

Immunsuppressive Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

© 2008 Falk Foundation e.V.
Alle Rechte vorbehalten.

14. Auflage 2008

Immunsuppressive Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Verfasser:

PD Dr. med. K. Herrlinger
Prof. Dr. med. E. F. Stange
Innere Medizin I
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart

Inhalt

Einleitung	4
Wirkung der Immunsuppressiva	6
Behandlungsindikationen	
• Morbus Crohn	12
• Colitis ulcerosa	15
Nebenwirkungen	18

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sind durch eine überschießende Immunabwehr des Darms gekennzeichnet. Verschiedene Auslöser, z. B. bakterielle Infekte, können akute Entzündungsschübe hervorrufen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten verlaufen diese Erkrankungen schubartig. Krankheitsphasen, in denen die Entzündung ruht (sog. Remissionsphasen), werden unterbrochen von akuten Entzündungsschüben, die einer intensiveren Behandlung bedürfen. In der Regel können diese Schübe mit Hilfe von hoch dosierten Cortisongaben oder Aminosalicylaten durchbrochen werden.

Bei ungefähr jedem fünften Patienten kann jedoch selbst mit Hilfe von Cortison keine Remission erzielt werden. Diesen Krankheitsverlauf bezeichnet man als „**steroidrefraktär**“, d. h. nicht durch Cortison zu beeinflussen. Manche Schübe sind so schwerwiegend, dass sie stationär behandelt werden müssen.

Hat man mit Hilfe des Cortisons eine Remission („Ruhephase der Erkrankung“) erzielen können, muss wegen der möglichen Cortisonnebenwirkungen („Mondgesicht“, Osteoporose, Infektanfälligkeit) das nächste Ziel eine möglichst schnelle Absenkung der Cortisondosis sein. Bei dieser Absenkung kommt es jedoch bei etwa jedem dritten Patienten bei Unterschreiten einer bestimmten Dosis zu einem erneuten Schub. Diese Patienten bezeichnet man als „steroidabhängig“.

Beide Patientengruppen, die steroidrefraktären und die steroidabhängigen, werden als **chronisch aktiv** bezeichnet und umfassen etwa die Hälfte aller Patienten. Diese Patienten bedürfen einer Therapie mit **immunsuppressiven Medikamenten**, d. h. mit Medikamenten, die dauerhaft die körpereigene Immunabwehr vermindern.

Diese Broschüre soll über die Wirkung und Nebenwirkungen der verschiedenen immunsuppressiven Medikamente informieren, die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zum Einsatz kommen.

Wirkung der Immunsuppressiva

Eine wichtige Aufgabe des Darms ist es, die Barriere und Abwehrfunktion gegen Bakterien aufrechtzuerhalten. Dabei kommt der Schleimhaut, der so genannten Mucosa, als Kontaktschicht zu den Darmbakterien eine wichtige Rolle zu. Der Darm enthält außerdem eine Vielzahl von Abwehrzellen, die eine Invasion von Erregern verhindern. Wichtig ist jedoch auch, dass überschießende Entzündungsreaktionen verhindert werden, damit die Darmschleimhaut nicht beschädigt wird. Hierfür ist ein Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Faktoren notwendig. Um dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, stehen die Abwehrzellen im Darm über verschiedene Botenstoffe, zu denen unter anderen die Interleukine gehören, in Kontakt miteinander.

Normalerweise halten sich entzündungsfördernde und entzündungshemmende Botenstoffe die Waage (Abb. 1). Erreger werden am Eindringen gehindert, und gelegentlich auch beim gesunden Menschen vorkommende Magen-Darm-Infektionen werden rasch und effektiv bekämpft. In der Regel klingt die Entzündung schnell wieder ab, so dass die Darmschleimhaut keinen größeren Schaden nimmt.

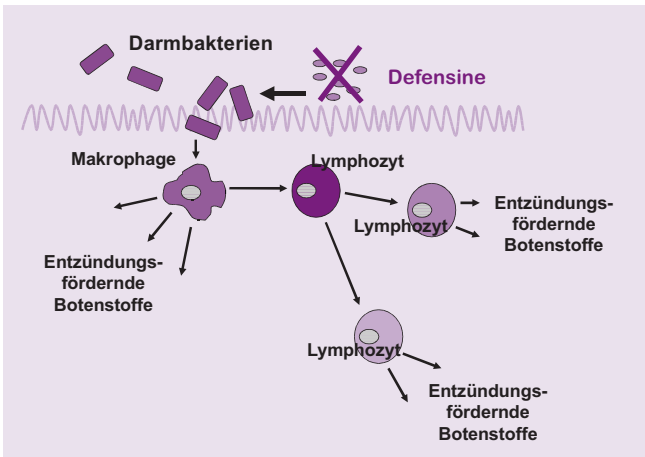


Abb. 1

Darmschleimhaut bei Morbus Crohn:

