

Entwicklung eines Durchfluss-Bioreaktorsystems zur Testung von Zellträgerstoffen und Herstellung großdimensionierter Tissue Engineering Produkte

Maik Stiehler



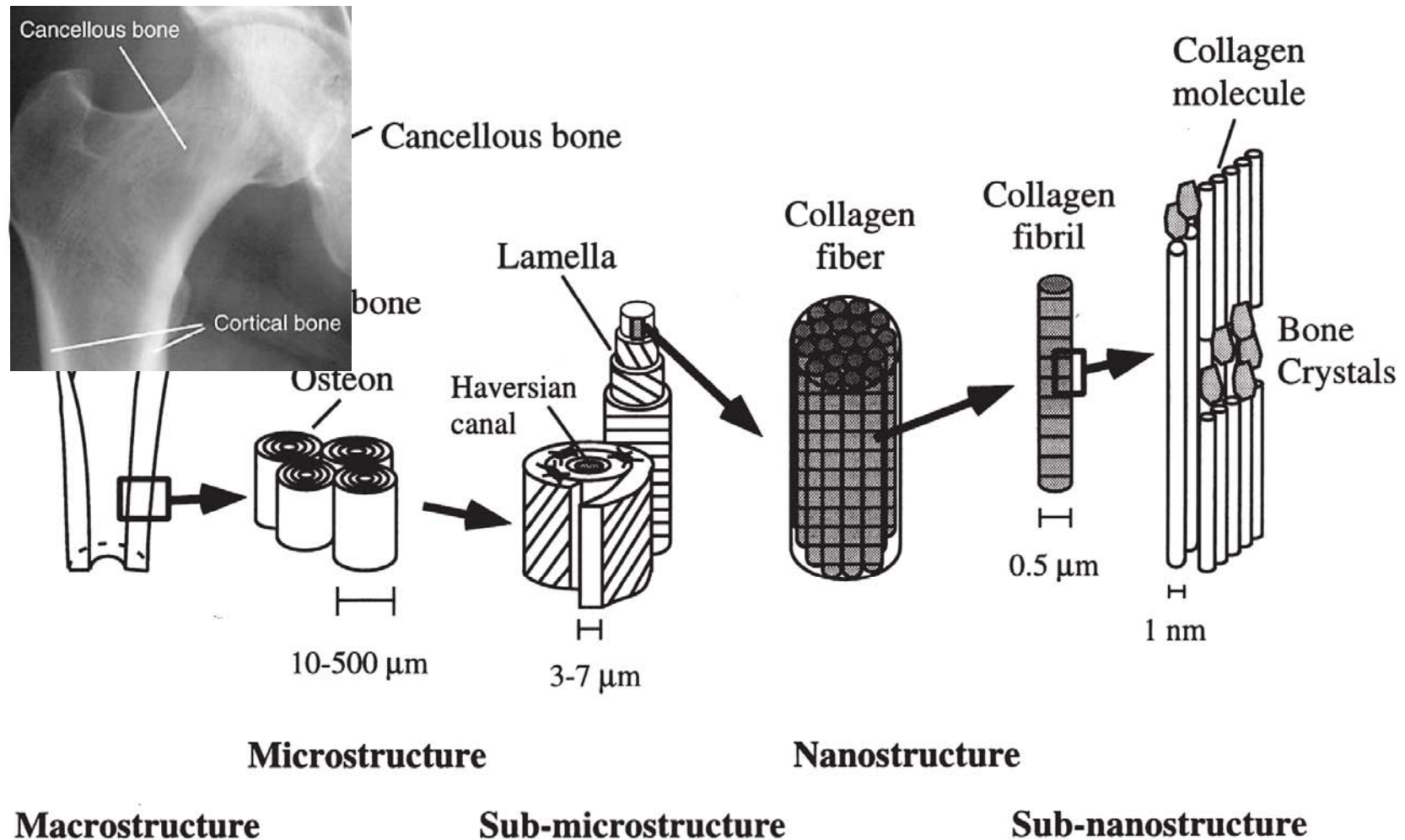
Übersicht

1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration
3. dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden

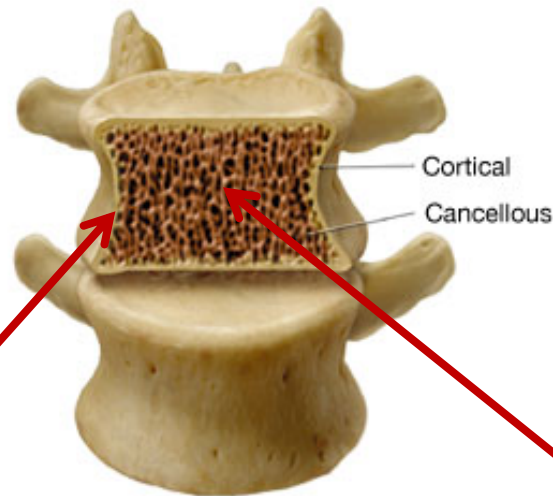
Übersicht

1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration
3. dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden

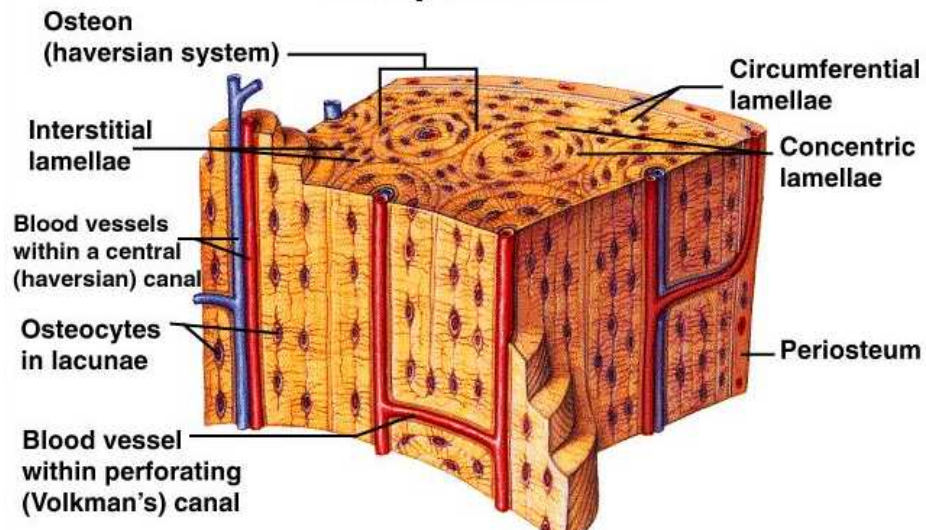
Aufbau von Knochengewebe



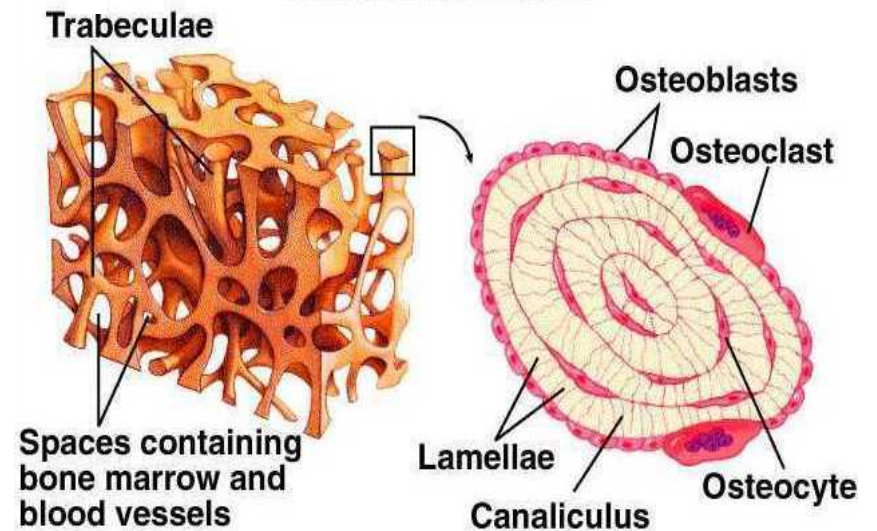
Aufbau von Knochengewebe



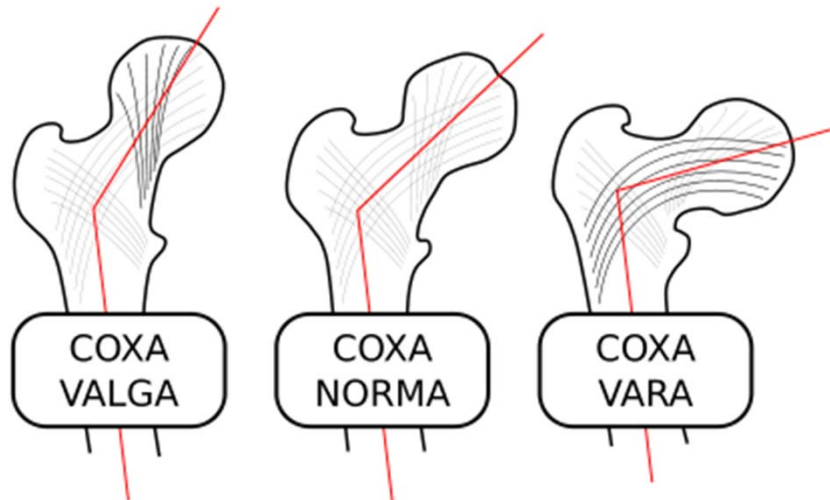
Compact Bone



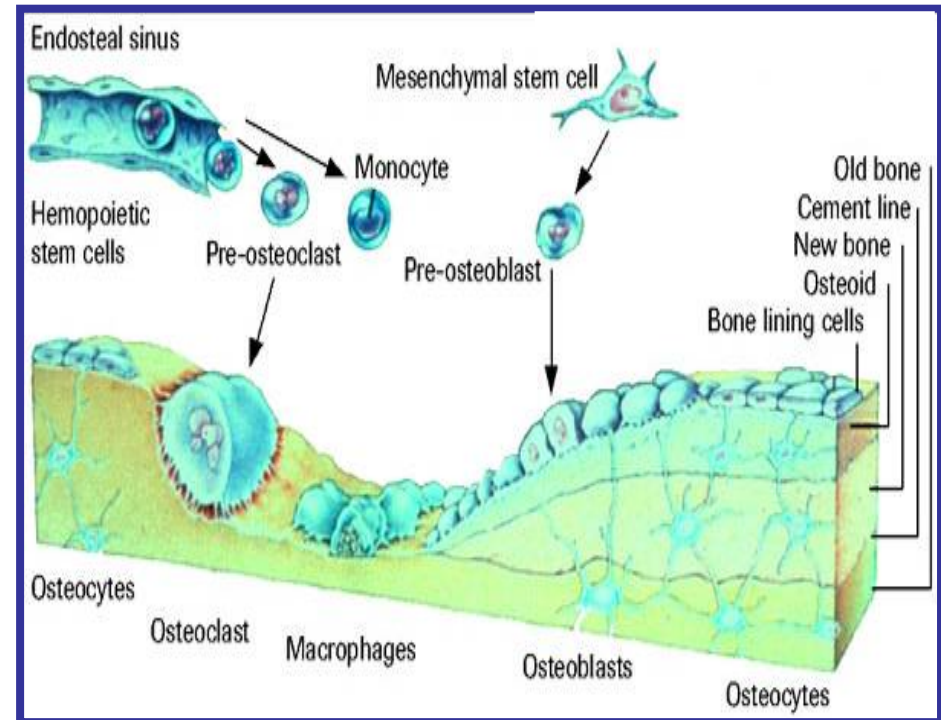
Cancellous Bone



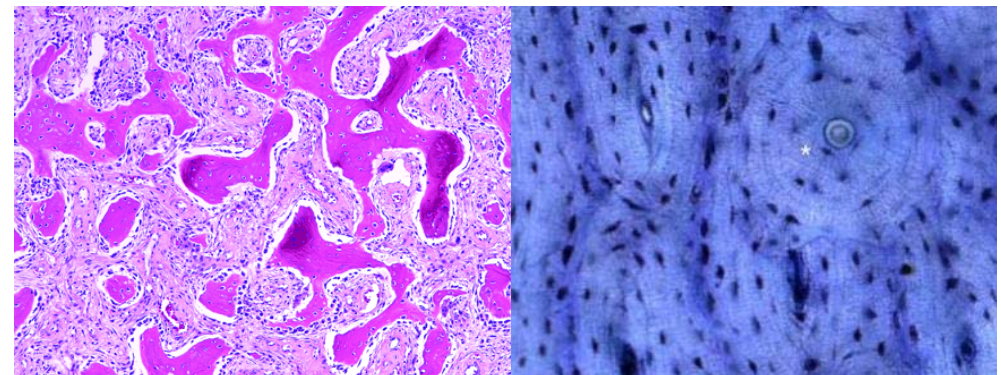
Umbau von Knochengewebe



Julius Wolff (1892)



www.roche.com/pages/facets/11/ostedefe.htm



Knochendefekte



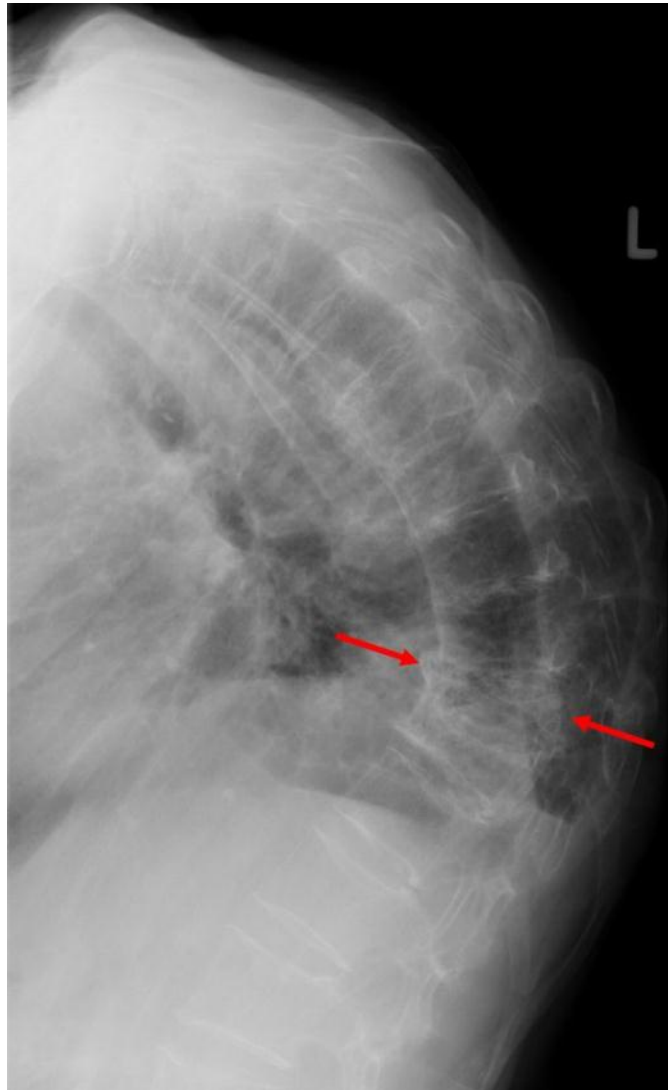
- 6 Mio. Frakturen jährlich (USA)¹
- 10% Komplikationen¹
- 1 Mio. Extremitätenfrakturen = 26 mia. USD²

→ hohes Kosteneinsparungspotential

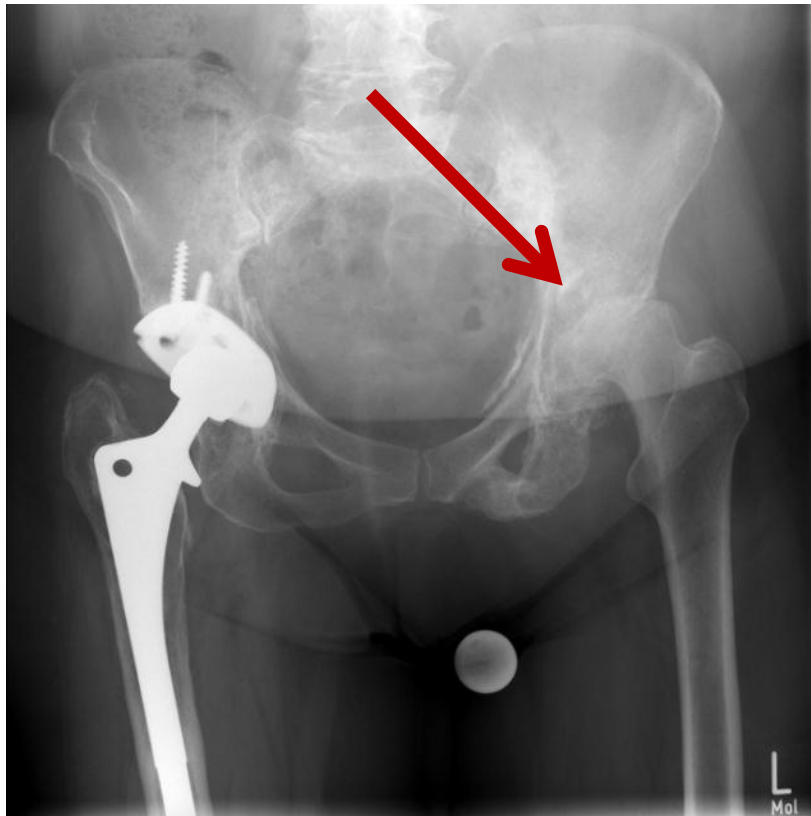
¹Logeart-Avramoglou et al., J Cell Mol Med, 2005

²HCUP, Agency for Healthcare Research and Quality, 2006

Osteoporose



Knochendefekte durch Infektion

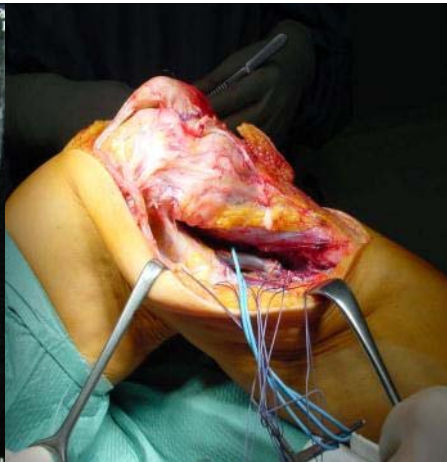
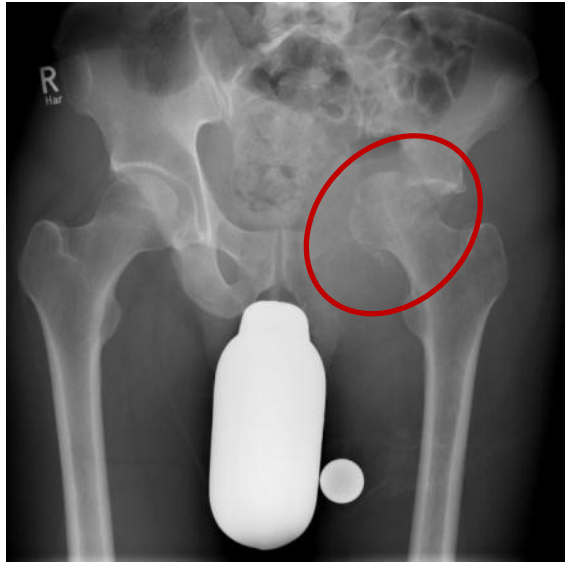


