

Depressive Patienten mit sexueller Funktionsstörung

Therapie der erektilen Dysfunktion mit PDE5-Inhibitoren

Frank G. Boess, Martina Manning, Bad Homburg, und Kai-Uwe Kuehn, Homburg/Saar

Männer mit einer Depression leiden häufig unter sexuellen Funktionsstörungen (sexual dysfunction, SD), wie beispielsweise Libidoverlust oder erektiler Dysfunktion (ED). Die sexuelle Dysfunktion kann Auslöser oder Symptom der Depression selbst sein, sich aber auch im Verlauf einer Antidepressiva-Therapie entwickeln. SD können Non-Compliance oder den Abbruch einer antidepressiven Therapie zur Folge haben. Bei Männern mit ED im Rahmen einer Depression oder Antidepressiva-assoziiertes SD führt der Einsatz von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren) zu einer signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion, wie Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien zeigen. Die Zufriedenheit mit dem Sexualleben steigt und damit in vielen Fällen auch die Lebensqualität unter antidepressiver Therapie insgesamt.

Schlüsselwörter: Sexuelle Dysfunktion, Erektionsstörungen, Depression, Antidepressiva, PDE5-Inhibitoren

Psychopharmakotherapie 2013;20:110–8.

Sexuelle Funktionsstörungen (sexual dysfunction, SD) wie Libidoverlust oder erektiler Dysfunktion (ED), Orgasmus- und Ejakulationsstörungen treten häufig bei Patienten mit Depression auf [31]. Dabei kann SD als (körperliches) Symptom der depressiven Episode auftreten [31, 36], aber auch aufgrund anderer organischer oder psychischer Ursachen entstehen und dann wegen ihrer Auswirkungen auf Selbstwertgefühl und Partnerschaft zur Entstehung einer Depression beitragen [35]. Insbesondere besteht ein enger Zusammenhang zwischen einer ED, also der Unfähigkeit, eine für befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten, und einer Depression – depressive Männer leiden häufig unter einer ED und Männer mit ED sind häufig depressiv [2, 35].

Eine erfolgreiche antidepressive Therapie führt einerseits häufig zur Verbesserung einer bestehenden SD [32, 42, 47]. Andererseits ist die Entwicklung einer

SD aber auch eine häufige Nebenwirkung von Antidepressiva (**Tab. 1**). Dieser Übersichtsartikel beschreibt die SD als Symptom oder Auslöser einer Depression und geht auf die SD als mögliche Nebenwirkung einer Therapie mit Antidepressiva ein. Mögliche Strategien zur Minimierung therapie-assoziiertes Nebenwirkungen und potenzieller Konsequenzen für den Therapieerfolg sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten werden diskutiert.

Sexuelle Dysfunktion als Symptom, Begleiterkrankung oder Auslöser einer Depression

Bis zu über 70% der Patienten mit Depression sind von einer SD betroffen (bei großer Varianz und einigen methodischen Problemen in der Datenerhebung); dabei sind mangelnde Erregbarkeit und fehlendes sexuelles Verlangen die am häufigsten berichteten Symptome [7, 10]. Bei Patienten mit schwerer Depression („major depressive disorder“,

MDD) lassen sich ein vermindertes Sexualinteresse und reduzierter Erregungslevel häufig bereits vor Therapiebeginn mit Antidepressiva nachweisen [26]; bei unbehandelten Männern mit MDD wurde auch bei bis zu 30 bis 40% der Fälle ein Verlust der nächtlichen penilen Tumescenz beschrieben [36].

Die Wahrscheinlichkeit einer ED ist bei Männern mit Depression etwa doppelt so hoch wie bei Männern ohne Depression [2]. Auch nach Adjustierung für demographische Faktoren, Lebensgewohnheiten, Gesundheitszustand, Medikamenteneinnahme und Hormonstatus war die ED signifikant mit dem Vorhandensein depressiver Sympto-

Priv.-Doz. Dr. med. Kai-Uwe Kuehn, Psychiatrische Universitätsklinik des Saarlandes, Kirrberger Straße 1, 66421 Homburg/Saar, E-Mail: Kai-Uwe.Kuehn@uks.eu

