

Testosteron und PDE5-Hemmer in der geriatrischen Urologie

Einleitung

In den kommenden 20 Jahren werden in den Industrienationen ca. 30 Prozent aller Einwohner in einem Alter über 60 Jahre sein. Die demografische Entwicklung ist der Auslöser dafür, dass u.a. auch erektile Funktionsstörungen und der altersassoziierte Hypogonadismus für den Urologen eine zunehmende Bedeutung erlangen. Entscheidend für den „ganzheitlichen“ Aspekt im Hinblick auf Männergesundheit gerade beim älteren Mann ist das Verständnis, dass sowohl der altersassoziierte Testosteronmangel als auch die erektile Dysfunktion eine hohe Bedeutung für altersdegenerative Erkrankungen im kardiovaskulären und metabolischen Bereich aufweisen.

Androgendefizit des älteren Mannes oder Altershypogonadismus

Es existiert kein eigentliches Klimakterium beim Mann. Ebenfalls sind die Begrifflichkeiten in der Literatur nicht eindeutig. Männer können anders als Frauen bis ins hohe Alter zeugungsfähig bleiben und normale Testosteronserumspiegel aufweisen. Dennoch sinkt bei den meisten Männern mit steigendem Alter die Testosteronsynthese. Dabei existieren ausgeprägte individuelle Unterschiede, die zudem noch von umweltassoziierten Faktoren (Stress, Sport etc.) beeinflusst werden. Dies macht die Diagnostik und Therapieentscheidung im Einzelfall komplex. Als Anhaltspunkt gilt, dass das Serumtestosteron sich ab der 5. Lebensdekade um ca. 1% pro Jahr verringert und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) um ebenfalls 1% pro Jahr ansteigt. Aufgrund des Fehlens von Verlaufsuntersuchungen des Serumtestosterons im Leben des einzelnen Mannes von der Jugend bis zum Alter, wissen wir nicht, ob der im Alter von z.B. 60 Jahren im unteren Normbereich gemessene Testosteronwert individuell als normal oder schon erniedrigt zu werten ist. Dies erklärt, warum einzelne Männer bei laborchemisch deutlich erniedrigtem Testosteronserum keinerlei Symptome aufweisen, während andere bei fast normalen Werten deutliche Hormonmangelsymptome zeigen. Offenbar existieren individuelle genetische Variationen (z.B. CAG-Repeats - Androgenrezeptor), die eine unterschiedliche Wirkung des Testosterons beim Individuum vermitteln. Die Datenlage ist jedoch hier keineswegs klar. Aus diesem Grund kommt neben dem laborchemisch gemessenen Serumtestosteronwert den individuellen Symptomen eine entscheidende Bedeutung für die Therapieindikation und Verlaufskontrolle zu. Ursache für einen Altershypogonadismus ist eine verminderte Sekretion von GnRH (Gonadotropin-freisetzendes Hormon) aus dem Hypothalamus, die zudem mit einer reduzierten testikulären Testosteron-Produktion verbunden ist. Typischerweise sind LH und FSH im Normbereich. Erniedrigte Testosteronspiegel gehen nicht selten mit altersdegenerativen Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung, Fettstoffwechselstörungen, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ-2 Hand in Hand. Dabei ist nicht ganz klar, ob der Testosteronmangel eine ursächliche oder sekundäre Rolle spielt.

Therapie des Testosteronmangels und Therapiekontrolle

Nicht jeder Mann mit erniedrigtem Serumtestosteron bedarf einer Hormonsubstitution und Testosteron ist kein Jungbrunnen! Die Indikation zur Substitution ist nur gegeben, wenn eindeutige klinische Symptome (Tabelle 1) und ein kontrolliert niedriger Testosteron-Blutspiegel ($< 12 \text{ nmol/l}$) nachgewiesen wurden. Ein hohes Alter ist kein limitierender Faktor für eine Hormonsubstitution. Voraussetzung ist, dass Kontraindikationen ausgeschlossen wurden (Tabelle 3). In diesem Zusammenhang ist aus urologischer Sicht wichtig zu erwähnen, dass es bisher keine Hinweise gibt, dass ein „de novo“ Prostatakarzinom durch eine Testosteronsubstitution ausgelöst wird. Für die Therapie haben sich die transdermalen Gelapplikationen und die 3-Monats i.m. Depotinjektionen (Testosteron-Undecanoat) bewährt und durchgesetzt. Eine orale Medikation ist zu vermeiden, da die Lebermetabolisierung nicht vorhersehbar ist, was u.a. eine Therapiesteuerung sehr erschwert. Eine Hormonsubstitution muss kontrolliert werden. Die Erfolgskontrolle der Therapie sollte vor allem im ersten Jahr der Substitution sehr konsequent erfolgen (Tabelle 2). Eine Testosteronsubstitution sollte von gesundheitsfördernden Maßnahmen begleitet werden. Dazu gehören vor allem Gewichtsreduktion bei Adipositas und Erhöhung der körperlichen Aktivität.

Testosterondefizit und erektile Dysfunktion

Ein relevanter Teil von Männern (ca. 20-25%) weist sowohl ein Testosterondefizit als auch eine erektile Dysfunktion auf. Aus diesem Grund ist die Erhebung eines Hormonstatus bei Erektionsproblemen (Gesamt-Testosteron, TSH, Prolaktin) sinnvoll. Testosteron spielt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der zentralen und peripheren Innervation des Erektionsmechanismus u.a. über die so genannten Stickstoff-produzierenden Synthasen (NO-Synthase). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Testosteron weiterhin für die strukturelle Integrität des Corpus cavernosum wichtig ist. Die, früher so bezeichnete, „venöse Leckage“ ist nicht selten Auswirkung eines Hypogonadismus. Auf diesem Grund kann eine temporäre Kombination einer Testosteronsubstitution mit PDE5-Inhibitoren durchaus sinnvoll sein.

Erektionsstörungen

Die erektile Funktion im Alter spielt gegenüber anderen Körperfunktionen wie Mobilität, geistige Vigilanz oder Herzkreislauffunktion eine untergeordnete Rolle, kann jedoch im Einzelfall für die subjektive Einschätzung der individuellen Lebensqualität erhebliche Bedeutung erlangen. Eine erektile Dysfunktion (ED) ist definiert als Unfähigkeit einen befriedigenden Geschlechtsverkehr aufgrund mangelnder Gliedsteife in einem Zeitraum von

mindestens 6 Monaten durchführen zu können (NIH Consensus 1993). Erektionsstörungen stellen die häufigsten männlichen Sexualstörungen dar. Die ED spielt für die geschlechtsspezifischen Sterblichkeitsunterschiede keine Rolle, sie ist jedoch ein spezifisch männliches Krankheitssymptom mit sozialer, psychosozialer und medizinischer Problematik. Nach epidemiologischen Untersuchungen in Deutschland erleben etwa 50% aller Männer während ihres Lebens transitorische Episoden einer erektilen Dysfunktion. Keinesfalls ist jede kursorische Erektionsstörung als krankhaft und behandlungsbedürftig anzusehen. Bei den höher betagten Männern (> 75 Jahre) ist der Behandlungswunsch trotz vorhandener Erektionsstörung eher selten. Eine Behandlungsindikation ergibt sich ähnlich wie beim Altershypogonadismus nicht bei allen Patienten mit Erektionsstörung, sondern nur bei denen, die einen Leidensdruck bezüglich einer bestehenden Erektionsstörung aufweisen. Dies bedeutet, dass über alle Altersklassen ca. 9% aller Männer behandlungsbedürftig sind.

