

Der verflixte Non-Responder in der Therapie der erektilen Dysfunktion



Dr. Elia BRAGAGNA

Sexualmedizinische Praxis
Heiligenstädter Straße 50–52, 1190 Wien
Tel.: +43 676 79 39 488
FAX: +43 40088-9299
praxis@eliabragagna.at
www.eliabragagna.at

Seit der Einführung der PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der Erektionsstörung (ED) scheint die Therapie der ED zu einer Routinehandlung geworden zu sein. Ist die neuronale Versorgung der Genitalstrukturen intakt, die somatischen Ursachen und bestehende Medikation auf Kontraindikation abgeklärt, so ist die Ausstellung des Rezeptes und das kurze Aufklärungsgespräch ohne viel Zeitaufwand im Arbeitsalltag leicht unter zu bringen.

Was aber, wenn der Patient enttäuscht wieder kommt und uns erklärt, dass das verordnete Medikament nicht gewirkt hat?

Könnte es sein, dass der Betroffene ein echter Non-Responder auf die PDE5-Inhibitor Therapie ist? Laut den Standard Operating Procedures (SOPs) der Europäischen Gesellschaft für Sexualmedizin (ESSM) zur Therapie der erektilen Dysfunktion [1] sprechen immerhin 30–40% der Männer, die PDE5-Inhibitoren verordnet bekommen haben, nicht optimal darauf an.

Als "echter Non-Responder" sollte ein Patient allerdings erst nach 4 oder mehreren erfolglosen Tabletten-Anwendungen (mit der höchsten Dosis) eingestuft werden. Diese sollten entsprechend den Einnahmerichtlinien erfolgen (Einwirkzeit, Abstand zum (fetten!) Essen, Wechselwirkung mit anderen Medikamenten, adäquate sexuelle Stimulation). Als erfolglos wird die Tabletteneinwirkung erst „bei der Unfähigkeit eine Erektion zu erreichen oder die Erektion bis zum Ende des GV zu erhalten“ eingestuft. Non-Responder haben meist eine gravierende End-Organerkrankung [2] mit einer entsprechend schweren veno-okklusiven Dysfunktion und sprechen oft auch nicht auf intrakavernöse Injektionen an. Diese kavernöse Insuffizienz ist häufig mit massiven Veränderungen der penilen, arteriösen Blutgefäße assoziiert.

„Pseudo-non-responder“

Viele der sogenannten Non-Responder könnten allerdings sehr wohl auf die Therapie mit PDE5-Inhibitoren ansprechen, wenn eine entsprechende Beratung bezüglich der Pharmakokinetik/-dynamik der Medikamente, einer Lebensstiländerung (mehr Bewegung), einer adäquaten Therapie bestehender Komorbiditäten und/oder eines Wechsels der bestehenden Medikation zu sexualfreundlicheren Medikamenten erfolgen würde.

Führende urologische und sexualmedizinische Spezialisten haben daher 2013 in den Standard Operating Procedures (SOPs) der ESSM zur Behandlung der erektilen Dysfunktion [1] Empfehlungen abgegeben, die dazu beitragen können, viele „Pseudo-Non-Responder“ zu Respondern zu verwandeln.

Maßnahmen zur Erhöhung der Ansprechraten auf PDE5-Inhibitoren

- 1. Erneute Beratung der Patienten/des Paares und rasche Umstellung auf die höchste Dosis** bewirkt zu 60% einen Erfolg [3–5].
- 2. Erneute Beratung bezüglich der Pharmakokinetik/Dynamik und der Unterschiede zwischen den einzelnen PDE5-Inhibitoren.** Der Wirkeintritt und die maximale Wirksamkeit von Sildenafil, Vardenafil und Avanafil sind eindeutig nahrungsabhängig (vor allem von dessen Fettgehalt).
- 3. Wechselwirkung mit anderen Medikamenten**
Eine gleichzeitige Therapie mit Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) Stimulatoren, wie zum Beispiel Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, bewirken eine Verringerung der Plasmakonzentration sowie eine raschere Elimination der PDE5-Inhibitoren.

4. Optimale Therapie bestehender Begleiterkrankungen

Eine optimale Diabeteseinstellung [6], Behandlung der Hypertonie mit erektionsprotektiven Substanzen wie Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Sartane oder dem Beta-Blocker Nebivolol [7] kann die Ansprechbarkeit auf PDE5-Inhibitoren verbessern. Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie scheint der Einsatz von Statinen die Erektionsfähigkeit, durch Senkung des LDL (mit seinen negativen Konsequenzen für das Endothel) und die Ansprechbarkeit auf PDE5-Inhibitoren zu verbessern [8, 9].

5. Bestehenden Hypogonadismus behandeln

Weil Testosteron die Expression von PDE5 reguliert, sprechen hypogonadale Männer schlechter auf PDE5 Inhibitoren an [10]. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine zusätzliche Testosterontherapie die Ansprechrate auf PDE5-Inhibitoren erhöht werden kann [11]. Das trifft vor allem auf Patienten mit einem Gesamt-Testosteron von < 300 ng/dl (< 10,4 nmol/L) zu [12].

6. Tägliche Gabe eines PDE5-Inhibitors

Die tägliche Gabe von Tadalafil [13] oder Sildenafil [14] über mehrere Monate führt in über 50% der Fälle zum Erfolg. Die Autoren gehen davon aus, dass das auch auf die anderen PDE5-Inhibitoren zutrifft.

7. „High-dose“ (Überdosierung) PDE5-Inhibitor-Therapie

Durch Anwendung einer doppelten höchsten Dosis sprachen in einer kleinen Studie 24% der Non-Responder auf 100mg Sildenafil an [15]. Laut Autorenmeinung sollte das auch auf die anderen PDE5-Inhibitoren zutreffen, besonders bei Diabetikern.

8. Wechseln zu einem anderen PDE5-Inhibitor

Obwohl in der Literatur beschrieben wird, dass durch den Wechsel von einem PDE5-Inhibitor zu einem anderen in 12%–18% [16] der Fälle mit einer Verbesserung der Erektionsfähigkeit zu rechnen ist, vertreten die Autoren die Meinung, dass das bei „echten Non-Respondern“ in einem geringeren Maß zutrifft.

Wie die geschilderten Daten zeigen, zahlt es sich aus, den Patienten zu (Kontroll-) Folge-Terminen zur Therapieoptimierung einzuladen – vor allem, weil es nicht möglich ist, gleich einzuschätzen, ob der Patient auf die angebotene Therapie anspricht.

Tab.: **Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften der PDE5-Inhibitoren**

Merkmal	PDE5-Hemmer			
	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Wirkeintritt Min. nach Einnahme	~ 30	60	25–60	Mindestens 30
Dauer (Stunden)	> 6	> 4	> 4	36
T _{max} (Mittelwert)	30–45 min	30–120 min	30–120 min	120 min
Einfluss von Nahrung auf T _{max} – Verzögerung	1,25 h	1 h	1 h	Keiner
Terminale Halbwertszeit	6–17 h	3–5 h	4–6 h	17,5 h (Mittel)

Fachinformation Spedra® Stand Jan 2014; Viagra® Stand Jul 2013; Levitra® Stand Jan 2013; Cialis® Stand Mär 2013

Literatur

[1] H. Porst et al.; *SOP Conservative (Medical and Mechanical) Treatment of Erectile Dysfunction*, *J Sex Med* 2013;10: 130 - 171.
 [2] Wespes E, Rammal A, Garbar C. *Sildenafil non-responders: Hemodynamic and morphometric studies*. *Eur Urol* 2005;48:136–9.
 [3] Atiemo HO, Szostak MJ, Sklar GN. *Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians*. *J Urol* 2003;170:2356–8.
 [4] Jiann B-P, Yu C-C, Huang J-K. *Rechallenge prior sildenafil non-responders*. *Int J Impot Res* 2004;16:64–8.
 [5] Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. *Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a real-life study*. *Eur Urol* 2006;50:126–32; discussion 132–3.
 [6] Awad H, Salem A, Gadalla A, Abou N, El Wafa NA, Mohamed OA. *Erectile function in men with diabetes type 2: Correlation with glycaemic control*. *Int J Impot Res* 2010;22:36–9.
 [7] Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. *Cardiovascular risk, drugs and erectile function—A systematic analysis*. *Int J Clin Pract* 2011;65:289–98.
 [8] Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. *Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation*. *J Urol* 2004;172:255–8.
 [9] Gokkaya SC, Ozden C, Levent Ozdal O, Hakan Koyuncu H, Guzel O, Memis A. *Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction*. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:437–40.
 [10] Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, Vannelli GB, Mancina R, Forti G, Maggi M. *Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum*. *Eur Urol* 2005;47:409–16; discussion 416.
 [11] Zhang XH, Filippi S, Morelli A, Vignozzi L, Luconi M, Donati S, Forti G, Maggi M. *Testosterone restores diabetes-induced erectile dysfunction and sildenafil responsiveness in two*

distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med* 2006;3:253–64; discussion 264–5, author reply 265–6.

[12] Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, Cuzin B, Moncada I, Martin-Morales A, Yassin A, Meuleman E, Eardley I, Dean JD, Shabsigh R. *Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study)*. *J Sex Med* 2011;8:284–93.

[13] McMahon C. *Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on demand tadalafil*. *J Sex Med* 2004;1:292–300.

[14] Porst H. *Salvage therapie mit täglicher dosierung von sildenafil bei non-respondern auf on-demand therapie mit 100 mg sildenafil*. *Urologe A* 2003;42(suppl 1):S93. (in German).

[15] McMahon CG. *High dose sildenafil citrate as a salvage therapy for erectile dysfunction*. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl 3):S89. Abstr. P5.11

[16] Brisson TE, Broderick GA, Pinkstaff DM. *Can patients failing a PDE 5 inhibitor be rescued by another tablet?: An objective assessment of 351 patients with erectile dysfunction*. *J Urol* 2005;173, No. 4, Suppl:236. Abstr. 871.