Dr. rer. nat. Frank G. Boess, Priv.-Doz. Dr. med. Martina Manning, Lilly Deutschland GmbH, Medical Department, Werner-Reimers-Straße 2–4, 61350 Bad Homburg

Tab. 1. Häufigkeit sexueller Funktionsstörungen unter Therapie mit verschiedenen Antidepressiva

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)			
Amitriptylin		Libidoverlust bzw. Impotenz	
Clomipramin	Libido- und Potenzstörungen		
Doxepin		Libidoverlust, Ejakulationsstörungen, Impotenz	
Imipramin			Sexuelle Funktionsstörungen (Libido, Potenz)
Nortriptylin		Sexuelle Funktionsstörungen, verminderte Libido	
Maprotilin			Sexuelle Störungen (Libido- und Potenzstörungen)
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (sNARI)			
Reboxetin		Erektionsstörungen, Ejakulations-schmerz, Ejakulationsverzögerung, Hodenschmerzen	
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)			
Citalopram		Verringerte Libido, Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation	
Escitalopram		Verringerte Libido, Ejakulationsstörungen, Impotenz	
Fluoxetin		Verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung	Abnormaler Orgasmus, sexuelle Dysfunktion
Fluvoxamin			Anomale (verzögerte) Ejakulation
Paroxetin	Sexuelle Dysfunktionen		
Sertralin	Ejakulationsversagen	Verminderte Libido, Sexualstörung, Erektionsstörung	
Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)			
Duloxetin		Libidoverminderung, abnormaler Orgasmus, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, verzögerte Ejakulation	Sexuelle Dysfunktion
Venlafaxin		Anorgasmie, Libidoabnahme, Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion	
Beispiele für Antidepressiva ohne Hinweise auf sexuelle Funktionsstörungen in der Fachinformation			
Agomelatin (MT ₁ /MT ₂ -Melatonin-Rezeptoragonist und 5-HT _{2C} -Serotonin-Rezeptorantagonist)			
Bupropion (selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer)			
Mirtazapin (Alpha ₂ -Adrenozeptor und 5-HT ₂ /5-HT ₃ -Serotonin-Rezeptorantagonist)			
Moclobemid (reversibler Monoaminoxidasehemmer)			

Quelle: Fachinformationen der jeweiligen Präparate

me assoziiert (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale, CES-D) Wert ≥ 16 (Odds-Ratio [OR] 1,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,21–2,73). Diese Daten stammen aus der

1986 bis 1989 durchgeführten Massachusetts Male Aging Study (MMAS), einer populationsbasierten, multidisziplinären Querschnittsstudie zur Gesundheit normal alternder Männer

(40–70 Jahre) mit mehr als 1700 Teilnehmern [2].

In einer Stichprobe mit 120 konsekutiv rekrutierten Patienten mit ED oder benigner Prostatahyperplasie (BPH) hatten 54% der ED-Patienten Depressionssymptome [52], verglichen mit einer Häufigkeit von 6,9% in der Allgemeinbevölkerung [56]. Die Patienten mit ED berichteten mit einer 2,6-fach höheren Wahrscheinlichkeit Depressionssymptome als die Studienpatienten mit BPH, aber ohne ED [52]. Dieser Zusammenhang war unabhängig von Alter, Familienstand oder Begleiterkrankungen der Patienten. Patienten mit ED und Depressionssymptomen brachen die ED-Behandlung häufiger ab als Patienten ohne depressive Symptome (11 von 18 vs. 0 von 15 Patienten).

Auch bei einer Befragung von 339 Männern mit behandeltem Prostatakarzinom (70% radikale Prostatektomie, 30% Strahlentherapie) wurde die Assoziation zwischen ED und Depressionssymptomen nachgewiesen, und zwar auch unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Familienstand oder sozialem Umfeld durch multivariate Analyse [35]. Die Befragung erfolgte durchschnittlich vier Jahre nach der Krebsdiagnose bei Männern mit gutem Gesundheitszustand und ohne antiandrogene Hormontherapie. Die Autoren folgern aus diesen Daten, dass eine ED bei Männern mit Prostatakrebs langfristige psychische Folgen haben kann.

Kennedy et al. (2011) untersuchten im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie mit Sildenafil-Citrat (Viagra®) ebenfalls den Zusammenhang zwischen ED und Depression (Diagnose anhand Beck's Depression Inventory-II, BDI-II). Männer mit ED hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Depression und der ED-Schweregrad war ein prädiktiver Faktor für das Auftreten einer Depression (p=0,026) [27].

