

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Risedronat: Eine aktuelle
Übersicht der Datenlage zur
Wirkungsweise und Effizienz der
Frakturabsenkung bei Osteoporose**

Bröll H, Dobnig H, Huber JC

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (4), 61-64

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



RISEDRONAT: EINE AKTUELLE ÜBERSICHT DER DATENLAGE ZUR WIRKUNGSWEISE UND EFFIZIENZ DER FRAKTUR-ABSENKUNG BEI OSTEOPOROSE

AKTUELLES

Die 2001 aktualisierte Definition der Osteoporose: „Eine Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenfestigkeit charakterisiert ist und Personen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponiert“ [1] weist auf eine neue Erkenntnis-Dimension der letzten Jahre hin, wonach osteoporotische Frakturen auf Veränderungen sowohl der Knochenmasse als auch der Knochenstruktur basieren [2]. Dabei stellt das Auftreten der ersten Wirbelkörperfraktur einen dramatischen Wendepunkt in der weiteren Osteoporoseentwicklung dar. Nach einem solchen Ereignis steigt das zukünftige Frakturrisiko drastisch an, denn 20 % dieser Patienten erleiden innerhalb des nächsten Jahres bereits eine weitere Wirbelkörperfraktur [3].

Die neuen Erkenntnisse verändern die bisherige Sichtweise der Osteoporose und deren Therapie: Gefordert werden muß nicht nur ein Umdenken bei den behandelnden Ärzten, sondern es müssen Medikamente eingesetzt werden, die sowohl eine Langzeitwirksamkeit besitzen als auch gleichzeitig den Nachweis einer raschen Fraktursenkung erbringen. Je früher dieser Effekt nachweisbar ist, desto rascher wird auch die Hochrisiko-Patientin vor weiteren Frakturergebnissen geschützt und die individuell mitunter deutlich beschleunigte Frakturkaskade unterbrochen. Bisphosphonate mit raschem Wirkungseintritt wie Risedronat sind deshalb aus dem heutigen Management der Osteoporose nicht mehr wegzudenken.

KEINE LINEARE BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM ANSTIEG DER KNOCHENDICHTE UND DER SENKUNG DES FRAKTURRISIKOS

Die derzeit bevorzugten und wirksamen Medikamente bewirken einen Anstieg der Knochendichte und eine Reduktion des Frakturrisikos. Der erzielte Zuwachs an Knochendichte steht allerdings nicht in einer linearen Beziehung zur entsprechenden Senkung des Frakturrisikos. So ging der unter einer 3jährigen Alendronat-Behandlung erzielte höchste BMD-Zuwachs von 9 % (vs. Baseline) mit einer vertebrealen Frakturrisikoreduktion von 48 % einher [4]. Der unter einer 3jährigen Risedronat-Behandlung erzielte höchste BMD-Zuwachs betrug 6 % (vs. Baseline), die entsprechende Reduktion des Frakturrisikos betrug 49 % [5]. Auch für die osteoanabole Substanz Parathormon (PTH) gibt es keine lineare Beziehung zwischen BMD-Zunahme und Frakturrisikoreduktion, wie kürzlich veröffentlichte Studienergebnisse zeigen [6]. Bei einem BMD-Zuwachs von 9,7 % (vs. Baseline) nach 19 Monaten täglicher Applikation von 20 µg rhPTH (1–34) wurde eine 65 %ige Senkung des WK-Frakturrisikos erzielt, die in der höher dosierten PTH-Gruppe (40 µg) trotz höheren BMD-Zuwachses gleich hoch ausfiel. Knochendichtevergleiche zwischen antiresorptiven und anabolen Substanzen können aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkungsmechanismus nicht angestellt werden. Hier müssen sich die Vergleiche an den Frakturaten messen.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß der Anstieg der Knochendichte unter Therapie nicht alleine die beobachtete Frakturrisikoreduktion zu erklären vermag. Andere Faktoren, wie die Effekte auf Knochenumsatz, -architektur, -größe, -kraft und -qualität sind ebenso wichtig,

wobei die Suppression des Knochenumsatzes (bone turnover) eine Schlüsselstelle einnimmt.

UNTERSCHIEDLICHE RATE DER HEMMUNG DES KNOCHENUMBAUES

Auf dem National Osteoporosis Foundation Meeting in Hawaii 2002 wurden Daten aus den Placebogruppen der Risedronat-Studien vorgestellt, die zeigen, daß Patienten mit erhöhter Knochenumbaurate (high turnover) ein signifikant höheres Wirbelkörperfraktur-Risiko aufweisen als Patienten mit niedrigem Knochenumbau [7]. „High turnover“ ist postmenopausal identisch mit „fast bone loss“.

Diese Daten könnten zur Hypothese verleiten, daß eine starke Abnahme der Knochenresorptionsmarker gleichzeitig Gewähr ist für den frühzeitigen Rückgang des Risikos für Wirbelkörperfrakturen unter antiresorptiver Therapie. Die Hypothese wurde im Rahmen der VERT-Studie durch direkte Messung des Knochenresorptionsmarkers N-Telopeptid vom Typ-I-Kollagen (NTx) überprüft [8]. Aber auch diese Daten zeigen keine lineare Beziehung zwischen dem Ausmaß der NTx-Reduktion und dem Ausmaß der Frakturrisikoreduktion. Sie weisen vielmehr darauf hin, daß bei der Suppression des Knochenumbaus eine Schwelle (threshold) existiert, über die hinaus sich keine weitere Frakturprotektion erzielen läßt. Ein Rückgang des NTx-Wertes um mehr als 40–50 % des Ausgangswertes zeigte keine weitere nutzbringende Wirkung auf das Frakturrisiko, d. h. eine starke Hemmung des Knochenumbaus bringt möglicherweise sogar einen Nachteil, da schadhafte Knochenareale u. U. nicht entsprechend umgebaut, d. h. abgebaut werden können.

¹ Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien und 2. Med. Abt. mit Rheumatologie und Osteologie sowie Akutgeriatrie;

² Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien, Klin. Abt. für Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung;

³ Karl-Franzens-Universität Graz, Medizinische Universitätsklinik, Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin

RASCHE WIRKSAMKEIT VON RISEDRONAT KANN DURCH DEN EFFEKT AUF DIE MIKRO-ARCHITEKTUR ERKLÄRT WERDEN

Die Osteoporosis Consensus Group of Health hat 2001 für die Definition der Osteoporose mit der „Knochenfestigkeit“ einen übergeordneten Begriff geprägt, der sich in die Aspekte „Quantität“ und „Qualität“ unterteilen läßt [1, 2] (Tabelle 1). Ein wichtiger Parameter der Knochenqualität ist die Knochenmikroarchitektur. Der Einsatz neuester 3D-Mikro-CT-Untersuchungen erlaubt Einblicke in die Mikroarchitektur des gesunden und osteoporotischen Knochens [9]. Diese Technik macht zum ersten Mal deutlich, weshalb ab einem bestimmten Zeitpunkt die Osteoporose klinisch einen rasanten Verlauf nehmen kann.

Mit Hilfe der 3D-Mikro-CT-Darstellung lassen sich die Effekte einer Behandlung auf die Mikroarchitektur nicht nur bildlich darstellen, sondern zusätzlich die stabilitätsbestimmenden Parameter quantifizieren. Zunächst konnte an ovariectomierten Mini-Pigs (einem Modell für die postmenopausale Osteoporose) gezeigt werden, daß unter Risedronat die Parameter der Mikroarchitektur (Trabekeldicke und -anzahl, Trabekelvernetzung und 3D-Knochendichte) nach 18 Monaten unverändert, bzw. sogar höher lagen im Vergleich zu den Ausgangswerten, während es zu einer signifikanten Verminderung dieser Parameter in der Placebogruppe kam.

Tabelle 1: Komponenten der Knochenfestigkeit (nach [2])

Knochenquantität	Knochenqualität
Masse	Makroarchitektur
Knochendichte (BMD)	Mikroarchitektur: Konnektivität
Größe	Bone-Turnover: Resorption, Formation
	Materialeigenschaften: Mineralisation, Mikrofrakturen, Kollagen-Quervernetzung

Insbesondere beeindruckte der im Vergleich zu Placebo signifikante Erhalt der horizontalen Quervernetzungen (senkrecht zur lasttragenden Richtung), der für die Knochenfestigkeit ganz wesentlich ist [10, 11]. Mittlerweile gibt es auch schon Studien aus Beckenkambbiopsien bei postmenopausalen Frauen, aus deren Ergebnissen geschlossen werden kann, daß der Schutz der trabekulären Knochenstruktur ab Beginn der Risedronat-Gabe einsetzt, d. h. die schnelle Wirksamkeit damit erklärbar ist [12].

BEREITS NACH 6 MONATEN SIGNIFIKANTE REDUKTION KLINISCHER WIRBELKÖRPER-FRAKTUREN

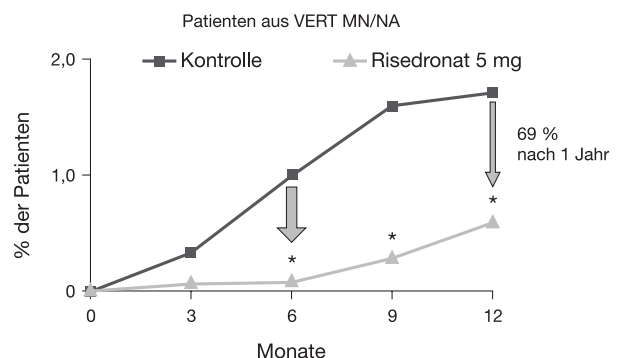
Daß die Wirksamkeit von Risedronat gut belegt ist, verdeutlichen die Ergebnisse der groß angelegten Phase III-Studienprogramme an mehreren tausend Patienten. Bereits nach einem Jahr Behandlung konnte das Risiko für morphometrisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen signifikant um bis zu 65 % gesenkt werden. Bei Hochrisiko-Patientinnen mit zwei oder

deutlich. Ähnliches gilt auch für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose bei Männern. Nach einem Jahr Behandlung mit 5 mg Risedronat täglich lag die Risikoreduktion für Wirbelkörperfrakturen bei signifikanten 70 %.

Die zwei großen Risedronat-Zulassungsstudien (VERT-NA und VERT-MN), in denen die Wirksamkeit auf Frakturen der primäre Endpunkt war, wurden von Watts et al. näher untersucht [13], um genauere Informationen über den Verlauf des ersten Behandlungsjahres zu erhalten. Alle Patienten erhielten entweder Placebo oder Risedronat (2,5 oder 5 mg täglich). Zusätzlich erfolgte eine Kalzium-Substitution in einer Dosis von 1000 mg/Tag sowie 500 IE Vitamin D bei niedrigen Ausgangswerten.

Die Analyse klinisch auffälliger Wirbelkörperfrakturen aus den beiden genannten VERT-Studien ergab, daß sich in der 5 mg/Tag Risedronat-Gruppe schon nach 3 Monaten eine Frakturverminderung andeutete, die bereits nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo eine statistische Signifikanz erreichte ($p < 0,01$) (Abb. 1). Innerhalb eines Jahres kam es zu einer statistisch signifikanten 69 %igen Reduktion des klinischen Wirbelkörperfrakturrisikos (gepoolte Daten, $p = 0,009$).

Abbildung 1: Risedronat: Schnelle Senkung klinischer Wirbelkörperfrakturen nach 6 Monaten (mod. nach [13])



UNEINGESCHRÄNKTE, LANG- ANHALTENDE SENKUNG DES FRAKTURRISIKOS JETZT ÜBER 7 JAHRE BESTÄTIGT

In der Extensions-Studie konnte bei postmenopausalen Frauen eine uneingeschränkte Wirksamkeit von Risedronat 5 mg/Tag über 5 Jahre belegt werden. In den Jahren 4 und 5 kam es unter Risedronat zu einer signifikanten Reduktion neuer vertebraler Frakturen um 50 %, während bei den Patientinnen der Placebogruppe die jährliche Frakturinzidenz von 8 % (nach 3 Jahren) auf über 12 % (nach 5 Jahren) zunahm. Die Nebenwirkungen unter Risedronat nach 5 Jahren waren vergleichbar mit denen der 3-Jahres-Studie. Diese Studie von Sorensen et al. bei Frauen mit einer manifesten Osteoporose wurde nun modifiziert weitergeführt [14].

Nach der 5 Jahre dauernden, placebokontrollierten Phase wurden die Patientinnen beider Gruppen in einer offenen Studie mit Risedronat 5 mg/Tag weiterbehandelt. In dieser „Gesamt-Risedronatgruppe“ nahm in den beiden folgenden Jahren 6 und 7 die Knochendichte weiter zu, wobei auch die Patienten, die vorher 5 Jahre

„Placebo“, d. h. nur Kalzium und Vitamin D erhalten hatten, wie erwartet, von der anschließenden zweijährigen Risedronatbehandlung profitierten. Im Jahr 6 und 7 lag die jährliche Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen in beiden Therapiegruppen bei 3,8 %, womit sich die Frakturabsenkungen um weitere 2 Jahre auf einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 7 Jahren ausdehnen ließen (Abb. 2). Einschränkend muß aber sicher die immer geringer werdende Zahl verbleibender Patienten in dieser Langzeitstudie aufgeführt werden, die gerade in den letzten 2 Beobachtungsjahren lediglich eine deskriptive Statistik ermöglicht. Zu wünschen sind auch weiterhin Beobachtungen großer Patientenkollektive über lange Zeiträume, zumal es jetzt schon zahlreiche Patienten gibt, die über mehr als 5 Jahre orale Bisphosphonate einnehmen.

DIE 1 x WÖCHENTLICHE TABLETTE ERWEITERT THERAPIEOPTIONEN

Risedronat 35 mg einmal wöchentlich ist eine sinnvolle Ergänzung der bereits bestehenden Dosierungsform Risedronat 5 mg einmal täglich, dafür liegen eindeutige Studienergeb-

nisse vor. Die entscheidende Studie „Efficacy and Tolerability of Risedronate Once a Week for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis“ wurde von Brown et al. publiziert [15].

In der Studie wurde die Effektivität und Verträglichkeit von Risedronat einmal wöchentlich 35 mg im Vergleich zu der von Risedronat 5 mg/Tag bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose untersucht. 1456 Frauen nahmen an der randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Studie teil. 1209 (83 %) Frauen komplettierten die Studie nach 12 Monaten. Die Patientinnen waren bezüglich des Alters und anderer relevanter Ausgangscharakteristika vergleichbar. Ihre Knochendichte an der LWS lag deutlich im osteoporotischen Bereich, etwa ein Drittel hatte eine manifeste Osteoporose.

Wie im Risedronat Phase III-Programm wurden Patienten mit einer aktiven GI-Erkrankung oder einer entsprechenden Anamnese nicht ausgeschlossen. Alle Patientinnen erhielten eine tägliche 1000 mg Kalzium-Supplementation und 500 IE Vitamin D, sofern die Ausgangswerte erniedrigt waren. Primärer Effektivitäts-Parameter war die prozentuale Veränderung der Knochendichte an der LWS nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen der Knochendichte am proximalen Femur

Abbildung 2: Risedronat: Jährliche Inzidenz der neuen Wirbelkörperfrakturen in den Jahren 3, 5, 7 (mod. nach [14])

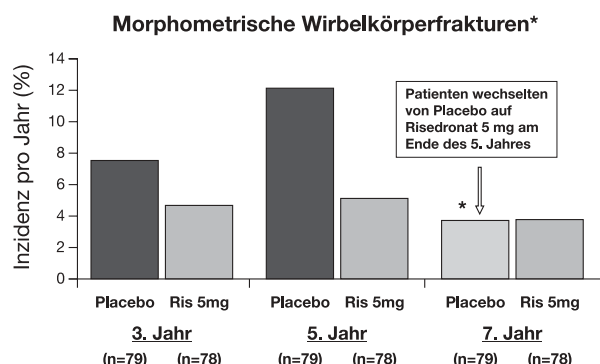
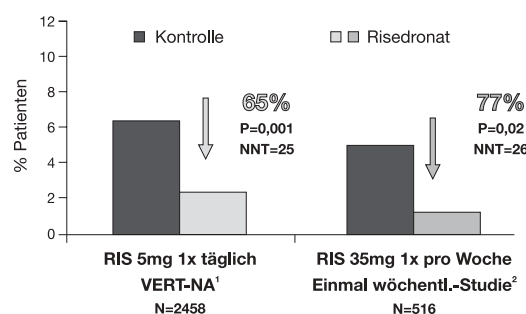


Abbildung 3: Konsistente Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen nach 1 Jahr



1. Harris et al., JAMA 1999; 282(14): 1344-52.
2. Watts et al., Osteoporos Int 13 (S1): P45 SU (2002)

und die Knochenumbaumarker. Die Inzidenz der Wirbelkörperfrakturen wurde radiographisch untersucht.

Die Knochendichte an der LWS nahm im Vergleich zum Baseline-Befund nach 12 Monaten in allen drei Behandlungsgruppen zu: Unter der täglichen 5 mg Risedronat-Dosierung waren es 4,0 %, in der 35 mg einmal wöchentlichen Dosierung 3,9 %. Die Knochendichtewerte an der gesamten Hüfte, dem Schenkelhals und am Trochanter stiegen ebenfalls nach 12 Monaten in den Behandlungsgruppen signifikant im Vergleich zur Eingangsuntersuchung an (5 mg täglich: 2,0 %; 35 mg wöchentlich: 1,9 %). Unerwünschte Nebenwirkungen traten gleich häufig auf.

Bei ca. 20 % der Patienten wurden an einigen Studienzentren auch Knochenumbaumarker gemessen. Auch hier zeigten sich vergleichbare Abnahmen der NTx-Werte (5 mg: -60,3 %, 35 mg/Woche: -60,7 % gegenüber den Ausgangswerten).

77 % WENIGER WIRBELKÖRPER-FRAKTUREN GEGENÜBER EINER HISTORISCHEN VERGLEICHSGRUPPE

Hinsichtlich der Effektivität von Risedronat einmal wöchentlich 35 mg ergab sich in der Analyse eine Risikoreduktion von neuen Wirbelkörperfrakturen von 77 % innerhalb eines Jahres, verglichen mit einer Kontrollgruppe aus den VERT-Studien, die in

wesentlichen klinischen Merkmalen ähnlich war [16, 17] (Abb. 3).

Untersucht wurde auch die gastrointestinale Verträglichkeit bei Hochrisiko-Gruppen, d. h. bei Studienpatienten, die mindestens 3 x pro Woche NSAR oder ASS einnahmen. Immerhin 17 % waren nach dieser Definition regelmäßige NSAR- und 24 % regelmäßige ASS-Anwender. Hierbei zeigte sich, daß die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Gastrointestinaltrakt vergleichbar war.

Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse, daß Risedronat einmal wöchentlich 35 mg bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit therapeutisch gleichwertig zur täglichen Risedronat 5 mg Dosierung ist. Die 1 x wöchentliche Tablette stellt eine willkommene Erweiterung der Einnahmeoptionen für den Patienten dar.

Literatur:

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
2. Chesnut CH 3rd, Rose CJ, for The Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. JBMR 2001; 16: 2163-72.
3. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture JAMA 2001; 285: 320-3.
4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. NEJM 1995; 22: 1437-43.
5. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al.

Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. NEJM 2001; 344: 1434-41.

7. Seibel A et al. NOF Meeting, Hawaii, 2002.
8. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Anti-fracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers. JBMR 2001; 16 (Suppl 1): S163, Abstr 1107.
9. Dambacher MA, Neff M, Qin L et al. 2- und 3-dimensionale Knochenstrukturen in vivo und in vitro. J Min Stoffwechsel 2001; 8 (3): 26-33.
10. Dufresne TE, Borah B, Chmielewski PA et al. The prevention of bone architecture and strength by risedronate (RIS) - Investigation by 3D micro-CT. Osteoporos Int 2002; 13 (Suppl 1): S 19.
11. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate Preserves Trabecular Architecture and Increases Bone Strength in Vertebra of Ovariectomized Minipigs as Measured by Three-Dimensional Microcomputed Tomography. JBMR 2002; 17: 1139-47.
12. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves bone architecture in osteoporotic postmenopausal woman as measured by 3D micro-computed tomography. JBMR 2001; 16 (Suppl 1): S218, Abstr F349.
13. Watts NB, Adami S, Chesnut CH et al. Risedronate reduces the risk of clinical vertebral fractures in just 6 months. JBMR 2001; 16 (Suppl 1): S407, Abstr SU 409.
14. Sorensen O, Goemare S, Wenderoth D et al. Sustained effect of risedronate: A 7-year study in postmenopausal woman. Calcif Tiss Int 2003; 72: 402, Abstr P-275.
15. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tiss Int 2002; 71: 103-11.
16. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999; 282: 1344-52.
17. Watts NB, Li Z, Hoseyni MS et al. Efficacy of once-a-week risedronate in reducing vertebral fracture risk. Osteoporos Int 2002; 13 (Suppl 1): P45SU.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Medizinische Universitätsklinik Graz
Klin. Abteilung für Endokrinologie
und Nuklearmedizin
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-mail: Harald.Dobnig@uni-graz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)