

Diagnostik und Therapie von Dyslipidämien – mehr als LDL-Cholesterol-Senkung?

U. Julius¹, S. Fischer^{1*}

Einleitung

Fettstoffwechselstörungen sind in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt, da sie als Risikofaktoren für die Entstehung von gravierenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Durchblutungsstörung eine bedeutsame Rolle spielen.

Dabei geht es einerseits um die Primärprävention – Patienten haben zum Beispiel genetisch bedingt erhöhte Blutfettwerte. Hier sind rechtzeitige Messungen der Lipidkonzentrationen erforderlich. Es sollte nicht zu spät interveniert werden, um nach Jahren auftretende Komplikationen zu verhindern. Andererseits kommt den Blutfetten eine große Bedeutung im Rahmen der Sekundärprävention zu. Die Komplikation, also zum Beispiel der Myokardinfarkt, ist bereits eingetreten. Es gilt, ein Rezidiv oder eine Erkrankung an einer anderen Gefäßregion zu verhindern.

Im Zentrum steht dabei insbesondere der low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Spiegel. Seit nunmehr circa 30 Jahren stehen zur Reduktion erhöhter

LDL-C-Werte die Statine zur Verfügung, die zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen. Das wurde durch zahlreiche placebo-kontrollierte Interventionsstudien belegt [1]. LDL-Partikel stellen jedoch nur einen Teil der im Blut zirkulierenden Lipoproteine dar. Die very-low-density lipoproteins (VLDL) werden in der Leber synthetisiert und sind der Vorläufer der LDL – es erfolgt eine Abspaltung der Triglyzeride (TG) durch die Lipoproteinlipase. Die Zwischenprodukte werden als VLDL remnants oder intermediate density lipoproteins (IDL) bezeichnet. Aus der Nahrung aufgenommene Fette werden vom Darm ins Blut mittels Chylomikronen (CM) transportiert. Eine Erhöhung der VLDL- beziehungsweise CM-Konzentrationen führt zur Hypertriglyzeridämie (HTG). Diese ist häufig bei Patienten zu beobachten.

Außerdem finden sich im Blut noch Lipoprotein(a)-(Lp(a)) Partikel. Sie sind nicht selten für schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich. Diese Übersicht beleuchtet den gegenwärtigen Stand der Therapie von Patienten mit HTG und mit einer Erhöhung von Lp(a). Dabei werden auch die neuesten medikamentösen Entwicklungen vorgestellt, die neue Perspektiven eröffnen.

Hypertriglyzeridämie (HTG)

Milde bis mäßige HTG – Formen, Ursachen und Risiko für arteriosklerotische Gefäßkomplikationen

Bei einer milden bis mäßigen HTG liegen die TG-Werte zwischen > 1,7 und 10 mmol/l (150 und 882 mg/dl) [2]. Man

kann primäre und sekundäre Formen unterscheiden (Tab. 1 und 2).

Die Diagnose einer besonders atherogenen Dysbetalipoproteinämie kann bei Patienten vermutet werden, die Lipidablagerungen an den Handlinien haben. Der Beweis für diese Erkrankung kann durch eine Lipoproteinelektrophorese (Anhäufung von IDL) und genetisch durch die Dokumentation eines Apolipoprotein E Typ 2/2-Polymorphismus gesichert werden. Dieser Phänotyp ist sehr selten. Viel häufiger ist die kombinierte HLP. Bei dieser Verdachtsdiagnose werden keine genetischen Untersuchungen empfohlen. Ebenso wenig bei den anderen polygenen Formen.

Sekundäre Formen einer HTG sind sowohl mit einer Fehlernährung als auch mit anderen Erkrankungen sowie mit bestimmten Medikamenten assoziiert (Tab. 2).

Der in Deutschland übliche Bierkonsum ist im Hinblick auf eine HTG besonders problematisch, da Biere sowohl Alkohol als auch leicht resorbierbare Kohlenhydrate enthalten. Letzteres gilt übrigens auch für alkoholfreies Bier und zuckerhaltige Limonaden.

Oft geht die HTG mit einer Erniedrigung von high-density lipoprotein Cholesterol (HDL-C) einher. Meist ist bei HTG auch eine Fettleber nachweisbar, die zu Anstiegen der Leberenzymwerte führen kann.

Eine Erhöhung der TG ist als ein Risikofaktor für die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen und die Gesamt-Sterblichkeit anerkannt [3, 4]. In einer Auswertung der Daten

¹ Lipidologie und Zentrum für Lipoproteinapherese, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

* Auf Grundlage des Vortrages auf dem 25. Symposium Metabolisch-Vaskuläres Syndrom, 15./16. Oktober 2021 in Dresden

unserer Stoffwechselambulanz hatten etwa ein Viertel aller Patienten erhöhte TG-Werte [5]. Von diesen wiesen 73,3 Prozent Merkmale eines Metabolisch-Vaskulären Syndroms (MVS) auf. In einer logistischen Regression konnte keine eindeutige Beziehung zwischen den Nüchtern-TG-Spiegeln und kardiovaskulären Ereignissen beobachtet werden. Jedoch war ein niedriges HDL-C mit größeren (Schlaganfall, Myokardinfarkt, koronare Bypass-Operation, perkutane Koronar-Intervention) kardiovaskulären Ereignissen (KVE) assoziiert, und das Vorliegen eines MVS mit folgenden kardiovaskulären Ereignissen: Angina pectoris, intermittierendes Vorhofflimmern, hochgradige Stenose der Arteria carotis interna, Verschluss der Arteria carotis interna, Herzschrittmacher oder Defibrillator-Implantation, periphere arterielle Verschlusskrankheit. TG können stark schwanken, vor allem abhängig vom Lebensstil – sowohl Ernährung als auch körperliche Aktivität haben einen Einfluss. Da TG Marker für eine Erhöhung von Lipoproteinen sind, wird bei einer HTG die Berechnung von Non-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C) empfohlen (die Formel lautet: Gesamt-Cholesterin minus HDL-C; umfasst VLDL, IDL, LDL). Dieser Parameter ist routinemäßig leicht zu berechnen und ist ein Maß für das gesamte atherogene Cholesterin [6].

Therapie der milden bis mäßigen HTG

Prinzipiell sind immer Grunderkrankungen zu definieren und zu optimieren (Abb. 1).

Eine Ernährungsberatung kann bei HTG in vielen Fällen den TG-Spiegel sehr effektiv senken, vorausgesetzt, der Patient hält sich an die Empfehlungen (Meiden von Zucker und Weißmehlen sowie von Alkohol) und es gelingt ihm, an Gewicht abzunehmen. Sportliche Aktivität sollte Teil des Alltags werden [7]. Ein Fibrat (Fenofibrat, Bezafibrat) sollte erst ab einem TG-Spiegel über 2,3

Tab. 1: Primäre Formen einer milden bis mäßigen HTG [2] (HLP = Hyperlipoproteinämie; Apo = Apolipoprotein)

Bezeichnung	Erhöhte Lipoproteine	Genetische Ursache
Kombinierte HLP	VLDL, LDL	polygen
Dysbetalipoproteinämie (Typ III)	IDL	Apo E 2/2
Primäre HTG	VLDL	polygen
Gemischte HTG	VLDL, CM	polygen

Tab. 2: Sekundäre Formen einer milden bis mäßigen HTG [2]

- Adipositas
- Metabolisch-Vaskuläres Syndrom (MVS)
- Ernährung mit hohem Energiegehalt, insbesondere auch mit reichlich Zucker und Weißmehlprodukten
- reichlicher Alkoholenuss
- Diabetes mellitus, vor allem Typ 2
- Hypothyreose
- Nierenerkrankung (Proteinurie, Urämie, Glomerulonephritis)
- Schwangerschaft (insbesondere im letzten Trimenon)
- Paraproteinämie
- Systemischer Lupus erythematodes
- Medikamente: z. B. Kortikosteroide, orales Östrogen, Thiazide, nicht-kardioselektive Beta-Blocker, Gallensäureaustauscher

mmol/l eingesetzt werden, wenn dieser Wert bei mehreren Messungen trotz Optimierung des Lebensstils beobachtet wurde. Fibrate wurden teils

als nicht effektiv in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte beschrieben. In zwei Studien bei Diabetikern konnte jedoch in der jeweiligen Subgruppe mit

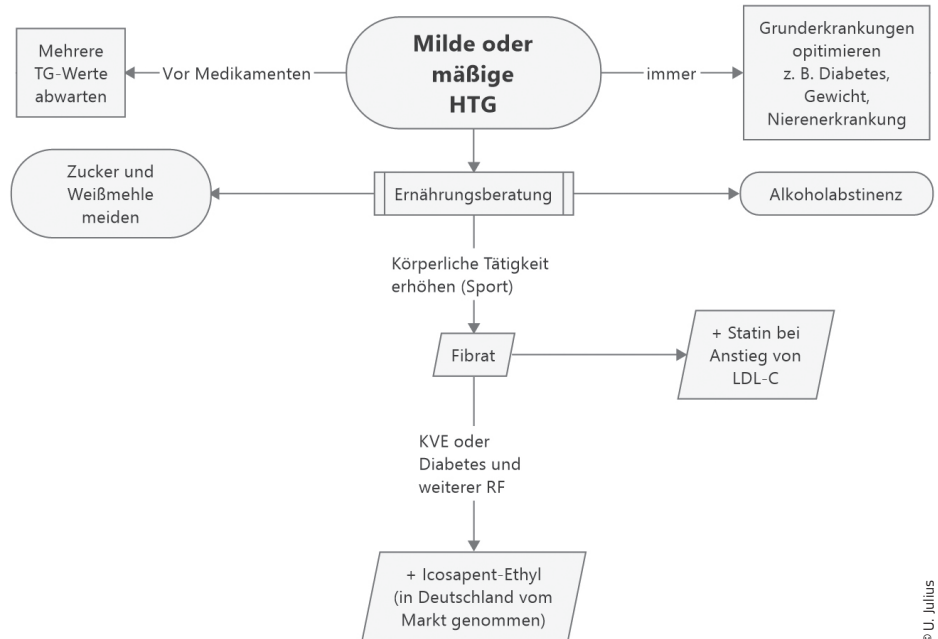


Abb. 1: Therapiealgorithmus bei milder bis mäßiger HTG (KVE = kardiovaskuläre Ereignisse)

erhöhten TG- und erniedrigten HDL-C-Konzentrationen eine deutliche Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten gefunden werden [8, 9]. Und natürlich besteht nur dann eine Indikation für ein Fibrat, wenn eine HTG vorliegt. Da Fibrate über die Nieren ausgeschieden werden, sind sie bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min/1,73 m² kontraindiziert. Kontrollen von Kreatinin und der GFR sind aller drei bis sechs Monate erforderlich.

Im Rahmen einer Absenkung der TG wird nicht selten ein Anstieg von LDL-C beobachtet. Dann wäre – sofern nicht von vornherein ein Statin verordnet wurde – Simvastatin oder Atorvastatin oder Rosuvastatin einzusetzen, um die risikoadaptierten LDL-C-Zielwerte zu erreichen [10].

Über Jahre wurden zusätzlich Fischöl-Präparate verordnet. Wegen einer unzureichenden Datenlage in Bezug auf Endpunktstudien haben die Krankenkassen aber Fischöle aus ihrem Leistungskatalog gestrichen.

Inzwischen hat sich die Situation geändert: Mit der placebo-kontrollierten (als Placebo diente Mineralöl) Reduce-it-Studie konnte bei Einsatz von 4 g Eicosapentaen-Säure (Icosapent-Ethyl) eine 25 Prozent Senkung des primären Endpunktes (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderte) gesehen werden. Die Studiendauer betrug fünf Jahre, die number-needed-to-treat war gleich 21. Das Präparat (Icosapent-Ethyl) war inzwischen auch in Deutschland zugelassen. Es wurde jedoch vom Hersteller wegen einer fehlenden Einigung bei den Preisverhandlungen per 1. September 2022 von deutschen Markt genommen. Der GBA hat folgende Bedingungen für seinen Einsatz definiert (siehe Fachinformation):

Icosapent-Ethyl kann angewendet werden zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten TG-Werten (≥ 150 mg/dl [1,7 mmol/l]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Patienten mit einem familiären Chylomikronämie-Syndrom sollten möglichst in einer Spezialambulanz betreut werden.

Schwere HTG – Chylomikronämie-Syndrom Formen, Arteriosklerose- und Pankreatitis-Risiko

Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS) ist eine angeborene Störung des Lipidstoffwechsels und gekennzeichnet durch das partielle oder vollkommene Unvermögen Chylomikronen zu hydrolysieren. Klinisch kann man das Multifaktorielle Chylomikronämie-Syndrom (MCS) abgrenzen.

Die Ursache des sehr seltenen FCS sind Mutationen der Lipoproteinlipase (LPL) oder Mutationen von Faktoren, die einen Einfluss auf die LPL haben (ApoC2, ApoA5, GPIHBP1, LMF1). Ein FCS ist wahrscheinlich, wenn die Nüchtern-TG bei mehreren aufeinanderfolgenden Blutanalysen über 10 mmol/l (882 mg/dl) liegen und Sekundärfaktoren (wie Diabetes, Hypothyreose und Alkoholismus) ausgeschlossen wurden. Eine positive Pankreatitisanamnese und der Beginn der Symptomaktivität im frühen Lebensalter erhärten den Verdacht [11].

Unserer Erfahrung nach handelt es sich bei schwerer HTG nicht selten um Alkoholiker, die nach Abstinenz dann normale TG-Werte haben. Überhaupt spricht das gelegentliche Messen von TG-Werten unter 2 mmol/l gegen eine genetische Ursache der schweren HTG. Patienten mit FCS sind auch im Hinblick auf die Entwicklung einer Arteriosklerose gefährdet, können jedoch vor allem an einer schweren und lebensgefährlichen akuten Pankreatitis erkranken. Unter den Patienten unserer Ambulanz sind einige, durchaus jüngere Männer dabei verstorben.

Therapie der schweren HTG – des Chylomikronämie-Syndroms

Patienten mit einem FCS sollten möglichst in einer Spezialambulanz betreut werden. Da die Gesamt-Cholesterolkonzentration neben den TG ebenfalls stark erhöht ist, setzen Hausärzte bei diesen Patienten nicht selten ein Statin ein – obwohl der LDL-C-Wert typischerweise sehr niedrig oder gar nicht messbar ist. Statine wirken beim FCS überhaupt nicht TG-senkend.

Im Vordergrund der Therapie steht eine professionelle Ernährungsberatung. Diese Patienten dürfen keinerlei Alkohol trinken und sollten den Konsum von Mono- und Disacchariden strikt reduzieren, ebenso die Fettzufuhr (Abb. 2).

Statt üblicher Fettsäuren können Patienten mit extrem hohen TG Fette in Form von mittelkettigen Triglyzeriden (MCT) aufnehmen, die nicht in CM eingebaut werden. Körperliche Aktivität ist auf jeden Fall zu empfehlen. Fibrate reduzieren oft die TG erheblich. Erfahrungsgemäß gelingt allerdings damit keine völlige Normalisierung der TG-Werte. Bei einer Konzentration der TG deutlich unter 10 mmol/l (882 mg/dl) ist das Pankreatitis-Risiko stark vermindert.

Sollte eine akute Pankreatitis als Komplikation auftreten, muss der Patient stationär behandelt werden. Neben einer Nulldiät werden entweder eine Heparin-Applikation oder – bei klinisch schwerem Verlauf – ein oder zwei Plasma-Austausche empfohlen.

Neue Entwicklungen

Bei Therapieresistenz sollte eine genetische Untersuchung veranlasst werden (siehe Ursachen des FCS). Wenn bei einem der untersuchten Genloci tatsächlich eine Mutation vorliegt, kann Volanesorsen eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um ein subkutan injizierbares Antisense Oligonukleotid, das die Synthese von Apolipoprotein CIII (ein starker Hemmer der Lipoproteinlipase) effektiv vermindert. Im Rahmen der Approach-Studie wurde bei 66 FCS-Patienten der TG-Spiegel um 77 Prozent gesenkt [12]. In der Verum-Gruppe traten weniger Pankreatitiden auf. Als relevante Nebenwirkungen wurden Reaktionen an den Injektionsstellen und eine Thrombozytopenie beobachtet. Die Indikation für das Präparat besteht besonders bei einem hohen Pankreatitis-Risiko. Der GBA geht von 60 bis 120 Patienten mit der

Diagnose FCS in Deutschland aus, die von der Volanesorsen-Therapie profitieren könnten.

Inzwischen wird eine Modifikation von Volanesorsen in einer Studie getestet – hier ist das Präparat an einen Gal-Nac-Komplex gekoppelt, der eine leberspezifische Aufnahme (über den Asialoglykoprotein-Rezeptor) garantiert und wahrscheinlich das Problem der Thrombozytopenie lösen wird.

Alternativ gibt es eine Studie mit Evincumab, einem monoklonalen Antikörper gegen das Angiopoietin-like 3 (ANGPLT3)-Protein, einem Hemmer der Lipoproteinlipase und der endothelialen Lipase [13]. Bei intravenöser Applikation kam es dosisabhängig zu deutlichen Absenkungen der TG-Konzentrationen. Eine Studie mit dem Präparat bei Patienten mit Chylomikronämie Syndrom und durchgemachter Pankreatitis wurde aktuell wegen Rekrutierungsproblemen gestoppt.

Erhöhung von Lipoprotein(a) (Lp(a))

Lp(a) als atherogener Risikofaktor

Lp(a) ist inzwischen international als atherogener Risikofaktor anerkannt [10,

14 – 17] (Abb. 3). Es hat die Arteriosklerose fördernde, pro-inflammatorische und pro-thrombogene Eigenschaften. Ab einem Spiegel von 75 nmol/l (etwa 30 mg/dl) steigt das Risiko an, an einem Myokardinfarkt, einem Schlaganfall, an einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung oder einer Aortenklappenstenose zu erkranken. Das Risiko ist besonders erhöht, wenn weitere Faktoren wie Zigarettenrauchen, Hypertonie und/oder ein Diabetes vorliegen. Diese müssen unbedingt optimiert werden (Abb. 4).

Aktuelles therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit hohen Lp(a)-Konzentrationen

Die Lebensstilinterventionen (Ernährungsumstellung, Gewichtsabnahme, Erhöhung der körperlichen Aktivität) haben keinen Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel. Zur Optimierung aller weiteren Lipide muss trotzdem eine Lebensstilberatung erfolgen. Statine haben entweder keinen Effekt auf den Lp(a)-Spiegel oder können ihn sogar erhöhen.

Ein besonderer Schwerpunkt ist die Erreichung des für den jeweiligen Patienten zutreffenden LDL-C-Zielwertes

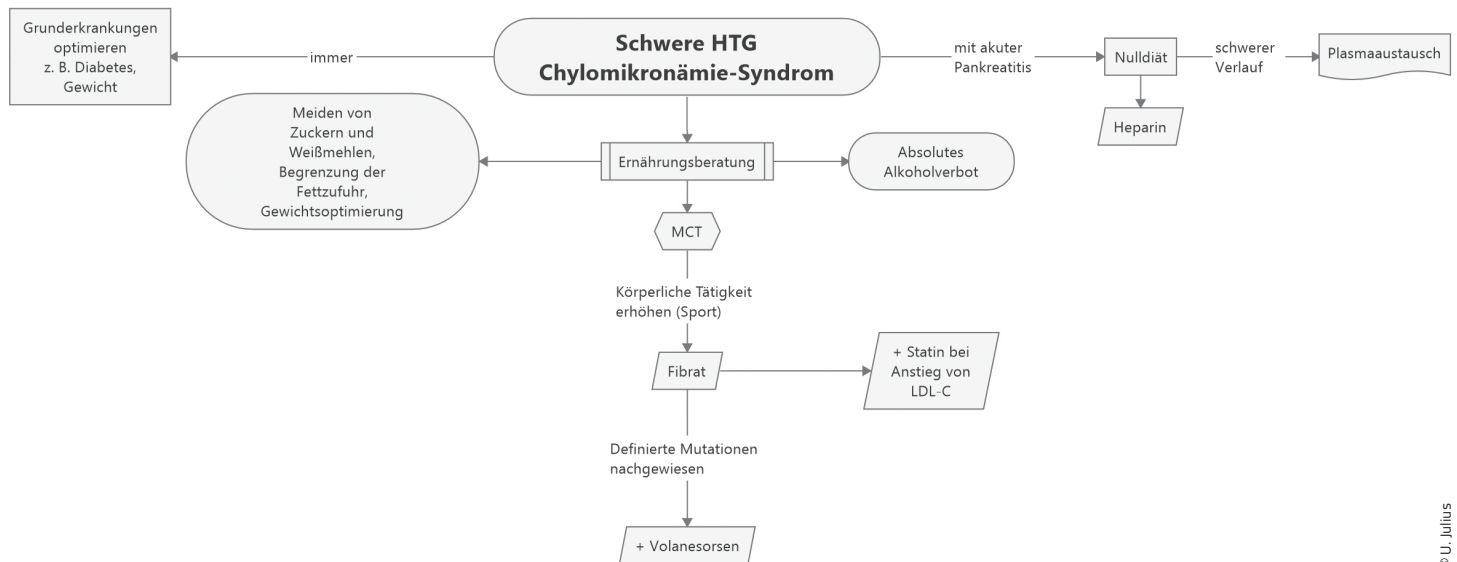


Abb. 2: Therapiealgorithmus bei schwerer HTG (MCT = mittelkettige Triglyzeride)

[10]. Die Reihenfolge des medikamentösen Vorgehens zur LDL-C-Senkung ist in Abbildung 4 dargestellt.

Für PCSK9-Inhibitoren (PCSK9i; Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran) ist eine durchschnittliche 25 bis 30 prozentige Senkung von Lp(a) beschrieben, die jedoch bei einigen Patienten nicht auftritt. Allerdings ist die Absenkung von Lp(a) nicht als Indikation für den Einsatz von PCSK9i anerkannt. Die entsprechenden GBA-Beschlüsse zum Einsatz dieser Medikamente berücksichtigen dabei nicht die Tatsache, dass sowohl mit Evolocumab als auch mit Alirocumab in prospektiv durchgeführten, placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, dass die Absenkung von Lp(a) zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt, und zwar unabhängig vom nachgewiesenen Effekt auf den LDL-C-Spiegel [18].

Die Lipoproteinapherese ist nur im Rahmen der Sekundärprävention indiziert. Der GBA-Beschluss von 2008 zum Einsatz der extrakorporalen Therapie hat folgende Voraussetzungen definiert [19, 20]:

1. Überschreiten des Lp(a)-Grenzwertes von 60 mg/dl (oder 120 nmol/l),
2. Optimierung von LDL-C (leider gelingt es mit Medikamenten nicht in allen Fällen, diese Bedingung zu erfüllen – da sowohl Lp(a) als auch LDL-C durch Apherese-Sitzungen abgesenkt werden, ist diese Bedingung problematisch),
3. Progress einer arteriosklerotischen Erkrankung (Klinisch im Sinne von Rezidiv oder Stent-Verschluss oder durch Bildgebung dokumentiert). Der Erstautor dieser Arbeit hatte zur Apherese bei Patienten mit hohen Lp(a)-Konzentrationen kürzlich eine Übersicht publiziert [21].

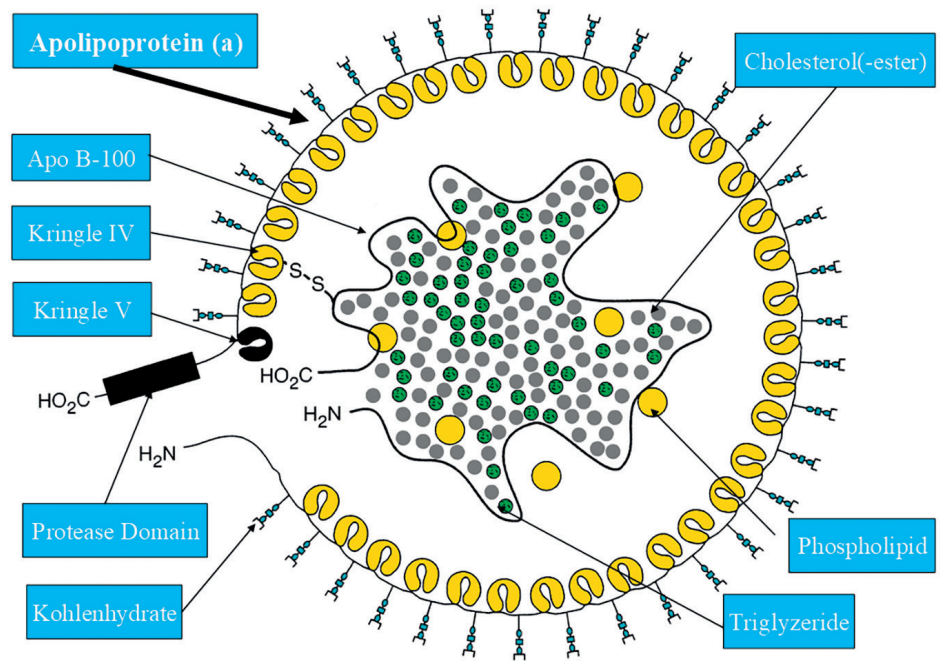


Abb. 3: Lipoprotein(a) besteht aus einem LDL-C-ähnlichem Partikel und Apolipoprotein(a), das kovalent mit Apolipoprotein B100 verbunden ist (aus: Fischer et al., Lipoprotein(a) als Arteriosklerose-Risikofaktor, Dtsch Med Wochenschr 2014; 139(23): 1204-1206; DOI: 10.1055/s-0034-1370011)

Wenn man die Situation vor Beginn der Lipoproteinapherese mit der während der extrakorporalen Therapie vergleicht, wird die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um über 80 Prozent abgesenkt [22–24]. In seinem Beschluss von

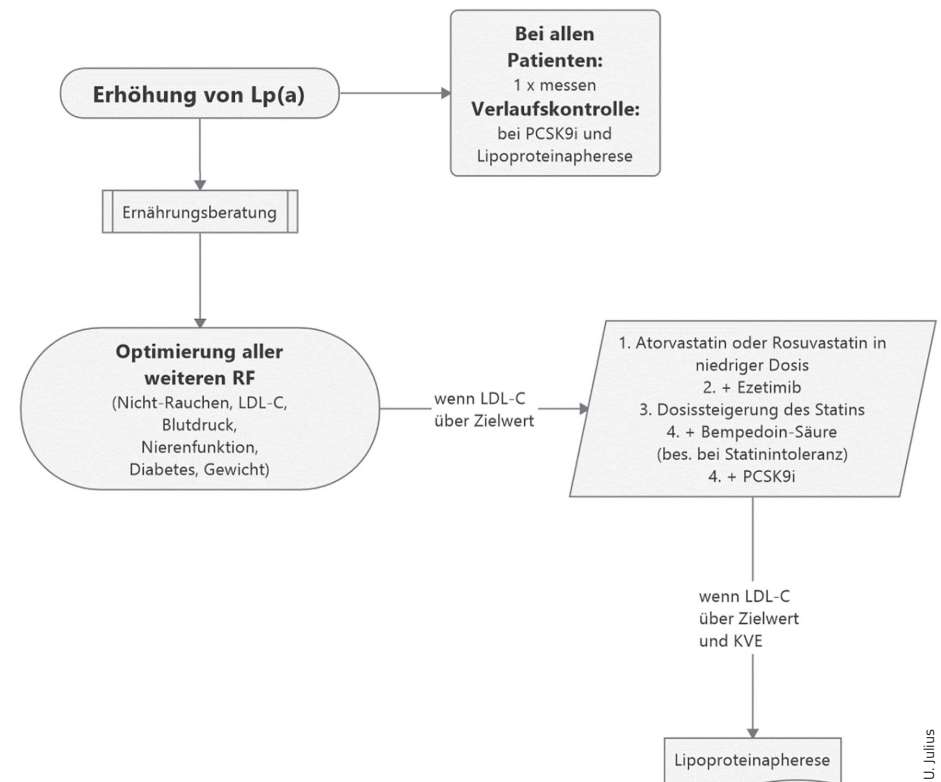


Abb. 4: Therapiealgorithmus bei Erhöhung von Lp(a) (KVE = Kardiovaskuläre Ereignisse; PCSK9i = PCSK9-Inhibitoren)

2008 hatte der GBA eigentlich eine randomisierte kontrollierte Studie gefordert, die aber von Ethik-Kommissionen abgelehnt worden war.

Künftige therapeutische Optionen bei hohen Lp(a)-Konzentrationen

Ein neues Antisense Oligonukleotid gegen Apolipoprotein(a), Pelacarsen, wurde inzwischen erfolgreich in einer Phase II-Studie untersucht [25]. Das Präparat ist ebenfalls an einen Gal-Nac-Komplex gekoppelt, der eine leberspezifische Aufnahme gewährleistet. Das subkutan injizierte Pelacarsen reduzierte den Lp(a)-Spiegel dosisabhängig bis zu 80 Prozent. Seit 2020 läuft die Phase III HORIZON-Studie mit Pelacarsen, deren Ziel es ist den Nachweis zu erbringen, dass die massive Senkung von Lp(a) bei gleichzeitig optimierten weiteren atherogenen Risikofaktoren einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte hat. Das Studienende wird für 2024 erwartet. Als Konkurrenz zu Pelacarsen entwickeln zwei andere Firmen ein small interfering RNA (siRNA)-Präparat, das ebenfalls die Synthese von Apolipoprotein(a) hemmt. Beide Präparate, Olpasiran (früher AMG890 und ARC-LPA; Amgen), und SLN360 (Silence The-

rapeutics) sind mit dem Gal-Nac-Komplex konjugiert und befinden sich noch in einem früheren Entwicklungsstadium [26].

Schlussfolgerungen

Eine HTG, sowohl die milde bis mäßige als auch die schwere Form, bedarf immer einer Behandlung (Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Pankreatitis). Nach einer Ernährungsberatung sollten Fibrat öfter eingesetzt werden. Icosapent-Ethyl ist ein Fischöl-Präparat, das bei Hoch-Risiko-Patienten in Deutschland gegenwärtig nicht verordnet werden kann.

Beim Chylomikronämie-Syndrom mit schwerer Pankreatitis sollte eine Notfallbehandlung erfolgen (Plasma-Austausch). Volanesorsen ist eine effektive Therapiemöglichkeit bei genetisch bedingtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom.

Lipoprotein(a) muss bei allen Patienten, die frühe oder rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse erlitten hatten oder eine ungünstige Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen, unbedingt gemessen werden. Zurzeit ist nur die Lipoproteinapherese zur Therapie zugelassen.

Künftig könnten Synthese-Hemmer von Apolipoprotein(a) wie Pelacarsen oder siRNA-Präparate neue Optionen für die Verminderung des atherogenen Risikos bieten.

In den letzten Jahren war es gelungen, in der Lipidologie mit bahnbrechenden Erfindungen echte Fortschritte in der Therapie und damit der Risikominde- rung von Patienten mit Fettstoffwech- selstörungen zu erreichen. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte:

Prof. Ulrich Julius: Honorare von Amgen, Fresenius Medical Care, Novartis, Sanofi
Dr. Sabine Fischer: Honorare von Daiichi Sankyo Europe GmbH

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius
Lipidologie und Zentrum für Lipoproteinapherese,
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: ulrich.julius@ukdd.de

Anzeige



TAGUNGSZENTRUM SÄCHSISCHE LANDESÄRZTEKAMMER

Informationen für Veranstalter