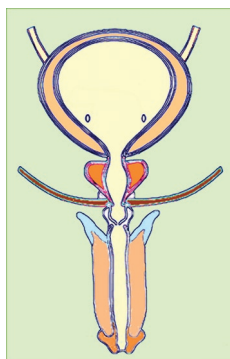


LUTS und ED

Epidemiologische, pathophysiologische und therapeutische Korrelationen



Symptome des unteren Harntrakts (LUTS, lower urinary tract symptoms) wie auch erektile Dysfunktion (ED) treten einzeln oder gemeinsam bei zahlreichen Männern bereits im mittleren Lebensabschnitt in Erscheinung und sind im Alter weit verbreitete, typische Männerleiden, die mit einer beträchtlichen Einbuße an Lebensqualität einhergehen. In den letzten Jahren haben epidemiologische Studien eine Reihe von Beweisen für eine vom Alter und Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus unabhängige Verbindung von LUTS und ED geliefert. Als Erklärung hierfür werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen in Betracht gezogen: Verringerter Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, erhöhte Rho-Kinase-Aktivierung, Hyperaktivität der α 1-Adrenorezeptoren, Atherosklerose der Beckenarterien und Testosteronmangel. Hieraus ergeben sich therapeutische Konsequenzen. Bei der medikamentösen und operativen Behandlung von LUTS sind mögliche Auswirkungen hinsichtlich einer Störung der Sexualfunktionen zu berücksichtigen. Mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern – den heute favorisierten oralen ED-Therapeutika – werden auch günstige Effekte bei LUTS erzielt [1-3].

Miktionsstörungen in Form obstruktiver LUTS (verzögerter Miktionsbeginn, Harnstrahlabschwächung, Nachträufeln, Restharnbildung, Harnstottern) und irritativer LUTS (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Algurie, Strangurie, imperativer Harndrang) sind bei Männern mit fortschreitendem Alter weit verbreitet. Desgleichen steigt die Prävalenz von ED im Alter erheblich an. Im vergangenen Jahrzehnt wurden Verbindungen zwischen LUTS und ED auf epidemiologischer, pathophysiologischer und therapeutischer Ebene intensiv untersucht.

Epidemiologische Indizien für den Zusammenhang zwischen LUTS und ED

Die ausgeprägte Korrelation von LUTS und ED wird aus den Ergebnissen einer Reihe longitudinaler und Querschnittsstudien deutlich (**Tabelle 1**):

In einer Querschnittsstudie zur Erfassung des Einflusses von LUTS auf die männliche sexuelle Gesundheit wurden Daten von 11 834 Männern im mittleren Alter von 56 Jahren in den USA, Großbritannien und Schweden analysiert [4]: Nahezu 30 % der Männer mit LUTS gaben an, dass sich durch die Symptome ihre Freu-

de an sexueller Betätigung vermindert hatte, und bei 25 % waren LUTS der Grund für ein eingeschränktes Sexualeben. Bei Männern mit mehreren LUTS wurde vermehrt eine schwere ED diagnostiziert, und sie litten häufig unter Ejakulationsstörungen und/oder Ejaculatio praecox. Die Schwere einer ED nahm allgemein mit der Höhe des International Prostate Symptom Scale (IPSS) Score zu (**Abb. 1**). Das Risiko für ED war bei Männern mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Harndrang bei befürchteten Inkontinenzepisoden – insbesondere auch während sexueller Aktivität – deutlich erhöht.

In der Health Professionals Follow-up Study wurde die Assoziation von LUTS und ED prospektiv untersucht [5]. Unter 17 086 beobachteten Männern wurden 3 953 Fälle von ED erfasst. Bei Männern, die über etliche Jahre hinweg unter LUTS litten, überstieg das Risiko, in der Folge Erektionsprobleme zu bekommen, das der Männer ohne LUTS um 40 %. Das Risiko war umso höher, je belastender die LUTS waren. Interessanterweise war die Verbindung von LUTS und ED bei jüngeren Männern stärker als bei älteren ausgeprägt.

