

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen – kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial der Antikonvulsiva (Antiepileptika)

Holger Petri, Bad Wildungen*

Die Auswahl der Medikamente in der Behandlung von Epilepsien ist abhängig von der Wirksamkeit und den spezifischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen unter besonderer Berücksichtigung patientenabhängiger Faktoren. Klassische Substanzen haben ein höheres pharmakakinetisches Interaktionspotenzial als moderne Wirkstoffe. Diese sind aber auch nicht völlig frei von Interaktionsproblemen. In diesem Beitrag wird das Verhalten häufig eingesetzter klassischer (Tab. 1) und moderner (Tab. 2) Antikonvulsiva zu den Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzymen dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2015;22:65–9.

Klassische Antikonvulsiva

Bis 1993 waren nur wenige Wirkstoffe in der Behandlung von Epilepsien verfügbar, von denen *Carbamazepin*, *Phenobarbital*, *Phenytoin* und *Valproinsäure* zurzeit immer noch häufig eingesetzt werden (Gruppe I, nach [4]). Carbamazepin, Phenobarbital (Metabolit von Primidon) und Phenytoin sind starke Induktoren des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyms 3A4. CYP3A4 metabolisiert 40% aller den Phase-I-Metabolismus durchlaufenden Arzneistoffe [2]. Zu den Substraten von CYP3A4 gehören unter anderem zahlreiche Arzneimittel aus den Wirkstoffgruppen antineoplastische Mittel, Antiinfektiva, Blut-, Herz- und Kreislaufmittel, Immunsuppressiva, Urologika und ZNS-Mittel [2]. CYP3A4-Induktoren erhöhen die hepatische Clearance dieser Substrate („Victim Drugs“). Es droht ein Therapieversagen wegen erniedrigter AUC-Werte (AUC = Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve), wenn CYP3A4 das Hauptenzym des Abbaus ist. Die Arzneitherapie ist das wichtigste Verfahren in der Epilepsiebehandlung. Etwa 60% aller Patienten müssen lebenslang ein antikonvulsives Medikament einnehmen [4]. Bei der Verordnung potenter CYP3A4-indu-

zierender Substanzen besteht somit das Problem, dass Arzneimittel, die „Victim Drugs“ sind, in hohen Dosen verabreicht werden müssen, um wirksam zu werden.

Zudem ist zu bedenken, dass auch der Metabolismus von endogenen Substraten durch die Induktoren beeinträchtigt werden kann. *Vitamin D* wird schneller zu inaktiven Metaboliten abgebaut [12]. In der weiteren Folge steigen die Parathormonspiegel mit dem Risiko eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Klinisch macht sich dieser durch einen gestörten Knochenstoffwechsel mit Neigung zu Spontanfrakturen und Knochenschmerzen bemerkbar. Auch der mögliche Einfluss der Induktoren auf die Biosynthese und den Metabolismus von körpereigenen Steroidhormonen und Cholesterol sollte bei Langzeitanwendung beachtet werden. Verschiedene Untersuchungen deuten auf eine erhöhte Inzidenz sexueller Funktionsstörungen und Hyperlipidämie hin [12]. Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin induzieren neben CYP3A4 weitere CYP-Isoenzyme (Tab. 1). Hieraus können sich zusätzlich klinisch relevante Wechselwirkungen ergeben.

Die Induktoren sind selbst Substrate der CYP-Enzyme. Carbamazepin wird primär über CYP3A4 (Autoin-

duktion), Phenobarbital über CYP2C19 und Phenytoin über CYP2C9 abgebaut (Tab. 1). Durch Komedikation mit Induktoren (Abb. 1) dieser Isoenzyme sinken die Plasmaspiegel der Antikonvulsiva und es kann zu erneuten Anfällen kommen.

