

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber:

G. Laux

H. J. Möller

W. E. Müller

H. Reichmann

J. Fritze

A. Reif

Eine neue Therapieoption zur intrajejunalen Levodopa-Gabe

Wolfgang H. Jost, Wolfach

Sonderdruck aus Psychopharmakotherapie 2019;26:16–23

Eine neue Therapieoption zur intrajejunalen Levodopa-Gabe

Wolfgang H. Jost, Wolfach

Beim Parkinson-Syndrom lässt sich im fortgeschrittenen Stadium durch die orale Medikation oft kein ausreichender Therapieerfolg mehr erzielen. Zu diesem Zeitpunkt werden die nicht-oralen, geräteunterstützten Therapien wie Apomorphin-Pumpe, intrajejunale Levodopa-Pumpe und die tiefe Hirnstimulation diskutiert. Bisher bot ein Hersteller ein Levodopa/Carbidopa-Gel an, welches mittels einer Pumpe über ein Gastrostoma in das Jejunum infundiert wurde. Seit Juni 2019 (Schweden) beziehungsweise Februar 2021 (Österreich und Deutschland) ist ein weiteres Präparat auf dem Markt, das zusätzlich Entacapone beinhaltet, wodurch Levodopa eingespart werden kann. Pumpe und Patrone sind deutlich kleiner als bei der bisherigen Anwendung, was die Akzeptanz der Therapie verbessern dürfte. Auf die unerwünschten Wirkungen des Entacapone ist zu achten.

Schlüsselwörter: fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom, geräteunterstützte Therapien, Levodopa, LECIG

Psychopharmakotherapie 2021;28:111–4.



A new therapeutic option for intrajejunal levodopa administration

In Parkinson's disease, oral medication can often no longer achieve sufficient therapeutic success in an advanced stage. At this point, non-oral, device-aided therapies such as the apomorphine pump, the intrajejunal L-dopa pump, and deep brain stimulation are discussed. So far, one manufacturer offers a L-Dopa/Carbidopa gel, which is infused into the jejunum by means of a pump via a gastrostoma. A new preparation is on the market since June 2019 (Sweden) resp. February 2021 (Austria and Germany), also containing entacapone, which allows to reduce levodopa. The pump and cartridge are significantly smaller than in the previous application, which should improve the acceptance of the therapy. The unwanted effects of entacapone have to be considered.

Key words: advanced Parkinson's disease, device-aided therapies, Levodopa, LECIG

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom besteht ein Dopamin-Mangel, der seit den 60er-Jahren gut zu substituieren ist, wodurch die Erkrankung erfolgreich behandelt werden kann [5]. Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht

passiert, wird Levodopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) gegeben. Durch Einführung der Decarboxylasehemmer ließ sich die Bioverfügbarkeit um etwa das Zehnfache steigern, weshalb Levodopa nur noch mit den Decarboxylasehemmern (DCH) Benserazid oder Carbidopa im Verhältnis 4:1 gegeben wird [5]. Levodopa wird peripher außerdem auch über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) abgebaut, weshalb sich die zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers in der Levodopa-Therapie bewährt hat [5].

Levodopa ist unbestritten die wirksamste symptomatische Therapie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom, die jeder Patient im Laufe der Erkrankung erhält. Da die Halbwertszeit von Levodopa/DCH bei etwa 90 Minuten liegt und die zentrale Speicherfähigkeit im Lauf der Erkrankung abnimmt, muss Levodopa in immer kürzeren Intervallen gegeben werden. Wenn sich durch die orale Medikation keine ausreichend gleichmäßige Wirkung mehr erzielen lässt, ist die intrajejunale Applikation von Levodopa mittels Pumpe zu erwägen (Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel, LCIG) [1]. Alternativ kommen die Apomorphin-Pumpe und die tiefe Hirnstimulation in Betracht [5].

Bei dem handelsüblichen LCIG (Duodopa®) handelt es sich um ein Gel aus Levodopa und Carbidopa (20 mg/5 mg/ml), das sich in einer Kassette (100 ml) befindet und mittels einer Pumpe über ein Gastrostoma ins Jejunum eingebracht wird [13]. Diese Therapie hat sich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium mittlerweile etabliert [10], ist jedoch invasiv und teuer [14]. Die Levodopa-Dosen sind bei der Pumpe meist deutlich höher als bei oraler Gabe [5, 13].