Die Auswirkung von ED auf die Inzidenz von LUTS und den damit verbundenen Leidensdruck war Gegenstand einer finnischen Umfrage bei Männern im Alter

Bei Männern mit langjährigen schweren LUTS besteht das erhöhte Risiko, in der Folge eine erektile Dysfunktion zu entwickeln

von 50, 60 oder 70 Jahren [6]. Nach einem Follow-up von fünf Jahren standen das Auftreten von LUTS und die Ausprägung des Leidensdrucks im Zusammenhang mit der Schwere der ED zu Studienbeginn.

In einer multinationalen Umfrage zur Verbindung von LUTS und Sexualproblemen bei 12 815 Männern im Alter von 50 bis 80 Jahren hatten vier von fünf Männern mit gravierenden LUTS eine erheblich eingeschränkte erektile Funktion, während das bei Männern ohne LUTS nur jeden Vierten betraf [7].

Das umfassendste Datenmaterial zur Situation bei deutschen Männern lieferte die ‚Kölner 8000er Umfrage‘ [8]. Die Fragebogenaktion bei 8 000 repräsentativen 30- bis 80-jährigen Männern im Kölner Raum erbrachte für die Untersucher 4 489 auswertbare Rückmeldungen. Wie zu erwarten zeigte sich ein steiler altersbedingter Anstieg der ED-Prävalenz von 2,3 % in der untersten bis 53,4 % in der obersten Alterskategorie. Von insgesamt 44 % der Teilnehmer an der Umfrage wurden LUTS angegeben. Zur Assoziation der ED-Daten mit Begleitkrankheiten erfolgte eine gesonderte Analyse [9]: Die Prävalenz von LUTS bei Männern mit ED betrug 72 % gegenüber 38 % bei den Männern ohne Erektionsprobleme.

Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie von LUTS und ED

Die Verbindung von LUTS und ED wird insbesondere auch bei Betrachtung der vielfältigen Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie beider Leiden plausibel. Andererseits liefern die gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen nicht den schlüssigen Beweis eines kausalen Zusammenhangs.

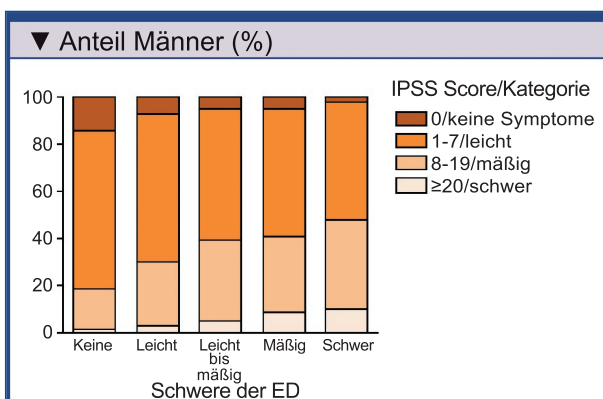


Abb. 1: Zusammenhang zwischen der Schwere einer ED und dem IPSS Score (Wein AJ, et al. 2009).

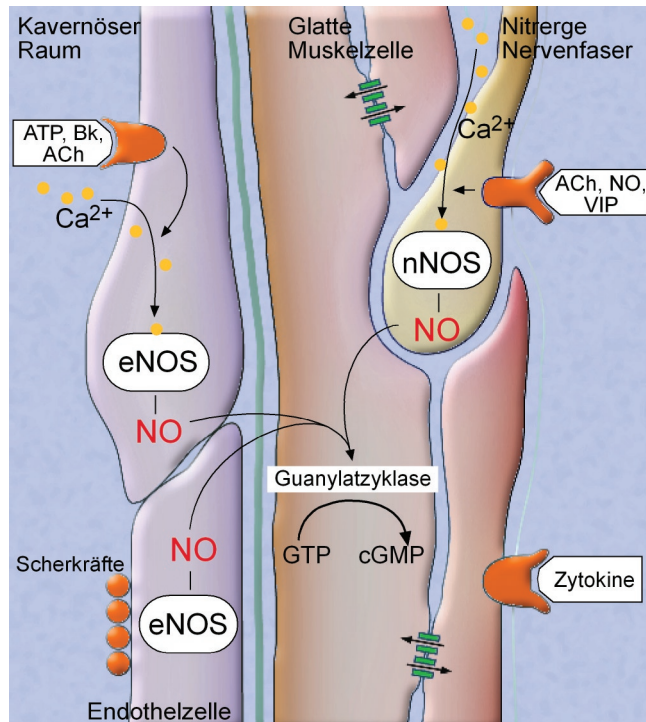


Abb. 2: Im Penis und den Abschnitten des unteren Harntrakts sind verschiedene Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) aktiv: In den nitrergen Nervenfaseren erfolgt die NO-Produktion mit Hilfe der neuronalen NOS (nNOS). Im Endothel wird NO über die endotheliale NOS (eNOS) gebildet. Zudem ist in den glatten Muskelzellen die induzierbare NOS (iNOS) nachgewiesen worden (nicht dargestellt). In den glatten Muskelzellen aktiviert NO die Guanylatzyklase, deren Funktion es ist, die Umwandlung von Guanosintri-phosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu katalysieren. ACh = Acetylcholin, Bk = Bradykinin, VIP = vasoaktives intestinales Peptid

Verringerte Bioverfügbarkeit von NO: Störungen im Bereich der NO-cGMP-Reaktionskaskade

Hinreichend verfügbares Stickstoffmonoxid (NO) ist wesentliche Voraussetzung für die erektile Funktion. Über die NO-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-Reaktionskaskade wird die Relaxation der glatten Muskulatur in den Schwellkörpern und damit die penile Erektilität reguliert. Dieser Kalzium-abhängige Mechanismus erfordert die lokale Bildung von NO mittels NO-Synthetasen (NOS), von denen in den Corpora cavernosa neuronale (nNOS)- und endotheliale (eNOS)-Isoformen nachgewiesen worden sind (Abb. 2). Beide Enzyme werden auch in den verschiedenen Abschnitten des unteren Harntrakts exprimiert. So wurde NOS-Aktivität im Urothel der Harnblase,

Der RhoA/Rho-Kinase Pathway spielt eine wichtige Rolle in der Pathologie kardio-vaskulärer und urogenitaler Krankheiten

in Blutgefäßen, in Prostataepithelzellen, in Nerven-faserendigungen insbesondere im Blasenhal und der Prostata wie auch in glatten Muskelzellen des gesamten unteren Harntrakts lokalisiert. Als mögliche Ursachen einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO kommen sowohl ein beschleunigter Abbau durch reaktive Sauerstoffverbindungen (oxidativer Stress) als auch eine unzureichende Bildung durch modifizierte Phosphorylierung oder durch verringerte Expression der NOS-Isoformen in Betracht. Mangel an NO führt zur Proliferation der prostatistischen glatten Muskelzellen und damit zur Erhöhung des Auslasswiderstandes. Durch Zugabe des NO-Donators $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ zu kultivierten glatten Muskelzellen wird ein antiproliferativer Effekt erzielt [10].

Das NO-Signal geht in der Zelle auf den Second Messenger cGMP über. In dem ringförmigen Molekül bildet Phosphat zwei Esterbindungen aus, die durch das Enzym Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) gespalten und damit der NO-Effekt begrenzt wird. Im unteren Harntrakt ließ sich PDE5 immunhistochemisch in Blutgefäßen und der glatten Muskulatur nicht aber in Epithelien lokalisieren. Die PDE5-Expression war in der Harnblase und der Urethra deutlich stärker ausgeprägt als in der Prostata. Mit dem PDE5-resistenten cGMP-Analogon

Sp-8-Br-PET-cGMPS wurde ein antiproliferativer Effekt erreicht [10].

Hochregulierte Aktivität der RhoA/Rho-Kinase-Signalkette

In den letzten Jahren hat sich eine Reihe von Indizien für eine wichtige Rolle des RhoA/Rho-(ROCK)-Kinase-Reaktionsweges in der Pathophysiologie kardio-vaskulärer und urogenitaler Krankheiten angesammelt [11]. Man erhofft sich hiervon eine bedeutende neue pharmakologische Option für zukünftige Therapiekonzepte bei Funktionsstörungen des Urogenitalsystems. Hyperaktivität auf der RhoA/Rho-Kinase-Signalkette interferiert mit der Relaxation der glatten Muskulatur in den Corpora cavernosa und der Harnblase (**Abb. 3**) und trägt auf diese Weise zur Entwicklung von ED und LUTS bei [12]. Diesbezügliche Ergebnisse wurden hauptsächlich tierexperimentell, bevorzugt an Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes gewonnen [13, 14].

Von der Harnblase ausgehende LUTS sind in Verbindung mit dem RhoA/Rho-Kinase-Reaktionsweg auch von Sexualhormoneinflüssen abhängig. In der menschlichen Harnblase werden verschiedene Sexualsteroidrezeptoren exprimiert, bei deren Aktivierung die RhoA/Rho-Kinase-Signaltransduktion hochreguliert wird. Hierbei erwiesen sich Estrogenrezeptoren gegenüber Androgenrezeptoren als deutlich effektiver. Bei einem veränderten Estrogen/Androgen-Verhältnis im Alter oder bei Adipositas und dem metabolischen Syndrom könnte der relative Hyperestrogenismus über

Tabelle 1: Auswahl epidemiologischer Studien zur Assoziation von LUTS und ED

Erstautor/Studie	Teilnehmer	Prävalenzen	Autoren-Schlussfolgerung
Braun et al. 2003 'Kölner 8000er Umfrage' [9]	4.489 Männer der Kölner Region 30-80 Jahre	Prävalenz von LUTS mit ED 72 %, ohne ED 38 %	Das Auftreten von LUTS kann als altersunabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von ED gelten.
Rosen et al. 2003 Multinational Survey of the Aging Male [7]	12.815 Männer im Alter von 50 bis 80 Jahren (USA/Europa)	Prävalenz LUTS: 90 %, ED: 49 %	Auftreten und Schwere von LUTS sind bei älteren Männern unabhängige Risikofaktoren für Sexualstörungen
Shiri et al. 2007 Urologische Studie Tampere, Finnland [6]	1.683 Männer im Alter von 50, 60 oder 70 Jahren (Finnland)	Prävalenz ED der 30-39-jährigen 10 % der 70-79-jährigen 59 %	Bei Männern mit ED besteht ein erhöhtes Risiko für LUTS verbun- den mit erheblichem Leidensdruck.
Mondul et al. 2008 Health Professionals Follow-up Study [5]	17.086 Männer, LUTS wurden alle zwei Jahre ermittelt	3.953 Fälle mit ED	Männer mit langjährigen LUTS haben ein um 40 % erhöhtes Risiko, späterhin eine ED zu entwickeln.
Wein et al. 2009 Studie zur Epidemio- logie von LUTS [4]	11.834 Männer im mittleren Alter von 56 Jahren	leichte-schwere ED 26 % multiple LUTS → schwere ED	Die Schwere einer ED nahm allgemein mit der Höhe des IPSS Score zu.

ED = erektile Dysfunktion; LUTS = Symptome des unteren Harntrakts; IPSS = International Prostate Symptom Scale.

Nach einer TURP kann sich eine präoperativ bestehende ED langfristig bessern

LUTS und ED: Konsequenzen für die Therapie

In der medikamentösen Therapie moderater bis schwerer LUTS steht eine Reihe von α -Blockern als erste Wahl zur Verfügung. Bei zugrundeliegender BPH empfiehlt sich auch der Einsatz eines 5α -Reduktaseinhibitors (5α -RI), wobei die Kombination aus 5α -RI und α -Blocker das Fortschreiten der BPH am effektivsten bremst. Als ultima ratio bleiben Verfahren zur Resektion der Prostata.

Einfluss medikamentöser und operativer Therapien bei LUTS auf erektile Dysfunktion

α -Adrenorezeptorenblocker

In der Therapie von LUTS in Verbindung mit BPH sind α -Adrenorezeptorenblocker heute erste Wahl. Durch Inhibition der α_1 -Rezeptoren kommt es zur Relaxation der prostaticischen glatten Muskulatur. Ein ähnlicher Effekt wird auch für die kavernösen glatten Muskelzellen diskutiert, so dass ein erektionsfördernder Effekt resultieren sollte.

