

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Erektile Dysfunktion - Was kommt nach Viagra?

Jungwirth A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2001; 8 (6) (Ausgabe

für Österreich), 7-12

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

EREKTILE DYSFUNKTION – WAS KOMMT NACH VIAGRA?

Durch die Einführung von Viagra und den enormen finanziellen Erfolg dieser Substanz hat das wissenschaftliche Interesse und die Entwicklung neuer Pharmaka zur Therapie der erektilen Dysfunktion sprunghaft zugenommen. Beginnend von zentral wirksamen Medikamenten bis hin zu molekularbiologischen Techniken sind vielversprechende Substanzen in der „Pipeline“ und im präklinischen Untersuchungsstadium [1, 2]. Welche Substanzen dann endgültig den Markt bereichern werden, bleibt abzuwarten.

Im folgenden sollen – in Anlehnung an das Referat beim niederösterreichischen Männergesundheitstag – die Möglichkeiten und die Therapieansätze, beginnend von zentral wirksamen Medikamenten bis hin zu den molekularbiologischen Techniken, besprochen und andiskutiert werden.

ZENTRALWIRKSAME MEDIATOREN

Apomorphin

Nachdem Apomorphin als Sublingualtablette bereits auf dem Markt ist, soll dieses Medikament nur kurz angesprochen werden. Apomorphin-SL, unter dem Markennamen Ixense® (Takeda Pharma) oder Uprima® (Abbott) in der 2 und 3 mg-Formulierung erhältlich, ist ein zentral wirksamer Dopaminagonist, welcher die parasympathischen Zentren im zentralen Nervensystem stimuliert. Dadurch kommt es zu einem Überwiegen der parasympathischen Innervation gegenüber

dem sympathischen Nerventonus und somit zu einer verstärkten Bahnung sexuell stimulierender Reize. In weiterer Folge kommt es postsynaptisch zur Freisetzung von Stickoxyden und über den bekannten cGMP-Weg zu einer Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur. Die Wirksamkeit dieses Medikamentes (Erektion, für den Geschlechtsverkehr ausreichend) wird je nach Dosierung und Patientenkollektum um die 50 % beschrieben. Nebenwirkungen sind Schwindel und Übelkeit in etwa 5–10 % der Anwender [3, 4]. Kontraindikationen für Apomorphin gibt es lediglich für Patienten mit schweren Herz-Kreislauferkrankungen, die an und für sich für den Geschlechtsakt von kardialer Seite nicht belastbar sind. Interaktionen mit Medikamenten und Genußmitteln sind nicht bekannt, wobei natürlich die Diskussion über die Interaktion mit Parkinson-Medikamenten (ebenfalls Dopaminagonisten) noch im Raum steht und nicht suffizient untersucht wurde.

Apomorphin-Nasalspray

Hier scheint eine Erektion innerhalb von 5–10 Minuten erreichbar zu sein und dies würde die Spontanität in der Sexualität deutlich positiv beeinflussen. Es gibt allerdings erste Hinweise dafür, daß die Anwendung dieser Substanz zu einer Vermehrung der Nebenwirkungen (Schwindel bzw. Übelkeit) führt.

Oxytocin

Oxytocin ist ein Hormon, welches im Nucleus supraopticus und paraventricularis synthetisiert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert wird. Die Oxytocin-

spiegel in alten Ratten sind deutlich niedriger als bei jungen Rattenmännchen. Erste Studien zeigen, daß Oxytocin ein physiologisches Stimulans für das Sexualverhalten ist. Im Genitaltrakt konnte auch gezeigt werden, daß Oxytocin zu einer Kontraktion des Nebenhodens und der Prostata führt und somit wesentlich auch am Spermientransport beteiligt ist. Die Applikation 0,1 µg Oxytocin zeigte ein gesteigertes Sexualverhalten bei alten Ratten. Die intrathekale Applikation führt zu einer Erektion durch die Aktivierung eines G-proteinabhängigen Kalziumkanals – einer der wesentlichen Kanäle, welche zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum führen [5–7].

Melanotropin (MSH)

Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH, Melanotropin) könnte ebenfalls zur Therapie der erektilen Dysfunktion angewandt werden. Erste Studien zeigen, daß dieses Hormon zu einer deutlichen Verbesserung der Erektilität, aber auch interessanterweise zu einer deutlichen Verbesserung der Libido führt. Auch bei Frauen zeigen erste Anwendungen eine deutliche Verbesserung der Libido [8]!