Die Datenlage der intrajejunalen Levodopa-Gabe (LCIG) hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, einerseits durch Langzeiterfahrungen, andererseits durch eine kontrollierte Studie [3, 7]. In der aktuellen Bewertung durch die Movement Disorder Society (MDS) wird LCIG zur Therapie motorischer Spätkomplikationen empfohlen [4].

Diese Therapie ist jedoch mit gastrointestinalen und lokalen Komplikationen belastet sowie mit zwar seltenen, aber möglichen axonalen Neuropathien und einem Guillain-Barré-like-Syndrom [6, 13].

Prof. Dr. Wolfgang Jost, Parkinson-Klinik Ortenau, Kreuzbergstraße 12–16, 77 709 Wolfach, E-Mail: w.jost@parkinson-klinik.de

Lecigon®

Die intrajejunale Applikation von Levodopa/Carbidopa ist in der Therapie des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms etabliert [13]. Das neue Präparat Lecigon® wurde zur „Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben“ im Dezember 2020 zugelassen. Die Indikationen sowie das sonstige Prozedere für eine LECIG-Pumpe entsprechen denen der LCIG-Pumpe.

Die neue Formulierung unterscheidet sich von der am Markt befindlichen durch die Zugabe von Entacapon zu Levodopa/Carbidopa. Eine Patrone Lecigon® enthält 47 ml Gel zur intestinalen Anwendung, diese 47 ml wiederum enthalten 940 mg Levodopa, 235 mg Carbidopa-Monohydrat und 940 mg Entacapon. Pro ml entspricht dies 20 mg Levodopa, 5 mg Carbidopa und 20 mg Entacapon. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 100 ml (dies entspricht 2000 mg Levodopa, 500 mg Carbidopa-Monohydrat und 2000 mg Entacapon) [2]. Lecigon darf nur mit der Pumpe CRONO LECIG (CE 0476) verwendet werden (Abb. 1). Diese Pumpe ist gegenüber der bisher am Markt eingesetzten Pumpe deutlich leichter und kleiner (Tab. 1). Die Pumpe wiegt 139 g, die volle Patrone 88 g, komplett beträgt das Gewicht 227 g.

Vorsichtsmaßnahme: Patienten, die unter Entacapon oder Tolcapon Diarrhöen entwickelt haben, sollten nicht mit LECIG behandelt werden. Falls der Patient noch kein Entacapon oder Tolcapon erhalten hatte, sollte über das mögliche Auftreten von Diarrhöen aufgeklärt werden.



Abb. 1. CRONO®-LECIG®-Pumpe (mit freundlicher Genehmigung von Stadapharm)

Tab. 1. Vergleich der Pumpen und Patronen zur Gabe von LCIG und LECIG

	LCIG-Pumpe	LECIG-Pumpe
Größe (Länge x Breite)	197 × 100 mm	152 × 55 mm
Gewicht mit Patrone	500 g	230 g
Patronengröße	100 ml	50 ml
Flussrate	0–20 ml/h	0–20 ml/h
Genauigkeit	± 10 %	± 3 %
Batterien und Laufzeit	6,25 × 100 ml (ca. 1 Woche); 2 AA-Batterien	90 × 50 ml (ca. 3 Monate); eine 3V-Batterie

LCIG: Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel; LECIG: Levodopa-Entacapon-Carbidopa-Intestinalgel

Studienlage

In einer randomisierten, offenen, 2-tägigen Cross-over-Studie erhielten elf Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung eine 14-stündige Infusion mit Lecigon® oder Standard-Levodopa-Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung (LCIG) [11]. Angewendet wurden LECIG-Dosen, die 80 % (n=5) oder 90 % (n=6) der üblichen LCIG-Morgendosis, 80 % der LCIG-Erhaltungsdosis und 80 % der Zusatzdosen entsprachen. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa über eine 14-stündige Infusion war bei LECIG gut ein Drittel höher als bei LCIG [2, 11]. Somit konnte in der Studie gezeigt werden, dass mit einer reduzierten Levodopa-Dosis vergleichbar wirksame Steady-State-Plasmaspiegel von Levodopa erzielt werden können. Nach dieser Studie [11] resultiert im direkten Vergleich von LCIG versus LECIG eine Reduktion um 34 % der Levodopa-Dosis bei vergleichbarer klinischer Wirksamkeit, die mit der siebenstufigen Treatment-Response-Scale (TRS) beurteilt wurde.

