

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Aktueller Stand und Ausblick der
ED-Therapie mit Apomorphin SL**

Rauchenwald M, Dunzinger M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2002; 9 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 12-15

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

AKTUELLER STAND UND AUSBLICK DER ED-THERAPIE MIT APOMORPHIN SL

Summary

Apomorphine is a dopamine agonist with high affinity for the D2-like receptor. It acts primarily on the paraventricular nucleus of the hypothalamus centrally reinforcing the natural erectile response to sexual stimulation. Apomorphine-hydrochloride is rapidly absorbed sublingually and provided the clinical effect within 10 minutes in 28 % and within 20 minutes in 70 % of patients unrelated to the absorption of food or alcohol. In clinical trials Apomorphine SL 3 mg resulted in successful intercourse in 48 % of patients compared to 34 % with placebo. Higher response rates could be achieved in patients with mild to moderate erectile dysfunction, especially those without presumable cavernosal or vascular dysfunction, i.e. patients with cardiovascular risk factors or severe

diabetes mellitus. Fifty percent of responders were successful on the first application, an additional 20 % within their next 3 attempts. Positive efficacy on repeated intake of Apomorphine SL could be maintained in 90 % of patients over a period of 6 months. Prevalent side effects were headache in 6.5 % (placebo 5.6 %), nausea 4.5 % (1.3 %), yawning 4.6 % (1.2 %) and dizziness 4.4 % (2.9 %). Most of these were mild and experienced only on the first application of the drug. In over 5 000 patients and more than 120 000 applications no cardiovascular events were seen, not even with antihypertensive co-medication, especially nitrates. The ideal patient for Apomorphine SL 2 mg and 3 mg seems to be the one with mild or moderate ED with residual erectile function based on psychogenic disorder or early stage organic disease.

kaler Gehirnstrukturen bei 8 Patienten mit psychogener ED unter visueller sexueller Stimulation nachgewiesen werden [2].

Der jeweilige Funktionszustand der Schwellkörper wird durch die Balance von sympathischen Stimuli aus dem unteren Thorakalmark und parasymphatischen Stimuli aus dem Sakralmark bestimmt. Eine zentral ausgelöste Sakralnerven-Stimulation über die *Nervi cavernosi* führt daher zu einem Überwiegen der parasymphatischen Erregung und zu einer vermehrten NO-Freisetzung an den parasymphatischen Nervenendigungen und dem Endothel des Schwellkörpergewebes. Klinisch resultiert dies in einem Erschlaffen der Schwellkörpermuskulatur und Weitstellen der zuführenden Gefäße, wodurch schließlich die Erektion entsteht [3].

EINLEITUNG

Seit einem Jahr steht auch in Österreich Apomorphin-Hydrochlorid als Sublingualtablette zur Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) zur Verfügung. Nach Sildenafil, welches 1998 auf den Markt kam, ist Apomorphin SL das zweite orale Therapeutikum bei ED.

WIRKUNGSMECHANISMUS

Apomorphin ist ein Dopamin-Agonist mit hoher Affinität zu den D2-Rezeptoren. Es wird als zentraler Initiator beschrieben, obwohl es im engeren Sinn ein zentraler Verstärker des Erektionsreizes ist. Nach derzeitigem Wissensstand bilden die Medial Preoptic Area (MPOA) und der paraventriculäre Nucleus (PVN) im Bereich des Zwischenhirns ein supraspinales Integrationszentrum, in welchem erektogene Stimuli wie Phanta-

siebilder, Gerüche, visuelle und taktile Reize verarbeitet werden. Dopaminerge Neurone, welche mit oxytocinergen im PVN in Verbindung stehen, führen zum sakralen parasymphatischen Nucleus und beeinflussen die erektile Balance. Im Bereich des Hirnstamms wird die Erregung moduliert, indem vom Nucleus paragigantocellularis – durch Vorstellungen, Angst, Depression und neurale Afferenzen ausgelöst – inhibitorische Stimuli ausgehen. Dopamin und Oxytocin spielen bei diesen Prozessen als Neurotransmitter eine zentrale Rolle, wobei Oxytocin wahrscheinlich einen Mediator der dopaminergen Erregung darstellt. Sowohl im zentralen Nervensystem als auch am Erfolgsorgan im Schwellkörper wird die Erregung aber letztendlich durch Stickoxyd (NO) übertragen [1]. Oxytocin ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung und könnte ein weiteres Ziel für eine neue Gruppe von Pharmaka in der Behandlung der erektilen Dysfunktion darstellen.

