

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

Biologika in der Rheumatologie

Herold M, Böser M, Schirmer M

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2004; 11 (3), 35-37

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



Biologika in der Rheumatologie

M. Herold, V. Böser, M. Schirmer

Biologika ist der Sammelbegriff für Medikamente, die gezielt gegen Moleküle gerichtet sind, denen krankheitsmodulierende Bedeutung zukommt. In Österreich sind derzeit 4 Biologika zugelassen, die gegen proinflammatorische Zytokine gerichtet sind. 3 Medikamente (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) wirken gegen TNF-alpha, 1 Substanz (Anakinra) antagonisiert IL-1. Alle Biologika sind entweder als Monotherapie (Etanercept, Humira) oder in Kombination mit anderen Basistherapeutika zur Behandlung der chronischen Polyarthritiden zugelassen. Ihre klinische Effizienz ist vergleichbar. Für alle Substanzen konnte eine signifikante Reduktion der radiologisch erkennbaren Progression gezeigt werden.

Biologicals are drugs against molecules which are thought to be disease modifying. In Austria 4 biologicals are approved, all of them target proinflammatory cytokines. Three drugs (infliximab, adalimumab, etanercept) are directed against TNF-alpha, 1 drug (anakinra) antagonizes IL-1. All biologicals are approved for the treatment of rheumatoid arthritis either as monotherapy (etanercept, humira) or in combination with other DMARDs. Their therapeutic efficacy is comparable. All biological response modifiers significantly reduce radiographic disease progression. J Miner Stoffwechs 2004; 11 (3): 35–37.

Verwendete Abkürzungen

ACR – American College of Rheumatology, ANA – antinukleäre Antikörper, BB – Blutbild, BSG – Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CP – chronische Polyarthritiden, CRP – C-reaktives Protein, HAQ – Health Assessment Questionnaire, Ig – Immunglobulin, IL – Interleukin, MTX – Methotrexat, RA – rheumatoide Arthritis, Rf – Rheumafaktor, SLE – Systemischer Lupus erythematosus, TNF- α – Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

Unter dem Begriff Biologika werden Therapeutika zusammengefaßt, die gezielt gegen Substanzen gerichtet sind, die in der Pathogenese der chronischen Entzündung eine kausale Rolle spielen, wie zum Beispiel die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α). Die bereits zugelassenen oder in klinischer Erprobung befindlichen Biologika wirken entweder über eine Blockade von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α oder IL-6, in einer Substitution von antiinflammatorischen Zytokinen wie dem Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1RA), IL-4 und IL-10 oder in einer Hemmung der T-Zellaktivierung. In der chronischen Polyarthritiden (CP) – oder nach internationalem Sprachgebrauch der rheumatoiden Arthritis (RA) – scheinen die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 in der Ätiologie und in der Erhaltung des chronischen Entzündungsprozesses eine essentielle Rolle zu spielen. Die vier bisher in Österreich zugelassenen Biologika (Tabelle 1, 2) zur Behandlung der RA sind die TNF-alpha-Hemmer Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) und der IL-1RA Anakinra (Kineret®).

In Österreich bisher zugelassene Biologika

Infliximab ist ein aus humanen und murinen Anteilen zusammengesetzter chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, in dem die Antigenbindungsstelle aus Mausprotein besteht. Infliximab wird als Infusion intravenös über 2 Stunden verabreicht, die empfohlene Dosierung zur Behandlung der RA sind 3 mg Infliximab pro kg Körpergewicht zum Zeitpunkt 0, nach 2 Wochen, 6 Wochen und in der Folge alle 8 Wochen. Mitunter muß die Dosierung individuell angepaßt werden, um die klinische Remission zu erhalten, entweder durch Verkürzung des Infusionsintervalls oder durch Erhöhung der Dosis. Gelegentlich sprechen aber Patienten so gut an, daß auch längere Intervalle zwischen den einzelnen Infusionen möglich sind. Die Er-

fahrung zeigte, daß die Kombinationstherapie mit einem Immunsuppressivum signifikant weniger Immunreaktionen gegen den chimären Antikörper bewirkt. Infliximab ist daher in der Behandlung der RA in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen. Infliximab zeigt einen raschen Wirkungseintritt und bei jenen Patienten, die auf die Therapie ansprechen, einen signifikanten Rückgang der Krankheitsaktivität bereits 2 Wochen nach der ersten Infusion. Infliximab war der erste für die Behandlung der RA freigegebene TNF-Blocker und ist derzeit in Österreich zugelassen zur Behandlung der therapierefraktären RA, der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und zur Behandlung des Morbus Crohn.