Phenytoin-Intoxikationen sind beschrieben bei gleichzeitiger Anwendung mit potenten CYP2C9-Hemmern [11]. Phenytoin, das zu den wirksamsten Medikamenten zur Durchbrechung eines Status epilepticus gehört, kann schwere Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) auslösen. Mutationen im *CYP2C9*-Gen sind eine mögliche Ursache dieser vermutlich dosisabhängigen Nebenwirkung. Patienten, die Träger des Allels *CYP2C9**3 sind und somit eine verminderte Enzymaktivität haben (Poor Metabolizer; PM), sind unter norma-

* Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2015;36:29–33.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggemann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, Dr. Herbert Hansal, Bad Wildungen, 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. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der klassischen Antikonvulsiva (Antiepileptika)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450-Modulatoren	Interaktionsrisiko	Bemerkungen	Pharmakogenetik ^{II}
Carbamazepin (Tegretal)	Substrat von CYP3A4 Starker Induktor von CYP2B6 und CYP3A4 Mittelstarker Induktor von CYP1A2 und CYP2C9	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		UGT-Modulator Koanalgetikum Medikament zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen	CYP2C9: Etwa 1–3% der Mittel-europäer besitzen eine Mutation mit verminderter Enzymaktivität. Wesentlich häufiger sind mit etwa 35% intermediäre Metabolisierer. CYP2C19: Etwa 2–5% der Mittel-europäer und Afroamerikaner sind langsame Metabolisierer (Poor metabolizer; PM), bei Asiaten sind es 12–23%. Etwa 20% der Mittel-europäer und Afroamerikaner sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer (Ultra-rapid metabolizer; UM).
Phenobarbital (Luminal)	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP2C19 Starker Induktor von CYP3A4 Mittelstarker Induktor von CYP2B6 und CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren		UGT-Modulator Metabolit von Primidon	
Phenytoin (Phenydan)	Substrat von CYP2C9 Substrat von CYP2C19 Starker Induktor von CYP2B6 und CYP3A4 Mittelstarker Induktor von CYP1A2	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren		Einsetzbar zur Behandlung der Trigeminusneuralgie	
Valproinsäure (Ergenyl)	Mittelstarker Inhibitor von CYP2C9	Nicht relevant		Substrat von UGT und UGT-Modulator Cave: Erhöhtes Risiko zur Teratogenität und neuronaler Entwicklungsstörungen. Die gleichzeitige Anwendung mit Carbamazepin wird nicht empfohlen. Medikament zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen	



Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!

CHECK

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

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^{II}. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt. UGT: Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferasen.

Quellen: I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 12/2014); II: Benkert O, et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013; III: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

Tab. 2. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der modernen Antikonvulsiva (Antiepileptika)

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen
Gabapentin, Pregabalin (Neurontin, Lyrica)	Nicht bekannt	Nicht bekannt		Koanalgetikum Pregabalin zusätzlich bei generalisierten Angststörungen einsetzbar
Lacosamid (Vimpat)	Nicht relevant	Nicht relevant		
Lamotrigin (Lamictal)	Nicht bekannt	Nicht bekannt		UGT-Substrat: Interaktionsrisiko mit UGT-Modulatoren Medikament zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen
Levetiracetam (Keppra)	Nicht bekannt	Nicht bekannt		
Oxcarbazepin (Trileptal)	Mittelstarker Induktor von CYP3A4	Nicht bekannt		In höheren Dosen mittelstarker Inhibitor von CYP2C19 (> 1200 mg/Tag) Substrat von UGT; Modulator von UGT
Topiramaten (Topamax)	Mittelstarker Inhibitor von CYP2C19	Nicht bekannt		In höheren Dosen mittelstarker Induktor von CYP3A4 (> 200 mg/Tag) Migräne-Prophylaxe
Zonisamid (Zonegran)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Induktoren		Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren gemäß Herstellerangaben nicht von klinischer Relevanz

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier nur moderne Antikonvulsiva der Gruppe I zur Anfallskontrolle der Leitlinie "Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (September 2012) aufgeführt.



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 vermittelt¹. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt. UGT: Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferasen.

Quellen:

I: mediQ-Interaktionsprogramm, Haupt- und relevante Abbauewege (Stand 12/2014); II: Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage, Wil: Infomed-Verlags AG, 2009.