Gemeinsame Risikofaktoren wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechsel- oder Hormonstörungen (z. B. niedriger Testosteronspiegel) oder Rauchen erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer ED und/oder einer Depres-

sion möglicherweise noch zusätzlich [43, 57]. Depressive Patienten rauchen doppelt so oft wie die Allgemeinbevölkerung [13]; Rauchen ist sowohl mit einem erhöhten Risiko für Depression [6, 22] als auch für ED assoziiert [19].

PDE5-Inhibitoren sind wirksam und verträglich bei Männern mit erektiler Dysfunktion und Depressionssymptomen

Die European Association of Urology empfiehlt Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren) als Erstlinientherapie für ED-Patienten [24]. Sildenafil-Citrat, Tadalafil (Cialis®) oder Vardenafil-HCl (Levitra®) sind bei ED mit unterschiedlicher Genese zugelassen und bei verschiedenen Begleiterkrankungen wirksam, einschließlich der ED bei Patienten mit einer komorbiden Depression [8, 29, 46]. **Tabelle 2** fasst die wichtigsten Studienergebnisse zusammen. In den meisten Studien wurden nur Patienten in einer stabilen heterosexuellen Partnerschaft eingeschlossen, da ein Teil der verwendeten Fragen speziell die Verbesserung des vaginalen Geschlechtsverkehrs untersucht (siehe unten). Die Ergebnisse sind also nur eingeschränkt auf ED-Patienten ohne (stabilen) Partner übertragbar.

Studie Seidmann et al. [50]

Eine erste Placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie untersuchte den Effekt einer Therapie mit dem PDE5-Inhibitor Sildenafil (Einnahme nach Bedarf, „pro re nata“, PRN) bei 152 Männern mit ED und leichter bis mittelschwerer Depression (**Tab. 2**) [50]. Die ED bestand seit mindestens sechs Monaten, die Depression wurde nach DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition) und anhand der Hamilton Depression Rating Scale mit 24 Items (HAMD-24) diagnostiziert (HAMD-24 ≥ 12). Die Patienten erhielten aktuell keine Antidepressiva. Der Schweregrad der ED wurde mit dem Standard-Fragebogen International Index of Erectile Function (IIEF) gemessen. Dieser Fragebogen setzt sich aus

fünf Domänen zusammen, die erektile Funktion (EF), Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und Gesamtzufriedenheit des Patienten erfassen [45]. Nach 12 Wochen hatten sich die IIEF-EF-Werte, aber auch die Werte der vier anderen IIEF-Domänen bei den mit Sildenafil behandelten Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten signifikant verbessert (**Tab. 2**). In der Sildenafil-Gruppe sprachen 72,7% der Patienten (n=48), in der Placebo-Gruppe 14,3% (n=10) auf die Therapie an. Dabei war „Ansprechen“ definiert als IIEF-EF-Wert ≥ 21 und Antwort „Ja“ auf die beiden Global-Assessment-Fragen „Hat die Behandlung Ihre Erektionen verbessert?“ und „Hat die Behandlung Ihre Fähigkeit verbessert, erfolgreichen Geschlechtsverkehr zu haben?“. Die Depressionssymptome (HAMD-24, BDI) nahmen bei den insgesamt 58 ansprechenden ED-Patienten beider Gruppen signifikant stärker ab als bei den 78 Patienten, die nicht ansprachen: Die mittlere HAMD-24-Reduktion betrug bei den Respondern 10,6 Punkte, bei den nicht auf die ED-Therapie ansprechenden Patienten 2,3 Punkte. 76% der Responder, aber nur 14% der Nonresponder erreichten eine HAMD-24-Reduktion $\geq 50\%$. Gleichzeitig stieg die Lebensqualität der Patienten (Life Satisfaction Checklist, LSC) bei den Patienten mit erfolgreicher ED-Therapie stärker an als bei den Patienten, die nicht ausreichend auf die ED-Therapie ansprachen.

In einer retrospektiven Auswertung der gleichen Studienpopulation wiesen die Autoren nach, dass EF, Stimmung und Lebensqualität (gemessen mit IIEF-EF, BDI, LSC) eng miteinander zusammenhängen [44]. Dabei hatte Sildenafil signifikante Behandlungseffekte auf alle drei Bereiche, mit signifikanter Interaktion zwischen Stimmungsänderung und Lebensqualitätsänderung. Multiple Regressions- und Pfadanalysen ergaben, dass eine Verbesserung der EF mit verbesserter Stimmung und verbesserter Qualität des Sexuallebens assoziiert waren. Daraus resultierten eine höhere Zufriedenheit der Partner, ein verbes-

sertes Zusammenleben in der Familie und eine Zunahme der Lebenszufriedenheit der Patienten insgesamt.

Studie Tignol et al. [54]

Eine zweite randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit Sildenafil wurde bei 168 Männern mit ED und anschließend diagnostizierter MDD (DSM-IV) durchgeführt, die sich mit oder ohne Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), trizyklischen oder anderen Antidepressiva in Remission befanden (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS] Wert ≤ 12), bei denen die ED aber weiterhin persistierte [54]. 40% der Sildenafil- und 58% der Placebo-behandelten Patienten erhielten während der Studie keine Antidepressiva. Nach 12 Wochen Therapie hatte sich der IIEF-EF-Wert unter Sildenafil im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert ($p < 0,001$); 83% der Sildenafil- und 34% der Placebo-behandelten Patienten gaben an, sie hätten eine verbesserte EF (OR 9,4; $p < 0,001$).

Studie Kennedy et al. [27]

In einer dritten Placebo-kontrollierten Studie über sechs Wochen wurde der Effekt von Sildenafil PRN in flexibler Dosierung bei 202 Männern mit klinisch diagnostizierter ED (Sexual Health Inventory for Men Wert < 21) und leichten bis mittelschweren, unbehandelten depressiven Symptomen (BDI-II Wert 14–28) untersucht [27]. Patienten mit schwerer Depression waren ausgeschlossen. Eine Begleittherapie mit Antidepressiva war nicht erlaubt. In der Sildenafil-Gruppe besserten sich die BDI-II-Werte signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe (**Tab. 2**), ebenso wie alle 5 IIEF-Domain-Werte.

Studie Hatzichristou et al. [23]

Eine 12-wöchige Placebo-kontrollierte Studie mit Vardenafil (Anfangsdosis 10 mg, danach 5, 10 oder 20 mg PRN) bei 323 Männern mit ED (mit und ohne Depression) zeigte für die Vardenafil-behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der Zufriedenheit mit der

Härte der Erektion im Vergleich zu Plazebo (63% vs. 23%) [23]. Außerdem verbesserten sich die allgemeine Zufriedenheit und das Selbstbewusstsein. 60 Patienten hatten bei Studienbeginn eine Depression (definiert als CES-D ≥ 16). Die mittleren CES-D-Werte der Vardenafil-behandelten Patienten waren bei Studienende im Vergleich zu Plazebo signifikant reduziert (siehe **Tab. 2**); dieser Therapieeffekt war bei den Patienten mit Depression besonders ausgeprägt (Differenz Vardenafil minus Plazebo, LSmean $-5,3$; 95%-KI $-9,6$ bis $-1,1$).

Studie Rosen et al. [46]

Eine weitere Plazebo-kontrollierte Studie mit Vardenafil wurden 280 Männer mit ED (≥ 6 Monate) und leichter MDD randomisiert (HAMD-17-Wert 11–23, Baseline-Mittelwert 14,3; CES-D-Wert > 13 , keine Psychotherapie) [46]. Eine Begleittherapie mit Antidepressiva war nicht erlaubt. Unter Vardenafil besser-

ten sich sowohl die erektile Funktion (IIEF-EF) als auch der Schweregrad der Depression signifikant (siehe **Tab. 2**). Dabei war eine Verbesserung des IIEF-EF der wichtigste Prädiktor für eine Remission der Depressionssymptome ($p < 0,001$).

Insgesamt zeigen diese Studien, dass eine Verbesserung der ED die Symptome einer Depression lindern kann und der Einsatz von PDE5-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit Depression und ED berücksichtigt werden sollte.

In den bisher publizierten Studien bei Patienten mit ED und Depression bzw. Depressionssymptomen (mit oder ohne antidepressive Therapie) waren alle PDE5-Inhibitoren gut verträglich [23, 27, 46, 49, 50, 54]. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse unter Sildenafil (Kopfschmerz, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie, Sehstörungen), Vardenafil (Kopfschmerz, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie) und

Tadalafil (Kopfschmerz, Flush, Dyspepsie, Myalgie/Rückenschmerzen) entsprachen weitestgehend dem bekannten, bei ED-Patienten allgemein berichteten Nebenwirkungsprofil der Substanzen [9, 20, 30, 55; Fachinformation Cialis[®], Levitra[®], Viagra[®]].

Sexuelle Dysfunktionen (z. B. Libidoverlust, ED) unter Therapie mit Antidepressiva

Die SD ist eine häufige Nebenwirkung bei der Therapie mit Antidepressiva (**Tab. 1**), sie führt häufig zur Non-Compliance mit der Therapie [4]. Viele Patienten berichten solche Nebenwirkungen nicht oder nur unvollständig, wenn sie nicht gezielt nach den Nebenwirkungen auf die Sexualität gefragt werden [11, 28, 33]. In einer Studie mit 344 SSRI-behandelten Patienten wurden SD bei gezielter Nachfrage viermal häufiger berichtet als bei der üblichen, allgemeinen Frage nach unerwünsch-

Tab. 2. PDE5-Inhibitoren (PDE5-I) bei Patienten mit ED und Depressionssymptomen bzw. unter Therapie mit Antidepressiva

Studie	Design	Studien-dauer	Behandlung mit PDE5-I	AD	Patienten ^a	Mittelwert Alter [J], (SD), [Bereich]	Depression Base-line (BL)	Depression Studien-ende
PDE5-Inhibitoren bei Patienten mit ED und Depressionssymptomen								
Seidmann et al. 2001 [50]	RCT, multizentrisch, PBO-kontrolliert	12 Wo	SIL PRN (50 mg Anfangsdosis); PBO	Keine AD erlaubt	SIL 74 PBO 78	SIL 56,7 [27–76] PBO 55,2 [25–81]	Leichte bis mittelschwere Depression (DSM-IV); HAMD-24 ≥ 12	Verbesserung HAMD-24, Mittelwert: Responder: 10,6 Nonresponder: 2,3
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung IIEF: Signifikant besser mit SIL vs. PBO in allen 5 IIEF-Domänen ***; Verbesserung IIEF-EF: SIL +152%; PBO +33%; Responder (GAQ-1 ja, GAQ-2 ja, IIEF-EF ≥ 21): SIL: 48 (72,7%); PBO: 10 (14,3%); GEQ-1 ja: SIL 90,9%, PBO 11,4%; GEQ-2 ja: SIL 89,4%, PBO 12,9%; Δ IIEF-EF korreliert mit Δ HAMD-24 ($r = -0,65$; ***)						
Tignol et al. 2004 [54]	RCT, multizentrisch, PBO-kontrolliert	4 Wo Screen, 12 Wo	SIL PRN (50 mg); PBO	AD/SSRI: SIL 52/29% PBO 40/26%	SIL 83 PBO 85	SIL 53 (10) PBO 53 (10)	MDD in Remission (MADRS ≤ 12)	k. A.
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung IIEF-EF: SIL +108%; PBO +19%; Patienten mit erfolgreichem GV in den letzten 4 Wochen: SIL 87%; PBO 57% ***; GEQ-1 ja (95%-KI): SIL 83% (71–90%); PBO 34% (23–47%) **						
Hatzichristou et al. 2005 [23]	RCT, prospektiv, multizentrisch, PBO-kontrolliert	12 Wo	VAR PRN (10 mg Anfangsdosis); PBO	k. A.	VAR 155 PBO 154 ^b	54 (gesamt)	CES-D LSmean: VAR 10,9; PBO 10,4 60 Pt Depression (CES-D ≥ 16)	CES-D Diff. VAR minus PBO, LSmean (95%-KI): $-1,7$ ($-3,1$ bis $-0,2$) *
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Zufriedenheit mit Härte der Erektion: VAR 63%; PBO 23%; Allgemeine Zufriedenheit (50–65% vs. 17–28%) und Selbstbewusstsein nahmen zu vs. PBO **						

