

Erektile Dysfunktion in der Urologie

Sildenafil: erste Wahl nach radikaler Prostatektomie

SAN FRANCISCO – Erektionsstörungen infolge der Behandlung des Prostata-Karzinoms sind seit langem bekannt und von den Patienten verständlicherweise gefürchtet. Mit erektiler Dysfunktion assoziiert sind nicht nur radikale Prostatektomie und Androgenblockade, sondern auch die externe Strahlentherapie, die aggressive Kryo- und die Brachytherapie. Wie erste klinische Studien zeigen, lässt sich durch postoperativen Einsatz von Sildenafil die erektile Funktion bei einem erheblichen Teil der Patienten wiederherstellen. Darüber hinaus scheint sich ein prophylaktischer Effekt dieses PDE5-Hemmstoffes zu bewahrheiten. Die jüngsten Erkenntnisse auf diesem sehr praxisrelevanten Gebiet wurden an der Jahrestagung der „American Urological Association“ im Mai in San Francisco diskutiert.

Radikale retropubische Prostatektomie (RRP) hat in der Mehrzahl der Fälle eine zumindest transiente Impotenz zur Folge¹. Als vornehmliche Ursache der erektilen Dysfunktion (ED) gilt die intraoperative Neuropraxie. Die Wiederherstellung der erektilen Funktion braucht gewöhnlich Zeit; gemäss klinischer Erfahrung können 18 bis 24 oder mehr Monate bis zur teilweisen oder zuweilen auch vollständigen Erholung vergehen (Tabelle).

Zu den Faktoren, die wesentlichen Einfluss auf die Wiederherstellung der erektilen Funktion

nach RRP nehmen, gehören neben dem Alter des Patienten und dem präoperativen Potenz-Status die Operationstechnik und das Geschick des Operateurs. Je ausgeprägter die Nerven- und Gefässschädigung ausfällt, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit einer bleibenden ED. Nach Vornahme einer bilateral nervschonenden RRP kommen, gemäss einer prospektiven Erhebung, 76 % der unter 60-jährigen Patienten innerhalb von drei Jahren wieder in den Genuss zufriedenstellender Erektionen. Das gleiche Resultat erzielen 56 % der 60- bis 65-Jährigen

und 47 % der über 65-Jährigen². Unilaterale Resektion eines Nerven-Gefäss-Bündels reduziert die Chance auf Wiederherstellung der erektilen Funktion um rund 35 %, wie der bekannte Prostata-Spezialist Professor Dr. Peter T. Scardino aus New York bestätigte.

„Selbst wenn Sie eine perfekte radikale Prostatektomie vornehmen“, erklärte Professor Dr. Culley C. Carson III, Chapel Hill, „kommt es als Resultat von Gefäss- oder anderer Schädigung bei einigen Ihrer Patienten zur erektilen Dysfunktion“.

ED-Prävention mit Sildenafil?

Mit Hilfe einer Sildenafil-Dauertherapie lässt sich die Wiederherstellung der normalen Erektionsfunktion nach RRP offenbar beschleunigen. Professor Dr. Andrew R. McCullough, New York, stellte unter Bezugnahme auf eine Placebo-kontrollierte Studie von Padma-Nathan und Mitarbeitern³ diese originelle Präventionsstrategie vor. 76 Patienten mit präoperativ normaler Potenz erhielten vier Wochen postoperativ für ins-

Präoperativer Potenz-Status	Wahrscheinlichkeit der Erholung in 24 Monaten (36 Monaten)		
	Alter < 60 Jahre	60 – 65 Jahre	Alter > 65 Jahre
70% (76%) Erektion	49% (55%)	43% (49%)	
Seit kurzem verschlechterte Erektion	53% (59%)	34% (39%)	30% (35%)
Partielle Erektion	43% (49%)	27% (31%)	23% (27%)

Tabelle: Wahrscheinlichkeit der Wiederherstellung einer für den Geschlechtsverkehr ausreichenden Erektionsfunktion nach bilateraler Nerv-schonender radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom Alter und vom präoperativen Potenz-Status [nach P.T. Scardino, AUA 2004].

gesamt 36 Wochen entweder einmal täglich 50 oder 100 mg Sildenafil oder Placebo zur nächtlichen Einnahme. 48 Wochen nach der Operation berichteten 27 % der Patienten der Sildenafil-Gruppe über das Wiederauftreten spontaner Erektionen, verglichen mit nur 4 % der Placebo-Gruppe.