Der Penis als „Wünschelrute für den Gesundheitszustand des Mannes“

Der Zusammenhang von erektiler Dysfunktion (ED) und endothelialer Dysfunktion ergibt sich unmittelbar aus der Kenntnis der zellulären Physiologie der Erektion, welche mit den glattmuskulären Elementen des Gefäßsystems verknüpft ist. Eine erektile Dysfunktion ist daher in der Regel keine eigenständige Erkrankung, sondern Symptom einer Grunderkrankung. Dies ist ähnlich wie beim Altershypogonadismus für die Diagnostik und weitere Patientenbegleitung wesentlich. Nach neueren Untersuchungen tritt bei Patienten mit noch asymptomatischer kardiovaskulärer Grunderkrankung (Endothelschädigung) eine Erektionsstörung ca. 3-5 Jahre vor (!) einer symptomatischen kardialen Erkrankung auf. Die richtige Interpretation der ED als Symptom einer Grunderkrankung (Diabetes mellitus, KHK, Hypertonie, metabolisches Syndrom etc.) öffnet dem Männerarzt bzw. Urologen ein sehr weites Beratungsfeld im Bereich der Prävention, bedingt jedoch eine hohe Verantwortung, die weit über die Verschreibung eines PDE5-Inhibitors hinausgeht.

Kardiale Erkrankungen und kardiovaskuläre Belastung während sexueller Aktivität

Die Risikofaktoren für eine organisch bedingte erektile Dysfunktion sind weitgehend identisch mit denen einer kardialen Erkrankung. Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit haben neben den organischen Faktoren psychogene Effekte ebenfalls für Erektionsstörungen eine Bedeutung. So ist die Koitusfrequenz bei Patienten mit überstandener Myokardinfarkt deutlich herabgesetzt. Hier werden von den Patienten und den Ehepartnern häufig Ängste vor einem Reinfarkt oder Tod angegeben. Insgesamt ist die Gefährdung von Patienten mit stabilen behandelten Herz-Kreislaufkrankungen als gering einzuschätzen. Diese Patienten sollten eher ermutigt werden, eine normale sexuelle Aktivität auszuüben. „Plötzlicher Herztod“ bei sexueller Aktivität beinhaltet in der Mediendarstellung in der Regel eine moralisierende Komponente. Entscheidend für die Risikoeinschätzung ist der Zustand des kardiovaskulären Systems. Aus diesem Grund empfiehlt sich immer die Zusammenarbeit mit einem Kardiologen.

Untersuchungen bei Erektionsstörungen

Die Basisdiagnostik wie Sexualanamnese, körperliche Untersuchung und Labor muss selbstverständlich bei jedem Patienten mit ED durchgeführt werden. Die Genese der Erektionsstörung lässt sich damit in ca. 60-80% aller Fälle einordnen. Häufig finden sich Laborveränderungen, die auf eine behandlungsbedürftige Grunderkrankung hinweisen. Klassische Beispiele hierfür sind der Diabetes mellitus, der Hypogonadismus oder Schilddrüsenfunktionsstörungen. Der Einsatz des IIEF-Scores ist sinnvoll und erleichtert die Gesprächsführung bzw. die Therapiekontrolle. Die Doppler-(Farb)Duplexsonographie der penilen Arterien dient der Beurteilung der arteriellen Durchblutung des Schwellkörpers. Diese Untersuchung ist jedoch nur sinnvoll, wenn sie mit einer Schwellkörperstimulation kombiniert wird. Zurzeit wird meist Prostaglandin E1, seltener Papaverin in Kombination mit Phentolamin eingesetzt. Zeigen sich in den tiefen Schwellkörperarterien nach Stimulation maximale arterielle Flussgeschwindigkeiten von <25cm/s, darf eine hämodynamisch wirksame arterielle Einflusstörung angenommen werden. Allerdings sind diese Stimulationstests nicht notwendig, um eine orale medikamentöse Therapie mit PDE5-Inhibitoren einzuleiten.

PDE5-Inhibitoren und Therapie der ED

In der Primärtherapie der ED sind die so genannten Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) Therapieoption der ersten Wahl. Es besteht keine Altersgrenze. Allerdings haben die Injektionstherapien bzw. Instillationstherapien mit vasoaktiven Substanzen, die Vakuumpumpentherapie und die Schwellkörperimplantate bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Radikaloperation, langjährige Diabetiker) bzw. bei Versagen der oralen Pharmakotherapie immer noch einen Stellenwert. Der Wirkort der PDE5-Inhibitoren ist durch die Erkenntnisse der letzten Jahre wohldefiniert in den glattmuskulären Elementen des Corpus cavernosum zu finden. Die Entwicklung der PDE5-Inhibitoren hat die medikamentöse Behandlung der erektilen Dysfunktion zweifellos revolutioniert. Die hocheffektive Möglichkeit der Behandlung der Erektionsstörungen durch PDE5-Inhibitoren seit dem Jahre 1998 stellte zudem quasi den Katalysator für das verstärkte Interesse im Bereich der altersdegenerativen männlichen Erkrankungen dar.

Effektivität, Unterschiede und Kontraindikationen der PDE-5-Inhibitoren

Zurzeit sind drei PDE5-Inhibitoren (Sildenafil-Viagra[®], Vardenafil-Levitra[®], Tadalafil-Cialis[®]) verfügbar, die alle je nach publizierter Studie mehr oder weniger identische Wirksamkeitsdaten aufweisen. Je nach Publikation wird für Subpopulationen eine besonders hohe Effektivität für die eine oder andere Substanz hervorgehoben. Für die tägliche Praxis gibt es fast keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit. Bei organisch bedingter Impotenz werden ca. 65% aller Patienten in Abhängigkeit von der glattmuskulären Ausgangslage erfolgreich behandelt. In einer Vielzahl von Studien wurden sowohl die Zufriedenheit von Patient und Partnerin als

auch die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität erfasst. Auch hier unterscheiden sich die Daten der drei zugelassenen PDE5-Inhibitoren nicht wesentlich.

Eine relativ bescheidene Ansprechrate für PDE5-Inhibitoren von ca. 40-50% weisen Patienten nach radikaler Prostatektomie bei lokalisiertem Prostatakarzinom oder insulinpflichtige Langzeitdiabetiker (> 5 Jahre) auf. Diese Patienten gelten immer noch als Problempatienten, zumal in der Regel relevante Begleitmorbiditäten bestehen. PDE5-Inhibitoren sind sehr „sichere“ Medikamente, bei Beachtung von wenigen Kontraindikationen. Absolute Kontraindikation für PDE5-Inhibitoren besteht bei kardiologischer Nitrat-Medikation und Retinitis pigmentosa. Nitrate verstärken den NO-medierte(n) Wirkmechanismus und können so zu nicht beherrschbarem Blutdruckabfall führen. Hierüber ist jeder Patient zu informieren. Vor Verschreibung eines PDE-5-Inhibitors ist eine kardiologische Basisabklärung in Abhängigkeit vom Einzelfall sinnvoll (siehe oben). Patienten sollten mit 75-100 Watt auf dem Ergometer für einige Zeit belastbar sein, da bei normaler sexueller Aktivität diese Belastungsintensität für einige Minuten erreicht wird.

Die Nebenwirkungsraten sind gering und dosisabhängig. An typischen Nebenwirkungen nach PDE5-Inhibitoren Medikation können Kopfschmerzen (10-20%), Flush (15-25%), Dyspepsie (5-11%), Nasenkongestionen (5%), Rückenschmerzen (3% nur Tadalafil) und temporäre Sehstörungen (5% nur Sildenafil) auftreten. Alle Nebenwirkungen sind reversibel. Die Nebenwirkungsdauer korreliert in der Regel mit dem pharmakokinetischen Profil der Substanz.

Fazit

In einer Zeit, in der Jugend, Erfolg und Potenz als gesellschaftliche Götzen verehrt werden, ist niemandem der Wunsch zu verübeln, auch im Alter Symptome des natürlichen körperlichen Abbauprozesses zu verzögern. Dies gilt für beide Geschlechter. Das partielle Androgendefizit des älteren Mannes und die erektile Dysfunktion sind keine Ausnahme. Die notwendige Diagnostik vor Behandlung eines Altershypogonadismus oder einer Erektionsstörung hat sich in den letzten Jahren eher vereinfacht, die interdisziplinäre Interpretation für die Gesamtsituation des Mannes eher erschwert.

