

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Azol-Antimykotika

Holger Petri, Bad Wildungen*

Das hohe pharmakokinetische Interaktionspotenzial der Azol-Antimykotika Fluconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol erfordert bei einer Kombinationstherapie die Anwendung eines Interaktionsprogramms. Das Wissen über den Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym-abhängigen Metabolismus fördert das Verständnis für mögliche Interaktionen und deren klinische Relevanz. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der Substanzen zu den Cytochrom-P450-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2016;23:258–62.

Fluconazol

Fluconazol unterliegt minimalen metabolischen Reaktionen. Über 80% von oral eingenommenem Fluconazol werden unverändert renal ausgeschieden [1]. Als starker CYP2C9- und CYP2C19-Hemmer sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten [14, 20]. Zu den CYP2C9-Substraten gehören die nichtsteroidalen Antirheumatika Celecoxib, Ibuprofen und Naproxen, die Antidiabetika Glibenclamid und Glimperid, die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin sowie Fluvastatin und Phenytoin [13]. In der Fachinformation wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf dosisabhängige Nebenwirkungen empfohlen [5]. Unter einer Phenytoin-Therapie ist ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) obligat [10]. Bei den CYP2C19-Substraten sind unter anderem Interaktionen mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel und den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Citalopram/Escitalopram von klinischer Relevanz. Clopidogrel ist ein Prodrug. Fluconazol kann dessen Bioaktivierungsschritt mindern und folglich die Wirksamkeit verringern [6]. Das Risiko für eine Serotonin-Intoxikation ist bei Komedikation mit Citalopram erhöht [22]. Die CYP3A4-hemmende Potenz ist, verglichen mit anderen Azol-Antimyk-

kotika, geringer [37]. Die Anwendung von Fluconazol ist mit CYP3A4-Substraten, die QT_c-Zeit-verlängernde Eigenschaften besitzen wie Amiodaron und Erythromycin, kontraindiziert [5]. Fluconazol hat selbst ein hohes Potenzial, Torsade de pointes zu verursachen [35]. Die Kombination mit den beiden SSRI Citalopram und Escitalopram ist schon aus diesem Grund kontraindiziert [26].

Isavuconazol

Isavuconazol ist Substrat von CYP3A4. Ketoconazol erhöht die Exposition von Isavuconazol um 422%, Lopinavir/Ritonavir um das Doppelte [32, 36]. Mit Ausnahme von Ketoconazol dürfen andere starke CYP3A4-Inhibitoren ohne Dosisanpassung mit Isavuconazol kombiniert werden [4]. Der starke CYP3A4-Induktor Rifampicin senkt die Plasmaspiegel des Antimykotikums auf ein Zehntel [32]. Starke und mittelstarke CYP3A4-Induktoren (**Abb. 1**) sind unter Isavuconazol-Therapie kontraindiziert [4]. Es sollte beachtet werden, dass selbst nach deren Absetzen die induktiven Effekte noch bis zu zwei Wochen anhalten können (Deinduktionszeit) [28]. Schwache CYP3A4-Induktoren sollten gemieden werden, sofern der potenzielle Nutzen nicht die Risiken überwiegt [4]. Isavuconazol ist als mittelstarker CYP3A4-Hemmer

einzustufen [4]. In einer Phase-I-Studie erhöhte das Azol-Antimykotikum die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) des oral eingenommenen CYP3A4-Modellsubstrats Midazolam um das Doppelte [32].

Itraconazol

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Es werden sequenziell die drei Itraconazol-Metabolite Hydroxy-Itraconazol (OH-ITZ), Keto-Itraconazol (keto-ITZ) und N-Desalkyl-Itraconazol (ND-ITZ) gebildet. Diese Metaboliten tragen signifikant zur starken CYP3A4-Hemmung unter Itraconazol-Anwendung in vivo bei [11, 31]. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-Substraten, die die QT_c-Zeit verlängern können, ist kontraindiziert [7]. **Tabelle 2** enthält eine Auswahl an CYP3A4-Substraten, die zusammen mit potenten CYP3A4-Inhibitoren nicht oder nur

**Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2016;37:506–10.*

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggmann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.

Holger Petri, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de

Tab. 2. CYP3A4-Substrate (Beispiele)

CYP3A4-Substrate	
	
Antinfektiva	Atazanavir, Clarithromycin, Clindamycin, Cobicistat, Darunavir, Erythromycin, Lopinavir, Ritonavir
Antineoplastische Mittel	Axitinib, Bortezomib, Bosutinib, Cabazitaxel, Ceritinib, Crizotinib, Cyclophosphamid, Dabrafenib, Erlotinib, Idelalisib, Ifosfamid, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Olaparib, Pazopanib, Regorafenib, Temsirolimus, Vincristin, Vinorelbine
Blut-, Herz- und Kreislaufmittel	Amiodaron, Atorvastatin, Dronedaron, Eplerenon, Felodipin, Ivabradin, Lercanidipin, Nitrendipin, Ranolazin, Simvastatin, Ticagrelor, Verapamil
Immun-suppressiva	Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
Urologika	Avanafil, Alfuzosin, Darifenacin, Dutasterid, Finasterid, Sildenafil, Solifenacin, Tadalafil, Vardenafil
ZNS-Mittel	Carbamazepin, Donepezil, Eletriptan, Fentanyl, Galantamin, Midazolam oral, Oxycodon, Quetiapin
Weitere	Colchicin, Dexamethason, Domperidon, Ergotamin, Etoricoxib, Tolvaptan

Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm (Stand 10/2016)

mit Vorsicht anwendbar sind. Selbst bei Inhalation von Budesonid wird dessen Abbau durch Itraconazol so stark gehemmt, dass trotz lokaler Anwendung mit systemischen Glucocorticoid-Wirkungen zu rechnen ist [27].

Die Plasmaspiegel von Itraconazol werden durch CYP3A4-Induktoren erniedrigt. Bei gesunden Probanden sanken die Itraconazol-AUC-Werte unter Phenytoin- und Rifampicin-Therapie um etwa 90% [2, 12]. Somit sollte Itraconazol nicht früher als zwei Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen angewendet werden. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit diesen Wirkstoffen kann zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit zum Therapieversagen führen [7].

Posaconazol

Posaconazol wird in nur geringem Umfang über CYP-Enzyme metabolisiert. Das Potenzial für CYP-bedingte Veränderungen der Plasmaspiegel ist gering [15]. Posaconazol unterliegt primär Phase-II-Reaktionen, wobei der Hauptmetabolit über die Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 gebildet wird [8]. Die

UGT-Induktion durch Efavirenz, Phenytoin und Rifabutin beschleunigt die Clearance von Posaconazol, die zu einer Abnahme der AUC auf die Hälfte führt [17–19].

Posaconazol ist ein starker Inhibitor von CYP3A4 [16].

Voriconazol

Voriconazol wird primär über das polymorphe Enzym CYP2C19 und nachgeordnet über CYP2C9 und CYP3A4 abgebaut. Personen mit nicht oder eingeschränkt funktionsfähigen CYP2C19-Enzymen (poor und intermediate metabolizer, PM und IM) haben gegenüber normalen Verstoffwechslern (extensive metabolizer, EM) drei- (PM-Status) bzw. zweifach (IM-Status) erhöhte AUC-Werte [21, 24]. Personen mit gesteigerter Enzymaktivität (ultrarapid metabolizer, UM) zeigen eine erhöhte Voriconazol-Clearance und es drohen subtherapeutische Wirkstoffspiegel [9, 25, 33]. Der CYP2C19-Genotyp ist auch von Relevanz für potenzielle Interaktionen. Die Pharmakokinetik des CYP2C19-Modellsubstrats S-Mephenytoin blieb unverändert bei Probanden mit einem PM-Status, die über einen Zeitraum von 14 Ta-

gen den CYP2C19-Induktor Johanniskraut (Abb. 1) einnahmen [34]. Daher gewinnt die Interaktion mit CYP3A4-Modulatoren bei Patienten mit dem PM-Phänotyp an Bedeutung, weil ein größerer Anteil von Voriconazol über diesen Nebenweg abgebaut wird. Beispielsweise sinkt die Clearance durch die CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ritonavir bei CYP2C19-Poor-metabolizern stärker als bei extensive-metabolizern [23, 30]. Die Interaktionstabelle enthält Angaben zur Häufigkeit von CYP2C19-Polymorphismen, auch in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft.

Voriconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor [29].

Fazit

Azol-Antimykotika bergen ein hohes pharmakokinetisches Interaktionspotenzial. Die Überprüfung der klinischen Relevanz von Wechselwirkungen mithilfe einer Interaktionsdatenbank ist obligat. Bei oberflächlichen Mykosen ist Terbinafin eine Alternative. Terbinafin hemmt als CYP2D6-Inhibitor den Metabolismus von CYP2D6-Substraten wie Metoprolol, Fluoxetin, Tamoxifen u. a. [3]. Bei systemischen Mykosen kommen Echinocandine infrage, die jedoch für eine orale Einnahme nicht zur Verfügung stehen.

Literatur

1. Brammer KW, Coakley AJ, Jezequed SG, et al. The disposition and metabolism of [¹⁴C] fluconazole in humans. *Drug Metab Dispos* 1991;19:764–7.
2. Ducharme MP, Slaughter RL, Warbasse LH, et al. Itraconazole and hydroxyitraconazole serum concentrations are reduced more than tenfold by phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:617–24.
3. Dürrbeck A, Nenoff P. Terbinafin-relevante Arzneimittelinteraktionen und deren Management. *Hautarzt* 2016;67:718–23.
4. Fachinformation Cresemba. Stand: Oktober 2015.
5. Fachinformation Diflucan®. Stand: Juli 2015.
6. Fachinformation Plavix®. Stand: September 2015.
7. Fachinformation Sempera®. Stand: Dezember 2014.
8. Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucu-

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Azol-Antimykotika

Substanz (Beispiel für Handels- präparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ^I	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen/Pharmakogenetik ^{II}
Fluconazol (Diflucan)	Starker Inhibitor von CYP2C9 Starker Inhibitor von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	Nicht relevant		Hohes Potenzial für Torsade-de-pointes(TdP)-Arrhythmien
Isavuconazol (Cresemba)	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		
Itraconazol (Sempera)	Substrat von CYP3A4 Starker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		
Posaconazol (Noxafil)	Starker Inhibitor von CYP3A4	Nicht relevant		Substrat von Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4
Voriconazol (Vfend)	Substrat von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP2B6 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C9 Starker Inhibitor von CYP3A4	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren		Etwas 2 – 5% der Mitteleuropäer sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer, PM), bei Asiaten sind es 10 – 25%. Etwas 20% der Mitteleuropäer sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19* 17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer (Ultrarapid metabolizer, UM)

Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms zu empfehlen.

Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen. Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.

Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt^{III}. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.

Quellen: I: medIQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauege (Stand 10/2016); II: Benkert O, et al. Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

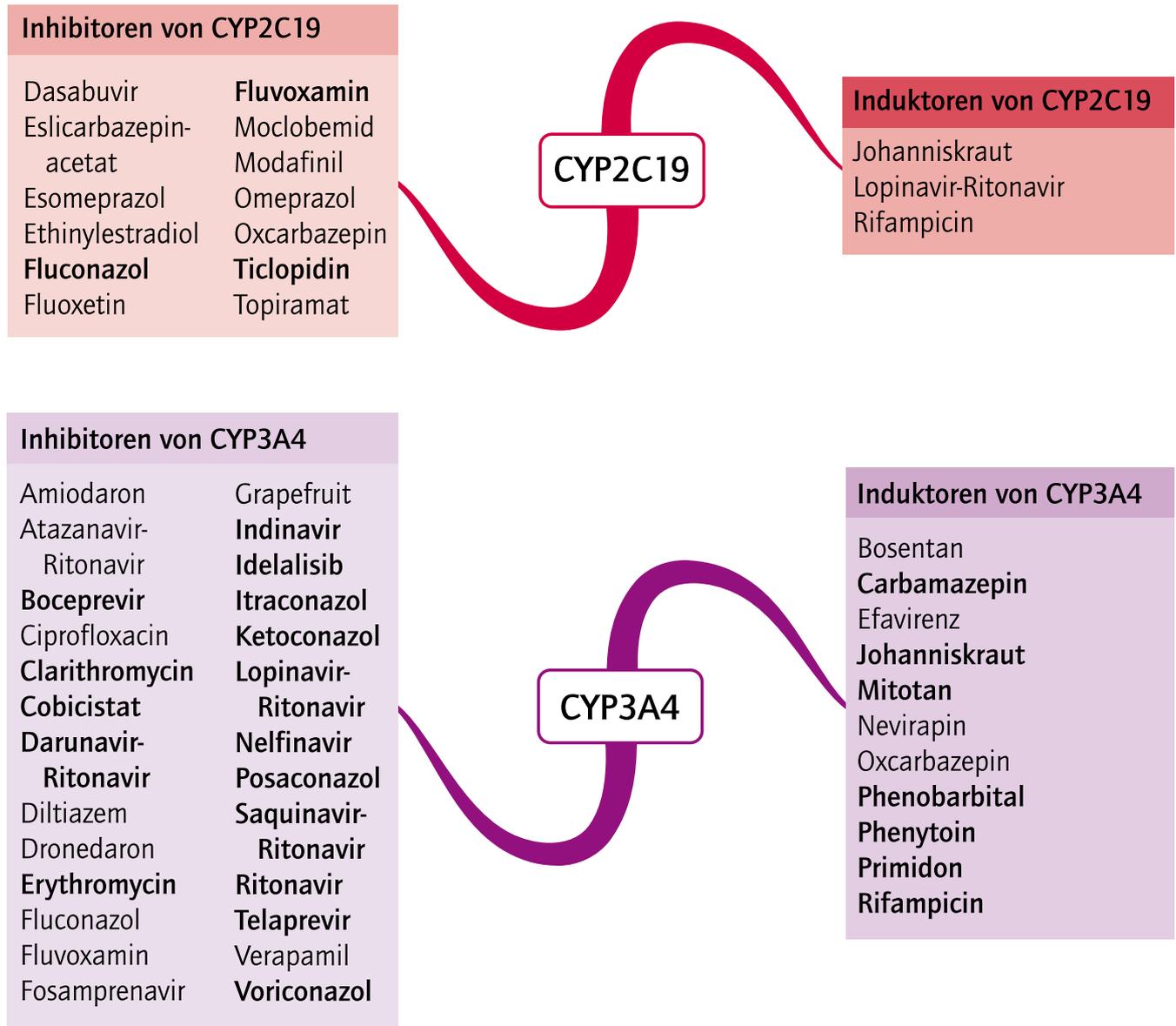


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 2C19 und 3A4 (Stand: 10/2016) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

ronidation of posaconazole (Noxafil). Drug Metab Dispos 2004;32:267–71.

9. Hicks JK, Crews KR, Flynn Pet al. Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes. Pharmacogenomics 2014;15:1065–78.
10. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 2012;19:91–122.
11. Isoherranen N, Kunze KL, Allen KE, et al. Role of itraconazole metabolites in CYP3A4 inhibition. Drug Metab Dispos 2004;10:1121–31.
12. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:155–8.
13. Kämmerer W. Porträt eines Enzyms – CYP2C9. Arzneimitteltherapie 2012;30:123–5.
14. Kang BC, Yang CQ, Cho HK, et al. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. Biopharm Drug Dispos 2002;23:77–81.
15. Krieter P, Flannery B, Musick T, et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemoter 2004;48:3543–51.
16. Krishna G, Ma L, Prasad P, et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of simvastatin and midazolam in healthy volunteers. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:1–10.
17. Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of atazanavir alone and with ritonavir or with efavirenz in healthy adult volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:437–44.
18. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. Curr Med Res Opin 2007;23:545–52.
19. Krishna G, Sansone-Parsons A, Kantesaria B. Drug interaction assessment following concomitant administration of posaconazole and phenytoin in healthy men. Curr Med Res Opin 2007;23:1415–22.
20. Kumar V, Brundage RC, Oetting WS, et al. Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans. Drug Metab Dispos 2008;36:1242–8.
21. Lee S, Kim BH, Nam WS. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multip-

- le doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2012;52:195–203.
22. Levin TT, Cortes-Ladino A, Weiss M, et al. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:372–7.
 23. Mikus G, Schöwel V, Drzewinska M, et al. Potent cytochrome P4502C19 genotype related interaction between voriconazole and the cytochrome P4503A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126–35.
 24. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics* 2011;12:861–72.
 25. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201–11.
 26. Petri H. Das Interaktionspotenzial der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. *Krankenhaushygiene* 2013;34:85–7.
 27. Raaska K, Niemi M, Neuvonen M. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:362–9.
 28. Reitman ML, Chu X, Cai X, et al. Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:234–42.
 29. Saabri TI, Laine K, Leino K, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:362–70.
 30. Shi HY, Yan j, Zhu WH, et al. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1131–6.
 31. Templeton I, Peng CC, Thummel KE. Accurate prediction of dose-dependent CYP3A4 inhibition by itraconazole and its metabolites from in vitro inhibition data. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:499–505.
 32. Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic evaluation of CYP3A4-mediated drug-drug interactions of isavuconazole with rifampin, ketoconazole, midazolam, and ethinyl estradiol/norethindrone in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dec* 2016 Jun 8. doi: 10.1002/cpdd.285.
 33. Wang G, Lei HP, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:281–5.
 34. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM, et al. The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol* 2004;44:577–81.
 35. Woosley RL and Romero KA. <https://www.crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck> (letzter Zugriff am 14 Sep 2016).
 36. Yamazaki T, Desai A, Han D, et al. Pharmacokinetic interaction between isavuconazole and a fixed-dose combination of lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016 Jun 8. doi: 10.1002/cpdd.282.
 37. Yang J, Atkins WM, Isoherranen N, et al. Evidence of CYP3A allosterism in vivo: analysis of interaction between fluconazole and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:442–9.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i. OB
 Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
 Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
 Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
 Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer, und Dr. Tanja Sauße
 Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
 E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
 Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
 Reiderstraße 34, 42566 Solingen
 Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
 Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1.10.2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 130,- zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80; Ausland € 42,-), Einzelheft € 26,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
 Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
 Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart