Abdomen
- Echokardiographie
- Bronchiallavage
- Kulturen (Bakterien+Pilze) aus Blut, Sekreten, möglichen „Foci“
- Serologien (Candida, Aspergillus Ag+Ak, andere Erreger,...)
- Augenhintergrund
- bei isoliertem Erreger und Antibiogramm entsprechende Modifikation der Antibiotika

Therapie der febrilen Neutropenie (*Supplement Österr. Ärztezeitung 2012*)

Abb. 4: Empirische Therapie der FN



Ergänzung zu oben stehender Tabelle: Cefpirom ist nicht mehr verfügbar

IV. Monitoring und Begleittherapie:

täglich (gegebenenfalls auch mehrmals täglich):

- Beurteilung der Vitalparameter des Patienten, Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Flüssigkeitshaushalt, Neurologie,
- Serumchemie: Elektrolyte, Nierenwerte, CRP, ev. Medikamentenspiegel, bei schwerer Sepsis: Lactat
- iv. Elektrolytlösung solange Fieber / eingeschränkte Nierenfunktion / Hypotonie
- bei persistierendem Fieber: nach 4-5 Tagen CT-Thorax überlegen
- Kulturen, etc. zur Erregeridentifizierung
- bei Pneumonie SO₂ Monitoring; ist eine O₂-Insufflation nötig sollte der Patient intermittierend eine CPAP (Helm) erhalten (1h CPAP, 2h Pause – ev. Schlafpause von zwischen 23:00 u. 7:00)
- bei incipienter Sepsis frühzeitig zentraler Venenzugang

V. Dauer der antimikrobiellen Therapie:

Nach Erfüllen der Kriterien für ein Ansprechen der infektiösen Komplikation auf die antimikrobielle Therapie (Abfiebern, fallendes CRP, Focus saniert):

wenn ANC > 0,5 G/l und CRP signifikant fallend, Allgemeinzustand des Pat. gut:

iv. Antibiotika absetzen

ANC < 0,5 G/l und AZ gut, CRP normal, kein Focus, keine pos. Kulturen

iv. Antibiotika absetzen und auf oral umstellen

ANC < 0,5 G/l und CRP noch erhöht, AZ nicht normal

iv. Antibiotika weiter bis ANC > 0,5 G/l und CRP normal

Bei Patienten mit

- Lungeninfiltraten, die nur auf Antimykotika angesprochen haben
- einer gesicherten Pilzinfektion
- Nachweis von *S. aureus* in der Blutkultur
- gesicherter *Pneumocystis-jirovecii* Pneumonie

ist eine länger dauernde, gegebenenfalls ambulant fortgeführte, gezielte antimikrobielle Therapie erforderlich.

VI. Medikamente und normale Tagesdosierungen für Erwachsene:

Breitspektrum-Antibiotika

Tazonam® (Piperacillin/Tazobactam): 3 – 4 x 4,5 g

Maxipime® (Cefepim): 2 x 2 g - 3x2 g (Enterokokkenlücke)

Fortum® (Ceftazidim): 3 x 2 g (hauptsächlich *Pseudomonas*-Wirkung – geringe bis keine Wirkung auf Gram-positive Erreger. Cave: starke ESBL-Induktion – dh. nur eingeschränkte Verwendung)

Optinem® (Meropenem): 3 x 1-2 g (Imipenem aufgrund neurologischer NW nur eingeschränkte Verwendung empfohlen)

Doribax® (Doripenem): 3 x 1 g (nur wenn Meropenem nicht indiziert).

Glykopeptide + ähnliches: nur grampositiv wirksam!

nur bei ausgeprägter Mukositis (WHO Grad 3 und 4), Katheter-assoziiertes Infektion oder schwere Infektionen mit *Streptococcus viridans*; bei Staphylokokken nur auf Stationen mit hoher MRSA Prävalenz.

Vancomycin®: 3 x 1 g (spiegelgesteuert, Talspiegel 15-20 µg/ml)

Targocid® (Teicoplanin): Beginn mit 1 g, dann spiegelgesteuert (Talsp.15-25 µg/ml)

Zyvoxid® (Linezolid): 2 x 600 mg iv oder po.

(bei resistenten Keimen, Weichteilinfektionen, Lungeninfektionen mit empfindlichen Keimen, ambulante orale Therapie)

Rokiprim®/Trimethoprim/Sufametrol: 3 x 0.16-0.32/0.8-1.6g

Aminoglykoside: (Talspiegel um <4µmol/l bei einmaliger Gabe pro Tag)

Gentamicin®: (Gentamicin) 1 x 3 - 5 mg/kg/d

Biklin® (Amicacin): 1 x 15 mg/kg/d

Antimykotika:

Vfend® (Voriconazol): Tag 1: 2 x 6 mg/kg KG (=2 x 400 mg) po.

Weiterführung mit 2 x 4 mg/kg KG bis Tag 8, dann 2 x 200 mg /d

Cancidas® (Caspofungin): Tag 1: 70 mg/d, dann 50 mg/d (bei > 80 kg: 70 mg/d).

Noxafil® (Posaconazol): 2 x 400 mg = 2 x 10 ml po.

konventionelles AmphoB 0,6 - 1 (-1,5) mg/kg KG Dauerinfusion

Ambisome® 3 mg/kg KG

6 LITERATUR, LINKS

- 1) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG—German Cancer Society) PEG-Empfehlungen: Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie 2004. Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2):S105–S117
- 2) Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2):S141–S148
- 3) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious
- 4) Diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. Europ.J.Cancer 45 (2009): 2462-2472.
- 5) http://www.oeginfekt.at/download/cs_febrile_neutropenie.pdf
- 6) http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v252.full

7 ÄNDERUNGEN

| Datum | Version | Änderung |
|------------|---------|----------------------------|
| 25.10.2013 | 01 | Erstellung, erste Freigabe |
| | | |