

In dieser Ausgabe:

Die Hodenfunktion ist Spiegelbild des allgemeinen Gesundheitszustandes

PADAM-Symptomatik:
Alles nur Einbildung - oder...?

Langzeittherapie mit Androgen-Gel bringt hypogonadalen Männern anhaltenden Benefit

Wie sicher ist die Testosteronsubstitution?

Auch ein Androgenmangel bei älteren Männern bedarf der Behandlung?

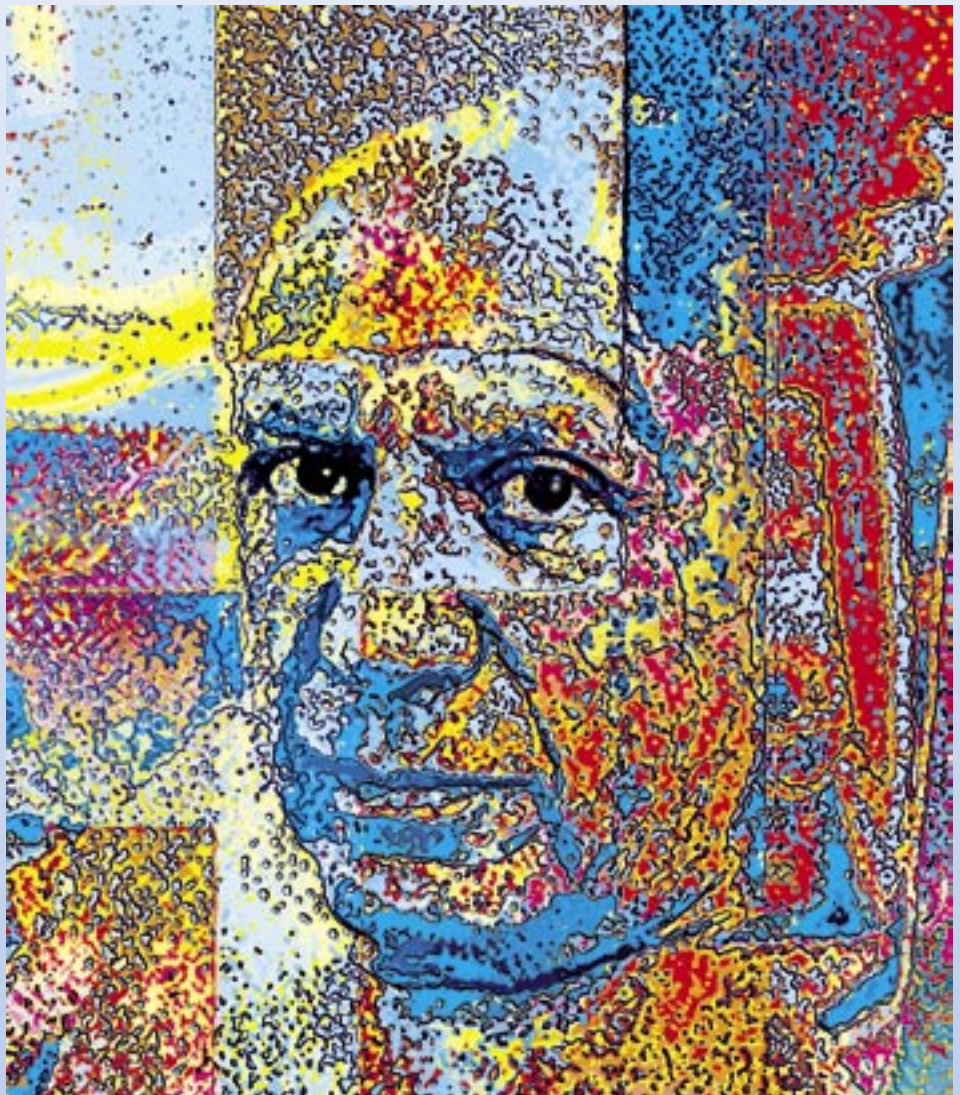
Inwieweit werden Sexualsteroidhormone ineinander umgewandelt?

Erektile Dysfunktion ist ein wichtiger Indikator für Stoffwechsel-, Gefäß- und depressive Erkrankungen

Störung nitricerger Mechanismen bei Diabetikern mit erektiler Dysfunktion

Klinische Erfahrungen mit Tadalafil bei Diabetikern

Nicht-Responder der PDE5-Inhibitoren sind vermehrt hypogonadal



auch im Internet: www.andrologen.info



108



110



115



116



In dieser Ausgabe: Impressionen nach Picasso.

Inhalt

„Andropause“	100
Androgenmangel ist ein Thema für den Urologen	
Komorbidität	
Die Hodenfunktion ist Spiegelbild des allgemeinen Gesundheitszustandes	101
PADAM-Symptomatik	
Alles nur Einbildung – oder sind Männer leidensfähiger als Frauen?	102
Androgen-Gel	
Langzeittherapie bringt hypogonadalen Männern anhaltenden Benefit	104
Prostataüberwachung	
Wie sicher ist die Testosteronsubstitution bei hypogonadalen älteren Männern?	106
Hypogonadismus	
Auch ein Androgenmangel bei älteren Männern bedarf der Behandlung	108
Steroidmetabolismus	
Inwieweit werden Sexualsteroidhormone ineinander umgewandelt?	110
Honorierung	
Was ist kassenärztliche, was private Leistung?	112
Erektile Dysfunktion	
Wichtiger Indikator für Stoffwechsel-, Gefäß- und depressive Erkrankungen	115
ED-/DM-Patienten	
Störung nitrerger Mechanismen bei Diabetikern mit erektiler Dysfunktion	116
Klinische Erfahrungen mit Tadalafil bei Diabetikern	118
Nicht-Responder der PDE5-Inhibitoren sind vermehrt hypogonadal	119
ED-/KHK-Patienten	
Kardiovaskuläre Verträglichkeit von Tadalafil	120
Vita sexualis	
Breites Wirkzeitfenster von Tadalafil kommt Patientenwünschen sehr entgegen	122
Sexuelle Gesundheit	
Bedeutung der Arzt-Patienten-Kommunikation	124
PDE5-Inhibitoren im direkten Vergleich: Interimsanalyse einer unabhängigen Studie	126
Impressum	127

„Andropause“

Androgenmangel ist ein Thema für den Urologen

Ältere Männer sind unter den Patienten urologischer Praxen überrepräsentiert. Ihr Anteil wird aufgrund der weiterhin wachsenden Lebenserwartung aber eher noch zunehmen. Das bedeutet für den Urologen immer wieder Prostata und kein Ende. Doch wer mit dem typisch Androgen-abhängigen Organ befaßt ist, sollte auch mit dem Phänomen der Andropause vertraut sein. Zwar ist der Begriff Andropause alles andere als glücklich gewählt, aber es ist wohl zu spät, um ihn aus dem Sprachgebrauch und der Literatur wieder auszumerzen. Dahinter verbirgt sich ein Androgenmangel, dessen Erkrankungssymptomatik weithin unterschätzt wird. Bei deren Behandlung ist auf urologische Fachkenntnisse nicht zu verzichten.



Männer gehören in die Hände von Urologen und Endokrinologen

Als umtriebige Gynäkologen vor ein paar Jahren glaubten, den Mann und seine Hormone für sich neu entdeckt zu haben und einen Vorsprung in der Behandlung sexualendokriner Defizite für sich reklamierten, stießen sie auf den erbitterten Widerstand der Urologen. Das mag so manchen Mann vor einer „Östrogen-Kur“ bewahrt haben. Denn – allzu sehr auf Östrogene fixiert – sollte dieser „Jungbrunnen“ seine Heikraft geschlechtsübergreifend entwickeln. Protagonisten der sogenannten Östrogensubstitution beim Mann verkündeten das allerorten auf Lifestyle-Symposien und sogar Koryphäen der Hormon-Branche wagten sich an heroische Selbstversuche.

Auch wenn das Thema „Östrogene für den Mann“ nicht aus der Welt ist, hat sich doch weitgehend die Erkenntnis durchgesetzt, daß bei älteren Männern – wenn überhaupt – ein Androgenmangel aber kein

definitiver Östrogenmangel besteht. Und wo nichts fehlt, kann auch nicht substituiert werden.

Dem Mann wird zwar Zeugungsfähigkeit bis ins hohe Alter attestiert, doch das bedeutet nicht, daß die Hodenfunktion in vollem Umfang erhalten bleibt. Diesbezügliche Defizite, die individuell höchst unterschiedlich ausgeprägt sein können, machen sich auch – oder gerade – im urologischen Bereich bemerkbar.

Nicht nur sexuelle Funktionen werden durch Androgene belebt

Unter Umständen fallen Männer bei einer urologischen Untersuchung durch eine ihrem Alter entsprechend relativ kleine Prostata auf. Das kann der Hinweis auf einen Hypogonadismus, d. h. eine Hodenunterfunktion sein. Deren Auswirkungen auf die Prostata mögen sogar gerne hingenommen werden, doch die zumeist damit verbundene Beeinträchtigung der sexuellen Ge-

sundheit sowie zahlreiche somatische und psychische Funktionstörungen sind für die Patienten sehr belastend.

Die für den Erhalt der penilen Strukturen so wichtigen nächtlichen Tumescenzen sind bei einem Androgenmangel supprimiert. So lange allerdings keine Organschäden eingetreten sind, können Erektionen unter Umständen sogar bei kastrierten Männern durch visuelle Stimuli ausgelöst werden. Doch ein Androgenmangel und häufig bestehende Begleiterkrankungen führen über kurz oder lang zu Gewebeveränderungen in den Schwellkörpern. Neben einer erektilen Dysfunktion treten dann häufig auch Störungen der ejakulatorischen und der Orgasmusfunktion auf.

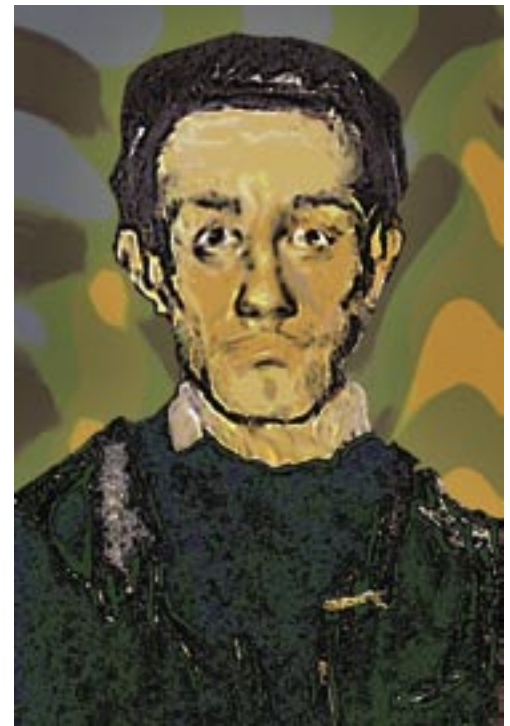
So wichtig insbesondere für Männer die sexuelle Gesundheit auch ist, lohnt es sich doch einmal über den Tellerrand hinauszublicken. Von den Hoden aus werden nämlich zahlreiche Funktionen im gesamten Organismus gesteuert.

jfs ♦

Komorbidität

Die Hodenfunktion ist Spiegelbild des allgemeinen Gesundheitszustandes

Im Tierreich haben die Weibchen ein exzellentes Gespür dafür, nach welchen Kriterien sie den geeignetsten Erzeuger ihrer Jungen herausfinden. Ein glänzendes Fell, ein prächtiges Gefieder, Virilität. Vigilanz und markante sekundäre Geschlechtsmerkmale sind Zeichen guter Gene und bester Gesundheit. Über die intakte Hodenfunktion solch gesunder Männchen besteht kein Zweifel. Menschlichen „Männchen“ fehlen zwar schreiende Attribute, mit denen sie möglichen Partnerinnen Gesundheit signalisieren könnten, dennoch läßt sich der Zusammenhang zwischen Gesundheit und Hodenfunktion anhand von Laborwerten nachweisen, und bei zahlreichen Männern macht sich eine Hodenunterfunktion auch im äußeren Erscheinungsbild bemerkbar.



Der Hypogonadismus des Mannes hat zahlreiche Ursachen. Zum Teil sind sie angeboren wie z. B. das Klinefelter-Syndrom, von anderen wie z. B. hypophysären Tumoren können Männer jederzeit betroffen werden. Aber auch Allgemeinerkrankungen beeinträchtigen die Hodenfunktion. Hierzu gehören unter anderem ein Diabetes mellitus, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie AIDS.

Neben den klassischen Formen des Hypogonadismus findet zunehmend eine mit dem Alter assoziierte Form des Hypogonadismus Beachtung. Deren Ursachen sind bei weitem noch nicht vollständig geklärt. Eine der zentralen offenen Fragen ist die, ob allein mit dem Altern im Zusammenhang stehende Prozesse zahlreiche Männer hypogonadal werden lassen. Das zu beantworten, erfordert vermehrt Kenntnis darüber, wie es um die allgemeine Gesundheit derjenigen Männer steht, deren Testosteronspiegel im Alter deutlich absinkt.

Der Abfall des Testosteronspiegels im Alter wurde verschiedentlich an „gesunden“ Männern untersucht. Bei der Definition von gesund hielt man sich meist an Vorgaben der größten diesbezüglichen Studie, der Massachusetts Male Aging Study. Männer, die diese Bedingungen erfüllen und die weniger gesunden, reduzieren ihre Testosteronproduktion im Laufe der Jahre in ähnlichem Umfang. Parallel dazu steigt bei letzteren aber die Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG)-Produktion signifikant stärker an, so daß ihr freies Testosteron deutlich tiefer absinkt [1]. Hierbei spielen insbesondere abdominale Fetteinlagerungen und damit im Zusammenhang stehende zum Teil subklinische Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels eine Rolle.

Um die Prozesse des Alterns soweit wie möglich losgelöst von allen endogenen und externen Beeinflussungen untersuchen zu können, hat die Human Immunology Group of the European Community's

Concerted Action Programme on Ageing das SENIEUR-Protokoll festgelegt. Nach dessen strengen Kriterien werden gesunde ältere Menschen für gerontologische Studien ausgewählt. Sie stellen eine verschwindend kleine Minderheit dar.

Im Alter sinkt der Testosteronspiegel bei den supergesunden Senioren ebenfalls ab; allerdings signifikant geringer als bei der allgemeinen männlichen Bevölkerung. Demnach bewirkt das Altern per se offenbar ein Nachlassen der Hodenfunktion. Dieser Abbau beschleunigt sich aber durch hinzukommende Erkrankungen und führt bei zahlreichen Männern dann zu einem manifesten Hypogonadismus [1]. Offensichtlich funktionieren die Hoden in jungen wie in alten Jahren nur bei guter allgemeiner Gesundheit dem Alter entsprechend optimal.

Literatur:

- [1] Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. 2003. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 61:629-633. ♦

PADAM-Symptomatik

Alles nur Einbildung – oder sind Männer leidensfähiger als Frauen?



Nach eingehender Suche steht heute fest: Beim Mann existiert kein physiologisches Äquivalent der Menopause. Dennoch nimmt die Testosteronproduktion im Alter ab dem 40. Lebensjahr per anno um etwa 0,5 % bis 1 % ab. Reicht das allein aus, um ein breitgefächertes Spektrum an körperlichen, psychischen und sexuellen Beschwerden zu erklären? Dies zu bejahen liegt intuitiv nahe, denn die Wissenschaft hat längst nachgewiesen, daß sich bei einem Großteil der Männer – auch wenn sie es meist nicht wahrhaben wollen – mit zunehmendem Alter Beschwerden einstellen, die denen bei Frauen in den Wechseljahren sehr ähnlich sind. Ihr Bezug zu einem Testosterondefizit ist vielfach gesichert und kommt in der Bezeichnung partielles Androgendefizit des alternden Mannes (PADAM) zum Ausdruck. Andererseits hat sich herausgestellt, daß auch sehr betagte Männer bei gesundem Altern in kein Testosterondefizit hineinrutschen. Insofern ist ein niedriger Testosteronspiegel in Verbindung mit einer PADAM-Symptomatik oftmals nicht allein auf das Altern zurückzuführen. Diese Kombination weist bei Männern auf Krankheitsprozesse in ihrem Körper hin, die sie nicht länger negieren sollten.

