

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktuelle Entwicklungen in der
Strahlentherapie des
Prostatakarzinoms:
HDR-Brachytherapie**

Knocke-Abulesz TH

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (2)

(Ausgabe für Österreich), 18-21

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 17-20

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (2)

(Ausgabe für Deutschland), 15-18

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Aktuelle Entwicklungen in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: HDR-Brachytherapie

T. H. Knocke-Abulesz

In der primären Therapie des Prostatakarzinoms ist die Seed-Implantation neben der radikalen Prostatektomie und der konformalen 3D-geplanten Teletherapie in den letzten Jahren insbesondere bei den lokal begrenzten Tumoren die dritte etablierte Behandlungstechnik geworden. In den USA werden bereits fast ein Drittel der Patienten mit dieser Technik behandelt. Im Gegensatz hierzu wurde in der Strahlentherapie in den letzten beiden Jahrzehnten die Langzeit-Implantation von Nukliden bei den meisten Tumoren zugunsten der fraktionierten Afterloading-Bestrahlung in „high dose rate“ (HDR-) Technik ersetzt – wobei partiell für HNO- und gynäkologische Tumoren die HDR-Technik als „pulse-dose-rate“ (PDR-) Verfahren modifiziert wird, um die biologischen Vorteile der LDR- und die technologischen Vorteile der HDR-Anwendung zu vereinen. Vorteile der Methode im Vergleich zur Seed-Implantation sind: – Niedrigere Kosten, allgemeine Verfügbarkeit, – Idealer Strahlenschutz, – Zuverlässige Dosisverteilung, – Keine Migration von Seeds, – Durchführbar auch nach TURP, – Durchführbar bei manifesten Lokalrezidiven.

Allerdings liegen bisher nur vereinzelte klinische Ergebnisse beim Prostatakarzinom vor, die zeigen, daß eine lokale Dosiserhöhung in Kombination mit der Teletherapie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle bei kapselüberschreitenden Tumoren ermöglicht. Inwieweit der Einsatz der Technik bei Lokalrezidiven zu langandauernden Remissionen führen kann, ist Gegenstand von laufenden Untersuchungen. Der Ersatz der Seed-Implantation durch eine 2-tägige fraktionierte Brachytherapie mit vier Bestrahlungen ist derzeit Gegenstand einer prospektiven Studie, deren erste Langzeitergebnisse in diesem Jahr erwartet werden.

Seed-Implants are established in the primary treatment of prostate cancer, as well as radical prostatectomy and 3D-conformal external beam radiotherapy. In the United States every third patient is treated with this technique. However, during the last two decades implants of radionuclides in radiotherapy were replaced for nearly all tumor locations by fractionated afterloaded high dose rate (HDR) brachytherapy or by pulse dose rate (PDR) implants for head and neck cancer and gynaecological tumors. General and particular advantages of this technique compared to seed implants are: – lower costs, availability in every radiotherapy department, – perfect radioprotection, – reliable dose distribution, – no seed migration, – applicable after TURP, – applicable with proven local recurrences.

Limited clinical experience is available for prostate cancer, apart from data showing improvement in local control for locally advanced tumors with boosting external beam therapy by HDR-implants. Treatment of local recurrences is currently under investigation. Long term results of a prospective trial on replacing seed implants by a two-day, four fraction schedule for HDR-implants will be published this year. *J Urol Urogynaekol* 2004; 11 (2): 18–21.

Neben den etablierten Techniken in der primären Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Operation und der externen Bestrahlung ist in den letzten Jahren wieder eine strahlentherapeutische Technik in den Mittelpunkt gerückt, die in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich in der Behandlung gynäkologischer Tumoren ihren Platz fand: Die Brachytherapie, die lokalisierte Bestrahlung eines Tumors durch Einbringen einer Strahlenquelle direkt in das tumortragende Areal, wird bei der Behandlung von Prostatakarzinomen derzeit durch die Ultraschall-gestützte Implantation von strahlenden Seeds (Jod bzw. Palladium) durchgeführt und hat in den Vereinigten Staaten mittlerweile einen Marktanteil von beinahe 30 % erreicht.