Die in vivo-Aktivität von Apomorphin konnte im funktionellen MRI durch Aktivierung kortikaler und subkorti-

KLINISCHE ANWENDUNG

Apomorphin *sublingual* bedeutet, daß sich die Tablette im Mund vollständig auflösen läßt und resorbiert wird. Dadurch entfällt der hepatische First-pass-Metabolismus und innerhalb von 10 Minuten sind meßbare Plasmaspiegel nachweisbar. Die gute Lipidlöslichkeit der Substanz erleichtert zusätzlich die Passage der Blut-Hirn-Schranke. In den klinischen Studien zeigt sich im Rahmen von fast 2000 dokumentierten Erektionen ein positiver Effekt innerhalb der ersten 10 Minuten bei 28 % und innerhalb der zweiten 10 Minuten von weiteren 40 %, so daß fast 70 % der Erektionen innerhalb der ersten 20 Minuten auftraten [4].

Zwei klinisch relevante Endpunkte wurden zur Effektivitätsbeurteilung im Rahmen der Studien herangezogen: erstens das Auftreten einer für den Geschlechtsverkehr (GV) ausreichenden Erektion, zweitens der tatsächlich stattgefundenen Geschlechts-

¹Urologische Abteilung, A.ö. Krankenhaus St. Pölten, ²Urologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

verkehr, jeweils pro Versuch. Dies wurde sowohl durch die Probanden selbst als auch durch ihre Partnerinnen in Form von Tagebuchaufzeichnungen dokumentiert. Apomorphin SL in der 3 mg Dosis zeigte dabei in 46,9 % gegenüber 32,3 % in der Placebogruppe eine ausreichende GV-fähige Erektion (Basis 21,9 %) und in 48 % einen erfolgreich durchgeführten GV (34 % Placebo, 22,9 % Basis). Dabei stimmten die Angaben der Partnerinnen weitgehend mit jenen der Patienten überein, die Beurteilung der Partnerinnen fiel sogar geringfügig besser aus als die der Probanden [5]. Kritisch muß hier angemerkt werden, daß ein etwa 14 %iger Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe eine nicht allzu große Differenz darstellt.

Der Erfolg der Anwendung von Apomorphin SL hängt sicher von der richtigen Selektion der Patienten ab. In den Phase III-Cross-over-Studien zeigte sich in der Gruppe mit mäßig-gradiger erektiler Dysfunktion mit 53,9 % GV-fähigen Erektionen versus 37,2 % in der Placebogruppe ein deutlich besserer Effekt als in der Gruppe mit schwerer erektiler Dysfunktion, in der bei 28 % der Probanden mit Apomorphin SL ein diesbezüglicher Erfolg gegenüber 20,1 % in der Placebogruppe zu erzielen war.

Wenn man die Begleit- bzw. Grunderkrankungen betrachtet, so zeigte sich die beste Wirksamkeit für Apomorphin SL 2 mg/3 mg in der Gruppe der BPH-Patienten (kein organisches Substrat der ED) mit 52,8 % versus 34,7 % für Placebo und ein deutlich geringerer Effekt bei jenen Patienten mit einer, die Schwellkörperfunktion organisch beeinträchtigenden Grunderkrankung, wie zum Beispiel Diabetes mellitus (38,3 % versus 25 %).

War ein positiver Effekt zu verzeichnen, so blieb dieser Effekt bei wiederholter Anwendung in mehr als 90 % der Probanden über zumindest

6 Monate erhalten [6]. Neuere, noch nicht publizierte Daten über eine Beobachtungszeit von 18 Monaten scheinen diese anhaltende Wirksamkeit ohne Auftreten einer Tachyphylaxie zu bestätigen. Eine Auswertung jener Patienten, die zumindest 8x Apomorphin SL in Folge eingenommen haben, zeigte, daß etwa 50 % der Patienten bereits bei der ersten Einnahme einen Erfolg verzeichnen konnten. Bei wiederholter Einnahme kam es bis zur vierten Einnahme bei weiteren 20 % zu einem positiven Ansprechen, ab der sechsten Einnahme blieb die Erfolgsrate bei 74 % stabil. Dieser Effekt zeigte sich – allerdings in deutlich geringerer Ausprägung – auch in der Placebogruppe. Insgesamt kam eine erfolgreiche Erektion bei der 3 mg Dosierung schneller zustande [7]. Ein ähnlicher Effekt ist ja bei anderen Pharmaka, z. B. bei α 1-Rezeptorenblockern, bekannt.

Eine wiederholte Einnahme führte auch zu einer Senkung der Nebenwirkungsrate. In den klinischen Studien mit Apomorphin 2 mg und 3 mg kam es in erster Linie zu Kopfschmerzen (6,5 % versus 5,6 % für Placebo), Übelkeit (4,5 % vs. 1,3 %), Gähnen (4,6 % vs. 1,2 %) und Schwindel (4,4 % vs. 2,9 %). Diese Nebenwirkungen waren meistens leicht und vorübergehend und traten in der Regel nur bei der ersten Einnahme auf. Bei wiederholter Anwendung nahm die initial niedrige Nebenwirkungsrate weiter ab. Nur 2,8 % der Patienten in der Verumgruppe brachen ihre Therapie nebenwirkungsbedingt ab [8]. Die gute Verträglichkeit ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß für die pro-erektilen Wirkung von Apomorphin eine deutlich geringere Serumkonzentration notwendig ist als zur Reizung der Rezeptoren, welche für Übelkeit oder Bewegungsartefakte verantwortlich sind [9].

Selten (bei 0,2 %) können vasovagale Synkopen auftreten, bei einer Dositration beginnend mit 2 mg und

einer anschließenden Steigerung auf 3 mg nur bei 0,1 %. Diese Reaktion trat meist nur bei der Ersteinnahme und nur im Stehen auf; in fast allen Fällen waren Vorzeichen in Form von Übelkeit, Schwitzen oder Schwindel vorhanden [8]. Im Vergleich dazu treten derartige Synkopen bei Beginn einer α -Blocker-Therapie 5–10-mal häufiger auf.

In den Phase III-Studien erhielten fast 88 % der Patienten eine Begleitmedikation in Form von Antihypertensiva, Kardiaka, Lipidsenkern, Antidiabetika, Diuretika oder Psychopharmaka, wodurch auch im Hinblick auf Interaktionen die Sicherheit von Apomorphin SL nachgewiesen wurde [8]. Eine Studie mit der relativ hohen Dosierung von 5 mg Apomorphin in Kombination mit einer Langzeittherapie mit Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika, Kalzium-Kanal-Blocker, α_1 -Rezeptoren-Blocker, lang/kurzwirksame Nitrate) konnte die Sicherheit von Apomorphin SL bei kardialer Begleitmedikation bestätigen [10]. Eine Metaanalyse der vorliegenden Phase II und III-Studien zeigte, daß es bei Patienten, welche Apomorphin SL 2 mg und 3 mg in Kombination mit lang- und/oder kurzwirkenden Nitraten erhalten hatten, zu keinen Synkopen oder Blutdruckabfall kam. Die therapieabhängigen Nebenwirkungen waren in der Gruppe der Patienten mit einer kombinierten Nitrattherapie sogar mit 14,1 % geringer als bei jenen Patienten, die keine Nitrate erhalten hatten (16,9 %) [11]. Bei über 5.000 behandelten Patienten und über 120.000 dokumentierten Einzeldosen wurde kein einziger Todesfall, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Zwischenfall und kein Priapismus verzeichnet [8]. Trotzdem gelten eine schwere instabile Angina pectoris, ein kürzlich erlittener Myokardinfarkt, eine schwere Herzinsuffizienz oder Hypotonie sowie alle Erkrankungen, die eine sexuelle Aktivität nicht ratsam erscheinen lassen, als Kontraindikationen für eine Apomorphin-Gabe.

Tabelle 1: Empfehlungen für die Behandlung mit Apomorphin SL

Der „ideale“ Apomorphin SL Patient

Jeder neue Patient mit erektiler Restfunktion
Leichte bis mittelschwere ED mit erektiler Restfunktion; organisch, psychogen, gemischt
Frühstadien der ED
→ Gute Wirksamkeit zu erwarten

Der „bedingt geeignete“ Apomorphin SL Patient

Neue Patienten mit erektiler Restfunktion und langandauernden Begleiterkrankungen
Fortgeschrittene Begleiterkrankungen mit möglichen Nerven- und Gefäßschäden; z. B. Diabetes, MS, schwere Hypertonie, KHK
Fortgeschrittene ED
→ Mittlere Wirksamkeit zu erwarten, aber in speziellen Fällen eine Option (z. B. Nitratpatienten)

Nicht empfohlen für Behandlung mit Apomorphin SL

Keine erektile Restfunktion
Spezifische ED-Vorbehandlung (Sildenafil, Alprostadil), Z. n. radikaler Beckenchirurgie, Rückenmarksverletzungen
ED im Spätstadium
Co-Medikation, welche ED verursacht
→ Kaum Wirksamkeit zu erwarten

Auch die gleichzeitige Einnahme von Apomorphin SL und Antidepressiva zeigte mit 13,3 % eine geringere Nebenwirkungsrate als die alleinige Apomorphingabe mit 17,9 %. Gerade in dieser Subgruppe von Patienten zeigte die Kombination eine massive Verbesserung der jeweiligen IIEF-Bereiche um 25 % bzw. 30 % im Vergleich zu nur 6 % bzw. 4 % Verbesserung bei der Gabe von Antidepressiva mit Placebo [12].

SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE PRAXIS

Aufgrund der vorliegenden Daten können für die Praxis folgende Schlüsse gezogen werden (Tab. 1): Als prognostisch ungünstig für Apomorphin erscheinen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, in erster Linie wegen der schlechteren Gefäßsituation, solche mit schwerem Diabetes mellitus und wahrscheinlich auch Patienten, welche bisher zufriedenstellend auf Sildenafil eingestellt waren und natürlich SKAT-Patienten. Ein gutes Ansprechen auf Apomorphin SL ist bei Patienten mit einer man-

gelnden bzw. zu kurz andauernden Rigidität, mit Startschwierigkeiten, mit einer organischen Ursache und sog. Residualfunktion, wie positiven nächtlichen oder morgendlichen Erektionen, und – aufgrund des Wirkungsmechanismus von Apomorphin mit einer Verstärkung des parasympathischen Weges – bei Patienten mit psychogener Genese, vor allem mit Versagensangst zu erwarten.

Als Vorteile von Apomorphin SL sind die rasche Verfügbarkeit, die von der Nahrungsaufnahme bzw. vom Alkoholkonsum unbeeinflusste Wirkung, die fehlende Interaktion mit Antihypertensiva und die kaum vorhandene Interaktion mit dem Cytochrom P450 im Rahmen des hepatischen Abbauweges zu sehen.

FÜR DIE ANWENDUNG SIND FOLGENDE EMPFEHLUNGEN ZU GEBEN

Dem Patienten muß die Anwendung genau erklärt werden, insbesondere, daß er die Tablette nach einem Schluck Wasser langsam unter der

Zunge zergehen lassen muß, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Er darf die Tablette nicht lutschen und nicht schlucken. Eine entsprechende sexuelle Stimulation ist für die Wirkung der Substanz unbedingt erforderlich. Eine Dosissteigerung beginnend mit 2 mg wäre zur Prävention von Nebenwirkungen sinnvoll, 3 mg scheinen aber eine deutlich bessere Wirkung zu ermöglichen und sind bereits primär in Betracht zu ziehen. Eine zumindest viermalige Einnahme bei Versagen der ersten Versuche sollte dem Patienten empfohlen werden. Bei Therapieversagen sollte der Arzt die Umstände bzw. Art der Anwendung genauestens hinterfragen [7].

Bezüglich der häufig gestellten Frage der Kombination von Apomorphin mit Sildenafil liegen dzt. noch keine klinischen Daten vor. In einer tierexperimentellen Studie mit Ratten löste Apomorphin einen Anstieg des intrakavernösen Drucks aus, der durch Sildenafil verlängert wurde [13].

Als Grundlage für Schätzungen der Häufigkeit von Erektionsstörungen mit zunehmendem Alter wird immer die Massachusetts Male Aging Study (MMAS) herangezogen und auf deren Basis für Österreich bis zu

600.000 Männer mit Erektionsstörungen berechnet. Aufgrund von neueren epidemiologischen Studien aus Finnland, Spanien, Italien, Deutschland und Holland ergibt sich für den europäischen Bereich eine durchschnittliche Prävalenz von Erektionsstörungen in der Altersgruppe von 30–70 Jahren mit etwa 20 % (8–48 %). Umgelegt auf Österreich mit 1,4 Millionen Männern im Alter zwischen 40 und 70 Jahren kann man etwa 300.000 Männer mit erektiler Dysfunktion annehmen. Auch dies ist eine bedeutende Zahl, wenn man bedenkt, daß derzeit nur ein Bruchteil dieser Patienten wirklich ärztliche Hilfe für ihr Problem in Anspruch nimmt. Eine Studie von Gingell befragte insgesamt 5.250 Männer und Frauen in 7 Staaten Europas zu ihrer sexuellen Gesundheit. Dabei betrachteten 53 % (41 % Großbritannien – 70 % Türkei) die Sexualität als bedeutend für ihre gesamte Lebensqualität. Davon hatten 15 % (10 % Italien – 21 % Frankreich) in den letzten 12 Monaten gewisse Sorgen mit ihrer sexuellen Leistungsfähigkeit. Aber nur 7 % (4 % Großbritannien – 10 % Frankreich) wurden von ihren Ärzten im Laufe der letzten 3 Jahre gefragt, ob sie sexuelle Probleme hätten. 50 % (36 % Großbritannien – 70 % Türkei) sind aber der Meinung, daß ihr Arzt sie diesbezüglich befragen sollte [14].

Das heißt, daß wir Urologen unsere Patienten gezielt nach Problemen bzw. Störungen ihres Sexuallebens befragen sollten. Dabei ist zu bedenken, daß die Sexualität nicht nur aus einer mechanisch guten Erektion besteht, sondern ein komplexes Geschehen – insbesondere eine Interaktion zwischen 2 Partnern – darstellt. Sollte aber die Problematik vordergründig in einer mangelnden Erektionsfähigkeit zu suchen sein, so steht für eine ausgewählte Patientengruppe mit Apomorphin SL sicherlich ein First-Line-Therapeutikum mit hoher therapeutischer Sicherheit zur Verfügung.



Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Michael Rauchenwald

Geboren 1955 in Klagenfurt. Medizinstudium an der Karl Franzens-Universität Graz, Promotion 1982. 1983 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz, Departement für Herzchirurgie, Gefäßchirurgie, Allgemeinchirurgie, Urologie. Facharzt-Anerkennung 1989. Ab Jänner 1991 Oberarzt am Departement für Urologie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz. 1992 bis 1993 Forschungsaufenthalt an der University of Virginia in Charlottesville, Virginia, USA. Habilitation für das Fach Urologie 1994. Seit 1996 Vorstand der Urologischen Abteilung am A.ö. Krankenhaus St. Pölten. Generalsekretär der Österreichischen Gesellschaft für Urologie.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald
Urologische Abteilung, A.ö. Krankenhaus
A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4
e-mail: urologie@kh-st-poelten.at

Literatur:

1. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *Int J Impot Res* 2001; 13 (Suppl 3): S8–S17.
2. Montorsi F, Salonia A, Perani D, Anchisi D, Scifo P, Rigioli P, Zanoni M, Heaton J, Rigatti P, Fazio F. Apomorphine-induced brain modulation during sexual stimulation: a new look at central phenomena related to erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 41 (Suppl 1): 64.
3. Saenz de Tejada I. Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility. *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl 4): S34–S38.
4. Mirone VG, Stief CG. Efficacy of apomorphine SL in erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88 (Suppl 3): 25–9.
5. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M, and the Apomorphine SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001; 39: 558–64.
6. Heaton JPW. Characterising the benefit of apomorphine SL as an optimised treatment for representative populations with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13 (Suppl 3): S35–S39.
7. Heaton JPW, Dean J, Sleep DJ. Sequential administration enhances the effect of apomorphine SL in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 14: 61–4.
8. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88 (Suppl 3): 30–5.
9. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL. *Int J Impot Res* 2001; 13 (Suppl 3): S40–S44.
10. Fagan TC, Buttler S, Marbury T, Taylor A, Edmonds A, Apomorphin SL Study Group. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol* 2001; 88: 760–6.
11. Heaton J, Sleep D, Perdok R, Rescek ME. Safety of apomorphine SL 2 and 3 mg in men with erectile dysfunction concurrently taking nitrate medication. *Eur Urol* 2002; 41 (Suppl 1): 153.
12. Heaton J, Sleep D, Perdok R, Rescek ME. Apomorphine SL 2 and 3 mg is well-tolerated and effective in men with erectile dysfunction concurrently taking antidepressant medication. *Eur Urol* 2002; 41 (Suppl 1): 153.
13. Andersson KE, Gemalmaz H, Waldeck K, Chapman TN, Tuttle JB, Steers WD. The effect of sildenafil on apomorphine-evoked increases in intracavernous pressure in the awake rat. *J Urol* 1999; 161: 1707–12.
14. Gingell C, Nicolosi A, Hartmann U, Simsek F, Glasser D. Preliminary results from the Pfizer report on sexual health in the second half of life: patient-physician communication. *Eur Urol* 2002; 41 (Suppl 1): 62.

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](#)