PHOSPHODIESTERASE-5- INHIBITOREN

Phosphodiesterase-Inhibitoren mit unterschiedlicher Rezeptoraffinität sind seit langem bekannt. Einer der am meisten verwendeten unspezifischen Phosphodiesterase-Inhibitoren ist das Koffein.

Seitens der Firma Pfizer entwickelt man eine sublinguale Sildenafil-Formulierung, um die präkoitale Phase zu verkürzen. Die Viagra-Sublingualtablette soll innerhalb von ca. 25 Minuten eine ausreichende Wirksamkeit im Corpus cavernosum (CC) entwickeln und somit die Sexualität spontaner und unabhängig von der Nahaufnahme machen [9].

Die neuen Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wie Vardenafil® (Bayer) und Cialis® (Lilly ICOS) sind zur Zeit noch in der klinischen Testung, eine Markteinführung wird für das Jahr 2002/2003 erwartet. Von diesen Substanzen weiß man, daß sie eine höhere Affinität für das Phosphodiesterase-5-Enzym haben und eine längere Halbwertszeit aufweisen. Der Wirkeintritt soll schneller erfolgen als bei Viagra® und durch die höhere Affinität werden in den ersten Studien geringer Nebenwirkungen beschrieben.

MOLEKULARBIOLOGIE

Gentherapie im Bereich des Corpus cavernosum

Das Corpus cavernosum bzw. der Penis ist aufgrund der extrakorporalen Lage und daher des leichten Zuganges ein ideales Organ zu Anwendung der Gentherapie. Es ist möglich, mittels geringer Mengen von Vektoren das Corpus cavernosum zu transfizieren, da einerseits der Blutabfluß mittels eines Tourniquet verhindert werden kann und auf der anderen Seite die glatten Muskelzellen über Gap junctions so miteinander verbunden sind, daß die Ap-

plikation an einer oder wenigen Stellen des Corpus cavernosum zu einer gleichmäßigen Transfektion der gesamten glatten Muskulatur im Schwellkörper führt [10, 11].

Maxi-K⁺ Kanal

Für die Hyperpolarisation der glatten Muskulatur im Bereich des Corpus cavernosum sind 3 Kanäle der Zellmembran verantwortlich: der kalziumabhängige Kaliumkanal, ein ATP-abhängiger Kaliumkanal und der L-Typ eines spannungsabhängigen Kalziumkanals. Die Aktivierung all dieser Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation und damit zu einer Muskelrelaxation der glatten Muskulatur. Geht man nun davon aus, daß im Rahmen verschiedener Grundkrankheiten die Kanäle erkranken („Kanalopathie“), so kommt es zur Dysfunktion dieser Kanäle, zur Mutation der Kanalproteine oder auch zur Bildung von Antikörpern gegen diese Kanäle. Daraus resultiert eine Einschränkung der Funktionalität. Ein Ansatz dabei ist es nun, in die Zellmembran der glatten Muskulatur Kaliumkanäle einzubauen, die dann zu einer Hyperpolarisation und damit zu einer lang anhaltenden Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur im Corpus cavernosum führen. Experimente mit der Transfektion der glatten Muskelzellen des Schwellkörpers mit cDNA für diesen Maxi-K⁺ Kanal waren erfolgreich und führten zu einer deutlichen Relaxierung der glatten Muskulatur und in weiterer Folge zu einer Erhöhung der Erektilität [12, 13]. Ein Problem bei diesem Therapieansatz ist, daß die exprimierten Kaliumkanäle in der Zellmembran permanent aktiviert sind und nicht

nur wie physiologischerweise bei sexueller Stimulation „eingeschaltet“ werden. Dies birgt das Risiko einer verlängerten Rigiditätsphase, eines Priapismus, einer mangelnden Detumeszenz, in weiterer Folge sind auch metabolische Störungen der Muskelzellen nicht auszuschließen.