Durch eine fehlende Bildung von Defensinen (körpereigene Antibiotika) kommt es zur vermehrten Einwanderung von Darmbakterien. Das körpereigene Immunsystem wehrt sich durch die Aktivierung von Abwehrzellen (Makrophagen, Lymphozyten), die vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe produzieren und dadurch eine chronische Entzündung der Darmschleimhaut verursachen.

Dieses wichtige Gleichgewicht ist bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus bisher nicht vollständig geklärter Ursache gestört. Ursächlich scheint ein „Barriere-defekt“ der Schleimhaut zu sein, der zu einem vermehrten Kontakt und sogar zu einer vermehrten Einwanderung der Bakterien in die oberflächige Schleimhaut führt. Ursache dieses Defekts ist bei Morbus Crohn eine Störung der mucosalen Produktion so genannter Defensine (körpereigene Antibiotika). Auf die eindringenden Bakterien reagiert dann das Immunsystem. Daher überwiegen in der Darmschleimhaut von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmer-

Wirkung der Immunsuppressiva

krankungen entzündungsfördernde Botenstoffe. Schon der Kontakt zu den „normalen“ Darmbakterien kann eine überschießende und lang andauernde Abwehrreaktion hervorrufen, die dann zu den Krankheitsschüben bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führt. Die Schleimhaut ist voller Entzündungszellen, die dauerhafte Entzündungsreaktion führt zu schweren Schleimhautschäden, die zu den Symptomen wie Durchfall, Schmerzen und Blut im Stuhl führen.

Solange es nicht möglich ist, die Barrierefunktion voll wiederherzustellen, ist das Ziel der Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die Immunreaktion in der Darmschleimhaut einzudämmen und die Schleimhautschäden zu verhindern. Wie schon erwähnt, gelingt dies bei etwa der Hälfte der Patienten nur mit Einsatz so genannter immunsuppressiver Medikamente, die das Abwehrsystem im Darm dauerhaft unterdrücken.

Bei den immunsuppressiven Medikamenten unterscheidet man grundsätzlich zwischen den so genannten klassischen *immunsuppressiven* und den neuen *immunmodulatorischen* Medikamenten. Erstere greifen in den Stoffwechsel der Abwehrzellen ein und führen einerseits zu einer verminderten Bildung dieser Zellen und andererseits zu ihrer Funktionshemmung (Abb. 2). Zu den lange etablierten immunsuppressiven

Wirkungsweise von Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

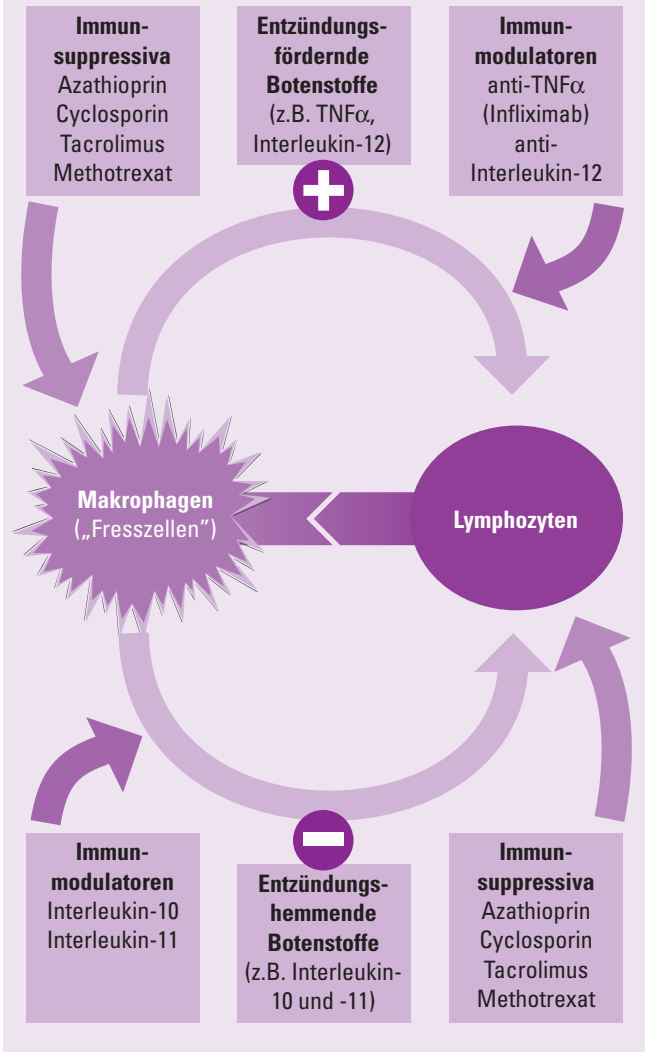


Abb. 2

Wirkung der Immunsuppressiva

Medikamenten gehören **Azathioprin**, **6-Mercaptopurin** und **Methotrexat**, in schweren Fällen kommen Medikamente wie **Cyclosporin** oder **Tacrolimus** zum Einsatz. Diese Medikamente stellen die Standardtherapie in der Immunsuppression dar.

Einen neuen Ansatz in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verfolgen Medikamente, die einzelne entzündungsfördernde Botenstoffe oder entzündungsfördernde Mechanismen im Zell-Zell-Kontakt der Abwehrzellen hemmen (**Immunmodulation**). Ziel dieser Medikamente ist es, möglichst nicht alle Abwehrzellen zu unterdrücken oder alle Botenstoffe zu hemmen, sondern durch gesteuerte Blockade einzelner entzündungsfördernder Bausteine das Gleichgewicht der Darmabwehr wiederherzustellen. Eine Vielzahl von Studien ist in den letzten Jahren durchgeführt worden, leider sind die Ergebnisse eher enttäuschend. Die große Vielzahl der Wirkstoffe, seien sie entzündungshemmend wie z. B. Interleukin-10, Interleukin-11 oder Interferon- α oder auf der anderen Seite Antikörper gegen entzündungsfördernde Botenstoffe wie anti-Interleukin-12 und anti-Interferon- γ , war entweder nicht überzeugend wirksam oder muss erst noch in größeren Patientenkollektiven untersucht werden.

Der einzige immunmodulierende Wirkstoff, der sich bisher als wirksam erwiesen hat, ist das Infliximab, ein künstlicher Gegenspieler für den entzündungsfördernden Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α). Dabei scheint aber auch Infliximab seine Hauptwirkung durch einen immunsuppressiven Effekt, nämlich durch die Verursachung eines Absterbens von Abwehrzellen, zu entfalten. Knapp die Hälfte der behandelten Patienten kann mit der optimalen Dosis in Remission gebracht werden, langfristig hält die Remission unter der Weiterbehandlung allerdings nur bei knapp einem Viertel der Patienten. Bei immensen Kosten, vor allem aber wegen der teilweise schweren Nebenwirkungen mit lebensbedrohlicher Infektanfälligkeit, insbesondere gegenüber Tuberkulose, verbietet sich der primäre Einsatz von Infliximab, und die Anwendung sollte Patienten mit Versagen der Standardimmunsuppression wie Azathioprin und Methotrexat vorbehalten werden. Diese Einschätzung entspricht der neuen europäischen Leitlinie zum Morbus Crohn.

Medikamente, die gezielt das Einwandern von Abwehrzellen in die Darmschleimhaut hemmen bzw. den Zell-Zell-Kontakt der Abwehrzellen unterbinden sollen, haben sich leider trotz des eleganten Ansatzes als nicht überzeugend wirksam erwiesen oder führten zu schweren Nebenwirkungen.

Behandlungsindikationen

Morbus Crohn

Remissionseinleitung

Wie schon erwähnt, kann bei jedem fünften Patienten mit Morbus Crohn mit Cortison die Erkrankung nicht vollständig „ruhig gestellt“ werden, sie leiden an einem chronisch aktiven Krankheitsverlauf. Bei diesen Patienten hat sich gezeigt, dass mit **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** mehr als die Hälfte der behandelten Patienten in Remission, also in die Ruhephase der Krankheit, gebracht werden kann. Ein wichtiger Aspekt ist bei diesen Medikamenten, dass die Behandlung für mindestens 3 Monate durchgeführt werden muss, um einen positiven Effekt zu bewirken.

