

Investigator Initiated Trials (IITs) mit Medizinprodukten

IITs mit Medizinprodukten konfrontieren Hersteller mit besonderen Herausforderungen

Die Datennutzung aus „sonstigen Studien“ und Investigator Initiated Trials (IITs) unterliegt besonderen Anforderungen. Die Autoren des nachfolgenden Beitrags bieten den Herstellern von Medizinprodukten Hilfestellung dabei, wie sie mögliche Studien unterscheiden und bestmöglich nutzen können.

| Kirsten Sander, Helge Henning

Hintergrund

Ungefähr ein Jahr nach dem Inkrafttreten der Medical Device Regulation (MDR) [1] sehen sich immer mehr Hersteller von Medizinprodukten mit der Problematik konfrontiert, dass sie in der Vergangenheit ungenügend eigene klinische Daten für ihre Produkte generiert haben. Oftmals wurde die Marktzulassung über eine Auswertung der Literaturdaten von Äquivalenzprodukten erlangt. Dadurch konnte häufig auf die Durchführung von eigenen Zulassungsstudien oder Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Studien mit dem eigenen Produkt verzichtet werden.

Die MDR hat jedoch die Anforderungen an die Äquivalenzbeurteilung weiter verschärft und zudem deutliche PMCF-Anforderungen für Medizinprodukte definiert. Es werden explizite quantitative und qualitative Belege für die Beurteilung von Sicherheit und Nutzen eines Medizinprodukts in dessen Zweckbestimmung und Indikationen über den kompletten Lebenszyklus gefordert (Annex XIV Part A (3); Annex XIV Part B (5) MDR [1]). Dies hat dazu geführt, dass Daten zu Vergleichsprodukten, die gemäß der Medical Device Directive (MDD) bewertet worden sind, vielfach nicht mehr als Nachweis akzeptiert werden; oder es werden ergänzende Datenerhebungen gefordert.

Für Hersteller ist ein Wegfall eines bisherigen Vergleichsprodukts bzw. die Ablehnung entsprechender Vergleichsdaten besonders kritisch. Im schlimmsten Fall kann dies Einschränkungen oder ein „Aussetzen“ des CE-Zertifikats nach sich ziehen.

Eine Umfrage hat gezeigt, dass durch die gestiegenen Anforderungen mehr als 50 Prozent der Hersteller von Medizinprodukten eine Reduktion ihres Portfolios planen und für 33 Prozent der Medizinprodukte keine Erneuerung des CE-Zer-

tifikats unter der MDR geplant ist. Eine zusätzliche Hürde ist, dass die Zeit von der Beantragung bis zur Erteilung des MDR-Zertifikats durch die Benannten Stellen zwischen 13 und 18 Monaten beträgt und 15 bis 30 Prozent der kleinen und mittelgroßen Herstellerfirmen noch keinen Zugang zu MDR-akkreditierten Benannten Stellen haben [2].

Da die Einreichung der Unterlagen für auslaufende Zertifikate drängt, ergibt sich ein zusätzlicher Druck für Hersteller, vorliegende Datenlücken aus klinischen Litera-



© Click and Photo/Shutterstock.com

turbewertungen schnellstmöglich zu schließen. Dazu ist es oftmals essentiell, eine klinische Prüfung in den zugesprochenen Indikationen des Produkts durchzuführen, um die postulierte Leistung und Sicherheit des Produkts ausreichend klinisch zu belegen. Das MDCG 2022-14 Dokument [3] thematisiert unter anderem die Erneuerung der CE-Zertifizierung mit der Auflage zur Durchführung einer PMCF-Studie.

Da sich durch die MDR neben den Anforderungen an Zulassungsstudien auch die Anforderung an PMCF-Studien erhöht haben, betrachten einige Hersteller präferenzierte Studien (Investigator Initiated Trials – IITs) als Möglichkeit zur unkomplizierten Datengenerierung.

Kliniken und Praxen erhalten immer häufiger Anfragen von Herstellern hinsichtlich der Durchführung von IITs. Umgekehrt treten auch akademische Einrichtungen an Hersteller heran, um deren Unterstützung für wissenschaftliche Vorhaben zu gewinnen. Derartige Kooperationen sind nicht trivial für beide Seiten und beinhalten sowohl für die Prüfer bzw. Prüfzentren als auch für die Hersteller un-

terschiedliche Vorteile und Herausforderungen. Insbesondere die Abgrenzung der unterschiedlichen Studientypen und die Verantwortungsunterschiede sowie die spätere Nutzung der Daten für Hersteller und Prüfer/Prüfzentren werfen immer wieder Fragen auf.

Daher erscheint es angebracht, zunächst eine deutliche Abgrenzung der unterschiedlichen möglichen Studientypen mit Medizinprodukten aufzuzeigen.

Studientypen

Die Definition der möglichen Medizinprodukte-Studien ist in der MDR im Wesentlichen in drei Artikeln festgelegt, wobei nationale Regelungen für spezifische Sachverhalte notwendig sind (siehe Tabelle 1). Anhang I des Dokuments MDCG 2021-06 [4] veranschaulicht die regulatorische Einordnung von Studien nochmals mittels eines Entscheidungsbaums.

Eine PMCF Studie innerhalb der Zweckbestimmung und der zertifizierten Indikationen ohne zusätzlich belastende oder invasive Maßnahmen ist weder in der MDR [1] noch dem MPDG [5] näher defi-

niert. Dennoch müssen die Vorgaben aus §§ 24-30 MPDG [5] eingehalten werden. Die Studie unterliegt in Deutschland der Berufsordnung der Ärzte und daher muss nach § 15 MBO-Ä (Muster-Berufsordnung für Ärzte) [6] eine berufsrechtliche Beratung durch die zuständige Ethik-Kommission erfolgen [7]. Ferner entfällt die Notwendigkeit einer zustimmenden Stellungnahme der Ethik-Kommission und die Anzeige bei der Behörde, wenn die Studie nicht zum Ziel der Konformitätsbewertung durchgeführt wird (§ 47 MPDG [5]). Soll jedoch eine Studie nach Art. 82 MDR [1] mit einem Produkt erfolgen, das bislang noch kein CE-Zeichen trägt, dann müssen die Stellungnahme einer zuständigen Ethik-Kommission und die Anzeige bei der zuständigen Oberbehörde vorliegen. Zudem muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis ärztlich vertretbar sein, Risiken geringgehalten und ständig überwacht werden und ein Arzt die Verantwortung für die medizinische Versorgung tragen (§ 47 MPDG [5]).

Die eindeutige Abgrenzung von sogenannten Art. 82 Studien (nach MDR [1]) von anderen Studientypen ist jedoch oft schwierig, da in der Rationale glaubhaft dargelegt wer-

Tabelle 1: Studientypen nach MDR [1]

Artikel 62 MDR: Klinische Prüfungen zum Nachweis der Konformität	Artikel 74 MDR: Klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen (PMCF Studie)	Artikel 82 MDR: Sonstige klinische Prüfung
<p>a) Überprüfung, ob ein Produkt für die aufgelisteten spezifischen Zwecke geeignet ist und die angegebene bezweckte Leistung erbringt</p> <p>b) Überprüfung des angegebenen klinischen Nutzens</p> <p>c)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Überprüfung der klinischen Sicherheit – Bestimmung von auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen – Beurteilung, ob unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu dem vom Produkt erbrachten Nutzen vertretbare Risiken darstellen. 	<p>(1) Weitergehende Bewertung im Rahmen der Zweckbestimmung mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren* zu denen bei normaler Verwendung des Produkts durchgeführten Verfahren</p> <p>(2) Bewertung eines Produkts, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt, aber außerhalb seiner Zweckbestimmung eingesetzt wird. → Es gelten Art. 62 bis Art. 81 MDR</p>	<p>Klinische Prüfungen, die nicht Teil der klinischen Bewertung von Konformitätsbewertungszwecken sind.</p> <p>Um die Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze zu gewährleisten, legt jeder betroffene Mitgliedstaat für ihn geeignete zusätzliche Anforderungen für diese Prüfungen fest. → In Deutschland § 47ff MPDG – Medizinprodukte-Durchführungsgesetz [5]</p>
<p>* Möglich sind z.B. zusätzliche Risiken, aber auch Störungen im Tagesablauf oder unangenehme Erfahrungen. Der Sponsor muss eine Einschätzung hinsichtlich zusätzlicher Invasivität und Belastung im Prüfplan darlegen. Näheres siehe MDCG 2021-06 [4].</p>		

den muss, weshalb eine Studie mit einem Medizinprodukt nicht dazu dient, dessen Sicherheit und Leistungsfähigkeit zu beweisen.

Das MPDG [5] definiert die Art. 82 Studien nochmals strikter – dazu verdeutlicht § 3, dass sonstige klinische Studien auch kein Teil des geplanten Prozesses der Produktentwicklung oder Produktbeobachtung des Herstellers oder auch künftigen Herstellers sein dürfen und außerhalb des klinischen Entwicklungsplans sind.

Vielfach wird diskutiert, wie Daten aus Art. 82 Studien von Medizinprodukte-Herstellern dennoch genutzt werden können, um die Konformität ihres Produktes zu belegen.

Da es sich bei Art. 82 Studien um Forschungsvorhaben handelt, sind die Anforderungen der Deklaration von Helsinki auch auf diese Studien anzuwenden. Daher ist es auch für diese Studien notwendig, dass sie prospektiv registriert sind und sowohl positive als auch negative Ergebnisse öffentlich verfügbar gemacht werden (Artikel 36 Deklaration von Helsinki [8]). Die Veröffentlichung einer solchen Studie kann im Register und/oder in einem wissenschaftlichen Journal erfolgen, wobei beide Formen unterschiedliche Qualitätsmerkmale und Prozesse aufweisen. Obwohl sich die ISO 14155 nicht explizit auf wissenschaftliche Studien bezieht, kann es für die Validität der Daten vorteilhaft sein, die eigene Studie auf den ISO-Grundsätzen aufzubauen.

Im akademischen Umfeld sehen sich Prüfer bei der Planung einer Studie häufig mit zwei Grundproblemen konfrontiert, die eine Schnittstelle zwischen Hersteller und Prüfer darstellen:

- Das Budget für „sonstige Studien“ ist begrenzt und die Förderung durch Drittmittel limitiert.
- Das benötigte detaillierte Produktwissen und wesentliche Produktdokumente liegen beim Hersteller, so dass dieser in der Regel immer im Hintergrund involviert sein muss.

Definition des Sponsors (Hersteller oder Prüfer)

Die MDR definiert den Sponsor als „jede Person, jedes Unternehmen, jede Einrichtung oder jede Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung der klinischen Prüfung übernimmt“ (Art. 2(49) MDR [1]). Dies entspricht auch der Definition der ISO 14155 [9], welche die Rechte und Pflichten eines Sponsors näher definiert.

So kann auch ein Prüfer die Rolle des Sponsors übernehmen und wird bei gleichzeitiger Wahrnehmung der Rolle des Sponsors und des Prüfers als „Sponsorprüfer“ bezeichnet [9]. Zudem kann anstelle eines einzelnen Prüfers auch eine ganze Institution als Sponsor festgelegt werden.

Es muss jedoch eindeutig definiert sein, wer der Sponsor der Studie ist, um die Pflichten und Rechte der jeweiligen Parteien festzulegen. Für Hersteller ist es insofern von essentieller Bedeutung, zu berücksichtigen, dass diese bei IITs keinen Einfluss auf Planung, Durchführung und Auswertung sowie Präsentation der Studienergebnisse haben.

Datennutzung

Generell kann es sich bei jedem regulatorischen Studientypen um eine IIT handeln; zumeist sind dies aber Studien nach Art. 82 MDR [1]. Auch eine wissenschaftliche Fragestellung kann die Nutzung eines Medizinprodukts beinhalten und somit eine Datenerhebung über dessen Nutzung sein, auch wenn es sich bei den primären und sekundären Studienzielen um keine spezifischen Parameter für das Produkt handelt. Da die MDR die Erhebung von klinischen Daten mit geeigneten Parametern fordert, sind derartige publizierte Ergebnisse jedoch später im Rahmen einer Literaturbewertung nur bedingt bis gar nicht für Hersteller nutzbar.

Auch wenn die klinische Evidenz nicht ausreichend ist, um die spezifische Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Produkts zu bewerten, liefern Daten aus Art. 82-Studien oftmals relevante Erkenntnisse zum aktuellen Stand der Technik. Die MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 [10] gibt hier eine ausführliche Hilfestellung, um die Qualität von identifizierten Daten zu bewerten.

Allerdings können sich auch für andere IIT Studientypen spätere Datennutzungsprobleme für den Hersteller ergeben. Denn da die erhobenen Daten immer Eigentum des Sponsors sind, ist bei IITs die Datennutzung durch den Hersteller unabhängig vom Studientyp auf die publizierten Daten beschränkt. Dies kann, insbesondere bei Herstellern, die IITs unterstützen wollen oder diese als kostengünstige Lösung zur Datenerhebung ansehen, bereits bei der Planung und auch im späteren Verlauf problematisch sein. Eine vertragliche Regelung unter Berücksichtigung der Sponsordefinition ist daher unabdingbar.

Hersteller können zum Beispiel in IITs Abmachungen bezüglich der Stellung von Produkten oder bezüglich einer Unterstützung mit dem Sponsor bzw. Sponsorprüfer treffen. Zudem wird unterstützen den Herstellern oftmals das Recht eingeräumt, vor der Publikation der Studiendaten am Manuskript mitzuwirken. Der Hersteller darf allerdings auch hier nur Vorschläge äußern und keinen direkten Einfluss auf die Inhalte nehmen.

Will ein Hersteller dem Sponsor einer IIT die Publikation seiner IIT-Ergebnisse verbieten, oder verlangt der Hersteller vom Sponsor die Einholung seiner Genehmigung zur Publikation der IIT-Ergebnisse, kann das vor deutschen Gerichten als Verstoß gegen das verfassungsrechtlich geschützte Recht auf Freiheit der Forschung und Lehre gewertet und somit als unwirksam erklärt werden – selbst dann, wenn diese Vereinbarungen zuvor zwischen Hersteller und Sponsor vertraglich geregelt wurde [11].



Sollten die in der Publikation enthaltenen Informationen für die Benannte Stelle nicht ausreichen, ist auch eine gesonderte Präsentation der Daten oftmals nicht möglich, da der Sponsor die Daten nicht an den Hersteller herausgeben muss. Demnach kann eine ergänzende Studie durch den Hersteller erforderlich sein.

Ein weiterer, nicht unerheblicher Faktor ist die zeitliche Planung. Sofern keine Abmachung mit dem Sponsor bzw. Sponsorprüfer einer IIT getroffen wurde, dass bereits Daten aus einer Zwischenauswertung an den Hersteller übermittelt werden, muss der Hersteller auf die Publikation der Daten warten.

Doch bis zur Publikation der Studiendaten in einem wissenschaftlichen Journal können viele Monate oder gar Jahre vergehen. Denn die Sponsoren von IITs sind zumeist daran interessiert, ihre IIT-Ergebnisse in einem möglichst namhaften wissenschaftlichen Journal zu publizieren; allerdings müssen sie neben dem Schreibprozess noch der Klinikroutine gerecht werden, was ihre Zeit zum Schreiben schmälert. Dazu kommt auch noch, dass der Sponsor die Ergebnisse seiner klinischen Prüfung laut Artikel 77(5) MDR [1] innerhalb eines Jahres nach Beendi-

gung der Prüfung in einem Bericht über die klinische Prüfung vorlegen muss [1]. Insofern verfassen die Sponsoren einer IIT die Publikation oft erst nach dem Bericht; zudem dauern die Review-Prozesse der wissenschaftlichen Journals häufig recht lange. Alles das kann die Zeitspanne bis zur Publikation beträchtlich ausdehnen.

Abhilfe könnte eine Veröffentlichung von Zwischenergebnissen in den frei zugänglichen Studienregistern schaffen. Doch in der Praxis werden die Register während der Studie nur selten gewissenhaft aktualisiert. Falls Hersteller mit Sponsoren von IITs einen Unterstützungsvertrag abschließen, können sie eine solche Veröffentlichung regeln und so bereits einen früheren Einblick in die Daten erlangen. Zudem sollten etwaige Präsentationen auf Kongressen zwischen den Parteien kommuniziert werden.

Kosten vs. Nutzen der Daten

Bei der Entscheidung, ob vom Hersteller eine eigene Studie veranlasst wird oder ob Daten einer IIT verwendet werden bzw. eine IIT unterstützt wird, sollten Hersteller ei-

nige Sachverhalte abwägen. Wie bereits beschrieben, kann eine eigene Studie ganz nach Belieben angepasst werden und ermöglicht eine optimale Nutzung der Daten und erhöht die Sicherheit, dass die Daten durch Qualitätssicherungsprozesse (z. B. Monitoring) geprüft sind. Daten aus IITs können einerseits zwar nicht immer unmittelbar hilfreich für das eigene Produkt sein, verursachen aber andererseits auch nur einen Bruchteil der Studienkosten. Vergütungen des Studienzentrums und externer Dienstleister sowie Prüferhonorare entfallen und Prüfprodukte müssen ebenfalls nicht gestellt werden. Zudem erheben Ethik-Kommissionen vielfach günstigere Gebühren für IITs als für Studien, in denen der Hersteller die Sponsor-Rolle innehat. Dennoch ist, je nach Einblick in die Planung einer IIT, das Risiko hoch, dass die generierten Daten am Ende nur bedingt nutzbar und weitere Studien durch den Hersteller notwendig sind, um eine ausreichend messbare Evidenz für das Produkt des Herstellers zu generieren. Dies würde einen erheblichen Zeitverlust bei der Datengewinnung bedeuten.

Als Hilfestellung für eine Risiko-Nutzen-Abschätzung der Hersteller

für oder gegen die Unterstützung von IITs können folgende Fragen dienen:

- Wie gut spiegelt die Fragestellung der Studie meine Produkt-Claims wider?
- Wie ist die bestehende Kooperationserfahrung mit dem Sponsor bzw. Sponsorprüfer einer IIT?
- Wie ist die Studiendauer und gibt es geplante Zwischenauswertungen?
- Welche Unterstützung wird durch den Hersteller erwartet?
- Ist die Abgrenzung zwischen Hersteller und Sponsorprüfer eindeutig festgelegt?

Fazit

Als Fazit lässt sich festhalten, dass IITs sowohl positive als auch negative Seiten für Hersteller haben. Grundsätzlich generieren Studien mit einem Medizinprodukt Daten, die für eine klinische Bewertung von Medizinprodukten immer nötig sind. Allerdings lässt sich nicht garantieren, dass die Daten vollumfänglich genutzt werden können, da IITs möglicherweise nicht die Claims des Medizinprodukts in den Mittelpunkt der Planung stellen.

Hersteller dürfen, selbst wenn sie vom Sponsor bzw. Sponsorprüfer um Unterstützung für eine IIT gebeten werden, nur bedingt Einfluss auf die Planung und Durchführung nehmen. Daher ist eine klare und detailreiche Kommunikation zwischen Hersteller und Sponsor bzw. Sponsorprüfer über die jeweilige Studie wichtig, damit der Hersteller keine Zeit und keine Ressourcen für eine IIT aufwendet, die vielleicht in einer eigenen Studie zu wertvolleren Ergebnissen geführt hätten. |

Referenzen

[1] Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union L117-175 vom 05.05.2017. URL: <https://eur-lex.europa.eu/>

legal-content/DE/TEXT/?uri=

CELEX%3A32017R0745 (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[2] MedTech Europe: MedTech Europe Survey Report – Analysing the availability of Medical Devices in 2022 in connection to the Medical Device Regulation (MDR) implementation. 14. Juli 2022. URL: www.medtecheurope.org/resource-library/medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-medical-devices-in-2022-in-connection-to-the-medical-device-regulation-mdr-implementation/ (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[3] Medical Device Coordination Group: Document MDCG 2022-14 – MDCG Position Paper – Transition to the MDR and IVDR – Notified body capacity and availability of medical devices and IVDs. August 2022. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/mdcg_2022-14_en.pdf (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[4] Medical Device Coordination Group: Document MDCG 2021-6 – Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation. April 2021. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-04/mdcg_2021-6_en_0.pdf (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[5] Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz – MPDG) vom 28. April 2020 (BGBl. I S. 960), das zuletzt durch Artikel 3f des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 938) geändert worden ist). URL: www.gesetze-im-internet.de/mpdg/ (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[6] Bundesärztekammer: (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 124. Deutschen Ärztetages vom 5. Mai 2021 in Berlin. URL: www.bundesaerztekammer.de/themen/recht/berufsrecht (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[7] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): BfArM im Dialog – Klinische Prüfung von Medizinprodukten – was ändert sich mit MDR und MPDG? URL: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Veranstaltungen/Termine/2021-05-05-klinische-pruefung-medinizinprodukte.html (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[8] World Medical Association: World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013; 310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.

[9] DIN EN ISO 14155:2021-05. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis. Ausgabedatum: 2021-05;

Originalsprachen: Deutsch; Seiten: 111. Berlin: Beuth Verlag, Berlin. URL: <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-iso-14155/336718854> (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[10] European Commission: MEDDEV 2.7/1 Revision 4 – June 2016 – GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES – CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC. URL: <https://www.medical-device-regulation.eu/meddev-guidance-list-download/> (letzter Aufruf: 20.10.2022).

[11] DGPharMed-Fachbereich „Klinische Prüfung“: Worauf Sie beim Lesen von Prüfzentrumsverträgen achten sollten. PM QM 2019, 21(2):80-85.

AUTOREN



Kirsten Sander ist nach dem Biologie-Studium in der klinischen Forschung tätig geworden und seit über zehn Jahren in der Contract Research Organization (CRO) ARTIMED Medical Consulting GmbH tätig. Ihr Arbeitsschwerpunkt liegt im Medical/Scientific Writing, welches unter anderem eine enge Verzahnung von klinischen Bewertungen mit Studiendokumenten und dem optimalen Nutzen von Publikationsdaten beinhaltet

Kontakt:

kirsten.sander@artimed.de



Helge Henning wechselte nach dem Biologie-Studium zu der ARTIMED Medical Consulting GmbH und arbeitet seit über vier Jahren in der klinischen Forschung. Neben klinischen Prüfungen von Medizinprodukten liegt sein Schwerpunkt vor allem im Erstellen von klinischen Bewertungen, wobei die Auswertung von klinischen Daten ein wichtiger Bestandteil ist.

Kontakt:

helge.henning@artimed.de