

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Substanz-P-Antagonismus zur
Behandlung von Depression: Ein
Wirkprinzip für die Zukunft?**

Wiesegger G, Kasper S, Tauscher J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (3), 21-23

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

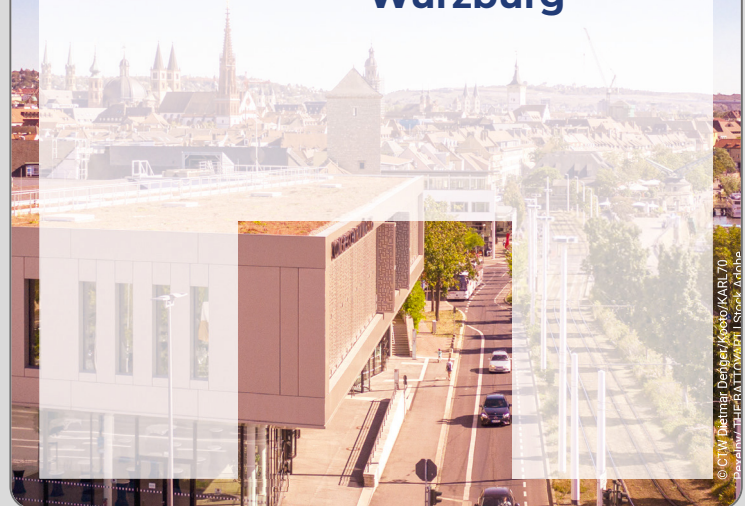
PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bavaria, HFR/Bavaria | Stock Adobe

Substanz-P-Antagonismus zur Behandlung von Depression: Ein Wirkprinzip für die Zukunft?

G. Wiesegeger, J. Tauscher, S. Kasper

Neurokinine (NK, Tachykinine, Neuropeptide) sind Co-Transmitter der neuronalen monoaminergen Transmission. Zur Zeit sind beim Menschen 3 NK-Rezeptoren bekannt. In Tiermodellen zeigten sich Hinweise auf einen antidepressiven Effekt durch Antagonisierung am NK1-Rezeptor. MK-0869 (generischer Name: Aprepitant) ist ein potenter und selektiver Antagonist von Substanz P am zentralen NK1-Rezeptor. MK-0869/Aprepitant zeigte im Vergleich zu Paroxetin eine vergleichbare Wirkung in der Behandlung der Depression bei besserer Verträglichkeit aufgrund geringerer gastrointestinaler Nebenwirkungen. Neben fehlender direkter kardiovaskulärer Wirkungen läßt sich auch eine geringere Inzidenz sexueller Dysfunktion im Vergleich zu herkömmlichen Antidepressiva erwarten, wobei allerdings kontrollierte Vergleichsstudien dazu noch ausstehen. MK-0869/Aprepitant wird auch bei Herpesneuralgie und chemotherapieinduzierter Emesis, weitere NK1-Antagonisten auch gegen Migräne und Asthma bronchiale untersucht. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Wirksamkeit dieses neuen pharmakologischen Prinzips in der Behandlung der Depression zu belegen. Aus vorliegenden Daten läßt sich auf ein günstigeres Profil der Wirkung und Begleitwirkungen schließen. Dies könnte ein wichtiger Beitrag in der Weiterentwicklung moderner Antidepressiva sein, da gerade Begleitwirkungen der breit eingesetzten Antidepressiva, wie z. B. der SSRIs, die Verträglichkeit und Compliance der betroffenen Patientinnen und Patienten herabsetzen.

Schlüsselwörter: MK-0869, Aprepitant, Substanz-P-Antagonisten, Neurokinine, NK1-Rezeptor, Neuropeptide, Major Depression

Substance P-Antagonism in Treatment of Major Depressive Disorder: An Antidepressant Strategy for the Future? Neurokinins (NK, Tachykinins, Neuropeptides) are co-transmitters of neuronal monoaminergic transmission. Up to date, three NK-receptors have been found in humans. Animal models showed antidepressant effects when the NK1-receptor was antagonized. MK-0869 (generic name: Aprepitant) is a potent highly selective antagonist of Substance P at the central NK1-receptor. MK-0869/aprepitant was shown to exhibit efficacy compared to paroxetine in treatment of depression with better tolerability due to less gastrointestinal side effects. Besides a lack of direct cardiovascular effects, a lower incidence of sexual dysfunction compared to traditional antidepressants can be expected. Placebo-controlled studies have to be conducted to investigate this topic. Efficacy of MK-0869/aprepitant is also investigated in herpes-neuralgia and chemotherapy-induced emesis, and above that other NK1-antagonists in migraine and asthma bronchiale. More investigations are needed to show the efficacy of this new pharmacological principle in the treatment of depression. From recent data a promising profile of effects and side effects can be concluded. Due to problems of SSRIs in patients with affective disorders concerning tolerability and compliance this might be an important step in development of modern antidepressants. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (3): 21–3.

Key words: MK-0869, aprepitant, substance P-antagonists, neurokinins, NK1-receptor, neuropeptides, major depressive disorder

Depressive Störungen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung. Die Lebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit für eine Depression (unipolare Depression, Major Depression) liegt bei Männern um 10 % und bei Frauen um 20 % [1]. Man schätzt, daß 15 % der Patienten und Patientinnen, die eine allgemeinmedizinische Praxis aufsuchen, an Depressionen leiden [2]. Neben neurologischen (z. B. Mb. Parkinson, Multiple Sklerose), endokrinologischen (z. B. Mb. Addison, Hypothyreose) und anderen medizinischen Faktoren (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Mononukleose, Cortison-Langzeittherapie), die bei der Entstehung der Depression eine wichtige Rolle spielen können, postulieren neurobiologische Hypothesen eine Beteiligung mehrerer Neurotransmittersysteme. Im Einklang mit der Aminmangel-Hypothese zeigten sich in der Therapie der Depression die Serotonin (SSRIs)- und Serotonin-Norepinephrin (SNRIs)-Wiederaufnahme-hemmenden Substanzen als Mittel der Wahl (Tab. 1). Durch Fortschritte in der Forschung wurde die ursprüngliche Vorstellung von einem Neurotransmitter für eine Synapse modifiziert: Es ließ sich belegen, daß Neuronen mehr als einen Neurotransmitter zur Verfügung haben und nützen können. Man entwickelte das Modell der Co-Transmission. Dieses geht davon aus, daß jeweils ein Monoamin mit einem Neuropeptid in der Übertragung der Nervenimpulse gekoppelt ist. Unter physiologischen Bedingungen können demnach bestimmte Neurone ausschließlich die Monoamintransmission nutzen, in bestimmten Situationen aber auch auf beide Wege der Neurotransmission zurückgreifen. Beispiele hierfür aus zahlreichen bereits identifizierten Paaren

sind Serotonin/Substanz P, Dopamin/Cholezystokinin und Norepinephrin/Enkephalin (Tab. 2). Obgleich die Kombination mehrerer herkömmlicher Psychopharmaka therapeutische Praxis ist, fehlen theoretische Überlegungen in Entsprechung der Theorie der Co-Transmission. Substanzen, die genau in diese Neuropeptidübertragung eingreifen, würden ein neues und völlig anderes psychopharmakologisches Wirkprinzip als herkömmliche Antidepressiva, wie z. B. SSRIs, in der Behandlung seelischer Störungen darstellen.

Neurokininrezeptoren

Neurokinine (NK; auch Tachykinine genannt) werden mit der Pathophysiologie der Depression, aber auch der Angst-erkrankungen und der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Während Monoamine, wie Serotonin, Norepine-

Tabelle 1: In Österreich erhältliche SSRIs und SNRIs (nach Austria Codex, 2002).

SSRIs

Citalopram	z. B. Seropram®
Escitalopram	Ciprallex®
Fluoxetin	z. B. Fluctine®
Fluvoxamin	z. B. Floxyfral®
Paroxetin	z. B. Seroxat®
Sertralin	z. B. Gladem®, Tresleen®

SNRIs

Milnacipran	Ixel®, Dalcipran®
Venlafaxin	Efectin®, Efectin® ER

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, AKH-Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Georg Wiesegeger, Universitätsklinik für Psychiatrie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, AKH Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: Georg.Wiesegeger@akh-wien.ac.at

phrin und Dopamin, aus (essentiellen) Aminosäuren zu biogenen Aminen synthetisiert werden, entstehen Neurokinine als Neuropeptide aus Vorläufern – sogenannten Prä-Propeptiden – als direkte Genprodukte, die schließlich durch mehrere Enzyme im endoplasmatischen Retikulum und in synaptischen Vesikeln zum eigentlichen Neurokinin verarbeitet werden (siehe Kasten).

Seit der Entdeckung des ersten Non-Peptid-Substanz-P-Antagonisten CP-96,345 im Jahre 1991 sind Antagonisten der 3 wichtigsten Neurokinine (Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B) in klinischer Erprobung. Neben MK-0869, SR-140333, L-760,735 und anderen, die am Neurokinin-1-Rezeptor (NK1) Substanz P antagonisieren, werden auch Antagonisten des Neurokinin-2-Rezeptors (NK2; Bindungsort von NK-A) und Neurokinin-3-Rezeptors (NK3; Bindungsort von NK-B) klinisch getestet [3, 4].

Durch Rückschlüsse aus der Diskrepanz der Lokalisation von Substanz P (u. a. Hippokampus, Septum, periaquäduktale Grau, ventrales Tegmentum) und den NK1-Rezeptoren im Gehirn (Vorkommen insbesondere in den Amygdala) geht man heute davon aus, daß Substanz P vermutlich eher über eine sogenannte Volumen neurotransmission neuronale Interaktion vermittelt, als über klassische synaptische Neurotransmission. NK1-Rezeptoren lassen sich in Regionen des Gehirns, die für Affekte und Streßantwort verantwortlich sind, nachweisen. Einige dieser Neuronen co-exprimieren neben serotonergen und noradrenergen Rezeptoren auch NK1. Beim Menschen sind es z. B. in den Kernen der dorsalen Raphe, einem der wichtigsten Ausgangspunkte von aufsteigenden serotoninergen Projektionen, 50 % der serotoninergen Neuronen, die gleichzeitig NK1-Rezeptoren co-exprimieren [5]. Dies gilt auch für NK-A und NK-B und die korrespondierenden Rezeptoren NK2 und NK3. Der genaue Mechanismus der Übertragung ist allerdings noch unbekannt [3, 4, 6].

Ob und wie die verschiedenen Tachykininpeptide die unterschiedlichen Rezeptoren NK1, NK2 und NK3 aktivieren, steht zur Zeit im Mittelpunkt der Forschung: Substanz-P- und NK-A-Rezeptoren kommen meist gleichzeitig sowohl in Nervenzellen des zentralen und peripheren Nervensystems als auch des Gastrointestinaltraktes (GIT) vor. Die Erfolgszellen im GIT (z. B. glatte Muskulatur des Darms, Darmepithel) weisen meist mehrere Tachykininrezeptoren auf und können so selbst bei Blockade eines NK-Rezeptors oder noradrenerger Antagonisierung durch andere NK-Rezeptoren aktiviert werden [7]. Der größte Teil der Tachykinine synergisiert im GIT mit Acetylcholin [8].

Aus Depressionsstudien mit dem NK1-Antagonisten L-760,735 vermutet man einen anderen Wirkmechanis-

Substanz P

Substanz P war das erste Tachykinin, welches 1931 als Pulver („P“ für engl. „powder“) extrahiert und in den 1970er Jahren synthetisiert werden konnte. Es besteht aus elf Aminosäuren, wirkt erregend auf die glatte Muskulatur des Darms und der Bronchien, ist saluretisch, gefäßerweiternd und damit blutdrucksenkend und Transmitter des ersten afferenten Neurons, insbesondere der Schmerzleitung. Darüber hinaus ist es vermutlich an der Verarbeitung sensorischer Informationen beteiligt und erhöht Erregung und Aktivität. Zentral wirkt es neuromodulierend in Amygdala, Substantia nigra, Basalganglien und Hypothalamus.

Neuropeptid Y

Belegt sind Wirkungen auf Immunsystem und Verhalten. Wie Cholezystokinin ist es an der Regulation von Eßverhalten beteiligt, insbesondere der Aufnahme von Kohlehydraten.

Enkephalin

Als Neurotransmitter aus der Gruppe der „endogenen Opiode“ (Enkephalin, Dynorphin, Beta-Endorphin) seit Mitte der 1970er Jahre bekannt, wird es mit Schmerzregulation des antinozizeptiven Systems, emotionalen Vorgängen und Eßverhalten in Verbindung gebracht.

mus als den herkömmlicher Antidepressiva, deren Wirkung in einer Erhöhung von Serotonin und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt resultiert. Für NK1- und alle anderen NK-Antagonisten konnte aus vorliegenden Daten noch keine endgültige Schlußfolgerung belegt werden, obgleich Kramer et al. [4] 1998 die Wirksamkeit von MK-0869 bei Major Depression nachweisen konnten. Aus Tiermodellen, unter anderem mit CP-96,345, weiß man, daß bei psychischem Streß Projektionen aus den medialen Amygdala und Projektionen aus den Amygdala in das periaquäduktale Grau eine Ausschüttung von Substanz P in den Amygdala bewirken [9, 10]. Im Tiermodell konnte eine Verringerung der Substanz-P-Synthese nach mehrmaliger Gabe herkömmlicher Antidepressiva nachgewiesen werden [11]. Ebenso wurde bei depressiven PatientInnen eine Erhöhung von Substanz P im Liquor gefunden. Dieser Befund konnte allerdings nicht repliziert werden [5]. Darüber hinaus läßt die Verteilung der NK1-Rezeptoren im Gehirn Rückschlüsse auf deren Einfluß bei der Regulation von affektivem Verhalten und neurochemischen Stressoren zu [4].

Die aus präklinischen und klinischen Daten bekannten Wirkungen einer Beeinflussung des NK1-Rezeptors würden einen weiteren Schritt zu besser verträglicheren antidepressiven und/oder anxiolytischen Substanzen darstellen, was eine Fortentwicklung der SSRIs bedeuten würde.

MK-0869 – Aprepitant

MK-0869 (und dessen wasserlösliche Infusionsaufbereitung L-758,298) mit dem generischen Namen Aprepitant ist einer von ca. 20 zur Zeit bekannten Non-Peptid-Substanz-P-Antagonisten. Es ist ein potenter und selektiver Antagonist am NK1-Rezeptor ohne Wirkung auf die Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrinwiederaufnahmeblockade: Radioligandbindungsuntersuchungen zeigten eine für den NK1-Rezeptor 3000fach höhere Selektivität im Vergleich zum NK3- sowie eine 50.000fach höhere Selektivität zum NK2-Rezeptor. Bei einer Dosis von 300 mg/d zeigte sich eine NK1-Rezeptorblockade von > 90 %. Aprepitant agiert als kompetitiver Antagonist zu Substanz P, mit einer Halbwertszeit für die Rezeptorokkupanz von 154 ± 75 Minuten und langsamer Dissoziation. Die Substanz weist eine gute orale Bioverfügbarkeit und eine gute ZNS-Durchgängigkeit auf [11]. Noch selektivere und potentere Neurokininantagonisten sind bereits in Entwicklung [6].

Tabelle 2: Neurotransmitter/Peptid-Paare (Auswahl; nach [3])

Neurotransmitter	Peptid
Dopamin	Cholezystokinin
Dopamin	Enkephalin
Norepinephrin	Enkephalin
Norepinephrin	Somatostatin
Norepinephrin	Neurotensin
Serotonin	Substanz P
Serotonin	Thyreotropin-Releasing Hormon
Serotonin	Enkephalin
Acetylcholin	Enkephalin
Acetylcholin	Neurotensin
Acetylcholin	Somatostatin
Acetylcholin	Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)
Acetylcholin	Lutensinierendes Hormon-Releasing Hormon
Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)	Somatostatin

MK-0869/Aprepitant als Antidepressivum

Kramer et al. [4] führten eine 6wöchige multizentrische, placebokontrollierte Vergleichsuntersuchung mit 20 mg Paroxetin und einer Einfachdosierung von 300 mg von MK-0869/Aprepitant durch. Gemessen an der Verbesserung des HAMD-21-Summscores zeigte sich ein deutliches Ansprechen der beiden aktiven Wirksubstanzen im Vergleich zu Placebo. 54 % der PatientInnen mit MK-0869 (n = 71) und 46 % der PatientInnen mit Paroxetin (n = 72) zeigten eine Reduktion des HAMD-21-Summscores um die Hälfte (Response), während dies nur 28 % unter Placebo (n = 70) erreichten. Nach 6 Wochen wiesen 43 % der aprepitant-, 30 % der paroxetin- und 17 % der placebo-behandelten PatientInnen einen HAMD-17-Score von < 10 auf. Der durch HAMA-Summscores gemessene anxiolytische Effekt hielt über die gesamte experimentelle Phase an. Während unter Placebo und unter MK-0869 je 9 % der ProbandInnen die Untersuchung aufgrund von unerwünschten Begleitwirkungen vorzeitig beendeten, waren dies im Paroxetin-Arm 19 %. Es konnten keine Muster von Nebenwirkungen, die für den Abbruch ausschlaggebend waren, festgestellt werden.

Kramer et al. fanden unter Aprepitant Kopfschmerz (32 %), Somnolenz (20 %) und Nausea (18 %). Im Vergleich dazu war unter Paroxetin die häufigste Nebenwirkung Nausea (29 %), gefolgt von Kopfschmerz (28 %) und Somnolenz (19 %). Unter Placebo traten Kopfschmerz (24 %), Nausea (10 %) und Durchfall (9 %) am häufigsten auf. Bemerkenswert war der Unterschied bei den sexuel-

len Dysfunktionen: Während unter Paroxetin 26 % der ProbandInnen über sexuelle Dysfunktionen klagten, waren es unter Aprepitant mit 3 % sogar geringfügig weniger als unter Placebo (4 %) (Tab. 3). Darüber hinaus zeigte sich keine dosisabhängige Inzidenz der auftretenden Nebenwirkungen. Insgesamt läßt sich aus seltener auftretenden gastrointestinalen Begleitwirkungen, wie Übelkeit u. ä., auf eine günstigere Verträglichkeit im Vergleich zu Paroxetin schließen. MK-0869/Aprepitant scheint gut vertragen zu werden und keine psychomotorischen Beeinträchtigungen hervorzurufen [5].

Aprepitant wurde darüber hinaus auch bei chemotherapieinduzierter Emesis untersucht. Die Wirkung insbesondere als 3fach-Kombination mit 5HT₃-Antagonisten und Dexamethason zeigte sich als Verbesserung gegenüber einer 2fach-Kombination aus den 3 Wirkstoffen [12, 13]. MK-0869/Aprepitant wird auch in Studien bei Herpesneuralgie, weitere NK1-Antagonisten auch bei Migräne und Asthma bronchiale erforscht (Tab. 4) [14].

Literatur

1. Kaplan HI. Klinische Psychiatrie. Hogrefe, Göttingen, 2000.
2. Müller-Spahn F. Depression, Angst und Mischformen – Diagnostik und Verlauf. Neurol Psychiatr 1998; 5: 22–6.
3. Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
4. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hole JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicci GG, Sardowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998; 281: 1640–5.
5. Rupniak NM. New insights into the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. Can J Physiol Pharmacol 2002; 80: 489–94.
6. Tattersall FD, Rycroft W, Cumberbatch M, Mason G, Tye S, Williamson DJ et al. The novel NK1 receptor antagonist MK-0869 (L-754,030) and its water soluble phosphoryl prodrug, L-758,298, inhibit acute and delayed cisplatin-induced emesis in ferrets. Neuropharmacology 2000; 39: 652–63.
7. Venkova K, Sutkowski-Markmann DM, Greenwood-van Meerveld B. Peripheral activity of a new NK1 receptor antagonist ta2-637 in the gastrointestinal tract. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 1046–52.
8. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. J Intern Med 2001; 249: 27–40.
9. Brodin E, Rosen A, Schott E, Brodin K. Effects of sequential removal of rats from group cage, and of individual housing of rats, on substance P, cholecystokinin and somatostatin levels in the periaqueductal gray and limbic regions. Neuropeptides 1994; 26: 253–60.
10. Snider RM, Constantine JW, Lowe JA, Longo KP, Lebel WS, Woody HA, Drozda SE, Desai MC, Vinick FJ, Spencer RW, Hess HJ. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK1) receptor. Science 1991; 251: 435–9.
11. Maubach KA, Rupniak N MJ, Kramer MS, Hill RG. Novel strategies for pharmacotherapy of depression. Chem Biol 1999; 3: 481–8.
12. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C, Martinez-Cedillo J, Erazo A, Wittreich J, Eriksson L-O, Carides AD, Gertz BJ. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. J Clin Oncol 2001; 19: 1759–67.
13. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesteth PJ, Khojastek A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grunberg SM, Carides AD, Gertz BJ. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 1999; 340: 190–5.
14. DeVane CL. Substance P: A new era, a new role. Pharmacotherapy 2001; 21: 1061–9.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Aprepitant (in Prozenten; nach [4]).

	Aprepitant (MK-0869)	Paroxetin	Placebo
Kopfschmerz	32	28	24
Somnolenz	20	19	9
Nausea	18	29	10
Sexuelle Dysfunktionen	3	26	4

Tabelle 4: NK1-Antagonisten in Entwicklung oder Verwendung in klinischen Studien [14]

NK1-Antagonist	Indikation
MK-0869/Aprepitant	Major Depression, chemotherapieinduzierte Emesis
L-754,030	Chemotherapieinduzierte Emesis
SR-140333	Asthma, Entzündungen
FK-888	Chronische Bronchitis
NKP-608	Major Depression
CGP-60829	Major Depression

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)