Basierend auf den Daten der Cross-over-Studie von 2017 wurden weitere Analysen mithilfe eines pharmakokinetischen Modells durchgeführt [12]. Ziel der Analyse war es, herauszufinden, welches Dosierungsschema das Beste ist, da die in der Cross-over-Studie gewählten Anpassungen nicht zu einem optimalen Ergebnis geführt hatten. In die Dosierungsmodellierung wurden verschiedenste Faktoren einbezogen wie die Absorptionsrate, die relative Bioverfügbarkeit, das zentrale und periphere Verteilungsvolumen, die scheinbare und Inter-Kompartiment-Clearance sowie Körpergewicht und Nahrungsaufnahme. Aus der Analyse der 1000 Datensätze/Simulationen ergab sich als bestmögliche Umrechnung der LCIG-Dosis auf LECIG eine Morgendosis von 100 % und eine kontinuierliche Erhaltungsdosis von 65 % der LCIG-Dosis [12].

Zusätzlich wurde untersucht, welchen Einfluss genetische Enzymvariabilitäten der das Levodopa abbauende Enzyme haben, um herauszufinden, warum nicht alle Patienten den gleichen Anstieg der Levodopa-Plasmakonzentration hatten. Die untersuchten Polymorphismen von Catechol-O-Methyl-

Transferase (COMT) und Dopa-Decarboxylase (DDC) können theoretisch zu einer höheren (COMT) bzw. geringeren (DDC) Enzymaktivität führen. Die Auswertung ergab jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den genetischen Varianten der Patienten und der Pharmakokinetik. Die Autoren schließen daraus, dass der Enzymstatus keine Rolle bei der Einstellung auf LECIG spielt, zumal ohnehin jeder Patient individuell auftitriert wird [12].

Nach Zulassung von Lecigon® in Schweden führte die Arbeitsgruppe um Dag Nyholm eine Beobachtungsstudie durch, deren erste Ergebnisse beim virtuellen MDS-Kongress 2020 als Late-Breaking-Video-präsentation vorgestellt wurden [8]. 20 Patienten (davon 11 Frauen) mit einem mittleren Alter von 72 Jahren und einer medianen Erkrankungsdauer von 16 Jahren erhielten über eine mediane Beobachtungsdauer von 133 Tagen im Mittel 6,0 ml (\pm 120 mg) Levodopa als Morgendosis, eine Flussrate von 2,5 ml/Stunde (\pm 50 mg/Stunde) und bei Bedarf 1,0 ml (\pm 20 mg) als Extradosis. Die Hälfte der Patienten wurde direkt von LCIG auf LECIG umgestellt; bezogen auf die vorangegangene LCIG-Dosierung wurden hier 100 % der Morgendosis, 75 % der Erhaltungsdosis und durchschnittlich 92 % der Extradosis verabreicht. Fünf Patienten setzten LECIG wieder ab, drei wegen Diarrhö (wahrscheinlich Entacapon-induziert); zwei Patienten verstarben (1-mal Herzstillstand, 1-mal COVID-19). Den anderen Patienten ging es gut; die meisten waren glücklich über Größe und Gewicht der LECIG-Pumpe. Die Autoren schlussfolgern, dass sich LECIG bei mit LCIG vergleichbarer Wirksamkeit und einer zur oralen Levodopa/Carbidopa/Entacapon-Gabe vergleichbaren Sicherheit für eine Dauertherapie eignet [8].

