Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2005; 12 (11-12), 321-324

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

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.

www.kup.at/kardiologie

Für Sie gelesen

Zusammengefaßt von Raoul Mazhar

Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2 – a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins

Taylor A, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Circulation 2004; 110: 3512–7.

Hintergrund

Es ist zur unbedingten medizinisch Regel geworden, LDL-Cholesterin so weit wie möglich zu senken. Durch Reduktion der LDL-Werte mit Hilfe von Statinen wird bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zwar eine Risikoreduktion erreicht, es besteht jedoch weiterhin ein beträchtliches Restrisiko. Dabei offenbaren immer mehr Untersuchungen, daß es längst nicht mehr genügt, sich allein auf das LDL-Cholesterin zu konzentrieren und zu hoffen, daß der HDL-Wert ebenso günstig beeinflußt wird. So belegen Studien weiter, daß hohe Triglyzeridwerte und niedriges HDL-Cholesterin voneinander unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind. Demnach ist der HDL-Faktor zu wichtig, um ihn dem Zufall zu überlassen.

Das HDL-Cholesterin zeigt erstaunliche Fähigkeiten bezüglich der NO-Produktion, des endothelialen Cholesterinabtransportes, der antiinflammatorischen Wirkung und der Thrombozytenaggregationshemmung. Selbst bei relativ kurzfristigen Beeinflussungen des HDL-C-Spiegels konnte ein Rückgang atheromatöser Läsionen in der Gefäßwand nachgewiesen werden. Hingegen bedingt die weit verbreitete LDL-Manipulation zwar eine deutliche Abnahme koronarer Ereignisse, doch bewirkt eine Statinbehandlung allein keinerlei Rückbildung der Atherosklerose und nur eine geringgradige Steigerung des HDL-Cholesterins. Daher fordern Experten immer vehementer eine Kombination von Statinen mit einem suffizienten HDL-steigernden Wirkstoff für den klinischen Gebrauch. Zu den Substanzen, denen ein günstiger Einfluß auf den HDL-Metabolismus zuerkannt wird, gehört die Nikotinsäure mit Retardgalenik. Ein Vorteil der Substanz ist die gute Verträglichkeit und die Tatsache, daß sie sich problemlos mit Statinen kombinieren läßt.

Die Wirkung der Nikotinsäure (Niacin) wird über die Freisetzung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe erzielt. Lange Zeit konnte die Nikotinsäure aufgrund einiger Nebenwirkungen (Flush-Symptomatik mit Gesichtsrötung, Kribbeln, Wärmegefühl, Magen-Darm-Beschwerden) trotz ihrer Vorteile nicht eingesetzt werden. Vom Pharmakonzern Merck wird eine retardierte Form vertrieben, die dank der gebremsten Freisetzung für die Patienten verträglicher ist.

Methoden

An der doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen 167 Patienten im durchschnittlichen Alter von 67 Jahren mit bekannter KHK teil. Rund die Hälfte des Patientenkollektives (83) hatte bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Trotz bestehender Statintherapie verfügten alle Teilnehmer über niedrige HDL-Werte von unter 45 mg/dl, während das LDL-Cholesterin unter dieser Behandlung ausreichend gesenkt wurde. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert zusätzlich zu ihrer Statintherapie entweder Nikotinsäure (Niaspan®) oder Placebo. Die Initialdosis der retardierten Nikotinsäure lag zunächst bei 500 mg pro Tag und wurde nach dem ersten Monat auf das Doppelte von 1000 mg erhöht. Als primärer Endpunkt wurde die an der Karotisarterie gemessene Intima-Media-Dicke (CIMT) erklärt. Die mittels moderner Ultraschalltechnik gemessene CIMT gilt als aussagekräftiger Marker für die Progression der Atherosklerose.

Ergebnisse

Bei den nur mit Statinen behandelten Patienten nahm nach 12 Monaten die Dicke der Karotisarterie um 0,044 mm ($p < 0,001$) signifikant zu. Der Nutzen der Kombinationstherapie war am Gefäß dagegen meßbar, denn die Niacin-Kombination verzögerte das Fortschreiten der Atherosklerose deutlich: In diesem Patientenkollektiv wurde mit 0,014 mm ($p = 0,23$) eine signifikant niedrigere Zunahme der CIMT verzeichnet. In der Kombinationsgruppe hatte sich der HDL-Cholesterinwert außerdem um 21 % erhöht.

Auffallend war, daß klinisch kardiovaskuläre Ereignisse unter der Behandlung mit Nikotinsäure bei drei Patienten (3,8 %) und unter Placebogabe bei sieben Patienten (9,6 %; $p = 0,20$) auftraten.

Schlußfolgerung

Statine senken den LDL-Plasmaspiegel effizient, während der HDL-Metabolismus jedoch kaum beeinflußt wird. Durch die zusätzliche Gabe von Nikotinsäure, die sich mit Statinen gut kombinieren läßt, wird offenbar die kardioprotektive Wirkung der Lipidsenker synergistisch verstärkt. Dies wurde in der vorliegenden Studie durch die erniedrigte Rate an klinischen Ereignissen sowie einen Wachstumsstop der Intima-Media-Dicke, die als Marker für den Fortschritt der Atherosklerose gilt, deutlich. Experten erwarten daher einen besonders hohen Benefit der Kombinationstherapie bei der Behandlung typischer Risikogruppen wie Diabetiker und KHK-Patienten.

Die Ergebnisse der ARBITER-3-Studie werden in Ausgabe 1–2/2006 des Journals für Kardiologie vorgestellt.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korànyi L, Laakso M, Mokàn M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J.
Lancet 2005; 366: 1279–89.

Hintergrund

Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen ein besonders hohes Risiko auf, tödliche oder nichttödliche makrovaskuläre Komplikationen zu erleiden. Jährlich tritt bei etwa 4–6 % aller Diabetespatienten ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Die mittlere Lebenserwartung der Betroffenen ist infolgedessen bis zu zehn Jahre reduziert. In prospektiven Studien konnte mit herkömmlichen blutzuckersenkenden Substanzen keine signifikante Reduktion makrovaskulärer Komplikationen erzielt werden. Erstmals ist dies nun mit Pioglitazon (Actos®) von Takeda gelungen. Aus zahlreichen Untersuchungen war bereits bekannt, daß der Insulinsensitizer Pioglitazon durch Verminderung der Insulinresistenz nicht nur zu einer langanhaltenden Blutzuckersenkung führt, sondern eine ganze Reihe von Risikofaktoren bzw. -markern für die Entstehung von atherosklerotischen Komplikationen günstig beeinflußt. Pioglitazon führt als einziges Glitazon in konsistenter Weise gleichzeitig zur Senkung der Triglyzeride, einer deutlichen Erhöhung des HDL-Cholesterins sowie zur Reduktion der LDL-Partikelkonzentration. Darüber hinaus reduziert Pioglitazon die vaskuläre Inflammation, hemmt die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und verbessert die Endothelfunktion. Auch Blutdruck und Mikroalbuminurie sinken unter Therapie mit Pioglitazon. Bisher gab es allerdings nur indirekte Hinweise, daß das Glitazon bei Diabetikern die makrovaskuläre Mortalität und Morbidität reduzieren könnte. Die vorliegende Studie wurde initiiert, um die Effektivität von Pioglitazon im Hinblick auf harte kardiovaskuläre Endpunkte sowie die Sicherheit der Substanz in der Langzeitanwendung zu erfassen.

Methoden

An der randomisierten, prospektiven, doppelblinden und placebokontrollierten Studie nahmen insgesamt 5238 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus 19 europäischen Ländern teil. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren, der Body-Mass-Index (BMI) bei 31 kg/m^2. Das Ausgangs-HbA$_{1c}$ war 7,8 % bzw. 7,9 %. Die Studienteilnehmer mußten neben dem Diabetes mellitus Merkmale einer manifesten Gefäßerkrankung (zu Studienbeginn mindestens ein makrovaskuläres Ereignis), aufweisen. Die Therapie wurde nach den Leitlinien der „International Diabetes Federation" (IDF) durchgeführt. Die Patienten erhielten in einem hohen Ausmaß Betablokker, ACE- und Plättchenhemmer. Der Anteil der mit Statinen Behandelten lag zu Beginn bei 43 % und erhöhte sich bis zum Studienende auf 55 %. Die Studienteilnehmer wurden zu ihrer antidiabetischen Standardtherapie zusätzlich entweder mit Pioglitazon (n = 2605), das bis zur Maximaldosis von 45 mg/Tag titriert wurde, oder einem Placebo (n = 2633) behandelt. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 34,5 Monaten.

Ergebnisse

Die Studienautoren registrierten für einen kombinierten Endpunkt aus sieben Ereignis-

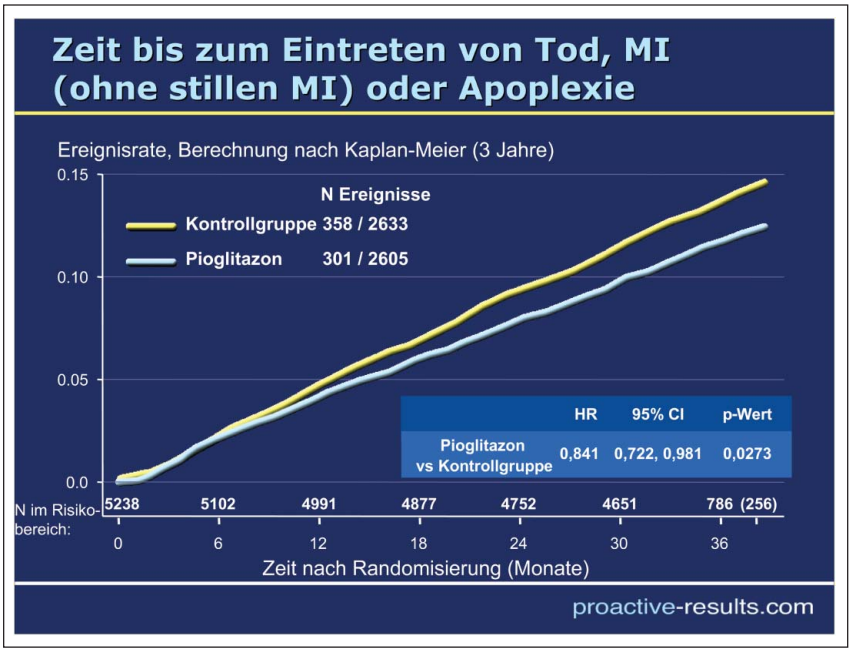

Abbildung 1: Pioglitazon reduziert Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall innerhalb von 36 Monaten um 16 %

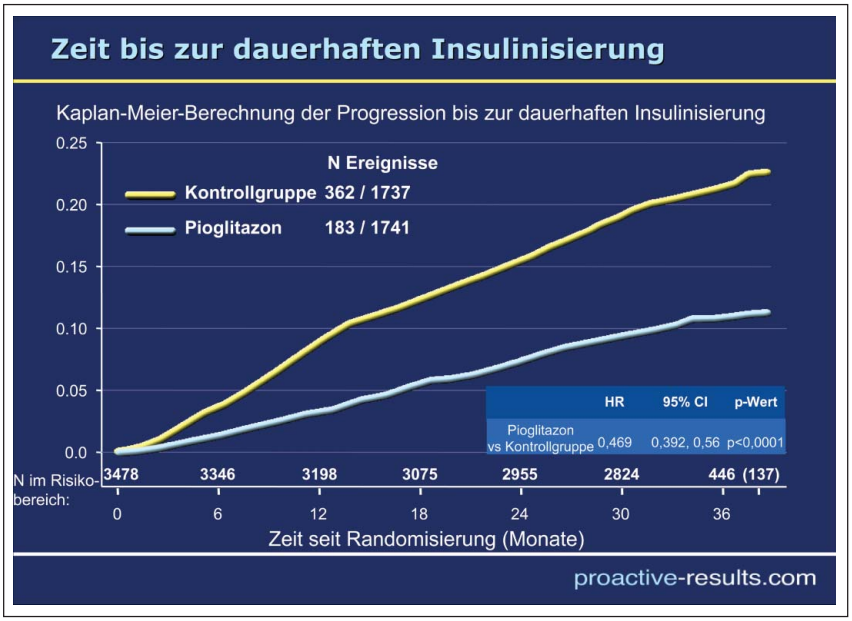

Abbildung 2: In der Pioglitazon-Gruppe war die Rate an Insulinneueinstellungen um 50 % geringer als in der Kontrollgruppe

sen (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Akutes Koronarsyndrom, Bypass-Operation und Revaskularisation im Beinbereich) in der Behandlungsgruppe 803 Vorfälle und in der Placebogruppe 900 Vorfälle. Dieses Ergebnis entspricht einer Risikoreduktion von 10 %, verfehlt jedoch knapp die statistische Signifikanz. Begründet wird dies durch den Einschluß sogenannter prozeduraler Endpunkte (z. B. Revaskularisation). Bezüglich des prädefinierten, rein krankheitsbezogenen Endpunktes Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall konnte durch die Gabe von Pioglitazon eine signifikante Risikoreduktion von 16 % erzielt werden ($p = 0{,}027$) (Abb. 1). Die Blutzuckereinstellung war in der Pioglitazon-Gruppe signifikant besser, obwohl in der Kontrollgruppe mehr Metformin und Insulin eingesetzt wurde. Die Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf permanent auf Insulin eingestellt werden mußten, war im Pioglitazon-Kollektiv um 50 % geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}0001$) (Abb. 2). Pioglitazon führte auch zu einer signifikanten Verbesserung der Triglyzeride, des HDL-Cholesterins sowie des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterin, obwohl beide Gruppen im gleichen Ausmaß mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden. Die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten der PROactive-Studie offenbarten keine unerwarteten oder bisher unbekannten Effekte und entsprechen dem bekannten, günstigen Verträglichkeitsprofil von Pioglitazon.

Schlußfolgerung

Typ-2-Diabetiker, die aufgrund einer manifesten Gefäßerkrankung ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben, profitieren nach den Ergebnissen der PROactive-Studie von einer präventiven Pioglitazon-Gabe. Die Studienergebnisse belegen weiters, daß die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zur antidiabetischen und sekundärpräventiven Standardtherapie an 1000 Patienten 21 erste Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Todesfälle im Verlauf von drei Jahren vermeiden würde. Studienleiter **Professor Dormandy** in „Lancet": „Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessert Pioglitazon das kardiovaskuläre Ergebnis und reduziert im Vergleich mit der Placebobehandlung die Notwendigkeit, zusätzlich zu glukosesenkenden Mitteln, Insulin zu verabreichen. Wir glauben, daß unsere Ergebnisse auf alle Patienten mit Typ-2-Diabetes übertragbar sind." Seit Beginn dieses Jahres ist Actos® im Erstattungskodex (gelber Bereich) gelistet und wird daher problemlos erstattet.

Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis

Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, Bortolini M, Chiang YT. Clin Ther 2001; 23: 177–92.

Hintergrund

Die koronare und periphere Atherosklerose ist weiterhin die global führende Todesursache. Somit bleibt die Statingabe eine der größten Hoffnungen zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen und First-Line-Therapie bei erhöhtem Cholesterinspiegel. Die Studienlage scheint deutlicher denn je. Die INTERHEART-Studie mit 30.000 Teilnehmern identifizierte neun leicht meßbare Risikofaktoren, die mit 90 % des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt assoziiert sind. Als mit Abstand prägnantester Prädiktor erwies sich eine Fettstoffwechselstörung. Ist das kardiovaskuläre Risiko hoch, kann der LDL-C-Wert gar nicht tief genug sein. Belegt ist dies bis zu einer Senkung auf 60 mg/dl, vor allem bei Risikopatienten wie Diabetiker und Hypertoniker sowie Personen mit KHK oder nach ischämischen kardialen Ereignissen. Inzwischen ist man einhellig der Ansicht, daß niedrige HDL-C-Spiegel und hohe Triglyzeridwerte (TG) ebenfalls unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind. So haben epidemiologische Beobachtungen eine deutlich inverse Beziehung von HDL-C-Spiegel und KHK gezeigt. Fluvastatin hemmt kompetitiv die HMG-Co-Enzym-A-Reduktase, ist in Kapselform (40 mg) mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung verfügbar und stellt bei zweimal täglicher Einnahme eine wirksame Therapie bei Hypercholesterinämie dar. Dabei reduziert das Statin Triglyzeridwerte, Apolipoproteinspiegel sowie den LDL-C/HDL-C-Quotienten. Die später entwickelte 80-mg-Tablettenform von Fluvastatin mit verzögerter (bis zu achtstündiger) Freisetzung MR und einmaliger täglicher Gabe wurde bezüglich Langzeitwirkung und Verträglichkeit in drei doppelblinden, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Studien während einer 24wöchigen Behandlungszeit mit Fluvastatin-40-mg-Kapseln bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie verglichen. In höheren Dosen ist die Pharmakokinetik von Fluvastatin mit unmittelbarer Wirkstoff-Freisetzung nicht linear, was wahrscheinlich an einer Sättigung der hepatischen Aufnahme liegt.