Adalimumab ist der erste, vollständig humane, monoklonale IgG1-anti-TNF-Antikörper. Unter den TNF-Blockern ist es das zuletzt eingeführte Präparat und bisher nur für die Behandlung der RA zugelassen. Adalimumab steht als Fertigspritze mit 40 mg zur Verfügung und wird nach den Empfehlungen des Herstellers im Abstand von 14 Tagen subkutan injiziert. Bei nur mangelhaftem Therapieerfolg kann das Dosierungsintervall auf einmal pro Woche verkürzt werden. Adalimumab ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX oder einem anderen Basistherapeutikum zugelassen und zeigt ähnlich wie Infliximab eine rasche Wirkung mit Besserung der Krankheitssymptome innerhalb der ersten 2 Wochen nach der ersten Applikation. Für Adalimumab konnte gezeigt werden, daß auch die Kombination mit anderen Basistherapeutika außer MTX sicher und wirksam ist [1].

Auch **Etanercept** besteht vollständig aus humanen Proteinen und ist ein Fusionsprotein aus dem löslichen p75-TNF-Rezeptor und der schweren Kette eines IgG1-Moleküls. Im Gegensatz zu den beiden monoklonalen Molekülen Infliximab und Adalimumab bindet Etanercept neben TNF-alpha auch TNF-beta (Lymphotoxin beta). Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene unabhängig vom Körpergewicht 25 mg subkutan zweimal pro Woche. Seit Juli 2004 ist in Österreich auch die Dosierung von 50 mg subkutan einmal pro Woche in der Therapie aller anerkannten Indikationen zugelassen. Etanercept wird derzeit noch als Lyophilisat ausgehändigt und muß vor Verabreichung durch das mitgelieferte Lösungsmittel

Aus der Medizinischen Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Medizinische Universität Innsbruck, Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Rheumaambulanz, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: manfred.herold@uibk.ac.at

(Wasser) aufgelöst und in eine Spritze aufgezogen werden. Die mitgelieferten Spritzen sind Sonderanfertigungen, damit auch Patienten mit Gelenksdeformitäten und Einschränkung ihrer manuellen Geschicklichkeit ihre Selbstständigkeit bewahren können und für die Injektion nicht auf fremde Hilfe angewiesen sind. Etanercept ist in Österreich zugelassen zur Behandlung der RA, der Psoriasisarthritis, der juvenilen chronischen Arthritis (JCA) und der Spondylitis ankylosans. Die Zulassung zur Behandlung der RA erfaßt sowohl die Monotherapie als auch die Kombination mit MTX. Im Unterschied zu Infliximab ist Etanercept in der Behandlung des Morbus Crohn ineffektiv und zeigt damit, daß es Unterschiede zwischen den einzelnen TNF-Blockern gibt.

Anakinra ist ein rekombinanter humaner IL-1-Rezeptor-Antagonist (r-metHuIL-1ra), der mit der nichtglykosylierten Form des natürlichen IL-1-Ra mit Ausnahme des terminalen Methionins übereinstimmt. Anakinra bindet an den IL-1-Rezeptor und wirkt durch die kompetitive Verdrängung des IL-1 vom Rezeptor antiinflammatorisch. Kineret wird in Fertigspritzen mit 100 mg der Substanz vertrieben und täglich subkutan verabreicht. Im Vergleich zu den TNF-Blockern ist die Ansprechrate bei Kineret etwas geringer, ein signifikanter Wirkungseintritt ist bei den Respondern nach 4 Wochen erkennbar. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung ist bei Kineret eine Reaktion an der Einstichstelle mit Rötung und Juckreiz, die typischerweise wenige Tage nach Therapiebeginn auftritt und mit Lokaltherapie (Gele mit Antihistaminika und/oder Kältebeutel lokal unmittelbar nach der Injektion) gut beherrschbar ist und meistens nur eine begrenzte Zeit zu Beginn der Therapie auftritt.

Effizienz der Biologika

Alle Biologika zeigen im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere Wirkung in der Behandlung der Symptome der RA und für alle Substanzen konnte eine Eindämmung der radiologisch nachweisbaren Progression belegt werden. Die drei bisher zugelassenen TNF-Blocker Infliximab, Etanercept und Adalimumab sind in ihrer Effektivität in bezug auf Besserung der klinischen Symptome der RA vergleichbar. Für die klinische Therapiebeurteilung werden üblicherweise die ACR-Kriterien verwendet, die durch die

Anzahl der geschwollenen Gelenke, Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, HAQ-Score und BSG die Krankheitsaktivität numerisch ausdrücken. ACR20, ACR50 und ACR70 bedeuten Besserung von 20 %, 50 % oder 70 % der Krankheitssymptome. Unter einer anti-TNF-Therapie erreichen etwa 60 % der Patienten ACR20, 30 % ACR50 und ungefähr 15 % ACR70 (Zusammenfassungen der einzelnen Studienergebnisse: [2–6]).

MTX ist der Goldstandard unter den Basistherapeutika und das am häufigsten und im Durchschnitt von den Patienten am längsten eingenommene Basistherapeutikum. In allen Zulassungsstudien wurden die neuen Substanzen gegen MTX oder in der Kombination mit MTX gegen Placebo mit MTX gemessen. Daraus resultierte, daß Biologika entweder als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zugelassen sind. Neben dem additiven therapeutischen Effekt bewirkt MTX auch eine Verlängerung der Halbwertszeit der Biologika (nachgewiesen für anti-TNF-Antikörper) und eine Verringerung der Antikörperbildung gegen das Biologikum. Trotz fehlender Studien, welche die Sinnhaftigkeit einer Kombinationstherapie eines Biologikums mit einem anderen Basistherapeutikum als MTX belegen, werden in der Praxis auch andere Kombinationen mit Basistherapeutika erfolgreich verwendet. Nicht sinnvoll und aus Kostengründen nicht vertretbar ist die Kombination von zwei Biologika. Die Kombination von Etanercept und Kineret zur Behandlung der RA brachte keine therapeutischen Vorteile [7] und wurde wegen des vermehrten Auftretens von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenien nicht empfohlen (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3163102en.pdf>).

Fehlender therapeutischer Erfolg oder unerwünschte Nebenwirkungen können zum Therapieabbruch und Wechsel des Biologikums führen. Aufgrund der unterschiedlichen Substanzen und der verschiedenen Bindungseigenschaften ist ein Wechsel auch zwischen den einzelnen TNF-Blockern theoretisch sinnvoll und nach bisherigen Erfahrungen zu empfehlen [8, 9].

Biologika *per se* scheinen nicht wesentlich wirkungsvoller zu sein als andere Basistherapeutika. Der direkte Vergleich zwischen Enbrel und Methotrexat [10, 11] zeigte sowohl im therapeutischen Erfolg als auch in der Nebenwirkungsrate vergleichbare Ergebnisse und eine Eindäm-

Tabelle 1: Indikationen der zugelassenen Biologika zur Behandlung der RA

	Infliximab Remicade®	Adalimumab Humira®	Etanercept Enbrel®	Anakinra Kineret®
Rheumatoide Arthritis	+	+	+	+
Spondylitis ankylosans	+		+	
Psoriasisarthritis	+		+	
Juvenile chronische Arthritis			+	
Mb. Crohn	+			

Tabelle 2: Vergleich der zugelassenen Biologika

	Infliximab Remicade®	Adalimumab Humira®	Etanercept Enbrel®	Anakinra Kineret®
Aufbau	Ak human-murin	Ak human	TNF-R human	IL1-ra human
Dosierung bezogen auf KG	ja	nein	nein	nein
Dosierung	3–10 mg/Kg KGW	40 mg	25 mg	100 mg
Dosierungsintervall	8 Wochen	2 Wochen	2 mal pro Woche	täglich
Handelsform	Lyophilisat	Fertigspritze	Lyophilisat	Fertigspritze
Verabreichung	intravenös	subkutan	subkutan	subkutan
Monotherapie zugelassen	nein	ja	ja	nein
Kombination zugelassen	MTX	MTX, andere	MTX	MTX

mung der radiologisch nachweisbaren Progression. In allen vergleichenden Studien zeigt sich aber, daß die Kombinationstherapie eines Biologikums mit Methotrexat jeder Monotherapie überlegen ist. Bei Überprüfung der krankheitsspezifischen radiologischen Veränderung und Quantifizierung mit einem Erosionsscore zeigte sich sowohl für Remicade [12] als auch für Enbrel [11] eine Abnahme, was auf Heilungstendenzen der knöchernen Veränderungen hinweist.

Nebenwirkungen von Biologika

Biologika sind unter fachärztlicher Kontrolle sichere Medikamente und werden gut vertragen. Die Nebenwirkungen können grob in zwei Kategorien zusammengefaßt werden: Zum einen in unerwünschte Nebenwirkungen direkt im Zusammenhang mit der Applikation und zum anderen in langfristige Nebenwirkungen durch Störung der immunologischen Homöostase.

Infusionsreaktionen bei Infliximab sind gut zu beherrschen, können aber rasch und heftig auftreten, so daß die ärztliche Überwachung während der gesamten Infusionsdauer unbedingt notwendig ist. Infusionsreaktionen führen in etwa 5 % der Patienten zum Therapieabbruch. Medikamente, die subkutan verabreicht werden, können zu lokalen Hautreaktionen führen, die aber nur in wenigen Fällen den Therapieabbruch verursachen.

Neben den unerwünschten Sofortreaktionen stehen als Folge des bewußten Eingriffs in das Immunsystem das erhöhte Infekt- und Malignomrisiko. Obwohl in den kontrollierten klinischen Studien kein erhöhtes Infektrisiko zu erkennen war, zeigte sich bald nach Einführung der Medikamente ein gehäuftes Auftreten von Tuberkulose als Folge einer Reaktivierung einer bis dorthin nicht bekannten Infektion. Daraus resultierte die Empfehlung, vor Beginn einer Biologikatherapie eine latente Tuberkulose durch den intrakutanen Tuberkulintest und durch ein aktuelles Thoraxröntgen auszuschließen. Seither ist die Inzidenz neuer Tuberkulosefälle deutlich gesunken. Zusätzlich wurden unter TNF-Blockern auch andere opportunistische Infektionen wie Pneumocystis carinii, Listeriose, Legionella, atypische Myobakterien, Coccidioidomycose, Histoplasma und Aspergillose beobachtet. Die Malignomrate ist bei Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden, im Vergleich zur gesunden Bevölkerung nicht erhöht, aber die Lymphomrate ist um etwa das Drei- bis Sechsfache höher. Unklar ist, ob die erhöhte Lymphomrate Folge der Therapie oder Folge der RA ist [13].

Nebenwirkungen werden auch im Zusammenhang mit dem Neuauftreten von Autoantikörper und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen gesehen, wie zum Beispiel das Vorkommen von lupusartigen Krankheitsbildern mit Auftreten von antinukleären Antikörpern und Antikörper gegen dsDNA, wobei mit Absetzen des Medikaments die Symptome wieder abklingen. Beschrieben wurden auch Vorkommen von demyelinisierenden Erkrankungen, Exazerbation der Krankheitsaktivität bei multipler Sklerose und Verstärkung der Symptome bei Herzinsuffizienz.

Konklusion

Durch die neuen Medikamente ist die Wahrscheinlichkeit, eine klinische Remission zu erreichen, deutlich gestiegen,

aber noch nicht für alle Patienten gesichert. Die Notwendigkeit für weitere Medikamente ist unverändert gegeben. Neben neuen TNF-Blockern wie pegylierten anti-TNF-Antikörpern, humanen TNF-Rezeptor I (p55, nicht wie Etanercept p75) sind Hemmer anderer proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 mit einem humanen IL-6-Rezeptor-Antikörper bereits in fortgeschrittener klinischer Erprobung. Andere Therapieansätze (Übersicht bei [2, 14]) sind die Hemmung der T- und B-Zellaktivierung [15].

Biologika sind durch ihren gezielten Angriff auf spezifische Komponenten der Immunantwort eine wirkungsvolle Bereicherung in der Rheumatherapie und bedeuten den Beginn einer neuen Ära, die den betroffenen Patienten berechnete Hoffnung auf erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten geben. Dennoch ist das Ziel, chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen zu heilen, noch lange nicht erreicht.

Literatur:

1. Mariette C, Bijlsma JWJ, Herold M, Eiselstein J, Spencer-Green GT, Kupper H. Efficacy evaluation of adalimumab (Humira) in combination with single and multiple disease modifying antirheumatic drugs in the REACT trial. EULAR 2004, Abstract FRI0099.
2. Jung-Ah Lee S, Kavanaugh A. Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2003; 17: 811–29.
3. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nature Reviews 2003; 2: 472–88.
4. Sautner J, Leeb BF. Biologika in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und anderer entzündlicher Arthropathien. Wien Med Wochenschr 2003; 153: 304–8.
5. Skoumal M, Haberhauer G. TNF-alpha-Hemmer in der Rheumatologie. Universum Innere Medizin 2004; 2: 12–8.
6. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004; 43 (Suppl 3): III17–III23.
7. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50: 1412–9.
8. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, et al. Etanercept-infliximab switch in rheumatoid arthritis: 14 out of 131 patients treated with anti TNF alpha. Presse Med 2002; 31: 1836–9.
9. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, Cohen SB, Gangnon RE, Schiff MH. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31: 1098–102.
10. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46: 1443–50.
11. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settla L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 675–81.
12. van der Heijde D, Westhovens R, Keystone E, Maini RN, Emery P, Schiff M, Kalden JR, Bathon J, Baker D, Patel K, Han J, St. Clair EW, Smolen J. Treatment with infliximab leads to decrease in joint erosion scores in early rheumatoid arthritis patients with existing erosions. EULAR Berlin 2004, Abstract FRI0149.
13. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004; 50: 1740–51.
14. Antoni CE, Manger B. Biotechnologische Medikamente bei entzündlichen Erkrankungen. Internist 2004; 45 (Suppl 1): S31–7.
15. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572–81.

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](#)