Männer geben sich meist wenig gesundheitsbewußt

Männer klagen weniger als Frauen über Gesundheitsstörungen. Sie neigen vergleichsweise auch weniger dazu, in ihren Körper „hineinzuhorchen“. Dementsprechen gering ist bei den meisten Männern das Gesundheitsbewußtsein ausgeprägt.

Männer sind überwiegend erzogen, bestimmte Dinge einfach zu ignorieren. Im Zweifel gilt immer das Motto: „Ein Indianer kennt keinen Schmerz“. Über einen Schnupfen darf man schon mal lamentieren, aber Gesundheitsstörungen gehören nicht auf

den offenen Markt und sind – soweit nicht verdrängbar – still leidend zu ertragen.

Diese Prägung der Männer erfolgt nicht immer schon im Elternhaus. Viel ausschlaggebender sind oft die Äußerungen im Freundeskreis und männlicher Gesellschaft. Da wird munter darauf losschwadroniert: „Frauen werden älter, Männer allenfalls reifer“. In solcher Thekenatmosphäre wäre es geradezu „tödlich“, bestimmte Gesundheitsstörungen einräumen zu wollen. Denn diese wären doch ein untrügliches Zeichen dafür, einen bestimmten Lebensabschnitt endgültig hinter sich gelassen zu haben.

Den meisten Männern ist es wohl nicht bewußt, daß sich bei ihnen mit den Jahren hormonelle Veränderungen vollziehen, und schon gar nicht, daß sich auch bei ihnen hormonelle Defizite bemerkbar machen können. Für reduzierte Leistungsfähigkeit und Gesundheit ab einem bestimmten Alter werden daher in aller Regel momentaner Streß und Überarbeitung verantwortlich gemacht – alles vorübergehend. Aber woher sollten Männer es auch besser wissen? Sie sind diesbezüglich doch über lange Zeit von der medizinischen Forschung regelrecht vernachlässigt worden.

Männer müssen erst lernen, die Zeichen ihres Körpers richtig zu deuten. Nur wenn ihnen bewußt wird, daß körperliche Symptome wie Erschöpfung, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Schwindel, Gelenk- und Muskelschmerzen, daß psychische Probleme wie depressive Verstimmungen, ein Gefühl am toten Punkt angekommen zu sein, Entmutigung und Konzentrationsschwierigkeiten, sowie bestimmte sexuelle Probleme Ausdruck einer endokrinen Störung sein können, sind sie bereit die Krankheit anzunehmen, ohne befürchten zu müssen, als „klimakterisch“ zu gelten.

Schweißausbrüche und Hitzewallungen unbekannt

Schweißausbrüche und Hitzewallungen gelten geradezu als Leitsymptome der Wechseljahresbeschwerden. Frauen sind darauf vorbereitet, diese Empfindungen richtig einzuordnen. Hingegen glauben Männer zumeist, ihr Schwitzen sei nur auf körperliche Anstrengung zurückzuführen.

Frage man doch einen Mann danach, ob er unter Schweißausbrüchen und Hitzewallungen leidet. Entrüstung ist noch das wenigste, mit dem man rechnen muß. Allerdings kommt man durch subtiles Hinterfragen unter Umständen zu erhellenden Erkenntnissen: Nach den Ergebnissen einer kürzlich publizierten skandinavischen Studie leidet etwa ein Drittel aller älteren Männer sehr wohl unter Hitzewallungen. Interessant ist zudem, daß die Hitzewallungen mit anderen Symptomen, die allesamt auch einem Testo-

steronmangel zugeordnet werden, im Zusammenhang standen [1].

Zu ähnlichen Aussagen kam auch eine Auswertung verschiedener Befragungen, die im letzten Jahrzehnt in der deutschen Bevölkerung – allerdings mit einem anderen Hintergrund – durchgeführt worden sind. Nach diesen Daten sind sogar knapp 60 % der 50- bis 59-jährigen Männer von Schweißausbrüchen betroffen [2].

Bei Männern findet psychisch ein Wandel statt

Die Verhaltensmuster jüngerer und älterer Männer unterscheiden sich zum Teil ganz erheblich. In den frühen Jahren steht das Streben nach Dingen wie Macht, Wohlstand, Erfolg, Anerkennung und Ruhm weit im Vordergrund allen Denken und Handelns. Nachdem das Erreichen bzw. Nichterreichen dieser Ziele abzusehen ist, vollzieht sich zunächst fast unbemerkt ein Wertewandel. Im Alter kommt beim Mann die soziale Komponente stärker zum Tragen.

Gehirnforscher glauben sogar eine organische Ursache für dieses Phänomen gefunden zu haben: Die rechte Hirnhälfte, die eher für logisches, in geordneten Bahnen verlaufendes Denken und weitere kognitive Fähigkeiten verantwortlich ist, hat bei jüngeren Männern eine größere Masse als die linke Hemisphere, deren Kompetenzen im Bereich der Gefühle, der Sensitivität und der künstlerischen Eigenschaften liegen. Mit dem Alter soll sich die Größe beider Hirnhälften einander angleichen.

Depressionen enden bei Männern oft tödlich

Vielfach werden die Symptome einer Depression bei Männern nicht richtig wahrgenommen. Aber gerade bei Männern haben Depressionen relativ häufig sogar letale Auswirkungen. Verglichen mit Frauen weisen Männer eine um ein Mehrfaches höhere Selbstmordrate auf.

Depressive Verstimmungen äußern sich bei Männern überwiegend auf eine besondere, geschlechtsspezifische Weise. Betroffene neigen sehr leicht dazu, andere für ihren seelischen Unfrieden verantwortlich zu machen. Dies führt zu erhöhter Reizbarkeit und einem gesteigerten Mißtrauen auch gegenüber Personen in vertrauter Umgebung. Unter Umständen artet das regelrecht in offene oder verdeckte Feindschaft aus.

In letzter Zeit mehren sich die Daten mit deutlichen Hinweisen auf einen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und einem Testosterondefizit. Bei hypogonadalen älteren Männern wurden dreimal so häufig Depressionen diagnostiziert wie bei ihren eugonadalen Altersgenossen [3].

Depressionen bedingen Sexualstörungen und vice versa

Depressionen sind bei Männern sehr stark mit Problemen in der Sexualität assoziiert. Beides kann sich gegenseitig bedingen und wohl auch gegenseitig hochschaukeln. Insbesondere die Wahrnehmung von Erektionsstörungen versetzt dem Mann psychisch oft einen Knacks. Er verdrängt allerdings Probleme



mit der Sexualität und würde solche nach außen hin auch niemals eingestehen. Auf diese Weise wird dem Mann ein Zusammenhang zwischen Defiziten der sexuellen Gesundheit und einer verschlechterten Stimmungslage kaum bewußt.

Angeichts der hohen Inzidenz von Sexualstörungen bzw. der PADAM-Symptomatik und dem relativ geringen Anteil der Männer, der sich auf Grund dessen in ärztliche Behandlung begibt, scheint die Leidensfähigkeit der Männer doch recht beträchtlich zu sein.

Literatur:

- [1] Spetz ACE, Fredriksson MG, Hammar ML. 2003. Hot flushes in a male population aged 55, 65, and 75 years, living in the community of Linköping, Sweden. Menopause 10:81-87.
- [2] Heinemann LAJ, Thiel C, Assmann A, et al. 2000. Sex differences in 'climacteric symptoms' with increasing age? A hypothesis-generating analysis of cross-sectional population surveys. Aging Male 3:124-131.
- [3] Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, et al. 2004. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. Arch Gen Psychiatry 61:162-167. ♦

Androgen-Gel

Langzeittherapie bringt hypogonadalen Männern anhaltenden Benefit



Zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie hypogonadaler Männer mit Testosteron-Gel stehen jetzt detaillierte Daten über einen dreijährigen Anwendungszeitraum zur Verfügung. Die Langzeituntersuchung wurde mit Patienten einer zuvor abgeschlossenen sechsmonatigen Vergleichsstudie zwischen AndroGel® und Testosteronpflaster unter Leitung der Endokrinologen Dr. Christina Wang und Prof. Ronald Swerdloff von der Harbor-University of California durchgeführt. Als Ursachen für den Hypogonadismus der 163 Männer im Alter von 19 bis 68 Jahren waren das Klinefelter-Syndrom, Anorchismus bzw. Orchiektomie, primäres Hodenversagen, hypophysär/hypothalamische Erkrankungen oder ein altersbedingtes Androgendefizit diagnostiziert worden. Bei den mehr als 150 Männern, die in der primären sechsmonatigen Vergleichsstudie AndroGel® angewandt hatten, waren bereits über den relativ kurzen Zeitraum signifikante Verbesserungen der Sexualfunktionen, der Stimmungslage, der Körperzusammensetzung und des Knochenmetabolismus registriert worden (Wang C, et al. 2000. JCE&M 85:2839). In der aktuellen Langzeitstudie zeigte sich, daß diese Effekte bei kontinuierlicher Anwendung von AndroGel® auch langfristig aufrechterhalten werden.

Sexualsteroid konstant im physiologischen Bereich

Während der Vergleichsstudie AndroGel® (= Androtop® Gel) vs. Pflaster erreichten die mit dem Gel behandelten Patienten deutlich im Normbereich angesiedelte, stabile Testosteronspiegel. Mit Beginn der Langzeituntersuchung hatten die Männer bei Anwendung von 5 g, 7,5 g oder 10 g AndroGel® mittlere Serum-Testosteronspiegel von 14,1, 22,4 bzw. 25,6 nmol/l. Im Verlauf der drei Jahre verkleinerten sich die Dosis-bedingten Abstände der Testosteronspiegel etwas. Sie verblieben aber stets deutlich innerhalb des Normbereichs.

Auch die Spiegel der Testosteronmetaboliten 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol stiegen in den Grenzen ihrer jeweiligen Normbereiche an. Die Konzentration des Sexualsteroidhormon-bindenden Globulins (SHBG) veränderte sich nur unwesentlich.

Verbessertes Sexualeben, gehobene Stimmungslage

Der Zusammenhang zwischen einem Hypogonadismus und fehlender Libido ist seit langem bekannt. Durch Anheben des Testosteronspiegels in den Normbereich stellte sich das sexuelle Verlangen auch bei den Probanden der aktuellen Stu-

die rasch wieder ein, ohne bei Fortdauer der Behandlung erneut nachzulassen. Der Anstieg der Libido spiegelte sich insbesondere in vermehrter sexueller Aktivität wider (Abb. 1).

Testosteron ist zwar nicht unbedingt das Mittel der Wahl bei erektiler Dysfunktion, dennoch wirkt sich bei hypogonadalen Männern ein Anheben des Testosteronspiegels in den Normbereich zumeist auch positiv auf die erektile Funktion aus. Dies läßt sich einerseits am schwindenden Anteil der Männer ablesen, die keine Erektionen erreichen, und andererseits auch an der gestiegenen Zufriedenheit mit den Erektionen (Abb. 2).

Die Abfrage von positiven und negativen Stimmungsparametern anhand einer 7-Punkte Skala erbrachte bereits nach sechsmonatiger Anwendung von AndroGel eine statistisch signifikante Verbesserung der allgemeinen Stimmungslage. Im weiteren Verlauf der Studie blieben die Werte weitgehend konstant. Das Aufhellen der Stimmungslage im Zusam-

menhang mit verbesserten Sexualfunktionen ist schon häufiger registriert worden.

Dauerhaft weniger Fett- und mehr Muskelgewebe

Veränderungen der Fett- und Muskelmasse wurden relativ frühzeitig nach Beginn der Testosteron-Ausgleichstherapie festgestellt. Im Durchschnitt be-

trug die Zunahme der fettfreien Körpermasse – d. h. im wesentlichen der Muskulatur – nahezu drei Kilogramm nach 18 Monaten. Entsprechend wurden im gleichen Zeitraum 1,6 kg Fett eingeschmolzen. Die Differenz zur aufgebauten fettfreien Körpermasse erklärt sich durch eine leichte Zunahme des Körpergewichts (Abb. 3).

Bei den Kraftübungen zeigte sich zwar eine Leistungssteigerung, ohne daß diese allerdings statistisch signifikant war. Die Funktionalität der Muskulatur ist sehr stark von der Beanspruchung abhängig, d.h. ohne entsprechendes Krafttraining ist ein Kraftzuwachs nur schwer zu erreichen.

Mineralisierte Knochen- substanz wird zugelegt

Die Knochenmineraldichte der Wirbelkörper und des Beckenknochens wurde mittels der DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) bestimmt. Nach 30 Monaten Behandlungsdauer mit AndroGel® wurde eine Zunahme der Knochenmineraldichte von durchschnittlich 0,037 g/cm² registriert. Die Veränderungen im Beckenknochen waren weniger stark ausgeprägt.

Prostata und Hämatopoese fortlaufend überwachen

Nach bis zu dreijähriger Anwendung des AndroGel® liegen jetzt auch entsprechend gewichtige Aussagen zur Therapiesicherheit vor:

Die Prostata wurde fortlaufend durch digitale rektale Untersuchungen und die Bestimmung des Serum-PSA-Wertes überwacht. Bei 14 % der Pati-

enten wurde irgendwann eine Vergrößerung der Prostata festgestellt. Das führte jedoch nicht zu klinisch relevanten Veränderungen des IPSS-Score.

Zu Beginn der Untersuchungen lag die mittlere PSA-Konzentration bei 0,85 ng/ml. Nach sechs Monaten hatte sich dieser Wert auf 1,11 ng/ml erhöht und stieg danach nicht mehr signifikant an.

Bei drei von fünf Patienten, deren PSA-Konzentration den vorher festgelegten Grenzwert von 5,5 ng/ml überstieg, wurde in Biopsien ein Prostatakarzinom verifiziert. Nicht nachprüfbar ist allerdings, ob diese Fälle überhaupt der Langzeit-Testosteronbehandlung anzulasten sind. Angesichts der hohen Prävalenz an Prostatakarzinomen in der älteren männlichen Bevölkerung ist die Detektion von Erkrankungen während eines längeren Behandlungszeitraums ohnehin zu erwarten. Zudem werden unter Studienbedingungen vermehrt Prostatakarzinome diagnostiziert.

Der Hämoglobingehalt des Blutes und der Hämatokrit stiegen zunächst an, erreichten aber zu meist nach fünf bis sechs Monaten ihren Höchststand. Bei 14 % der Patienten überstiegen die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit zu irgendeiner Zeit kritische Werte von 18 g/dl bzw. 56 %. In diesen Fällen wurde entweder die Testosterondosis reduziert oder die Therapie vorübergehend unterbrochen.

Literatur:

- [1] Wang C, Cunningham G, Dobbs A, et al. 2004. Long-term testosterone gel (AndroGel®) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2085-2098. Red ♦

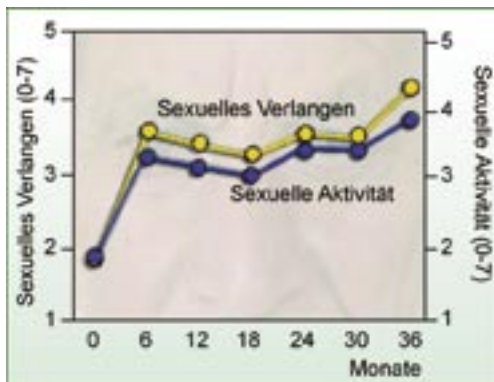


Abb. 1: Libido-Veränderungen und Steigerung der sexuellen Aktivität unter der Therapie mit AndroGel. Durchschnittswerte für sämtliche Teilnehmer (nach Wang C, et al. 2004).

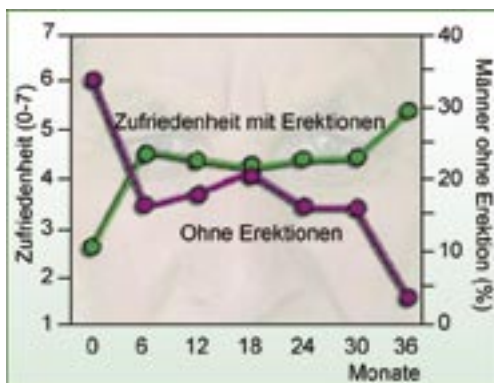


Abb. 2: Veränderungen der erektilen Funktion unter der Therapie mit AndroGel. Durchschnittswerte für sämtliche Teilnehmer (nach Wang C, et al. 2004).

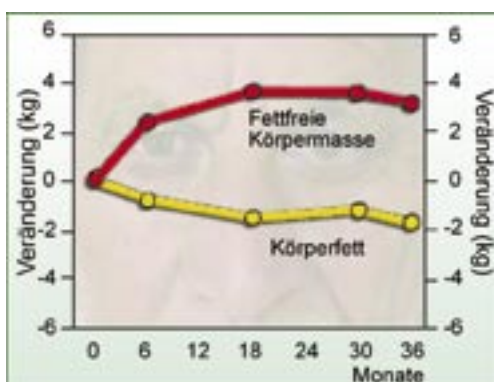


Abb. 3: Veränderungen der Körperzusammensetzung unter der Therapie mit AndroGel. Durchschnittswerte für sämtliche Teilnehmer (nach Wang C, et al. 2004).

Prostataüberwachung

Wie sicher ist die Testosteronsubstitution bei hypogonadalen älteren Männern?



Wachstum und Funktion der Prostata sind von Androgenen abhängig. Bei hypogonadalen Männern hat sich insbesondere das Gleichgewicht zwischen der Zellerneuerungs- und Absterberate im sekretorischen Epithel verschoben. Demzufolge ist bei hypogonadalen Männern das Prostatavolumen kleiner als bei ihren eugonadalen Altersgenossen. Durch eine Testosteronsubstitution wächst die Prostata in dem Ausmaß, daß eine Gleichstellung mit eugonadalen Männern erreicht wird. Bislang gibt es keine Beweise, die eine Testosteron-Ausgleichstherapie für malignes Prostatawachstum verantwortlich machen. Mit regelmäßigen Kontrollen der Prostata durch digitale rektale Untersuchungen, transrektalen Ultraschall und Bestimmungen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) wird ein Höchstmaß an Therapiesicherheit erreicht.

Prostata und Testosteron bei eugonadalen Männern

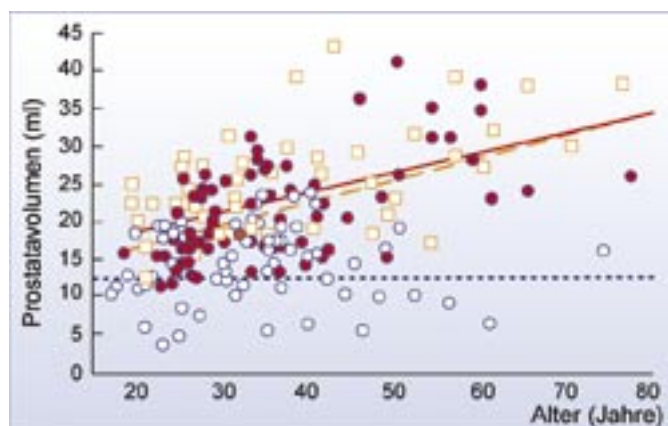
Die Abhängigkeit des Prostatawachstums von Androgenen wird insbesondere während der Pubertät deutlich. Unter dem Einfluß des vermehrt gebildeten Testosterons wächst die Prostata zur vollen Größe heran. Im Alter nimmt das Volumen der Prostata bei den meisten Männern weiter zu. Das ist aber gerade die Lebensphase, in der die Testosteronproduktion kontinuierlich abnimmt.

Auch Östrogene wurden als vermeintliche Ursache für das alterbedingte Prostatawachstum ins Spiel gebracht. Die Rationale hierfür ist eine relative Östrogendominanz infolge abnehmender Testosteronspiegel bei gleichzeitig vermehrter Sexualsteroidhormon-bind-

des Globulin (SHBG)-Produktion. Obwohl bekannt ist, daß Östrogene in der Prostata eine Rolle spielen, gibt es bislang weder eindeutige Beweise für noch gegen die Östrogen-Hypothese.

Prostata und Testosteron bei hypogonadalen Männern

Das Prostatavolumen ist bei hypogonadalen Männern kleiner als bei eugonadalen Männern. Unter einer Testosteron-



Prostatavolumen bei eugonadalen Männern (○), und hypogonadalen Männern vor (●) und nach (◻) einer langfristigen Testosteron-Substitutionstherapie (nach Behre HM, et al.1994).

Ausgleichstherapie wächst die Prostata und erreicht eine Größe wie bei normalen, gesunden Männern (Abb.) [1]. Das belegt auch eine prospektive Langzeitstudie über 10 Jahre mit allerdings nur elf Probanden. Bei den Männern unter 50 Jahren vergrößerte sich die Prostata nur unbedeutend und bei den älteren Männern gar nicht [2].

Bei der Entwicklung einer BPH spielt der (CAG)_n-Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens wahrscheinlich eine Rolle. Je kürzer der (CAG)_n-Abschnitt ist, desto ausgeprägter ist der Testosteroneinfluss auf das Prostatawachstum auch bei einer Testosteronsubstitution [3].

Kein Nachweis für krebsauslösende Effekte

Androgene regen das Wachstum manifester Prostatakarzinome an. Deshalb ist eine Testosteronsubstitution bei Prostatakrebspatienten streng kontraindiziert.

Die Vermutung, daß Männer mit einem hohen Testosteronspiegel ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko haben, ließ sich aus epidemiologischen Daten bislang nicht bestätigen. Ähnlich ist die Situation für Männer mit relativ wenigen CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen. Vielmehr deuten Studien darauf hin, daß Männer mit sehr niedrigem Testosteronspiegel aggressive Karzinome entwickeln.

Bei Männern über 60 Jahre hat sich oft ein latentes Prostatakarzinom entwickelt. Das invasive Potential vieler solcher maligner Herde ist aber zu gering ausgeprägt, als daß die Krankheit innerhalb der verbleibenden Lebensspanne manifest wird. Obwohl es unter einer effektiven

Testosteron-Substitutionstherapie zu einer leichten Anhebung der PSA-Konzentration im Plasma kommt, besteht zumindest in dem bis jetzt durch Studien abgedeckten Zeitraum offenbar kein erhöhtes Risiko, ein manifestes Prostatakarzinom zu entwickeln [4].

Enge Überwachung der Prostata schafft Sicherheit

Regelmäßige digitale rektale Untersuchungen der Prostata und PSA-Bestimmungen, sowie ein jährlich durchzuführender transrektaler Ultraschall der Prostata verschaffen den Patienten, die sich einer Testosteron-Ausgleichstherapie unterziehen, ein hohes Maß an Sicherheit. Sollte ein Prostatakarzinom vorhanden sein, wird dieses wahrscheinlich frühzeitig entdeckt als bei Männern, die sich allenfalls in mehrjährigen Abständen untersuchen lassen.

Da eine Besserung der PADAM-Symptomatik durch Androgenausgleich zumeist schon bei einer Anhebung des Testosteronspiegels in den unteren bis mittleren Normbereich eintritt, empfiehlt es sich, möglichst auf perkutane Präparate zurückzugreifen, die keine Testosteronspitzen im oberen Normbereich und darüber hinaus hervorrufen.

Literatur:

- [1] Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. 1994. Clin Endocrinol 40:341-349.
- [2] Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. 1999. Clin Endocrinol 50:629-635.
- [3] Zitzmann, M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. 2003. J Clin Endocrinol Metab 88:2049-2054.
- [4] Gerstenbluth RE, Maniam PN, CorthyEW, Seftel AD. 2002. J Androl 23:922-926.

Red ♦

Fragen an den Andrologen Prof. Dr. med. Hermann M. Behre (Halle)



Herr Prof. Behre, bereits vor zehn Jahren wird in einer Ihrer Arbeiten resümiert, daß Testosteron-induziertes Wachstum der Prostata kein Grund sei, hypogonadale Männer nicht zu substituieren. Hat sich daran grundsätzlich etwas geändert?

Die Zunahme des Prostatavolumens bei wirklich hypogonadalen Männern ist sozusagen ein Biomarker der Testosterontherapie. Wir konnten zeigen, daß das Volumen der Prostata unter einer langfristigen Testosterongabe bis in den Bereich altersentsprechender Männer ohne Testosteronmangel ansteigt, und dieser Effekt alleine sollte kein Grund sein, Patienten mit einem Hypogonadismus eine notwendige Substitutionstherapie vorzuenthalten. Unsere Studienergebnisse wurden mittlerweile durch mehrere Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bestätigt.

Hypogonadale Männer haben zumeist keine Prostatabeschwerden. Müssen sie unter einer Testosteronsubstitution nicht doch damit rechnen?

Unsere Daten implizieren, daß Testosteron-substituierte Männer gegenüber Männern mit normalen Androgenspiegeln wahrscheinlich vergleichbare Risiken aufweisen, ein sogenanntes benignes Prostatasyndrom mit einer Obstruktion oder Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) zu entwickeln. Dies bedeutet, daß hypogonadale Männer während einer Substitutionstherapie regelmäßig und fachmännisch bezüglich entsprechender Prostatabeschwerden überwacht werden müssen und gegebenenfalls eine Therapieumstellung nötig werden kann.

Herr Prof. Behre, wir danken Ihnen. ♦

Hypogonadismus

Auch ein Androgenmangel bei älteren Männern bedarf der Behandlung



Alle Frauen sind nach der Menopause hypogonadal und haben damit zugleich ihre reproduktive Lebensphase beendet. Warum das von Natur aus so ist, kann nur hypothetisch geklärt werden. Aber auch bei zahlreichen Männern, die in das entsprechende Alter kommen, sinkt der Testosteronspiegel auf ein Niveau unterhalb der Norm ab. Wenn dann noch Beschwerden hinzukommen, ist deren Zusammenhang mit einem Androgenmangel naheliegend. Dennoch bestehen grundlegende Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern: Bei Frauen ist der „Absturz“ in den Hypogonadismus mit dem Erreichen der Menopause unausweichlich, bei älteren Männern hingegen zumeist eine schleichende Folge nachlassender allgemeiner Gesundheit. Daher könnte ein Ausgleich des Testosterondefizits verschiedene Krankheitsrisiken günstig beeinflussen. Krankheitsbeschwerden lassen sich bei Männern mit einem entsprechenden Androgensersatz erfolgreich behandeln.

Testosteronmessungen liefern lediglich Anhaltspunkte

Das Verteilungsmuster der Serum-Testosteronspiegel gesunder Männer unterschiedlichen Alters offenbart neben der hohen Streubreite insbesondere zwei weitere Sachverhalte: Zum einen nehmen tiefe Werte ab dem 50. Lebensjahr deutlich zu. Andererseits haben zahlreiche betagte Herren noch immer einen höheren Testosteronspiegel als mancher junge Mann. Wenn zudem noch der Normbereich in solch ein Streudiagramm eingezeichnet ist, wird ersichtlich, daß bei jungen und älteren Männern gleiche Maßstäbe angelegt werden (Abb. 1).

Als Schwellenwert zum Hypogonadismus wurde in Deutsch-

land eine Testosteronkonzentration von 12 nmol/l entsprechend 3,46 ng/ml festgelegt. Demnach gelten sowohl jüngere als auch

ältere Männer mit einem Testosteronspiegel von 9 nmol/l als hypogonadal. Dennoch können insbesondere ältere Männer bei

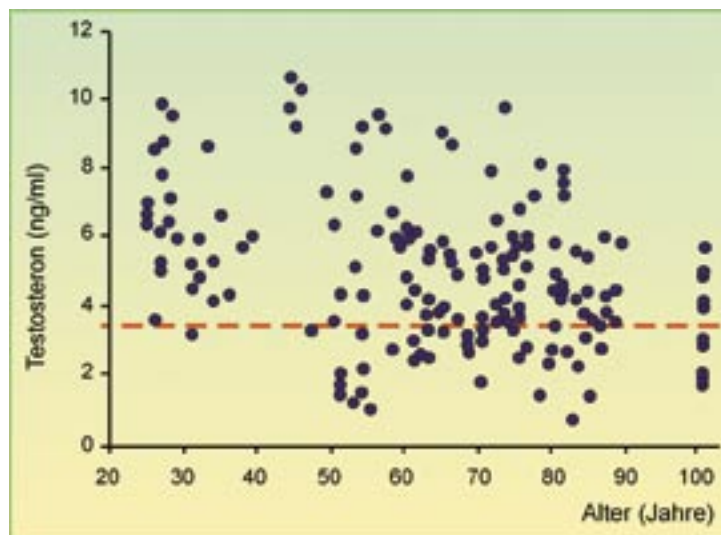


Abb. 1: Streudiagramm der Testosteronspiegel bei Männern unterschiedlichen Alters (nach Daten von Vermeulen A und Kaufman JM).

diesem Wert völlig beschwerdefrei sein, während „eugonadale“ Altersgenossen mit einem Wert von 13 nmol/l heftig unter einer PADAM-Symptomatik leiden. Ältere Männer mit einem Testosteronspiegel im unteren Grenzbereich sollten nur im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik mit Testosteron substituiert werden.

Bei älteren Männern steigt die Produktion des Sexualsteroidbindenden Globulins (SHBG) an. Dies ist unter Umständen auf eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen androgenen und östrogenen Effekten zurückzuführen. Androgene hemmen in der Leber die SHBG-Synthese und Östrogene stimulieren sie. Als weitere Ursachen sind die im Alter rückläufige Produktion von Wachstumshormon und Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in der Diskussion. Testosteron hat eine sehr hohe Affinität zu SHBG, so daß im Alter die Konzentration an freiem Testosteron im Blutserum deutlich stärker abnimmt,

als die des Gesamttestosterons (Abb. 2).

Bei symptomatischem Hypogonadismus lohnt sich ein Therapieversuch

Das Spektrum der Beschwerden, mit denen sich zahlreiche Männer im Alter konfrontiert sehen, ist auf Einbußen im sexuellen, physischen und psychischen Bereich zurückzuführen. Hierzu gehören besonders häufig der Verlust der Libido, Erektionsstörungen, Verschiebung der Fett-/Muskelrelation, verminderte Kraft und Ausdauer, Antriebslosigkeit, Konzentrationschwäche sowie depressive Verstimmungen. Derartige Symptome legen den Verdacht auf ein Androgendefizit nahe, denn von den sogenannten reinen Altersbeschwerden rückt man – unterstützt durch neuere Ergebnisse der klinischen Forschung – immer mehr ab.

Ein möglicher Zusammenhang mit einem Androgenmangel läßt sich durch einen Therapieversuch mit Testosteron,

relativ einfach klären. Dieser sollte aber nur vorgemommen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und niedrige Werte bei Testosteronbestimmungen das rechtfertigen.

