

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Für Sie gelesen

Minar E, Schillinger M

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2008;

5 (2), 25-27

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*
*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
PHARMA

Für Sie gelesen

E. Minar, M. Schillinger

Aus der Abteilung Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH-Wien

Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

Kastelein JJ et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.

Hintergrund

Durch Gabe von Ezetimib (ein Hemmer der Cholesterinresorption) zusätzlich zu einer Statintherapie, kann das LDL-Cholesterin um 12–19 % weiter gesenkt werden. Es ist bisher allerdings nichts über einen allfälligen günstigen Einfluss von Ezetimib auf die Progression der Atherosklerose bekannt. Dies sollte daher in dieser Studie (Akronym ENHANCE: Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) untersucht werden.

Patienten und Methodik

Es handelt sich um eine prospektive randomisierte multizentrische Doppelblindstudie (Sponsor: Merck und Schering-Plough). Dabei wurde bei einer Behandlungsdauer von 24 Monaten bei 720 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Therapie mit 80 mg Simvastatin entweder Placebo oder 10 mg Ezetimib verabreicht und als primärer Endpunkt deren Einfluss auf die Veränderung der mittleren Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis untersucht.

Ergebnisse

Die mittlere Veränderung der IMD betrug in der Simvastatin- (S-) Gruppe $0,0058 \pm 0,0037$ mm und in der Simvastatin + Ezetimib- (S+E-) Gruppe $0,0111 \pm 0,0038$ mm ($p = 0,29$). Verschiedene sekundäre Endpunkte – welche andere Variable bezüglich der IMD der Arteria carotis und Art. femoralis untersuchten – unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des Studienendes betrug die mittlere LDL-Konzentration in der S-Gruppe $192,7 \pm 60,3$ mg/dl und in der S+E-Gruppe $141,3 \pm 52,6$ mg/dl ($p < 0,01$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Reduktion der Triglyzeride (6,6 %) und des CRP (25,7 %) waren ebenfalls signifikant ($p < 0,01$ für beide Vergleiche). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen sehr ähnlich.

Konklusion

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie führt die Kombinationstherapie aus Ezetimib und Simvastatin zu keiner signifikanten Änderung der Atherosklerose-Progression – beurteilt anhand der Änderung der IMD der Arteria carotis – im Vergleich zu einer Simvastatin-Monotherapie.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie haben in den USA zu einem sehr großen Medienecho geführt, in derselben Ausgabe des NEJM sind 2 Editorials erschienen. Brown und Taylor weisen in ihrem Editorial (Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe?) darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Studie konträr zu unseren Erwartungen sind. Während der letzten 2 Jahrzehnte hat hinsichtlich des LDL-Cholesterins immer das Motto „niedriger ist besser“ gegolten. Diese Autoren vergleichen die Ergebnisse mit jenen der ASAP- (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression-) Studie, welche ebenfalls bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie durchgeführt worden war. In dieser Studie hatte die hochdosierte Atorvastatintherapie zu einer Regression der IMD geführt. Als relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien betonen diese Autoren eine initial geringere IMD in der ENHANCE-Studie, was wahrscheinlich mit einer längeren und intensiveren Statinvorbehandlung zusammenhängt. Die Autoren stellen die Frage, ob man aus ENHANCE die Konklusion ableiten kann, dass Ezetimib zusätzlich zu einer Hochdosisstatintherapie zwar das LDL-Cholesterin sehr effektiv senkt, jedoch keinen zusätzlichen Effekt hinsichtlich Atheroskleroseprogression und damit möglicherweise auch keinen klinischen Benefit hat. Die Autoren kommen – wie auch Drazan et al. in einem 2. Editorial – zu der Empfehlung, bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse mit der Verordnung von Ezetimib zurückhaltend zu sein und es nur dann zu verwenden, wenn mit anderen Maßnahmen der Zielbereich für das LDL-Cholesterin nicht erreicht werden kann.



Oral Buflomedil in the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Obstructive Disease. A Randomized, Placebo-Controlled, 4-Year Study

Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group. *Circulation* 2008; 117: 816–22.

Hintergrund

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) haben eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Daher sollte in dieser multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht werden, ob durch längerdauernde Applikation von oralem Buflomedil die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit PAVK reduziert werden kann (Buflomedil ist eine vasoaktive Substanz, die den peripheren Blutfluss vor allem im Bereich der Mikrozirkulation verbessern soll. Neben einer alpha-sympatholytischen Wirkung hat die Substanz einen hämorrhologischen Angriffspunkt. Bei uns ist sie als Lofty[®] im Handel).

Methodik

Eingeschlossen wurden Patienten > 40 Jahre mit dokumentierter PAVK, Claudicatio intermittens und einem ABI zwischen 0,30 und 0,80. Die Randomisierung erfolgte zu oralem Buflomedil oder Placebo. Die Buflomedil-Dosis betrug in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance entweder 2 × täglich 300 mg (bei $KrCl \geq 40$ ml) bzw. 2 × 150 mg/die bei einer Kreatinin-Clearance von < 40 ml. Die Nachuntersuchungen erfolgten nach 1 und 3 Monaten und in weiterer Folge alle 6 Monate bis zu 48 Monaten. Zusätzlich wurde allen Patienten – sofern sie zum Einschlusszeitpunkt noch keine andere antithrombotische Therapie hatten – Aspirin empfohlen. Der primäre Endpunkt hinsichtlich Wirksamkeit war das Auftreten kritischer kardiovaskulärer Ereignisse – definiert als Kombination von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Insult, symptomatischer Verschlechterung vonseiten der PAVK oder Amputation. Insgesamt wurden

2078 Patienten in die Studie eingeschlossen, die mittlere Behandlungsdauer lag bei 33 Monaten.

Ergebnisse

Die Häufigkeit kritischer kardiovaskulärer Ereignisse war in der Buflomedil-Gruppe mit 9,1 % signifikant geringer als in der Placebogruppe (12,4 %; HR 0,74; 95 %-CI: 0,603–0,915; $p = 0,016$). Der Knöchel-Arm-Index stieg um 9,2 % in der Buflomedil-Gruppe, während er sich in der Placebogruppe um 3,6 % verminderte ($p < 0,001$). Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar.

Konklusion

Im Vergleich zu Placebo führte die Verabreichung von Buflomedil über 3 Jahre zu einer Reduktion symptomatischer kardiovaskulärer Ereignisse um 26 %. Daher sollte die Verordnung von Buflomedil bei Patienten mit PAVK zusätzlich zu einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern in Erwägung gezogen werden.

Kommentar

In einem begleitenden Editorial (Buflomedil in Peripheral Arterial Disease. Trials and Tribulations) weist Conte auf die mit etwa 10 % im Vergleich zu anderen Studien niedrige Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse hin. Nur etwa 15 % der LIMB-Population waren Diabetiker und nur etwa 15–17 % der Patienten waren gleichzeitig auf ein Statin eingestellt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Endpunktes war in erster Linie durch die niedrigere Inzidenz an „symptomatischer Verschlechterung der PAVK“ in der Buflomedil-Gruppe verursacht, wobei dieser Endpunkt aus verschiedenen „weichen“ Komponenten zusammengesetzt war.



Endovascular vs. Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms in the Medicare Population

Schermerhorn ML et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 464–74.

Hintergrund

In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die endovaskuläre Behandlung eines infrarenalen Aortenaneurysmas (EVAR) mit einer signifikant niedrigeren

perioperativen Mortalität verbunden ist als eine offenchirurgische Behandlung (OAR). Allerdings war der Überlebensvorteil von EVAR im Rahmen dieser in Europa mit relativ kleiner Fallzahl durchgeführten Studien auf die ersten 1–2 Jahre nach dem Eingriff beschränkt.

Methodik und Ergebnisse

Es wurden daher in dieser anhand des Medicare-Registers durchgeführten Untersuchung sowohl die perioperative Mortalitäts- und Komplikationsrate als auch die Langzeitergebnisse in Hinblick auf Überleben, Ruptur- und Reinterventionsrate zwischen EVAR und OAR im Zeitraum von 2001 bis 2004 verglichen.

In jeder Gruppe befanden sich 22.830 vergleichbare („propensity score“) Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 76 Jahren, etwa 20 % waren Frauen. Die perioperative Mortalität war in der EVAR-Gruppe signifikant niedriger als nach OAR (1,2 % vs. 4,8 %; $p < 0,001$), wobei die Verringerung der Mortalität mit steigendem Patientenalter zunahm. So betrug der absolute Unterschied in der Gruppe der 67–69-Jährigen 2,1 % und im Vergleich dazu bei den Patienten mit einem Alter ≥ 85 Jahre 8,5 % ($p < 0,001$). Auch die Häufigkeit schwerwiegender perioperativer Komplikationen (z. B. Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen, Pneumonie) war nach EVAR durchwegs signifikant geringer. Auch die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer war in der EVAR-Gruppe mit 3,4 vs. 9,3 Tage in der OAR-Gruppe signifikant kürzer ($p < 0,001$). Das Langzeitüberleben war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei aber EVAR in den ersten 3 postoperativen Jahren einen Vorteil gegenüber der OAR aufwies. Danach glichen einander die Überlebensraten beider Behandlungsgruppen an. Das Auftreten einer Ruptur war im weiteren Verlauf ein sehr seltenes Ereignis, war allerdings in der EVAR-Gruppe mit 1,8 % doch signifikant häufiger ($p < 0,001$) als in der OAR-Gruppe mit 0,5 %. Zusätzlich waren Aneurysma-bedingte Reinterventionen nach EVAR signifikant häufiger (9,0 % vs. 1,7 %; $p < 0,001$), obwohl es sich dabei mehrheitlich um kleinere Interventionen gehandelt hat. Umgekehrt war nach 4 Jahren die Häufigkeit von Laparatomie-bedingten Reinterventionen (z. B. wegen Bauchwandhernien oder Ileus) in der OAR-Gruppe signifikant häufiger (9,7 % vs. 4,1 %; $p < 0,001$).

Konklusion

Im Vergleich zur offenchirurgischen Aneurysmasanierung ist die endovaskuläre Therapie mit einem geringeren Mortalitätsrisiko bzw. Risiko schwerwiegender Komplika-

kationen perioperativ sowie in den ersten 3 Jahren assoziiert. Der Überlebensvorteil war insbesondere bei älteren Patienten besonders deutlich. Spätere Aneurysma-assoziierte Reinterventionen sind nach EVAR häufiger, was aber durch eine größere Häufigkeit von Laparatomie-bedingten Reinterventionen und Hospitalisierungen in der OAR-Gruppe ausgeglichen wird.



Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events

ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

Hintergrund

Randomisierte Studien an über 150.000 Patienten hatten überzeugend gezeigt, dass ACE-Hemmer das Risiko für Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Gefäßerkrankung und Hochrisiko-Diabetes deutlich reduzieren können. Dennoch zeigen vor allem Patienten mit Herzinsuffizienz unter ACE-Hemmern ansteigende Angiotensin-II-Serumspiegel, welche für eine Krankheitsverschlechterung verantwortlich sein können. Außerdem berichten bis zu 10 % der Patienten über Nebenwirkungen von Husten und Angioödem. Eine direkte Rezeptorblockade mittels Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) könnte daher therapeutisch effektiver sein. Zumindest bei einigen Hochrisiko-Subgruppen konnte die Effektivität der ARB im Vergleich zu Placebo, aber auch im Vergleich zu Betablockern gezeigt werden. Die ONTARGET-Studie evaluierte die Wirkung der ARB alleine und in Kombination mit ACE-Hemmern in breit gefasster Indikationsstellung, die Einschlusskriterien entsprachen jenen der HOPE-Studie.

Methodik

Nach einer 3-wöchigen Eingangsphase wurden die Patienten zu 3 verschiedenen Behandlungen randomisiert: 8576 Patienten erhielten 10 mg Ramipril täglich, 8542 erhielten 80 mg Telmisartan täglich und 8502 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Die Patienten wurden über median 56 Monate hinsichtlich kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Insult und Spitalsaufnahme wegen kardialer Dekompensation nachbeobachtet.

Ergebnisse

Im Vergleich zur Ramipril-Gruppe war die Blutdrucksenkung in der Telmisartan-

Gruppe geringfügig ausgeprägter (um 0,9/0,6 mmHg), noch stärker erwartungsgemäß in der Kombinationsgruppe (um 2,4/1,4 mmHg mehr als mit Ramipril-Monotherapie). Die Ereignisraten waren 16,5 % in der Ramipril-Gruppe, 16,7 % in der Telmisartan-Gruppe und 16,3 % unter der Kombinationstherapie (p = n. s.). Husten und Angioödem waren am seltensten in der Telmisartan-Gruppe zu beobachten, dafür zeigte diese Gruppe etwas mehr hypotensive Symptome im Vergleich zu Ramipril. Die Kombinationstherapie zeigt die höchsten Raten an Nebenwirkungen wie Synkope, Blutdruckabfälle und Nierenfunktionsstörungen.

Zusammenfassung

Telmisartan war äquipotent wie Ramipril hinsichtlich dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte, bei einer allerdings geringeren Nebenwirkungsrate. Die Kombinationstherapie Ramipril und Telmisartan zeigte zwar die beste blutdrucksenkende Wirkung, jedoch die höchste Rate an Nebenwirkungen und keine Verbesserung der klinischen Ergebnisse.

Kommentar

Nach der VALIANT-Studie, die die Äquivalenz von Valsartan im Vergleich zu Captopril bei Patienten nach Myokardinfarkt zeigte, bestätigt die ONTARGET-Studie die Äquivalenz eines zweiten ARBs im Vergleich zu ACE-Hemmern, bei günstigerem Nebenwirkungsprofil. Da die ONTARGET-Studie in 100 % Analogie zur HOPE-Studie ausgeführt wurde, lässt sich die Wirkung von Telmisartan aus der ONTARGET-Studie direkt mit Placebo aus der HOPE-Studie vergleichen und zeigt eine Risikoreduktion von 21 %. Die ONTARGET- und die

VALIANT-Studie zeigen beide, dass eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und ARB jedoch keinen zusätzlichen Nutzen bei diesen Patienten bringt. Wichtig ist hier, sich die Ergebnisse der CHARM- und Valsartan Heart Failure-Studien in Erinnerung zu rufen, denn hier zeigte die Kombinationstherapie bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz unter Therapie mit ACE-Hemmern einen deutlichen Nutzen.

Patienten mit anamnestischer Herzinsuffizienz, Gefäßerkrankung oder Hochrisiko-Diabetiker, jedoch ohne manifeste Herzinsuffizienz, profitieren gleichermaßen von der Gabe eines ACE-Hemmers oder eines ARB, bei weniger Nebenwirkungen unter ARB-Therapie. Nur Patienten mit manifester Herzinsuffizienz unter ACE-Hemmertherapie sind Kandidaten für eine Kombinationstherapie.



Long-term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy In High Risk Patients

Gurm HS, et al. N Engl J Med 2008; 358: 1572-9.

Hintergrund

Die SAPPHERE-Studie untersuchte die Äquivalenz von Karotisstenting versus TEA (Thrombendarterektomie) bei chirurgischen Hochrisikopatienten. Die 30-Tage- und 1-Jahres-Ergebnisse zeigten vergleichbare Raten an Tod, Myokardinfarkt und Insult zwischen beiden Behandlungsgruppen. Nun wurden die 3-Jahres-Ergebnisse berichtet.

Methodik

Die Studie inkludierte 334 Patienten, die als chirurgische Hochrisikokandidaten ein-

geschätzt wurden und die entweder unter Verwendung eines zerebralen Protektionssystems gestentet wurden oder eine TEA hatten. Asymptomatische Patienten mit > 80 % Stenosen und symptomatische Patienten mit > 50 % Stenosen wurden eingeschlossen. Die 3-Jahres-Daten waren für 260 Patienten verfügbar.

Ergebnisse

Der kombinierte Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Insult wurde in 24,6 % der Stentpatienten und 26,9 % der TEA-Patienten beobachtet, auch die Gesamtrate an Insult (n = 15 in beiden Gruppen) sowie ipsilateralem Insult (11 vs. 9) waren praktisch ident.

Zusammenfassung

Die nunmehr vorliegenden 3-Jahres-Ergebnisse bestätigen, dass bei chirurgischen Hochrisikopatienten Karotisstenting und TEA nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse bringen.

Kommentar

Die Hauptkritikpunkte an der SAPPHERE-Studie bleiben auch nach 3 Jahren die gleichen: Die Rate an Komplikationen insgesamt bei diesen vornehmlich asymptomatischen Patienten war hoch, sodass zumindest zu diskutieren bleibt, ob nicht für asymptomatische Patienten ein konservatives Procedere mit optimaler Pharmakotherapie für medizinische Hochrisikopatienten die beste Alternative darstellt. Die sicherlich wichtigste Aussage der SAPPHERE-Studie ist jedoch dass im Langzeitverlauf die Rate an späten Insulten zwischen Stent und Carotis-TEA vergleichbar niedrig ist.

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](#)