

Früher Marker für Risikofaktorenintervention

Erektile Dysfunktion und kardiovaskuläres Risiko

Die erektile Dysfunktion wird definiert als die Unfähigkeit, eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erlangen oder zu erhalten. Obwohl die sexuelle Funktion im Alter abnimmt, sind Störungen im Sinne einer erektilen Dysfunktion vor dem 50. Altersjahr selten und betreffen weniger als 10% der gesunden Männer. Bei Diabetikern hingegen sind bereits in jüngeren Jahren bis zu 50% der Patienten betroffen. Beim Gesunden steigt die Prävalenz dann mit zunehmendem Alter ebenfalls an und erreicht in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren 20–40%, bei Männern über 70 Jahren > 50% [1].



PD Dr. med.
Jean-Paul Schmid
Bern



Dr. med.
Matthias Wilhelm
Bern

La dysfonction érectile est définie comme l'incapacité d'obtenir ou maintenir l'érection suffisante pour un rapport sexuel. Bien que la fonction sexuelle diminue avec l'âge, une ingénierie au sens de la dysfonction érectile avant la l'âge de 50 ans est rare, touchant moins de 10% des hommes en bonne santé. Chez les diabétiques, cependant, jusqu'à 50% des patients jeunes sont touchés. Chez les personnes en bonne santé, la prévalence augmente avec l'âge et atteint dans le groupe d'âge de 60 à 69 ans 20 à 40%. Chez les hommes de plus de 70 ans > 50% (1).

Für einen funktionierenden Erektionsmechanismus bedarf es der Aktivierung und Funktion dreier Komponenten, nämlich des neurogenen (zentrale und periphere Regelkreise), des endokrinen (endo- und parakrine Freisetzung von gefässaktiven Substanzen) sowie des vaskulären Systems (Vasodilatation und Venno-Oklusi-

onsmechanismus) [2]. Jede Störung in einem dieser Kompartimente führt zur Verminderung der Erektilität bzw. zur Impotenz.

Die vaskuläre Komponente nimmt dabei eine besondere Rolle ein, da die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und modifizierbaren Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel und Übergewicht aber auch eine depressive Stimmungslage mit einer endothelialen Dysfunktion vergesellschaftet sind [3]. In einem fortgeschrittenen Stadium können sogar fokale arterielle Stenosen den Blutfluss direkt beeinträchtigen. Zudem ist die spezifische Störung der veno-okklusiven Funktion bei Hypertonikern und Rauchern typisch (vgl. Tab. 1).

Pathophysiologische Gemeinsamkeit von erektiler Dysfunktion und Atherosklerose

Das Gefässendothel nimmt eine strategisch bedeutende Position zwischen dem zirkulierenden Blut und den darunterliegenden Gefässmuskulzellen ein. Dieses einschichtige Plattenepithel ist nicht lediglich eine inerte Auskleidung der innersten Wandschicht von Lymph- und Blutgefässen, sondern ein eigenständiges Organ, welches eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand spielt (Vgl. Tab. 2). Es reguliert durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen den lokalen Gefässtonus, die Adhäsivität für Leuko- und Thrombozyten und die Proliferation glatter Muskelzellen. Der wichtigste freigesetzte Mediator ist dabei das Stickstoffmonoxid (NO). Die endo-

TAB. 1 Ursachen der erektilen Dysfunktion [4]	
Neurogen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zentral (z.B. cerebro-vaskulärer Insult, Multiple Sklerose, Rückenmarksverletzung) ▶ Peripher: <ul style="list-style-type: none"> - afferent (sensorische Neuropathie bei Diabetes mellitus oder Polyneuropathie verschiedener Ursachen) - efferent (autonome Neuropathie oder nach radikaler Beckenchirurgie)
Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Diabetes mellitus, Hypogonadismus und Hyperprolactinämie
Vaskulogen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arteriell: Makro- oder Mikroangiopathie (z.B. Arteriosklerose oder Trauma) ▶ Venös: Störung des veno-okklusiven Mechanismus des Schwellkörpers ▶ Sinusoidal: Relaxationsstörung (z.B. Fibrose)
Störungen durch Einnahme von Medikamenten oder Suchtmittel	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antihypertensiva, Antidepressiva, Antiandrogene und Beruhigungsmittel ▶ Rauchen, Alkohol und Partydrogen (z.B. Marijuana oder Heroin)