Testosteronmangel kann ein deutliches Warnsignal sein

Der erst mit fortgeschrittenem Alter einsetzende Hypogonadismus kann auch auf ein ernstes, zugrundeliegendes Krankheitsgeschehen hinweisen. Erniedrigte Testosteronspiegel sind unter anderem bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten (KHK) und Diabetikern nachgewiesen worden. Es ist auch nicht ungewöhnlich, auf solche Krankheiten zu stoßen, wenn sich Patienten eigentlich wegen Sexualstörungen behandeln lassen wollten. Die Testosteronbestimmung sollte bei der Abklärung einer erektilen Dysfunktion routinemäßig dazugehören.

Fettgewebe fungiert wahrscheinlich als Bindeglied zwischen Gonadenfunktion und KHK sowie Diabetes. Adipositas ist bekanntermaßen ein wesentlicher – wenn nicht der wesentliche – Risikofaktor für KHK und Diabetes mellitus. Auch wenn viele Zusammenhänge noch nicht endgültig geklärt sind, lassen zahlreiche Einzelergebnisse erkennen, daß dem Fettgewebe eine zentrale Stellung in der Pathogenese der Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen zukommt. Fettgewebe ist eben nicht das passive Speichermedium, für das man es lange Zeit hielt. Es produziert im Gegenteil eine Reihe von Hormonen und Zytokinen mit denen es auf verschiedene Organe bzw. Gewebe einwirkt. Insbesondere

das intraabdominale Fettgewebe ist in dieser Hinsicht sehr aktiv und birgt ein hohes gesundheitliches Risikopotential.

Unter einer Testosteron-Substitutionstherapie wird Fett ab- und Muskulatur aufgebaut. Die Höhe des Effektes läßt sich bei älteren hypogonadalen Männern durch eine unterstützende vernünftige Ernährungsweise und angemessene körperliche Betätigung sicher optimieren. Möglicherweise ist die schwindende intraabdominale Fettmasse ein wesentlicher Grund dafür, daß die Insulinresistenz und diastolische Hypertonie übergewichtiger hypogonadaler Männer unter einer Testosteron-Substitutionstherapie rückläufig sind.

Allgemein akzeptierte Richtlinien für Diagnose und Therapie des Hypogonadismus angemahnt

Der Hypogonadismus des Mannes ist in den letzten Jahren immer stärker in das Blickfeld der Patienten- und Ärzteschaft gerückt. Mit diesem, sich rasant entwickelnden Gebiet der Medizin sind eine Reihe von Fachrichtungen befaßt. Auch wenn noch nicht alle Fragen insbesondere im Zusammenhang mit dem Alters-assozierten Hypogonadismus geklärt sind, wird in Fachkreisen die Ausarbeitung weithin akzeptierter Richtlinien in der Behandlung hypogonadaler Männer angemahnt. Diese sollten der angewachsenen Beweislage auf diesem Sektor Rechnung tragen [1].

Literatur:

- [1] Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P. et al. 2004. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. Hum Reprod Update 10: 409-419. Red ♦

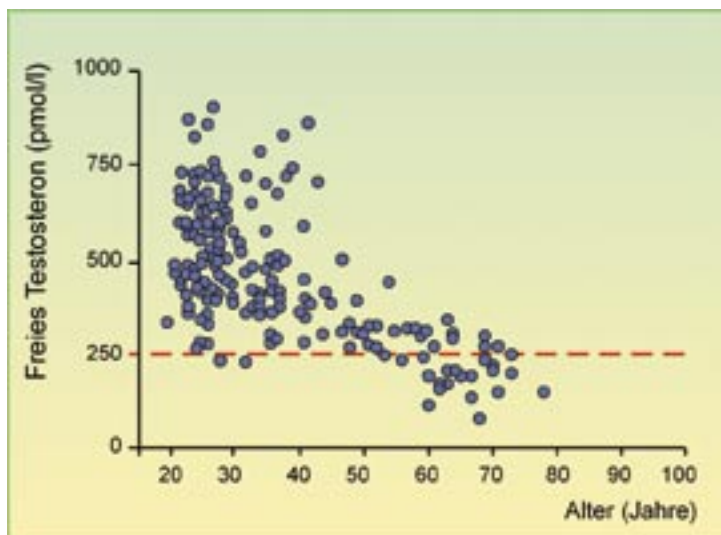


Abb. 2: Streudiagramm der Spiegel des freien Testosterons bei Männern unterschiedlichen Alters (nach Daten von Zitzmann M und Nieschlag E).

Steroidmetabolismus

Inwieweit werden Sexualsteroidhormone ineinander umgewandelt?



Alle Steroidhormone sind Stoffwechselprodukte des Cholesterins. Ihre De-novo-Synthese erfolgt im wesentlichen in zwei paarigen endokrinen Drüsen – den Keimdrüsen und den Nebennierenrinden. Darüber hinaus ist aber auch das Gehirn in der Lage, aus Cholesterin Steroidhormone – zum Teil spezielle Neurosteroidhormone – herzustellen. Eine Umwandlung verschiedener Steroidhormone findet in zahlreichen Zellen des Organismus statt. Die hierbei entstehenden Metaboliten haben jeweils modifizierte Wirkeigenschaften. Das ist insbesondere bei den Testosteronmetaboliten 5α -Dihydrotestosteron (5α -DHT) und Estradiol der Fall, die vielfach als die eigentlichen Vermittler der androgenen Effekte fungieren.

Der direkte Weg vom Cholesterin zum Estradiol

Die Biosynthese der Sexualsteroidhormone steht am Ende einer Reaktionskaskade in der hauptsächlich verschiedene Zytochrom-P450-Enzyme das Ausgangsprodukt Cholesterin (C27) durch Spaltreaktionen über C21-Steroide (Gestagene) in C19-Steroide (Androgene) und schließlich in C18-Steroide (Östrogene) überführen (Abb. 1). Auf jeder Ebene werden eine Reihe unterschiedlicher Metaboliten gebildet, die jeweils auch ein Schritt in Richtung Elimination sind, so daß ein starkes Konzentrationsgefälle vom Cholesterin hin zu den Östrogenen besteht (Abb. 2).

Die C19-Ebene der „Steroidkaskade“ wird mengenmäßig von dem Nebennierenrindenprodukt Dehydroepiandrosteron (DHEA) beherrscht. Dieses Steroid und

seine sulfatierte Form (DHEAS) sind nominell Androgene, ohne jedoch nennenswerte androgene Eigenschaften zu besitzen. Vielfach werden sie als Prohormone bezeichnet, aber nur ein verschwindend kleiner Anteil wird in aktive Sexualsteroidhormone umgewandelt – beim Mann vorwiegend in Östrogene, bei der Frau in Androgene.

Wieviel Östrogene braucht der Mann?

Die Konversion des Testosterons in Estradiol findet bei der Frau vor der Menopause überwiegend in den Ovarien statt. Danach sind die Fibroblasten des Unterhautfettgewebes – wie auch beim Mann – die hauptsächliche Bildungsstätte für Estradiol, aus der das Hormon auch in die Blutbahn gelangt. Der Serum-Estradiolspiegel postmenopausaler Frauen unterscheidet sich daher kaum von

dem bei Männern. Männer haben mehr Testosteron-Substrat, Frauen dafür meist mehr Unterhautfettgewebe.

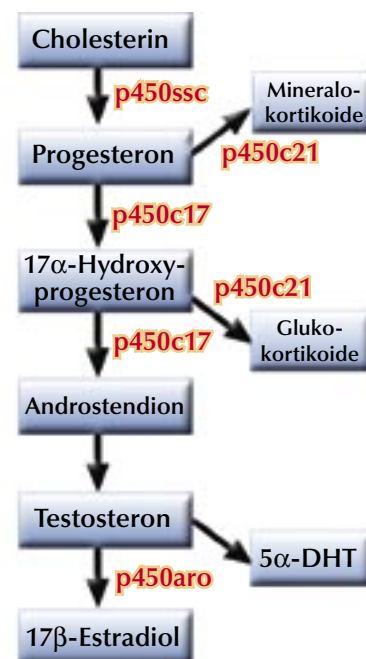


Abb. 1: Steroidmetabolismus

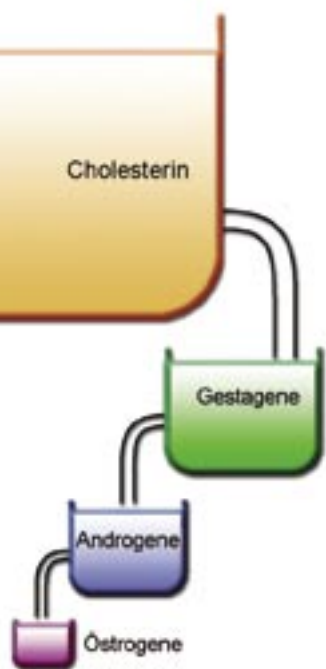


Abb. 2: „Steroidkaskade“

Bei hypogonadalen Männern ist natürlich nicht nur der Testosteronspiegel im Blut abgesenkt, sondern der Substratmangel führt auch zu einem Absinken des Estradiolspiegels. Wird Testosteron substituiert steigen beide Konzentrationen parallel an und es erübrigt sich, Östrogen extern zuzuführen.

Nicht nur das Fettgewebe, sondern auch zahlreiche weitere Organe bzw. Gewebe exprimieren das Aromatase-Enzymsystem. Sie wandeln damit Testosteron in Estradiol um, ohne nennenswert zum Gehalt des Östrogens in der Zirkulation beizutragen. Es ist daher vielfach unklar, inwieweit die Effekte des Testosterons auch tatsächlich von diesem selbst über den Androgenrezeptor ausgeübt werden, oder ob sie genaugenommen erst nach der Transformation von Testosteron in Estradiol über den Östrogenrezeptor zustande kommen.

Zu einem Östrogenmangel kann es bei einem normalen Testosteronspiegel überhaupt nur kommen, wenn das Aromatasesystem gestört ist. Hierfür kommen genetische Defekte in Frage, bei denen nur inaktives Enzym gebildet wird. Solche Fälle sind in der Literatur nur extrem selten beschrieben

worden. Sie stellen eine zwingende Indikation zur Östrogen-substitution dar.

Verfechter einer Östrogensubstitution beim Mann berufen sich zumeist auf eine „Aromataseschwäche“ bzw. einen partiellen Aromatasedefekt, bei der die Umwandlung von Testosteron in Estradiol nur noch in vermindertem Umfang stattfindet. Ob bzw. mit welcher Prävalenz eine derartige Störung tatsächlich auftritt, ist völlig ungeklärt. Die Behandlung von Männern mit Östrogenen sollte daher nur besonderen Spezialisten vorbehalten sein.

Warum ist 5 α -DHT ein potenteres Androgen als Testosteron?

In zahlreichen Organen wie der Prostata, den Nebenhoden, den Samenbläschen und der Haut wird Testosteron in das stärker wirksame Androgen 5 α -DHT umgewandelt. Diese Tatsache ist hin-

länglich bekannt und wird bei der Prostata und der Kopfhaut medizinisch genutzt. Bei Prostatakrebspatienten und bei der Behandlung einer Alopezie wird die Umwandlung mit 5 α -Reduktasehemmern gebremst. Weniger bekannt ist indes, warum 5 α -DHT ein so viel potenteres Androgen ist als Testosteron. An unterschiedlichen Affinitäten zum Androgenrezeptor liegt es jedenfalls nicht, denn die sind in etwa gleich groß. Ein deutlicher Unterschied besteht aber darin, wie lange das jeweilige Hormon den Bindungsplatz am Androgenrezeptor besetzt bis es wieder abdissoziiert, d. h. die Geschwindigkeitskonstanten von Bildung und Zerfall des Ligand-Rezeptorkomplexes unterscheiden sich erheblich. Ihre jeweiligen Quotienten, die Affinitätskonstanten, tun das nicht. Ein Testosteronmolekül kann daher in der Zeit, in der ein 5 α -DHT-Molekül kontinuierlich an einen Androgenrezeptor gekoppelt ist, mehrmals seinen Bindungspartner wechseln.

Daß hieraus ein großer Wirkunterschied resultiert, ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen. Die durch das Androgen aktivierten Androgenrezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, die im Rahmen eines komplexen Transkriptionsapparates die Expression Androgen-abhängiger Gene beeinflussen. Der Aufbau eines solchen Transkriptionsapparates und der Vorgang der Transkription selbst können bei einer höheren Stabilität des Androgen-Androgenrezeptorkomplexes effektiver bewerkstelligt werden. Zudem ist der Androgenrezeptor in einem stabilen Komplex besser vor der Proteolyse geschützt (Abb. 3).

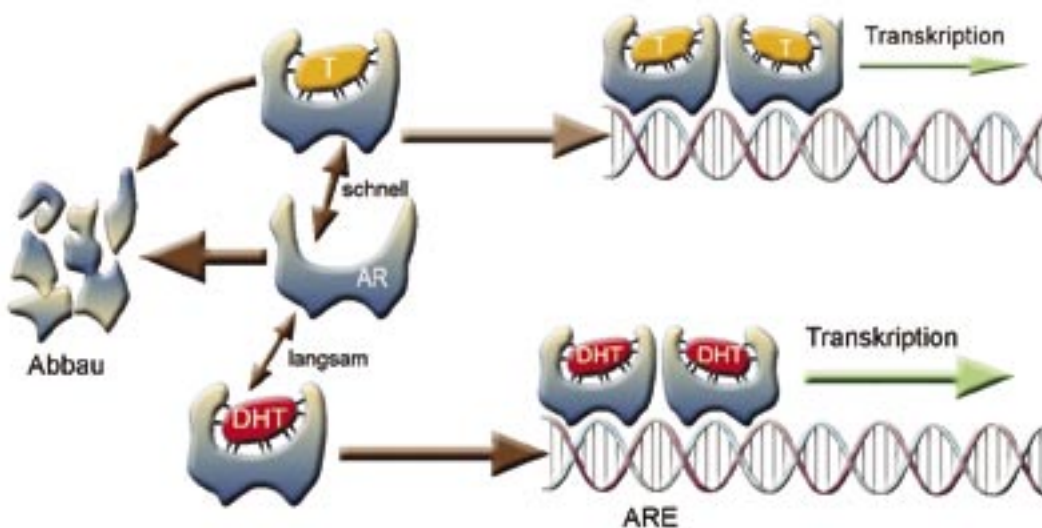


Abb. 3: Der Androgenrezeptor (AR) wird durch verschiedene Liganden in unterschiedlichem Umfang stabilisiert. Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) haben etwa gleich große Affinitäten zum AR. Doch die Geschwindigkeit der Assoziation und Dissoziation sind beim T ca. dreimal höher als beim DHT. Durch die größere Wechselrate kann T den AR nicht optimal stabilisieren. Hierdurch ist der AR zudem anfälliger gegenüber Proteasen und wird rascher abgebaut. ARE = Androgen-Responseelement.

Red ♦

Honorierung

Was ist kassenärztliche, was private Leistung?

Kassenpatienten haben grundsätzlich Anspruch auf die diagnostische Abklärung ihrer Beschwerden

Patienten mit unspezifischen Symptomen – wie z.B. abfallende Leistungsfähigkeit, Erschöpfung und nachlassende Gedächtnisleistungen – haben grundsätzlich Anspruch auf Abklärung ihrer Beschwerden als vertragsärztliche Leistung nach den entsprechenden Positionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM). In einer Vielzahl von Fällen wird der Verdacht bestehen, daß die Symptome in ursächlichem Zusammenhang mit einem Androgenmangel stehen, so daß die Diagnose mit Hilfe einer Bestimmung der Serum-Testosteronkonzentration zu erhärten ist. Sofern noch keine Krebsvorsorge-Untersuchung durchgeführt worden ist, stellt diese eine sinnvolle Ergänzung der diagnostischen Maßnahmen dar.

