

Erektile Dysfunktion: PDE-5-Hemmer empfohlen

Die neuen Guidelines der American College of Physicians sehen die Hormontherapie dagegen noch kritisch

Das American College of Physicians (ACP) empfiehlt bei erektiler Dysfunktion die Behandlung mit PDE-5-Hemmern. Für eine generelle Hormondiagnostik und eine Testosterontherapie gibt es nach Auffassung des ACP momentan keine hinreichende wissenschaftliche Basis.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

Eine erektile Dysfunktion (ED) ist fachmedizinisch nüchtern definiert als die Unfähigkeit, eine Erektion zu erlangen, die einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ermöglicht. Die Sexualstörung muss mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten bestehen.

Die ED trifft mit steigendem Alter immer mehr Männer. Besonders gefährdet sind Patienten, die an Diabetes mellitus, an Gefässerkrankungen oder an bestimmten psychischen Krankheiten leiden – daneben soll auch die nachlassende Testosteronproduktion, also ein Altershypogonadismus, die ED begünstigen.

Im Jahr 1995 wurde die Zahl der Männer mit ED weltweit auf 152 Millionen geschätzt, bis zum Jahr 2025 soll die Zahl auf 322 Millionen ansteigen. Allein in den USA werden dadurch Behandlungskosten von über 15 Milliarden Dollar entstehen, heisst es in einer Einführung zu den neu erschienenen Therapie-Guidelines zur erektilen Dysfunktion, die das American College of Physicians vor wenigen Monaten herausgegeben hat. Die Richtlinien basieren auf einem umfangreichen Review. Auf der medikamentösen Seite stehen dabei die PDE-5-Hemmer praktisch allein im Zentrum des Interesses. Nach den Recherchen der Autoren bestehen keine Zweifel an der guten Wirksamkeit dieser Medikamente. Den Nachweis hierfür lieferten den Experten insgesamt 139 randomisierte und kontrollierte Studien, wobei die meisten auf Sildenafil (Viagra®) entfielen, aber auch für Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®) liegen ausreichend Erfahrungen vor. Die Mehrzahl der Studien haben eine ordentliche methodische Qualität, gehen aber in der Regel nicht über einen Beobachtungszeitraum von drei Monaten hinaus.

Die Wirksamkeitskriterien waren:

- Die Möglichkeit, einen befriedigenden Geschlechtsverkehr zu erleben: Dieses Ziel wird mit PDE-5-Hemmern in etwa 70 bis 75 Prozent der Fälle erreicht, mit Plazebo immerhin auch bei jedem Dritten.
- Verbesserte Erektionen: Dieses Ziel erreichen unter PDE-5-Hemmern etwa 73 bis 88 Prozent der Anwender, unter Plazebo wurden 26 bis 32 Prozent Responder ermittelt.

Die Wirksamkeit konnte ungeachtet der Ursache der Erektionsstörung und des Ausprägungsgrads der ED gesichert werden. Signifikante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Vertretern liessen sich nicht aufdecken. Allerdings ist die Studienlage, wie die Autoren bemängeln, in diesem Punkt nicht zufriedenstellend. Es gebe kaum gute direkte Vergleichsstudien. Gesichert ist, dass der Wirkungsgrad bei Sildenafil und Vardenafil dosisabhängig ist, bei Tadalafil dagegen nicht.

Wie verträglich sind PDE-5-Hemmer?

Die Autoren der Guidelines bezeichnen die PDE-5-Hemmer als recht gut verträglich. Nach derzeitigen Erkenntnissen sind Nebenwirkungen häufiger als unter Plazebo, die Rate für erns-

..... Die Empfehlungen des ACP ...

- Das ACP empfiehlt die Therapie mit einem PDE-5-Hemmer bei Patienten, die wegen Erektionsstörungen ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und bei denen keine Kontraindikation vorhanden ist (hoher Evidenzgrad).
- Die Wahl des einzelnen PDE-5-Hemmers sollte von den Vorlieben des Patienten, von der Benutzerfreundlichkeit, den Kosten und dem Nebenwirkungsprofil abhängig gemacht werden (schwache Evidenz wegen unzureichender Head-to-Head-Studien).
- Eine Testosteronbestimmung wird weder empfohlen, noch wird davon abgeraten. Der Grund ist eine zu schwache Datenlage. Ärzte sollten individuell anhand der Beschwerden entscheiden. Libidoverlust, prämatüre Ejakulation, Schwäche, Hoden- und Muskelatrophie können Zeichen eines Testosteronmangels sein.

KOMMENTAR

Dr. med. Roger Gablinger
 Facharzt FMH für Urologie,
 Uroviva, Hirslanden



Testosteronbestimmung ist sinnvoll

Zwar ist eine alleinige Hormonsubstitution bei den typischen Fällen einer erektilen Dysfunktion nicht indiziert, da sie in der Regel nicht wirksam ist, dennoch halte ich eine Bestimmung des Testosterons stets für sinnvoll. Es gibt einige Hinweise in der Literatur, dass eine begleitende Testosteronsubstitution bei Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel die Wirksamkeit der PDE-5-Hemmer-Therapie erhöht. Insbesondere bei einem schlechten oder unbefriedigenden Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem PDE-5-Hemmer kann durch eine Anhebung des Testosteronspiegels auf den Normalwert eine verbesserte Wirksamkeit insbesondere bei Patienten mit komplexer Komorbidität (Diabetes mellitus, Arteriosklerose, metabolisches Syndrom) erreicht werden. Es sind kasuistisch Fälle beschrieben, in denen die PDE-5-Antagonisten schliesslich vollständig ersetzt werden konnten (1). Dennoch ist anzumerken, dass es sich hier in erster Linie um Kasuistiken handelt und es noch keine Studie mit einem ausreichenden Patientenkollektiv oder Studiendesign gibt, die eine Wirksamkeit der adjuvanten Testosteronsubstitution belegt. Das ist auch der Grund, warum das American College of Physicians (ACP) die Hormonsubstitution und konsequenterweise auch die Hormonbestimmung im Sinne der evidenzbasierten Medizin nicht explizit empfiehlt.

Testosterontherapie hat verschiedene positive Wirkungen

Eindeutig belegt ist allerdings, dass durch Testosteronmangel entstandene, pathomorphologische Veränderungen in den Corpora cavernosa durch die Wiederherstellung einer eugonadalen Situation im Experiment sowohl morphologisch als auch funktionell reversibel sind. Diese experimentellen Beobachtungen scheinen auch zu ähnlichen klinischen Ergebnissen zu führen und haben damit gerade in den letzten Jahren zu einer Neubewertung der supportiven Testosterontherapie geführt (2, 3). Insbesondere bei anamnestischen und klinischen Hinweisen auf einen Altershypogonadismus (LOH) mit Abnahme der Leistungsfähigkeit, depressiver Verstimmung und Libidoverlust neben der erektilen Dysfunktion lohnt sich die Testosteronbestimmung, da die generelle Lebensqualität und das Wohlbefinden durch die Wiederherstellung eines adäquaten Testosteronspiegels verbessert werden kann. Darüber hinaus werden bei jungen und im mittleren Alter stehenden ED-Patienten mit Diabetes und Adipositas Komorbiditäten wie die Insulinresistenz und die Fettmasse positiv beeinflusst (4).

Ein negativer Effekt einer echten Hormonsubstitutionstherapie bezüglich Prostatakarzinom ist nicht eindeutig nachgewiesen worden und wird immer noch kontrovers diskutiert. Bei der hohen Prävalenz dieses Karzinoms bei den über 50-jährigen Männern sollte aber beim Patientengespräch darüber gesprochen werden.

Ebenfalls positiv auf das allgemeine Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit bei hypogonadalen alternden Männern wirkt sich begleitend zur Substitutionstherapie körperliche Aktivität aus. Ob diese nun in Form eines Beckenbodentrainings oder in anderer Weise (z.B. Kardiotraining) erfolgt, spielt letztlich vermutlich eine untergeordnete Rolle. Repräsentative Studien, die den Vorteil eines spezifischen Beckenbodentrainings belegen, existieren meines Wissens nicht.

Die insgesamt sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der PDE-5-Hemmer hat die Therapie mit anderen Modalitäten in den Hintergrund verdrängt. Eine wichtige Rolle spielen insbesondere bei einer erektilen Dysfunktion nach chirurgischen Eingriffen sowie bei einem Nichtansprechen auf PDE-5-Antagonisten (6 frustrane Versuche) die Schwellkörperinjektionstherapie (SKAT) oder die intraurethrale Applikation von Alprostadil sowie in ausgesuchten Fällen die Implantation einer Schwellkörperprothese.

Die Anwendung der früher relativ häufig angewendeten Vakuumpumpe spielt kaum noch eine Rolle, da der Vorgang der Herstellung und Aufrechterhaltung einer ausreichenden Erektion relativ aufwendig ist und das schliesslich erigierte, aber stets kalte Glied von der Partnerin oft als unangenehm empfunden wird. Dies führt dazu, dass die primäre Ablehnungsrate sehr hoch ist. Wird das System jedoch regelmässig angewendet, beträgt die Zufriedenheitsrate mittelfristig mehr als 70 Prozent.

Nicht unerwähnt sollte Yohimbin® bleiben. Es handelt sich hier um ein Medikament aus der Rinde des afrikanischen Yohimbabaums. Es ist allerdings ausschliesslich bei der psychogenen ED indiziert und aus den Empfehlungen der AUA (American Urological Association) sogar gänzlich gestrichen worden.

Zuletzt dürfen die psychischen Aspekte der erektilen Dysfunktion nicht unbeachtet bleiben. Eine strenge Trennung zwischen somatischer und psychogener Störung ist allerdings meist nicht möglich oder sinnvoll. Die Massachusetts Male Aging Study (5) hat nachweisen können, dass eine klinisch relevante Depression ein stärkerer statistischer Prädiktor für das Vorliegen einer Erektionsstörung ist als alle körperlichen Faktoren (z.B. Diabetes mellitus). ■

1. Yassin AA, Saad F (2008): Testosterone and erectile dysfunction. *J Androl* 29: 593-604.
2. Saad F, Gooren L (2007): An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 53: 353-357.
3. Traish AM, Goldstein I (2007): Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 42: 54-70.
4. Az-Arjonilla M, Schwarcz M (2008): Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res*: 2008 Oct 9.
5. Feldmann HA, Goldstein I (1994): Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151: 54-61.

tere Nebenwirkungen liegt unter 2 Prozent. Am häufigsten sind Kopfschmerzen, Flush, Rhinitis und Dyspepsie zu erwarten. Seltener kommen Myalgie, Nausea, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel und Brustschmerzen vor. Sehr selten ist auch über Priapismus berichtet worden. Die einzelnen PDE-5-Hemmer unterscheiden sich hinsichtlich Verträglichkeit wahrscheinlich nicht signifikant voneinander.

Die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) ist eine schwere Nebenwirkung, die mit PDE-5-Hemmern in Verbindung gebracht wird. Die Betroffenen erleiden eine plötzliche, schmerzlose Sehverschlechterung mit Papillenödem und Gesichtsfeldausfall. Bei Männern, die einen PDE-5-Hemmer einnehmen und von der AION betroffen sind, dürfte die Augenkrankheit auf das Medikament zurückzuführen sein – sofern keine Arteriitis temporalis vorliegt. Die Inzidenz liegt bei 1:10 000 Anwendern pro Jahr. Möglicherweise ist das Risiko erhöht, wenn bereits Bluthochdruck, Diabetes oder eine Hyperlipidämie vorliegen. Die Notfallbehandlung der Augenerkrankung besteht in der Gabe von hoch dosiertem parenteralen Kortison (initial 500–1000 mg Prednisonäquivalent i.v. verteilt auf 2–4 Einzelgaben/Tag).

Kontraindiziert sind PDE-5-Hemmer bei der Einnahme von Nitraten.

Was bringt die Testosterontherapie?

Testosteronmangel wird von einigen Experten als mögliche Mitursache der ED angesehen. Allerdings ist die Hormonsubstitution laut ACP derzeit noch als nicht evidenzbasierte Therapie anzuerkennen. Die Prävalenz von Hypogonadismus, der in Studien meist bei Testosteronspiegeln unter < 288 ng/dl ($< 9,9$ nmol/l) oder $< 9,0$ pg/ml ($< 31,2$ pmol/l) angesetzt

wird, variiert bei Männern mit ED zwischen 12,5 und 36 Prozent. Die Studien, in denen Testosteron bei Männern mit Altershypogonadismus getestet wurde, sind bis jetzt meist von geringer Qualität. Sie ergeben zudem widersprüchliche Ergebnisse, egal, ob das Hormon als Gel aufgetragen, oral eingenommen oder über ein Pflaster appliziert wird.

Die Kombination aus Hormontherapie und PDE-5-Hemmer scheint keine Vorteile gegenüber der alleinigen PDE-5-Hemmer-Therapie zu bringen. Auch die Nebenwirkungsrate ist unter der Kombinationstherapie kaum verändert. Der PSA-Wert wird nicht beeinflusst.

«Studienqualität weiter verbessern»

Obwohl die Autoren keinen Zweifel an Wirksamkeit und Nutzen der PDE-5-Hemmer haben, fordern sie doch für die Zukunft eine bessere Dokumentation beziehungsweise Berichterstattung der Wissenschaftler. Die Forschung müsse das CONSORT-Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) berücksichtigen. Gerade im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen seien mehr Studien hoher Qualität wünschenswert, auch Head-to-Head-Studien seien angezeigt, um Unterschiede in der Verträglichkeit, vor allem schwere Nebenwirkungen, aufzudecken. ■

Amir Qaseem, et al.: Hormonal Testing and Pharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 639–649.

Interessenlage: Die Ausarbeitung der Guidelines wurde finanziell ausschliesslich vom American College of Physicians getragen.

Uwe Beise