

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Rintelen B, Leeb BF

**Medikamentöse Therapie entzündlich rheumatischer
Erkrankungen in der Schwangerschaft unter
besonderer Berücksichtigung der rheumatoiden
Arthritis**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 7-7*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24 (4)
(Ausgabe für Österreich), 7-11*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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



Medikamentöse Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen in der Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung der rheumatoiden Arthritis

B. Rintelen, B. F. Leeb

Zusammenfassung

Chronische Krankheiten wie die rheumatoide Arthritis (RA) (auch als chronische Polyarthritits bezeichnet) benötigen eine Langzeittherapie. Ist nun eine Schwangerschaft unter einer laufenden Therapie geplant oder tritt eine Schwangerschaft unter einer laufenden Therapie ein, so stellt sich die Frage der Teratogenität oder Embryotoxizität der angewendeten Substanzen. Dieser Artikel soll einen Beitrag zur Anwendung derzeit gängiger Medikamente in der Behandlung der RA in der Schwangerschaft liefern.

Einleitung

Die medikamentöse Therapie der RA besteht aus mehreren Eckpfeilern: Basistherapeutika, Steroide und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit oder ohne Magenschutz werden kombiniert, um ein Optimum an Effekt und ein Minimum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erzielen. Die RA tritt bei Frauen 3- bis 4mal häufiger auf als bei Männern, ein Altersgipfel des Auftretens der Erkrankung liegt bei 35–45 Jahren und somit in der Zeit möglicher Schwangerschaften. In der Regel bessern sich die Symptome der RA in der Schwangerschaft in 70–80 % [1], trotzdem ist auf Grund möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen am ungeborenen Kind oder auf Grund von ungünstiger Beeinflussung der Schwangerschaft die Therapie der RA in der

Schwangerschaft eine ganz besondere Herausforderung.

Zu unterscheiden ist, ob eine Schwangerschaft unter laufender Basistherapie eintritt oder eine bestehende RA sich während einer Schwangerschaft verschlechtert. Die meisten Basistherapeutika haben eine potentiell teratogene Wirkung und somit ist bei Einleitung einer solchen Basistherapie die Patientin auf eine ausreichende Kontrazeption hinzuweisen. Wie unten angeführt ist unter bestimmten Medikationen der Eintritt einer Schwangerschaft jedoch nicht unbedingt mit dem Anraten zu einer Interruptio verbunden. Es bedarf dann enger Zusammenarbeit zwischen dem begleitenden Gynäkologen und dem behandelnden Rheumatologen. Dasselbe gilt auch bei bestehender Schwangerschaft und sich dabei verschlechternder Gelenks symptomatik.

An welche Richtlinien kann man sich nun in der Therapie der RA in der Schwangerschaft halten? Einige Medikamente sind in Tierversuchen auf ihre Teratogenität in höheren Dosen untersucht, am Menschen selbst sind jedoch vor allem die Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) mit zwei Ausnahmen nicht ausreichend untersucht und man muß sich auf Fallberichte oder kleine Fallzahlen stützen. Die US Food and Drug Administration (FDA) hat essentielle Medikamente in 5 Risikostufen für den Fetus kategorisiert (siehe Tabelle 1) [2]; hier zeigt sich, daß kein einziges Medikament der oben genannten Eckpfeiler in die Gruppe A fällt, wo kontrollierte Studien mit schwangeren Frauen kein Risiko für den Fetus gezeigt hätten. Solche Studien werfen unter diesen Umständen auch ethische Probleme auf. Trotzdem gibt es aus jeder der oben genannten Medikamentengruppen einzelne Substanzen, die unter entsprechend sorgfältiger Überwachung der Patientin in der Schwangerschaft angewendet werden können. 1996 hat das American College of Rheumatology (ACR) Guidelines für den Gebrauch von Antirheumatika in der Schwangerschaft und Laktationszeit herausgebracht [3].

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR inklusive Cyclooxygenase-2- (COX-2)-Hemmern können in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft angewendet wer-

Tabelle 1: FDA-Kategorien für die Anwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft [2]

Kategorie	Interpretation	Substanzen
A	Adäquate, gut kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen haben kein erhöhtes Risiko fetaler Abnormalitäten beim Fetus in irgendeinem Trimenon gezeigt.	—
B	Tierversuche haben keine Evidenz eines Fetusschadens gezeigt, jedoch liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. ODER Tierversuche haben einen nachteiligen Effekt gezeigt, aber adäquate und gut kontrollierte Studien bei Frauen haben kein Risiko für den Fetus in irgendeinem Trimenon erkennen lassen.	NSAR (1. und 2. Trimenon) Prednisolon Sulfasalazin
C	Tierversuche haben einen nachteiligen Effekt gezeigt und es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. ODER Es wurden keine Tierversuche durchgeführt und es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor.	Chloroquin Cyclosporin A Goldpräparate
D	Adäquate, gut kontrollierte oder Beobachtungsstudien bei schwangeren Frauen haben ein Risiko für den Fetus gezeigt. Der Nutzen der Therapie kann aber das potentielle Risiko übersteigen. Zum Beispiel kann die Substanz akzeptabel sein, wenn sie in einer lebensbedrohlichen Situation benötigt wird oder bei einer ernsthaften Erkrankung, für die sicherere Substanzen nicht eingesetzt werden können oder wenn diese ineffektiv sind.	Azathioprin D-Penicillamin NSAR (3. Trimenon)
X	Adäquate, gut kontrollierte oder Beobachtungsstudien bei Tieren oder schwangeren Frauen haben eine positive Evidenz für fetale Abnormalitäten oder Risiken gezeigt. Der Einsatz der Substanz ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten.	Leflunomid Methotrexat

den. Im letzten Trimenon sind NSAR und auch COX-2-Hemmer kontraindiziert, da ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli eintreten kann, des weiteren sind NSAR wehenhemmend. Ein vor kurzem erschienenes Abstract warnt vor möglichen kardialen septalen Defekten bei Anwendung in der frühen Schwangerschaft [4].

Mehr Erfahrungen bestehen naturgemäß mit klassischen NSAR als mit COX-2-Hemmern. In Tierversuchen wurde gezeigt, daß COX-2-defiziente Mäuse keine Eieinnistung haben [5], dementsprechend sollten COX-2-Hemmer bei einem Kinderwunsch am Beginn eines Menstruationszyklus abgesetzt, aber ebenso auch mit NSAR in einem solchen Fall sparsam therapiert werden. NSAR werden von der FDA der Gruppe B zugeordnet, im 3. Trimenon der Gruppe D.

Glukokortikoide

Glukokortikoide als weiterer Eckpfeiler in der Therapie der RA können in der Schwanger-

erschaft angewendet werden, im besonderen sollten NSAR therapeutisch nicht ausreichend oder eine Immunsuppression erwünscht sein. Prednisolon ist plazentagängig. Für die Mutter besteht ein leicht erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasenprung, für das Kind ein möglicherweise 3,4mal so hohes Risiko für eine Gaumenspalte [6], weiters sind unter Glukokortikoiden fallweise geringere Geburtsgewichte beschrieben. Vereinzelt sind Nebennierenhypoplasien angegeben. Die Lungenreife wird gefördert, dies macht man sich auch mit fluoridierten Glukokortikoiden therapeutisch zunutze, die im Fetus in höherer Konzentration als in der Mutter zu finden sind. Prednisolon wird von der FDA der Gruppe B zugeordnet.

Magenschutz

Unter regelmäßiger NSAR-Einnahme, vor allem unter laufender Glukokortikoidtherapie, wird ein Magenschutz mit einem Protonenpumpenhemmer, dem H₂-Blocker Famotidin oder Misoprostol generell empfohlen.

Misoprostol ist kontraindiziert während einer Schwangerschaft, da Aborte auftreten können. Über Famotidin liegen keine Daten vor. Der am besten in der Schwangerschaft untersuchte Protonenpumpenhemmer ist Omeprazol [7]. Hier zeigten sich in der Anwendung bei der während Schwangerschaften häufig vorkommenden gastroösophagealen Refluxkrankheit weder für die Mutter noch für das Kind nachteilige Wirkungen, im besonderen scheint auch, wie durch andere Untersuchungen belegt, eine teratogene Wirkung unwahrscheinlich. Eine Anwendung von Omeprazol während der Schwangerschaft ist möglich.

Basistherapeutika (DMARDs)

Das einzige DMARD in der Gruppe B der FDA ist Sulfasalazin. Bei schon vor der Schwangerschaft auf diese Substanz eingestellten Patientinnen kann dieses Präparat weitergegeben werden. Prinzipiell ist aber – wie schon eingangs erwähnt – eine Besserung der Symptomatik einer RA während einer Schwangerschaft zu erwarten und somit ein Pausieren der Basismedikation immer zu erwägen. Größere Fallzahlen unter dieser Medikation während einer Schwangerschaft stammen von der Anwendung dieses Medikamentes bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) [8]. Hier konnte keine erhöhte Teratogenität festgestellt werden, das Outcome bei 287 Schwangerschaften mit CED bei der Mutter war unter Therapie gleich wie bei 244 Schwangerschaften mit CED bei der Mutter ohne oben genannte Medikation und nicht schlechter als bei Gesunden, außer bei schweren Verläufen von Morbus Crohn. Das schlechtere Abschneiden dieser Gruppe wurde der Grundkrankheit angelastet. Sulfasalazin wäre somit eine Option, die in der Schwangerschaft bei einer aktiven RA neben Glukokortikoiden therapeutisch angewendet werden könnte. Der oft deutlich verzögerte Eintritt der Wirksamkeit dieser Substanz ist jedoch dabei zu bedenken.

Chloroquin ist von der FDA in Gruppe C gereiht. Dennoch zeigte diese Substanz bei 33 SLE-Patientinnen während der Schwangerschaft keinen Nachteil für das Kind [9]. Auch eine ophthalmologische Untersuchung an Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Chloroquin einnehmen mußten, zeigte keine Auffälligkeiten [10]. Auch in der Malariaphylaxe konnte bei Schwangeren kein nachteiliger Effekt

für das Kind nachgewiesen werden. 133 Schwangerschaften bei Patientinnen mit Kollagenerkrankungen unter laufender Hydroxychloroquintherapie bis 400 mg täglich wurden mit 70 Schwangerschaften bei Müttern mit Kollagenerkrankungen ohne Basistherapie verglichen [11]. Es konnte kein nachteiliger Effekt auf den Verlauf der Schwangerschaft, bei Totgeburten, Geburtsgewicht, Mißbildungen und auch im Follow-up 12 Monate nach der Geburt gefunden werden. Eine laufende Therapie einer RA mit Chloroquin, das bei dieser Erkrankung vorwiegend bei milden Verlaufsformen angewendet wird, ist möglicherweise wegen der Remissionstendenz absetzbar, es erscheint jedoch möglich, eine Chloroquintherapie z. B. bei einem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) fortzuführen, der sich auf Grund der Schwangerschaft verschlechtert.

Cyclosporin A ist ebenfalls von der FDA in Gruppe C gereiht. Cyclosporin A passiert die Plazentaschranke. Bei Untersuchungen an nierentransplantierten Schwangeren, die Cyclosporin A einnehmen mußten, und deren Kindern konnte keine sichere Teratogenität der Substanz festgestellt werden. Es zeigten sich jedoch ein niedrigeres Geburtsgewicht und Frühgeburten. Zum gleichen Schluß gelangen auch Autoren einer Metaanalyse, die weitere Untersuchungen bezüglich der Teratogenität fordern [12]. Die Anwendung in der Schwangerschaft erscheint somit unter strenger Indikation möglich.

Azathioprin während der Schwangerschaft ist in kleinen Fallzahlen bei SLE-Patientinnen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und vor allem nach Nierentransplantationen untersucht. Der Hauptmetabolit 6-Mercaptopurin scheint nicht im Fetus gebildet zu werden, obwohl Azathioprin plazentagängig ist. In älteren Publikationen erscheinen kongenitale Mißbildungen unter dieser Medikation nicht erhöht gegenüber der normalen Bevölkerung, es zeigen sich jedoch ein geringeres Geburtsgewicht und Frühgeburten signifikant erhöht unter laufender Azathioprintherapie. Neuere Publikationen lassen ein erhöhtes Risiko von Malformationen, perinataler Mortalität und Frühgeburten annehmen [13]. Die FDA klassifiziert Azathioprin in der Gruppe D.

Methotrexat ist kontraindiziert in der Schwangerschaft wegen seiner hohen Teratogenität. Eine Schwangerschaft sollte unter diesem Medikament durch ausreichen-

de Kontrazeption unbedingt verhindert werden. Spontane Aborte sind unter dieser Medikation häufig. Bei Kinderwunsch sollte das Medikament deshalb 6 Monate zuvor abgesetzt werden [14], die FDA ordnet dieses Medikament der Gruppe X zu.

Absolut kontraindiziert, und somit ebenfalls in der Gruppe X angesiedelt, ist Leflunomid während der Schwangerschaft wegen seiner hohen gesicherten Teratogenität und wegen seiner langen Halbwertszeit. Ohne Wash-Out mit Cholestyramin sollte Leflunomid bis zu 2 Jahre vor einer geplanten Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine strenge Kontrazeption unter dieser Medikation ist unbedingt einzuhalten. Bei geplanter Schwangerschaft nach Leflunomidgabe sind Leflunomid-Blutspiegel nach entsprechend langer Wash-Out-Periode mit Cholestyramin oder auch nach entsprechend langem Absetzen der Medikation durchzuführen. Diese sollten zumindest zweimalig unter der Nachweisgrenze liegen.

Auch ältere und heute kaum noch angewendete Basistherapeutika wie Goldpräparate und D-Penicillamin sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, da in Tierversuchen und auch in Fallberichten eine Teratogenität nachgewiesen wurde. So sind Goldpräparate von der FDA in der Gruppe C und D-Penicillamin in der Gruppe D geführt.

Sowohl über TNF α -Antikörper als auch über TNF α -Rezeptorantagonisten existieren derzeit zu wenig Erfahrungen, um generelle Empfehlungen bei Eintritt einer Schwangerschaft zu machen. Aus derzeitiger Sicht gilt für alle TNF α -Antagonisten keine Evidenz für Teratogenität, Embryotoxizität oder ungünstigen Verlauf einer eingetretenen Schwangerschaft [15]. Sowohl über Infliximab als auch Etanercept gibt es zur Zeit Berichte über gesunde Kinder nach Schwangerschaften unter diesen Medikationen. Aus Mangel an Daten und auch wegen des noch zu kurzen Einsatzes dieser Medikamente muß zur Zeit besonders im Hinblick auf etwaige, derzeit nicht abschätzbare Folgen beim Neugeborenen in seinem weiteren Leben weiterhin die Empfehlung ausgesprochen werden, diese Medikamente spätestens bei Eintritt einer Schwangerschaft abzusetzen. Derzeit gilt noch, bei Anwendung dieser Medikamente auf eine konsequente Kontrazeption zu achten. Über Adalimumab liegen noch keine Be-

richte über die Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Schlußwort

Somit ist zusammenfassend in der Beratung für eine geplante Schwangerschaft bei Frauen mit RA eine gute Einstellung der Krankheitsaktivität zu fordern. Medikamente wie Methotrexat oder Leflunomid müssen entsprechend der oben angeführten Information rechtzeitig abgesetzt oder sogar ausgewaschen werden. Salazopyrin oder Resochin könnten beim Eintreten einer Schwangerschaft weiter verwendet werden, wobei mit einer Verbesserung der Gelenks-symptomatik in 70–80 % nach Eintritt einer Schwangerschaft zu rechnen ist und somit eventuell auch diese Medikamente reduziert oder abgesetzt werden können. Bei den übrigen, derzeit selten angewendeten Basistherapeutika wie Cyclosporin A und Azathioprin muß auf einen möglichen teratogenen Effekt hingewiesen werden. Einer Aktivität der Grundkrankheit kann mit Prednisolon während der gesamten Schwangerschaft entgegengetreten werden, in den ersten beiden Trimenen auch mit NSAR mit einem möglichen leicht erhöhten Risiko von kardial-septalen Defekten bei Anwendung in der frühen Schwangerschaft. Für eine Aggravierung der Gelenks-symptomatik ab dem zweiten Trimenon kommt neben Salazopyrin und Resochin auch Cyclosporin A in Frage. In Ausnahmefällen kann eine Therapie mit Azathioprin erwogen werden, bei lebensbedrohlichen Zuständen käme ab der 2. Schwangerschaftshälfte auch noch Cyclophosphamid in Frage, wobei letztgenanntes Medikament in der Therapie der cP kaum einen Stellenwert hat und vor allem bei Komplikationen eines SLE oder bei Vaskulitiden eingesetzt werden kann. Der Stellenwert der Biologicals (TNF α -Antagonisten) kann derzeit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Bisherigen Berichten zufolge sind unter dieser Therapie (Infliximab und Etanercept) gesunde Kinder geboren worden, jedenfalls muß eine begleitende Therapie mit Methotrexat oder Leflunomid rechtzeitig abgesetzt werden.

LITERATUR:

1. Smith WD, West HF. Pregnancy in rheumatoid arthritis. *Acta Rheum Scand* 1960; 6: 189–201.
2. http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDA_Categories.htm

3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 5: 723–31.
4. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006 Aug 23; [Epub ahead of print]
5. Lim H, Paria BC, Das SK, Dinchuk JE, Langenbach R, Trzaskos JM, Dey SK. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997; 91: 197–208.
6. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–92.
7. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy—no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 63–8.
8. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72–6.
9. Khamashta M, Buchanan M, Hughes G. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus* 1996; 5 (Suppl 1): 65–6.
10. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer CA, Koren G, Ito S, Buncic RJ. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813–4.
11. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Sebbough D, Wechsler B, Vauthier D, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207–11.
12. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051–5.
13. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827–34.
14. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med* 1999; 92: 551–63.
15. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307–24.

Dr. med. Bernhard Rintelen

Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Oberarzt am NÖ Zentrum für Rheumatologie am Humanis-Klinikum Stockerau.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Bernhard Rintelen
 II. Medizinische Abteilung, Humanis-Klinikum Stockerau
 NÖ Zentrum für Rheumatologie
 A-2000 Stockerau, Lenaustraße 1
 E-Mail: b.rintelen@gmx.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)