Die Testosteronsubstitution bei entsprechendem Beschwerdebild ist eine vertragsärztliche Leistung

In der Verordnung zur Abrechnung bei einer Behandlung mit Testosteron kommt es zusätzlich darauf an, ob die Serum-Testosteronkonzentration bei einem Patienten unter dem Referenzwert von etwa 3-4 ng/ml (< 12 nmol/l) liegt. Ist das der Fall, kann von einer testikulären oder hypophysären Unterfunktion ausgegangen werden, so daß eine Testosteron-Substitutionstherapie als vertragsärztliche Leistung durchzuführen ist. Der ursächliche Zusammenhang zwischen Beschwerdebild und einem Androgenmangel ist durch die

Angabe entsprechender Diagnosebefunde und Laborwerte nachvollziehbar darzulegen. Pathologische Veränderungen, die insbesondere mit fortschreitendem Lebensalter einen Testosteronmangel bedingen können, sind beispielsweise eine Hodenatrophie (N 50.0), eine testikuläre Unterfunktion (E 29.1) und ein abnormer Sexualhormonwert beim Mann (R 86.1).

Testosteronbehandlungen bei noch als normal geltendem Testosteronspiegel sind private Leistungen

Bei Patienten mit einer Serum-Testosteronkonzentration, die dem Alter entsprechend noch als normal anzusehen ist, sind auch die Beschwerden laut Verordnung als „normal altersbedingt“ einzustufen. Wenn dennoch die Vermutung besteht, daß im speziellen Fall die Symptomatik mit einem relativ zu niedrigen Testosteronspiegel im Zusammenhang steht, kann dem Betroffenen nur der Vorschlag einer privat zu liquidierenden Behandlung gemacht werden. Gemäß Verordnung handelt es sich dann um eine „Aging-Male-Symptomatik“, die als „Lifestyle-Problem“ zu werten ist.

Es empfiehlt sich zudem, nach ausführlicher Aufklärung einen schriftlichen Behandlungsvertrag abzuschließen, in dem ausdrücklich darauf hingewiesen wird, daß bei einer Lifestyle-Behandlung kein Erstattungsanspruch gegenüber der gesetzlichen Krankenkasse besteht. Unter Umständen kann es auch ratsam sein, in die vom Patienten gegenzuzeichnende Erklärung mit aufzunehmen, daß der Arzt über die Gründe, sowie alle Vor- und Nachteile der Therapie aufgeklärt hat. ♦

Sexualstörungen

Weder Lifestyle-Thema noch Tabu

Die Bewahrung der sexuellen Gesundheit bis ins hohe Alter entspricht dem Wunsch einer deutlichen Mehrheit sowohl der Männer als auch der Frauen. In der späteren Lebensphase stellen sich jedoch bei einem Großteil der Männer Sexualstörungen ein, die sich hauptsächlich durch eine verminderte Libido und in noch stärkerem Maße durch eine erektile Dysfunktion bemerkbar machen. Letztere beruht weit überwiegend weder auf rein psychischen noch auf rein hormonellen Störungen. Vielmehr finden sich hierfür bei den meisten Patienten organische Ursachen, die sich als Begleiterscheinung verschiedener Krankheiten und/oder des Alterns einstellen. Den Krankheitswert ihrer sexuellen Störung zu erkennen, fällt Betroffenen aber oft schwer, da Erektionsstörungen einerseits öffentlich als Lifestyle-Thema abgehandelt werden und andererseits mit einem Tabu belegt sind. Weder das eine noch das andere entspricht moderner medizinischer Auffassung.



Die Gesellschaft verkennt den Krankheitswert der erektilen Dysfunktion

Über Themen der Sexualität wird heute keinesfalls nur hinter vorgehaltener Hand im Flüsterton gesprochen. Im Gegenteil sorgt ihr Unterhaltungswert in abstrusen Talkshows sogar für einen sich ständig überbieten wollenden visuellen und verbalen Exhibitionismus. Zum Lifestyle-Thema hochstilisierte unversiegender Potenz muß Männer mit Sexualstörungen in ihrem Selbstwertgefühl unterminieren. Deren Rückzug ins Schweigen ist hierdurch quasi vorprogrammiert. Aber die Tabuisierung des Problems ist jeglicher Lösung abträglich.

Das Tabu hat auf das Thema Sexualstörungen bezogen nur Macht über Betroffene und läßt die „potente“ Gesellschaft außen vor. Deren Wunderglauben an fortwährende Jugend läßt den Gedanken an eine Krankheit namens erektile Dysfunktion gar nicht erst aufkommen. Diese Überheblichkeit ist es, die es betroffenen Männern oft so schwer macht, mit ihrem Problem unbefangen umzugehen.

nern oft so schwer macht, mit ihrem Problem unbefangen umzugehen.

E-Mails ermuntern zum Arztbesuch: Anonymität erleichtert Erstkontakt

Männern mit Sexualstörungen fällt es vielfach nicht leicht, selbst mit ihrem Arzt über intime Probleme zu sprechen. Oft ist es ihnen aber auch nicht recht bewußt, daß ihr Problem eine Störung mit Krankheitswert ist. Solche Männer können sich zunächst auch anonym an das Info-Center „Zeit für den richtigen Moment“ wenden, das auf seiner umfangreichen Webseite (www.ed-magazin.ed) berät und auch persönliche Informationen per E-Mail oder Post anbietet. Anhand der Informationen und einem interaktiven Selbsttest können sich Ratsuchende vergewissern, ob bei ihnen ein behandlungsbedürftiges Problem vorliegt. Vorschläge für einen Gesprächseinstieg können Hilfesuchenden die Kontaktaufnahme erleichtern.

Bundesweite Beratungswoche in urologischen Praxen

Am 27. September 2004 startet in ca. 1.400 urologischen Praxen eine Beratungswoche unter dem Motto „Erektionsstörungen – was tun?“ Für diese Aufklärungsinitiative wurde die Aktionsgemeinschaft „Zeit zu zweit“ aus dem Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU), der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), dem Zentrum für Partnerschaft und sexuelle Gesundheit (ZPsG) und der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGS-MT) ins Leben gerufen. Unterstützt wird die Aktion von Lilly ICOS.

Teilnehmende Urologen können ihren Patienten in dieser Woche spezielle Beratungs- und Informationsangebote machen. Die Aktion wird durch Presseberichte über die ED-Problematik begleitet, so daß Männer auf breiter Ebene ermutigt werden, bei entsprechenden Störungen ihren Arzt aufzusuchen.

Red ♦

Erektile Dysfunktion

Wichtiger Indikator für Stoffwechsel-, Gefäß- und depressive Erkrankungen

Männer mit einer erektilen Dysfunktion haben mehrheitlich auch Erkrankungen aus dem Spektrum der Stoffwechsel-, Gefäß- und depressiven Erkrankungen. Diese Aussage leuchtet wohl intuitiv ein, doch jetzt liegen erstmals auch harte Daten von etwa 28 Millionen Amerikanern vor, die den Zusammenhang anhand retrospektiv vorgenommener Analysen explizit unter Beweis stellen. Von den untersuchten Patienten mit erektiler Dysfunktion hatten 68 % zumindest eine weitere Erkrankung: Hypertonie (41,6 %), Diabetes mellitus (20,2 %), Hyperlipidämie oder eine Depression. Eine diagnostizierte erektile Dysfunktion kann demzufolge auf eine noch nicht diagnostizierte Grunderkrankung hinweisen. Diese Ergebnisse wurden Ende Mai 2004 auf dem Kongress der American Urological Association (AUA) in San Francisco präsentiert [1, 2].



Erektile Dysfunktion als Marker für Bluthochdruck

Eine Verengung der Blutgefäße, wie sie einem Hypertonus zugrunde liegt, findet sich im allgemeinen auch bei organisch bedingten erektilen Funktionsstörungen. Männer mit einer ED leiden daher mehr als doppelt so häufig unter Bluthochdruck wie Männer ohne ED. Insofern sollte bei der diagnostischen Abklärung einer ED die Blutdruckmessung obligat sein.

ED und weitere Krankheiten mit Gefäßveränderungen

Neben einer Hypertonie wurden bei Hyperlipidämien, Diabetes mellitus und depressiven Erkrankungen als weiteren, einer ED assoziierten Erkrankun-

gen hohe Prävalenzen ermittelt. Mit 42,4 % ist eine Hyperlipidämie häufigste Begleiterkrankung einer erektilen Dysfunktion. Hierin kommt wiederum zum Ausdruck, daß atherosklerotische Gefäßveränderungen einer der Hauptgründe für die Entwicklung von Erektionsstörungen sind.

Begleiterkrankungen bei ED sehr stark altersabhängig

Als Risikofaktor sowohl der erektilen Dysfunktion als auch der vier evaluierten Begleiterkrankungen rangiert das Alter an vorderster Stelle. In der Gruppe der 18- bis 24jährigen Männer mit einer erektilen Dysfunktion haben nur 4,5 % eine Hypertonie. Dieser Anteil steigt bei den über 86jährigen auf 68,4 %.

Auch bei den Fettstoffwechselstörungen steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter rasant an. Bei den 18- bis 24jährigen Männern sind es erst 3,9 % und bei den 56- bis 65jährigen bereits 52,3 %, die eine Hyperlipidämie aufweisen.

Wechselbeziehung zwischen Depressionen und einer ED

Bei Depressionen ist die Altersabhängigkeit am wenigsten stark ausgeprägt. Je nach Altersgruppe waren zwischen 5,8 und 15 Prozent aller Patienten mit einer erektilen Dysfunktion depressiv. Depressionen können nicht nur durch eine erektile Dysfunktion ausgelöst werden, sondern stellen umgekehrt auch einen gewichtigen Risikofaktor für erektile Funktionsstörungen dar.

ED als Prädiktor für andere Krankheiten geeignet?

Mehr noch als bisher sollten Ärzte eine ED auch als Indikator für mögliche Grunderkrankungen nutzen. Als objektive Beurteilungsgrundlage für eine ausführliche Anamnese kann ein Fragebogen sowie das dazu von einer Expertenkommission erarbeitete Konsensuspapier unter www.cialis.de heruntergeladen werden.

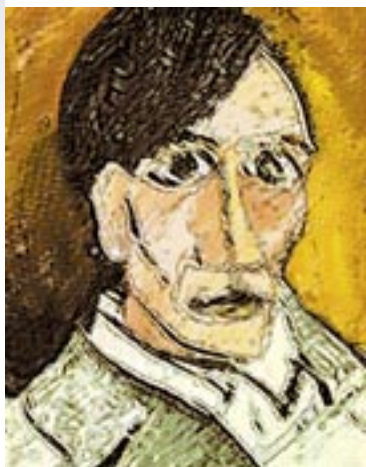
Literatur:

- [1] Sun P, Schwindle R. 2004. The comparison of hypertension prevalence rates between men with erectile dysfunction and men without erectile dysfunction. *J Urol* 171 (Suppl.) (2004), 428
- [2] Sun P, Seftel AD, Schwindle R. 2004. The prevalence of four diagnosed concurrent conditions among male health plan members with erectile dysfunction. *J Urol* 171 (Suppl.) (2004), 270

Red ♦

ED-/DM-Patienten

Störung nitrerger Mechanismen bei Diabetikern mit erektiler Dysfunktion



Unter den Risikofaktoren für eine organisch bedingte erektile Dysfunktion (ED) rangiert Diabetes mellitus (DM) an vorderster Stelle. Bei Diabetikern liegt die Prävalenz einer erektilen Dysfunktion bei ca. 50 %. Je älter die Patienten sind, je länger die Krankheit bereits besteht und je gravierender die Stoffwechselentgleisungen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit erektiler Funktionsstörungen. Obwohl Sexualstörungen bei DM-Patienten aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese schwierig zu behandeln sind, haben sich die Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren diesbezüglich als sehr wirksam erwiesen. Dies ist ein eindeutiger Hinweis darauf, daß durch den Diabetes vielfach Stickstoffmonoxid (NO)-abhängige, d. h. nitrerger Mechanismen gestört sind. Deren Erforschung hat in den letzten Jahren aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen große Fortschritte gemacht.

Degenerieren nitrerger Nervenfasern bei Diabetikern

Aus Untersuchungen an Ratten, bei denen durch Streptozotocin ein Diabetes ausgelöst wurde, weiß man, daß als Folge der Stoffwechselentgleisung selektiv jene Nervenfasern geschädigt werden, die NO als Neurotransmitter nutzen [1]. Solche nitrerger Nervenfasern machen ca. 85 % der parasympathischen Versorgung des Penis aus.

Ähnlich wie ein Diabetes mellitus verursacht auch fortgeschrittenes Alter ein Degenerieren nitrerger Nervenfasern [2]. Es handelt sich offenbar um einen natürlichen Alterungsprozeß, der durch bestimmte Krankheiten wie insbesondere einen Diabetes mellitus beschleunigt wird. Man geht davon aus, daß die tierexperimentellen Befun-

de ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

Abnahme der neuronalen und epithelialen NO-Synthase

Die nitrerger Nervenendigungen liegen den glatten Muskelzellen eng an. In ihren Endköpfen wird bei Erregung durch neuronale NO-Synthase der Neurotransmitter NO gebildet. Das NO diffundiert via synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran der glatten Muskelzellen. Dieser Membran angelagert ist die Guanylatzyklase, die bei Stimulierung durch NO aus Guanosin-5'-triphosphat den sekundären Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) bildet (Abb.). Die Auswirkungen diabetogener Veränderungen auf die erektile Funktion liegen auf der Hand: Weniger nit-

rerger Nervenfasern → weniger nNOS-Aktivität → weniger NO → weniger cGMP → weniger Relaxationsimpulse → weniger rigide Erektionen.

Neben dem NO aus den nitrerger Nervenfasern entstammt das penile NO auch den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen selbst. In beiden Zellen wird die endotheliale NO-Synthase (eNOS) exprimiert. Ihr Beitrag zur Auslösung und Aufrechterhaltung einer Erektion läßt sich noch schwer einschätzen. Auffallend ist aber, daß die Aktivität der eNOS wie die der nNOS bei Diabetes erniedrigt ist.

Vermehrte Expression der induzierbaren NO-Synthase

In der Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion – insbesondere auch bei Diabetes mel-

litus – spielt eine weitere NO-Synthase eine wichtige Rolle. Es handelt sich um die Kalzium-unabhängige, induzierbare NO-Synthase (iNOS). Sie kommt hauptsächlich in Zellen der Immunabwehr vor und reagiert auf bestimmte Stimuli mit exzessiver Produktion von NO, so daß dieses eine toxische Konzentration erreicht.

Bei Diabetes wurde eine erhebliche Zunahme der iNOS im penilen glatten Muskelgewebe festgestellt [3]. Ähnliche Befun-

de liegen auch für fortgeschrittenes Alter [4], arteriosklerotische Gefäßveränderungen und ischämische Zustände vor [5].

Die iNOS spielt im Penis offenbar eine ambivalente Rolle. Es kann spekuliert werden, daß eine vermehrte Produktion von NO mittels iNOS einen verminderten Beitrag seitens der nNOS bis zu einem gewissen Grad ausgleicht. Diese Spekulation gewinnt insofern an Gewicht, als es im Tierversuch gelungen ist, die erektile Funktion durch eine

Gentherapie mit iNOS-Konstrukten zu stärken.

Andererseits kommt es in glatten Muskelzellen durch eine überhöhte iNOS-Aktivität unter Umständen zur irreparablen Schädigung. Hierbei reagiert NO zunächst mit dem im Stoffwechsel entstehenden Sauerstoffsuperoxid zu dem extrem kräftigen Oxidans Peroxynitrit NOO_2^- . Die geschädigten Zellen unterliegen der Apoptose und werden durch Kollagen ersetzt.