Sowohl der Altershypogonadismus als auch die Erektionsstörung gehen fast immer mit anderen Erkrankungen wie z.B. Diabetes, Bluthochdruck, metabolischem Syndrom, KHK oder psychischen Problemen einher. Es handelt sich beim Androgendefizit und der ED um spezifische Männerprobleme und um Frühmarker für assoziierte physische und psychische männliche Gesundheitsprobleme. Hier liegt eine besondere Chance aber auch Verantwortung für die ambulante Urologie. Nach der Einführung einer einfach anwendbaren, hochwirksamen und gut verträglichen Pharmakotherapie des Altershypogonadismus und der Erektionsstörung ist es entscheidend, den Patienten zwar auf sein spezielles Problem hin zu untersuchen und zu behandeln, dabei aber den ganzen Mann nicht aus den Augen zu verlieren.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. T. Klotz, MPH
Klinik für Urologie, Andrologie und Kinderurologie
Klinikum Weiden
Söllnerstr. 16
92637 Weiden
Tel: 0961-3033302

Tabelle 1

Symptome eines Altershypogonadismus oder partiellen Androgendefizit des älteren Mannes (PADAM) nach ISA, ISSAM und EAU (nach Nieschlag et al.)

Verminderte Libido und nachlassende Erektionsfrequenz
Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmung, Irritabilität
Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen
Abnahme der fettfreien Körpermasse, Muskelkraftverlust
Zunahme des viszeralen Fetts
Abnahme der Vigilanz
Abnahme der Körperbehaarung und Hautveränderungen
Verminderte Knochendichte

Tabelle 2

Untersuchungen zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Testosteronsubstitution

Alle 3 Monate im ersten Therapiejahr, später mindestens jährlich
Gesamt-Testosteron im Serum
PSA
Blutbild, Lipide, Transaminasen

Digital-Rektal-Untersuchung
Sono-Restharn und transrektaler Ultraschall
AMS-Fragebogen (Heinemann-Score)

Tabelle 3

Kontraindikationen für eine Testosteronsubstitution sind:

Prostatakarzinom	è	Wachstumsbeschleunigung
Mammakarzinom	è	Wachstumsbeschleunigung
Polyglobulie	è	Embolie-, Thromboserisiko
Schlafapnoe-Syndrom	è	Induktion/Verschlechterung
Prostatogene Harnwegsobstruktion	è	Verstärkung der Obstruktion

Zusammenfassung

Die meisten retrospektiven Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Homocystein-Spiegeln und dem gesteigerten Risiko, an der Arteriosklerose bzw. einer KHK zu erkranken. Die prospektiven Studien sind in ihrer Aussage nicht so eindeutig. Bekanntermaßen ist die Folsäure der häufigste Vitaminmangel in Europa. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung glaubt, dass fast 90% der erwachsenen Bevölkerung in Europa weniger als die empfohlene Tagesmindestdosis von 300 µg Folsäure zu sich nimmt. Ob dieser Mangel durch eine ausgewogene Ernährung behoben werden kann, ist eher fraglich. In diesem Fall wäre Nahrungssupplementation eine vernünftige Alternative. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt als Empfehlung folgende Richtwerte an: Vitamin B6 1,6-1,8 mg/Tag, Vitamin B12 0,003 mg/Tag und Folsäure von 0,15 mg/Tag. Es ist sicherlich gerechtfertigt, die Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocysteinkonzentrationen bei Hochrisikogruppen und besonders bei Patienten mit manifesten Gefäßerkrankungen durchzuführen. Bei Risikogruppen sollte zunächst eine Homocysteinbestimmung als Ausgangswert gemessen werden. Die Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Homocystein-Spiegel kann zurzeit nur im Einzelfall ausgesprochen werden. In der Gesamtwertung der aktuellen Studienlage scheint je nach Einzelfall und Risikoprofil eine Vitaminsupplementation sinnvoll zu sein.