Endothelprotektion und Förderung der Neurogenese

Wie erklären sich die Forscher diesen überraschenden Effekt? Wie Prof. McCullough ausführte, kann eine Verbesserung der Endothelfunktion im Bereich der lakunären Spalten der Corpora cavernosa gegeben sein und/oder neuronale Regeneration respektive Neuro-

protektion durch Sildenafil. Auch scheint sich die verbesserte Sauerstoffversorgung der glatten Gefässmuskulatur des Penis während der nächtlichen Erektionen nachhaltig gewebeprotektiv auszuwirken.

Aufgrund seiner spezifischen Wirkungsdauer eignet sich Sildenafil besonders gut für diese Endothelschonende Strategie via Stickoxid-Freisetzung während des nächtlichen REM-Schlafes, erklärte Prof. McCullough. Eine Viagra-Tablette ist gerade ausreichend, um die Schlafdauer von acht bis zwölf Stunden abzudecken. Sildenafil ist übrigens der einzige PDE5-Hemmstoff, der bisher in dieser Präventionsstrategie klinisch geprüft wurde und Wirkung gezeigt hat, wie der Referent abschliessend betonte.

Kritische Zusammenhänge in der Praxis

Was LUTS und BPH mit ED und PDE5 gemeinsam haben

SAN FRANCISCO – Jeder Urologe weiss ein Lied davon zu singen: Harnlasssymptome – LUTS –, ausgelöst durch benigne Prostata-Hypertrophie – BPH – und erektile Dysfunktion – ED – sind Konditionen, die den älteren Mann gleichermassen belasten. Neusten Erkenntnissen zufolge existieren diese beiden Konditionen nicht nur nebeneinander, sondern stehen in Wechselwirkung miteinander.

Wie Professor Dr. Dominick J. Carbone, Winston Salem, erklärte, beeinträchtigen LUTS einerseits die erektile Funktion, während andererseits die Ausprägung einer ED mit der Schwere der Harnlasssymptome korreliert. Knapp die Hälfte der LUTS-Patienten betrachtet ihr Sexualleben als durch die Beschwerden beeinträchtigt.

So deutlich die Zusammenhänge aus epidemiologischer Sicht, so vage sind sie in pathophysiologischer Hinsicht. Am eindrücklichsten ist für die Forscher dabei die Beobachtung, dass die Therapie der einen auch Auswirkungen auf die andere Kondition hat:

- Die üblicherweise bei BPH-Patienten eingesetzten Alpha-Rezeptorenblocker zeigen erektogene Eigenschaften, indem sie eine gewisse Relaxation, gefolgt von einer Verbesserung des Bluteinstroms in die Corpora cavernosa des Penis, bewirken.
- Der zur Therapie bei ED eingesetzte PDE5-Hemmer Sildenafil bewirkt eine signifikante Linderung der Harnlasssymptome, wie eine von Prof. Carbone zitierte prospektive Studie mit insgesamt 112 Patienten mit ED und LUTS zeigt⁴. Bei Koadministration von Alpha-Blockern mit Sildenafil kommt es

(im Gegensatz zu den beiden anderen im Handel befindlichen PDE5-Hemmern) in der Regel nicht zu orthostatischer Hypotonie.

Quelle: Wissenschaftliche Jahrestagung der American Urological Association, 8. bis 13. Mai 2004, San Francisco. Satelliten-Symposium: „First-Line ED Therapy for the Urological Patient – Differentiation of PDE5 Inhibitors in ED Patients with LUTS and Following Radical Prostatectomy“, 7. Mai 2004; Sponsor: Pfizer.

Literatur:
¹ Stanford, J.L. et al.: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 2000; 283 (3): 354–360.
² Rabhani, F. et al.: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 2000; 164 (6): 1929–1934.
³ Padma-Nathan, H. et al.: Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improves normal spontaneous erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. J Urol 2003; 169: 375.
⁴ Sairam, K. et al.: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. BJU Int 2002; 90: 836.

Sildenafil ist in der Schweiz für die Indikation erektile Dysfunktion zugelassen.

Sildenafil mit unübertroffener Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Viagra sowie die Qualität der Erektion sind die Hauptgründe, weshalb Männer zu Sildenafil (Viagra) zurückkehren. Knapp 40 Prozent der befragten Ärzte gaben an, dass Patienten, die von anderen Behandlungen zurück auf Viagra wechselten, dies aufgrund der Wirksamkeit von Sildenafil und der Erektionsqualität taten. Die Umfrageergebnisse sind im Rahmen des 99. Jahresmeetings der American Urological Association (AUA) bekannt gegeben worden. Die Umfrage wurde durch die KRC Research Partners im Auftrag von Pfizer im April 2004 durchgeführt.