Vermehrte Bildung von Zucker-Protein-Produkten

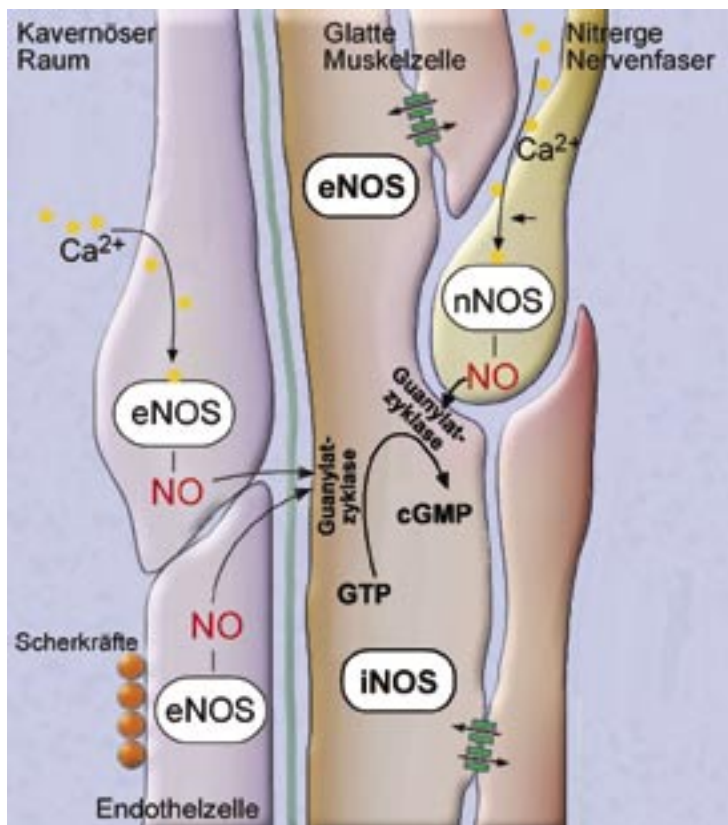
Verbindungen zwischen Zuckern und Proteinen entstehen im Organismus auf zweierlei Weise: Zum einen bilden sich unter der katalytischen Mitwirkung von Enzymen sogenannte Glykoproteine, die unter den Zelloberflächen- und Serumproteinen weit verbreitet sind. Zum anderen reagieren reduzierende Zucker wie z. B. Glukose auch ohne die Vermittlung von Enzymen mit Proteinen und bilden sog. advanced glycation endproducts (AGE). Diese vom Chemiker auch als Maillard-Reaktion bezeichnete „Verzuckerung“ findet bei Diabetikern in verstärktem Maße statt und wird neuerdings als eine der Hauptursachen für diabetische Angiopathien angesehen.

Die Bildung der AGE erfolgt sowohl extra- als auch intrazellulär. In verschiedenen Geweben rufen sie zytotoxische Effekte über eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen hervor. Unter anderem tragen Zellen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für AGE (RAGE) über die Signale in die Zelle gelangen und diese

zu Funktionsanpassungen veranlassen.

Werden Zellen, die nNOS exprimieren, einer erhöhten Konzentration an AGE ausgesetzt, löst das in den Zellen das Apoptose-Programm aus. Hierin wird ein gewichtiger Grund für das vermehrte Degenerieren peniler nitrerger Nervenfasern bei Diabetikern vermutet [6].

Hierbei zeigen sich erneut die zwei „Gesichter“ des NO, das einerseits als Neurotransmitter wirkt und andererseits aber auch im Zusammenwirken mit AGE zum Tod der Nervenzelle beitragen kann.



Im Penis sind verschiedene Stickstoffmonoxid-Synthasen aktiv:

- In den Endköpfen der nitrergen Nervenfasern wird NO durch die neuronale NOS (nNOS) produziert. Das NO wirkt als Neurotransmitter. Es stimuliert die Guanylatzyklase an der Plasmamembran der glatten Muskelzelle zur Bildung des sekundären Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP).
- Die endotheliale NOS (eNOS) in den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen ist Kalzium-abhängig und produziert kontinuierlich NO auf basalem Niveau.
- In den glatten Muskelzellen wird auch die Kalzium-unabhängige, induzierbare NOS (iNOS) exprimiert.

Literatur:

- [1] Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. 1999. Selective nitroergic neurodegeneration in diabetes mellitus a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 128:1804-1812.
- [2] Carrier S, Nagaraju P, Morgan DM, et al. 1997. Age decreases nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the rat penis. *J Urol* 157: 1088-1092.
- [3] Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, et al. 2003. The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol* 170(4 Pt 1):1437-1442.
- [4] Ferrini M, Magee TR, Vernet D, et al. 2001. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase and markers of tissue damage in the rat penis. *Biol Reprod* 64:974-982.
- [5] Azadzi KM, Master TA, Siroky MB. 2004. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl* 25:382-388.
- [6] Celtek S, Qu W, Schmidt AM, Moncada S. 2004. Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro: a new insight into selective nitroergic neuropathy in diabetes. *Diabetologia* 47:331-339.

Neuerer Review:

- [1] Vickers MA, Wright EA. 2004. Erectile Dysfunction in the patient with diabetes mellitus. *Am J Managed Care*. Red ♦

Klinische Erfahrungen mit Tadalafil bei Diabetikern

Bei Männern mit Diabetes mellitus ist das Risiko einer erektilen Dysfunktion (ED) stark erhöht. Zudem gilt die erektile Dysfunktion bei Diabetikern im Vergleich zu der bei Nicht-Diabetikern als schwerer therapierbar. Das trifft auch auf die Behandlung mit den heute weithin bevorzugten Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren zu. Dennoch hat in Placebo-kontrollierten Studien bis zu drei Viertel der Diabetiker mit erektiler Dysfunktion durch eine Behandlung mit PDE5-Inhibitoren eine deutliche Verbesserung der erektilen Funktion erfahren.

Diabetiker leiden vermehrt und früher unter einer ED

Die Pathogenese der erektilen Dysfunktion bei Diabetes mellitus ist multifaktoriell. Insbesondere kommt es aufgrund der Stoffwechselstörung zu degenerativen Veränderungen im Penis mit einer zum Teil erheblichen Störung der die Erektion auslösenden Stickstoffmonoxid (NO)-gekoppelten Mechanismen. Derartige Veränderungen stellen sich zwar auch in Abhängigkeit vom

Alter ein, doch bei Diabetikern schreiten sie bedeutend schneller voran, so daß unter diesen Patienten auch vermehrt schwere Formen einer erektilen Dysfunktion diagnostiziert werden.

Die diabetogenen Stoffwechselstörungen schwächen die zur Relaxation der glatten Muskelzellen führende, NO-induzierte Reaktionskaskade auf mehreren Ebenen. Potente PDE5-Inhibitoren vermögen allerdings in einem Großteil der Fälle die Konzentration des sekundären Botenstoffs

zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) hinreichend hoch zu halten, um Erektionen zu ermöglichen.

Hohe Wirksamkeit von Tadalafil auch bei Diabetikern

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Diabetikern wurde neuerlich durch eine integrierte Analyse aus zwölf multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. In einer dieser Studien gehörten nur Diabetiker und in den weiteren elf Untersuchungen auch Diabetiker zum Teilnehmerkollektiv. Insgesamt flossen aus diesen zwölf Prüfungen die Daten von 637 Männern mit Diabetes mellitus und einer erektilen Dysfunktion in die integrierte Analyse ein [1].

Die Wirksamkeit von Tadalafil wurde anhand verschiedener Fragen der Erektionsfunktionsdomäne des International Index of Erectile Function (IIEF) Index und des Sexual Encounter Profile (SEP, Q2 und Q3), sowie der Global Assessment Question (GAQ) ermittelt.

Nach zwölf Behandlungswochen ergaben sich sowohl bei den



mit 10 mg als auch bei den mit 20 mg Tadalafil behandelten Männern eine gegenüber Placebo signifikant stärkere Verbesserung aller erfaßten Wirksamkeitsparameter. Insbesondere gaben drei Viertel der Männer in der 20-mg-Gruppe und deutlich mehr als die Hälfte der Männer in der 10-mg-Gruppe an, daß sich ihre erektile Funktion durch die Therapie verbessert habe (Tabelle).

Tadalafil wird auch von Diabetikern gut vertragen

Die Verträglichkeit von Tadalafil bei Diabetikern unterscheidet sich nicht von der bei anderen Patienten. Häufigste Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (9 %), Dyspepsie (6 %) und Rückenschmerzen (6 %). Studienabbrüche traten in den Verumgruppen ähnlich selten auf wie in der Placebogruppe (3 % vs. 2 %).

Literatur:

- [1] Strojek K Price D, Fonseca V, et al. 2003. Tadalafil improves erectile function in men with erectile dysfunction and diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 15(Suppl 6):26. Red ♦

Endpunkt	Placebo (n=71)	Tadalafil 10 mg (n=73)	Tadalafil 20 mg (n=72)	p
IIEF Erektile Funktion (Mittlerer Score bei Studienende)	13	19	20	<0.001
SEP (% positiver Antworten)				
SEP-Q2	36	59	65	<0.001
SEP-Q3	22	49	53	<0.001
GAQ Verbesserte Erektionen (%)	30	61	75	<0.001

Tab.: Wirksamkeit von 10 mg bzw. 20 mg Tadalafil gegenüber Placebo bei Diabetikern mit ED. IIEF = International Index of Erectile Function. SEP = Sexual Encounter Profile Q2: Waren Sie in der Lage, den Penis in die Vagina Ihrer Partnerin einzuführen? Q3: Dauerte Ihre Erektion lange genug, um den Geschlechtsverkehr zu vollenden? GAQ = Global Assessment Question (Verbesserte die Therapie ihre erektile Funktion?) (nach Strojek K, et al. 2003).

Nicht-Responder der PDE5-Inhibitoren sind vermehrt hypogonadal

Die Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren führt bei einem gewissen Prozentsatz an Patienten auch nach sechs bis acht Versuchen zu keiner zufriedenstellenden, einen Geschlechtsverkehr ermöglichenden Erektion. Von diesen sogenannten Nicht-Respondern erweist sich ein Großteil als hypogonadal. Nach Ausgleich des Testosterondefizits wird die Mehrheit dieser Nicht-Responder zu Respondern [1, 2].

Androgenmangel verändert penile Zellstrukturen

Das penile Schwellkörpergewebe ist androgenabhängig. Bei einem Androgenmangel kommt es zu neuronalen und vaskulären Veränderungen. Insbesondere glatte Muskelzellen gehen durch vermehrte Apoptose verloren und werden bindegewebig ersetzt.

Die Gewebeveränderungen in den Corpora cavernosa führen zu Störungen der Hämodynamik. Der arterielle Zufluß nimmt ab und zugleich ist die veno-okklusive

Funktion beeinträchtigt. Ab einem gewissen Grad der penilen Gewebeschäden läßt sich die dabei obligate erektile Dysfunktion nicht mehr medikamentös behandeln. Allerdings können die anatomischen Veränderungen mit einer Testosterontherapie teilweise rückgängig gemacht werden.

Verminderung der penilen Stickstoffmonoxid-Synthese

Die Wirkung der PDE5-Inhibitoren basiert auf einem vorübergehenden Abbaupost des

zyklisches Guanosinmonophosphats (cGMP) in den glatten Muskelzellen, indem sie das aktive Zentrum der PDE5 blockieren. Wie für jede Enzymhemmung gibt es einen maximalen Effekt, spätestens wenn sämtliche PDE5-Moleküle blockiert sind. Dieser Maximalwirkung kommen die auf dem Markt befindlichen PDE5-Inhibitoren offenbar alle sehr nahe. Jedenfalls kommt es so gut wie nicht vor, daß der Non-Responder eines Präparates mit einem anderen zum Responder wird [3].

Neben den strukturellen Veränderungen spielt bei den Non-Respondern der PDE5-Inhibitoren auch die verminderte Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese eine Rolle. Das ist einerseits auf die Gewebeschäden und andererseits auch direkt auf den Androgenmangel zurückzuführen. Die Expression der neuronalen NO-Synthese im Penis ist androgenabhängig.

Synergismus von Tadalafil und Testosteron

Das durch Androgenmangel geschädigte kavernöse Gewebe kann durch mehrwöchigen Testosteronausgleich so weit regenerieren, daß sich mit einer



Tadalafil-Therapie die erektile Funktion deutlich bessern läßt (Abb.). Nach vierwöchiger Behandlung mit Testosteron-Gel (1 %) hatten 40 % der Männer mit Tadalafil befriedigende sexuelle Aktivitäten. Dieser Anteil betrug bei Patienten mit zehnwöchiger Vorbehandlung mit Testosteron-Gel sogar 65 %. In dieser Beurteilung stimmten Patienten und Partnerinnen weitgehend überein [1].

Literatur:

- [1] Yassin AA, Saad F, Dieder HE. 2004. Kombinationstherapie bei erektiler Dysfunktion mit Testosteron und Tadalafil bei hypogonadalen Patienten, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht ansprechen. *Blickpunkt DER MANN* 2:37-39.
- [2] Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. 2004. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 172:658-663.
- [3] Porst H. 2004. Erektile Dysfunktion. Neue Medikamente unter besonderer Berücksichtigung der PDE-5 Inhibitoren. *Urologe [A]* 43:820-828.

Red ♦

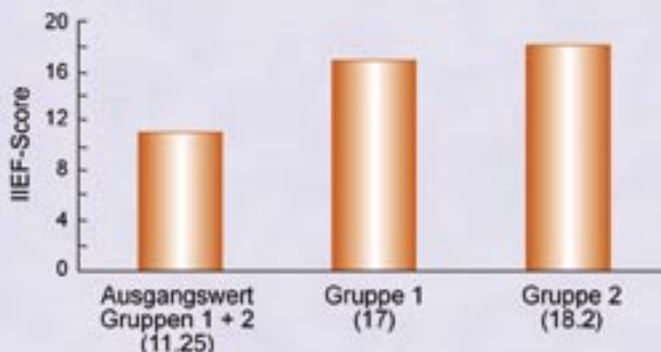


Abb.: Verbesserung des International Index of Erectile Function (IIEF)-Score (erektiler Domäne) bei hypogonadalen Männern, die ursprünglich auf eine Monotherapie mit Tadalafil nicht ansprachen, nach Testosteronausgleich: Gruppe 1 erhielt vier Wochen und Gruppe 2 zehn Wochen lang täglich 50 mg Testosteron-Gel. Danach wurde in beiden Gruppen zweimal wöchentlich mit Tadalafil (20 mg) behandelt (nach Yassin AA, et al. 2004).

ED-/KHK-Patienten

Kardiovaskuläre Verträglichkeit von Tadalafil



Patienten mit koronaren Herzkrankheiten (KHK) haben überdurchschnittlich häufig auch eine erektile Dysfunktion (ED). Das überrascht nicht, denn beide Krankheiten haben eine Reihe gemeinsamer Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen und körperliche Inaktivität. Trotz solcher Vorbelastungen müssen ED-/KHK-Patienten – entgegen vielfach gehegter Befürchtungen – zumeist nicht auf sexuelle Aktivitäten verzichten und können bei Einhaltung eventueller Kontraindikationen ihre Erektionsschwäche durch Einnahme von Tadalafil überwinden. Dessen Verträglichkeit ist auch bei kardial vorbelasteten Patienten durch mehrere Studien belegt, so daß keine negativen Auswirkungen auf das kardiale Grundleiden zu befürchten sind [1]. Zusätzliche Sicherheit für ED-/KHK-Patienten bietet eine enge Absprache mit dem behandelnden Kardiologen.