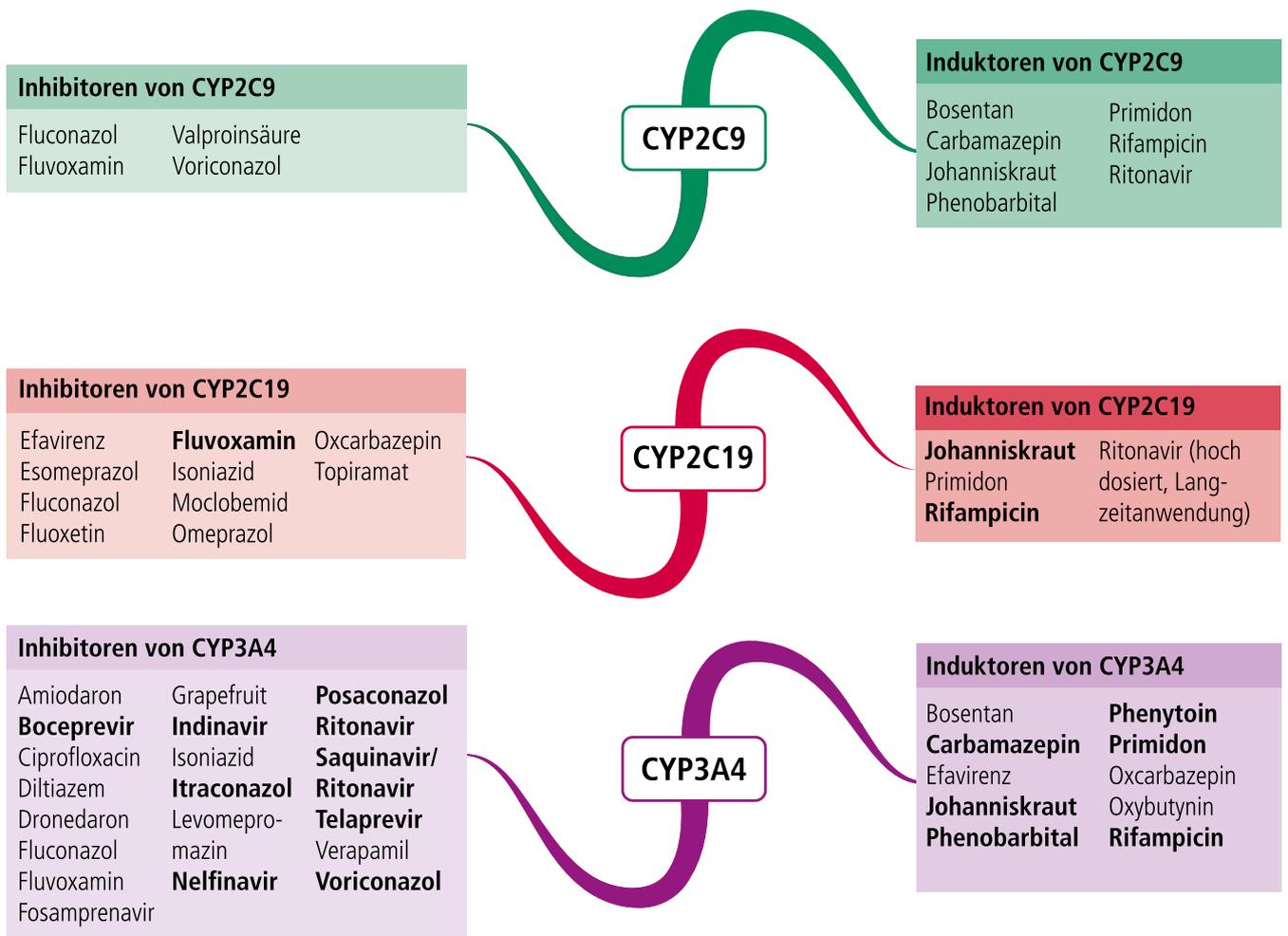


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 2C9, 2C19 und 3A4 (Stand: 12/2014) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

ler Phenytoin-Dosierung häufiger von schweren Hautreaktionen betroffen als Patienten mit normaler Enzymaktivität (Extensive Metabolizer; EM) [3]. Unter Phenytoin-Therapie wird ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) dringend empfohlen [9]. Valproinsäure hat ein geringeres pharmakokinetisches Interaktionspotenzial. Klinisch relevante Interaktionen sind mit Substraten von CYP2C9 (nichtsteroidale Antirheumatika, Sulfonylharnstoffe und Vitamin-K-Antagonisten) möglich, da Valproinsäure ein potenter Inhibitor von CYP2C9 ist [10].

