

Jacqueline Wiesner, Klaus Reh, Werner Knöss

Regulatorische Aspekte zu PA-Kontaminationen in Arzneipflanzen

Regulatory Aspects concerning PA contamination in medicinal plants

Zusammenfassung

Erste Publikationen zum Vorkommen von PA-Kontaminationen in Kräutertees erfolgten im Jahr 2013. Kurze Zeit später folgten dann auch Berichte über eine Kontamination von pflanzlichen Arzneimitteln mit PA. Daraufhin forderten verschiedene nationale Zulassungsbehörden und der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur die Zulassungsinhaber von pflanzlichen Arzneimitteln in Europa dazu auf, Risikobewertungen und Maßnahmen zur Risikominimierung in Bezug auf Pyrrolizidinalkaloide durchzuführen. Sowohl nationale Behörden als auch der HMPC führten Grenzwerte für PA als Kontaminanten ein. Zusätzlich hatte der HMPC sich dafür eingesetzt, dass das Europäische Arzneibuch eine geeignete PA-Bestimmungsmethode im Bereich der Spurenanalytik entwickelt. Diese liegt im Moment als Entwurf zur öffentlichen Kommentierung vor.

Stichwörter: Pyrrolizidinalkaloide, pflanzliche Arzneimittel, Kontamination, Grenzwerte, HMPC

Abstract

The first reports on the occurrence of PA contamination in herbal teas were published in 2013, followed shortly afterwards by reports on the contamination of herbal medicinal products with PA. As a result, various national

regulatory authorities and the Committee for Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency requested marketing authorisation holders of herbal medicinal products in Europe to carry out risk assessments and risk reduction measures with regard to pyrrolizidine alkaloids. Both, national authorities and the HMPC introduced limits for PA as a contaminant. In addition, the HMPC had endorsed the European Pharmacopoeia to develop a suitable PA determination method in the field of trace analysis. This is currently available as a draft for public consultation.

Key words: pyrrolizidine alkaloids, herbal medicinal products, contamination, limits, HMPC

Einleitung

Die Toxizität von Pyrrolizidinalkaloid (PA)-haltigen Pflanzen ist schon lange bekannt, erste Berichte zu akuten Vergiftungen bei Weidevieh stammen aus dem 18. Jahrhundert (MOLYNEUX et al., 2011). Auch heute noch kommt es weltweit immer wieder zu schweren Verlusten von Weidevieh (USDA, 2014), dabei treten sowohl Intoxikationen durch eine große Aufnahme der Pflanzen über einen kurzen Zeitraum, üblicher jedoch durch eine Aufnahme subletaler Dosen über einen längeren Zeitraum (Wochen bis mehrere Jahre) auf (ANFZA, 2001).

Affiliation

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

Kontaktanschrift

Dr. Jacqueline Wiesner, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: jacqueline.wiesner@bfarm.de

Zur Veröffentlichung angenommen

20. Februar 2020

Auch beim Menschen wurden immer wieder schwere akute Vergiftungsfälle, allerdings eher sporadisch und endemisch, beschrieben. Gut dokumentiert sind solche Fälle seit dem Beginn des letzten Jahrhunderts (MOLYNEUX et al., 2011).

Dabei gelten von den mehr als 600 bekannten PA die 1,2-ungesättigten PA als hepatotoxisch. Darüber hinaus liegen für einige dieser Verbindungen auch Daten zur Genotoxizität und Karzinogenität aus in-vitro und in-vivo (Tier)-Versuchen vor (CULVENOR, 1983; MOREIRA et al., 2018; CHEN et al., 2019).

Erste regulatorische Maßnahmen

Sowohl die Daten zur akuten Toxizität, aber vor allem auch die Karzinogenitätsdaten führten vor mehr als 30 Jahren zur Initiierung eines Stufenplanverfahrens durch das Bundesgesundheitsamt (BGA). Im Ergebnis der Anhörungen der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer wurde 1992 ein Stufenplan veröffentlicht (BGA, 1992), der die Verkehrsfähigkeit von PA-haltigen Arzneimitteln regelte und darüber hinaus auch Hinweise in Bezug auf die Gestaltung von Packungsbeilagen und Fachinformationen (z.B. in Bezug auf die Patientengruppen) enthielt. Basierend auf diesem Stufenplan durfte für pflanzliche Zubereitungen mit einer Monografie der Kommission E die maximale tägliche Aufnahmemenge 1 µg (innerliche Anwendung) und 100 µg (äußerliche Anwendung) nicht überschreiten. Dabei war die Aufnahme insgesamt auf 6 Wochen im Jahr beschränkt. Für eine längere Anwendung bzw. für pflanzliche Zubereitungen ohne Monografie der Kommission E betrug die maximale tägliche Aufnahmemenge 0,1 µg (innerliche Anwendung) und 10 µg (äußerliche Anwendung).

Aktuelle regulatorische Fragestellungen

Mit Verabschiedung der Richtlinie 2004/24/EU wurde der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als vierter der mittlerweile sieben Ausschüsse errichtet. Zu den Aufgaben des HMPC gehört u.a. die Erstellung von Monografien, in denen die Angaben zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Stoffen bzw. pflanzlichen Zubereitungen nach kritischer Bewertung zusammengefasst sind. Sie spiegeln den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wieder und haben in Deutschland die Monografien der Kommission E abgelöst. Bei auftretenden Fragestellungen zu z.B. toxikologisch relevanten Inhaltsstoffen von Pflanzen bzw. pflanzlichen Zubereitungen erarbeitet der HMPC unterstützende Dokumente als sogenannte „public statements“, wie es z.B. bei der Monografieerstellung für *Symphytum* zur Bewertung der Toxizität von PA notwendig wurde.

Die publizierte Bewertung (HMPC, 2014) definiert einen Grenzwert von 0,007 µg/kg KG für die tägliche Aufnahme. Ausgehend von einem Körpergewicht von 50 kg (begründet aus den Guidelines der Internationalen

Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (ICH) und der EMA) führt das für Erwachsene zu einer erlaubten Aufnahmemenge von 0,35 µg/Tag. Die Beurteilung basiert dabei vorrangig auf zwei Karzinogenitätsstudien zur Lasiocarpin (NCI, 1978) und Riddelliin (NTP, 2008). In beiden Studien führte die orale Gabe der beiden PA in Ratten u. a. zu Haemangiosarkomen, was als sensitivster Endpunkt angesehen wurde. Die eigentliche Bewertung zur Ableitung des Grenzwertes basiert vor allem auf der Lasiocarpin-Studie.

Entsprechend internationaler Leitlinien (z.B. ICHM7; EMA, 2015) kann sowohl die Berechnung über den TD₅₀-Ansatz (TD₅₀: Dosis mit einer 50%igen Tumorzinzidenz), als auch den BMDL₁₀-Ansatz (BMDL₁₀: eine Schätzung der niedrigsten Dosis, die mit 95%iger Sicherheit nicht mehr als 10% der Krebsfälle bei Nagetieren verursachen wird) gewählt werden. Beide Grenzwerte, die man auf Grund der Lasiocarpin-Studie berechnen konnte, sind dabei vergleichbar, so dass sich der HMPC der Bewertung und Ableitung des Grenzwertes der EFSA (EFSA, 2011) von 0,007 µg/kg KG/Tag, der als wahrscheinlich nicht besorgniserregend in Bezug auf das Krebsrisiko angesehen wurde, anschloss.

Noch während der Erarbeitung des public statements (PS) des HMPC (HMPC, 2014) veröffentlichte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Juli 2013 Analyseergebnisse zum Vorkommen von PA in Lebensmitteltees (einschl. einiger Arzneitees) (BfR, 2013). Die Problematik der Verunreinigungen von arzneilich genutzten Pflanzen durch PA wurde daraufhin schon in der HMPC-Publikation (HMPC, 2014) adressiert und zeitgleich auch durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit den entsprechenden Industrieverbänden in Deutschland diskutiert. Daraufhin wurden von den Industrieverbänden bzw. ihren Mitgliedern erste Schritte zur Überprüfung des Problems (Datensammlung) eingeleitet bzw. auch der schon mit Maßnahmen zur Reduktion der PA-Belastung in pflanzlichen Arzneimitteln begonnen.

Nach intensiven Diskussionen sowohl mit den Industrieverbänden, aber auch auf europäischer Ebene, veröffentlichte das BfArM als erste europäische Behörde am 1. März 2016 eine Bekanntmachung, in der für alle pflanzlichen Arzneimittel als Übergangsmaßnahme ein maximaler Grenzwert von 1,0 µg PA täglich eingeführt wurde (BfArM, 2016). Später wurde vom BfArM klargestellt, dass die Übergangszeit voraussichtlich nicht länger als 3 Jahre dauern wird und danach der Grenzwert in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des HMPC und der EFSA 0,35 µg/Tag betragen soll (HMPC, 2016). Am 22. März 2016 schlossen sich die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) und am 06. April 2016 die UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) der Bewertung durch das BfArM an (HMPC, 2016). Vorausgegangen war, dass auch in anderen europäischen Ländern Hinweise auf erhöhte PA-Gehalte in pflanzlichen Arzneimitteln gefunden worden waren (MHRA, 2016).

Flankierend zu diesen nationalen Maßnahmen wurde im HMPC ein PS zu dem Problem der Kontamination pflanzlicher Arzneimittel mit PA erarbeitet (HMPC, 2016). Dieses wurde am 31. Mai 2016 angenommen und publiziert. In Bezug auf die Grenzwerte und die Gültigkeitsdauer steht es in Übereinstimmung mit den Bewertungen des BfArM. Im PS werden beispielhaft Pflanzen mit bekannt gewordenen hohen Kontaminationen genannt, es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass entsprechend der nationalen Regelungen diese Aufzählung nicht abschließend ist.

Der Grenzwert ist dabei präparatspezifisch umzusetzen, d. h. es ist u. a. von der Tagesdosis, der Anzahl der pflanzlichen Inhaltsstoffe (arzneilich wirksam und/oder Hilfsstoffe) etc. abhängig, welcher PA-Gehalt in den Ausgangsdrogen bzw. den daraus hergestellten pflanzlichen Zubereitungen enthalten sein darf. Fertigarzneimittel, bei denen für Erwachsene der gegenwärtige maximale Grenzwert von 1 µg in der maximalen Tagesdosis entsprechend Dosierungsanleitung nicht eingehalten werden kann, sind in Deutschland nicht verkehrsfähig.

Für alle am 01.03.2016 auf dem Markt befindlichen pflanzlichen Arzneimittel waren die Zulassungsinhaber verpflichtet, die Prüfung auf PA (entweder in der Ausgangsdroge, der pflanzlichen Zubereitung oder dem Fertigarzneimittel) in die Prüfschritte aufzunehmen und die entsprechenden Spezifikationen zu ändern. Dies war dem BfArM im Rahmen einer Änderungsanzeige anzuzeigen.

Für Zulassungen und Registrierungen, die nach dem 01.03.2016 in Deutschland beantragt wurden, waren die Unterlagen schon vor der Zulassung bzw. Registrierung vorzulegen.

Mit der Publikation des PS aus 2016 beantragte der HMPC auch die Erarbeitung einer PA-Analysenmethode für das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.). Im März 2017 wurde eine Arbeitsgruppe aus 14 Experten aus 8 verschiedenen Mitgliedsstaaten beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM), das für die Erstellung der Ph. Eur. zuständig ist, eingerichtet, die eine solche Methode zur Bestimmung sehr geringer Gehalte erarbeiten sollte. Im Dezember 2019 erfolgte die Veröffentlichung eines Entwurfs dieser allgemeinen Methode (2.8.26) in der Pharmeuropa 32.1 zur Kommentierung. Die Vorschrift erlaubt die Anwendung jedes chromatografische Verfahrens, das in Verbindung mit MS/MS oder hochauflösender MS ausgeführt wird und die in der Vorschrift selbst festgelegten Validierungsanforderungen erfüllt (COUNCIL OF EUROPE; 2019). Dieser Ansatz wurde gewählt, weil es beträchtliche Unterschiede in der Zusammensetzung und den Matrizes der betreffenden Materialien sowie in den geltenden Grenzwerten gibt, was es schwierig macht, alle Methoden zu beschreiben, die für die quantitative Analyse der Pyrrolizidin-Ziel-Alkaloide geeignet sind. Ebenfalls wird ein beispielhaftes Analyseverfahren, das sich für die Bestimmung der 28 Pyrrolizidin-Ziel-Alkaloide (s. Tab. 1) in einer Reihe von Matrizes als geeignet erwiesen hat, beschrieben. Auch Verifikationsanforderungen, die erfüllt werden müssen, wenn es notwendig ist, nachzuweisen,

dass das verwendete Analyseverfahren während der Routineanalyse gültig bleibt, werden erläutert.

In der Sitzung im Januar 2019 hat der HMPC die Übergangsfrist für die vorläufigen Grenzwerte noch einmal um zwei Jahre verlängert (HMPC, 2019), um in dieser Zeit eine abschließende Bewertung im Rahmen der neuen Publikationen zu PA und der Erstellung der allgemeinen Methode der Ph. Eur. vornehmen zu können.

Aktivitäten von Anbauern und Herstellern

Begleitend zu den regulatorischen Maßnahmen wurden von Seiten der Industrieverbände verschiedene Forschungsprojekte und die Errichtung einer Datenbank initiiert, in die Daten einer Reihe von Anbauern und Herstellern einfließen. Diese Datenbank wird dem BfArM und dem HMPC regelmäßig vorgelegt, wobei darauf hinzuweisen ist, dass entsprechend der zusätzlichen Informationen sowohl die Teilnahme an der Datenbank, als auch die Auswahl der gemeldeten Chargen den Firmen überlassen ist. Offenbar scheint dann noch einmal eine Auswahl der Chargen stattzufinden, da die Chargen als „90th percentile“ angegeben werden.

Die Umrechnung, um die Chargen in die Kategorien entsprechend der Bekanntmachung des BfArM (BfARM, 2016) einordnen zu können, erfolgt dann auf die Vorgaben der Dosierung der Monografien des HMPC. Dabei geht jedoch nicht immer eindeutig aus den Meldungen hervor, ob die entsprechenden Chargen wirklich Monografiekonform eingesetzt wurden, oder nicht u.U. als sonstiger Bestandteil, in Kombinationspräparaten, Kosmetika oder Nahrungsergänzungsmitteln mit jeweils entsprechend unterschiedlichen Dosierung eingesetzt wurden. Daher müssen die Ableitungen, die in verschiedenen Publikationen z.B. STEINHOFF, 2019 zu Aussagen bezüglich der möglichen technisch realisierbaren Grenzwerte führen, vorsichtig interpretiert werden und lassen für die Behörden keine regulatorisch relevanten Rückschlüsse zu.

Tab. 1. Pyrrolizidinalkaloide für die PA-Analytik entsprechend des Entwurfs der Ph. Eur. Monografie

Echimidin + Echimidin N-oxid	Monocrotalin + Monocrotalin N-oxid
Erucifolin + Erucifolin N-oxid	Retrorsin + Retrorsin N-oxid
Europin + Europin N-oxid	Senecionin + Senecionin N-oxid
Heliotrin + Heliotrin N-oxid	Seneciphyllin + Seneciphyllin N-oxid
Intermedin + Intermedin N-oxid	Senecivernin + Senecivernin N-oxid
Jacobin + Jacobin N-oxid	Senkirkin
Lasiocarpin + Lasiocarpin N-oxid	Trichodesmin
Lycopsamin + Lycopsamin N-oxid	

Fazit

Am Beispiel der Kontamination pflanzlicher Arzneimittel mit PA kann gezeigt werden, dass neue Erkenntnisse zeitnah zu regulatorischen Maßnahmen durch die nationalen bzw. europäischen Behörden führen können. Da bei Arzneimitteln – anders als bei Lebensmitteln – eine Kontrolle des Marktzugangs möglich ist, können diese Maßnahmen auch zügig umgesetzt werden. Gleichzeitig wird auch deutlich, wie wichtig die enge Zusammenarbeit mit den Fachkreisen ist, um diese Maßnahmen transparent kommunizieren und begleiten zu können. Nur so kann sichergestellt werden, dass die betroffenen Arzneimittel weiterhin den Patienten zur Verfügung stehen.

Die bislang getroffenen landwirtschaftlichen Maßnahmen ermöglichen zwar eine teilweise Reduktion der Kontamination mit PA, womit das Problem aber voraussichtlich nicht vollständig gelöst werden kann. Daher sind weitere Konzepte und die Erhebung von Daten erforderlich um das Ziel einer weitgehenden Minimierung zu erreichen.

Interessenskonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

Literatur

- ANFZA (Australia New Zealand Food Authority), 2001: Pyrrolizidine alkaloids in food. A Toxicological Review and Risk Assessment. Technical Report Series No. 2. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://www.foodstandards.gov.au/publications/documents/TR2.pdf>.
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), 2016: Bekanntmachung zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten. Bonn: BfArM; 1 März 2016. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/besTherap/bm-besTherap-20160301-pa-pdf.html>.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2013: Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees. Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5 Juli 2013. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf>.
- BGA (Bundesgesundheitsamt), 1992: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 05. Juni 1992 Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II, hier: Arzneimittel, die Pyrrolizidin-Alkaloide mit einem 1,2-ungesättigtem Necin-Gerüst enthalten. Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17. Juni 1992.
- CHEN, L., A. PELJENBURG, L. DE HAAN, I.M.C.M. RIETJENS, 2019: Prediction of in vivo genotoxicity of lasiocarpine and riddelliine in rat liver using a combined in vitro-physiologically based kinetic modelling-facilitated reverse dosimetry approach. *Archives of toxicology* 3 (8), 2385–2395, DOI: 10.1007/s00204-019-02515-5.
- COUNCIL OF EUROPE, 2019: Ph. Eur. seeks feedback on new general chapter on pyrrolizidine alkaloids. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://www.edqm.eu/en/news/ph-eur-seeks-feedback-new-general-chapter-pyrrolizidine-alkaloids>.
- CULVENOR, C.C., 1983: Estimated intakes of pyrrolizidine alkaloids by humans. A comparison with dose rates causing tumors in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 11 (4–6), 625–635, DOI: 10.1080/15287398309530372.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2011: Scientific Opinion on Pyrrolizidine Alkaloids in Food and Feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* 9 (11), 2406, DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2406.
- EMA (European Medicines Agency), 2015: ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential>.
- HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), 2014: Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Toxic, Unsaturated Pyrrolizidine Alkaloids (PAs). Final. 24 November 2014. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf.
- HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), 2016: Public Statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids – Transitional recommendations for risk management and quality control (EMA/HMPC/328782/2016). 31 May 2016. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf.
- HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), 2019: HMPC meeting report on European Union herbal monographs, guidelines and other activities. The 86th HMPC meeting, held on 14–16 January 2019 (EMA/HMPC/26549/2019). 16 January 2019. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: https://www.ema.europa.eu/documents/committee-report/hmpc-meeting-report-european-union-herbal-monographs-guidelines-other-activities-14-16-january-2019_en.pdf.
- MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), 2016: Precautionary recall – six batches of St John's Wort Tablets. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://www.gov.uk/government/news/precautionary-recall-six-batches-of-st-johns-wort-tablets>.
- MOLYNEUX, R.J., D.L. GARDNER, S.M. COLEGATE, J.A. EDGAR, 2011: Pyrrolizidine alkaloid toxicity in livestock: a paradigm for human poisoning? *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 28 (3), 293–307, DOI: 10.1080/19440049.2010.547519.
- MOREIRA, R., D.M. PEREIRA, P. VALENTÃO, P.B. ANDRADE, 2018: Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *International Journal of Molecular Science* 19 (6), pii: E1668, DOI: 10.3390/ijms19061668.
- NCI (National Cancer Institute), 1978: Bioassay of lasiocarpine for possible carcinogenicity. *Carcinogenesis Technical Report Series*, 39 (NCI-CG-TR-39; HHEW Publication No. (NIH) 78-839). Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/tr039>.
- NTP (National Toxicology Program), 2008: Final Report on Carcinogens – Background Document for Riddelliine. Zugriff: 10 Februar 2020, URL: <http://ntp.niehs.nih.gov>.
- STEINHOFF, B., 2019: Pyrrolizidine alkaloid contamination in herbal medicinal products: Limits and occurrence. *Food and Chemical Toxicology* 130, 262–266, DOI: 10.1016/j.fct.2019.05.026.
- USDA (United States Department of Agriculture), 2014: Weed Risk Assessment for *Heliotropium europaeum* L. (Boraginaceae) – European heliotrope. Animal and Plant Health Inspection Service, Version 1. Zugriff: 10 Februar 2019, URL: https://www.aphis.usda.gov/plant_health/plant_pest_info/weeds/downloads/wra/Heliotropium_europaeum.pdf.

© Der Autor/Die Autorin 2020.

 Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (CC BY 4.0) zur Verfügung gestellt wird (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

© The Author(s) 2020.

 This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.en>).