In schweren akuten Schüben, die auf die übliche hoch dosierte Cortisontherapie nicht ansprechen und bei denen man nicht auf das Einsetzen der Azathioprinwirkung warten kann, steht der oben erwähnte Gegenspieler des entzündungsfördernden Botenstoffes $\text{TNF}\alpha$, das **Infliximab**, zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, kann kurzfristig knapp die Hälfte der Patienten in Remission gebracht werden. Allerdings kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen, so dass Infliximab nur von erfahrenen Ärzten und nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden sollte.

Wann soll eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden?

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Remissionseinleitung, bei akutem steroidunempfindlichen Schub und chronisch aktivem Verlauf	Remissionseinleitung, bei akutem steroidunempfindlichen Schub und chronisch aktivem Verlauf
Remissionserhaltung, bei chronisch aktivem Verlauf	Remissionserhaltung, bei chronisch aktivem Verlauf
Fistelleiden	

Tab. 1

Remissionserhaltung

Über ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn ist steroidabhängig, d. h. die Erkrankung spricht zunächst auf Cortison an, bricht aber bei Unterschreiten einer gewissen Cortisondosis immer wieder aus, und das Cortison kann nie vollständig abgesetzt werden. Das bedeutet, dass diese Patienten besonders gefährdet sind, Nebenwirkungen der Cortisontherapie zu erleiden („Mondgesicht“, Osteoporose usw.). Auch bei diesen Patienten hat sich der Einsatz von **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** bewährt. Bei zwei Dritteln der behandelten Patienten kann die Cortisondosis unter die Nebenwirkungsschwelle gesenkt werden. Dies ist natürlich ein ganz wesentlicher Vorteil der Immunsuppression.

Nach Erreichen der Remission („Ruhephase“) der Erkrankung erleidet etwa die Hälfte auch der nicht steroidabhängigen Patienten innerhalb eines Jahres einen Krankheitsrückfall. Diese Rückfallquote kann unter Therapie mit **Azathioprin** so weit gesenkt werden, dass zwei Drittel der behandelten Patienten keinen Rückfall erleiden. Die optimale Dauer der Azathioprintherapie beträgt mindestens 4 Jahre, allerdings zeigen neue Studien, dass auch nach mehr als 4 Jahren Patienten unter Azathioprin von der Therapie profitieren und weniger Krankheitsschübe erleiden. Cortisonpräparate und Aminosalicylate sind demgegenüber zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn nicht geeignet.

In Fällen, in denen **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** nicht vertragen werden oder nicht wirken, kann ein Therapieversuch mit **Methotrexat** unternommen werden. Die langfristige Remissionserhaltung wird allerdings unter Methotrexat nur bei etwa jedem vierten Patienten erreicht.

Fistelleiden

Etwa ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn leidet an Fisteln. Unter der Therapie mit **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** konnte bei einem Drittel der behandelten Patienten ein Abheilen der Fisteln beobachtet werden. **Infliximab** ist eben-

falls wirksam. Unter der optimalen Dosis kann kurzfristig sogar bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten ein Abheilen der Fisteln erreicht werden.

Colitis ulcerosa

Remissionseinleitung

Die meisten akuten Schübe sprechen auf Mesalazin- und Cortisonpräparate gut an, so dass eine Immunsuppression nicht erforderlich ist. **Azathioprin** ist vor allem bei chronisch aktivem Verlauf indiziert, erfordert aber etwa 3 Monate Zeit bis zum Wirkungseintritt. Bei schweren akuten Schüben, bei denen trotz hoch dosierter Cortisongabe keine Krankheitsbesserung erreicht wird, haben sich die Medikamente **Cyclosporin** und **Tacrolimus** als rasch wirksam erwiesen. Bei über zwei Dritteln der Patienten kann mit dieser Therapie zumindest kurzfristig eine Remission erreicht werden. Langfristig kann bei fast der Hälfte der Patienten die Kolektomie („Dickdarmentfernung“) vermieden werden. Auf Grund der schweren Krankheitsbilder und der möglichen Nebenwirkungen der Therapie werden diese Medikamente meist nur unter stationären Bedingungen im Krankenhaus eingesetzt. Infliximab scheint bei der mittelschweren Colitis ulcerosa ebenfalls wirksam zu sein. Wegen der oben genannten Alternativen wird Infliximab

mas bei der Colitis ulcerosa allerdings bisher nur in Ausnahmefällen eingesetzt.

Remissionserhaltung

Ähnlich wie beim Morbus Crohn sind etwa ein Drittel der Patienten mit Colitis ulcerosa steroidabhängig. Auch bei diesen Patienten kann mit dem Einsatz von **Azathioprin** sowohl eine Besserung der Krankheitsaktivität als auch eine Verringerung der Cortisondosis unter die Nebenwirkungsschwelle ohne Krankheitsverschlechterung erreicht werden. Bei nicht steroidabhängigen Patienten erfolgt die Standardtherapie zur Remissionserhaltung meist mit Aminosalicylaten. Falls diese versagt, ist **Azathioprin** indiziert. **Methotrexat** scheint bei der Colitis ulcerosa, wenn auch bisher nicht so gut untersucht wie beim Morbus Crohn, ebenfalls wirksam zu sein.

Unter der Therapie mit **Azathioprin** ist die Rückfallquote nach Erreichen der Remission auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa deutlich niedriger zu sein, die Remissionserhaltung liegt doppelt so hoch wie unter Plazebo. Auch beim steroidabhängigen Verlauf der Colitis ulcerosa ist Azathioprin wirksam. Die Zahl der in Studien behandelten Colitis ulcerosa-Patienten ist allerdings geringer als beim Morbus Crohn.

Welche immunsuppressiven Medikamente kommen wann zum Einsatz?

Morbus Crohn

Schwerer steroidunempfindlicher Schub	Azathioprin, Infliximab
Chronisch aktiver Verlauf steroidabhängig oder -unempfindlich	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, eventuell Methotrexat
Remissionserhaltung bei chronisch aktivem Verlauf	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, eventuell Methotrexat
Fistelleiden	Azathioprin, Infliximab

Colitis ulcerosa

Schwerer steroidunempfindlicher Schub	Cyclosporin, Tacrolimus
Chronisch aktiver Verlauf steroidabhängig oder -unempfindlich	Azathioprin, 6-Mercaptopurin
Remissionserhaltung	Bei Versagen von Aminosalicylaten: Azathioprin, 6-Mercaptopurin

Tab. 2

Nebenwirkungen

Hemmung des Immunsystems

Insgesamt haben alle immunsuppressiven Medikamente gemeinsam, dass sie das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken. Dieser gewünschte Effekt hat allerdings den Nachteil, dass die Anfälligkeit für Infektionen gesteigert ist. Bei den „schwächeren“ Immunsuppressiva **Azathioprin**, **6-Mercaptopurin** und **Methotrexat** ist diese Nebenwirkung nur gering ausgeprägt, und das Risiko für Infektionen ist nicht wesentlich erhöht. Der Einsatz von **Cyclosporin** und **Tacrolimus** erfordert, insbesondere in Kombination mit Cortison, erhöhte Aufmerksamkeit, und Fieber oder andere Infektzeichen müssen ernst genommen werden. Im Zweifelsfall sollte immer der betreuende Arzt informiert werden.

Unter der Behandlung mit Infliximab sind schwere Infektionen mit teilweise tödlichem Ausgang beschrieben worden. Insbesondere eine alte Tuberkulose muss vor Behandlung durch ein Röntgenbild des Brustkorbs und einen Hauttest ausgeschlossen werden, da es zu einem Wiederaufflackern der Tuberkulose kommen kann. Bei Morbus Crohn müssen Abszesse vor einer Behandlung mit Infliximab ebenfalls ausgeschlossen werden.

Wichtige Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente	
Alle immunsuppressiven Medikamente	Gesteigerte Infektanfälligkeit, allergische Reaktionen, (Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag)
Azathioprin, 6-Mercaptopurin	Übelkeit, Blutbildveränderungen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Leberentzündung
Methotrexat	(Mund-) Schleimhautentzündungen, Übelkeit, Leberentzündung, Lungenveränderungen
Cyclosporin	Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsverschlechterung, Hände zittern, vermehrter Haarwuchs
Tacrolimus	Leberentzündung, Diabetes mellitus, Hände zittern, vermehrter Haarwuchs, Nierenfunktionsverschlechterung
Infliximab	Antikörperbildung, Kopfschmerzen, Reizhusten, schwere Infektionen, fraglich: Lymphome

Tab. 3

Allergische Reaktionen

Wie viele Medikamente können fast alle immunsuppressiven Substanzen allergische Reaktionen wie Durchfall und Hautausschlag verursachen. Bei der Behandlung mit **Azathioprin** kommen allergische Reaktionen bei 2 bis 10 von 100 behandelten Patienten vor. Nicht selten treten vor allem zu Beginn der Therapie mit **Azathioprin** Übelkeit und Erbrechen auf, hier ist eine (vorübergehende) Dosisreduktion oder, bei Fortbestehen der Beschwerden, ein Umsetzen auf **6-Mercaptopurin** sinnvoll. Bei **Infliximab**, das direkt in die Vene infundiert wird, kann es selten auch zu einem Schock kommen, vor allem nach wiederholter Gabe.

Knochenmark und Blutbild

Bei etwa 2 % der mit **Azathioprin** behandelten Patienten fallen die Leukozyten (weiße Blutkörperchen) zu stark ab, und es besteht die Gefahr einer ausgeprägten Abwehrschwäche. Daher muss während der Behandlung insbesondere zu Beginn der Therapie engmaschig, aber auch im weiteren Verlauf regelmäßig das Blutbild kontrolliert werden. Es besteht auch die Möglichkeit einer Enzymbestimmung in den roten Blutkörperchen, um besonders gefährdete Patienten mit einer Schwäche im Stoffwechsel des **Azathioprins** zu identifizieren.

Bauchspeicheldrüse und Leber

In seltenen Fällen kann sich unter der Therapie mit **Azathioprin** eine Bauchspeicheldrüsenentzündung entwickeln, die sich durch heftige Bauchschmerzen und Übelkeit zeigt. Unter der Therapie mit **Azathioprin** und **Tacrolimus** kann in seltenen Fällen auch eine Leberentzündung entstehen.

Niere

Unter der Therapie mit **Cyclosporin** und **Tacrolimus** müssen die Nierenwerte kontrolliert werden, da es zu einer zwischenzeitlichen Nierenfunktionsverschlechterung kommen kann.

Tumorbildung

Unter **Azathioprin** kommt es nach den vorliegenden Daten nicht zu einer vermehrten Tumorbildung, allerdings sind insbesondere Lymphome (Veränderungen der Lymphknoten) vereinzelt unter Therapie beobachtet worden. Dies gilt auch für die anderen Immunsuppressiva, einschließlich Infliximab.

Sonstiges

Während der Behandlung mit **Cyclosporin** kann es zur Entwicklung eines Bluthochdrucks kommen. Bei der Behandlung mit **Tacrolimus** müssen die Blutzuckerwerte kontrolliert werden, weil, insbesondere in der Kombination mit Cortisonpräparaten, ein vorübergehendes Ansteigen der Blutzuckerwerte (Diabetes mellitus) auftreten kann. Weitere Nebenwirkungen unter der Therapie mit **Cyclosporin** ebenso wie mit **Tacrolimus** sind vermehrter Haarwuchs und ein leichtes Händezittern. Diese Erscheinungen verschwinden nach Absetzen des Medikamentes wieder. Die Gabe von **Azathioprin** während der Schwangerschaft sollte sicherheitshalber vermieden und nur in dringenden Ausnahmefällen durchgeführt werden. Tritt allerdings eine Schwangerschaft unter Therapie mit Azathioprin auf, so besteht nach der aktuellen Studienlage kein gesteigertes Risiko für Mutter und Kind. Generell gilt, dass ein akuter Schub in der Schwangerschaft für den Verlauf der Schwangerschaft schädlicher ist als das Weiterführen der Therapie. Unter einer Therapie mit Methotrexat muss eine Schwangerschaft auf jeden Fall vermieden werden. Da keine ausreichenden Daten zu Infliximab und Schwangerschaft vorliegen, muss auch unter dieser Therapie eine Schwangerschaft verhindert werden. Da **Infliximab** ein künstlich hergestelltes Eiweiß ist, kommt es nicht selten zu einer Antikörperbildung gegen

dieses Eiweiß, und auch die Bildung anderer Antikörper kann ausgelöst werden. Die Bedeutung dieses Phänomens ist noch unklar. Hierdurch kann es zum Wirksamkeitsverlust bei wiederholter Gabe kommen.

Als weitere Patientenbroschüren zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind u. a. kostenlos erhältlich:

- Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Eine Übersicht über die Krankheitsbilder und
ihre Behandlung (S80)
70 Seiten
- Patientenfragen zu chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen (S81)
60 Seiten
Aktualisierte Auflage 2008
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und
Schwangerschaft (S82)
58 Seiten
Aktualisierte Auflage 2008
- Ernährung bei Morbus Crohn
und Colitis ulcerosa
20 Fragen – 20 Antworten (S84)
66 Seiten
Vollständig überarbeitete Auflage 2007
- Medizinisches Stichwortverzeichnis zu chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen (S86)
43 Seiten
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
und seelisches Erleben (S87)
52 Seiten

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany