

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Glukokortikoid-induzierte

Osteoporose

Gasser RW

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (4), 13-16

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



GLUKOKORTIKOID-INDUZIERTE OSTEOPOROSE

Summary: Glucocorticoid-induced Osteoporosis

Osteoporosis is a serious side effect of longterm glucocorticoid therapy. Steroids have a complex negative effect on bone metabolism by inhibiting the activity of osteoblasts, reducing calcium absorption by the gut, increasing renal calcium excretion and by induction of hypogonadism. A longterm steroid-therapy reduces bone mineral density and increases the risk of fracture. Glucocorticoid-induced osteoporosis is potentially reversible, therefore preventive and therapeutic measures

are essential in any longterm glucocorticoid-therapy (5 mg or more prednisone-equivalent for 3 or more months). Bisphosphonates are now the most effective drugs for prevention and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcium and vitamin D supplementation as a basic measure is recommended. Hormone replacement therapy in postmenopausal women is effective. Vitamin D metabolites and calcitonin are possible as adjuvant therapy.

bekannt, mittlerweile besteht jedoch die Möglichkeit, die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose exakt zu diagnostizieren und effektiv zu behandeln oder dieser Nebenwirkung entsprechend vorzubeugen. Patienten, die eine tägliche Dosis von 5 mg oder mehr Prednisonäquivalent über 3 oder mehr Monate erhalten, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko zu entwickeln [1, 2].

PATHOGENESE DER GLUKOKORTIKOID-INDUZIERTEN OSTEOPOROSE

Glukokortikoide beeinflussen den Knochen- und Kalziumstoffwechsel über mehrere Mechanismen (Tabelle 1). Die Proliferation von **Osteoblasten** wird gehemmt und ihre Apoptose gesteigert, sodaß die Osteoblastenanzahl sinkt [3]. Glukokortikoide beeinflussen die Genregulation in Osteoblasten und bewirken so eine Reduktion der Proteinsynthese (z. B. Osteokalzin, Typ I Kollagen, IGF und IGF-Bindungsproteine). Dies zeigt sich auch in einem Abfall von Knochenanbaumarkern im Serum, wie z. B. Osteokalzin. Auch der steroidbedingte Abfall von Androgenen wirkt sich negativ auf die Osteoblastenaktivität aus.

Die Daten betreffend die Wirkung von Glukokortikoiden auf **Osteoklasten** sind widersprüchlich: Eine vermehrte Bildung, aber auch eine gesteigerte Apoptose von Osteoklasten wurden beobachtet. Eine signifikant gesteigerte Knochenresorption unter Glukokortikoid-Therapie ist nicht nachweisbar.

Die **intestinale Kalzium-Absorption** wird durch einen direkten Effekt von Glukokortikoiden auf das Kalzium-Transportsystem im Dünndarm gehemmt.

Die **Harn-Kalzium-Ausscheidung** wird durch eine Hemmung der tubu-

ZUSAMMENFASSUNG

Die Osteoporose ist eine gravierende Nebenwirkung einer langfristigen Glukokortikoid-Therapie. Steroide wirken sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus, vorwiegend durch Hemmung der Osteoblastenaktivität, durch Verminderung der enteralen Kalziumabsorption, durch Steigerung der renalen Kalziumausscheidung sowie durch einen steroidinduzierten Hypogonadismus. Eine langfristige Steroidtherapie führt zu einer Abnahme der Knochendichte und in der Folge zu einer erhöhten Frakturinzidenz. Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist potentiell reversibel, daher sind präventive und therapeutische Maßnahmen bei jeder langfristigen Glukokortikoid-Therapie (5 mg oder mehr Prednison-Äquivalent über 3 oder mehr Monate) erforderlich. Bisphosphonate sind die derzeit wirksamsten Medikamente in Prävention und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Eine Basis-

therapie mit Kalzium und Vitamin D sollte grundsätzlich erfolgen. Effektiv ist eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen. Adjuvant stehen Vitamin D-Metabolite und Calcitonin zur Verfügung.

EINLEITUNG

Glukokortikoide werden bei verschiedenen entzündlichen und immunologischen Erkrankungen, sowie nach Organtransplantationen längerfristig verabreicht. Die häufigsten Indikationen einer höherdosierten Langzeittherapie mit Glukokortikoiden sind die rheumatoide Arthritis, die Arteriitis temporalis, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, allergische Hauterkrankungen und die Immunsuppression nach Organtransplantation. Eine wesentliche und gravierende Nebenwirkung einer langfristigen Glukokortikoidtherapie ist die Entwicklung einer Osteoporose. Dies ist seit langem

Tabelle 1: Einfluß von Glukokortikoiden auf Knochen- und Kalzium-Stoffwechsel

- Osteoblasten: Bildung und Aktivität gehemmt, Apoptose gesteigert
- Osteoklasten: Bildung und Apoptose gesteigert
- Darm: Kalzium-Absorption reduziert
- Niere: Kalzium-Ausscheidung gesteigert
- Sexualhormone: Abfall, Hypogonadismus

lären Kalzium-Rückresorption gesteigert. Im Darm und an der Niere kommt es zu ähnlichen Wirkungen auf den Phosphat-Stoffwechsel.

Die **Sexualhormon**-Spiegel fallen unter einer Glukokortikoid-Therapie ab, wobei das freie Testosteron um 50 % reduziert sein kann; dies wird durch eine Hemmung der Gonadotropin-Sekretion und eine Abnahme der Gonadotropin-Rezeptoren am Hoden bewirkt. Ein ähnlicher Effekt auf die Hypophysen-Gonadenfunktion ist bei Frauen zu beobachten.

EFFEKTE EINER GLUKOKORTIKOID-THERAPIE AUF KNOCHENMASSE UND FRAKTURINZIDENZ

Schon innerhalb von Stunden nach Beginn einer Glukokortikoid-Therapie fällt der Osteokalzin-Spiegel als Zeichen der beeinträchtigten Osteoblastenfunktion ab. In den ersten sechs Monaten nach Beginn einer Glukokortikoid-Therapie fallen die Knochendichtewerte signifikant ab; der Knochenmasseverlust kann bis zu 30 % betragen [4]. Die Knochendichte bei Glukokortikoid-behandelten Patienten korreliert mit der Dosis und der Dauer der Therapie, sowie mit der initialen Knochenmasse. Eine durchschnittliche Dosis von 7,5 mg Prednison täglich über 20 Wochen führte zu einem Knochendichteverlust von 8 % trabekulär und 2 % kortikal in der LWS [5]. Lokal angewandte Glukokortikoide sollen – wenn möglich – bevorzugt gegeben werden, da naturgemäß die negative Wirkung auf den Knochenstoffwechsel geringer ist als bei oraler oder parenteraler Therapie. Eine geringe systemische Wirkung ist aber auch bei lokal applizierten Glukokortikoiden feststellbar. Nach Absetzen der Steroidtherapie ist der Knochenmasseverlust potentiell reversibel.

Als Folge der Knochendichteabnahme steigt das Frakturrisiko. Etwa ein Drit-

tel der Glukokortikoid-behandelten Patienten hat nach 5–10 Jahren Therapie vertebrale Frakturen. Das Risiko bei einer Steroidtherapie, eine Hüftfraktur zu erleiden, ist etwa dreimal so groß wie ohne Steroidgabe [6].

Bei Patienten, die eine Glukokortikoid-Therapie über mehrere Monate erhalten, sollte eine Knochendichtemessung durchgeführt werden, um einen genauen Ausgangswert zur weiteren Risikoabschätzung zu haben. Geeignet dazu ist eine Densitometrie mittels DEXA von LWS und proximalem Femur oder eine QCT-Dichtemessung der LWS. Eventuell vorhandene höhergradige degenerative Veränderungen der LWS sind in der Befundinterpretation einer DEXA-Untersuchung entsprechend zu berücksichtigen. Der für einen Mineralverlust prädiktive Wert von Knochenumbaumarkern (Osteokalzin) ist bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose noch nicht etabliert.

THERAPEUTISCHE INTERVENTION BEI GLUKOKORTIKOID-INDUZIRTER OSTEOPOROSE

Grundsätzlich wurden die bei postmenopausaler Osteoporose etablierten Therapien auch bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose angewandt

und evaluiert. Da die Pathogenese der beiden Erkrankungen jedoch differiert, sind die Studienergebnisse bei postmenopausaler Osteoporose nicht ohne weiteres auf die Effizienz bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose übertragbar. Für mehrere Medikamente wurde bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose ein Zuwachs der Knochendichte gefunden, Frakturdaten liegen jedoch nur in geringerem Ausmaß vor (Tabelle 2).

Präventive Maßnahmen wie kalziumreiche Ernährung, Mobilisierung, Nikotinkarenz sowie Fraktur- und Sturzprophylaxe sind auch bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose notwendig, die Steroiddosis ist so niedrig wie möglich zu halten. Eine adäquate Schmerz- und Physiotherapie sollte erfolgen.

Kalzium und Vitamin D: Eine Basistherapie mit 1.000 mg Kalzium und 400–1.000 I.E. Vitamin D₃ täglich ist auch bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose zu empfehlen, vor allem bei geringer oraler Kalziumzufuhr und Vitamin D-Mangel. Die Studie von Buckley et al. [7] konnte einen Knochendichtezuwachs von +0,72 % pro Jahr unter 1.000 mg Kalzium und 500 I.E. Vitamin D₃ über 2 Jahre versus einen Knochendichteabfall von –2 % pro Jahr bei Placebo in der LWS zeigen. Adachi et al. [8] konnten hingegen keinen signifikanten Kno-

Tabelle 2: Therapieoptionen und Therapieeffizienz bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, modifiziert nach [1]

	Knochendichtezuwachs vertebral	Knochendichtezuwachs Hüfte	Fraktur-reduktion vertebral	Fraktur-reduktion Hüfte
Kalzium +Vit. D	+	+	–	–
Östrogen	+	+	–	–
Etidronat	+	+	+	–
Alendronat	+	+	+	–
Risedronat	+	+	+	–
Calcitriol	+	–	–	–
Alfacalcidol	+	+	–	–
Fluorid	+	–	–	–
Calcitonin	+	–	–	–

+ positive Studien vorliegend, – keine Effizienz erwiesen

chendichtezuwachs unter Kalzium/
Vitamin D-Gabe in der LWS finden.

Bisphosphonate haben in mehreren Studien eine Zunahme der Knochendichte und eine signifikante Senkung der Frakturnrate bei der Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose erwiesen. Neben ihrem antiresorptiven Effekt antagonisieren Bisphosphonate die durch Steroide vermehrte Apoptose der Osteoblasten und Osteozyten.

- Zyklisch verabreichtes *Etidronat* zeigte in einer randomisierten, kontrollierten Studie für ein Jahr ab Beginn einer Steroidtherapie eine Prävention des Knochendichteverlusts in LWS und Trochanter sowie eine signifikante Senkung der vertebralen Frakturnrate [9].
- *Alendronat* in einer Dosis von 10 mg täglich zeigte ebenfalls einen Zuwachs der Knochendichte bei Glukokortikoid-Therapie bei prä- und postmenopausalen Frauen und bei Männern. Die vertebrale Frakturinzidenz wurde bei postmenopausalen Frauen mit Alendronat um 51 % gesenkt [10].
- *Risedronat* verhindert sowohl in der LWS als auch im proximalen Femur eine Abnahme der Knochendichte während einer Glukokortikoid-Therapie [11]. Bei manifester Glukokortikoid-induzierter Osteoporose führt Risedronat zu einem Knochendichtezuwachs in LWS und proximalem Femur [12]. Die gepoolten Daten aus beiden Studien zeigen eine Reduktion der Wirbelfrakturen um 70 % nach einem Jahr [13].
- Begrenzte Erfahrung gibt es mit intravenösem *Pamidronat* bei Steroidosteoporose; 60 mg Pamidronat wurde dreimonatlich intravenös über drei Jahre bei Patienten mit Steroidtherapie nach Herztransplantation verabreicht. Dabei konnte die Knochendichte der LWS gesteigert werden, im proximalen Femur zeigte sich kein Abfall der Knochendichte [14].

Sexualhormone: Eine Hormonersatztherapie (Östrogen bei der Frau, Testosteron beim Mann) bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose ist als Substitution eines gleichzeitig bestehenden Sexualhormonmangels zu verstehen und ist daher ähnlich wirksam wie bei nicht-steroidbedingter Osteoporose. Ein darüberhinausgehender positiver Effekt auf den Knochenstoffwechsel bei Steroidosteoporose bei eugonadalen Patienten wurde klinisch nicht nachgewiesen. Allerdings sprechen experimentelle Daten für eine Antagonisierung der Glukokortikoid-induzierten Apoptose der Osteoblasten durch Östrogen [15].

Fluoride steigern die vertebrale Knochendichte bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, eine Frakturreduktion konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Vor allem wegen der negativen Wirkung auf die Knochenmineralisation ist Fluorid nicht das Therapeutikum erster Wahl bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose.

Calcitonin parenteral verabreicht kann den Knochendichte-Verlust in der LWS bei Steroidosteoporose verhindern [16], eine weitere Studie zeigte einen mäßigen Knochendichtezuwachs in der LWS [17]. Frakturdaten für Calcitonin bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose sind nicht vorhanden. Für nasal appliziertes Calcitonin gibt es keine Studien bei Steroidosteoporose, die einen klinisch signifikanten Nutzen betreffend Knochendichte oder Frakturdaten zeigen.

Vitamin D-Metabolite: *Calcitriol* (+ Kalzium) zeigte in der Studie von Sambrook et al. [18] eine geringere Knochendichteabnahme in der LWS als bei alleiniger Kalziumgabe bei Steroidtherapie. Andere Studien mit Calcitriol bei Steroidosteoporose blieben ohne positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Mit *Alphacalcidol* 1–2 µg täglich konnte der Knochendichteverlust in der LWS und im Schenkelhals bei Steroidthe-

rapie verlangsamt werden. Vitamin D-Metaboliten können jedoch nur als mögliche adjuvante Therapie zu Hormonersatz oder Bisphosphonat-Gabe bei schwerer Steroidosteoporose gesehen werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Patienten, die eine Steroiddosis von 5 mg Prednisonäquivalent oder mehr täglich über mindestens drei Monate erhalten, erleiden mit hoher Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Knochenmasseverlust. Im ersten Jahr der Behandlung ist mit einem Knochendichteabfall um 1–2 Standardabweichungen zu rechnen. Je nach initialer Knochendichte und entsprechend der kumulativen Steroiddosis steigt das Frakturrisiko. Eine initiale Knochendichtemessung bei Beginn einer längerfristigen Steroidtherapie sollte daher durchgeführt werden.

Auch bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose ist eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D effizient. Eine Bisphosphonat-Therapie führt über eine signifikante Zunahme der Knochendichte zur Abnahme der Frakturinzidenz und stellt damit die derzeit wirksamste Behandlung der Steroidosteoporose dar. Bei postmenopausalen Frauen ist die Hormonersatztherapie effektiv, wobei diese mit einer Bisphosphonat-Therapie kombiniert werden kann. Adjuvant können im Einzelfall Calcitonin und/oder ein Vitamin D-Metabolit gegeben werden.

Empfehlungen zur Prävention und Therapie einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose [2]:

- Patienten mit Beginn einer Glukokortikoid-Therapie (Prednison-Äquivalent von 5 mg oder darüber) über mindestens 3 Monate: Lebensstilmodifikationen, Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, Bisphosphonat.
- Patienten unter Glukokortikoid-Therapie (Prednison-Äquivalent

von 5 mg oder darüber): Lebensstilmodifikation, Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder anderweitiger Indikation. Bei **verminderter** Knochendichte (Osteopenie, Osteoporose) zusätzlich Bisphosphonat (oder Calcitonin, wenn Bisphosphonat nicht möglich); bei **normaler** Knochendichte Verlaufskontrolle mit ein- bis zweijähriger Knochendichtemessung.

Die Prävention oder Therapie eines Glukokortikoid-induzierten Mineralverlustes ist für die gesamte Dauer der Steroidtherapie durchzuführen. Die therapeutischen Maßnahmen müssen auf die individuelle Krankheitssituation des Patienten abgestimmt und gegebenenfalls entsprechend modifiziert werden. Da die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose – zumindest potentiell – reversibel und gut behandelbar ist, sollte bei jeder längerfristigen Glukokortikoid-Therapie eine Osteoporoseprävention oder -therapie erfolgen.

Literatur:

1. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000; 14: 279–98.
2. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the

- prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. Arthritis Rheum 2001; 44: 1496–503.
3. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids – potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998; 102: 274–82.
4. LoCasio V, Bonucci E, Imbimbo B et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. Bone Mineral 1990; 8: 39–51.
5. Laan RFJM, Vanriel PLCM, Vandeputte LBA et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis – a randomised, controlled study. Ann Intern Med 1993; 119: 963–8.
6. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann Rheum Dis 1995; 54: 49–52.
7. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS et al. Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis – a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 961–8.
8. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis – a 3 year follow up. J Rheumatol 1996; 23: 995–1000.
9. Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997; 337: 382–7.
10. Saag KG, for the glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1998; 339: 292–9.
11. Cohen S, Levy ML, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. Arthr Rheum 1999; 42: 2309–18.

12. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15: 1006–20.
13. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000; 67: 277–85.
14. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. Osteoporosis Int 2001; 12: 112–6.
15. Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. Endocrinology 1999; 140: 5339–47.
16. Rizzato G, Tosi G, Schiraldi G et al. Bone protection with salmon calcitonin (sCT) in the long-term steroid therapy of chronic sarcoidosis. Sarcoidosis 1988; 5: 99–103.
17. Luengo M, Picado C, Del Rio L et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 104–7.
18. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. N Engl J Med 1993; 328: 1747–52.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Wolfgang Gasser
Klinische Abteilung für Allgemeine
Innere Medizin, Endokrinologische
Ambulanz, Universitätsklinik für
Innere Medizin Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: Rudolf.Gasser@uibk.ac.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](#)