

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Die intermittierende  
Androgenablation in der Behandlung  
des fortgeschrittenen  
Prostatakarzinoms**

Wolff JM

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2001; 8 (2) (Ausgabe  
für Schweiz), 19-23*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2001; 8 (2) (Ausgabe  
für Österreich), 22-28*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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

# DIE INTERMITTIERENDE ANDROGENABLATION IN DER BEHANDLUNG DES FORTGESCHRITTENEN PROSTATAKARZINOMS

## Summary

*At present androgenablation is the therapy of choice for the treatment of metastatic prostate cancer. However, in more than 50 % of the patients the disease will ultimately progress within 2 years. It is postulated that intermittent androgen ablation maintains the apoptotic potential,*

*which may lead to a delayed tumour progression. By periodically changing phases on and off treatment the patient's quality of life may be improved. However, it is unclear whether survival is influenced. Therefore intermittent androgen ablation therapy remains to be experimental until it has been further evaluated in clinical trials.*

## ZUSAMMENFASSUNG

Derzeit ist die Androgenablation der Goldstandard in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms. Es handelt sich dabei um eine palliative Therapie, denn innerhalb von 2 Jahren erleiden mehr als die Hälfte der Patienten eine Progression, da der Tumor zunehmend hormonunempfindlich wird. Daher postulierte die Arbeitsgruppe um Bruchovsky, daß durch den intermittierenden Einsatz der Androgenablation das apoptotische Potential erhalten bleibt und die Entwicklung der Hormonunempfindlichkeit hinausgezögert wird. Des weiteren postulieren sie, daß die Lebensqualität der Patienten durch den periodischen Wechsel von Phasen mit und ohne Behandlung verbessert wird. Allerdings ist unklar, inwieweit auch das Überleben positiv beeinflusst wird. Dies und der Einfluß auf die Lebensqualität muß in weiteren klinischen Studien geprüft werden. Daher ist die intermittierende Androgenblockade derzeit eine experimentelle Therapie und sollte deshalb nur im Rahmen von klinischen Studien angewandt werden.

## EINLEITUNG

Bereits 1941 haben Huggins und Hodges [1] erstmalig nachgewiesen, daß die Wachstumsrate von Prostatakarzinomen durch Androgene beeinflussbar ist und es keine effizientere Methode gibt, um temporär Kontrolle über das Prostatakarzinomwachstum zu haben. Zwar erwies sich die Pharmakotherapie mit Medikamenten zur Androgendeprivation der Orchiektomie als äquieffektiv, prinzipiell hat sich aber an der Therapie wenig geändert.

Daher gilt die Ausschaltung der endokrinen Hodenfunktion als der Goldstandard in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms [2]. Das Tumorstadium kann aber nur zeitweilig kontrolliert werden und eine spätere Tumorprogression ist unvermeidbar. Denn trotz der hohen initialen Ansprechrate von ca. 80 % auf den Androgenentzug erleiden etwa 50 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom innerhalb von 2 Jahren eine Progression. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit beträgt bei diesen Patienten 12–33 Monate, das

mittlere Gesamtüberleben 23–37 Monate. Auch die Maximierung der Androgensuppressionstherapie durch die zusätzliche Blockade der adrenalen Androgene verlängert die Zeit bis zur Progression nur um 3–6 Monate [3].

Die Ursache liegt darin, daß der durch den Androgenentzug induzierte Zelltötungsprozeß nicht die gesamte maligne Zellpopulation beseitigt; vielmehr wird die Progressionsgeschwindigkeit des Prostatakarzinoms erhöht und führt zu einem androgenunabhängigen Zustand [4].

## DAS KONZEPT DER INTERMITTIERENDEN ANDROGENBLOCKADE

Unter normalen Bedingungen existieren drei Stufen einer androgenvermittelten Regulation in normalem Prostatagewebe:

1. positive Effekte auf die Initiierung der DNA-Synthese und die Zellproliferation,
2. negative oder hemmende Effekte, die die Zellzahl in der Prostata limitieren,
3. die Apoptose, eine Form des kontrollierten Zelltodes, der beim Androgenentzug aktiv Prostatazellen eliminiert.

Als Folge des Hormonentzugs manifestiert sich das klinische Korrelat der Apoptose sowohl im normalen als auch im malignen Gewebe [4–6]. Der Androgenentzug aktiviert auf chromosomaler Ebene zelluläre Programme, die zu einer Kondensation des Zellkerns, einer Fragmentation der Mitochondrien und nachfol-

gend zu einem Zusammenbruch der Energieversorgung der Zelle führen. Eine zunehmende Permeabilitätsstörung der Zellmembran resultiert letztendlich im Zusammenbruch des intrazellulären Milieus. Anschließend werden die Zellreste durch Phagozytose beseitigt. Damit stellt die Apoptose ein zellbiologisches Grundphänomen dar und betrifft die Einzelzelle. Davon abzugrenzen ist die Nekrose, die immer einen größeren Zellverband betrifft und zur Narbenbildung führt.

Androgenunabhängigkeit bedeutet auf zellulärer Ebene den Verlust des apoptotischen Potentials. Auch bei malignen Zellen kann eine Apoptose nur nach Differenzierung unter dem Einfluß von Androgenen stattfinden, denn sich teilende Zellen können in einem androgenfreien Milieu nicht differenzieren und präapoptotisch werden [4, 5]. Dieses Phänomen erklärt, warum ein erneutes Tumorstadium androgenunabhängig verläuft. Um eine Progression zu verzögern, haben Bruchovsky und Mitarbeiter [4, 5] die Hypothese aufgestellt, daß maligne Zellen, die den Androgenentzug überleben, durch Androgensubstitution erneut in einen normalen Zyklus der Zelldifferenzierung geführt werden können. Anschließend wird eine Apoptose wieder möglich und ein erneuter Androgenentzug kann wieder eine Remission induzieren.

## TIEREXPERIMENTELLE GRUNDLAGEN DER INTERMITTIERENDEN ANDROGENBLOCKADE

Tierexperimentelle Untersuchungen unterstützen dieses theoretische Konzept, wie mehrere Arbeitsgruppen insbesondere in zwei Tumormodellen, dem Lymph Node Carcinoma in Prostate (LNCaP) sowie dem Shionogi-Tumormodell, zeigen konnten [5, 7–9]. Implantiert man männlichen Mäusen einen androgenabhängigen Tumor, so steigt das Tumolvolumen innerhalb von etwa 25 Tagen auf rund 3 g an. Mit zunehmendem Tumolvolumen erhöht sich parallel der PSA-Spiegel im Serum. Nach Kastration der Mäuse kommt es innerhalb von 45 Tagen zu einer nahezu kompletten Tumorinvolution bis auf 0,4 g. Parallel dazu findet sich ein steiler Abfall des PSA-Wertes. Durch den Androgenentzug wird in der Mehrzahl der androgenabhängigen Tumorzellen eine Apoptose ausgelöst. Da aber einige prädisponierte Zellen diesem Zelltodprogramm entkommen können, erreicht das Tumolvolumen innerhalb von rund 75 Tagen wieder nahezu den Ausgangswert. Dieses androgenunabhängige Tumorstadium kann jedoch durch eine intermittierende Androgenblockade für eine gewisse Zeit hinausgezögert werden. Nach Regression auf ca. 1 g wird der Tumor auf eine zweite Maus implantiert, die nach Erreichen eines Tumorgewichts von etwa 3 g ebenfalls kastriert wird. Insgesamt läßt sich dieser Vorgang von Transplantation und Kastration fünfmal wiederholen, bis schließ-

lich eine komplette Androgenunabhängigkeit vorliegt. Während das androgenunabhängige Stadium bei einfacher Kastration bereits nach 51 Tagen eintritt, ist dieses Stadium bei intermittierender Androgenblockade erst nach 147 Tagen und 4 Zyklen erreicht [5].

Es ist aber kritisch angemerkt worden, daß die Verlängerung der hormonempfindlichen Periode möglicherweise durch den „Transplantationsschock“ bedingt ist. Daher haben Sato und Mitarbeiter das Experiment modifiziert [10]. Nach Transplantation des LNCaP-Tumors auf Mäuse wurde die zyklische Testosteronexposition durch Testosteronimplantate erreicht. Auch in diesem Experiment wurde eine 3-fache Verlängerung der Androgenempfindlichkeit aufgezeigt. Wesentlich ist aber die Androgenempfindlichkeit des Primärtumors. Die Arbeitsgruppen um Russo [11] und Trachtenberg [12] untersuchten das Konzept der intermittierenden Androgenblockade beim Dunning-Tumor. Bei diesem Tumor, der androgenempfindlich, aber nicht androgenabhängig ist, konnten sie keinen Vorteil der intermittierenden zur kontinuierlichen Androgenablation aufzeigen.

Aufgrund der Hypothese von Bruchovsky läßt sich diese Entwicklung durch Änderungen in der Zusammensetzung tumorbildender Stammzellen unter Androgeneinfluß erklären. Nur differenzierte Zellen, die auf die apoptotischen Signale ansprechen, werden unter Androgenentzug durch die Apoptose eliminiert. Die überlebenden malignen Zellen können durch erneute

Hormonstimulation wieder zur Differenzierung befähigt werden. Damit erlangen sie gleichzeitig wieder ihr apoptotisches Potential und sprechen auf einen erneuten Hormonentzug an. Doch werden die differenzierten, zur Apoptose befähigten Zellen nach und nach aufgrund genetischer Instabilität und klonaler Selektion zugunsten androgenunabhängiger Stammzellen eliminiert [4].

### FRÜHE KLINISCHE BEOBSACHTUNGEN ZUR INTERMITTIERENDEN ANDROGENBLOCKADE

Über multiple Tumorregressionen nach Hormonentzug bei hormonabhängigen Tumoren ist in der Literatur nur vereinzelt berichtet worden. Stoll und Bruchovsky berichteten bereits in den 1970er Jahren über Einzelbeobachtungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Durch eine intermittierende Östrogen- bzw. Androgensubstitution konnten letztendlich mehrere Regressionszyklen erreicht werden [13, 14].

Beim Prostatakarzinom erfolgten erste therapeutische Ansätze Mitte der 1980er Jahre mit der zyklischen Anwendung von Estramustinphosphat durch Vahlesiek et al. [15] und Diethylstilböstrol durch Klotz et al. [16] zur intermittierenden Suppression des Testosteronspiegels bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Problematisch war zum damaligen Zeitpunkt, daß sowohl der Therapieerfolg als auch die Progression nicht durch die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) exakt

meßbar war, sondern nur anhand klinischer Parameter beurteilt werden konnte. Heute ist dagegen sowohl der Eintritt einer Remission als auch einer Progression mit Hilfe der PSA-Bestimmung sehr viel frühzeitiger möglich.

### ERSTE KLINISCHE ERGEBNISSE MIT DER INTERMITTIERENDEN ANDROGENBLOCKADE

Erste klinische Erfahrungen mit der intermittierenden Androgenblockade sind von Goldenberg aus der Arbeitsgruppe um Bruchovsky berichtet worden [17], die 47 Patienten mit Prostatakarzinom intermittierend hormonell behandelt haben. Bei 24 Patienten lag ein metastasiertes Prostatakarzinom und bei 23 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom vor. Die Behandlung erfolgte mit einer maximalen Androgenblockade mit einem LHRH-Analogen plus Cyproteronacetat bzw. Flutamid oder Diethylstilböstrol plus Cyproteronacetat. Um eine maximale Tumorregression zu erreichen, wurde diese Therapie bis zu einem Absinken der Testosteronwerte auf Kastrationsniveau und einer Reduktion der PSA-Werte bis zum Nadir fortgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Therapie unterbrochen, was zu einem Wiederanstieg der Testosteronwerte und zeitverzögert zu einer Zunahme des PSA-Wertes führte. Bei Überschreiten eines willkürlich festgesetzten PSA-Grenzwertes zwischen 5 und 20 ng/ml wurde die Therapie wieder aufgenommen. Im ersten Zyklus betrug die gesamte Zykluszeit im

Mittel 73 Wochen, das therapiefreie Intervall 30 Wochen (i.e. 41 %). Der PSA-Nadir wurde im Mittel nach 20 Wochen erreicht. Die im zweiten Zyklus erreichten Zahlen (75 Wochen, 33 Wochen, 45 %) waren vergleichbar mit den Zahlen des ersten Zyklus.

Entscheidend ist, daß Patienten unter intermittierender Androgenablation nicht früher in den Progreß kommen, als Patienten unter kontinuierlicher Androgenablation. Bei Patienten mit Knochenmetastasen betrug die Zeit bis zur Progression 128 Wochen, die Gesamtüberlebenszeit 210 Wochen und die tumorspezifische Überlebenszeit 232 Wochen. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Resultaten unter kontinuierlicher Hormonablation bei Patienten mit ossären Metastasen [18].

Neuere klinische Erfahrungen sind von über 600 Patienten publiziert worden (Übersichten bei [19, 20]). Die Therapie wurde mit einem initialen sechs- bis neunmonatigen Androgentzug mittels maximaler Androgenblockade (LHRH-Analogen plus Antandrogen) bis zum Erreichen des PSA-Nadirs eingeleitet. Bei Abfall der prätherapeutisch erhöhten PSA-Serumkonzentration in den Normalbereich (< 4 ng/mL) wurde das Prostatakarzinom als hormonsensibel eingestuft. Die Behandlung wurde abgesetzt und PSA- und Testosteron-Serumspiegel wurden engmaschig kontrolliert. Eine Normalisierung der supprimierten Testosteron-Serumspiegel konnte dabei im Mittel nach 8 Wochen beobachtet werden [17]. Überstieg der PSA-Serumspiegel einen bestimmten Schwellenwert (z. B. 10 ng/mL),

wurde die Androgenblockade erneut eingeleitet.

Diese ersten klinischen Ergebnisse zeigen, daß eine wiederholte Induktion der Apoptose durch intermittierende Androgenblockade möglich ist. Aussagen zur progressionsfreien Zeit oder zur medianen Überlebenszeit können aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer einerseits sowie der unterschiedlichen behandelten Tumorstadien andererseits noch nicht getroffen werden.

Des weiteren wird postuliert, daß die Patienten unter intermittierender Androgenblockade in der behandlungsfreien Zeit eine verbesserte Lebensqualität haben. Allerdings ist in den meisten Studien die Lebensqualität nicht evaluiert worden. Lediglich Bales [21] legte erste Ergebnisse mit Informationen zur Lebensqualität von 24 Patienten im behandlungsfreien Therapieabschnitt vor. Die Patienten berichteten über eine Antriebssteigerung, eine Gewichtsabnahme, eine Abnahme der Hitzewallungen, eine verstärkte Libido mit verbesserter Erektionsfähigkeit sowie ein allgemein verbessertes Wohlbefinden. Diese Daten sind von Zerbib et al. [22] bestätigt worden. Im Gegensatz dazu fanden DaSilva et al. [23] im Rahmen der SEUG-Studie keinen Unterschied in der Lebensqualität bei Patienten unter intermittierender und kontinuierlicher Androgenablation.

## DERZEITIGER STELLENWERT DER INTERMITTIERENDEN ANDROGENBLOCKADE

Die intermittierende Androgenablation stellt ein interessantes Behandlungskonzept dar. Es wird postuliert, daß ihr Einsatz die Tumorprogression bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom hinauszuzögert. Ob es zusätzlich im therapiefreien Intervall zu einer verbesserten Lebensqualität kommt und inwieweit das Überleben positiv beeinflusst wird, ist derzeit unklar. Bis Langzeitergebnisse aus klinischen Studien vorliegen, bleibt die intermittierende Androgenblockade ein experimentelles Vorgehen. Eine Behandlung sollte deshalb z. Zt. nur im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden. Hierzu sind von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) vier klinische Studien aufgelegt worden, in denen der Stellenwert der intermittierenden Androgenablation untersucht wird [24]. Erst nach Abschluß dieser und anderer prospektiv-randomisierter Studien ist eine endgültige Bewertung der intermittierenden Androgenablation möglich.

### Literatur:

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer I: The effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.
2. Scott WW, Menon M, Walsh PC. Hormonal therapy of prostatic cancer. *Cancer* 1990; 45: 1929–33.

3. Denis L, Murphy GP. Overview over phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72 (suppl): 3888–95.

4. 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.

5. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782–790.

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

7. Noble RL. Hormonal control of growth and progression in tumors of Nb rats and a theory of action. *Cancer Research* 1977; 37: 82–94.

8. Rennie PS, Bruchovsky N, Buttgan R. Gene expression during the early phases of regression of the androgen-dependent Shionogi mouse mammary carcinoma. *Cancer Research* 1988; 48: 6309–13.

9. Young D, Montgomery BT, Andrews PE. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Research* 1991; 51: 3748–52.

10. Sato N, Gleave ME, Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie P, Sullivan LD. Intermittent androgen suppression delays time to androgen-independent progression in the LNCaP prostate tumour model. *J Urol* 1995; 153: 282A.

11. Russo P, Liguori G, Heston WDW, Huryk R, Yang CR, Fair WR, Whitmore WF, Herr HW. Effects of intermittent diethylstilbestrol diphosphate administration on the R3327 rat prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 5967–70.

12. Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. *J Urol* 1987; 137: 785–8.

**Priv.-Doz. Dr. med. Johannes M. Wolff**

Geboren 1958 in Kerpen-Buir, Deutschland. Von 1978 bis 1984 Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. 1992 Deutsche Facharztanerkennung als Arzt für Urologie sowie Europäisches Facharztexamen für Urologie. Von 1992 bis 1993 EAU Scholar und „Clinical Research Fellow“ am Prostate Research Laboratory (Dir.: Prof. F. K. Habib) der Urologischen Klinik (Dir.: Prof. G. D. Chisholm) der Universität Edinburgh. 1996 Habilitation an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen. 1999 Ernennung zum C3-Professor für Urologie und Bestellung zum stellvertretenden Klinikdirektor der Urologischen Klinik der Universität Rostock.



**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. J. M. Wolff,  
Urologische Klinik der Universität Rostock  
D-18055 Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6  
e-mail: johannes.wolff@med.uni-rostock.de

13. Bruchofsky N, Rennie PS, Van Doorn E. Pathological growth of androgen-sensitive tissues resulting from latent actions of steroid hormones. *J Toxicol Environ Health* 1978; 4: 391–408.

14. Stoll BA. Palliation by castration or by hormone administration. In: Stoll BA (ed). *Breast cancer management early and late*. Year Book Med Publ., Chicago, 1977; 133–46.

15. Vahlensieck W, Wegner G, Lehmann HD, Franzen G, Steffens L, Wählby S.

Comparison between continuous and intermittent administration of estracyt in the treatment of carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1985; 13: 209–12.

16. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF jr. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58: 2546–50.

17. Goldenberg SL, Bruchofsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in treatment of prostate cancer. A preliminary report. *Urology* 1995; 45: 839–45.

18. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419–24.

19. Tunn UW, Bruchofsky N, Renneberg H, Wolff JM, Kurek R. Intermittierende Androgendeprivation. *Urologe [A]* 2000; 39: 9–13.

20. Wolff JM, Tunn UW. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 2000; 38: 365–71.

21. Bales GT, Sinner MD, Kim JH, Chodak GW. Impact of intermittent androgen deprivation on quality of life (QOL). *J Urol* 1996; 155: A1069.

22. Zerbib M, Conquy S, Gerbaud PF, Missirliu A, Thiounn N, Flam T, Debre B. Efficacy and effect on quality of life (QOL) of intermittent androgen deprivation for prostate cancer treatment. *Eur Urol* 1998; 33 (suppl. 1): A354.

23. Da Silva C, Bono A, Whelan P, Brausi M, Queimadelos M, Portillo S, Kirkali Z, Robertson C. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB international cooperative study. *Eur Urol* 1999; 35 (suppl 2): A54.

24. Wolff JM, Tunn UW. Klinische Studien der AUO zur intermittierenden Androgendeprivation (IAD) beim Prostatakarzinom. *Urologe B* 1997; 37: 509–13.

# 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](#)