Methoden

In der vorliegenden Untersuchung von Ballantyne et al. wurde eine gepoolte Analyse mit Daten von drei Phase-III-Studien durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf den Lipidveränderungen innerhalb der gesamten Studienpopulation und der verschiedenen Subgruppen lag. Die im Blickfeld stehenden Studien verglichen Veränderungen der Lipid- und Apolipoproteinwerte unter Behandlung mit Fluvastatin 80 mg MR abends eingenommen mit den Veränderungen unter der Fluvastatin-40-mg-Kapsel bei abendlicher oder zweimal täglicher Einnahme bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (permanent erhöhte LDL-C-Werte $\geq$ 160 mg/dl und TG-Werte $\leq$ 400 mg/dl).

Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale Veränderung des LDL-C gegenüber dem Ausgangswert festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfaßten Veränderungen hinsichtlich des Gesamtcholesterins, HDL-C, TG, LDL-C sowie Apolipoprotein A1 und B.

Ergebnisse

Die gepoolte Analyse ergab bezüglich Wirksamkeit eine Intention-to-treat-Studienpopulation von 1674 Patienten. Die maximale Statinwirkung wurde nach 4 Wochen erreicht und dauerte 24 Wochen an. Nach 4 Wochen reduzierte Fluvastatin 80 mg MR die LDL-C-Spiegel um durchschnittlich 36,3 % (Median 38 %). Der Rückgang zeigte sich signifikanter als unter Fluvastatin-40-mg-Kapseln (durchschnittliche Reduktion: 25,9 %; Median 27 %) und offenbarte somit eine beachtliche zusätzliche durchschnittliche LDL-C-Senkung von 10,4 % ($p < 0{,}001$). Ebenso wurden statistisch signifikante, dosisabhängige Veränderungen des HDL-C, des LDL-C/HDL-C-Quotienten, des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride sowie der Apolipoprotein-A1- und Apolipoprotein-B-Spiegel erfaßt. Der mittlere HDL-C-Plasmawert konnte unter Fluvastatin 80 mg MR um 8,7 % gesteigert werden, während die TG-Spiegel im Durchschnitt um 19 % sanken ($p < 0{,}001$ bzw. $p < 0{,}05$ vs. Fluvastatin-40-mg-Kapsel). Den größten Benefit unter Fluvastatin 80 mg MR verzeichneten die Studienautoren bei Patienten mit Dyslipidämie Typ IIb: mittlerer Anstieg des HDL-C-Spiegels um 21 %, durchschnittliche Senkung der TG-Spiegel von 31 %.

Nebenwirkungen wurden während der Studien nur in geringer Menge und milder Ausprägung beobachtet. Sie traten mit gleicher Häufigkeit in allen Subgruppen auf. In Verbindung mit der Fluvastatin-80-mg-MR-Formulierung gab es trotz höherer Dosierung kein Anzeichen für eine Zunahme bzw. Verstärkung unerwünschter Ereignisse.

Schlußfolgerung

Die nur einmal täglich verabreichte Gabe von Fluvastatin 80 mg MR ermöglicht bei gleichbleibender Verträglichkeit eine verstärkte Reduktion des LDL-Plasmaspiegels um 10,4 Prozentpunkte im Vergleich zu der Fluvastatin-40-mg-Kapsel sowie einen überlegenen Anstieg der HDL-C-Spiegel, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem TG-Spiegel. Fluvastatin 80 mg besticht jedoch nicht nur hinsichtlich seiner Wirksamkeit, sondern ebenso bei der Anwendungssicherheit. Die Studienautoren anerkennen die gute Verträglichkeit von Fluvastatin 80 mg MR und bescheinigen der Substanz gute Erfolge als Initial- und Erhaltungstherapie zur Lipidsenkung für Patienten mit Typ-II-Hypercholesterinämie.

Kommentar des Experten

Ballantyne et al. beschreiben für Fluvastatin 80 mg MR Lipideffekte, die in der Praxis sehr gut reproduziert werden können. Mit einer Reduktion von LDL-Cholesterin um knapp 40 % ist Fluvastatin in dieser Dosis zu den stark wirksamen Statinen zu zählen. Wie im Oktober im Lancet von den Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators beschrieben [Lancet 2005; 366: 1267–78], ist die Senkung des LDL-Cholesterins der entscheidende Faktor für die vaskuläre Protektion. Fluvastatin hat darüber hinaus den Vorteil einer relativ starken Wirkung auf das HDL-Cholesterin (Anstieg bis 20 %) und auf die Triglyzeride (Senkung bis 30 %), was nicht bei allen Statinen in diesem Ausmaß beobachtet wird. Schließlich ist Fluvastatin in der Verträglichkeit unter allen Statinen unübertroffen.

H. Drexel, Feldkirch

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D 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**