03/2012



09/2012

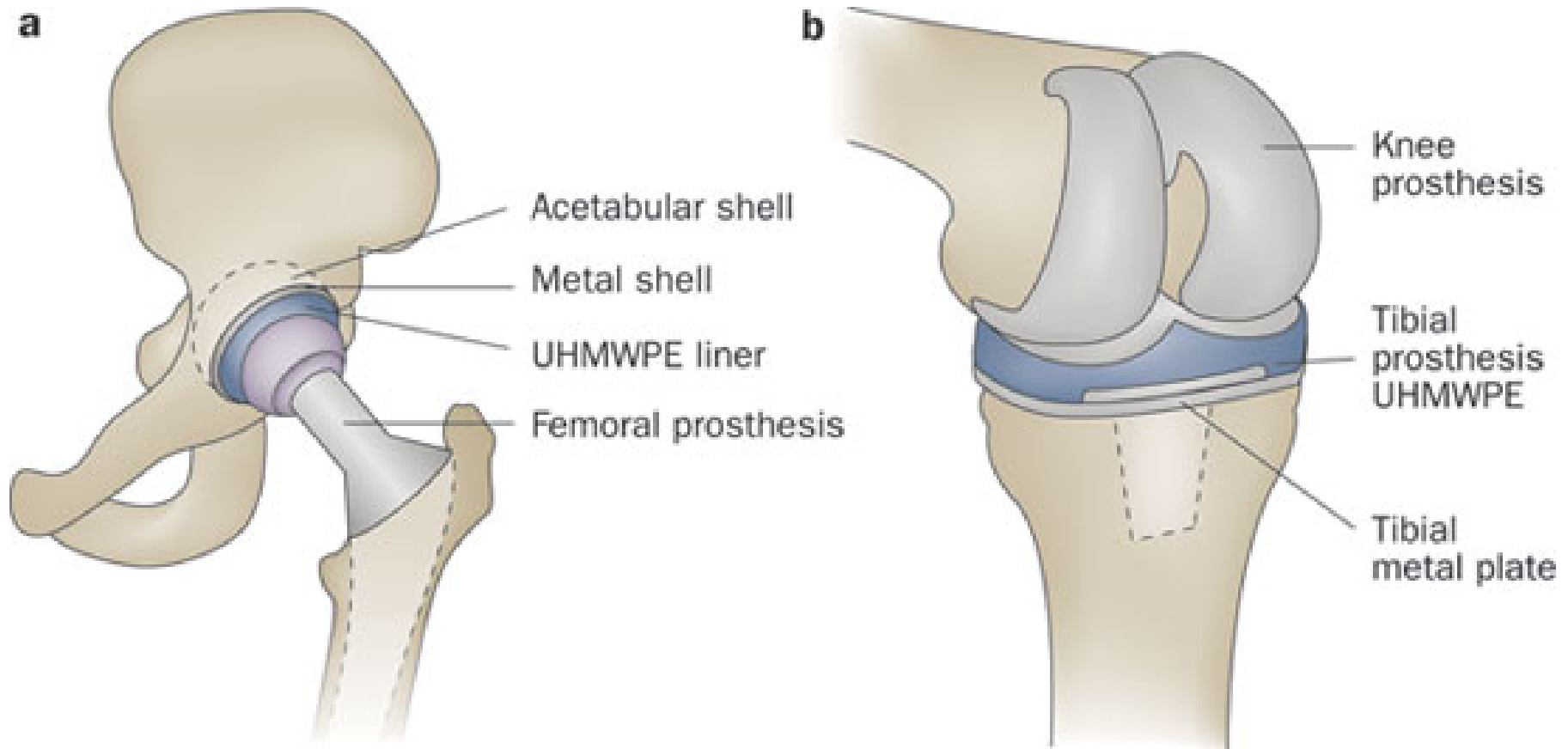
Knochentumoren



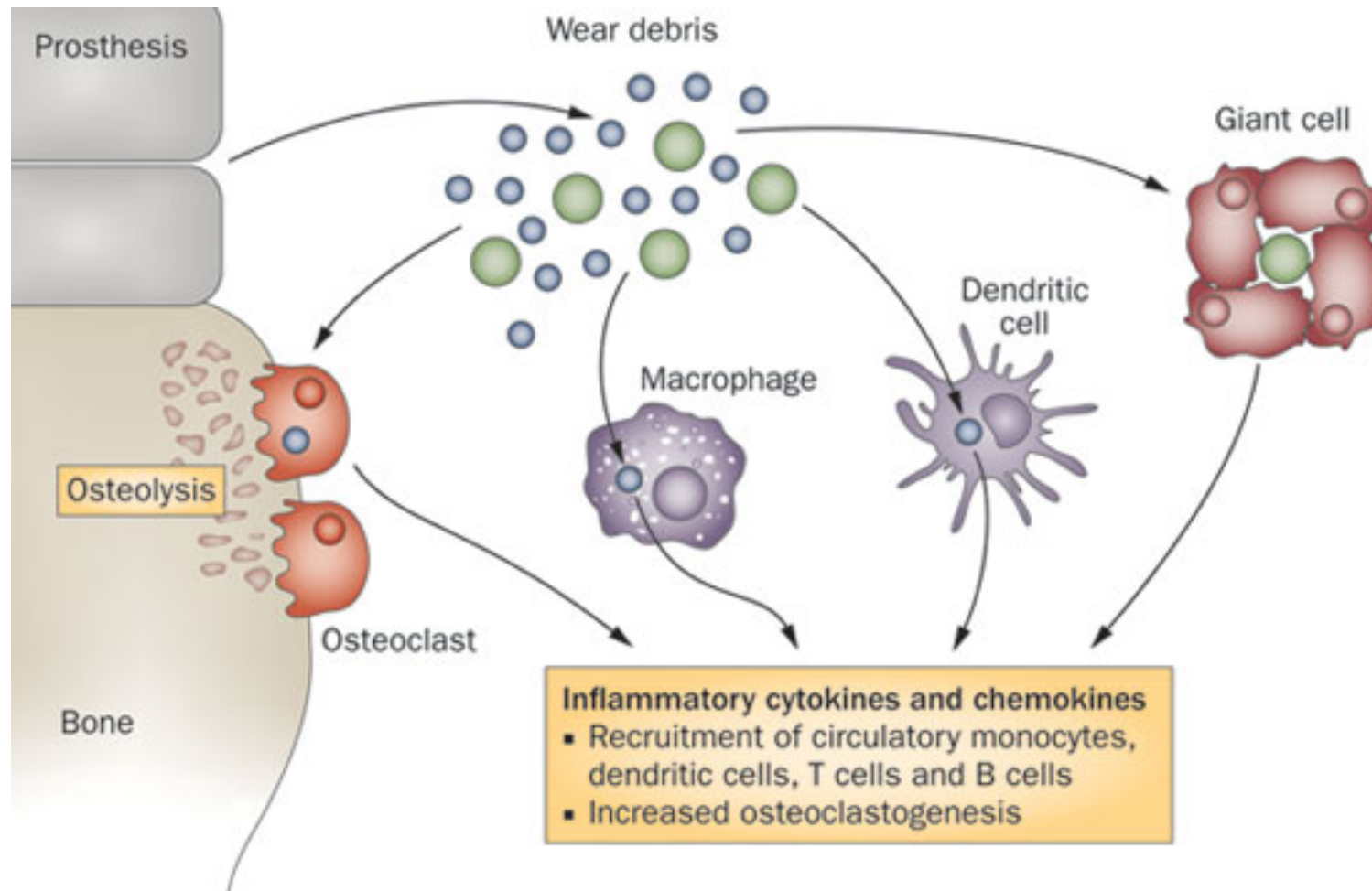
... „Metall versus Biologie“



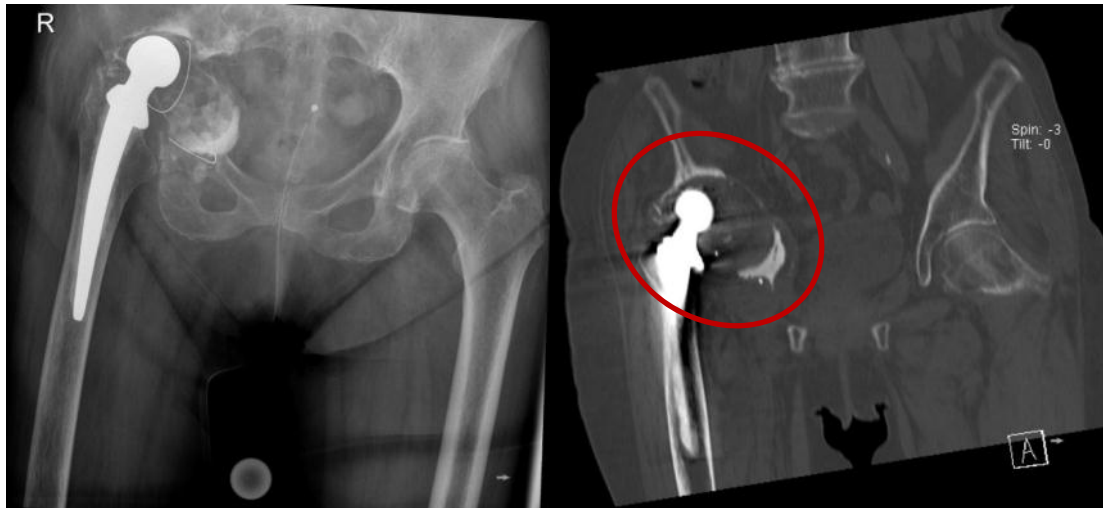
Kunstgelenke



Knochendefekte durch Abriebpartikel

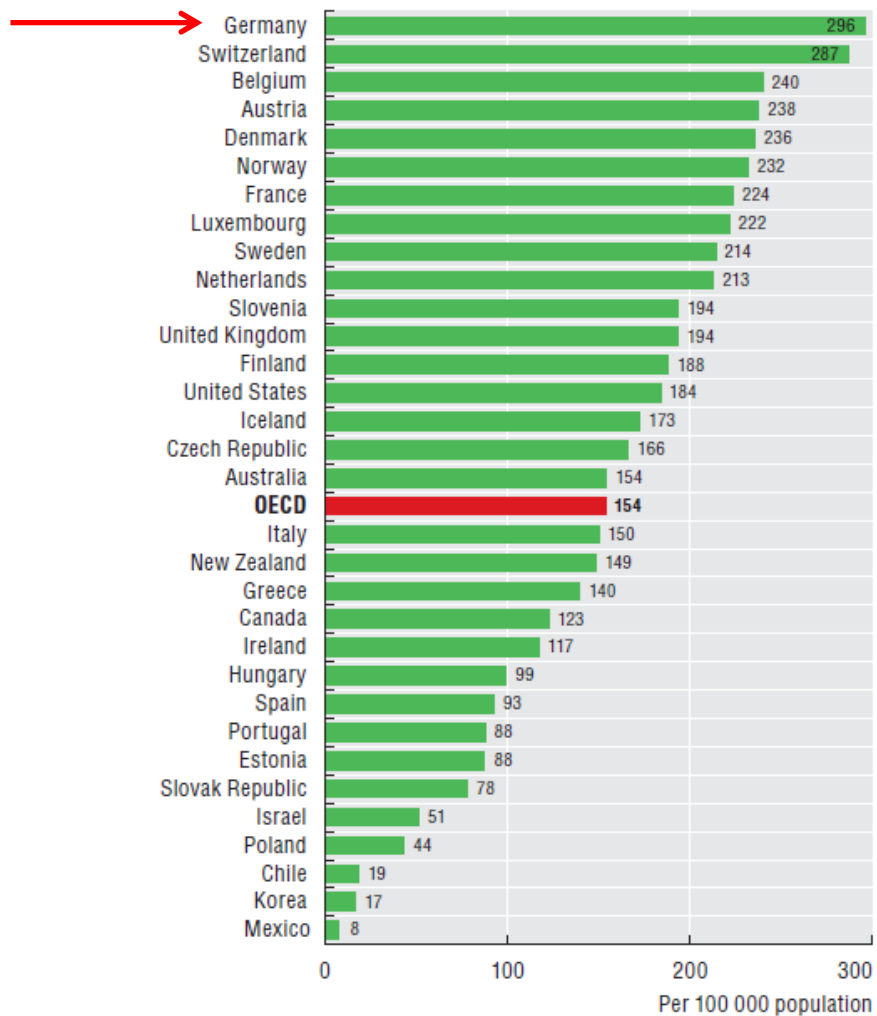


Knochendefekte durch Abriebpartikel

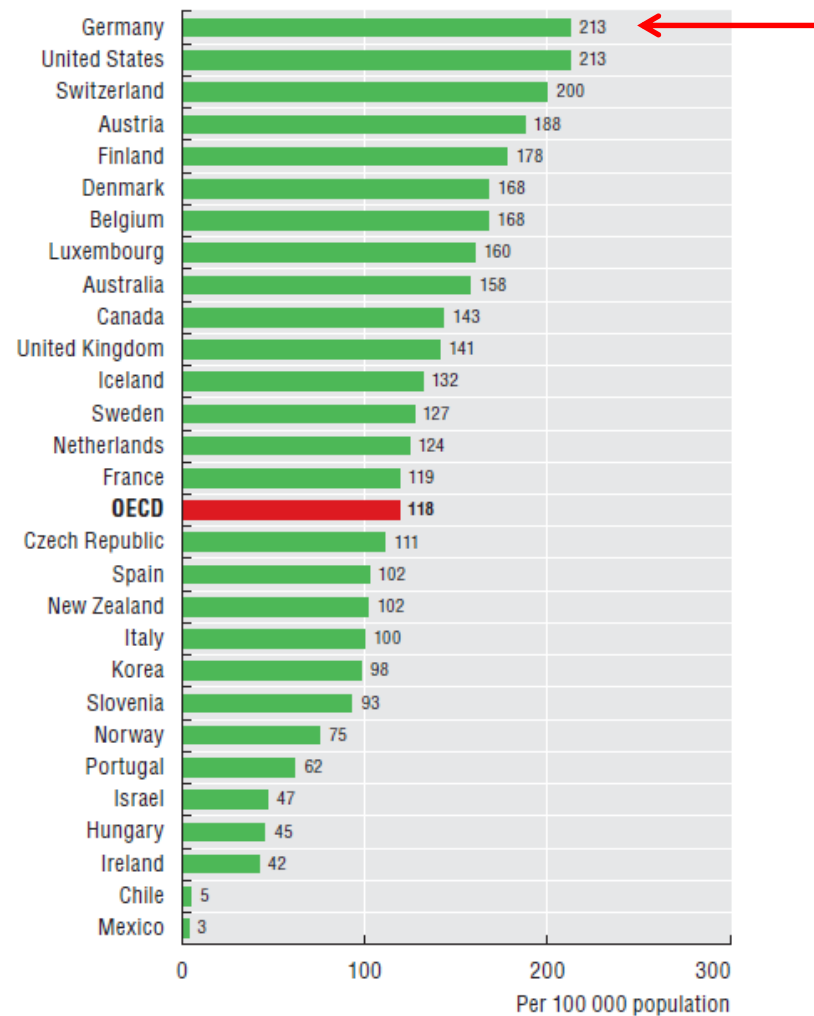


Kunstgelenk-OPs

Hüfte

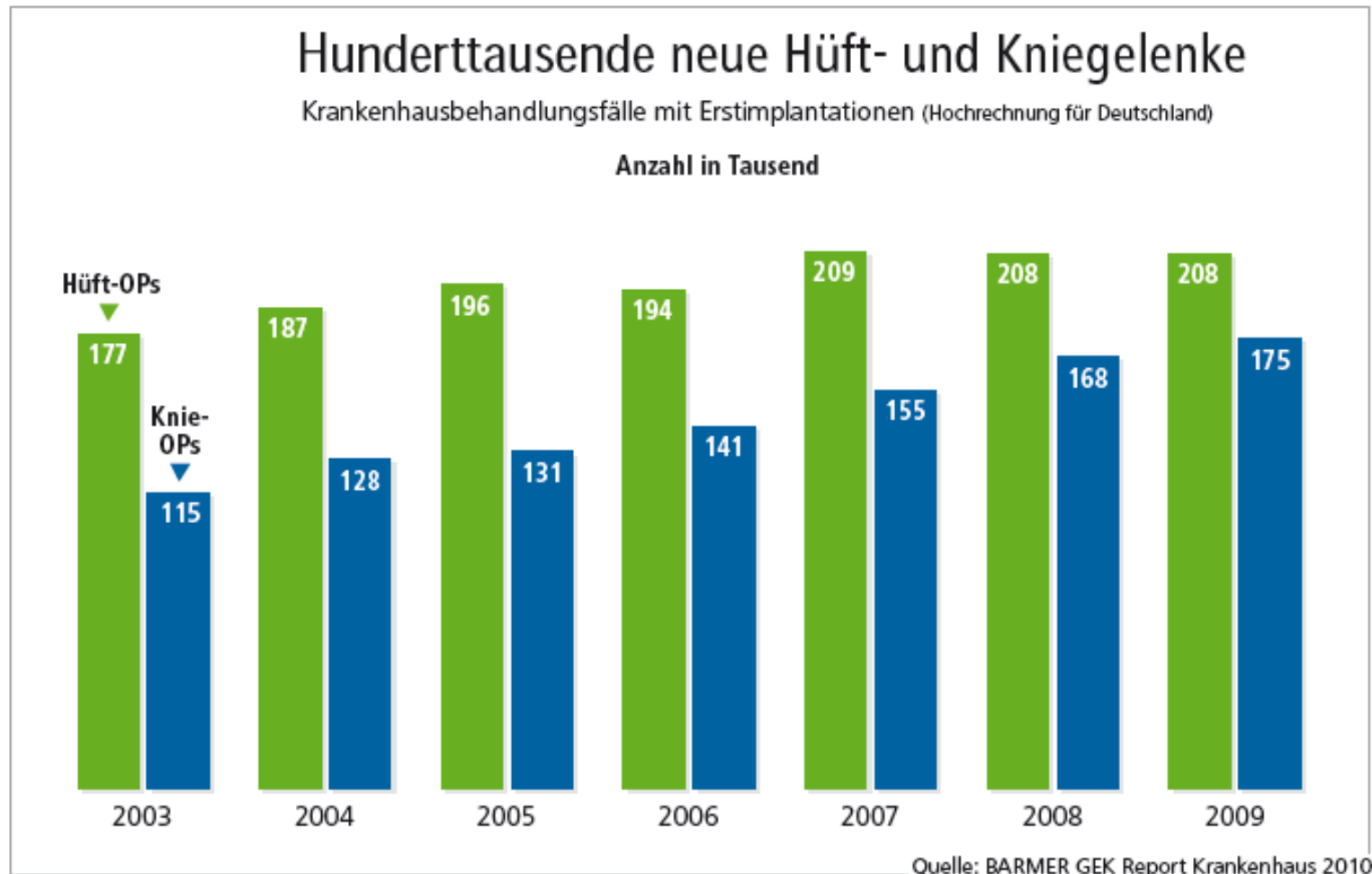


Knie

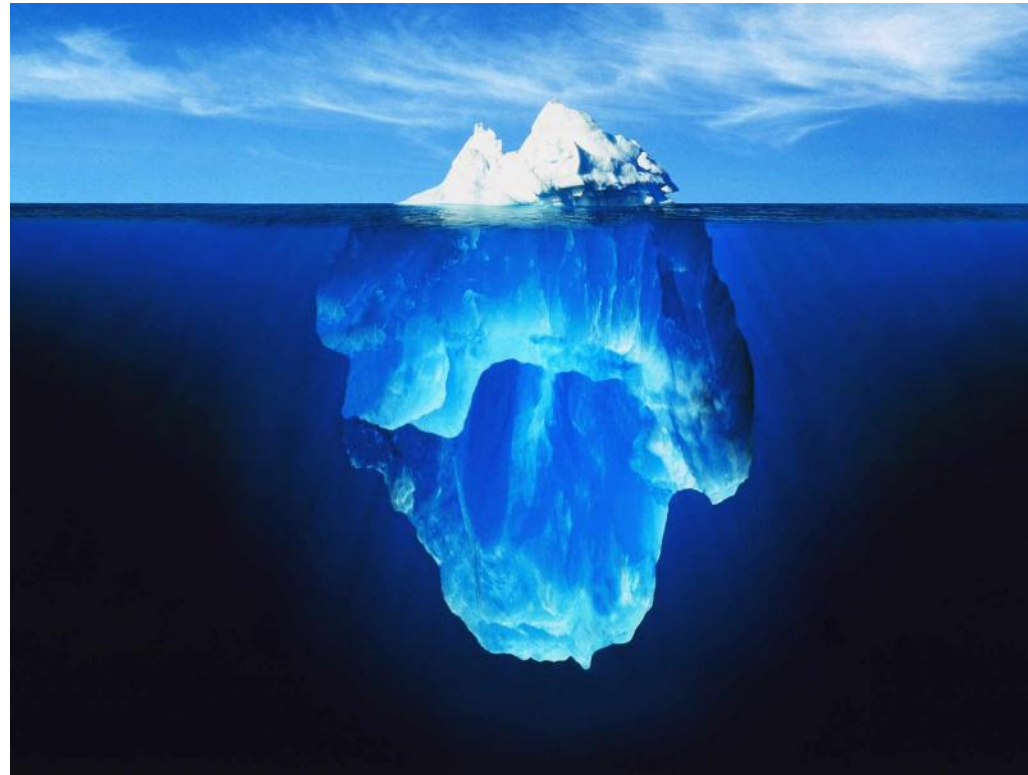




Kunstgelenk-OPs



Kunstgelenk – Wechseleingriffe



Übersicht

1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration
3. dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden

Übersicht

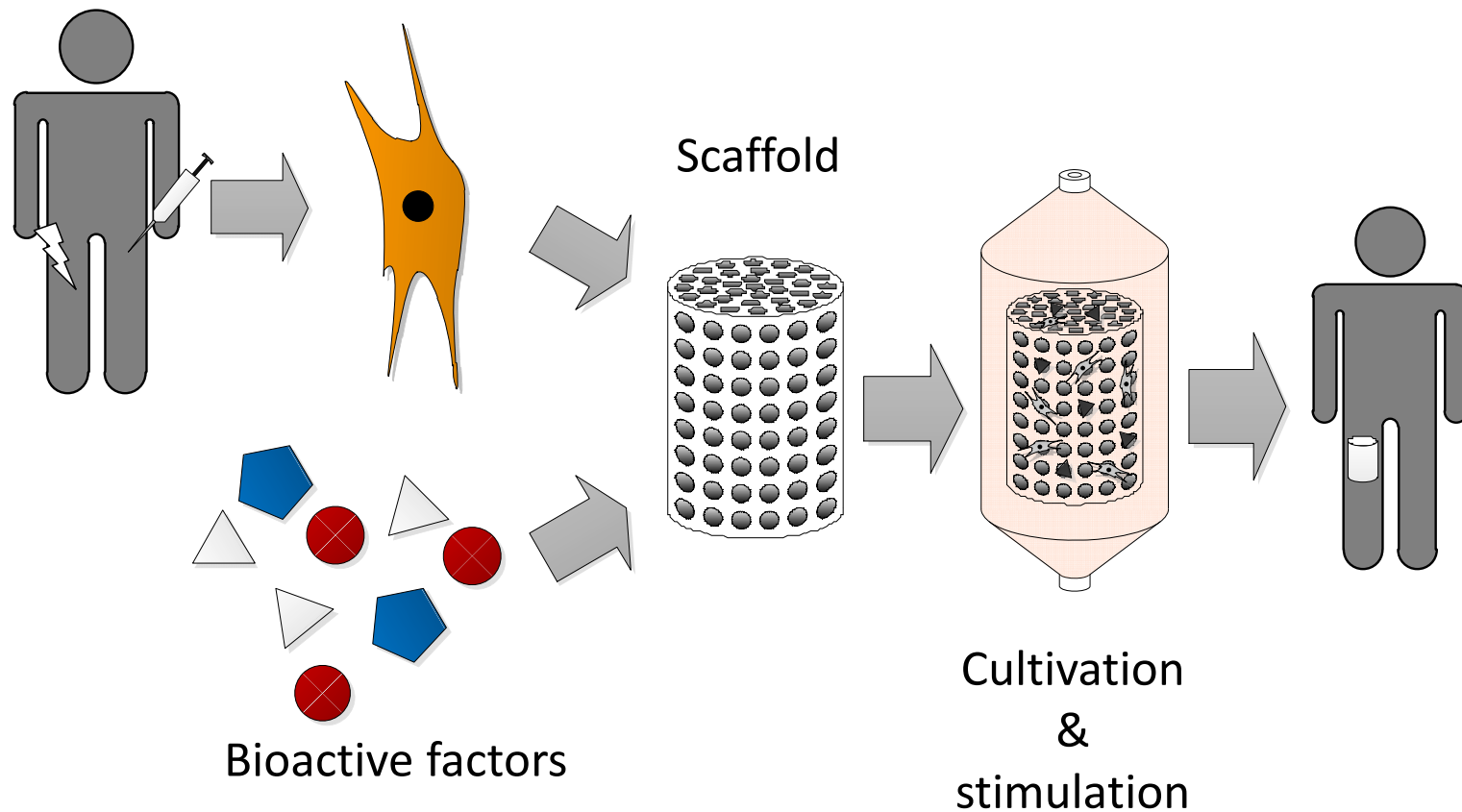
1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
- 2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration**
3. dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden

Knochen Tissue Engineering

TISSUE ENGINEERING: Part B
Volume 17, Number 4, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/ten.teb.2010.0612

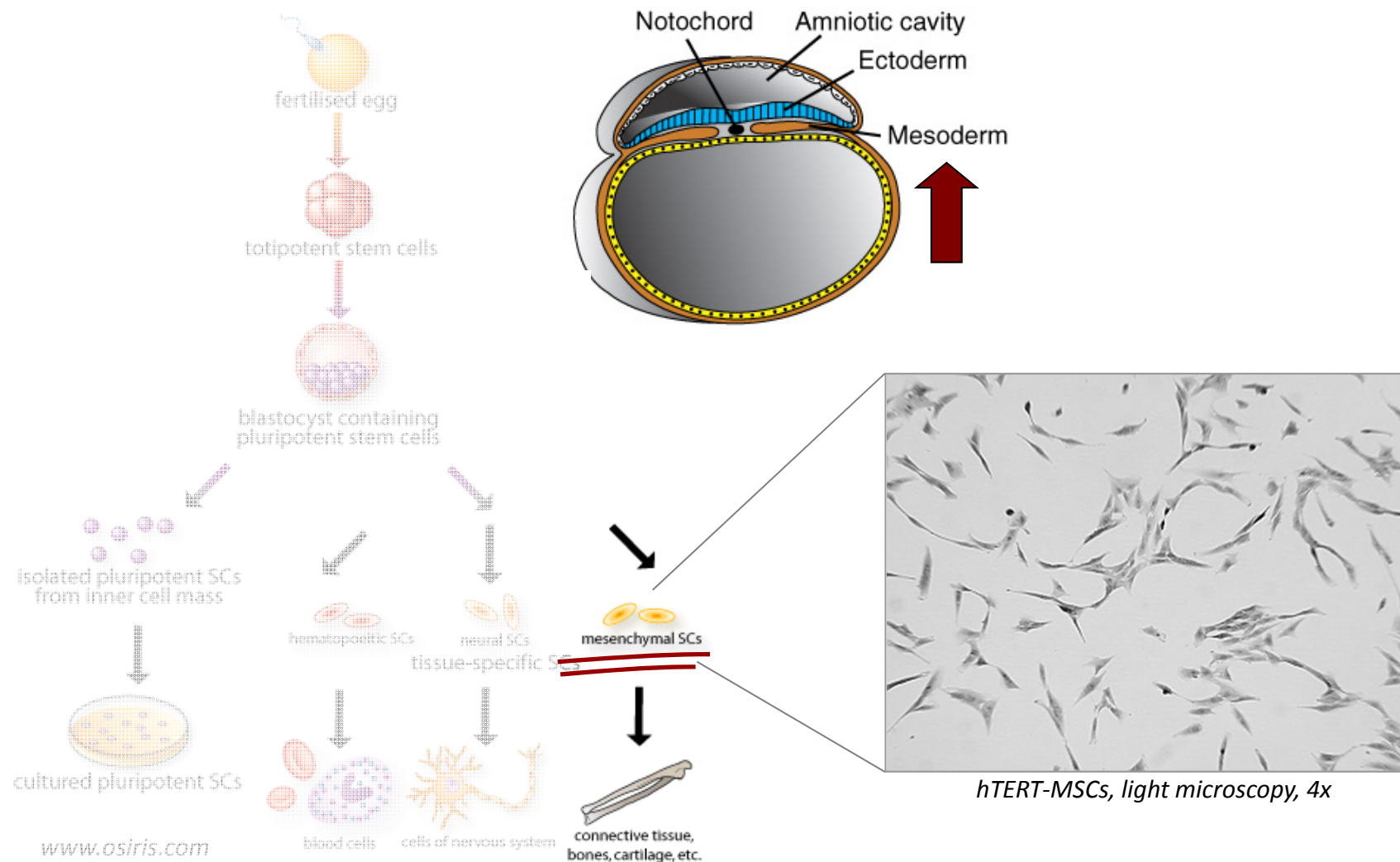
Bioreactor Systems for Bone Tissue Engineering

Juliane Rauh, Ph.D.^{1,2} Falk Milan, M.Eng.^{1,2} Klaus-Peter Günther, M.D.^{1,2} and Maik Stiehler, M.D., Ph.D.^{1,2}



Zellen

Mesenchymale Stromazellen (MSZ)



Mesenchymale Stromazellen (MSZ)



Commitment



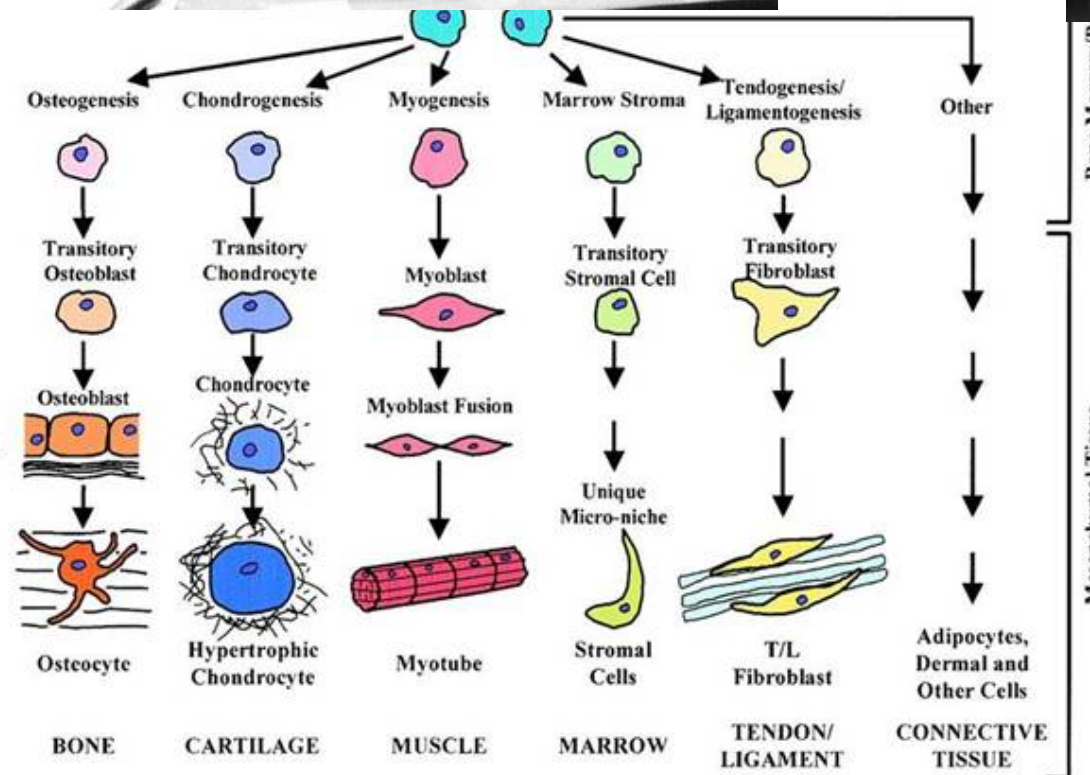
Arnold Caplan
(Cleveland, USA)



(MSC)



Maureen Owen
(Oxford, UK)



© Arnold Caplan

Mesenchymale Stromazellen (MSZ)

International Society for Cellular Therapy
ISCT

Cytotherapy (2005) Vol. 7, No. 5, 393–395

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

POSITION PAPER

Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement

EM Horwitz¹, K Le Blanc², M Dominici³, I Mueller⁴, I Slaper-Cortenbach⁵, FC Marini⁶, RJ Deans⁷, DS Krause⁸ and A Keating⁹

¹Divisions of Stem Cell Transplantation and Experimental Hematology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA, ²Center for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Department of Laboratory Medicine, Karolinska University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ³Laboratory of Cell Biology and Advanced Cancer Therapy, Oncology-Hematology Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, ⁴University Children's Hospital, Department of Hematology and Oncology, Tuebingen, Germany, ⁵Department of Medical Immunology, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁶Department of Blood and Marrow Transplant, UT-MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA, ⁷Athersys Inc., Cleveland, Ohio, USA, ⁸Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA and ⁹Department of Medical Oncology and Hematology Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute Toronto, Ontario, Canada

International Society for Cellular Therapy
ISCT

Cytotherapy (2006) Vol. 8, No. 4, 315–317

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

POSITION PAPER

Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement

M Dominici¹, K Le Blanc², I Mueller³, I Slaper-Cortenbach⁴, FC Marini⁵, DS Krause⁶, RJ Deans⁷, A Keating⁸, DJ Prockop⁹ and EM Horwitz¹⁰

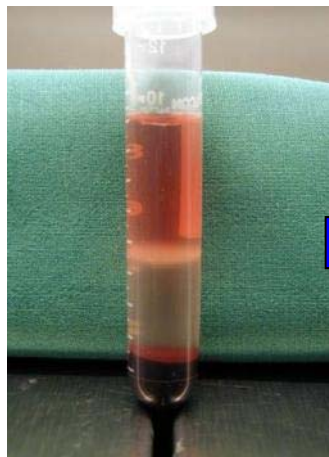
¹Laboratory of Cell Biology and Advanced Cancer Therapy, Oncology-Hematology Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, ²Center for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Department of Laboratory Medicine, Karolinska University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ³University Children's Hospital, Department of Hematology and Oncology, Tuebingen, Germany, ⁴Department of Medical Immunology, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁵Department of Blood and Marrow Transplant, UT-MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA, ⁶Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA, ⁷Athersys Inc., Cleveland, Ohio, USA, ⁸Department of Medical Oncology and Hematology Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute Toronto, Ontario, Canada, ⁹Center for Gene Therapy, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana, USA and ¹⁰Divisions of Stem Cell Transplantation and Experimental Hematology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis Tennessee, USA

We propose that the plastic-adherent cells currently described as mesenchymal stem cells be termed multipotent mesenchymal stromal cells, while the term me-

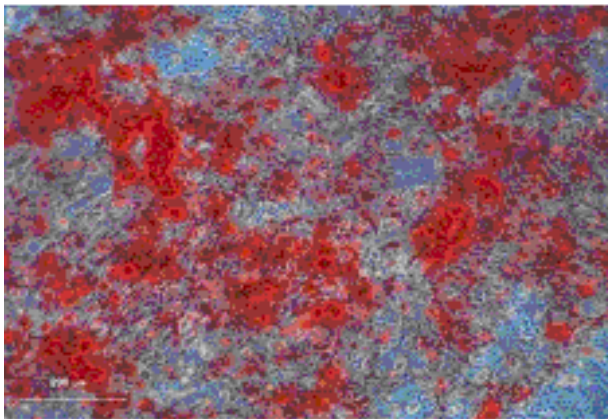
Table 1. Summary of criteria to identify MSC

1	Adherence to plastic in standard culture conditions	
2	Phenotype	Positive (≥ 95% +) Negative (≤ 2% +)
	CD105	CD45
	CD73	CD34
	CD90	CD14 or CD11b
		CD79α or CD19
		HLA-DR
3	<i>In vitro</i> differentiation: osteoblasts, adipocytes, chondroblasts (demonstrated by staining of <i>in vitro</i> cell culture)	

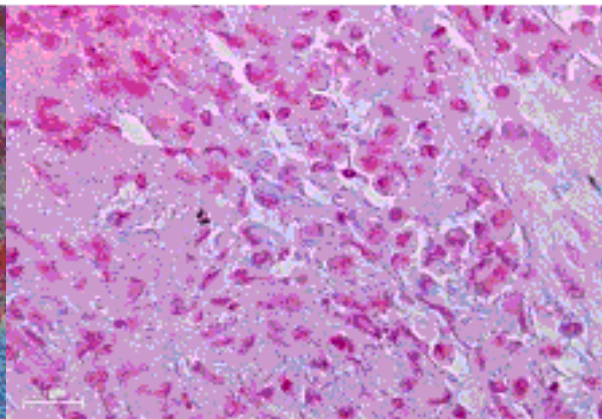
MSZ Gewinnung



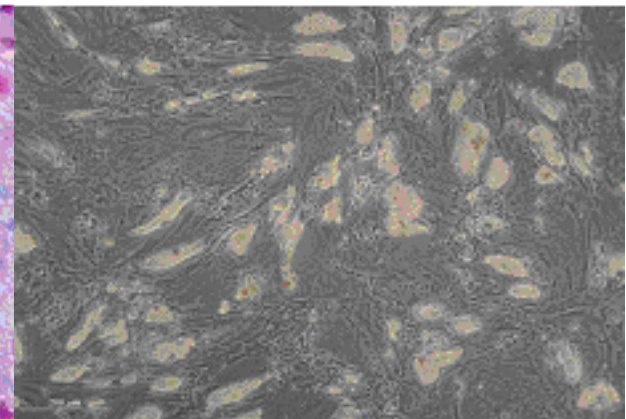
MSZ Ausreifungspotenzial



Alizarin Red (28d)

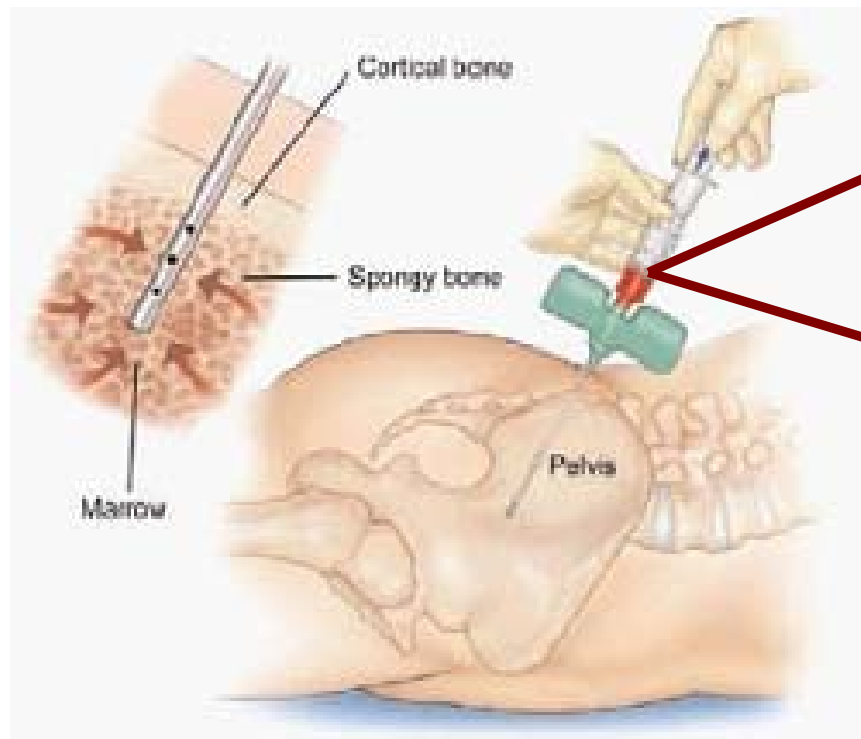


Alcian Blue (14d)



Lipid vacuoles (21d)

Konzepte der klinischen MSZ-Anwendung

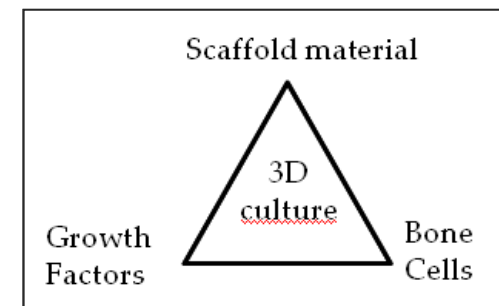


einzeitig¹
(in situ)

zweizeitig²
(ex vivo)



www.harvesttech.com



1. Kasten et al., *Eur Cell Mater*, 2008
2. Stiehler et al., *Adv Exp Med Biol*, 2006

Trägerstoffe

Knochentransplantate



Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut

Klinik für Orthopädie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74
D-01307 Dresden

Az: 2.01.04/2612267
Antrag vom: 28.01.08
Eingang: 29.01.08

Das Arzneimittel wird nach § 21a Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der geltenden Fassung genehmigt und erhält die

Genehmigungsnummer: PEI.G.03831.01.1

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Human-Femurkopf, thermodesinfiziert, gefrierkonserviert, UKD

**§21a AMG
zertifizierte Knochenbank**



Knochenersatzmaterialien – Kostenvergleich

Femurkopf Dresdner Knochenbank (50cc)	250 €
Femurkopf, kommerziell bezogen (50cc)	800 €
Actifuse 5g	550 €
Calcibon 20g	677 €
Calcibon Granulat 50mL	349 €
Endobon 20 x 20 x 10mm	214 €
Endobon Granulat 10mL	214 €
Coloss E 20mg	440 €



Der ideale Trägerstoff...

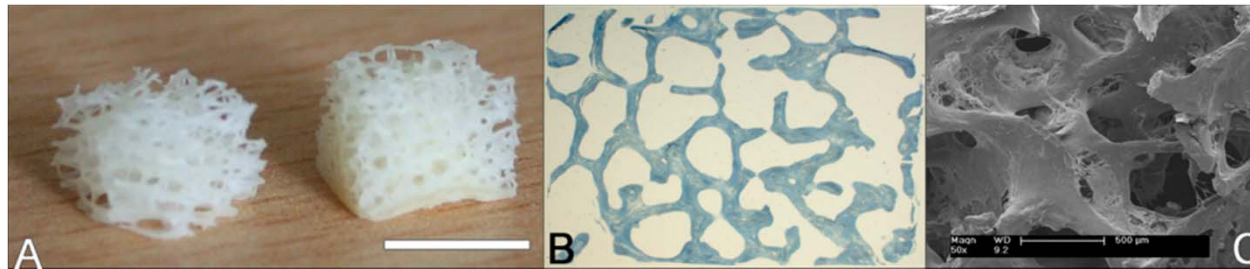
- ausreichend verfügbar
- osteoinduktiv
- nicht- toxisch / biokompatibel
- biodegradierbar
- individualisierbare Form & Geometrie



Trägerstoffmaterialien

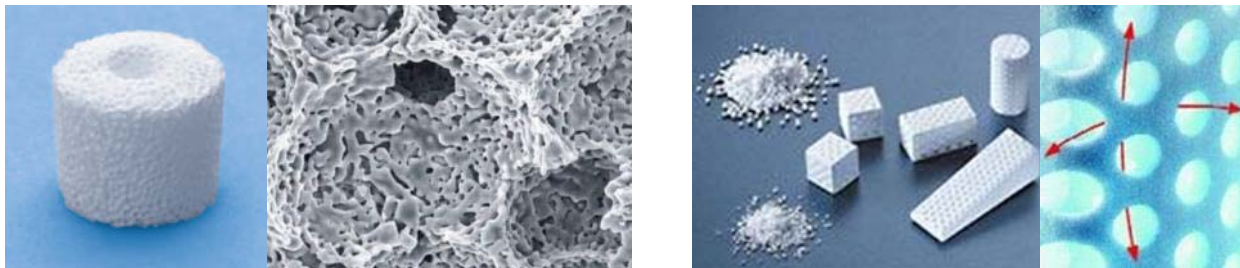
	synthetisch	natürlich
organisch	biodegradierbare & bioresorbierbare Polymere (Polyglycolide, Polylactide, Polycaprolactone)	Kollagen Fibrin Hyaluronsäure
anorganisch	Hydroxylapatit Kalziumphosphat-Komposite Glasskeramiken	Koralline Hydroxylapatit

Cancellous bone allograft



Stiehler et al., *Cytptherapy*, 2010.

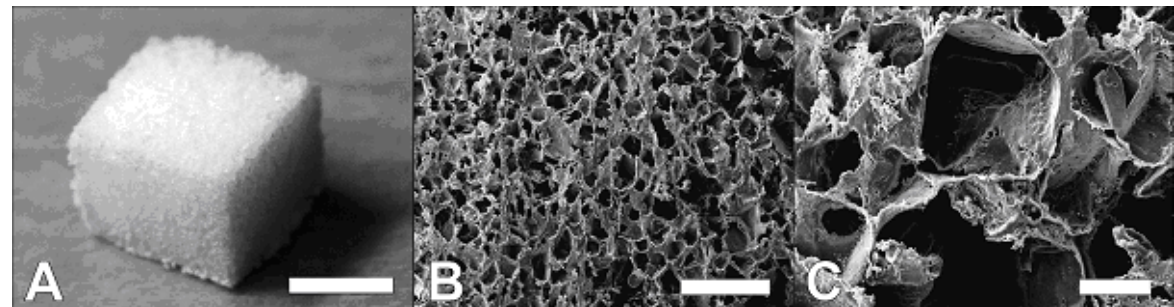
Tricalcium phosphate-based scaffolds



www.synthes.com

www.curasan.de

poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA)



Stiehler et al., *J Biomed Mat Res A*, 2008.

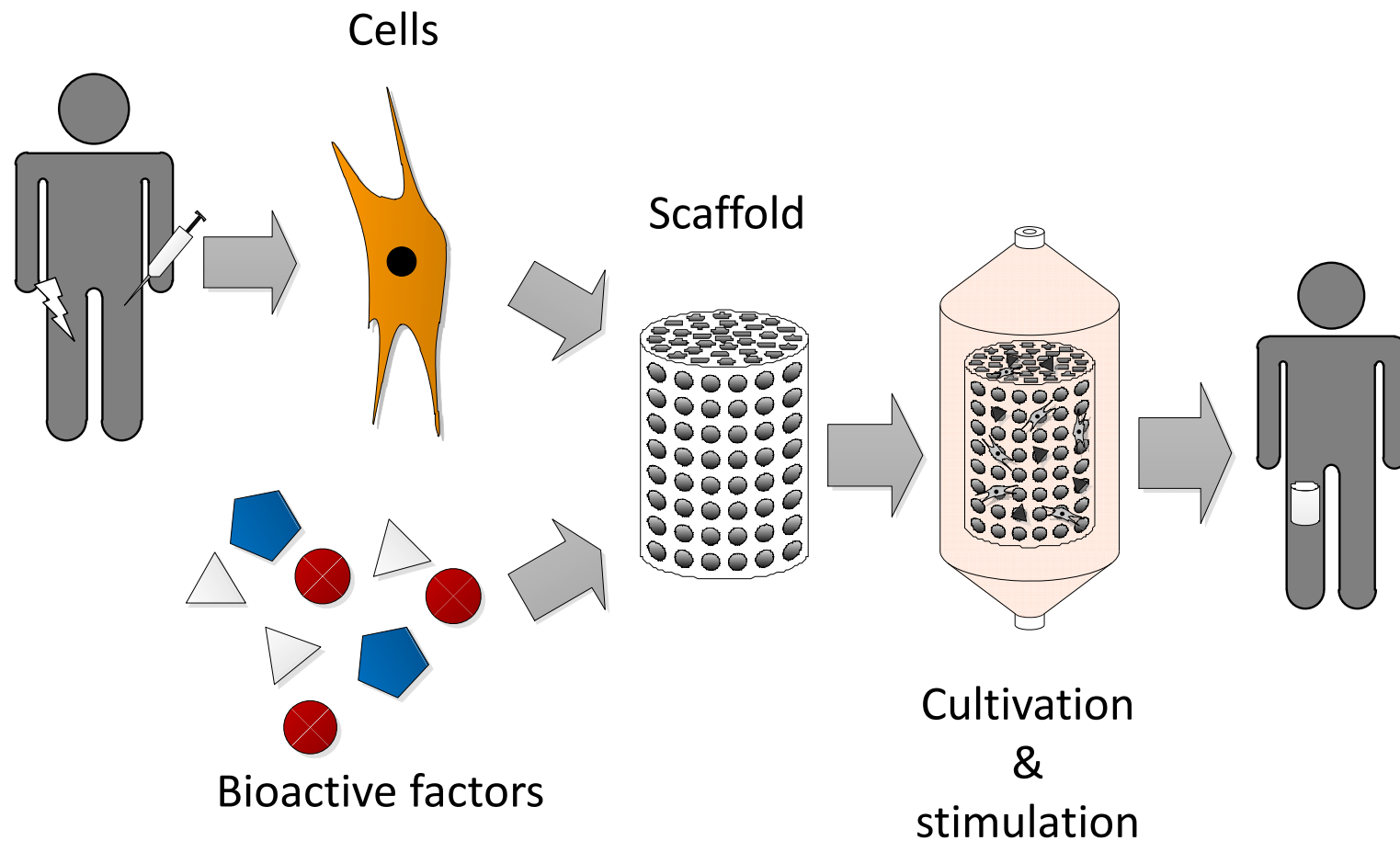
Übersicht

1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration
3. dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden

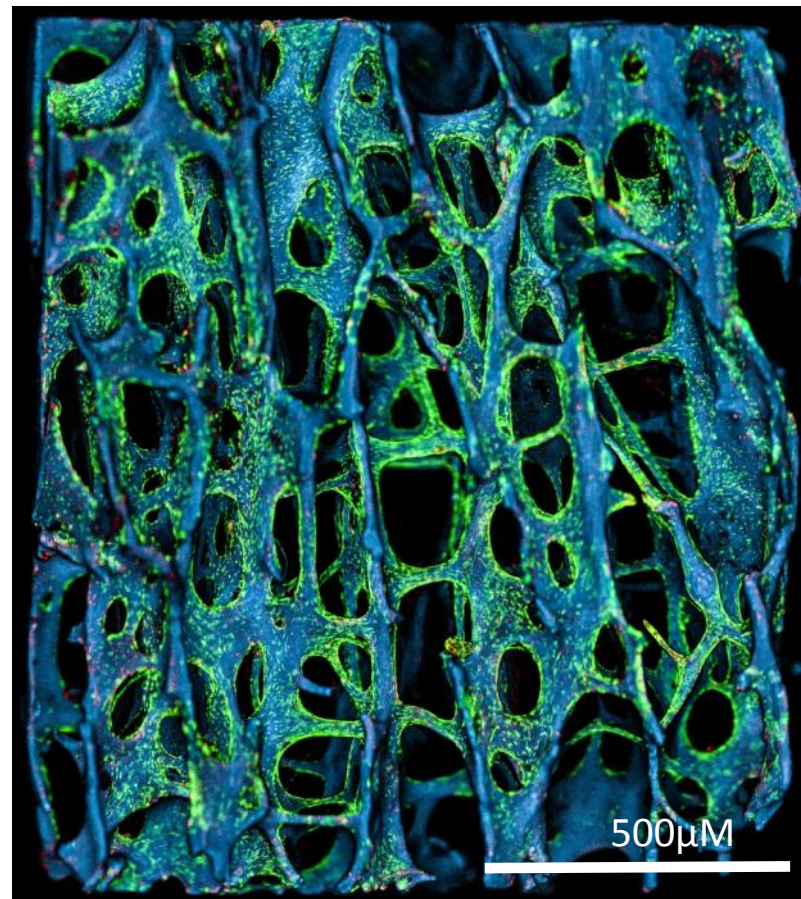
Übersicht

1. klinische Aspekte kritischer Knochendefekte
2. Möglichkeiten zellbasierter Knochenregeneration
3. **dynamische 3D-Zellkultivierungsmethoden**

Tissue Engineering: Zellkultivierung!

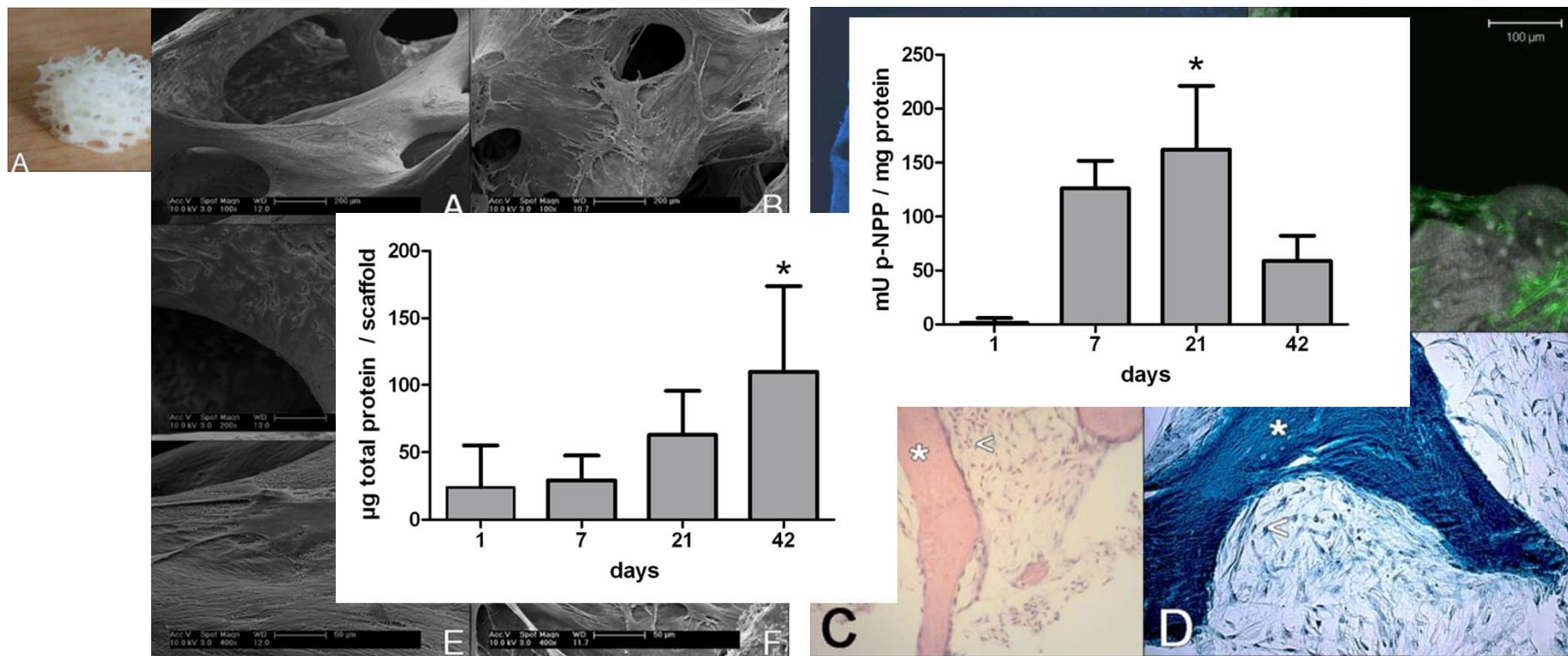


Vitalisierung von Knochenersatzmaterialien mit Stammzellen



Macro CLSM (Calcein/EthD-1)

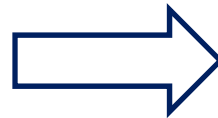
Vitalisierung von Knochenersatzmaterialien mit Stammzellen



Vitalisierung von Knochenersatzmaterialien mit Stammzellen



49 Jahre, w
Hüft-TEP 1998, Pfannenwechsel 2006
Harris Hip Score 30 Punkte
Paprosky IIIb Defekt



Harris Hip Score 78 Punkte
arbeitsfähig

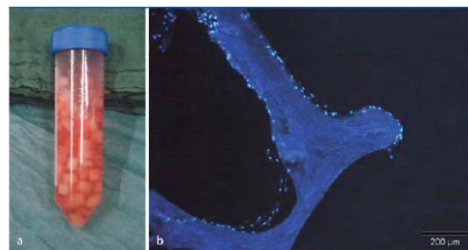
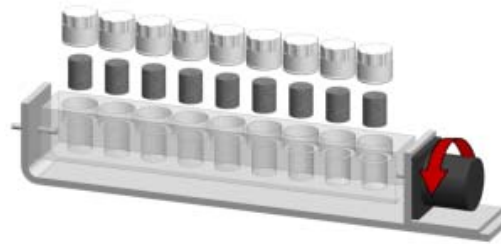
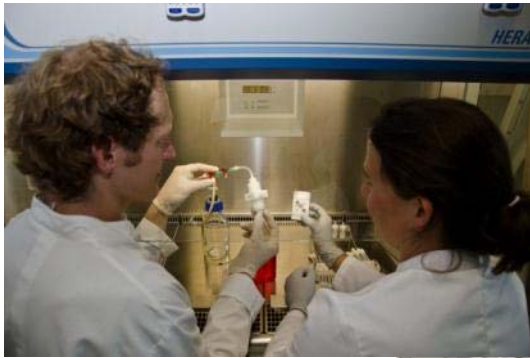


Abb. 3 a Vitalisierte Spongiosachips (Kantenlänge ca. 5 mm) 12 h nach Besiedlung, unmittelbar vor Implantation. b MSC auf humaner Spongiosa in fluoreszenzmikroskopischer Darstellung

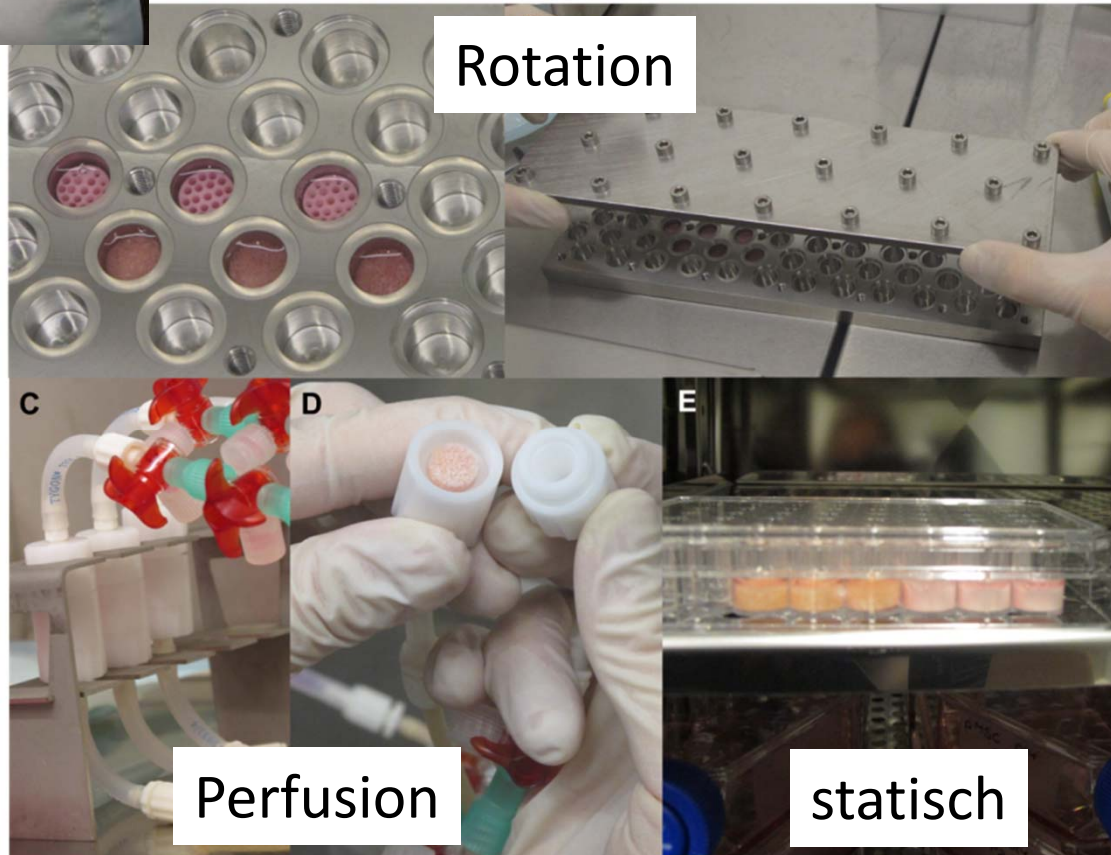


Zellbesiedlung von Trägerstoffen

Zellbesiedlung von Trägerstoffen

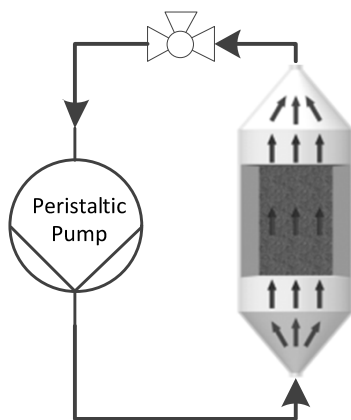


Rotation

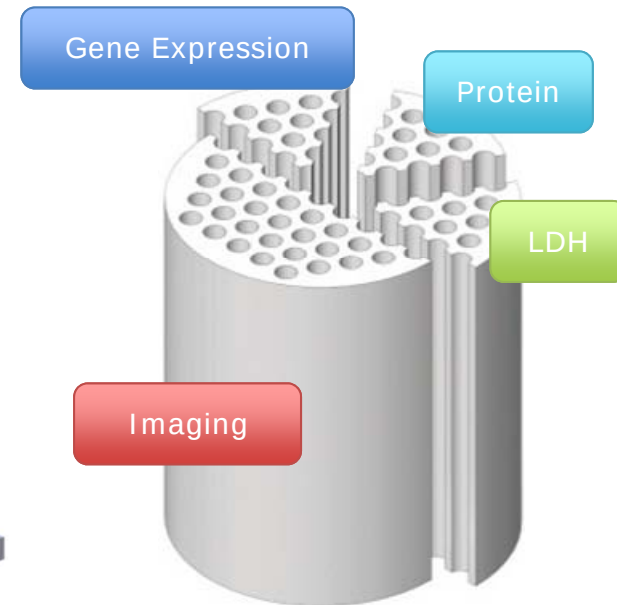
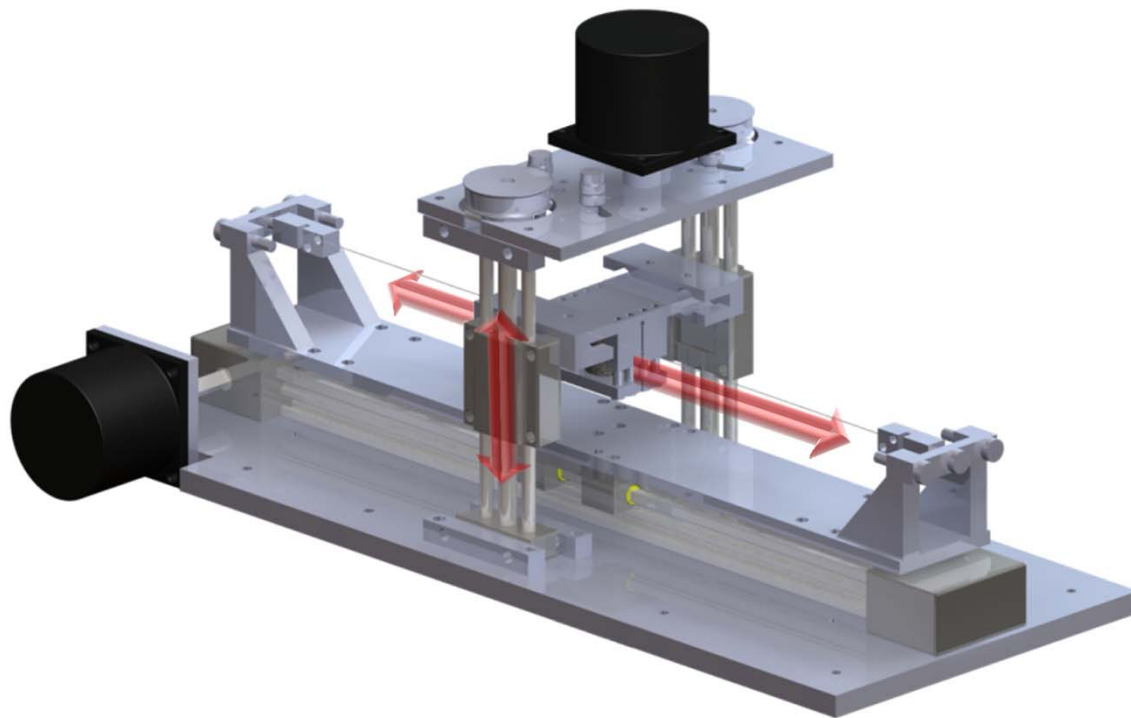