Diese Resultate bestätigen die Einschätzungen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA): Wie die wissenschaftliche Diskussion im Rahmen der Zulassungsberichte (EPAR) zu Vardenafil und Tadalafil zeigt, ist Sildenafil bezüglich Wirksamkeit nicht übertroffen worden. „Sildenafil ist eine Substanz mit hoher Effektivität, mit hohem Zufriedenheitsgrad und natürlich auch hohem Sicherheitsgrad. Die anderen Substanzen sind auf keinen Fall besser“, ist der Urologe Prof. Klaus-Peter Jünemann überzeugt: „Der <<Goldstandard>> für die Behandlung einer ED ist Sildenafil.“

Diesen Fakten kommt umso grössere Bedeutung zu, als gemäss Prof. Jünemann das entscheidende Merkmal einer ED-Behandlung die Wirksamkeit ist.

Sildenafil in Zahlen:

- 23 Millionen Männer sind bereits mit Sildenafil behandelt worden.
- Das Medikament ist von über 600 000 Ärzten über 130 Millionen Mal verschrieben worden.
- Jährlich wird eine Milliarde Sildenafil Tabletten abgegeben – im Durchschnitt neun Stück pro Sekunde.
- Heute ist der 1998 in der Schweiz eingeführte Wirkstoff in 115 Ländern auf dem Markt.

Quellen:
 Interview mit Professor Dr. Klaus-Peter Jünemann. Hospitalis (Juni 2004).
 EPAR. Scientific Discussion. EMA 2002: www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levitra/levitraM.htm, www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialisM.htm.
 Jünemann KP. Wie wirksam sind die PDE5-Hemmer? J Urol Urogynäkol; 4/2003:15–18.
 Carson CC et al. The Efficacy of Sildenafil Citrate (VIAGRA®) in clinical populations: an update. Urology 60 (Suppl 2B): 12–27, 2002.

Fachinformation VIAGRA® (Sildenafilcitrat): Indikation: Erektile Dysfunktion. Dosierung: 1 x 50 mg, bei Bedarf ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr, maximal einmal täglich. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 100 mg erhöhen oder auf 25 mg verringern. Empfohlene Maximaldosis 1 x 100 mg. Ab 18 Jahren. Initialdosis bei älteren Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A u. B), schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{cr} <30 ml/min) oder Patienten unter Therapie mit CYP3A4 Inhibitoren: 25 mg. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 50 mg und 100 mg erhöhen. Gleichzeitige Behandlung mit Ritonavir: maximale Dosierung: 25 mg/48 h. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Viagra®. Patienten, die Stickstoffmonoxid-Donatoren oder Nitrate in jeglicher Form einnehmen. Vorsichtsmassnahmen: Bei Pat., denen von sexueller Aktivität abzuraten ist, ist die Behandlung d. ED nicht angezeigt. Sildenafil nicht empfohlen: Schwere Herzkreislauferkrankung (schwere Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, instabile Angina pectoris), schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (BD <90/50), unkontrollierte Hypertonie (BD >170/110), erblich bedingte degenerative Retinaerkrankung, gleichzeitige Behandlung mit anderen ED-Therapien oder Ritonavir. Erhöhtes Risiko aufgrund d. Vasodilatation: Links ventrikuläre Abflussbehinderung, Multisystematrophie. Sildenafil mit Vorsicht verabreichen: Blutgerinnungsstörung, akutes peptisches Ulkus, anatomische Penismissbildung, für Priapismus prädisponierende Erkrankung, kürzlich erlittener Hirnschlag oder Myokardinfarkt (Viagra® nur falls sexuelle Aktivität angemessen), Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen. Häufigste unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien: Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, verstopfte Nase, Harnwegsinfektion, Sehstörung, Diarrhoe, Schwindel, Hautausschlag. Interaktionen: Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (kontraindiziert), CYP3A4 Inhibitoren (Startdosis 25 mg). Antikoagulantien: Blutgerinnung engmaschig überwachen. Packungen: 25 mg, 50 mg, 100 mg: 4 und 12 Filmtabletten. Verkaufskategorie: Liste B. Vertrieb: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
 Postfach 368, 4020 Basel
 Information: Pfizer AG
 Redaktion: Dr. Brigitte Richter, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patricia Hunziker
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.