Hämodynamische Effekte der PDE5-Inhibition

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren haben an der glatten Muskulatur im peripheren Blutgefäßsystem einen relaxierenden Effekt. Ihre weitgehende Selektivität für das Schwellkörpergewebe im Penis beruht darauf, daß bei sexueller Stimulation hinreichend Stickstoffmonoxid (NO) von den penilen Nerven und Endothelien gebildet wird. Hingegen ist der systemische vasodilatatorische Effekt der PDE5-Inhibitoren allenfalls schwach ausgeprägt. Bei gesunden Probanden wurde nach Einnahme von 20 mg Tadalafil im Stehen kein gegenüber Placebo-Einnahme signifikanter Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks festgestellt. Auch die Herzfrequenz veränderte sich nicht.

Bei Einnahme von NO-Donatoren (Nitraten) kann es allerdings zu synergistischen Effekten mit einem dramatischen Blutdruckabfall kommen. Daher sind PDE5-Inhibitoren bei Einnahme von Nitraten oder Molsidomin-haltigen Medikamenten absolut kontraindiziert.

ED-/KHK-Patienten je nach Risiko therapieren

Um für ED-/KHK-Patienten die passende Therapie zu finden, empfehlen Kardiologen, den Patienten einer der folgenden Risikogruppen – gegebenenfalls nach fachärztlicher Abklärung – zuzuordnen:

Niedriges Risiko:

- weniger als drei der folgenden Risikofaktoren außer Alter: (Alter > 50 Jahre), Hypertonie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Fettstoffwechselstörung, Bewegungsmangel,

- gut eingestellter Hypertonus,
- leichte Herzklappenerkrankung
- Angina pectoris auf höherer Belastungsstufe,
- Zustand nach erfolgreicher Revaskularisierung (Bypass-Operation, Ballondilatation),
- Herzinsuffizienz NYHA I (Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung).

Mittleres/unklares Risiko:

- drei oder mehr der oben genannten Risikofaktoren,
- Angina pectoris auf mittlerer Belastungsstufe,
- Herzinsuffizienz NYHA II (Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung),
- zerebrale Durchblutungsstörungen,
- Herzinfarkt vor weniger als sechs Wochen.

Hohes Risiko:

- instabile/therapierefraktäre Angina pectoris,

- schlecht eingestellte oder unbehandelte Hypertonie,
- Herzinsuffizienz NYHA III/IV (Beschwerden schon bei leichter körperlicher Betätigung oder gar in Ruhe),
- Herzinfarkt oder Apoplex innerhalb der letzten zwei Wochen,
- Herzrhythmusstörungen mit hohem Risiko,
- Hypertrophische Kardiomyopathie,
- mittelschwere bis schwere Herzklappenerkrankungen.

Bei einer Einstufung in die Kategorie „Niedriges Risiko“ kann der Patient ohne weitere Untersuchung mit einem PDE5-Inhibitor behandelt werden. Liegt ein höheres Risiko vor, sollte zunächst eine weitergehende Diagnostik durch einen Kardiologen erfolgen [1, 2].

PDE5-Inhibitoren bei ED-/KHK-Patienten

Für ED-/KHK-Patienten besteht kein Grund, auf PDE5-Inhibitoren verzichten zu müssen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, und sie nicht auf NO-Donatoren wie Isosorbidmononitrat, Glyzerintrinitrat, Pentaerythrittrinitrat und Molsidomin angewiesen sind. Auf die chronische Einnahme von NO-Donatoren kann aber bei stabilen Koronarpatienten ohnehin oft verzichtet werden, so daß solche Patienten ihre erektile Dysfunktion erfolgreich mit einem PDE5-Inhibitor behandeln können.

Die kardiovaskuläre Verträglichkeit von Tadalafil ist sehr intensiv untersucht worden. Nach Auswertung des gesamten diesbezüglichen Datenmaterials aus Phase-III-Studien ergab sich bei

Tadalafil-Einnahme keine gegenüber Placebo erhöhte Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse. Ebenso wurden klinisch relevante Veränderungen des Blutdrucks nicht vermehrt registriert [3].

Interaktionen zwischen Tadalafil und Nitraten

In Studien hat Tadalafil im Vergleich zu Placebo einen Einfluß auf die mittlere Blutdruckveränderung unter Nitroglyzerin oder einem lang wirksamen Nitrat. Da hierbei der Anteil an Ausreißern in der Tadalafil-Gruppe höher war, läßt dies darauf schließen, daß bei bestimmten Patienten die Blutdrucksenkung durch synergistische Reaktionen zwischen Tadalafil und Nitraten verstärkt wird.

Solche pharmakodynamischen Interaktionen von Tadalafil mit Nitraten wurden bis 24 Stunden nach Einnahme des PDE5-Hemmers nachgewiesen. Nach 48 Stunden wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo mehr registriert [4]. Daher folgern die Untersucher, daß den Patienten, die Tadalafil eingenommen haben, nach 48 Stunden auch wieder Nitrate verabreicht werden können, sofern sie weiterhin überwacht werden.

Literatur:

- [1] Jackson G, et al. 1999. Int J Clin Pract 57:445-451.
- [2] De Bush R, et al. 2000. Am J Cardiol 86:175-181.
- [3] Emmick JT, et al. 2002. Eur Heart J Supplements 4(Suppl H):H32-H47.
- [4] Kloner RA, et al. 2003. J Am Coll Cardiol 42:1855-1860.

Red ♦

Gespräch mit dem Kardiologen Prof. Dr. med. Jai-Wun Park (Hoyerswerda)



Herr Prof. Park, wie belastbar sind Herzpatienten in der Liebe?

Das hängt immer von der Grunderkrankung ab. Grundsätzlich können stabile, ausreichend therapierte KHK-Patienten durchaus sexuell aktiv sein. Sexuelle Aktivität stellt in einer stabilen Partnerschaft keine außergewöhnliche Belastung dar. Für die höhere psychische Belastung bei „Bordellbesuchen“ gilt das nicht.

Wie hoch ist das Risiko, PDE5-Hemmer an Patienten zu verschreiben, deren Herzerkrankung noch nicht diagnostiziert bzw. unzureichend therapiert ist?

Sehr hoch. Nicht zuletzt aus diesem Grund gibt es eine Konsensusvereinbarung von Urologen, Kardiologen, Fettstoffwechselspezialisten, Epidemiologen und Spezialisten anderer Fachrichtungen, die eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen vorsieht. Auf der Basis dieser Empfehlung, die gegebenenfalls eine enge Kooperation mit dem Kardiologen vorsieht, wird sowohl für den PDE5-Hemmer-verschreibenden Arzt als auch für den Patienten ein hohes Maß an Sicherheit erzielt.

Kann man Patienten, die Nitroglyzerin mit sich führen, PDE5-Hemmer verschreiben?

Solche Patienten gehören zunächst zum Kardiologen. Sie bedürfen ganz offensichtlich einer weiteren diagnostischen Abklärung. Erst wenn die weitere Behandlung dazu führt, daß diese Patienten Nitroglyzerin-abstinent sind, ist es unproblematisch, auch an die Verordnung eines PDE5-Inhibitors zu denken.

Könnte die längere Halbwertszeit von Tadalafil gegenüber anderen PDE5-Hemmern aus kardiologischer Sicht nicht ein Vorteil sein?

Für Patienten mit ausreichend diagnostizierter und behandelter Herzerkrankung könnte das tatsächlich der Fall sein. Denn der kardialen Symptomatik und der erektilen Dysfunktion liegen die gleichen pathophysiologischen Mechanismen zugrunde. Man könnte daher vermuten, daß die verlängerte Wirksamkeit des PDE5-Inhibitors an den Gefäßen sogar beiden Erkrankungen im Sinne der „kardiovaskulären Protektion“ zugute kommt.

Herr Prof. Park, wir danken für dieses Gespräch. ♦

Vita sexualis

Breites Wirkzeitfenster von Tadalafil kommt Patientenwünschen sehr entgegen



Die Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) hat eine erstaunliche Entwicklung genommen. Nachdem über nahezu die gesamte Menschheitsgeschichte hinweg eher untaugliche Mittelchen meist nur so etwas wie einen Placeboeffekt auszulösen vermochten, gelingt seit relativ kurzer Zeit die medikamentöse Behandlung von Erektionsstörungen auf wissenschaftlicher Basis. Die Wirksamkeit von Apomorphin steht außer Frage. Aber einschlägige Präparate verschaffen den meisten Männern wegen ihrer unbefriedigenden Anwendungsmodalitäten wenig Freude. Doch Freude sollte schon dabei sein, wenn Männern ein Stück ihres männlichen Selbstverständnisses zurückgegeben wird. In dieser Hinsicht stellen die oral anzuwendenden Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren den wahren Durchbruch dar, zumal auch Patienten mit dem Bedürfnis nach mehr Spontaneität im Liebesleben durch das breite Wirkzeitfenster von Tadalafil den nötigen Spielraum haben, ihre Sexualität auszuleben.

Spontaneität im Liebesleben wird einhellig begrüßt

Das Wirkzeitfenster von Tadalafil von bis zu 36 Stunden verstärkt bei den Patienten das Gefühl der Flexibilität, denn es ermöglicht ihnen, den Sexualakt nicht bereits relativ bald nach der Tabletteneinnahme vollziehen zu müssen.

Aber auch jene Patienten, die Tadalafil unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr sozusagen „on demand“ einnehmen, profitieren von dessen hoher Effektivität. In einer Studie verliefen 59 % der Versuche erfolgreich, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Tadalafil (20 mg) einen Geschlechtsverkehr auszuüben [2]. Durch den raschen

Wirkeintritt und das breite Wirkzeitfenster rückt die Medikamenteneinnahme in den Hintergrund und es ist möglich, sich einem

weitgehend normalen Liebesleben hinzugeben.

Die gute Effektivität von Tadalafil erweist sich zudem in der

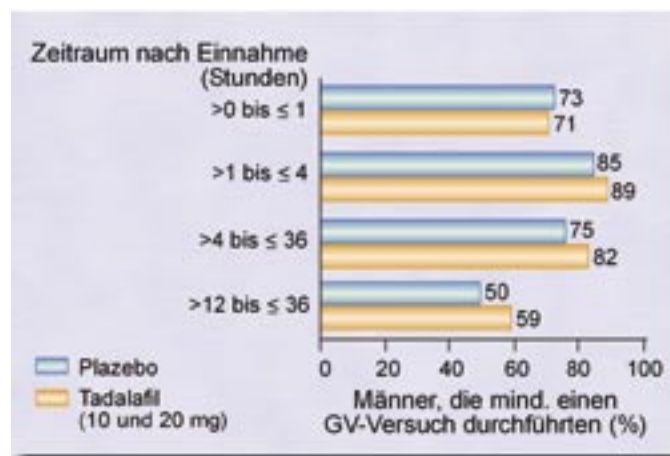


Abb.: Zeitliche Verteilung der Geschlechtsverkehr (GV)-Versuche nach Tadalafil-Einnahme: Ergebnisse einer Analyse aus 11 Multizenter-Studien (Eardley L, et al. 2003).

Behandlung verschiedener, als schwer therapierbar geltender Patientengruppen. Neben Diabetikern sind das insbesondere auch Männer nach radikaler Prostatektomie. Das bestätigte sich in einer jüngst publizierten Untersuchung mit Patienten, die bilateral nervenerhaltend operiert worden waren und 20 mg Tadalafil bei Bedarf einnahmen. Diese Männer schätzten die durch Tadalafil erreichte Besserung der erektilen Dysfunktion im Vergleich zu Placebo signifikant höher ein [3].

Spielräume bei Tadalafil-Anwendung werden genutzt

Oft ist ja schon das Wissen zufriedenstellend, über einen bestimmten Freiraum verfügen zu können, ohne dann auch real davon Gebrauch zu machen. Für Männer, die Tadalafil anwenden, mag das zwar auch zutreffen, doch darüber hinaus wurde in einer Untersuchung festgestellt, daß sich die sexuellen Aktivitäten tatsächlich über das vorgegebene Zeitfenster verteilen (Abb.) [4]. Zudem verliefen nach einer integrierten Analyse von elf Studien im Zeitraum von 24 bis 36 Stunden nach Einnahme von 20 mg Tadalafil noch 73 % der Geschlechtsverkehrsversuche erfolgreich [5].

Literatur:

- [1] Brock G, et al. 2002. J Urol 168: 1332-1336.
- [2] Padma-Nathan H, et al. 2001. J Urol 165(suppl):224.
- [3] Montorsi F, et al. 2004. J Urol 172: 1036-1041.
- [4] Eardley L, et al. 2003. J Impot Res 15(Suppl 6):21.
- [5] Hatzichristou D, et al. 2003. J Impot Res 15(Suppl 6):49. jfs ♦

Arzt-Patienten-Gespräch

In sexuellen Belangen muß die Kommunikation vielfach neu erlernt werden

Mit den effektiven, weithin akzeptierten Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern zur Behandlung von Erektionsstörungen werden auch verstärkt Probleme der Sexualität in die Arztpraxen hineingetragen. Aber selbst Männer, die gerne mit ihrem Arzt über sexuelle Probleme reden würden, hätten es vielfach doch lieber, wenn dieser von sich aus den ersten Schritt täte. Das geht aus verschiedenen Befragungen hervor: Danach begrüßt es eine deutliche Mehrheit der Männer, vom Arzt auf die sexuelle Gesundheit angesprochen zu werden. Aber gerade hierin tun sich manche Ärzte noch verhältnismäßig schwer. Es kostet sie Überwindung, in eine an sich respektierte Intimsphäre des Patienten vorzudringen. Diese Hemmschwelle läßt sich am ehesten durch Professionalität überwinden.

Oft entscheidet sich schon beim Einstieg in ein Gespräch zwischen Arzt und Patient, ob der Exploration zur sexuellen Gesundheit Erfolg beschieden sein wird. Bei scheuen, unentschlossenen Patienten gilt es zunächst, Scham abzubauen und ein Vertrauensverhältnis herzustellen.

Durch eine offene, prägnante, von Pragmatismus geleitete Ausdrucksform signalisiert der Arzt seine Kompetenz in sexuellen Fragen, so daß der Patient Zutrauen faßt und bereit ist, auf das Thema einzugehen. Hat der Patient aber den Eindruck, daß der Arzt nur zögerlich, verschämt und seiner Sache selbst nicht sicher eine Art Pflichtprogramm herunterspult, blockt er das Gespräch höchstwahrscheinlich ab.

Die Bedeutung der sexuellen Gesundheit wird von der brei-

ten Öffentlichkeit vielfach noch nicht wahrgenommen. Vielleicht liegt es auch daran, daß dieser Begriff im deutschen Sprachraum kaum benutzt wird, so daß auch die Assoziation von Sexualität mit Gesundheit fehlt.

Oft ist es dem Patienten gar nicht bewußt, daß seine sexuellen Probleme Ausdruck eines weiteren, vielleicht noch nicht erkannten Krankheitsprozesses sein können. Mit der Erklärung dieser Zusammenhänge ist der Übergang in ein anamnestisches Gespräch oft schon vollzogen.

In der Mehrheit der Fälle erektiler Dysfunktion sind heute PDE5-Hemmer indiziert. Bei der Verordnung fällt es leicht, auf die Bedürfnisse des Patienten einzugehen. Auch das Ausprobieren aller drei heute verfügbaren Präparate ist durchaus praktikabel. Hierdurch fühlt sich der Patient

sehr stark in die Therapieentscheidung mit einbezogen.

Überzogenen, falschen Erwartungen der Patienten sollte bereits im Gespräch vorgebeugt werden. Es empfiehlt sich, darauf hinzuweisen, daß unter Umständen wiederholte Medikamenteneinnahmen notwendig sein können, bis der erwünschte Effekt eintritt. Durch die Vereinbarung eines Folgetermins läßt sich die Kontinuität der Behandlung sichern.

Ein Gesprächsleitfaden für das Arzt-Patienten-Gespräch bei erektiler Dysfunktion bietet praxisorientierte Hilfestellungen für die Gesprächsführung. Er bietet konkrete Formulierungsvorschläge zum Gesprächseinstieg, zur Anamnese, zur Therapieauswahl und zur Weiterbehandlung. Den Gesprächsleitfaden können interessierte Ärzte auf www.cialis.de herunterladen. ♦

Sexuelle Gesundheit

Bedeutung der Arzt-Patienten-Kommunikation

Interview mit Dr. med. Richard Sikora, Frankfurt/Main



Laut WHO (2000) ist sexuelle Gesundheit das Erleben des dauerhaften Prozesses körperlichen, psychischen und soziokulturellen Wohlergehens im Zusammenhang mit Sexualität. Ob „der Mann von der Straße“ mit dieser Definition viel anfangen kann, mag dahingestellt sein, aber er erfährt hautnah, daß befriedigende Sexualität einen wichtigen Teil seines gesamten körperlichen und seelischen Wohlbefindens ausmacht. Störungen dieses Wohlbefindens werden überwiegend durch vorzeitigen Samenerguß und den Verlust des Erektionsvermögens hervorgerufen. Männer mit sexuellen Störungen wie insbesondere einer erektilen Dysfunktion, die sich vor der Konsultation eines Arztes einmal anonym orientieren wollen, können dies bereits seit Oktober 2003 beim Info-Center „Zeit für den richtigen Moment“, das neben einer ansprechenden Website (www.ed-magazin.de) auch mit persönlichen Informationen per E-Mail oder Post zur Verfügung steht. Dr. Richard Sikora betreut das Info-Center als Urologe.

Herr Dr. Sikora, was geht in Männern vor, die sich mit dem Problem einer erektilen Dysfunktion konfrontiert sehen?

Die anfänglichen Probleme werden zunächst mit Erstaunen zur Kenntnis genommen und meistens erst einmal verdrängt. Danach wird häufig versucht, sich selbst zu bestätigen, was folglich zum Versagen führen muß. Spätestens ab diesen Zeitpunkt entwickeln sich Versagensängste und schlussendlich führt dies dann zum Rückzug aus dem Sexualleben mit Minderwertigkeitskomplexen und einer Körperwahrnehmungsstörung.

Rührt diese Selbstisolation Betroffener nicht auch da-

her, daß die „potente“ Gesellschaft den Krankheitswert der erektilen Dysfunktion weithin ignoriert?

Nicht nur ignoriert, sondern belächelt. Das vermittelt den „Gesunden“ ein gewisses Überlegenheitsgefühl.

Deren Überheblichkeit wird auch noch per Medien in aller Öffentlichkeit zur Schau gestellt. Woher sollen Männer den Mut nehmen, dagegen anzukämpfen?

Diskussionen, Aufklärungen, etc. sind sehr positiv zu sehen und die Infos werden von Gesunden wie Betroffenen mit Interesse zur Kenntnis genommen. Sich aber zu öffnen, bleibt den-

noch schwierig, da nicht einmal vor Freunden oder guten Kollegen diese Probleme diskutiert werden. Der Beste und Stärkste zu sein, steht immer noch an erster Stelle, d. h. in der Sexualität gilt der spartanische Spruch „mit dem Schild, oder auf dem Schild“.

Aber ich bin dennoch sehr positiv gestimmt, zumal die Offenheit in den letzten 20 Jahren deutlich zugenommen hat. Somit nimmt die Entwicklung allmählich einen positiven Verlauf, und man sollte nicht vergessen, wie es einmal war: Vermummte Männer, durch den Hintereingang in die Sprechstunde etc.

Damit so etwas endgültig der Vergangenheit angehört, bietet das Info-Cen-

ter die Möglichkeit einer ersten anonymen Kontaktaufnahme. Sind es vorwiegend Männer, die den ersten Schritt tun?

Aufgrund der Anonymität nehmen zahlreichen Männer diesen E-Mail Kontakt auf. Erfreulicherweise nehmen aber auch immer mehr Frauen diesen Service in Anspruch.

Männer gehen ja oft auch Umwege. Ist der Besuch beim Urologen zum Prostata-Check nicht häufig auch das Signal, sexuelle Belange abklären zu wollen?

Kommen Patienten zum Prostata-Check ohne jegliche Belastung oder Beschwerden, so ist es in der Tat häufig ein Zeichen dafür, daß sie nach einer Möglichkeit suchen, andere Probleme mitteilen zu dürfen, und bei der Gelegenheit lassen sich auch Potenzprobleme evaluieren.

Bei welchen Patienten empfiehlt es sich, sie gezielt auf eventuelle sexuelle Probleme anzusprechen?

Sinkt die Lebensqualität ohne organische Ursache, ist die soziale Umgebung stabil, besteht Müdigkeit, Konzentrationsstörung oder allgemeine Lustlosigkeit, so ist die Frage nach der Sexualität als Pflicht zu aufzufassen.

Wie reagieren denn Männer, die unvermutet vom

Arzt auf ihre Vita sexualis angesprochen werden?

Zwei Drittel der Männer sind hierfür sehr dankbar. Ein Drittel erst beim zweiten Anlauf.

Befürchten Männer, mit ihren Problemen nicht gebührend ernst genommen zu werden?

Diese Befürchtungen begleiten den Patienten ständig, bis er einen Arzt des Vertrauens gefunden hat.

Welche Rolle spielt die Wortwahl für dieses Vertrauen im Arzt-Patienten-Gespräch?

Die Wortwahl spielt auf jeden Fall eine entscheidende Rolle. Im Arzt-Patienten-Gespräch sollte die Sprache direkt sein. Der Arzt muß dem Patienten helfen, zur Beschreibung seiner Probleme die richtigen Worte zu finden und kann so die Gesprächsführung übernehmen.

Wie gut sind Patienten bereits über die modernen therapeutischen Möglichkeiten bei erektiler Dysfunktion informiert?

Erstaunlich gut. Aber meist nur Patienten, welche die Internetbedienung beherrschen.

Inwieweit spielen spezielle Bedürfnisse der Patienten bei der Therapieauswahl eine Rolle?

Bei der Therapie der erektilen Dysfunktion sind nicht die hochwissenschaftlichen Reißbrett-Therapieformen von entscheidender Bedeutung, die Therapie richtet sich immer nach den Bedürfnissen, körperlichen Möglichkeiten und der psychischen Stabilität des Patienten bzw. beider Partner.

Wann erscheint es sinnvoll, die Partnerin in ein Beratungsgespräch mit einzubeziehen?

Falls der Patient einverstanden ist, ist die Vorstellung beider Partner zu empfehlen.

Wann sollte eine medikamentöse Behandlung der erektilen Dysfunktion durch eine Sexualtherapie begleitet werden?

Der Androloge als „Einzelkämpfer“ hat ausgedient. Eine enge Zusammenarbeit mit dem Hausarzt, Sexualtherapeuten etc. ist dringend angeraten. Die Patienten bezahlen die Medikamente zur Behandlung der erektilen Dysfunktion selbst und verlangen gezielte, kompetente Diagnostik und Therapie. Entsteht bei der Anamneseerhebung der Eindruck, daß psychogene Belastung bzw. Umgebungsprobleme für den Betroffenen ein größeres Problem darstellen, so ist eine Sexualtherapie gegebenenfalls eine deutlich erweiterte Begleittherapie zu empfehlen.

Herr Dr. Sikora, wir danken für das Gespräch. ♦



Dr. med. Richard Sikora,
Frankfurt/Main

Patientenvotum

PDE5-Inhibitoren im direkten Vergleich: Interimsanalyse einer unabhängigen Studie

Hartmut Porst, Maja Kleingarn, Stephanie Arnds



Prof. Dr. med.
H. Porst,
Hamburg

In allen bisher durchgeführten Studien – ausnahmslos gesponsert – wurde den drei PDE5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil, und Vardenafil eine weitgehend gleiche Wirksamkeit und ein nahezu übereinstimmendes Nebenwirkungsprofil bescheinigt. In der aktuellen Studie wurde geprüft, inwieweit Patienten unter den Bedingungen des freien Medikamentenmarktes die drei Substanzen unterschiedlich bewerten. Hierzu konnten die Patienten drei Präparate hintereinander ausprobieren und sich dann für eines entscheiden.

Patienten und Methoden

In einer prospektiven Studie wurde es Patienten der eigenen Praxis ermöglicht, in drei aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen jeweils mindestens sechs Tabletten Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil auszuprobieren. Gestartet wurde jeweils mit den Dosierungen 10 mg (Tadalafil, Vardenafil) bzw. 50 mg (Sildenafil) mit der Option, nach zwei Versuchen auf die höchste Dosie-

rung zu titrieren. Die Behandlungsdauer wurde individuell der jeweiligen sexuellen Aktivität angepaßt, so daß manche Paare nur drei bis vier Monate, andere aber zwölf Monate benötigten, um alle drei Zyklen zu durchlaufen. Eine Verblindung der Präparate erfolgte nicht.

Zu Beginn und nach jeder Therapiephase füllte jeder Patient den IIEF (International Index of Erectile Function) und nach der Testung zweier Substanzen

zudem ein Präferenzmodul mit neun Fragen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit, Wirkdauer und Wirkeintritt und dem Ejakulationsverhalten aus. Ferner wurde er vom Untersucher zu spezifischen Nebenwirkungen explizit befragt. Am Ende der Studie mußte der Patient seine abschließende Präferenz und die Gründe hierfür angeben.

Aufgenommen wurden sowohl Sildenafil-Daueranwender als auch in der Therapie unerfahrene („naive“) Patienten. Alle Patienten unterzogen sich einer diagnostischen ED-Abklärung, welche neben der Labor-diagnostik (inkl. Testosteron und Prolaktin) eine Schwellkörperper-testung mit 20 µg Prostaglandin E₁ sowie eine Duplexsonographie der Penisarterien beinhaltete.

Die Patienten wurden bezüglich der Tabletteneinnahme substanzspezifisch beraten:

Vor Einnahme von Sildenafil und Vardenafil sollte eine

zweistündige Nahrungskarenz eingehalten und der Koitus ab 1 Stunde nach Tabletteneinnahme ausprobiert werden. Nach Tadalafil wurde den Patienten geraten, 2-3 Stunden bis zum Koitus zu warten, wobei ein Wirksamkeitsfenster von 1 ½ Tagen angegeben wurde.

Die Studie wurde ausschließlich vom Autor initiiert und finanziert, ohne die Medikamentenhersteller zu informieren.

Ergebnisse

In der noch laufenden Studie sind derzeit die Daten von 405 Patienten auswertbar.

Demographische Daten:

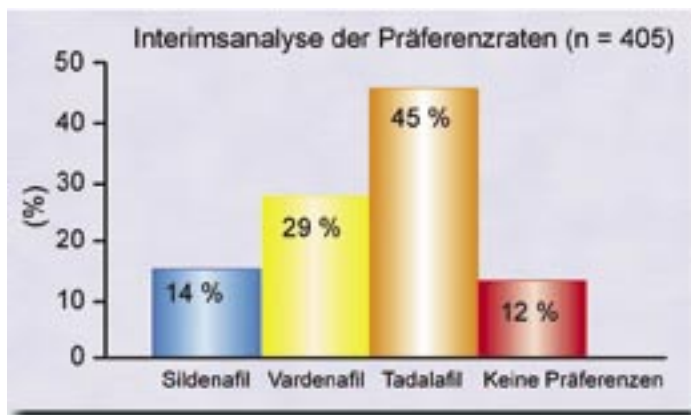
Bei einem Durchschnittsalter von 59,4 Jahren besteht die ED durchschnittlich bereits 5,7 Jahre. Von 405 Patienten waren 293 (72 %) bereits im Durchschnitt 2,8 Jahre Sildenafil-Anwender.

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Hypertonie 38 % (153), Hypercholesterinämie 42 %, Diabetes 24 %, KHK 7 %.

ED-Ätiologie basierend auf ED-Diagnostik:

Organisch (mehrere Faktoren bei einem Patienten möglich) 62 %, davon arteriell 20 % (80); gemischt arteriell-cavernös 15 %



Substanz	Score Frage 3 IIEF (vaginale Penetration möglich)	Score Frage 4 IIEF (Aufrechterhaltung der Erektion)	Score EF-Domain des IIEF
Tadalafil	4,01	3,73	22,96
Vardenafil	3,94	3,67	22,55
Sildenafil	3,58	3,35	20,69

Tab. 1: Ergebnisse des IIEF bei 405 auswertbaren Patienten.

PDE5-Inhibitor (n= 405)	Patienten mit Normalisierung der Erektionsfunktion (EF-Domain ≥ 26)
Tadalafil	200 (49 %)
Vardenafil	190 (47 %)
Sildenafil	146 (36 %)

Tab. 2: Ergebnisse der EF-Domain des IIEF (Normalisierung der Erektionsfunktion unter Behandlung) (n = 405).

(62); neurogen 25 % (103). Ein Hypogonadismus bestand bei 25 % (103) und eine Hyperprolaktinämie bei 3 % (11).

Die Daten zur IIEF-Befragung und die Ergebnisse der EF-Domain des IIEF sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Die Präferenzraten der Interimsanalyse von 405 Patienten sind in der Abbildung dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten bevorzugte Tadalafil (184/405 = 45 %), wobei für 84 % dieser Patienten (154/184) die lange Wirksamkeit Hauptargument für die Präferenz war.

Vardenafil bevorzugten 117/405 (29 %), hierbei gaben 74 % (87) als Hauptgründe

die Zuverlässigkeit der Wirkung und 63 % (74) den schnellen Wirkeintritt an.

Eine Präferenz für Sildenafil gaben 14 % (56) an, Hauptgründe hierfür waren die Härte der Erektion bei 75 % (42) sowie der schnelle Wirkeintritt bei 66 % (37).

Die Patienten (12 %) ohne Präferenzangabe waren fast ausnahmslos schlechte oder Non-Responder auf alle drei PDE5-Inhibitoren.

Tadalafil wurde von allen Patientengruppen unabhängig vom Vorbehandlungsstatus und der zugrunde liegenden ED-Ätiologie bzw. den Begleiterkrankungen bevorzugt. Interimsanalysen kamen diesem Ergebnis

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Kopfschmerz	20 %	17 %	12 %
Dyspepsie	6 %	6 %	5 %
Rhinitis	7 %	6 %	4 %
Gesichtsröte	16 %	10 %	7 %
Myalgie/Rückenschmerzen	< 1 %	< 1 %	3 %
Sehstörungen/ Augendruck	6 %	3 %	< 1 %

Tab. 3: Durch das Prüfmedikament verursachte Nebenwirkungen (n = 405).

bereits nach Auswertung der Daten von nur 109 Patienten sehr nahe.

Die in der Studie aufgetretenen Nebenwirkungen waren die für die PDE5-Inhibitoren typischen und bereits in vielen Publikationen berichteten Ereignisse, wobei auch hier die neuen PDE5-Inhibitoren Tadalafil und Vardenafil günstiger abschnitten (Tab. 3).

Schlussfolgerungen

Patienten, die hintereinander alle drei PDE5-Inhibitoren in hinreichender Menge, ohne zeitliche Beschränkung und nach substanzspezifischer Fachberatung ausprobiert hatten, bevorzugten mehrheitlich die beiden neuen Substanzen Tadalafil und Vardenafil, wobei Tadalafil aufgrund der langen Wirksamkeit überwiegend favorisiert wurde.

Prof. Dr. med. H. Porst, Neuer Jungfernstieg 6a, 20354 Hamburg

IMPRESSUM

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler,
Martin Thomas

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim/Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke, M. Thomas, N. Schulten,
S. Brandis, H. Wagner

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller, Dr. R. Manz

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. H. Greven, Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med. A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann, PD Dr. med. H.-J. Luboldt, Dr. med. H. Schorn

Layout/Satz:

Nicolai Schulten

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01. Januar 2004

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (4 Ausgaben) Euro 30,-- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck, Reproduktion bedürfen schriftlicher Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige