

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Bedeutung von Cangrelor bei
Patienten mit akutem Koronarsyndrom
im Kontext aktueller Leitlinien //
Role of Cangrelor for the treatment
of ACS patient in context of
current guidelines**

Geisler T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(5-6), 154-156

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Bedeutung von Cangrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Kontext aktueller Leitlinien

T. Geisler

Kurzfassung: Vor dem Hintergrund aktueller Studiendaten und Leitlinienempfehlungen gerät die frühzeitige Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Hemmern zunehmend in den Hintergrund. Dennoch gibt es Hochrisiko-Patienten wie Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und hohem thrombotischen Risiko, Patienten im kardiogenen Schock und PCI oder Nicht-ST-Hebungs-ACS-Patienten mit komplexen Koronarsituationen, bei denen eine schnelle und wirksame periinterventionelle Plättchenfunktionshemmung anzustreben ist.

Aufgrund einer häufigen Überlappung eines hohen thrombotischen und Blutungsrisikos bei diesen Patienten erlaubt der Einsatz von Cangrelor das Erreichen einer effektiven Plättchenhemmung bei gleichzeitig guter Steuerbarkeit in diesen klinischen Situationen. Weitere Studien zur Beurteilung von Wirksamkeit und

Sicherheit bei nicht-vorbehandelten Patienten mit akuten Koronarsyndromen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit potenten oralen P2Y₁₂-Hemmern sind wünschenswert.

Schlüsselwörter: Thromboserisiko, Plättchenhemmung, Cangrelor

Abstract: Role of Cangrelor for the treatment of ACS patient in context of current guidelines. The benefit of pre-treatment with oral P2Y₁₂ inhibitors is doubted by recent clinical trials and not recommended as routine strategy by current guidelines. Nevertheless, there are high risk patients, i.e. patients with ST elevation (STE) myocardial infarction and high thrombotic risk, patients in cardiogenic shock undergoing

PCI and patients with Non-STE-ACS with complex coronary situations, in whom a timely and effective periprocedural platelet inhibition is required.

In addition, due to an overlap of thrombotic and bleeding risk in some of these patients, controllable platelet inhibition is desirable. Cangrelor, an intravenous compound with short-half life and short onset of action, offers a potential benefit in these clinical scenarios. Ongoing and future clinical trials are necessary to further document the efficacy and safety of cangrelor compared to treatment with potent P2Y₁₂ inhibitors in non-pretreated ACS patients. **J Kardiol 2021; 28 (5-6): 154-6.**

Key words: thrombotic risk, platelet inhibition, cangrelor

■ Einleitung

Die aktuellen Leitlinien für das akute Koronarsyndrom (ACS) ohne Nicht-ST-Hebungsinfarkt betonen noch einmal, dass eine Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Hemmer nicht routinemäßig erfolgen sollte, wenn eine kurzfristige invasive Behandlung des Patienten geplant ist (Empfehlungsgrad III, Level of Evidence [1]. In diese Empfehlung sind neuere Studien eingegangen. Die ACCOAST-Studie hatte bereits gezeigt, dass bei ACS-Patienten ohne ST-Hebung die Vorbehandlung mittels 30 mg Prasugrel + weiteren 30 mg zum Zeitpunkt der Herzkatheterbehandlung gegenüber der vollen Dosis keine Vorteile brachte – insbesondere bei Patienten, die tatsächlich eine interventionelle Therapie erhielten [2, 3]. Auch für Ticagrelor zeigte sich zuletzt in der ISAR-REACT-5-Studie kein Vorteil, wenn Patienten es vor der Herzkatheteruntersuchung erhielten, im Vergleich zur Prasugrel-Gabe zum Zeitpunkt der Katheterbehandlung [4]. Allein für ACS-Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko, bei denen aus welchen Gründen auch immer keine frühe invasive Strategie (d. h. innerhalb der ersten 24h) geplant ist, kann eine Vorbehandlung erwogen werden. Die Evidenz für dieses Vorgehen hierfür ist allerdings gering (Empfehlungsgrad IIB, LOE C).

Nichtdestotrotz ist eine effektive Plättchenhemmung während des interventionellen Eingriffs wünschenswert. Das Problem von langwirksamen oralen P2Y₁₂-Hemmern liegt in wenig steuerbaren periinterventionellen Blutungsereignissen bzw. in nicht erwünschten andauernden plättcheninhibierenden Effekten, wenn der Koronarbefund nicht die Ursache für den Thoraxschmerz ist, wenn die Indikation für eine zeitnahe ope-

rativ Therapie (Bypass, Aorten-/Klappeneingriffen) besteht oder das Blutungsrisiko aus anderen Gründen erhöht ist.

■ Cangrelor

Cangrelor ist ein reversibler, intravenös verabreichter P2Y₁₂-Rezeptorantagonist, der vor dem Hintergrund dieser Empfehlungen gewisse Vorteile verspricht. Die Pharmakodynamik zeichnet sich durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt (ca. 2 min) und eine kurze Halbwertszeit (3–6 min) bezogen auf die Thrombozytenfunktionshemmung aus. Eine maximale Hemmung der Thrombozytenfunktion < 90 % tritt bereits innerhalb der ersten 30 Minuten nach Bolus mit anschließender Infusionsgabe auf (30 µg/kg Bolus + 4 µg/kg pro Minute Infusion für 2–4 Stunden) [5]. Nach Beendigung der Infusionstherapie sollte ein möglichst lückenloser Übergang in die orale P2Y₁₂-Hemmung erfolgen. Dies gelingt laut Fachinformation aufgrund möglicher kompetitiver Interaktionen am P2Y₁₂-Rezeptor durch Gabe einer Aufsättigungsdosis von Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden. Neuere pharmakodynamische Studien zeigen jedoch, dass eine Gabe von Ticagrelor oder Prasugrel zum Zeitpunkt des Infusionsstarts von Cangrelor ohne wesentliche Lücke einer Thrombozytenfunktionshemmung einhergeht [6, 7].

In klinischen Studien ist Cangrelor bei Patienten, die eine interventionelle Therapie erhielten, hauptsächlich bei P2Y₁₂-Inhibitor-naiven Patienten, d. h., die bisher keine oralen P2Y₁₂-Hemmer erhalten hatten, untersucht und gegen Clopidogrel verglichen worden. Hier zeigten sich Vorteile auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Todesfälle, Myokardinfarkte, Ischämie-getriebene Revaskularisationen oder Stentthrombosen) innerhalb der ersten 48h, ohne dass das Risiko für relevante Blutungen erhöht war [8].

Eingelangt und angenommen am 14. Dezember 2020
Aus dem Universitätsklinikum Tübingen

Korrespondenzadresse: Apl. Prof. Dr. Tobias Geisler, Medizinischen Klinik, Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Tübingen, D-72076 Tübingen, Offried-Müller-Straße 10;
E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Bisher gibt es keine Vergleichsstudien mit potenteren oralen P2Y₁₂-Hemmern bezogen auf klinische Endpunkte. In pharmakodynamischen Studien konnte gezeigt werden, dass Cangrelor einen wesentlich schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Plättchenhemmung im Vergleich zur alleinigen oralen Gabe von Prasugrel oder Ticagrelor hat [9–11]. Dies ist auch dann der Fall, wenn Prasugrel oder Ticagrelor in zermürserter Form („crushed“) verabreicht werden [10].

Einsatzbereiche von Cangrelor

Das macht die Substanz interessant für den Einsatz im kardiogenen Schock. Hier haben grundsätzlich alle oral verabreichten Substanzen und insbesondere die oralen Plättchenhemmer einen verzögerten Wirkungseintritt bedingt durch die langsamere Absorption und Metabolisierung. Auch die Morphingabe spielt eine Rolle bei der Verstoffwechslung von oralen Plättchenhemmern [12, 13].

Der klinische Einsatz in der Realität findet derzeit hauptsächlich bei Patienten mit Myokardinfarkt, insbesondere STEMI und kardiogenem Schock, statt [14, 15]. Daher sind weitere Daten, die den naheliegenden Nutzen von Cangrelor in diesem Kollektiv untermauern, wünschenswert. In einer kleineren, für klinische Ereignisse nicht gewerteten, pharmakodynamischen Studie ließ sich ein stärkerer plättchenhemmender Effekt im Vergleich zur alleinigen oralen Therapie ohne eine vermehrte Blutungsinzidenz bei Patienten mit kardiogenem Schock beobachten [16]. In einem gematchten Vergleich zweier internationaler Schock-Kohorten zeigte sich eine tendenziell geringere Mortalität und ein verbesserter Koronarfluss nach Ende der Interventionen unter der Behandlung mit Cangrelor im Vergleich zur reinen Behandlung mit oralen P2Y₁₂-Hemmern [17]. Eine multizentrische randomisierte Studie untersucht derzeit den Einfluss von Cangrelor + Ticagrelor in der Anschlussbehandlung gegenüber der alleinigen Ticagrelor-Gabe in zermürserter Form bei Patienten mit kardiogenem Schock mit dem kombinierten primären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nach 30 Tagen (DAPT-SHOCK-Studie registriert unter clinicaltrials.gov NCT03551964).

Ein weiterer Einsatzbereich für Cangrelor sind Koronarinterventionen bei komplexem Koronarbefund (Hauptstammstenosen, Bifurkationsstenosen, schwer verkalkte Läsionen), die eine effektive periinterventionelle Plättchenhemmung erfordern. Hier erreicht man insbesondere vor dem Hintergrund der nun zurückhaltenen Leitlinienempfehlungen bzgl. der Vorbehandlung mit oralen Substanzen keinen ausreichenden plättchenhemmenden Effekt, selbst wenn der P2Y₁₂-Hemmer mit einer entsprechenden Aufsättigungsdosis zu Beginn der Intervention auf dem Kathetertisch verabreicht wird. In einer *Post-hoc*-Analyse der CHAMPION-PHOENIX-Studie war Cangrelor gerade bei Patienten mit komplexen Koronarinterventionen gegenüber dem P2Y₁₂-Hemmer Clopidogrel vorteilhaft, insbesondere was die Vermeidung von intraprozeduralen Ereignissen angeht [18].

Auch Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren haben gegenüber den oralen Substanzen den Vorteil eines schnelleren Wirkungseintrittes. Derzeit sind noch Tirofiban und Eptifibatid für den klinischen Einsatz in der Infarktbehandlung verfügbar. Insbesondere Tirofiban zeigte eine noch stärkere Hemmung der

Thrombozytenfunktion im Vergleich zu Cangrelor [10]. Der routinemäßige Einsatz von Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren wird in den aktuellen Empfehlungen allerdings sowohl für den ST-Hebungs- als auch für den Nicht-ST-Hebungsinfarkt hauptsächlich aufgrund des Blutungsrisikos nicht mehr empfohlen und sollte nur noch in sogenannten Bail-out-Situationen bei angiographisch nachweisbarer hoher Thrombuslast und schlechten koronaren Flussbedingungen eingesetzt werden [1, 19, 20]. Abgesehen davon, dass sich der Wirkmechanismus zwischen den beiden Substanzklassen grundlegend unterscheidet, gibt es keine Daten aus direkten Vergleichen beider intravenöser Strategien. Im CHAMPION-Studienprogramm zeigte sich ein Vorteil auf die Senkung von kurzfristigen ischämischen Ereignissen unabhängig davon, ob Patienten mit Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren behandelt wurden. Auf der anderen Seite war das Blutungsrisiko unter den Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren wesentlich erhöht [21]. Ein weiterer Aspekt sind zwar seltene, aber klinisch relevante Fälle von Thrombozytopenien, die unter der Behandlung mit Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren im Vergleich zu einer Behandlung mit Cangrelor deutlich häufiger auftraten [22].

Der Einsatz von Cangrelor ist bei Patienten mit stattgehabten Blutungen bzw. erhöhtem Blutungsrisiko grundsätzlich aufgrund des Ausschlusses aus den klinischen Studien nicht empfohlen, ähnliches gilt jedoch auch für die oralen Plättchenhemmer. Dennoch gibt es klinische Situationen, in denen sowohl ein erhöhtes Risiko für erneute thrombotische Ereignisse als auch ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (Patienten mit postoperativen Myokardinfarkten, Patienten mit Infarkten und stattgehabten Blutungen, z. B. nach Sturz im Rahmen einer kardialen Synkope/Herzstillstand, Patienten mit großlumigen Gefäßzugängen unter mechanischer Unterstützung).

In den klinischen Studien war Cangrelor trotz seines stärkeren plättchenhemmenden Effekts nicht mit einer höheren Rate an schweren Blutungsereignissen verbunden, lediglich Blutungen mit geringem Schweregrad waren unter Cangrelor etwas häufiger im Vergleich zur Kontrolltherapie [8]. Auch bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre), die in der Regel ein höheres Blutungsrisiko aufweisen, zeigte Cangrelor ein ähnlich gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Vergleich zur jüngeren Patienten [23]. Es gibt erste publizierte klinische Fälle, die Patienten mit transient erhöhtem Blutungsrisiko über eine längere Zeit auch mit einer reduzierteren Dosis Cangrelor behandelt haben [16, 24]. Diese reduzierte Dosis (0,75 µg/kg pro Minute) stammt aus einer Studie zum Einsatz von Cangrelor als Überbrückung („bridging“) der antithrombozytären Therapie bei Patienten, bei denen eine operative Bypassversorgung geplant war [25]. Diese Anwendung entspricht einem Off-label-Einsatz, offenbart aber auch die Optionen, durch die gute Steuerbarkeit und das günstige Dosis-Wirkungs-Verhältnis in besonderen klinischen Hoch-Risiko-Situationen, die kritische Phase zu überbrücken.

■ Interessenkonflikt

Honoraria erhalten von Astra Zeneca, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Ferrer/Chiesi, Forschungsunterstützung erhalten von Bayer, Daiichi Sankyo und BMS/Pfizer.

Literatur:

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42:1289–367
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999–1010.
- Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, et al. Effect of Prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI. *JACC* 2014; 64: 2563–71.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
- Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 27–35.
- Schneider DJ. Transition strategies from cangrelor to oral platelet P2Y₁₂ receptor antagonists. *Coron Artery Dis* 2016; 27: 65–9.
- Hochholzer W, Kleiner P, Younas I, et al. Randomized comparison of oral P2Y₁₂-receptor inhibitor loading strategies for transitioning from cangrelor. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017; 10: 121–9.
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382: 1981–92.
- Droppa M, Spahn P, Takhgiriev K, et al. Periprocedural platelet inhibition with cangrelor in P2Y₁₂-inhibitor naïve patients with acute coronary syndromes – A matched-control pharmacodynamic comparison in real-world patients. *Int J Cardiol* 2016; 223: 848–851.
- Gargiulo G, Esposito G, Avvedimento M, et al. Cangrelor, Tirofiban, and chewed or standard Prasugrel regimens in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Primary results of the FABOLUS-FASTER Trial. *Circulation* 2020; 142: 441–54.
- Alexopoulos D, Pappas C, Sfantou D, et al. Cangrelor in Ticagrelor-loaded STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1750–1.
- Gorog DA, Price S, Sibbing D, et al. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock or out-of-hospital cardiac arrest: a joint position paper from the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis, in association with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 125–40.
- Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 8: e001593.
- Vaduganathan M, Qamar A, Singh A, et al. Cangrelor use since FDA approval: A single-center, real-world experience at a tertiary care hospital. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 463–4.
- Grimfjård P, Lagerqvist B, Erlinge D, et al. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2019; 5: 151–7.
- Prüller F, Bis L, Milke O, et al. Cangrelor induces more potent platelet inhibition without increasing bleeding in resuscitated patients. *J Clin Med* 2018 7: 442.
- Droppa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y₁₂ inhibition from the IABP-SHOCK II trial. *Resuscitation* 2019; 37: 205–12.
- Stone GW, Généreux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on periprocedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 4112–21.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor with and without Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 176–85.
- Groves EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. Incidence, predictors, and outcomes of acquired thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention: A pooled, patient-level analysis of the CHAMPION Trials (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition). *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005635.
- Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al. Cangrelor in older patients undergoing percutaneous coronary intervention: Findings from CHAMPION PHOENIX. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: pii: e005257.
- Vaduganathan M, Qamar A, Badreldin HA, et al (2017) Cangrelor Use in Cardiogenic Shock: A Single-Center Real-World Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1712–4.
- Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 265–74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)