Diese Beobachtungsstudie ist nun auch vollständig veröffentlicht worden [9]. Besonderen Fokus legt die Studie auf Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie und Benutzerfreundlichkeit der Pumpe. In der neuen Veröffentlichung liegen für die beobachteten 24 Patienten bereits Daten vor über eine mediane Beobachtungsdauer von 305 Tagen mit im Mittel

Kasten 1.
Dosierung bei Umstellung auf LECIG

Aus den vorliegenden Studien errechnen sich folgende Konversionsraten

- Von oraler Levodopa/Entacapon/Carbidopa-Dosis auf LECIG (Levodopa/Entacapon/Carbidopa 20/20/5 mg/ml): 150 mg Levodopa/DCH dreimal täglich $\hat{=}$ 50 mg/Stunde $\hat{=}$ 2,5 ml/Stunde
- Von oraler Levodopa/Decarboxylasehemmer-Dosis ohne COMT-Hemmer auf LECIG: Wie oben, jedoch Levodopa Dosis um ~35 % reduzieren.
- Von LCIG: morgendliche Bolusgabe belassen und die Flussrate um ~35 % reduzieren.

7,0 ml (\pm 140 mg) Levodopa als Morgendosis, einer Flussrate von 2,5 ml/Stunde und bei Bedarf 1,0 ml als Extradosis. Einige Patienten verwendeten variable Flussraten, zwei Patienten mit verschiedenen Flussraten über den Tag und vier Patienten mit verschiedenen Flussraten für die Nacht [9].

In einem Fragebogen haben 70 % der Patienten, die zuvor keine Pumpentherapie erhalten hatten (n = 10), eine Besserung der Symptome angegeben (Abb. 2).

Die Mehrheit der Patienten mit einer vorherigen LCIG-Therapie sieht eine Verbesserung in Bezug auf die Bedienerfreundlichkeit und das Wechseln der Patrone. Alle Patienten sehen eine deutliche Verbesserung in Bezug auf die Größe der Pumpe (Abb. 3).

Auch über den längeren Behandlungszeitraum war die Verträglichkeit insgesamt gut. Über den gesamten Zeitraum sind bei sieben Patienten Nebenwirkungen aufgetreten, die bei vier Patienten zum Therapieabbruch geführt haben (3-mal Diarrhö, 1-mal Halluzinationen). Es sind insgesamt drei Patienten

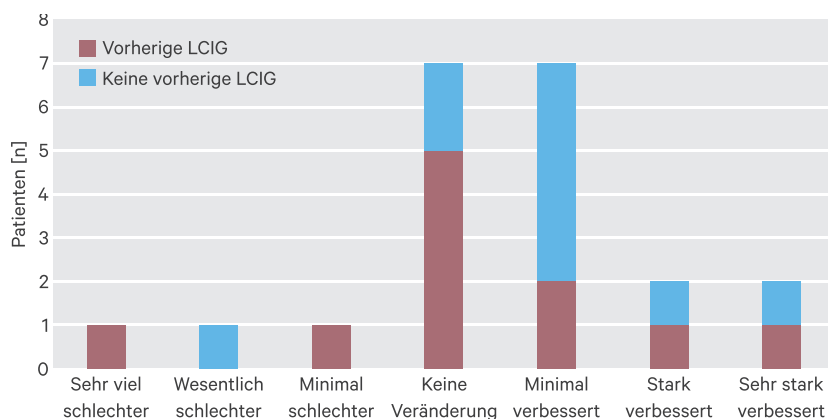


Abb. 2. Von Patienten empfundene Wirksamkeit von LECIG (Levodopa-Entacapon-Carbidopa-Intestinalgel) in Bezug auf die Parkinson-Symptome [n = 21]; LCIG: Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel

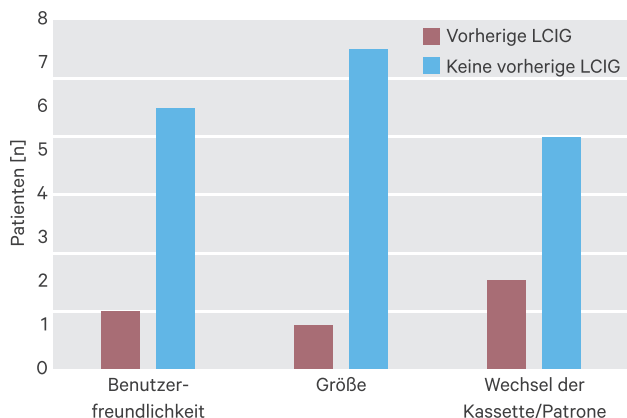


Abb. 3. Vergleich der Pumpenbedienerfreundlichkeit beim Wechsel von Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel (LCIG) zu Levodopa-Entacapone-Carbidopa-Intestinalgel (LECI) [n = 11]

verstorben (1-mal Covid-19, 1-mal Herzinfarkt, 1-mal nach Therapieabbruch).

Die Autoren schließen daraus, dass die Therapie über ein Jahr gut verträglich war und die Patienten generell mit der Größe der Pumpe zufrieden sind, wobei noch weitere technische Verbesserungen der Pumpe gewünscht wurden [9].

Empfehlungen für die klinische Praxis

Die intrajeunale Gabe von Levodopa ist eine sinnvolle Therapieoption beim fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom. Bisher gab es einen Anbieter, der ein Levodopa-Gel anbot, welches mittels einer Pumpe über eine Jet-PEG ins Jejunum abgegeben wurde. Daraus resultieren gleichmäßige Levodopa-Spiegel und auch eine gleichmäßigere Wirkung, die weniger von der intestinalen Motilität und der Nahrungsaufnahme abhängig ist. Seit Februar 2021 ist in Deutschland eine neue Formulierung mit einer differenten Pumpe verfügbar. Das Levodopa-Gel enthält zusätzlich Entacapone, wodurch die Levodopa-Dosis um etwa ein Viertel bis ein Drittel reduziert werden kann. Die Pumpe ist kleiner, leichter und leiser. Durch den Zusatz von Entacapone könnten Diarrhöen auftreten, worüber aufgeklärt werden muss.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor ist oder war als Berater und Referent für folgende Firmen tätig: Abbvie, Bial, Desitin, Stada, UCB, Zambon

Literatur

- Antonini A, Jost WH. Intrajeunale Levodopa- und Apomorphin-Infusion zur Therapie motorischer Komplikationen bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86:55–9.
- Fachinformation Lecigon. Stand Feb. 2021. https://www.stada.de/media/produkte/dokumente/fachinformationen/Lecigon_20_mg-ml__5_mg-ml__20_mg-ml_Gel_202102_ver%C3%B6ff20210317.pdf (Zugriff am 06.04.2021)
- Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015;30:500–9.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248–66.
- Jost WH. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. 11. Auflage. Bremen: Unimed-Verlag, 2020.
- Jost WH. Unwanted effects and interaction of intrajeunal levodopa/carbidopa administration. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:447–58.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajeunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141–9.
- Öthman M, Nyholm D. First experience of the levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in clinical practice. *MDS Virtual Congress 2020; LBA 2*. <https://www.movementdisorders.org/Congress-Branded/Congress-2020-Files/MDSVirtualCongressLateBreakingAbstracts1.pdf> (Zugriff am 06.04.2021).
- Öthman M, Widman E, Nygren I, et al. Initial experience of the levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in clinical practice. *J Pers Med* 2021;11:254–63.
- Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. Intrajeunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and non-motor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:205–7.
- Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord* 2017;32:283–6.
- Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Nature Sci Rep* 2020;10:18057.
- Südmeyer M, Ebersbach G, Holtmann M, et al. Praktische Anwendung der Levodopa-Pumpe. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84:404–10.
- Vijjaratnam N, Sue CM. Levodopa-carbidopa intestinal gel: 'dismantling the road blocks of a journey'. *Intern Med J* 2018;48:472–4.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Organ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
Organ des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e. V. (AMSP e. V.)
Organ der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Psychopharmako-Therapie (GESENT) e. V.

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen
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, Aternweg 65, 50259 Pulheim
Prof. Dr. Andreas Reif, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Heinrich-Hoffmann-Straße 10, 60528 Frankfurt/M.

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer,
Solvejg Langer, Dr. Tanja Sauße und Dr. Jasmine Naun
Assistenz: Gabriele Frey, Birthe Bode
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag und Sitz der Redaktion

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Benjamin Wessinger,
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. 28 vom 1.1.2021

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. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

© 2021 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0944-6877

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2020

Grafisches Konzept: Wessinger und Peng GmbH,
Stuttgart/Zürich
Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart