

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Wirksamkeit und Verträglichkeit
von Mepartricin 3 x 50.000 IE
täglich versus Mepartricin 1 x
150.000 IE täglich in der Therapie
von Patienten mit unterer
Harntraktsymptomatik bei BPH**

Priemer V

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2001; 8 (6) (Ausgabe
für Österreich), 40-44*

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

WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON MEPARTRICIN 3 x 50.000 IE TÄGLICH VERSUS MEPARTRICIN 1 x 150.000 IE TÄGLICH IN DER THERAPIE VON PATIENTEN MIT UNTERER HARNTRAKTSYMPТОМАТИК BEI BPH

Summary

Aim of the study was to determine the efficacy and tolerability of Mepartricin in the new 1 x 150.000 IE (= 40 mg) formulation compared to the 3 x 50.000 IE formulation for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and benign prostatic enlargement (BPE).

Patients and methods: Five different double blind studies including 170 elderly men with LUTS due to BPH, treated according to the same protocol were evaluated to obtain data for this study. Data were pooled and a metaanalysis was performed. 70 patients were included to the 3 x 50.000 IE arm and 100 patients were in the 1 x 150.000 IE arm. At the beginning, one and two months after study entry patients were re-evaluated with assessment of nycturia, pollakisuria, dysuria, uroflow, postvoiding residual volume, side effects as well as serum cholesterol determination.

Results: The mean age of the patients in the 3 x 50.000 IE arm was 62.84 years, in the 1 x 150.000 IE arm 65.78 ($p < 0.05$).

Nycturia decreased after a two-month therapy in the 3 x 50.000 IE arm from 3.8 (mean) to 1.4, in the 1 x 150.000 IE arm from 3.9 to 0.9. Comparing the endpoints of both arms the difference is significant ($p = 0.001$). Pollakisuria decreased in the 3 x 50.000 IE arm within two month from 8.3 to 5.2, in the 1 x 150.000 IE group from 8.5 to 4.9 ($p = 0.106$). The improvement of dysuria was highly significant after two months of therapy for the 150.000 IE formulation ($p = 0.002$). In the 3 x 50.000 IE arm the Q_{max} increased from 8.6 to 12.3 ml/sec compared to an increase from 7.4 to 11.9 ml/sec in the 1 x 150.000 arm. The post-voiding residual volume dropped from 78 to 46 ml in the 3 x 50.000 IE arm compared to a decrease in the 1 x 150.000 IE arm from 82.6 to 36 ml ($p = 0.056$). Side effects particularly the gastrointestinal ones occurred in 10 % of the 3 x 50.000 IE arm compared to 12 % of the 1 x 150.000 IE arm ($p = 0.684$).

Conclusion: This study confirmed that both formulations are therapeutically equivalent, favouring however the once-a day formulation in some efficacy-parameters outcome.

Doppelblindstudien, die den gleichen Fragebogen benutzten, gepoolt und in der aktuellen Studie analysiert. 70 Patienten waren in der Gruppe, die 3x täglich 50.000 IE Mepartricin erhielten und 100 Patienten waren in der Gruppe, die 1x täglich 150.000 IE Mepartricin erhielten. Eingangs, ein sowie zwei Monate nach Studieneintritt wurden die Patienten bezüglich Nykturie, Pollakisurie und Dysurie evaluiert. Weiters wurden jeweils der Uroflow, Restharn, Nebenwirkungen sowie das Serumcholesterin analysiert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten in der 3 x 50.000 IE Gruppe war 62,8 a, in der 1 x 150.000 IE Gruppe 65,7a ($p < 0,05$). Die Nykturie nahm innerhalb zweier Monate in der 3 x 50.000 IE Gruppe von 3,8 auf 1,4 ab, in der 1 x 150.000 E Gruppe nahm sie sogar von 3,9 auf 0,9 ab. Damit ist der Rückgang in der mit 1 x 150.000 IE behandelten Gruppe signifikant besser als in der 3 x 50.000 IE Vergleichsgruppe ($p = 0,001$). Die Pollakisurie reduzierte sich in der 3 x 50000 IE Gruppe von 8,3 auf 5,2, in der 1 x 150.000 IE Gruppe von 8,5 auf 4,9 ($p = 0,106$). Im Bereich der Dysurie zeigte sich nach 2 Monaten ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten der 1 x 150.000 IE Form ($p = 0,002$). Während in der 3 x 50.000 IE Gruppe der Q_{max} von 8,6 auf 12 ml/sek stieg, stieg er in der 1 x 150.000 IE Gruppe von 7,4 auf 11,9 ml/sek. Im gleichen Zeitraum (2 Monate) reduzierte sich der Restharn in der 3 x 50.000 IE Gruppe von 78 auf 46 ml, in der

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepartricin in der neuen Einmaldosierung (150.000 IE = 40 mg)

mit der bisherigen 3x täglichen Dosierung (zu jeweils 50.000 IE) zu vergleichen.

Material und Methoden: 170 Patienten wurde in die Studie aufgenommen. Die Patientendaten wurden aus 5 verschiedenen

1 x 150.000 IE Gruppe sank er von 82 auf 36 ml ($p = 0,056$). Die Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und betrug 10 % bzw. 12 % ($p = 0,9$).

Schlußfolgerung: Diese gepoolte Analyse zeigt, daß beide Formen therapeutisch äquivalent, die neue Einmaldosierung in einigen Parametern signifikant besser wirksam war.

EINLEITUNG

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) zählt zu den häufigsten gutartigen Erkrankungen des alternden Mannes. Etwa die Hälfte aller Männer mit einer vergrößerten Prostata (BPE = benign prostatic enlargement) entwickelt eine klinische Symptomatik, die heute spezifischer als untere Harntraktsymptomatik LUTS (= lower urinary tract symptoms) bezeichnet wird [1, 2]. Das sind auf Österreich umgerechnet über 300.000 Männer. Zusätzlich ist zu bedenken, daß in den kommenden Jahren eine deutliche Verschiebung der Alterspyramide hin zu mehr älteren Menschen erwartet wird und somit die Prävalenz dieses Krankheitsbildes noch weiter steigen wird. In etwa 50 Jahren ist in Österreich mit etwa einer Million potentieller Patienten zu rechnen

Zur medikamentösen Behandlung dieses Krankheitsbildes gibt es mehrere Therapieansätze. Am längsten am Markt sind die sogenannten Phytopharmaka, die aber bezüglich ihrer Wirkung kontroversiell diskutiert werden. Die zur Zeit international am weitesten

verbreiteten LUTS-Medikamente sind das Finasterid, welches Einfluß auf den intraprostatischen Testosteronmetabolismus nimmt, und die Alpha-Blocker, die auf eine Relaxation der glatten Muskelzellen der Prostata Einfluß nehmen.

Mit Mepartricin (Iperplasin®) steht eine weitere Substanz zur Verfügung, die einen sehr interessanten Wirkungsansatz hat und in den peripheren Östrogenhaushalt eingreift, indem sie im Darm lumen wirkt und dort die Wiederaufnahme der Östrogene in den enterohepatischen Kreislauf hemmt. Dabei geht Mepartricin eine irreversible Bindung mit Östrogenen ein und diese Verbindung wird in weiterer Folge mit den Faeces ausgeschieden [3].

Die daraus resultierende Verminderung von Serumöstrogenen (ca. 20 %) und eine konsekutive Verschiebung der Testosteron/Östrogen-Ratio ist der Mechanismus, von dem man annimmt, daß er an der Prostata zum Therapieerfolg führt [4]. Daß die Größe der Prostata nicht mit dem Serum-Testosteronspiegel, sondern mit dem Östrogenspiegel korreliert, konnte jüngst in einer Studie des Arbeitskreises Prostata nachgewiesen werden [5]. Als zweiter zusätzli-

cher Wirkmechanismus wird eine Verminderung der alpha-adrenergen Stimulation der glatten Muskulatur durch Östrogenentzug diskutiert [6].

Eine wichtige Anforderung, die an ein modernes Medikament gestellt wird, ist die 1 x tägliche Verabreichung, um die Compliance zu verbessern. Daher wurde für Mepartricin statt der bisher üblichen, 3 x täglichen Formulierung eine neue einmal tägliche Formulierung entwickelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der einmal täglichen Verabreichung wird in der vorliegenden gepoolten Analyse von 5 prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studien untersucht.

MATERIAL UND METHODE

Die Studie beruht auf einer gepoolten Analyse von fünf prospektiven, randomisierten Doppelblindstudien, die jeweils unter Zuhilfenahme des gleichen Fragebogens durchgeführt wurden. Alle fünf Doppelblindstudien wurden in Italien durchgeführt. Es wurden insgesamt 170 Patienten in dieser Studie analysiert (Tab. 1), die folgende *Einschlußkriterien* erfüll-

Tabelle 1: Studiendesign

	Ausgangswert	nach 30d	nach 60d
Nykturie	X	X	X
Pollakisurie	X	X	X
Dysurie	X	X	X
Stärke des Harnstrahls	X	X	X
Uroflowmetrie	X	X	X
Restharn	X	X	X
Cholesterin	X	X	X
Verträglichkeit	X	X	X
Nebenwirkungen	X	X	X

ten: Ambulante Patienten zwischen 50 und 80 Jahren mit symptomatischer obstruktiver BPH, bestätigt durch instrumentelle Methoden wie sonographische Restharnbestimmung und Uroflowmetrie. Weiters mußten die Patienten weniger als 200 ml Restharn haben, sowie einen $Q\text{-max} \leq 10$ ml/sek.

Ausschlusskriterien: Vorhandensein von urogenitalen Infektionen, Nephrolithiasis und/oder Karzinom, Patienten mit absoluter Indikation zur TUR-P, Herz-/Leber-/Niereninsuffizienz; bekannte Überempfindlichkeit auf Polyene; gleichzeitige Behandlung mit Anticholinergika, Muskelrelaxantien, Alphanimetika, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirksame Substanzen, Cholestyramin, Hormonpräparate.

Für die statistische Auswertung wurden der Chi-quadrat Test sowie der t-Test herangezogen.

Die Wirksamkeit der verabreichten Medikamente beider Gruppen wurde mittels folgender Parameter gemessen:

Wirksamkeitsparameter:

Subjektiv

Dysurie : klassifiziert nach einer 4-teiligen Skala: 0 = nicht vorhanden; 1 = geringfügig; 2 = moderat; 3 = schwer

Stärke des Harnstrahls: klassifiziert nach einer 3-teiligen Skala: 0 = normal;

1 = leicht reduziert;

2 = stark reduziert

Nykturie: Anzahl der nächtlichen Miktionen

Pollakisurie: Anzahl der Miktionen pro Tag

Objektiv:

Das Restharnvolumen wurde mittels Ultraschall gemessen und die maximale Harnflußrate in ml/sek..

Parameter für die Beurteilung der Verträglichkeit

Am Beginn und Ende der Studie: Labor: Anzahl der Erythrocyten, Hämoglobin, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Thrombozyten, Harnstoff, Blutzucker, Bilirubin, Kreatinin, Gesamtproteine, Gesamtcholesterin, alk. Phosphatasen, Transaminasen. Vital: Blutdruck, Herzfrequenz.

Aufzeichnung von Nebenwirkungen nach Intensität, Dauer und Zusammenhang mit der Therapie. Am Ende der Studie Beurteilung durch Arzt und Patienten nach Rating-Scale: ausgezeichnet, gut, weniger gut/schlecht.

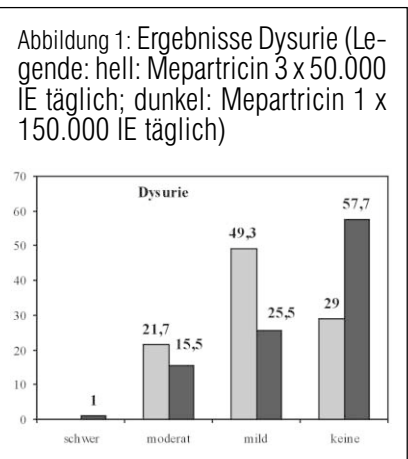
ERGEBNISSE

Die subjektive Beurteilung der Symptomatik erfolgte über die Dokumentation von Nykturie, Pollakisurie, Stärke des Harnstrahls und Dysurie.

- Nykturie: Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der beiden Gruppen feststellbar (3,8 vs 3,9; $p = 0,377$). Untersuchung nach 30 d: Der Mittelwert in der 1 x 150.000 IE Gruppe (2,5 Miktionen pro Nacht) ist hochsignifikant niedriger ($p = 0,000$) als der der 3 x 50.000 IE Gruppe (1,8 Miktionen pro Nacht). Untersuchung nach 2 Monaten: Hier ergibt

sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied (1,4 vs 0,9 Miktionen pro Nacht, $p = 0,001$) zugunsten der 1 x 150.000 IE Gruppe.

- Dysurie: Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der beiden Gruppen feststellbar ($p = 0,41$). Untersuchung nach 30 d: Signifikanter Unterschied zugunsten der 1 x 150.000 Gruppe ($p = 0,016$). Untersuchung nach 2 Monaten: Hochsignifikant bessere Symptomatik in der 1 x 150.000 Gruppe ($p = 0,002$) (Abb. 1)
- Harnstrahl: Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung bestehen zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede ($p = 0,032$). Die mit Mepartricin 3 x 50.000 IE behandelten Patienten sind schwerer beeinträchtigt. Bei der Untersuchung nach 30 d besteht bei den mit Mepartricin 3 x 50.000 behandelten Patienten ebenfalls eine signifikant stärkere Symptomatik ($p = 0,026$). Nach zwei Monaten ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von Mepartricin 1 x 150.000 ($p = 0,002$)



- Pollakisurie: Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung sind keine signifikanten Unterschiede (8,3 vs 8,5, $p = 0,0443$) zwischen den Patienten der beiden Gruppen feststellbar. Untersuchung nach 30 d: Der Mittelwert der 1 x 150.000 IE Gruppe ist signifikant niedriger als jener der 3 x 50.000 IE Gruppe (5,96 vs 6,46; $p = 0,031$). Untersuchung nach 2 Monaten: Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (4,97 vs 5,27; $p = 0,106$)

Verbesserung der objektiv meßbaren Parameter des Therapieerfolgs

- Maximaler Harnfluß (Q-max): Zu Studienbeginn haben die mit Mepartricin 1 x 150.000 IE behandelten Patienten einen hochsignifikant niedrigeren Q-max als die mit Mepartricin 3 x 50.000 IE behandelten (7,47 ml/sec vs 8,96 ml/sec; $p = 0,003$). Untersuchung nach 30 d: Der Mittelwert in der 3 x 50.000 IE Gruppe ist signifikant höher als jener in der 1 x 150.000 IE Gruppe (10,45 vs 9,61, $p = 0,035$). Untersuchung nach 2 Monaten: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (12,31 in der 3 x 50.000 IE Gruppe vs 11,94 in der 1 x 150.000 IE Gruppe; $p = 0,424$).
- Restharn: Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (mean 78 ml in der 3 x 50000 IE Gruppe vs 82 ml in der 1 x 150.000 IE Gruppe). Untersuchung nach 30 d: Kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (durchschnittlich

57 ml in der 3 x 50.000 IE Gruppe vs 55 ml in der 1 x 150.000 IE Gruppe; $p = 0,76$). Untersuchung nach 2 Monaten: Der Mittelwert der 1 x 150.000 IE Gruppe ist tendenziell besser verglichen mit der 3 x 50.000 IE Gruppe (35 ml vs 46 ml; $p = 0,056$).

Zwischen den beiden Gruppen traten im Hinblick auf Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,684$). In der 3 x 50.000 IE Gruppe (70 Patienten) traten insgesamt 7 Fälle von Nebenwirkungen auf (Sodbrennen, Gastralgie, Durchfall, Übelkeit). Die Nebenwirkungen dauerten zwischen einem und 7 Tagen an. Bei einem Patienten mit Gastralgie mußte aufgrund der Nebenwirkungen die Behandlung abgebrochen werden. In der 1 x 150.000 IE Gruppe (100 Patienten) traten 12 Fälle von Nebenwirkungen auf (Gastralgie, Durchfall, Sodbrennen, Meteorismus, Übelkeit, Juckreiz sowie Mundtrockenheit). Die Nebenwirkungen hielten zwischen einem und sechs Tagen an. Bei zwei Patienten mußte aufgrund der Nebenwirkungen die Behandlung abgebrochen werden.

Das Serum-Cholesterin sinkt innerhalb zweier Monate unter Mepartricin-Einnahme in beiden Gruppen nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert (von 191 auf 189 mg/dl in der 3 x 50.000 Gruppe und von 192 auf 188 mg/dl in der 1 x 150.000 Gruppe; $p = 0,085$).

DISKUSSION

Daß Iperplasin® ein wirksames Medikament in der Behandlung der obstruktiven BPH ist, konnte in der Vergangenheit durch eine placebokontrollierte 6-Monatsstudie nachgewiesen werden, wobei die Studiendauer nicht die von der WHO vorgeschlagenen 12 Monate umfaßte [7]. Diese Studie und eine im Vorjahr in Österreich durchgeführte Feldstudie belegen, daß Iperplasin® bezogen auf die Verbesserung der Symptomatik Placebo überlegen und in etwa gleichzusetzen ist mit den Alpha-Blockern und Finasterid. Nicht ganz so vergleichbar sind die Daten bezüglich der maximalen Harnflußrate. Hier liegt die Verbesserung von Mepartricin bei 26 % in der kontrollierten Studie und bei 11 % in der Feldstudie, verglichen mit 15–30 % bei Alphablockern und Finasterid [7, 8].

In unserer vorgestellten gepoolten Analyse liegt die Verbesserung des Q-max nach 2 Monaten in der 3 x 50.000 IE Gruppe bei umgerechnet 29 % und in der 1 x 150.000 IE Gruppe bei 38 %. Diese ermutigenden Daten müssen jedoch in einer prospektiven, randomisierten Studie über einen längeren Zeitraum (12 Monate) bestätigt werden. Eine diesbezügliche Studie läuft derzeit, Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Ein wesentlicher Vorteil von Iperplasin® ist die gute Verträglichkeit, wohl dadurch bedingt, daß das Medikament nicht über den Darm resorbiert wird. Die Nebenwirkungsrate liegt um die 10 %,

wobei es hauptsächlich Nebenwirkungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes gibt, von denen über 70 % als leicht eingestuft werden. Ein wichtiger Aspekt von Iperplasin® ist – in einer Zeit der immer aktiver bleibenden älteren Männer –, daß die Vita sexualis unbeeinflusst bleibt und es zu keiner Änderung der Frequenz von Geschlechtsverkehr, Libido sowie Potenz kommt, womit es sich von ähnlichen Präparaten unterscheidet.

Ein bisheriger Nachteil des Medikaments war die 3 x tägliche Verabreichung, was sicher für viele Patienten ein Complianceproblem darstellt. Die nun auch in Österreich zugelassene neue 1 x-Dosierung dürfte diesbezüglich zu einer Verbesserung führen und darüber die Effektivität des Präparates nochmals steigern. Die vorliegende Studie zeigt, daß objektive und vor allem symptomatische Wirkungsparameter in der 1 x täglichen Verabreichung gegenüber der 3 x täglichen Darreichungsform signifikant verbessert sind.

Zusammenfassend belegt diese Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepartricin 1 x 150.000 IE (IPERPLASIN® 40 mg) bei Patienten mit LUTS bei BPH/

BPE. Eine Verbesserung der objektiven und subjektiven Parameter durch die 1 x-tägliche Dosierung gegenüber der bisherigen 3 x 50.000 IE Dosierung ist vermutlich auf die erhöhte Compliance durch eine verminderte tägliche Tablettenanzahl zurückzuführen.

DANKSAGUNG

Für die Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskriptes und die Interpretation der Daten sind wir Herrn OA Dr. Clemens Brössner dankbar.

Literatur:

1. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hyperplasia in the community Lancet 1991; 338: 469–71.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474–9.
3. Shakutou S, Bandoh K, Yoshinaka Y, Kobayashi H, Yamanaka H. Effects of mepartricin, a polyene macrolide agent, on fecal excretion and serum concentration of estrogen and number of prostatic estrogen receptors in immature rats. Prostate 1999; 38: 17–27.
4. Re G, Badino P, Odore R, Vigo D, Bonabello A, Rabino S, Capello F, Bruzzese T. Effects of mepartricin on estradiol and testosterone serum levels

and on prostatic estrogen, androgen and adrenergic receptor concentrations in adult rats. Pharmacol Res 2001; 44: 141–7.

5. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehlich M, Treu T, Madersbacher S, for the prostate study group of the Austrian Society of Urology. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: impact of age, prevalence of hypoandrogenism and its impact on lower urinary tract function. Urology 2000; 55: 397–402.

6. Boehm S, Nirnberger G, Ferrari P. Estrogen suppression as pharmacotherapeutic strategy in medical treatment of benign prostatic hyperplasia: evidence for its efficacy for studies with Mepartricin. Wien Klin Wochr 1998; 110: 817–23.

7. Denis L, Pagano F, Nonis A, Robertson C, Romano P, Boyle P. Double-blind, placebo controlled trial to assess the efficacy and tolerability of Mepartricin in the treatment of BPH. Prostate 1998; 37: 246–52.

8. Iperplasin-Anwendungsbeobachtungsgruppe Österreich. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mepartricin (Iperplasin) bei benigner Prostatahyperplasie – Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. J Urol Urogynäkol 2000; 8 (4): 13–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Verena Priemer
markedmind
A-1090 Wien, Porzellangasse 32
e-mail:
v.priemer@marketmind.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](#)