Transfektion mit eNOS

Im Rahmen der diabetischen Neuropathie kommt es zu einer verminderten Produktion endothelialer Stickoxyde (eNOS). Als Folge davon sinkt die intrazelluläre cGMP-Synthese und eine mangelnde Relaxation der Schwellkörper ist die Folge. Transfiziert man nun die CC mit mRNA für die endotheliale Stickoxyd-Synthetase (AdRSVeNOS), so kommt es bereits nach 5 Tagen zu einem signifikanten Anstieg von eNOS und cGMP [14]. In den Experimenten von Hellstrom und Mitarbeitern konnte bei transfizierten alten Ratten ein Anstieg des Druckes im CC nach Elektrostimulation gemessen werden, welcher denen von Jungtieren entsprach. Die gesteigerte eNOS-Aktivität hielt für etwa 30 Tage an.

Transfektion mit Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP)

Calcitonin-Gen-Related-Peptid ist ein Peptid, welches aus 37 Aminosäuren besteht. Es führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur über eine cAMP-abhängige Aktivierung eines K⁺-Kanals. Im Alter ist die Synthese von CGRP deutlich reduziert und somit führt die verminderte Produktion von cAMP zu einer reduzierten Relaxation im CC [15, 16]. Die Transfektion des CC mit der cDNA für dieses Protein (AdRSVCGRP) führt

zu einer vermehrten Synthese von CGRP und im Tiermodell zu einer deutlichen Steigerung der CC-Drücke nach Elektrostimulation [15, 16].

GEFÄSSAKTIVE SUBSTANZEN

Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)

Es gibt 5 VEGF-Klassen, davon ist der VEGF-A für das Corpus cavernosum spezifisch. VEGF induziert eine Gefäßhyperplasie und -hypertrophie und führt somit zu einer langfristigen Verbesserung der Durchblutung bzw. der Funktionalität der glatten Muskulatur. Im Tiermodell führt die Kastration von Ratten zu einer ED durch eine Verschlechterung des Venen-Okklusionsmechanismus. Durch eine Testosteronsubstitution ist dieser Vorgang reversibel. Die Applikation von VEGF führte aber ebenso zu einer Normalisierung der Erektilität. Somit gibt es Hinweise, daß VEGF sehr wohl in der Lage ist, die Qualität der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum positiv zu beeinflussen [17].

Angiotensin II-Antagonisten

Im Corpus cavernosum wird die Gefäßweite bzw. die Spannung der glatten Muskulatur im wesentlichen durch zwei Gewebshormone reguliert: Es ist dies einerseits das Angiotensin II und auf der anderen Seite die Stickoxyde (NOs), die den Gefäß- bzw. Muskelturgor beeinflussen. Angiotensin II wird lokal im CC produziert und führt zu einer Gefäßverengung. Nimmt man nun an, daß man mittels Angiotensin II-

Antagonisten diesen Prozeß beeinflussen kann, so müßte die Wirkung der Stickoxyde überwiegen und eine Relaxation der glatten Muskulatur herbeigeführt werden können. Dies konnte bereits in Tierexperimenten erfolgreich angewandt werden. Eine Testung dieser Substanzen im Rahmen langfristiger antihypertensiver Therapiestudien ist noch ausständig [18, 19].

Proteinkinase C

Proteinkinase C ist ein Faktor, welcher im Rahmen der Hyperglykämie (langanhaltend bei Diabetes mellitus) verstärkt ausgeschüttet wird. Die Kaskade beginnt bei der Hyperglykämie, welche die Synthese von Diacylglycerol (DAG) reguliert. Intrazellulär kommt es zu einer gesteigerten Aktivität der Proteinkinase C. Proteinkinase C ihrerseits führt zu einer Aktivierung von Endothelin I, einem der stärksten Vasokonstriktoren. Durch die langfristige Vasokonstriktion kommt es zu einer Endothelschädigung und damit auch zu einer Schädigung der glatten Gefäßmuskulatur im Bereich des CC. Greift man mittels Proteinkinase C-Inhibitoren in diese Kaskade ein, so nimmt die Vasokonstriktion nicht nur im CC, sondern ganz allgemein ab und führt so zu einer Verminderung der langfristigen Gefäßschädigung. Proteinkinase C-Inhibitoren könnten evtl. in Kombination mit Vitamin E die Gefäßdysfunktionen reversibel machen [20–22].

SKAT-THERAPIE

Vasoaktives-Intestinales-Peptid (VIP) + Phentolamin

Dinsmore et al. (1999) konnten in einer Studie zeigen, daß bei nichtpsychogener erektiler Dysfunktion die Kombination von 25 µg VIP und 1 oder 2 mg Phentolamin in etwa 82 % zu einer für den GV ausreichenden Erektion führt. Die Priapismusrate mit 0,05 % ist bemerkenswert niedrig gewesen. Auch eine weitere Studie von Dinsmore aus dem Jahr 1998 zeigte bei SKAT-Versagern (Patienten, welche auf Prostaglandin E bzw. die Kombination aus Papaverin und Phentolamin nicht angesprochen haben), daß 67 % der Männer unter der Kombination VIP und Phentolamin eine suffiziente Erektion erzielen konnten. Als Nebenwirkung wurde in 53 % der Männer ein Gesichtsfuß berichtet [23, 24].

Caverject® neu

Anfang des nächsten Jahres wird eine neue Caverject-Formulierung auf den Markt kommen. Es ist dies eine Zweikomponenten-Fertigspritze, welche Lösungsmittel und Prostaglandin E in einem Spritzenzylinder hat. Die Durchmischung erfolgt unmittelbar vor der Applikation. Dies bedeutet eine patientenfreundlichere Anwendung und es ist keine Kühlung notwendig.

SONSTIGES

Topisches Alprostadil

Alprostadil-Gel ist in den USA unmittelbar vor der Registrierung. Dieses unter Alprox[®] bzw. Topiglan[®] registrierte Medikament bringt Prostaglandin E transdermal in das Corpus cavernosum. Bislang liegen allerdings noch keine ausreichenden Studienergebnisse vor.

Aktis[®] Band

Dieses von der Firma Vivus[®] in den USA auf den Markt gebrachte Kautschukband reduziert ähnlich dem Ring bei der Vakuumpumpe den venösen Abfluß. Das Aktisband[®] eignet sich besonders in Kombination mit MUSE[®]/SKAT oder Viagra[®]. Für eine Verstärkung der Tumescenz *per se* ist das Band allerdings nicht geeignet.

Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapie von Viagra[®] + SKAT bzw. MUSE[®] ist sicherlich eine attraktive Alternative für Patienten, welche auf die einzelnen Komponenten nicht ansprechen, da ja ein additiver Effekt zu erwarten ist. 50 % der Patienten berichten über eine suffiziente Erektion, wenn eine Monotherapie versagt hat. Für die kombinierte Anwendung besteht ein gesteigertes Priapismusrisiko und der Patient ist entsprechend aufzuklären.

Apomorphin SL (Ixense[®]/Uprima[®]) und Viagra[®]: Durch die kombinierte Anwendung beider Medikamente ist ein additiver Effekt zu erwarten, sind doch die Wirk-

mechanismen und Angriffspunkte verschieden. Inwiefern die Kombination von zentral wirksamem Apomorphin und peripher wirksamem Viagra[®] zu einer Verbesserung der Erektilität führen, müssen erst klinische Studien zeigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Man darf nie vergessen, daß es sich bei der erektilen Dysfunktion nicht um ein „Life-Style“-Thema, sondern um eine Erkrankung handelt, welche die Lebensqualität der Patienten deutlich verschlechtert. Die Therapie der erektilen Dysfunktion hat sich in den letzten Jahren revolutioniert und wie man sieht, ist sowohl die Forschung als auch die Pharmaindustrie bemüht, für den Patienten neue, bessere, schneller wirksame und nebenwirkungsärmere Medikamente zu entwickeln. Diese neuen Entwicklungen werden für uns Andrologen/Urologen das Armamentarium für die Therapie der erektilen Dysfunktion bereichern. Welche der nun genannten Substanzen letztendlich übrigbleiben und mit welchen Substanzen wir uns in der näheren Zukunft zu befassen haben, werden die weiteren Entwicklungen zeigen.

Literatur:

- Melman A, Rehman J. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Mol Urol* 1999; 3: 87–102.
- Christ GJ. Gap junctions and ion channels: relevance to erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 4: S15–25.
- Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'Neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The apomorphine study

group. *Urology* 2000; 56: 130–5.

- Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 2000; 4: S67–73.
- Carter Cs. Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 131–44.
- Arletti R, Calza L, Giardino L, Benelli A, Cavazzuti E, Bertolini A. Sexual impotence is associated with a reduced production of oxytocin and with an increased production of opioid peptides in the paraventricular nucleus of male rats. *Neurosci Lett* 1997; 233: 65–8.
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Sexual behavior of aging male rats is stimulated by oxytocin. *Eur J Pharmacol* 1990; 179: 377–81.
- Wessells H, Gralnek D, Dorr R, Hruby VJ, Hadley ME, Levine N. Effect of an alpha-melanocyte stimulating hormone analog on penile erection and sexual desire in men with organic erectile dysfunction. *Urology* 2000; 56: 641–6.
- De Siati M, Franzolin N. The start of pharmacological activity after sublingual administration of sildenafil citrate in 30 patients affected by erectile dysfunction. *J Urol* 2001; 165: 224–5.
- Christ GJ, BrinkPR, Melman A, Spray DC. The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle. *Int J Impot Res* 1993; 5: 77–96.
- Christ GJ, Wang HZ, Venkateswarlu K, Zhao W, Day NS. Ion channels and gap junctions: Their role in erectile physiology, dysfunction and future therapy. *Mol Urol* 1999; 3: 61–73.
- Lawson K. Is there a role for potassium channel openers in neuronal ion channel disorders? *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2269–80.
- Wang HZ, Lee SW, Christ GJ. Comparative studies of the maxi-K (K(Ca)) channel in freshly isolated myocytes of human and rat corpora. *Int J Impot Res* 2000; 12: 9–18.
- Magee TR, Ferrini M, Vernet D, Raifer J, Gonzalez-Cadavid NF, Garban H, Mitani K. Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase (PNNOS) CDNA. *J Urol* 2001; 165: 220.

Univ.-Doz. Dr. med. Andreas Jungwirth

Geboren 1960 in Salzburg. Studium der Medizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck von 1979 bis 1986. 1986 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde (Dissertation an den Universitätskliniken für Radiologie und Urologie zum Thema „Kombinierte Chemotherapie und hyperfraktionierte Strahlentherapie beim invasiven Harnblasenkarzinom“). Von 1986 bis 1989 Unniversitätsassistent am Physiologischen Institut der Universität Innsbruck. 1990 bis 1991 Turnusarzt an den Landeskrankenanstalten Salzburg. 1991 bis 1997 Ausbildungsassistent zum Facharzt für Urologie an den LKA Salzburg. 1995 bis 1996 Research Fellow bei Prof. Dr. Andrew V. Schally, Abteilung für Experimentelle Medizin, Tulane University, New Orleans, USA. Seit Jänner 1997 Leiter der Andrologie an der Urologischen Abteilung, LKA Salzburg. Seit Mai 1997 Facharzt für Urologie. Juli 1998 Leiter des Andrologischen Arbeitskreises der ÖGU. Mai 1999 Venia legendi im Fach Urologie an der Universität Wien. Dezember 2000 Ernennung zum Oberarzt an der Landesklinik für Urologie und Andrologie Salzburg.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Andreas Jungwirth
Landesklinik für Urologie und Andrologie, St. Johanns-Spital Salzburg
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstr. 48
e-mail: a.jungwirth@lks.at



15. Champion HC, Wang R, Santiago JA, Murphy WA, Coy DH, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Comparison of responses to adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide in the feline erection model. *J Androl* 1997; 18: 513–21.

16. Bivalacqua TJ, Rajasekaran M, Champion HC, Wang R, Sikka SC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. The influence of castration on pharmacologically induced penile erection in the cat. *J Androl* 1998; 19: 551–7.

17. Rogers RS, Graziottin TM, Gholami S, Lin C-S, Kan YW, Lue TF. Intracavernosal VEGF and AAV-VEGF gene prevents ED in a rat model of venous leakage impotence. *J Urol* 2001; 165: 221.

18. Comiter CV, Sullivan MP, Yalla SV, Kifer I. Effect of angiotensin II on corpus cavernosum smooth muscle in relation to nitric oxide environment: in vitro studies in canines. *Int J Impot Res* 1997; 9: 135–40.

19. Kifer I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157: 1920–5.

20. Meier M, King GL. Protein kinase C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc Med* 2000; 5:173–85.

21. Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K et al. Induction of endothelin-I expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000; 49: 1239–48.

22. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169–82.

23. Dinsmore WW, Alderdice DK. Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. *Br J Urol* 1998; 81: 437–40.

24. Dinsmore WW, Gingell C, Hackett G, Kell P, Savage D, Oakes R, Frenz GD. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel autoinjector system: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *BJU Int* 1999; 83: 274–9.

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](#)