Perfusion

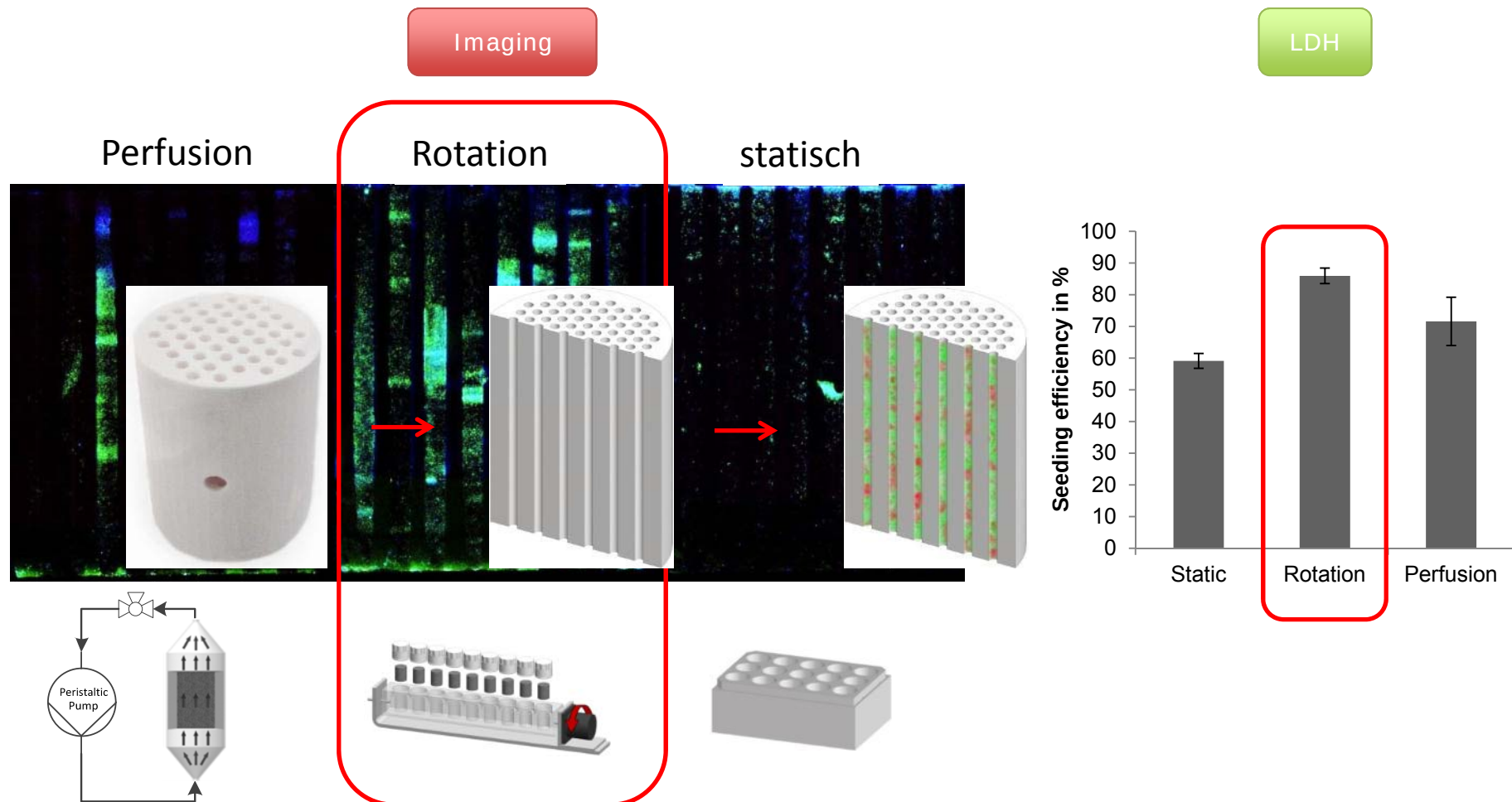
statisch



Zellbesiedlung von Trägerstoffen



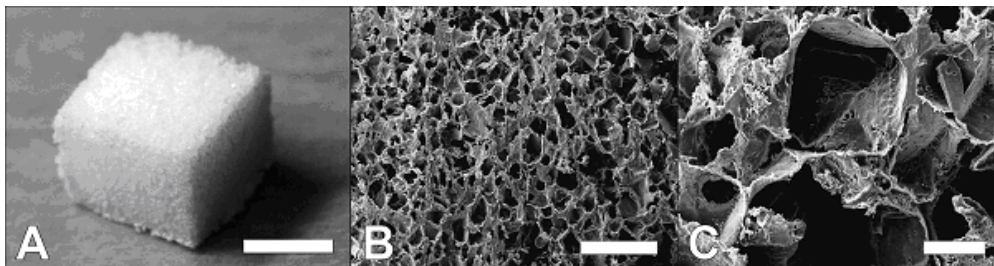
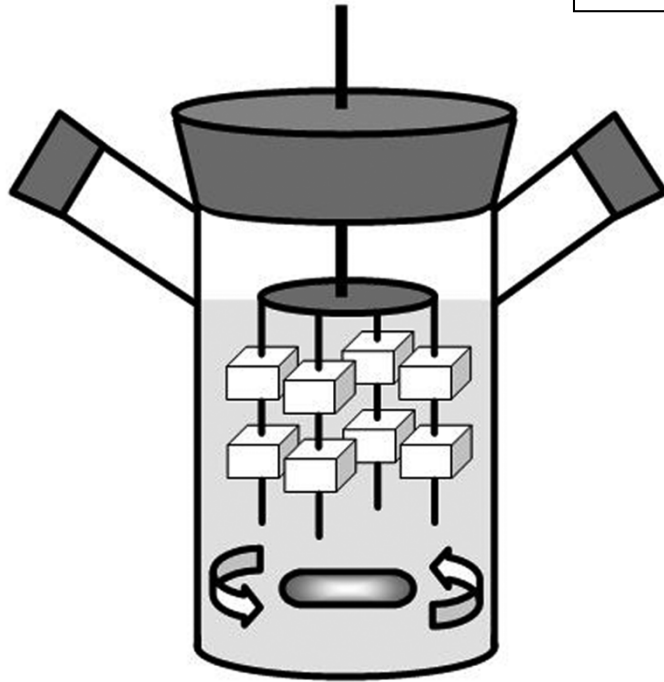
Zellbesiedlung von Trägerstoffen



Dynamische Zellkultivierung

Dynamische Zell-Kultivierung: Konvektion

Spinner Flask Bioreaktor

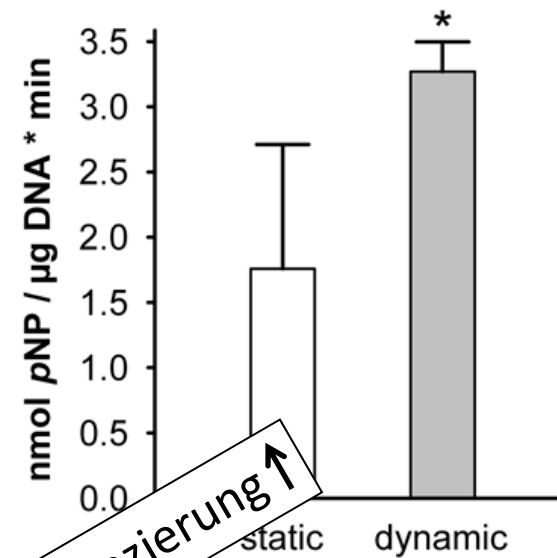
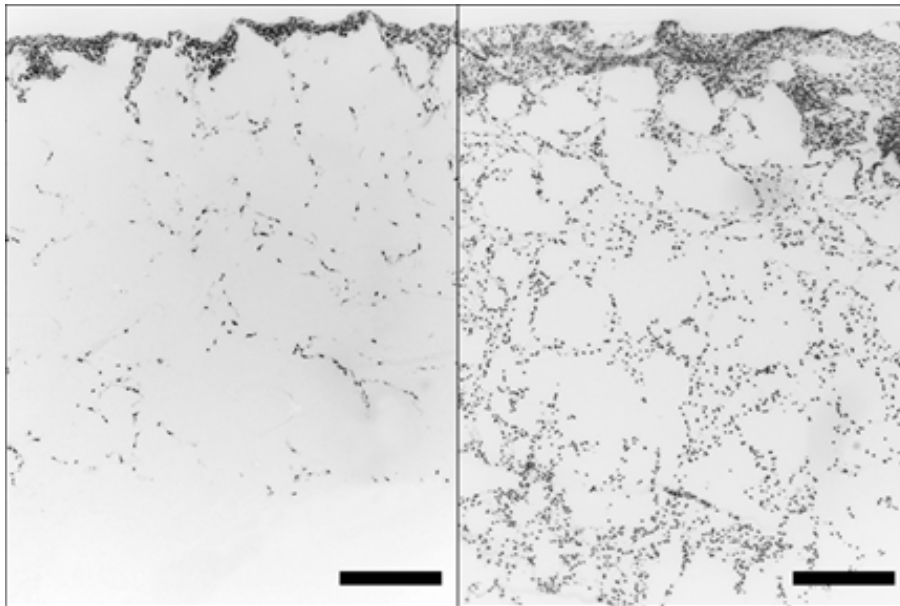


PLGA Scaffold

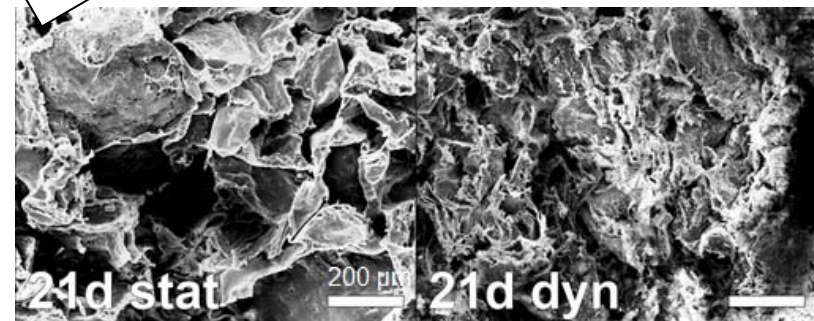
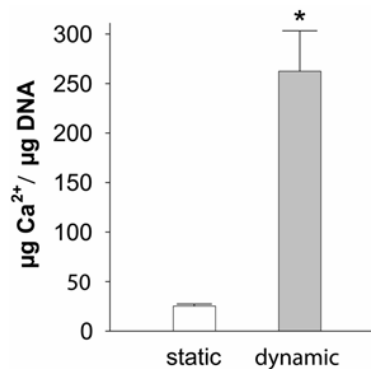
Dynamische Zell-Kultivierung: Konvektion



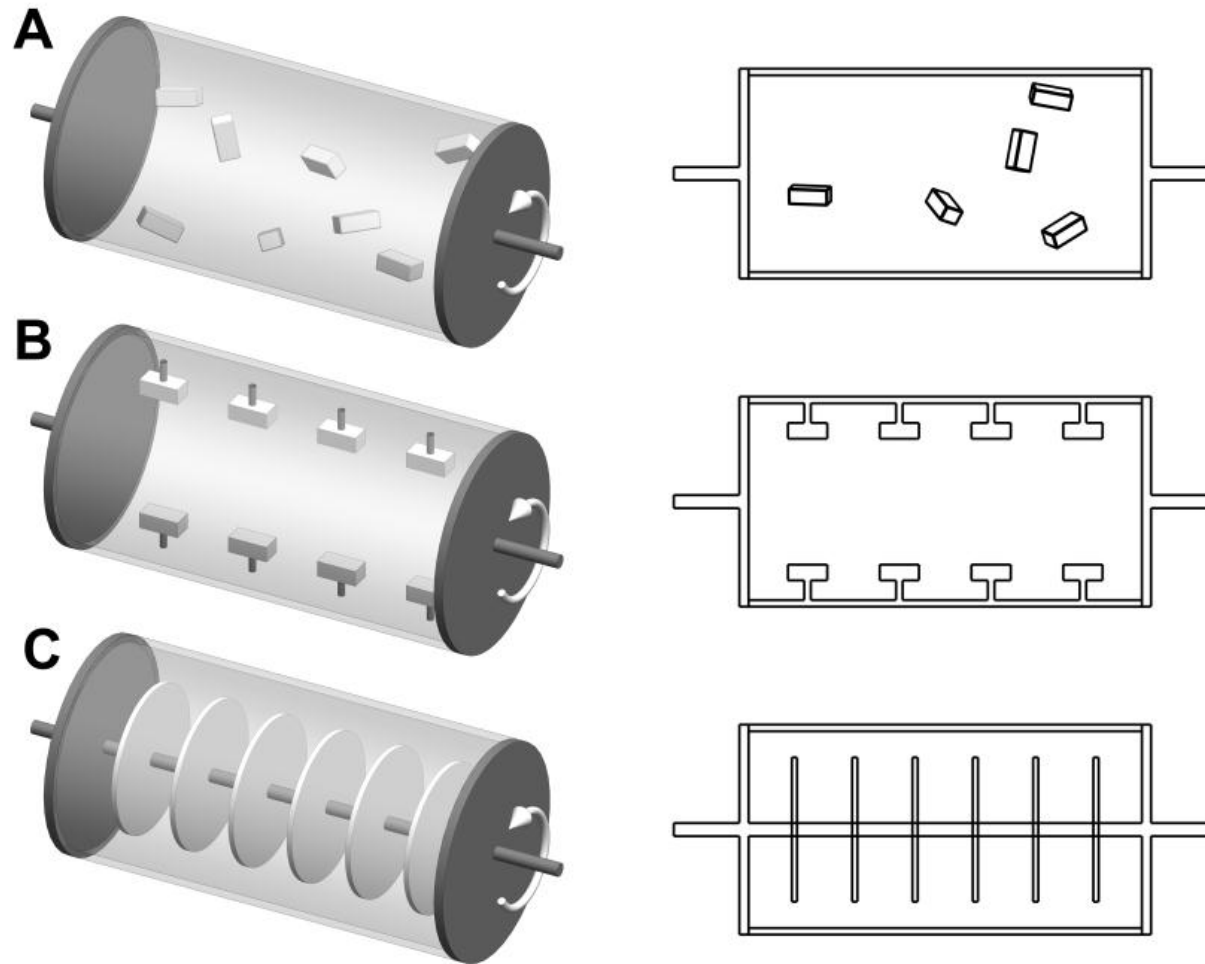
Zellverteilung ↑



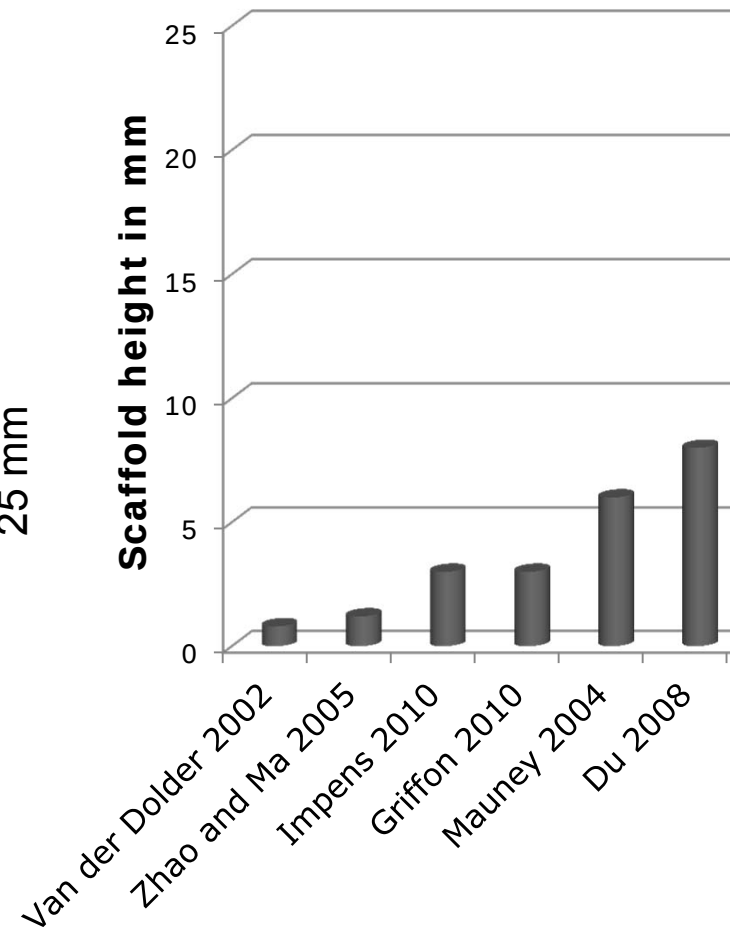
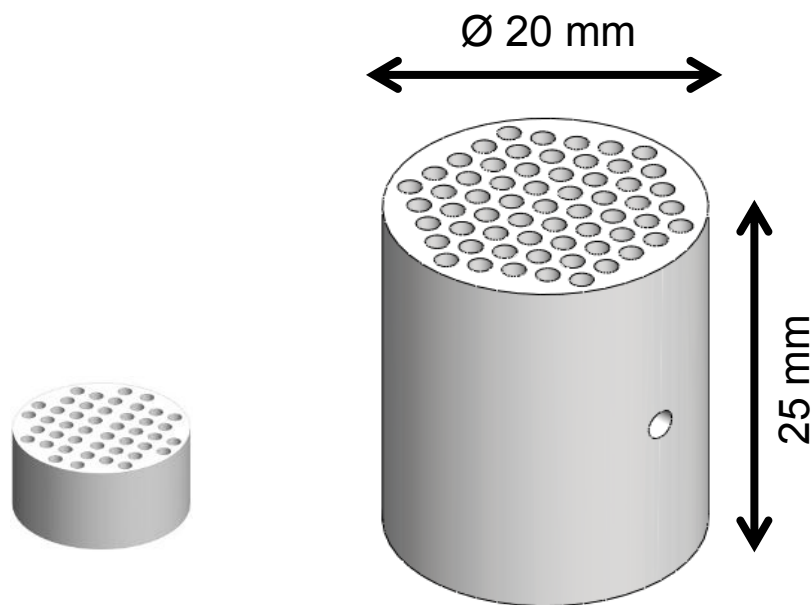
Differenzierung ↑



Dynamische Zell-Kultivierung: Rotation



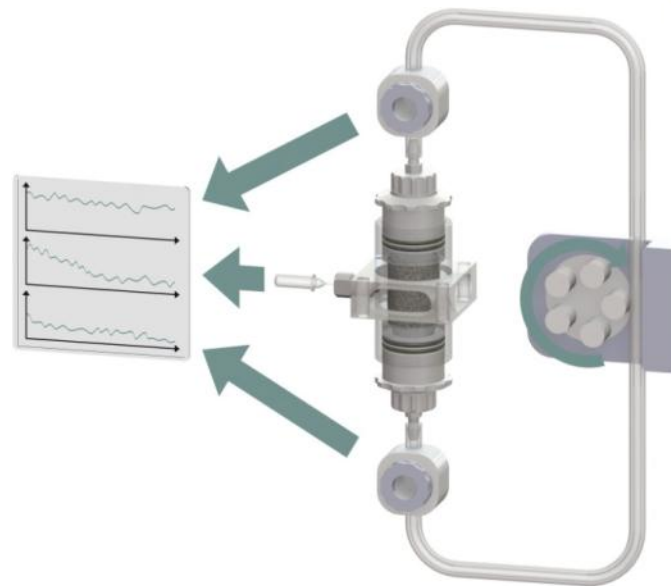
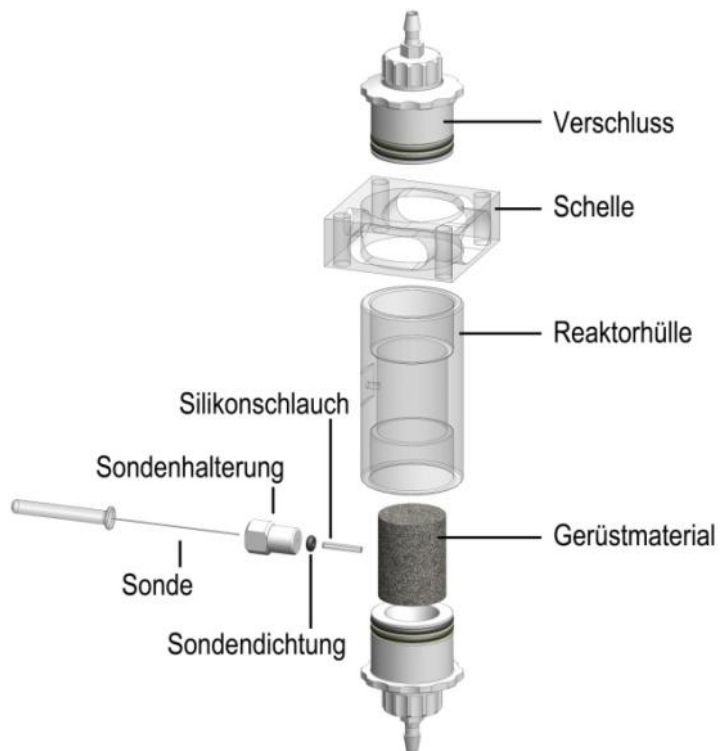
Ziel: Kultivierung großer Trägerstoffe



Dynamische Zell-Kultivierung: Perfusion



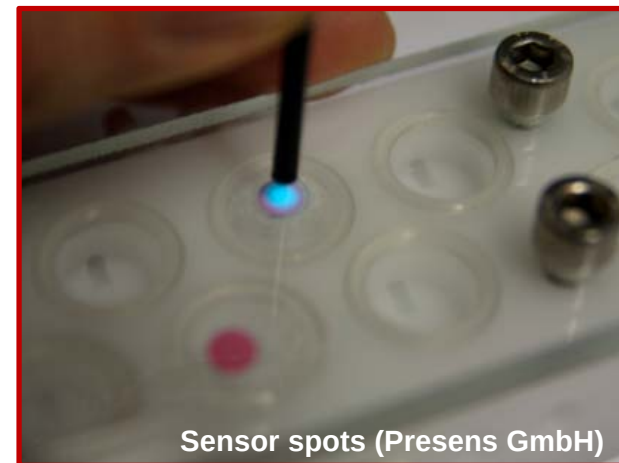
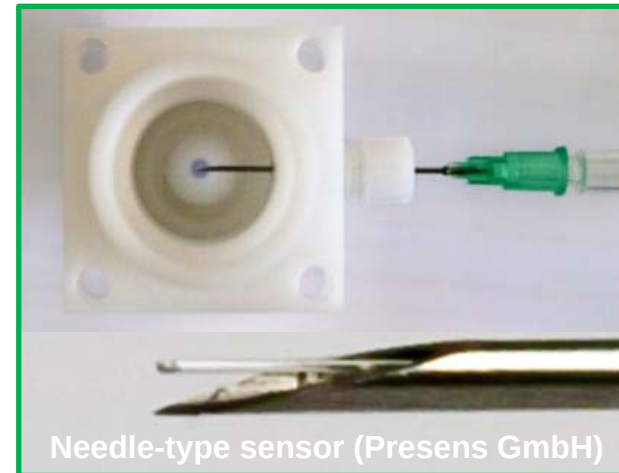
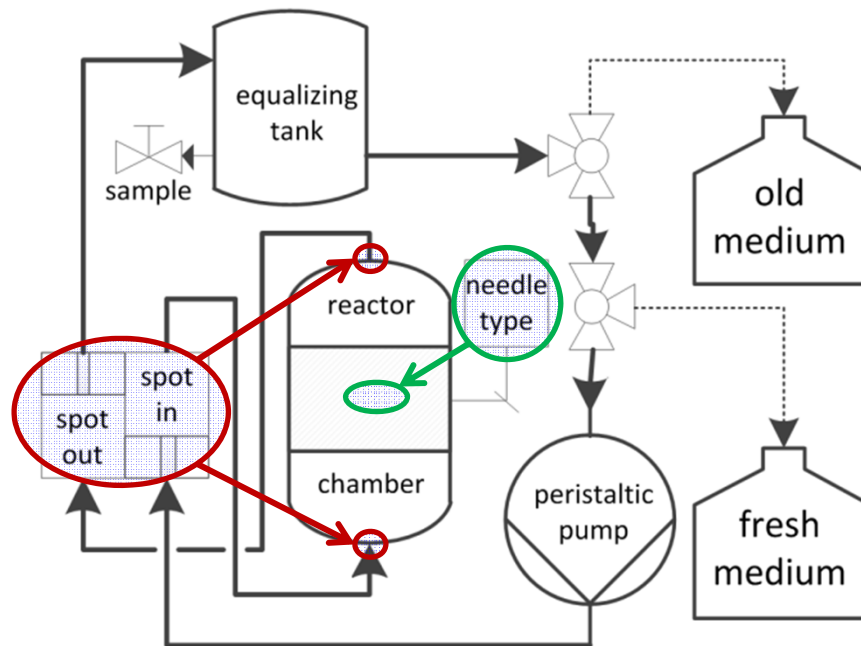
3DFlow



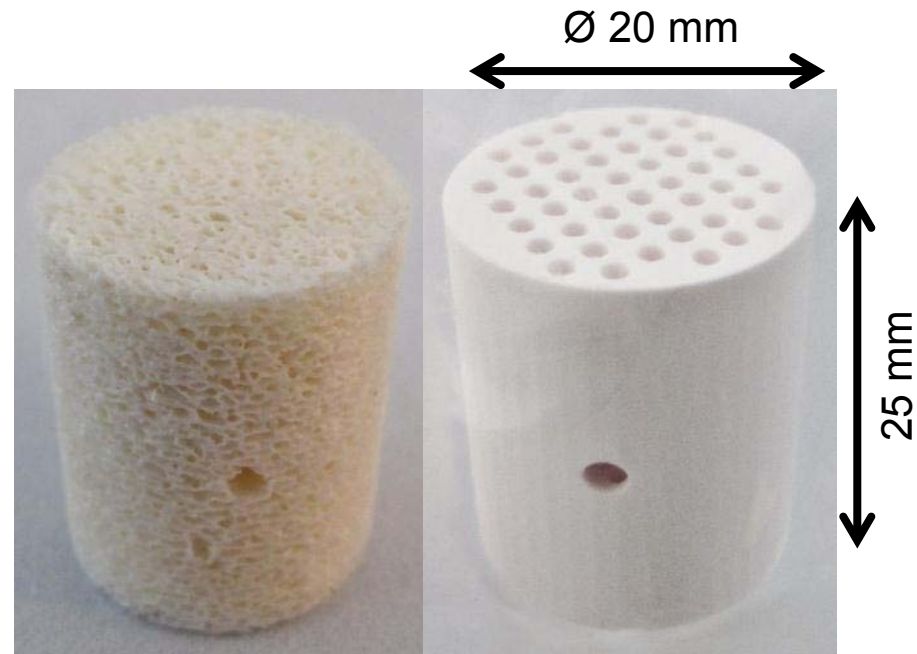
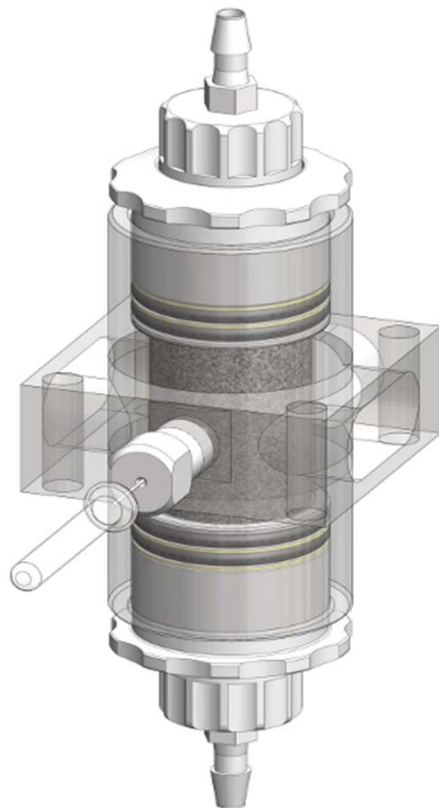
PCT/DE2012/100004

Dynamische Zell-Kultivierung: Perfusion

O_2 -Messeinheit



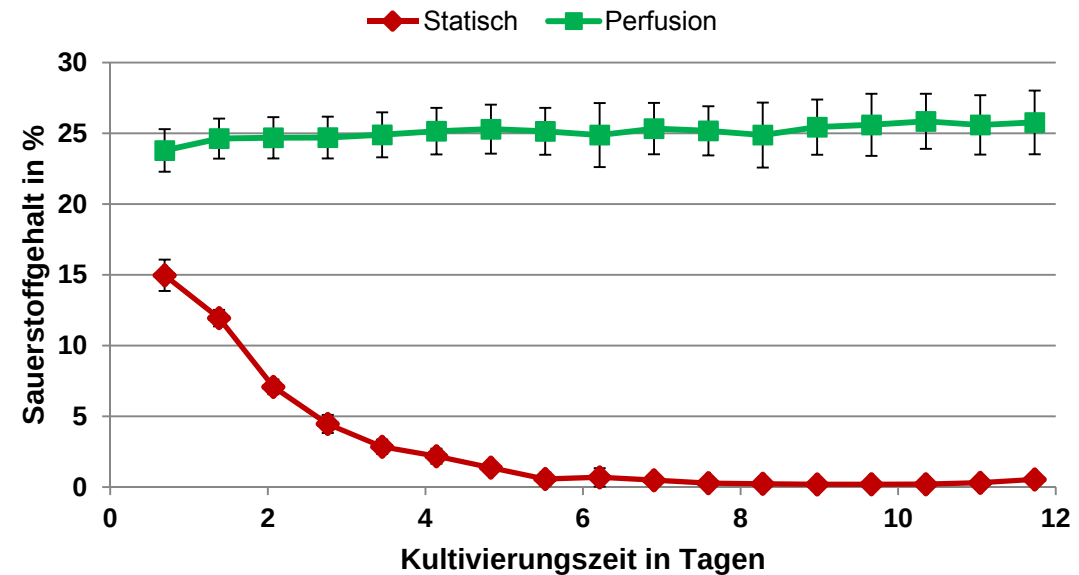
Dynamische Zell-Kultivierung: Perfusion



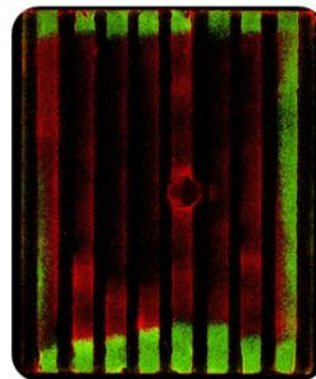
**Bovine
cancellous bone**
(Tutobone®, Tutogen
Medical GmbH)

β -TCP
(β -Tricalcium-
phosphate)
(Cerasorb®,
Curasan AG)

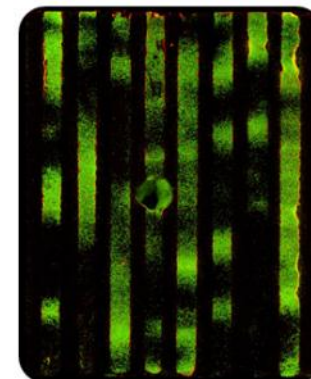
Dynamische Zell-Kultivierung: Perfusion



Geteilter Zellträger



Statische Kultivierung

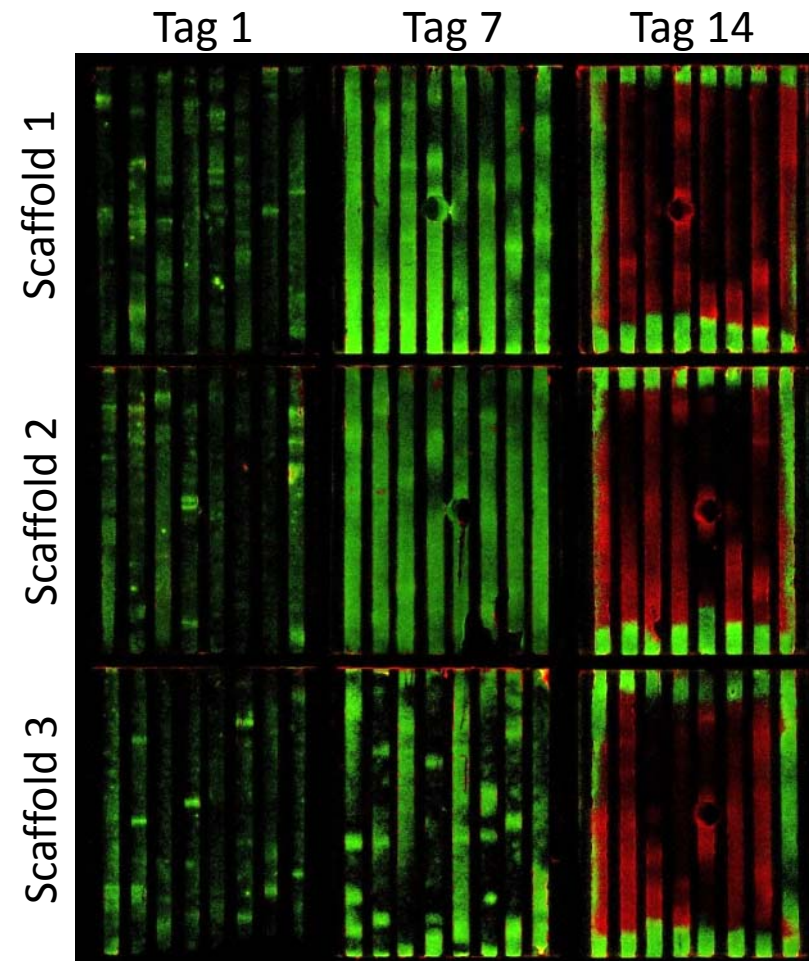
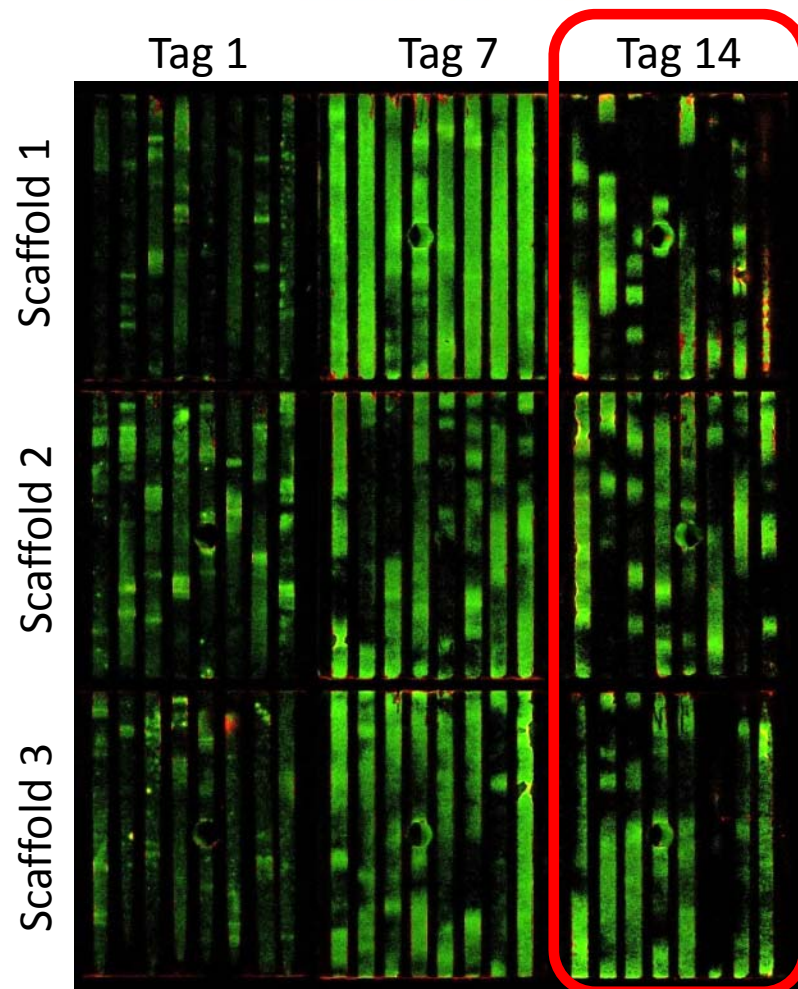


Perfusionsbioreaktor

Dynamische Zell-Kultivierung: Perfusion



statische Kultivierung



Kommerzialisierung?

Bester Businessplan von »3DFlow«

Erster Platz beim Businessplanseminar der TU Dresden für Bioreaktor-Team von Universitätsklinikum und Medizinischer Fakultät



Die Ideengeber Falk Stiehl und Oliver Ueckel mit dem Bioreaktor-Team. Im Hintergrund: Dr. Maik Stiehler, Dr. Juliane Rauh und Falk Milan. Das wirtschaftswissenschaftliche Studententeam bestand aus Steffi Pollack, Philipp Endrulat sowie Thomas Meßius. Die Betreuung im Rahmen der Businessplanstellung erfolgte durch Oliver Ueckel von der Gründungsinitiative dresden-exists. K. K.

Das Gründungsteam »3DFlow« der orthopädischen Forschungsgruppe des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden hat beim Businessplanseminar der Fakultät für Wirtschaftswissenschaften der TU Dresden den ersten Platz belegt.

Das Ziel war die Erarbeitung eines überzeugenden Businessplans für die kommerzielle Verwertung eines Durchfluss-Bioreaktorsystems zur Herstellung zellbeladener Biomaterialien für die Behandlung von Knochendefekten.

Das Bioreaktorsystem 3DFlow wurde durch die von Dr. Maik Stiehler, Ph.D., am Zentrum für Translationsforschung in Gelenk- und Weichteilgewebe geleitet. Das Team besteht aus Dr. Maik Stiehler – Dr. Juliane Rauh und Falk Milan. Das wirtschaftswissenschaftliche Studententeam bestand aus Steffi Pollack, Philipp Endrulat sowie Thomas Meßius. Die Betreuung im Rahmen der Businessplanstellung erfolgte durch Oliver Ueckel von der Gründungsinitiative dresden-exists. K. K.

futureSAX

3DFlow

SITZ
Dresden
ANSPRECHPARTNER
Dr. Maik Stiehler
Tel. 0162-2550906
maik.stiehler@uni-dresden.de

3DFlow

**Semifinale
futureSAX Ideenwettbewerb 2012**

mdr

FIGARO

SPECIAL DRESDEN UND STIFTUNGSWISSEN

Knochenzüchtung – Vision bald Realität?

Dresdner Facharzt und Wissenschaftler Dr. Maik Stiehler, Ph.D., zur aktuellen Forschung der zellbasierten Gewebezüchtung

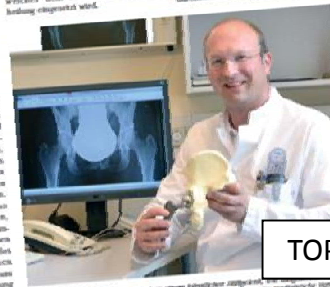
Knochengewebe kann durch Unfälle, Infektionen, Lockerungen von Gelenkimplantaten, Knochentransplantationen sowie angeborene Fehlbildungen Schaden nehmen und die Mobilität des Betroffenen erheblich einschränken. Bisher werden große Knochendefekte mit körpereigenen Knochen (zum Beispiel aus dem Becken), Fremdknochen oder künstlichem Knochenersatz behandelt – mit unterschiedlichem Erfolg. In Zukunft könnten biologisch erzeugte Knochenkonstrukte mit wirksamen Zellen und strukturellem Material im Mittelpunkt der Knochenheilung stehen. Dr. Maik Stiehler, Ph.D., Facharzt für Orthopädie und Verbandsstellen für Regenerative Knochenzüchtung an der Klinik und Poliklinik für Orthopädie des Dresdner Universitätsklinikums (Dresdner Uniklinik), arbeitet gemeinsam mit Dr. Maik Stiehler, Ph.D., am Zentrum für Translationsforschung in Gelenk- und Weichteilgewebe (ZTW) an neuen Konzepten zur zellbasierten Knochenregeneration. Außerdem leitet er seit 2009 die am Dresdner Uniklinikum angelegte deutsch-chinesische Knochenzüchtungsgruppe. Moderne Anwendung der Biotechnologie, die sich – gefördert mit 1,1 Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung – mit der Entwicklung neuer Strategien zur Knochenheilung beschäftigt. Im Gespräch mit dem TOP-Gesundheitsmagazin erklärte Dr. Stiehler die Forschungsmethoden und bereits vorliegenden Resultate.

Welche Nachteile haben die heute eingesetzten Methoden zur Behandlung von Knochenschäden an Knochen?

Seit Jahrzehnten werden körpereigene Knochen aus dem Becken oder aus Fremdknochen oder künstlichem Knochenersatz entnommen und in den Defekt eingebracht. Das ist ein sehr aufwändiges Verfahren, das auch mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Knochen aus dem Becken entnommen werden müssen, was nicht ohne weiteres möglich ist, da das Becken ein sehr wichtiges Strukturorgan ist. Einmalig ist auch, dass körpereigene Knochen aus Fremdknochen entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Knochen aus künstlichem Knochenersatz entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist.

Welche Vorteile haben die heute eingesetzten Methoden zur Behandlung von Knochenschäden an Knochen?

Seit Jahrzehnten werden körpereigene Knochen aus dem Becken oder aus Fremdknochen oder künstlichem Knochenersatz entnommen und in den Defekt eingebracht. Das ist ein sehr aufwändiges Verfahren, das auch mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Knochen aus dem Becken entnommen werden müssen, was nicht ohne weiteres möglich ist, da das Becken ein sehr wichtiges Strukturorgan ist. Einmalig ist auch, dass körpereigene Knochen aus Fremdknochen entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Knochen aus künstlichem Knochenersatz entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist.



TOP Gesundheitsmagazin Sachsen 2012

STAATSMINISTERIUM
FÜR WIRTSCHAFT
ARBEIT UND VERKEHR

Freistaat
SACHSEN

genutzt werden. Ein bisher ungelöstes Problem dabei bestand aber in der unzureichenden Durchdringung der Gerüstmaterialien mit genügend Blut. Das Team 3DFlow hat das Problem gelöst.



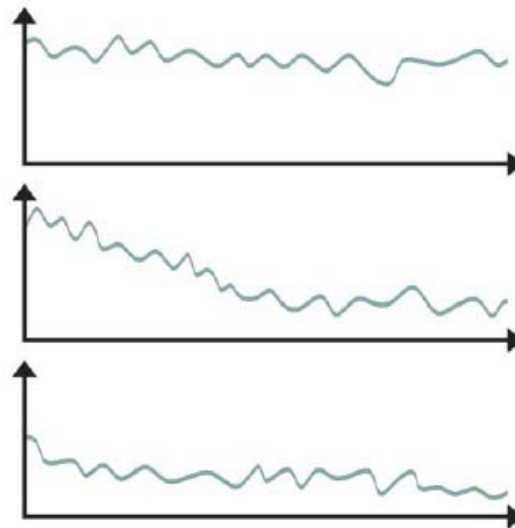
Das Forschungsteam zur zellbasierten Gewebezüchtung von Dr. Maik Stiehler, Ph.D. (links) und Dr. Maik Stiehler, Ph.D. (rechts) mit Dr. Maik Stiehler, Ph.D. (Mitte).

Die zellbasierte Gewebezüchtung ist ein sehr wichtiges Feld der regenerativen Medizin. Sie ermöglicht die Herstellung von körpereigenen Geweben und Organen, die in den Defekt eingebracht werden können. Dies ist ein sehr aufwändiges Verfahren, das auch mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Gewebe aus dem Becken entnommen werden müssen, was nicht ohne weiteres möglich ist, da das Becken ein sehr wichtiges Strukturorgan ist. Einmalig ist auch, dass körpereigene Gewebe aus Fremdknochen entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist. Einmalig ist, dass körpereigene Gewebe aus künstlichem Gewebeersatz entnommen werden müssen, was ebenfalls mit erheblichen Risiken verbunden ist.

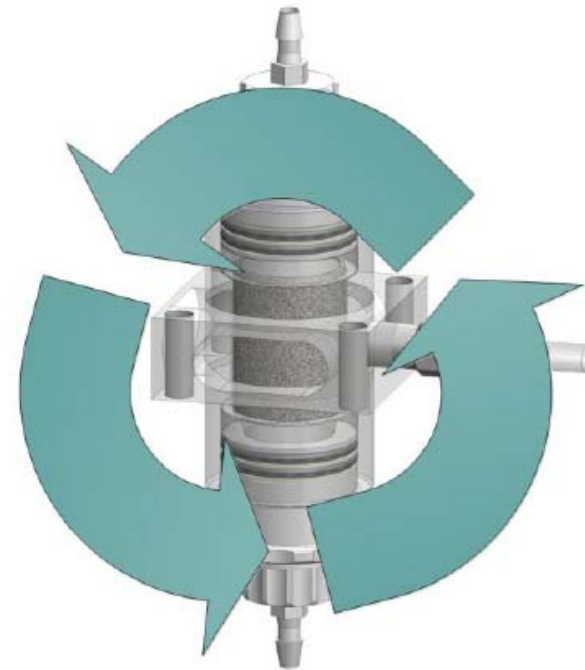
USP



Flexibilität



Echtzeitmessung



Wiederverwendbarkeit

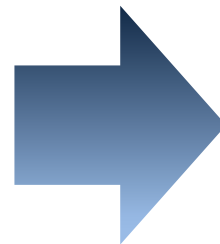
Zielfmärkte

Forschungsmarkt

Translations- und
Grundlagenforschung
(Regenerative Medizin)

Kunden:
universitäre und private
Forschungseinrichtungen

Marktvolumen (BRD):
500 Mio. €



Klinischer Markt

Herstellung von
Tissue Engineering Produkten
zur Geweberegeneration



Regulatorische Barrieren

	Rechtlicher Rahmen	Einzuholen
Entnahme von MSC, Expansion im Labor und Rückübertragung im Rahmen klinischer Prüfungen	AMG	▶ Herstellungserlaubnis für das Prüfpräparat ▶ Genehmigung der klinischen Prüfung durch das PEI ▶ Genehmigung der lokalen Ethikkommission ▶ Meldung der Studie bei der Landesbehörde ▶ Patienteneinverständnis
Entnahme von MSC und Rückübertragung („ohne Änderung ihrer stofflichen Beschaffenheit“ gemäß 15. Novelle) innerhalb eines Behandlungsvorgangs	AMG nicht anzuwenden nach § 4a, Satz 1 Nr. 3 AMG („unmittelbare Rückübertragung“ [15. AMG])	▶ Genehmigung der lokalen Ethikkommission empfohlen ▶ Patienteneinverständnis ▶ Meldung bei der Landesbehörde
individueller Heilversuch (keine klinische Studie)	AMG nicht anzuwenden	▶ Patienteneinverständnis ▶ fakultativ Ethikkommission bei hohem Risiko durch die Therapie
Vertrieb von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten	EG-Verordnung Nr. 1394/2007	▶ Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG für das Prüfpräparat ▶ Zulassung der EMEA für europaweiten Vertrieb, unter Voraussetzungen des § 4b AMG (15. Novelle) Genehmigung des PEI ausreichend ▶ Patienteneinverständnis

Aussicht

1. Kultivierung komplex-geformter Trägerstoffe
2. Vaskularisiertes Tissue Engineering Produkt
3. Kombination mit weiteren phys. Stimuli
4. klinische Anwendung (GMP-grade Plattform)

Zusammenfassung

1. Knochendefekt = sozioökonomisches Problem,
Ursachen: Trauma, Tumor, Prothesen, Infektion
2. Knochenregeneration mittels Tissue
Engineering (Zellen, Faktoren, Trägerstoffe)
3. Bioreaktorkonzepte für dynamische
Kultivierung: Konvektion, Rotation, Perfusion
4. regulatorische Barrieren für klinischen Zielmarkt
(AMG)



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



AO Foundation

DAAD

Deutscher Akademischer Austausch Dienst
German Academic Exchange Service

LINK

DFG

Deutsche
Forschungsgemeinschaft



zimmer



Gefördert aus Mitteln
der Europäischen Union

Europa fördert Sachsen.



Europäischer Sozialfonds

Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.

Eingetragener gemeinnütziger Verein

Hilfe für gelenkranke Menschen



**TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN**



SAB
Sächsische AufbauBank



Dr. rer. nat. Juliane Rauh



Dipl.-Ing. Falk Milan



Dr.-Ing. Corina Vater



Christin Kusche



Stefanie Schuba



Dr. med. Henriette Friedrich



Cornelia Liebers



Elisabeth Roschke



Dr. Mohamed Shosha



Dr. rer. nat. Angela Jacobi



Dipl.-Pharm. Yubo Tang



Dr. Lei Lei



Dr. med. Stefan Zwingenberger



Eik Niederlohmman



M.Sc. Theresa Schildberg

Entwicklung eines Durchfluss-Bioreaktorsystems zur Testung von Zellträgerstoffen und Herstellung großdimensionierter Tissue Engineering Produkte

Maik Stiehler

Vielen Dank!