In einer Studie zur Beeinflussung der Sexualfunktion durch die α -Blocker-Therapie bei Männern mit BPH-bedingten LUTS korrelierten die Verbesserung der IPSS-VD und IPSS-QoL Scores sowie die mittlere Harnflussrate signifikant mit dem IIEF-5 EF Score [24]. Es wurde geschlossen, dass insbesondere die Besserung der Blasenentleerungsstörung und der Harnflussrate mit der Verbesserung der erektilen Funktion im Zusammenhang steht.

Von 1 724 Männern einer bevölkerungsbasierten Kohorte in Olmsted County, MN, im Alter von 40 bis 79 Jahren waren 263 (15,3 %) Anwender von α -Blockern. Deren Risiko für gestörte Sexualfunktionen aller Domänen war deutlich reduziert. Die Verbesserung der erektilen Funktion korrelierte bei Anwendung von α -Blockern signifikant mit der Besserung von LUTS [25].

5α -Reduktaseinhibitoren

Neuere Erkenntnisse messen androgenen Effekten sowohl bei der Integrität des penilen Gewebes als auch in der Physiologie der erektilen Funktion eine wesentliche Rolle bei. Da androgene Effekte hauptsächlich über reduziertes Testosteron, d.h. Dihydrotestosteron

(DHT) zustande kommen, stellt sich die Frage, ob durch Hemmung der Reduktion von Testosteron mittels eines 5α -RI auch die erektile Funktion beeinträchtigt wird. Davon wären in erster Linie ältere Männer betroffen, die aufgrund einer BPH mit einem 5α -RI behandelt werden.

Anhand eines Literaturüberblicks wurde 2008 analysiert, inwieweit die erektile Funktion bei Patienten unter der Behandlung mit einem 5α -RI beeinflusst wird. Nachdem sich aus Studien zwischen 1992 und 2003 ein signifikantes, wenn auch geringes ED-Risiko bei Einnahme von Finasterid gegenüber Placebo ergab, wiesen vier randomisierte, kontrollierte Studien zwischen 2003 und 2006 mit insgesamt 11 971 beteiligten BPH-Patienten, in denen die ED-Raten bei Einnahme von 0,5 mg Dutasterid versus Placebo verglichen worden waren, jeweils keinen Unterschied zwischen der Behandlungs- und Placebo-Gruppe auf. Das entscheidende Androgen für Entwicklung, Erhalt und Funktion des penilen Gewebes sowie in der erektilen Physiologie scheint das Testosteron zu sein, so dass sexuelle Beeinträchtigungen bei der Behandlung mit einem 5α -RI nicht zu erwarten wären [26].

In der Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT)-Studie wurden 4 844 BPH-Patienten entweder mit Tamsulosin, mit Dutasterid oder der Kombination von beiden behandelt. Nach 24 Monaten betrug die Rate an Männern mit ED 3,8 %, 6,0 % bzw. 7,4 % [27].

Transurethrale Resektion der Prostata

Für Patienten mit LUTS im Zusammenhang mit BPH, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen oder für die eine solche kontraindiziert ist, empfiehlt sich die Resektion der Prostata. Vorzugsweise wird heute die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt, wobei deren Einfluss auf die sexuelle Funktion in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt wird. Mehrfach wurde für Patienten, die

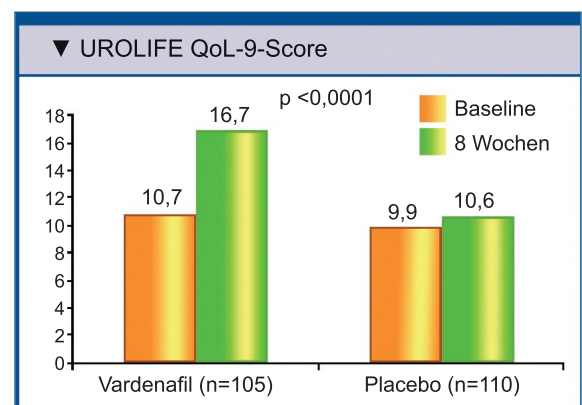


Abb. 4: Wahrnehmung der Lebensqualität anhand des UROLIFE QoL-9-Fragebogens vor und nach einer achtwöchigen Behandlung mit Vardenafil gegenüber Placebo (nach Stief C, et al. 2008).

sich einer TURP unterzogen hatten, ein signifikantes Risiko für ED bis hin zum kompletten Erektionsverlust beschrieben. Andererseits wurde auch berichtet, dass sich die erektile Funktion nach TURP verbesserte.

In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie wurde keine Beeinträchtigung der Sexualfunktion durch die TURP festgestellt. Vielmehr kamen die Untersucher zu dem Schluss, dass eine präoperativ bestehende ED sogar langfristig gebessert werden kann [28]. Der Einfluss der TURP auf die Sexualfunktion war während eines Follow-up von 12 Jahren ermittelt worden, wobei die Bewertung der erektilen Funktion in zahlreichen Fällen sowohl vom Patienten als auch von dessen Partnerin erfolgte. Von 120 sexuell aktiven Männern aus der Kohorte berichteten 27 mit vormals bestehender ED die Verbesserung der erektilen Funktion. Widersprüche zu anderen Untersuchungen erklären sich unter Umständen dadurch, dass einige Studien retrospektiv waren und/oder der Grad einer präoperativ bestandenen ED nicht in die Analyse einbezogen wurde. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen LUTS und ED muss eben vielfach von einer eingeschränkten erektilen Funktion vor einer BPH-veranlassten TURP ausgegangen werden.

Einfluss von PDE5-Inhibitoren auf LUTS

Bei Patienten mit Erektionsproblemen bessern sich unter einer Therapie mit PDE5-Hemmern auch BPH-bedingte Miktionsbeschwerden (**Tabelle 2**).

Für eine prospektive Placebo-kontrollierte Studie zu Vardenafil und LUTS wurden 222 Männer im Al-

ter zwischen 45 und 64 Jahren randomisiert [29]. Bei den 109 Männern der Vardenafil-Gruppe war der IPSS Score nach achtwöchiger Therapie mit 10 mg Vardenafil zweimal täglich signifikant von median 16,8 um 5,8 Punkte gesunken (Placebo: 3,6). Die Verbesserung war sowohl im irritativen als auch obstruktiven Bereich signifikant. Beim maximalen Harnfluss und dem Restharnvolumen konnten nur geringfügige positive Verände-

PDE5-Inhibitoren haben das Potenzial zur Linderung von LUTS

rungen dokumentiert werden: Q_{max} stieg von 15,9 auf 17,5 ml/s (Placebo: -1 ml/s), der Restharn nahm von 28 auf 27 ml ab (Placebo: 26,9 ± 28,8). Die BPH-bezogene Lebensqualität stieg insgesamt ebenfalls signifikant an. Hier besserten sich insbesondere diejenigen Punkte, die von BPH-Patienten als besonders störend empfunden werden – die Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten und im Sexualleben (**Abb. 4**). Dieses positive Ergebnis spiegelte sich auch in der Domäne für die erektile Funktion des IIEF (IIEF-EF) mit einem Anstieg von 15,9 auf 23,4 Punkte wider (Placebo: 17,4).

Mit Sildenafil und Tadalafil waren zuvor vergleichbare Ergebnisse erzielt worden. In der Placebo-kontrollierten Studie mit Sildenafil (50 bis 100 mg/d) reduzierte sich der IPSS bei Männern mit LUTS und ED um 6,3 gegenüber

Tabelle 2: Studien zur Behandlung von LUTS mit PDE5-Hemmern allein oder mit α-Blockern

Erstautor/Land	Teilnehmer	Medikation/Studiendauer	Wirksamkeit bei LUTS
Mc Vary et al. 2007, USA [30]	369 Männer mit ED und LUTS (IIEF-EF ≤25, IPSS ≥12)	50 oder 100 mg/d Sildenafil versus Placebo; 12 Wochen	Sildenafil: IPSS -6,3 Punkte, Placebo: IPSS -1,9 Punkte Q _{max} unverändert
Roehrborn et al. 2008, Dosisfindungsstudie USA [31]	1.058 Männer mit BPH/LUTS (IPSS >13)	2,5; 5; 10 oder 20 mg Tadalafil täglich versus Placebo; 12 Wochen	IPSS-Verbesserung: 3,88; 4,87; 5,17 bzw. 5,21 Punkte (p<0,001 vs. Placebo); Q _{max} unverändert
Stief et al. 2008, Deutschland [29]	222 Männer (45-64 Jahre) IPSS median 16,8	10 mg Vardenafil zweimal täglich versus Placebo zweimal täglich; 8 Wochen	Signifikante Verbesserung irritativer und obstruktiver Symptome sowie QoL
Gacci et al. 2011, Italien [32]	60 Männer mit irritativen LUTS	Vardenafil 10 mg/d plus Tamsulosin 0,4 mg/d vs. Placebo plus Tamsulosin	Deutliche Verbesserung der irritativen Symptome mit Kombinationstherapie
Lee et al. 2011, Koreanische Studie [33]	158 Männer mit ED und BPH/LUTS	Tadalafil 5 mg/d plus Tamsulosin 0,2 mg oder Alfuzosin 10mg; 4, u. 12 Wo.	IPSS: Abnahme um 47 % (17,5±7,8 → 12,1±5,7 [4 Wo.] → 9,3±4,7 [12 Wo.], p<0,001)

ED = erektile Dysfunktion; LUTS = Symptome des unteren Harntrakts; PDE5 = Phosphodiesterase-5; IPSS = International Prostate Symptom Scale; BPH = benigne Prostatathyperplasie; IIEF-EF = International Index of Erectile Function, Erectile Function Domain; Q_{max} = maximale Harnflussrate.

nur 1,9 Punkten in der Placebo-Gruppe [30]. In einer Dosisfindungsstudie verbesserte sich der IPSS mit einer täglichen Dosis Tadalafil von 2,5 mg signifikant um 3,88 Punkte, mit 5 mg/d um 4,87, mit 10 mg/d um 5,17 und mit 20 mg/d um 5,21 Punkte [31].

Gacci et al. (2011) prüften die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit täglich 10 mg Vardenafil und 0,4 mg Tamsulosin bei anhaltenden irritativen LUTS. Sie verteilten 60 Patienten nach einer Einlaufphase von zwei Wochen mit 0,4 mg Tamsulosin randomisiert 1:1 auf eine Vardenafil- und eine Placebo-Gruppe jeweils kombiniert mit Tamsulosin. Für die Vardenafil-Gruppe resultierte nach 12 Behandlungswochen eine gegenüber der Placebo-Gruppe deutliche Verbesserung des IIEF-5 Score (19,4 vs. 15,9) wie auch des IPSS Score (12,8 vs. 16,7). Bezüglich der Harnflussdaten und des Residualharns bestand zwischen beiden Gruppen aber kein signifikanter Unterschied. Patienten mit persistierenden irritativen Symptomen profitieren demnach deutlich durch die Kombination des alpha-Blockers mit dem PDE5-Hemmer [32].

Bei Patienten mit ED, die BPH-bedingt einen alpha-Blocker einnahmen, wurde geprüft, inwieweit sich die zusätzliche Behandlung mit täglich 5 mg Tadalafil auf die LUTS und die erektile Funktion auswirkt [33]. Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks wie auch der Herzfrequenz wurden nicht beobachtet. Die Scores von IPSS und IIEF-5 verbesserten sich signifikant. Die maximale Harnflussrate (Q_{max}) und das Residualharnvolumen blieben unbeeinflusst. Lediglich bei einer Subgruppe von Patienten mit einer $Q_{max} \leq 10$ ml/s bei Beginn der Studie erhöhte sich die Q_{max} von $7,97 \pm 1,44$ auf $8,91 \pm 1,60$ ml/s.

Fazit

Die unabhängige Verbindung von LUTS und ED ist durch zahlreiche epidemiologische Studien gut belegt. Gemeinsame pathophysiologische Mechanismen umfassen die verminderte Verfügbarkeit von NO, erhöhte Aktivitäten des α -Adrenorezeptorsystems und der Rho-Kinase wie auch Atherosklerose der Be-

ckenarterien und Androgenmangel. Verschiedene therapeutische Maßnahmen bei LUTS können sich positiv auf die erektile Funktion auswirken. Andererseits haben PDE5-Inhibitoren das Potenzial zur Linderung von BPH/LUTS.

jfs ◀

Literatur:

[1] Mazur DJ, Helfand BT, McVary KT, 2012. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. *Urol Clin North Am* 39:77-88.
 [2] Gacci M, Eardley I, Guiliano F, et al. 2011. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
 [3] Orabi H, Albertsen M, Lue TF, 2011. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res* 23: 99-108.
 [4] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A, et al. 2009. The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS. *BJU Int* 103 Suppl3: 33-41.
 [5] Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, et al. 2008. A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Urol* 179: 2321-2326.
 [6] Shirri R, Häkkinen J, Koskimäki J, et al. 2007. Erectile dysfunction influences the subsequent incidence of lower urinary tract symptoms and bother. *Int J Impot Res* 19:317-320.
 [7] Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. 2003. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 44:637-649.
 [8] Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. 2000. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 12: 305-311.
 [9] Braun MH, Sommer F, Haupt G, et al. 2003. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'aging male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol* 44:588-594.
 [10] Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. 2010. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 7(1 Pt 1):59-69.
 [11] Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG, 2011. Rho/Rho-kinase as a therapeutic target for the male urogenital tract. *J Sex Med* 8:675-687.
 [12] Jin L, Burnett L, 2006. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanism of disease and therapeutic insights. *Clin Sci* 110:153-165.
 [13] Morelli A, Chavalmane AK, Filippi S, et al. 2009. Atorvastatin ameliorates sildenafil-induced penile erections in experimental diabetes in inhibiting diabetes-induced RhoA/Rho-kinase signaling hyperactivation. *J Sex Med* 6:91-106.
 [14] Rajasekaran M, Wilkes N, Kuntz SE, Albi M, 2005. Rho-kinase inhibition suppresses bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol Urodyn* 24:295-300. *Clin Sci* 110:153-165.
 [15] Chavalmane AK, Comeglio P, Morelli A, et al. 2010. Sex steroid receptors in male human bladder: expression and biological function. *J Sex Med* 7:2698-2713.
 [16] Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, et

al. 2004. RhoARho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 101:9121-9126.
 [17] Yassin A, Saad F, Hoese CE, et al. 2006. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS – implications for clinical practice. *Andrologia* 38:1-12.
 [18] Trussell JC, Kunselman AR, Legro RS, 2010. Epinephrine is associated with both erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Fertil Steril* 93:837-842.
 [19] Kim SO, Son KC, Im CM, et al. 2008. The effects of risk factors for vascular disease on LUTS and erectile dysfunction. *Eur Urol Suppl* 7:131.
 [20] El-Sakka AI, 2005. Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction: is there a vascular association? *Eur Urol* 48: 319-325.
 [21] Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, et al. 2005. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int* 96:1073-1078.
 [22] Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, et al. 2008. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and nonvascular penile erectile tissue. *BJU Int* 101:71-75.
 [23] Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, et al. 2008. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 101:1542-1546.
 [24] Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS, 2009. Correlation between lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med* 6:2299-2304.
 [25] Kumar R, Nehra A, Jacobson DJ, et al. 2009. Alpha-blocker use is associated with decreased risk of sexual dysfunction. *Urology* 74:82-87.
 [26] Canguven O, Burnett AL, 2008. The effect of 5 α -reductase inhibitors on erectile function. *J Androl* 29:514-523.
 [27] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 2008. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 179:616-621.
 [28] Mishriki SF, Grimsley SJS, Lam T, et al. 2011. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int* doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10396.x
 [29] Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. 2008. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice daily Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 53:1236-1244.
 [30] McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, et al. 2007. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with prostatic hyperplasia: a randomized double-blind trial. *J Urol* 177:1071-1077.
 [31] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L, 2008. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 180:1228-1234.
 [32] Gacci M, Vittori G, Siena G, et al. 2011. Long term safety and efficacy of combination therapy with vardenafil 10 mg and tamsulosin 0,4 mg for persistent irritative LUTS: a randomized double blind placebo controlled study. *Eur Urol Suppl* 10:123.
 [33] Lee JY, Park SY, Jeong TY, et al. 2011. Combined tadalafil and α -blocker therapy for benign prostatic hyperplasia in patients with erectile dysfunction: a multicenter, prospective study. *J Androl* [Epub ahead of print, August 25].