

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Update zur intermittierenden

Hormontherapie beim

Prostatakarzinom

Madersbacher S, Tunn UW

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 7-10

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

UPDATE ZUR INTERMITTIERENDEN HORMON THERAPIE BEIM PROSTATAKARZINOM

EINLEITUNG

Die intermittierende Hormontherapie beim Prostatakarzinom – ein Thema, das vor fünfzehn Jahren noch als abwegig galt – rückte in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund. Trotz bis dato fehlender Therapierichtlinien ist sie in der urologischen Praxis bereits weit verbreitet, hauptsächlich mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und potentielle negative Auswirkungen der Androgendeprivation zu verringern. Kurzfristig können unter Hormontherapie Hitzewallungen, Verlust der Libido und Potenz sowie generelle Müdigkeit und Energieverlust auftreten. Auf lange Sicht sind ein Abbau von Knochen substanz und Muskulatur, Anämie, Fettstoffwechselstörungen und Gewichtszunahme möglich. Die Rate osteoporotischer Frakturen ist bei Patienten unter prolongiertem, kontinuierlichem Androgenentzug erhöht. Daniell et al. beobachteten bei Patienten mit Orchiektomie eine Frakturrate von annähernd 50 % nach mehrjähriger Behandlung. Auch das metabolische Syndrom als Nebenwirkung einer Androgen deprivation ist seit kurzem beschrieben. So kann es unter Langzeittherapie zu einer Erhöhung des Glukosespiegels, der Serumtriglyzeride und des Blutdrucks sowie zu einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins und einer Zunahme des Hüftumfangs kommen. Die Autoren einer rezenten Studie beschreiben diese Auswirkungen der Hormontherapie bei mehr als 50 % der Patienten. Entscheidend ist, daß es sich hier nicht nur um eine Veränderung von Laborwerten handelt, sondern daß damit auch ein erhöhtes Risiko für Diabetes, KHK und plötzlichen Herztod assoziiert ist. Letztendlich kann ein kontinuierlicher Hormonentzug schließlich zu einer Androgenunabhängigkeit des Tumors führen, eine Androgendeprivation ist dann nicht mehr wirksam.

Eine Möglichkeit, diese Nachteile gegenüber den bekannten positiven Wirkungen der Hormontherapie auszubalancieren, bietet die intermittierende Behandlung. Das Prinzip besteht in einer zyklischen Therapie, d. h. es wechseln sich Behandlungsphasen (die Initialphase ist zeitlich definiert) mit variablen therapiefreien Intervallen ab, wobei sich die Länge der Behandlungspause am PSA-Verhalten orientiert. Nicholas Bruchovsky aus Vancouver, Koichiro Akakura aus Japan und Paul Rennie aus den USA – Pioniere auf diesem Gebiet – publizierten 1993 die ersten experimentellen Ergebnisse und 1996 erstmals klinische Daten dazu. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß man bei androgenabhängigen Tumoren durch intermittierenden Androgenentzug die Zeit bis zum Auftreten einer Hormonresistenz um das Dreifache verlängern kann. Um diese Ergebnisse in der Praxis umzusetzen, benötigte man nun einerseits eine reversible Androgenentzugsbehandlung – also LHRH-Agonisten und Antiandrogene – und andererseits einen Parameter, der Auskunft über Tumorregression und -progression gibt: den PSA-Wert. Anhand der Daten der ersten Patienten, die in Vancouver mit intermittierender Androgendeprivation behandelt wurden, konnte nachgewiesen werden, wie der Testosteron- und zeitversetzt der PSA-Wert während der Therapie absanken und im behandlungsfreien Intervall wieder anstiegen.

Die Vorteile der intermittierenden Hormontherapie liegen in der Verringerung der Nebenwirkungsrate und der dadurch verbesserten Lebensqualität sowie in einer potentiellen, in experimentellen Daten nachgewiesenen Verlängerung der hormonsensiblen Periode. In den letzten zwölf Jahren wurden 22 Phase-II-Studien mit über 2000 Patienten in verschiedensten Tumorstadien publiziert. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten unter intermittie-

render Therapie. Außerdem zeigte sich, daß sowohl die Höhe des PSA-Wertes bei Diagnosestellung als auch der PSA-Nadir nach Einleitung der Androgendeprivation und die Länge des behandlungsfreien Intervalls im ersten Zyklus Prädiktoren für das Outcome sind. Eine Verbesserung der Lebensqualität in der Behandlungspause und eine reduzierte Toxizität im Vergleich zur kontinuierlichen Behandlung sprechen für die gute Akzeptanz und Durchführbarkeit der intermittierenden Hormontherapie. Diese Ergebnisse der Phase-II-Studien stehen derzeit in randomisierten Phase-III-Studien auf dem Prüfstand, da nur so die definitive Wertigkeit dieser Behandlung festgestellt werden kann. Bis jetzt gilt die intermittierende Androgendeprivation in den Leitlinien nach wie vor als experimentell, da es noch keine publizierten Phase-III-Studien gibt. Es existieren jedoch bereits valide Daten aus ersten Auswertungen von Phase-III-Studien.

Die Studie EC 507 von Prof. Tunn untersuchte Patienten mit PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie – eine für die intermittierende Hormontherapie sehr relevante Patientengruppe, da diese die Therapie potentiell über einen langen Zeitraum benötigt und dadurch ein hohes Risiko für Komplikationen der Androgendeprivation hat. 169 Patienten mit einem PSA-Wert > 1 ng/ml wurden für sechs Monate mit LHRH-Analoga und während der ersten vier Wochen zusätzlich mit einem Antiandrogen behandelt. Jene Patienten, bei denen der PSA-Wert nach dieser Therapie auf < 0,5 ng/ml absank, wurden entweder zu kontinuierlicher oder intermittierender Androgendeprivation randomisiert. Das Protokoll sah vor, daß die Behandlung im intermittierenden Arm dann wieder aufgenommen wurde, wenn der PSA-Wert > 3 ng/ml anstieg. Eine erste Zwischenauswertung ergab keinen Nachteil im progressionsfreien Überleben für die Patienten unter intermittierender Therapie,

jedoch eindeutige Vorteile bei der Nebenwirkungsrate. Die Parameter für den Knochenstoffwechsel waren in der intermittierenden Gruppe wesentlich besser, und die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität höher als jene, die einen kontinuierlichen Androgenentzug erhielten.

Die reifsten Daten eines Phase-III-Protokolls stammen aus der SEUG-Studie von Prof. Da Silva. Patienten mit Prostatakarzinom im Stadium T3/T4 mit oder ohne Metastasen und einem PSA-Wert zwischen 4 und 100 ng/ml erhielten eine maximale Androgenblockade während einer Induktionsphase von nur drei Monaten. War danach der PSA-Wert < 4 ng/ml oder um mehr als 80 % abgefallen, wurden die Patienten zu kontinuierlicher oder intermittierender maximaler Androgenblockade randomisiert. Der Cut-off für den Wiederbeginn der Behandlung im intermittierenden Arm war ein Anstieg des PSA-Wertes > 10 ng/ml bzw. auf mehr als 20 % des Nadirs. Über 600 Patienten wurden randomisiert, 1/3 davon hatte bereits Metastasen. Da bis dato mehr als die Hälfte der Patienten verstorben ist, liegen mittlerweile sehr valide Daten vor. Betrachtet man die gesamte Patientenpopulation, so zeigt sich zwischen der kontinuierlichen und der intermittierenden Therapie kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Sieht man sich jedoch die Ergebnisse der M0- und M1-Patienten gesondert an, so ist interessanterweise das Gesamtüberleben der M0-Patienten im kontinuierlichen Arm geringfügig, jedoch nicht signifikant besser als im intermittierenden Arm, während bei den M1-Patienten die intermittierende Therapiegruppe beinahe signifikant besser abschneidet (= 0,07). Ein entscheidender Faktor für die Länge der therapiefreien Zeit in dieser Studie war der PSA-Wert nach der Induktionsphase. Erreichten die Patienten einen PSA-Wert zwischen 0 und 2 ng/ml, so benötigten sie 82 % der Zeit keine Therapie. Bei einem PSA-Wert zwischen 2 und 4 ng/dl

betrug die therapiefreie Zeit noch 60 % und sank mit steigendem PSA-Wert kontinuierlich weiter ab. Die Daten zur Lebensqualität zeigten eine dreifach höhere Zufriedenheit mit dem Sexualleben bei Patienten mit intermittierender Hormontherapie. Die Testosteronspiegel waren in dieser Gruppe natürlich signifikant höher, Hitzewallungen und Gynäkomastien traten signifikant weniger häufig auf.

Eine weitere Phase-III-Studie ist die SWOG-JPR7-Studie, in die etwa 1300 Patienten mit PSA-Relapse nach Strahlentherapie eingeschlossen sind. Nach achtmonatiger initialer Androgendeprivation wurden jene Patienten, die den PSA-Nadir erreichten, zu kontinuierlicher bzw. intermittierender Hormontherapie randomisiert. Im intermittierenden Therapiearm wurde die Behandlung bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml wieder begonnen. Zu dieser Studie liegen noch keine Daten vor.

Zur SWOG-9346-Studie hingegen gibt es bereits eine erste Auswertung. 1500 Patienten mit Prostatakarzinom im Stadium M1b/c ohne Spinalkompression erhielten ebenfalls für acht Monate eine maximale Androgenblockade. Wiesen sie danach einen PSA-Wert < 4 ng/ml und keine Anzeichen einer klinischen Progression auf, wurden sie zu kontinuierlicher oder intermittierender Androgendeprivation randomisiert. In der intermittierenden Gruppe setzte man die Behandlung mit LHRH-Analoga und Antiandrogenen fort, sobald der PSA-Wert > 20 ng/ml anstieg. In einer Zwischenauswertung zeigte sich auch in dieser Studie, wie wichtig der PSA-Wert nach der Induktionsphase ist. Jene Patienten, deren PSA-Wert nicht unter 4 ng/ml abfiel, hatten ein medianes Überleben von nur 13 Monaten. Hier ist die intermittierende Behandlung sicher nicht Mittel der Wahl. Jene Patienten, die einen PSA-Wert < 0,2 ng/ml nach initialer Androgendeprivation erreichten, überlebten median 75 Monate.

Auf Basis der gesamten derzeit vorliegenden Daten zur intermittierenden Hormontherapie haben führende Experten auf diesem Gebiet Therapieempfehlungen ausgearbeitet, die 2007 im British Journal of Urology erscheinen. Es werden darin die Voraussetzungen für den intermittierenden Einsatz der Androgendeprivation ebenso festgelegt wie die Frage der Patientenpopulation geklärt wird und Hinweise zur Durchführung gegeben werden.

VORAUSSETZUNGEN

Voraussetzung für den Einsatz der intermittierenden Behandlung ist zuallererst ein exzellentes Ansprechen auf eine 6- bis 9monatige Induktionsphase, d. h. bei metastasierten oder nicht vorthreatierten Patienten sollte der PSA-Wert < 4 ng/ml absinken, bei jenen mit PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie < 0,5 ng/ml. Wichtig ist auch, daß der Patient motiviert und aufgeklärt ist, da alle drei Monate eine Follow-up-Untersuchung erfolgen soll. Nicht zuletzt muß sichergestellt sein, daß nach Auftreten eines PSA-Anstiegs die Hormontherapie reinduziert wird.

PATIENTENPOPULATION

In Frage kommen für die intermittierende Behandlung Patienten in allen Prostatakarzinomstadien. Besonders geeignet scheinen Patienten mit lokalisiertem Karzinom, bei denen eine kurative Therapie nicht möglich ist und die einen PSA-Wert > 50 ng/ml, eine PSA-DT < 12 Monaten, einen Gleason-Score \geq 8 und ein Alter < 70 Jahren aufweisen, also jene Patientengruppe, die in einer Subanalyse der EORTC-30981-Studie von einer frühen Hormontherapie profitiert hat. Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind positive Lymphknoten

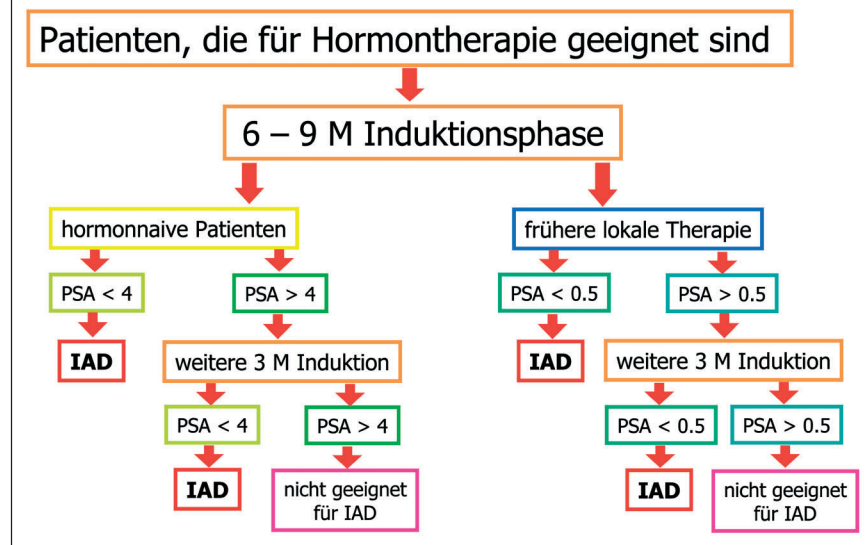
nach radikaler Prostatektomie, ein Gleason-Score ≥ 8 , ein PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie oder eine PSA-DT < 12 Monate Faktoren, die für einen Einsatz der intermittierenden Androgendeprivation sprechen. Metastasierte Patienten kommen dann in Frage, wenn sie keine Spinalkompression haben.

REINDUKTION DER HORMON- THERAPIE

Begonnen werden soll bei allen Patienten mit einer 6monatigen Induktionsphase. Hormonnaive Patienten, die nicht lokal vorbehandelt waren, sollten danach einen PSA-Wert < 4 ng/ml erreicht haben. Ist dies nicht der Fall, können nochmals LHRH-Agonisten für weitere drei Monate verabreicht werden. Wenn auch nach diesem Zeitraum der PSA-Wert weiterhin > 4 ng/ml ist, sind die Patienten nicht für die intermittierende Behandlung geeignet. Ähnliches gilt für Patienten mit PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie, hier beträgt der zu erreichende PSA-Wert nach der Induktionsphase jedoch $< 0,5$ ng/ml. Wird dieser nach sechs Monaten nicht erreicht, besteht auch hier die Möglichkeit, den Behandlungszeitraum um weitere drei Monate zu verlängern. Danach sollte der PSA-Wert jedenfalls unter $0,5$ ng/ml absinken, damit der Patient einer intermittierenden Therapie zugeführt werden kann (Abb. 1).

Der PSA-Cut-off für den Wiedereinsatz der Hormontherapie ist in den einzelnen Studienprotokollen unterschiedlich. Auf jeden Fall ist die Behandlung dann indiziert, wenn Anzeichen einer klinischen Progression bestehen. Ansonsten hat man sich in den Empfehlungen auf einen Wert von $10\text{--}20$ ng/ml bei M1-Patienten und > 4 ng/ml bei lokal fortgeschrittenem PCa und PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie geeinigt.

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für die intermittierende Androgendeprivation bei Männern mit Prostatakarzinom



Zusammenfassend kann man sagen, daß die intermittierende Hormontherapie sicher durchführbar ist. Die Patienten sind durchschnittlich 50 % der Zeit ohne Therapie, entscheidend hierfür ist der PSA-Wert nach der Induktionsphase. Fast alle Patienten, die eine Androgendeprivation benötigen, sind auch für eine intermittierende Behandlung geeignet. Die Vorteile liegen vor allem in der verbesserten Lebensqualität. Entschließt man sich zu einer intermittierenden Hormontherapie, ist es wichtig, sich an ein festes Schema zu halten. Die oben beschriebenen Empfehlungen können hier eine Unterstützung bieten.

Literatur:

Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439–44.
 Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 283–8.
 Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–64.
 Eastham JA. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 17–24.

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448–56.

Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3979–83.

Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782–90.

Bruchovsky N, Snoek R, Rennie PS, Akakura K, Goldenberg LS, Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate* 1996; 6 (Suppl): 13–21.

Akakura K, Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, Tenniswood M, Fox K. Effects of intermittent androgen suppression on the stem cell composition and the expression of the TRPM-2 (clusterin) gene in the Shionogi carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 501–11.

Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275–82.

Rennie PS, Bruchovsky N, Akakura K, Goldenberg SL, Otal N, Akakura S, Wong P, Tenniswood M. Effect of tumour progression on the androgenic regulation of the androgen receptor, TRPM-2 and YPT1 genes in the

Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU

Geboren 1965 in Innsbruck, Facharzt Ausbildung im AKH Wien, Facharzt 1997, Habilitation 1999, Fellow of the European Board of Urology 1999, Oberarzt an der Urolog. Univ.-Klinik Bern 1/2001–8/2002, seit Oktober 2002 im Donauespital tätig, supplierender Leiter 3/2003–3/2004.

Reviewtätigkeit für alle wesentlichen urologischen Journale sowie den Bayerisch-Österreichischen, Deutschen und Europäischen Urologenkongress. Über 250 wissenschaftliche Publikationen, über 240 Präsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen und 170 eingeladene Vorträge. Koautor der Österreichischen, Deutschen und Europäischen BPH-Leitlinien, 11 wissenschaftliche Preise.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Benigne Prostatahyperplasie, Epidemiologie urologischer Erkrankungen, genetische Risikofaktoren für BPH und Prostatakarzinom, Onkologie, alternder Mann.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher
Abteilung für Urologie und Andrologie, Donauespital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: stephan.madersbacher@wienkav.at



Prof. Dr. med. Ulf W. Tunn

Seit 1983 Direktor der Urologischen Klinik, Akademische Städtische Kliniken Offenbach/Main.

Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes und kooperative Forschungstätigkeit mit dem Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg/Breisgau. Fachurologische und allgemein chirurgische Ausbildung in Homburg/Saar und Ludwigsburg mit Facharzt-Anerkennung als Urologe. Oberarzt Tätigkeit an der Urologischen Klinik der Krankenhauser Ludwigsburg und Auslandstätigkeit (Boston/USA). Wechsel an die Urologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum mit Ernennung zum Leitenden Oberarzt. Habilitation und Ernennung zum Privatdozenten für Urologie der Ruhr-Universität-Bochum 1980. 1986 Ernennung zum Professor der Urologie.

Zahlreiche internationale und nationale wissenschaftliche Auszeichnungen für Prostataforschung, seit 1991 Mitglied des WHO-Komitees der „International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia“ und des WHO-Komitees „Prostate Cancer“, Mitglied des Arbeitskreises BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ulf W. Tunn
Urologische Klinik, Klinikum Offenbach am Main
D-63069 Offenbach, Starkenburgergring 69
E-Mail: tunn@em.uni-frankfurt.de



Shionogi carcinoma. J Steroid Biochem Mol Biol 1994; 50: 31–40.

Gleave M, Santo N, Rennie PS, Goldenberg SL, Bruchofsky N, Sullivan LD. [Hormone release and intermittent hormonal therapy in the LN CaP model of human prostate cancer]. Prog Urol 1996; 6: 375–85 [French].

Egger SE, Stern JA, Jain PM, Oram S, Ai J, Cai X, Roehl KA, Wang Z. Enhancement of intermittent androgen ablation by “off-cycle” maintenance with finasteride in LNCaP prostate cancer xenograft model. Prostate 2006; 66: 495–502.

Goldenberg SL, Bruchofsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. Urology 1995; 45: 839–44; discussion 844–5.

Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006; 24: 3984–90.

Malone S, Perry G, Eapen L, Segal R, Gallant V, Dahrouge S, Crook J, Spaans JN. Mature results of the Ottawa Phase II study of intermittent androgen-suppression therapy in prostate cancer: Clinical predictors of outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 [E-pub ahead of print].

Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. BJU Int 2007; 99 (Suppl 1): 19–22; discussion 23–4.

Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C, Van Rensselaer S; Canadian Uro-Oncology Group. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol 2001; 166: 500–6; discussion 506–7.

Calais Da Silva F, Bono A, Whelan P, Brausi M, Queimadelos A, Portillo J, Kirkali Z, Calais Da Silva Jr FM. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB – an international cooperative study – quality of life. Eur Urol 2006; 5 (Suppl): 289.

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](#)