Moderne Antikonvulsiva

In Gruppe I der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie finden sich neben den vier besprochenen klassischen Substanzen acht moderne Antikonvulsiva (Tab. 2). Von diesen treten

Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Pregabalin nicht oder nicht klinisch relevant in Wechselwirkung mit den CYP-Isoenzymen. Oxcarbazepin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit (Monohydroxyderivat, MDH) haben wie Topiramat (>200 mg Tagesdosis) induktive Effekte auf CYP3A4, die im Vergleich zu klassischen Substanzen aber schwächer ausgeprägt sind. Dennoch kann sich die hepatische Clearance des CYP3A4-Substrats Ethinylestradiol in einem Ausmaß erhöhen, dass die kontrazeptive Wirkung nicht sicher gewährleistet ist [1, 7]. Topiramat und Oxcarbazepin (>1200 mg Tagesdosis) sind CYP2C19-Hemmer [6, 7]. Das Antidepressivum Citalopram wird enantioselektiv über CYP2C19 abgebaut mit Bevorzugung des Abbaus von S-Citalopram. Durch potente CYP2C19-In-

hibitoren geht diese Stereoselektivität verloren. Die Plasmaspiegel von S-Citalopram steigen, die von R-Citalopram nicht [13]. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen. Zonisamid wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollen die Patienten gemäß Fachinformation engmaschig überwacht werden und die Dosierungen nach Bedarf angepasst werden. CYP3A4-Inhibitoren hatten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Zonisamid [8].

Antikonvulsive Kombinations-therapie (Rational Polytherapy)

Wechselwirkungen der antikonvulsiven Kombinationspartner sind nicht nur bei Phase-I-Reaktionen der Biotransformation möglich, sondern können auch bei

Phase-II-Reaktionen auftreten. Prominentes Beispiel ist die *Interaktion von Lamotrigin mit Valproinsäure*. Lamotrigin wird über die UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGT) 1A4 und in geringerem Maß UGT2B7 zu Glucuroniden verstoffwechselt. Valproinsäure hemmt den UGT2B7-abhängigen Abbauweg, sodass ein vorsichtiges Aufdosieren von Lamotrigin notwendig wird. Bei einer Zusatztherapie ohne Valproinsäure mit UGT-Induktoren wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sind die empfohlenen Tagesdosen von Lamotrigin zur Initial- und Erhaltungstherapie höher [5].

Insbesondere bei Verordnung klassischer Antiepileptika sind die möglichen Interaktionen zahlreich und nur schwer antizipierbar. Ein TDM zur Dosisanpas-

sung und Verlaufskontrolle erhöht die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bei Therapieversagern und verringert das Risiko für Unverträglichkeit oder Vergiftung [9].

Literatur

1. Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:763–80.
2. Böhm R, Reinecke K, Haen E, Cascorbi I, et al. Interaktionen mit CYP3A4. *Dtsch Apo Ztg* 2012;40:58–67.
3. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525–34.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, Stand September 2012.
5. Fachinformation Lamictal®. Stand: August 2014.
6. Fachinformation Topamax®. Stand: Juni 2013.

7. Fachinformation Trileptal®. Stand: Mai 2013.
8. Fachinformation Zonegran®. Stand: Oktober 2013.
9. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:91–122.
10. Kämmerer W. Portrait eines Enzyms – CYP2C9. *Arzneimitteltherapie* 2012;30:123–5.
11. Mamiya K, Kojima K, Yukawa E, Higuchi S, et al. Phenytoin intoxication induced by flvoxamine. *Ther Drug Monit* 2001;23:75–7.
12. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009;50(Suppl 8):42–50.
13. Rocha A, Coelho EB, Sampaio SA, Lanchote VL. Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-S-citalopram in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:43–51.

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-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Solvejg Langer, Dr. Tanja Saubele, Rika Rausch und Dr. Stefan Fischer

Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
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. 22 vom 1.10.2014

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 € 122,- zzgl. Versandkosten (Inland € 23,20; Ausland € 39,-), Einzelheft € 25,- (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.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2014

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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