Bei der Behandlung anderer Malignome in der Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten die temporäre, fraktionierte Strahlentherapie mit stärker strahlenden künstlichen Nukliden, die sogenannte „high-dose-rate“ (HDR-) Brachytherapie, aufgrund des besseren Strahlenschutzes und der größeren Kostengünstigkeit allgemein durchgesetzt. Bei Kopf-Hals-Tumoren und bei einzelnen gynäkologischen Tumoren wird darüber hinaus auch das „pulse-dose-rate“ (PDR-) Verfahren angewendet, das die biologischen Vorteile der Langzeittherapie mit den technologischen Vorteilen der Kurzzeit-Brachytherapie verbindet. Inwieweit das HDR-Verfahren in nächster Zukunft auch bei der Behandlung von Prostatakarzinomen eingesetzt werden kann, möchten wir im folgenden aufzeigen.



Abbildung 1: Der transrektale US zeigt die typische Applikationstechnik mit einer peripheren Nadelapplikation in U-Form und zwei zentralen Nadeln unter Aussparung der Urethra

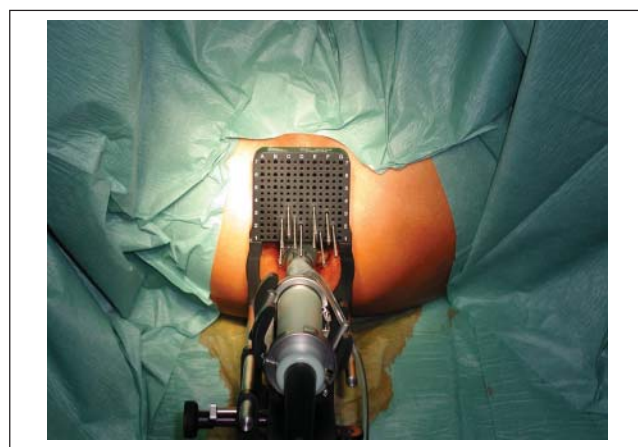


Abbildung 2: Applikation in Steinschnittlage mit transrektalem US und Führungs-Template für den transperinealen Zugang

Aus der Sonderabteilung für Strahlentherapie, Krankenhaus Wien-Lainz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Tomas-Hendrik Knocke-Abulesz, Sonderabteilung für Strahlentherapie, KH Lainz, Wolkersbergstraße 1, A-1130 Wien, E-mail: Tomas.Knocke-Abulesz@wienkav.at

Grundlagen der Strahlentherapie

Die vornehmliche tumorizide Wirkung ionisierender Strahlung beruht auf der selektiven Störung des Zellzyklus und der Zellfunktion mit nachfolgender Apoptose der Zelle. Besonders wichtig für das Ausmaß der Zellzerstörung im Tumor, aber auch im gesunden Gewebe, ist die Teilungshäufigkeit der Zellen, so daß je nach Tumorart und Lokalisation die zeitliche Abfolge der Strahlungsapplikation immense Wichtigkeit erhält. So wird zum Beispiel die Teletherapie üblicherweise in täglichen Fraktionen, bei sich sehr schnell teilenden Tumoren aber auch in mehreren Fraktionen pro Tag appliziert. Bei der lokalen Brachytherapie unterscheidet der Strahlentherapeut in die seit langem gebräuchlichen low-dose-rate-Techniken (wie zum Beispiel das Radium) und die seit zwei Jahrzehnten eingesetzten high-dose-rate-Techniken (Iridium 192). Bei der ersten wird die Strahlung kontinuierlich mit geringer Aktivität über einen langen Zeitraum abgegeben. Bei der anderen Technik wird die Bestrahlung ähnlich wie bei der Teletherapie in eher hoher Dosisleistung innerhalb von wenigen Minuten appliziert. Entscheidend für die Wahl der Techniken ist das Verhältnis aus maximal erreichbarem Schaden im Tumor und maximal tolerablen Veränderungen an den Risikoorganen.

Aufgrund der Lokalisation der Prostata in unmittelbarer Nähe zu strahlenempfindlichen Organen (Rektum, Blase) wäre die low-dose-rate-Brachytherapie nach heutiger Technik mit Jod und Palladium vorzuziehen, da hier höhere Gesamtdosen appliziert werden können, ohne ein nennenswertes Risiko für Langzeiten Nebenwirkungen an diesen Organen einzugehen. Andererseits spricht die Biologie der Prostatakarzinome mit einer sehr langsamen Tumorverdopplungsrate eher für den Einsatz von fraktionierten HDR-Techniken, da hier durch den Einsatz hoher Einzeldosen und insgesamt geringerer Gesamtdosen eine stärkere Tumorzellschädigung erreicht werden würde. Voraussetzung für diese Technik ist jedoch eine aufwendige, bildgestützte, dreidimensionale Bestrahlungsplanung, um die Risikoorgane vor hohen Dosen zu schützen.

Vorteile der HDR-Brachytherapie gegenüber der Seed-Implantation (Tab. 1)

Trotz der sehr geringen Energie und Aktivität der bei der Prostatabehandlung benutzten radioaktiven Seeds ist für das betreuende Personal, insbesondere die Strahlentherapeuten und die RTAs, eine geringe Strahlenbelastung gegeben. Die bei der HDR-Brachytherapie üblichen Afterloading-Techniken führen zu einem 100 %igen Strahlenschutz für das behandelnde Personal.

Dislokation von Seeds in die Blase, das umliegende Weichteilgewebe oder auch über die Blutbahn in andere Organe wie zum Beispiel die Lunge bergen nach heutigem Kenntnisstand kein nennenswertes Risiko für die Patienten, führen jedoch zu einem erhöhten diagnostischen und eventuell therapeutischen Aufwand.

Die Bestrahlungsplanung der Seeds-Applikation beruht zunächst auf einem sogenannten Pre-Planning. Das ist eine Dosisabschätzung aufgrund der anatomischen Struktur der Prostata, durch die eine standardisierte Applikationstechnik vorab geplant werden kann und die notwendig ist, um die Anzahl der benötigten Seeds festzulegen. In moderneren Verfahren kann die Technik weiter individualisiert werden, indem ein sogenanntes Online-Planning mit Darstellung der Seeds in der Prostata unmittelbar während der Applikation und in Kontrollschritten nach der Applikation durchgeführt wird. Aufgrund von anatomischen Veränderungen durch die Applikation, wie Einblutungen, Schwellungen, Migration von Seeds, wird die bei der Planung vorgesehene idealtypische Dosisverteilung nicht für den gesamten Zeitraum der Bestrahlung gewährleistet sein. Um dennoch eine suffiziente Bestrahlung zu gewährleisten, ist üblicherweise in die Dosierung ein gewisser Sicherheitsrahmen von vornherein eingerechnet. Zur Qualitätskontrolle ist ein Post-Planning auf Basis einer CT- oder MR-Untersuchung obligat.

Der Vorteil der temporären HDR-Applikation ist, daß sich die Bestrahlungsplanung nur auf den aktuellen anatomischen Zustand bezieht, der sich üblicherweise in den wenigen Minuten der durchzuführenden Bestrahlung nicht verändert, so daß mit millimetergenauer Präzision die Dosis in einzelnen Anteilen der Prosta-

ta, aber auch in Bereichen der Risikoorgane berechnet und, falls notwendig, beeinflusst werden kann. Patienten, bei denen aufgrund einer zuvor durchgeführten transurethralen Prostataresektion eine Seedapplikation wegen der erhöhten Migrationsgefahr nicht möglich ist, könnten durch HDR-Brachytherapie problemlos behandelt werden. Die HDR-Brachytherapie ist auch bei manifesten, im Ultraschall nachweisbaren Lokalrezidiven anwendbar.

Während die Kosten in Österreich für die Seeds und die notwendigen Wegwerfmateriale im Durchschnitt bei Euro 3.000,- liegen, sind die Kosten für die einmalige HDR-Applikation mit unter Euro 1.000,- anzunehmen. Allerdings bedeutet eine mehrfache HDR-Applikation auch höhere Kosten und eine mehrfache Durchführung eines Eingriffs mit entsprechenden Vorbereitungen und Narkose, so daß nicht in jedem Einzelfall davon ausgegangen werden kann, daß die HDR-Applikation günstiger als die Seeds-Implantation ist.

Technische Voraussetzungen für die Durchführung der Brachytherapie (Tab. 2)

Die notwendigen technischen Voraussetzungen für die Durchführung einer HDR-Brachytherapie unterscheiden sich nur teilweise von denen bei der Seeds-Applikation. Es muß ein zugelassener steriler Eingriffsraum zur Verfügung stehen, für den eigentlichen Eingriff wird ein Ultraschallgerät mit Rektalschallkopf benötigt, das über die notwendige Applikations-Software und die Schnittstelle zum Planungscomputer verfügt. Die Führung der Nadeln erfolgt über ein spezielles Template, das auf einer Stepper-Unit montiert ist. Die für die Seed-Applikation verwendeten Templates können dabei nicht verwendet werden, da der Durchmesser der Nadeln von denen bei der Seed-Applikation differiert. Der notwendige Mehrkanalafterloader sowie die notwendige Planungssoftware mit der Möglichkeit der „Real time“-Qualitätskontrolle sind in allen Abteilungen für Strahlentherapie in Österreich vorhanden.

Indikationen zur HDR-Brachytherapie in Kombination mit der Teletherapie (Tab. 3)

In der modernen, konformalen, 3-dimensional geplanten Teletherapie gelingt es – anders als noch vor 20 Jahren –, im Bereich der Prostataloge Bestrahlungsdosen von 70 Gy und mehr zu applizieren und dabei das Risiko für lebensbeeinträchtigende Nebenwirkungen an Rektum und Blase sehr gering zu halten. Es besteht eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der applizierten Dosis und der Wahrscheinlichkeit der Eradikation des Tumors, so daß derzeit große Anstrengungen unternommen werden, die zu applizierenden Dosen auf ca. 80 Gy zu erhöhen. Dies gelingt jedoch immer nur bei weiterer Einschränkung des zu bestrahlenden Zielvolumens und einer Inhomogenisierung der Bestrahlung unter Ausparung des periprostatatischen Gewebes im Hochdosisbereich. Bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Kapselüberschreitung besteht jedoch hier gerade der Bedarf nach einer hohen Dosis im periprostatatischen Gewebe.

Die HDR-Brachytherapie ermöglicht die Applikation von hohen lokalen Dosen insbesondere im Bereich der Peripherie und der periprostatatischen Anteile unter weitgehender Schonung der Rektumvorderwand und des Blasenbodens (Abb. 1 u. 2), so daß diese Technik bereits seit Jahr-

Tabelle 1: HDR-Brachytherapie versus Seed-Implantation

- Niedrigere Kosten
- Idealer Strahlenschutz
- Zuverlässige Dosisverteilung
- Keine Migration von Seeds
- Durchführbar auch nach TURP
- Durchführbar bei manifesten Lokalrezidiven

Tabelle 2: Strukturelle Voraussetzungen

- Eingriffsraum
- Mehrkanalafterloader
- US mit Rektalschallkopf
- Stepper-Unit
- Spezial-Templates für HDR-Nadeln
- Planungssoftware
- (Durchleuchtung)

Tabelle 3: Indikationen für die temporäre HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom

- Boost in Kombination mit Teletherapie im konventionellen Dosisbereich
- Boost in Kombination mit Teletherapie zur Dosisescalation
- Alleinige primäre Therapie
- Rezidiv nach Operation
- Rezidiv nach Teletherapie
- Rezidiv nach Seed-Implant?

zehnten an einzelnen Kliniken zur lokalen Dosisaufsättigung verwendet wurde. Hierbei wurden die heute üblichen konventionellen Dosisbereiche nicht überschritten, so daß die klinischen Ergebnisse aus diesen Zeiten denen der modernen konformalen Therapie weitgehend entsprechen [1, 2]. Besonders interessant sind Ansätze, die heute üblichen konventionellen Dosen mit der HDR-Brachytherapie weiter zu eskalieren, erste Ergebnisse zeigen hier ähnlich wie auch bei der Kombination der Teletherapie mit Seed-Implantation für die lokale fortgeschrittenen Tumore eine höhere lokale Kontrollrate [3–5].

HDR-Brachytherapie im Rahmen der Rezidivtherapie

Die zunehmende Inzidenz des Prostatakarzinoms und auch die rasche Zunahme der durchgeführten Therapien führt folgerichtig auch zu einer absoluten Zunahme der möglichen Rezidive. Bei primär lokal begrenzten Tumoren findet sich nach radikaler Prostatektomie das Rezidiv häufig im Bereich der Anastomose, nach primärer Teletherapie erneut im Bereich des belassenen Organes. Nach initialer PE kommt zunächst die Teletherapie zum Einsatz, bei ultrasonographisch nachweisbaren Tumoren von 1 cm und größer ist jedoch die lokale Dosisaufsättigung mit der Brachytherapie gut möglich. Diese Technik ist bereits Gegenstand von Untersuchungen.

Bei lokalem Rezidiv nach primärer Strahlentherapie ist eine konsolidierende RPE häufig nur unter deutlich erhöhter perioperativer Morbidität durchführbar, so daß für diese Fälle nach Alternativen gesucht wird. Solange es noch keinen allgemein gültigen Konsens für die Dosierung einer alleinigen Brachytherapie bei der Prostata gibt, bleibt diese Technik beim Rezidiv experimentell und sollte nur unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Aufgrund der dennoch zu erwartenden, eher geringen Morbiditätsrate durch die erneute Bestrahlung besteht keinerlei Grund für einen therapeutischen Fatalismus.

HDR-Brachytherapie als alleinige primäre Bestrahlung beim Prostatakarzinom

Die Seed-Applikationen bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms hat in den letzten Jahren in den Vereinigten Staaten einen Siegeszug angetreten und ist aufgrund der Kostenvorteile, insbesondere durch die sehr kurze Behandlungsdauer, dort eine Methode, die bereits bei fast 1/3 aller Patienten in der Primärtherapie eingesetzt wird.

Kann die HDR-Brachytherapie diese Technik ersetzen? Die Vor- und Nachteile der beiden Methoden wurden weiter oben bereits beschrieben. Während in den USA die HDR-Brachytherapie erst mit einer Zeitverzögerung von mehr als 10 Jahren gegenüber Europa bei anderen Tumorentitäten eingesetzt wird, ist sie in Westeuropa eine seit langem bewährte strahlentherapeutische Methode, für die viele Spezialisten mit langjähriger Erfahrung zur Verfügung stehen. Unter diesen logistischen und personellen Bedingungen ist die HDR-Brachytherapie in Westeuropa eine kostengünstige Alternative.

Da wie bereits zuvor ausgeführt eine fraktionierte Bestrahlung notwendig ist, wird diese in der ersten Phase I/II-Studie über mehrere Tage mit zweimal täglichen Bestrahlungen durchgeführt. Der eigentliche Eingriff erfolgt wie üblich am ersten Tag, die über das Template eingeführten Nadeln werden entweder mit Nähten gegenüber dem Damm fixiert oder es werden ersatzweise Kunststoffnadeln eingeführt, die über eine Klebeplatte mit dem Damm fixiert werden können.

Biologische Kalkulationen legen nahe, daß es möglich ist, mit einer insgesamt 4-maligen Bestrahlung innerhalb von 36 Stunden mit jeweils 9,5 Gy den gleichen tumoriziden Effekt zu erreichen wie mit einer konventionellen Seed-Implantation. Primäre Ergebnisse seitens des Beaumont Hospitals in Royal Oak, Michigan, wurden bereits veröffentlicht [6]. Die Therapie kann qualitätsgesichert durchgeführt werden und ist für die Patienten von der Belastung her vergleichbar mit der Seed-Applikation. Die frühen Ergebnisse zeigten keine erhöhte Morbidität, klinische Langzeitergebnisse stehen noch aus.

Weitere klinische Untersuchungen mit strenger Kontrolle der Einschlusskriterien und optimierter Qualitäts-

sicherung werden nötig sein, um den Wert der HDR-Brachytherapie bei der Primärbehandlung des Prostatakarzinoms zu evaluieren.

Schlußfolgerung

Während mit der radikalen Prostatektomie, der 3D-geplanten konformalen Teletherapie und der Seed-Implantation bereits 3 therapeutische Alternativen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung stehen, die es ermöglichen, die individuelle Therapieentscheidung auf den Patienten maßzuschneidern, ermöglicht die HDR-Brachytherapie nun eine Ausweitung der therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere in der effektiveren lokalen Bestrahlung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und als sinnvoller therapeutischer Ansatz bei lokalen Rezidiven. Inwieweit die HDR-Brachytherapie in Zukunft die Seed-Applikation zumindest teilweise ersetzen kann, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Literatur:

1. Kovacs G, Galalae R, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Nurnberg N, Kohr P, Kimmig B. High dosage brachytherapy and external irradiation of localized prostatic carcinoma—results at the Kiel University Clinic. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90: 1617–22.
2. Kovacs G, Galalae R. Fractionated perineal high-dose-rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary? *Cancer Radiother* 2003; 7: 100–6.
3. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, Spencer W, Stromberg J, Huang R, Vicini F. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improve outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 316–27.
4. Vicini FA, Vargas C, Edmundson G, Kestin L, Martinez A. The role of high-dose rate brachytherapy in locally advanced prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 98–108.
5. Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Gamie S, Londrc A, Cherlow JM, Damore SJ, Nazmy N, Sheikh KM, Ko SJ. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the prostate. *Cancer Control* 2001; 8: 511–21.
6. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 61–9.

a.o. Univ.-Prof. Dr. Tomas-Hendrik Knocke-Abulesz

Geboren 1958 in Münster/Westfalen. Studium der Medizin und Facharztausbildung in Strahlentherapie-Radioonkologie an der Universität Münster. Seit 1993 Oberarzt der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie am AKH Wien. Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: Brachytherapie, Gynäkologische und Urologische Radioonkologie. Seit 2001 Vorstand der Sonderabteilung für Strahlentherapie am KH Lainz.



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](#)