telabhängige Vasodilatation erfolgt sowohl durch basale als auch durch stimulierte Freisetzung des NO, wobei bei Letzterem Scherkräfte und die pulsatile Dehnung eine bedeutsame Rolle spielen, die bei Blutflusssteigerungen am Endothel wirksam werden.

Der Begriff der Endotheldysfunktion bezeichnet eine Störung der Gefäßfunktion, die auf eine verringerte Freisetzung des Stickstoffmonoxids (NO) zurückzuführen ist, was in einer verminderten endothelialen Vasodilatation resultiert. Die endotheliale Dysfunktion gilt dabei als erstes funktionelles Merkmal einer beginnenden Arteriosklerose, lange bevor morphologische Veränderungen zu erkennen sind.

Marker einer klinisch stummen koronaren Herzerkrankung?

Da kardiovaskuläre Erkrankungen und die erektile Dysfunktion gemeinsame Ätiologien teilen und das Ausmass der erektilen Dysfunktion mit der Schwere der kardiovaskulären Erkrankung korreliert wurde postuliert, dass die erektile Dysfunktion ein Marker für eine stumme kardiovaskuläre Erkrankung sein könnte. Der gemeinsame pathophysiologische Link ist dabei die endotheliale Dysfunktion als vaskuläre Ursache der erektilen Dysfunktion einerseits und Erstmanifestation arteriosklerotischer Prozesse der kardio- und cerebro-vaskulären Zirkulation andererseits. Patienten mit einer erektilen Dysfunktion haben im Vergleich zu Patienten ohne erektile Dysfunktion ein um 44% höheres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, 62% für Myokardinfarkt, 39% für cerebro-vaskuläre Ereignisse und 25% für Gesamt mortalität. Besonders hoch ist das Risiko bei jungen Patienten, insbesondere bei Rauchern und Patienten mit einer Dyslipidämie [5].

Die erektile Dysfunktion kann der klinischen Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung 2 bis 5 Jahre vorausgehen, was einer wertvollen Interventionszeit für eine Risikofaktorenintervention entspricht. In der Tat wirkt sich die medikamentöse oder durch Lebensstilmassnahmen erreichte Verbesserung der erektilen Dysfunktion oder ihr assoziierter Co-Morbiditäten prognostisch günstig aus [6]. Das Screening und die Diagnosestellung der erektilen Dysfunktion spielen deshalb eine wichtige Rolle in der Primärprävention kardio- und cerebro-vaskulärer Erkrankungen.

Die Evaluation von Patienten mit erektiler Dysfunktion erfordert primär die Verifikation einer organischen Erkrankung, die Erkennung der Ursache sowie die Ermittlung der Risikofaktoren und allfällig assoziierten, potentiell lebensbedrohlicher Co-Morbiditäten (Vgl. Tab. 3).

Behandlung der erektilen Dysfunktion

Orale Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitoren sind die wichtigste Therapie in der Behandlung der erektilen Dysfunktion. Insbesondere in Kombination mit Lebensstiländerungen können sie die erektile Funktion deutlich verbessern. Psychotherapie, Testo-

steron, Injektionstherapien und Penispumpensystem können bei speziellen Fragestellungen alternativ oder in Ergänzung eingesetzt werden [4].

Lebensstiländerung. Rauchen, Diabetes, Übergewicht und eine eingeschränkte körperliche Aktivität sind modifizierbare Lebensstilfaktoren, deren Behandlung die erektile Dysfunktion positiv beeinflussen können. Männer, die das Rauchen aufgegeben haben, haben eine deutlich niedrigere Rate an erektiler Dysfunktion. Bei übergewichtigen Männern kann ein strukturiertes Programm zur Gewichtsreduktion mit Ernährungsberatung und körperlicher Aktivität die erektile Dysfunktion günstig beeinflussen. Im Vergleich zur alleinigen Ernährungsberatung führen Programme mit körperlicher Aktivität zu einer nachhaltigeren Gewichtsabnahme und einer besseren erektilen Funktion. Eine Meta-Analyse von sechs randomisierten Studien untersuchte die Auswirkungen von Lebensstil und kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Schweregrad der erektilen Dysfunktion. Die Reduktion dieser Risikofaktoren hatte inkrementelle Vorteile auf die erektile Funktion unabhängig von einer PDE-5 Inhibitoren Verwendung [7]. Die Steigerung der körperlichen Aktivität hat einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz und

TAB. 2	Funktionelle Eigenschaften des Endothels
Eigenschaften einer intakten Endothelfunktion	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Durchlässigkeitsbarriere zwischen Blut und Gewebe ▶ Gerinnungshemmende Eigenschaften (Koagulation/ Fibrinolyse, Plättchenadhäsion und -aggregation) ▶ Regulation von Gefässdurchmesser und Blutfluss (Metabolismus vasoaktiver Substanzen) ▶ Wundheilung und Gefässwachstum (Produktion von Wachstumsfaktoren und Bindegewebe) 	
Charakteristik der endothelialen Dysfunktion	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ verringerte Freisetzung des Stickstoff Monoxids (NO) und gestörte Vasodilatation ▶ Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, ICAM-1, VCAM-1) ▶ Expression chemotaktischer Proteine (Monocyte chemoattractant protein-1) ▶ Endothel-Leukozyten-Interaktion und Förderung entzündlicher Prozesse ▶ Wandel einer athrombogenen in eine prokoagulatorische Oberfläche (Bildung von Tissue factor oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1) ▶ Bildungsstätte von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und freien Sauerstoffradikalen ▶ Vermehrte Endothelin-Aktivität 	

TAB. 3	Kardiologische Abklärung eines Patienten mit erektiler Dysfunktion
Anamnese	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Systemanamnese ▶ Sexualanamnese, evtl. Partnerinterview ▶ Validierter Fragebogen (z.B. IIEF: International Index of Erectile Function Inventory for Men) 	
Körperliche Untersuchung	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Blutdruck, periphere Pulse, Zeichen der Herzinsuffizienz 	
Risikobeurteilung	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen, Diabetes, Dyslipidämie, Bewegungsmangel) ▶ Einschätzung des kardiovaskulären Risikos (niedrig, intermediär oder hoch: Heart Score Tabelle oder AGLA Score) 	
Weiterführende Abklärungen	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ergometrie ▶ Messung der Intima Media Dicke und Suche nach Plaques an der Carotis ▶ Koronar-Kalk Messung 	

Inflammation und wirkt sich somit positiv auf die erektile Funktion aus [8].

Orale Phosphodiesterase-5 Inhibitoren. Es gibt derzeit fünf kommerziell verfügbare orale PDE-5 Inhibitoren. Sildenafil (Viagra, Pfizer), Tadalafil (Cialis, Lilly), Vardenafil (Levitra, Bayer), Udenafil (Zydena, Dong-A PharmTech), und Mirodenafil (Mvix; SK Chemical). Die ersten drei Medikamente sind weltweit verfügbar. Die Erfolgsquote aller PDE-5 Inhibitoren beträgt mindestens 65%. Die Substanzen können auch bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankung verschrieben werden. Es ist allerdings zu beachten, dass die gleichzeitige Verwendung von PDE-5 Inhibitor und Nitraten wegen der Gefahr schwerer Hypotonien kontraindiziert ist. Das Risiko von Herzinfarkt, Tod und belastungsassoziierter Ischämien ist bei PDE-5 Inhibitor Benutzern nicht erhöht. Allerdings sollten PDE-5 Inhibitoren bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder instabiler Angina Pectoris mit Vorsicht angewendet werden.

Testosteron. Obwohl Testosteron eine wichtige Rolle beim Aufrechterhalten der Erektion spielt, ist die Bedeutung in der Behandlung der erektilen Dysfunktion begrenzt. Eine Testosteron-Therapie wird bei Männern mit erektiler Dysfunktion empfohlen, bei denen eine niedrige Konzentrationen von bioverfügbarem Testosteron nachgewiesen wurde. Darüber hinaus kann es die erektile Dysfunktion bei Männern mit Hypogonadismus verbessern, und es wird erfolgreich bei älteren Männern (≥ 65 Jahre) mit niedrigem Testosteron-Spiegel in Kombination mit PDE-5 Inhibitoren eingesetzt.

PD Dr. med. Jean-Paul Schmid
Dr. med. Matthias Wilhelm

Inselspital, Universitätsspital Bern
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Kardiovaskuläre Prävention & Rehabilitation
Anna Seiler Haus, Parterre, 3010 Bern
Jean-Paul.Schmid@insel.ch

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, Jr., Rellini AH, Segraves T. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *The journal of sexual medicine.* 2010;7:1598-1607
2. Lue TF. Erectile dysfunction. *The New England journal of medicine.* 2000;342:1802-1813
3. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1990;81:491-497
4. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2012
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2012;60:556-562

6. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: Erectile dysfunction--endothelial dysfunction--cardiovascular disease. *Current pharmaceutical design.* 2008;14:3700-3714
7. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine.* 2011;171:1797-1803
8. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Physical activity and erectile dysfunction in middle-aged men. *Journal of andrology.* 2012;33:154-161

Take-Home Message

- ◆ Erektile Dysfunktion und kardio- und cerebro-vaskuläre Erkrankungen haben die klassischen Risikofaktoren und modifizierbaren Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel und Übergewicht aber auch eine depressive Stimmungslage gemeinsam
- ◆ Der pathophysiologische Link zwischen erektiler Dysfunktion und arteriosklerotischen Prozessen ist die endotheliale Dysfunktion
- ◆ Die erektile Dysfunktion kann der klinischen Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung 2 bis 5 Jahre vorausgehen, was einer wertvollen Interventionszeit für eine Risikofaktorenintervention entspricht
- ◆ Die Steigerung der körperlichen Aktivität hat einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz und Inflammation und wirkt sich somit positiv auf die erektile Funktion aus
- ◆ Die Evaluation von Patienten mit erektiler Dysfunktion erfordert primär die Verifikation einer organischen Erkrankung, die Erkennung der Ursache sowie die Ermittlung der Risikofaktoren und allfällig assoziierten, potentiell lebensbedrohlicher Co-Morbiditäten

Message à retenir

- ◆ la dysfonction érectile et les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires ont en commun les facteurs de risque classiques et modifiables comme le style de vie, le tabagisme et le manque d'exercice, et le surpoids, mais aussi l'humeur dépressive
- ◆ Le lien physiopathologique entre la dysfonction érectile et les processus d'athérosclérose est la dysfonction endothéliale
- ◆ La dysfonction érectile peut précéder la manifestation clinique de la maladie cardio-vasculaire de 2 à 5 ans, ce qui représente un temps d'intervention valable pour une intervention des facteurs de risque
- ◆ L'augmentation de l'activité physique a un effet positif sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, la dysfonction endothéliale, la résistance à l'insuline et l'inflammation, et a donc un effet positif sur la dysfonction érectile
- ◆ L'évaluation des patients atteints de dysfonction érectile nécessite principalement la vérification d'une maladie organique, la détection de la cause, et l'identification des facteurs de risque associés et des comorbidités potentiellement mortelles