Fortsetzung s. nächste Seite

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Studie	Design	Studien- dauer	Behandlung mit PDE5-I	AD	Patienten ^a	Mittelwert Alter [J], (SD), [Bereich]	Depression Base- line (BL)	Depression Studien- ende
Rosen et al. 2006 [46]	RCT, multizentrisch, PBO-kontrolliert	12 Wo (+ 4 Wo Run-in)	VAR QD (10 mg Anfangsdosis); PBO	Keine AD erlaubt	VAR 132 PBO 133	VAR 53,8 (10,1) PBO 52,4 (11,5)	Leichte MDD (DSM-IV), HAMD-17, Mittelwert (SE): VAR 14,3 (0,23) PBO 14,4 (0,24)	HAMD-17 LS mean (SE): VAR 7,9 (0,47) PBO 10,1 (0,45) ***
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung (Δ) IIEF-Domain-Werte, LS mean: IIEF-EF: VAR +10,0; PBO +2,0 ***; Orgasmusfunktion: VAR +7,7; PBO +5,9 ***; Sexuelles Verlangen: VAR +7,3; PBO +6,4 ***; Zufriedenheit mit GV: VAR +10,9; PBO +7,8 ***; Gesamtzufriedenheit: VAR +7,1; PBO +4,9 ***; GAQ-1 ja: VAR 83%; PBO 30% ***						
Kennedy et al. 2011 [27]	RCT, multizentrisch, PBO-kontrolliert	6 Wo (+ 6 Wo offen)	SIL PRN (50 mg Anfangsdosis); PBO	Keine AD erlaubt	SIL 104 PBO 98	SIL 50,8 [24–76] PBO 51,4 [19–76]	Leichte bis mittelschwere Depression (BDI-II 14–28) BDI-II, Mittelwert: SIL 18,0 PBO 18,3	Δ BDI-II (6 Wo), LS mean (SE): SIL -8,6 (1.2) PBO -4,6 (1,4) ***
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung (Δ) IIEF-Domain-Werte, LS mean (SE): IIEF-EF: SIL +10,37 (0,92), PBO +2,66 (1,07) ***; Orgasmusfunktion: SIL +2,44 (0,32), PBO +1,02 (0,37) ***; Sexuelles Verlangen: SIL +1,50 (0,19), PBO +0,72 (0,22) ***; Zufriedenheit mit GV: SIL +4,95 (0,45), PBO +1,86 (0,52) ***; Gesamtzufriedenheit: SIL +2,88 (0,31), PBO +0,88 (0,36) ***; GEQ-1 ja: SIL 77,3%; PBO 22,7% ***; GEQ-2 ja: SIL 75,3%, PBO 24,7% ***						
PDE5-Inhibitoren bei Patienten mit ED unter antidepressiver Therapie mit (S)SRI								
Nurnberg et al. 2001 [38]	Retrospektiv; Daten aus 10 PBO-kontrollierten Doppelblindstudien	12–26 Wo	SIL PRN oder 1x täglich (5–200 mg); PBO	verschiedene SRI (Fluoxetin, Nefazodon, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin)	SIL 65 PBO 33	SIL 53,8 (11,2) PBO 51,2 (12,0)	Nicht näher beschrieben, aber SRI-Therapie	k. A.
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung IIEF-Einzelfragen, BL, EP [Mittelwert (SD)] Fähigkeit zur Erektion: SIL: 1,42 (1,40); 3,27 (1,83), PBO: 2,03 (1,62); 2,35 (1,58) ***; Fähigkeit zum Erhalt der Erektion: SIL: 1,10 (1,10); 3,24 (1,89), PBO: 1,77 (1,54); 2,35 (1,62) **; Häufigkeit der Ejakulation: SIL: 2,42 (1,80); 3,58 (1,75), PBO: 2,67 (2,02); 2,80 (1,77) *; Orgasmushäufigkeit: SIL: 2,24 (1,76); 3,58 (1,77), PBO: 2,53 (0,34); 2,77 (1,76) **; Häufigkeit des sexuellen Verlangens: SIL: 3,24 (1,30); 3,35 (1,24), PBO: 3,10 (1,19); 3,25 (1,34) n. s.						
Nurnberg et al. 2003 [39]	RCT, prospektiv, multizentrisch, PBO-kontrolliert	6 Wo	SIL PRN (50 mg Anfangsdosis); PBO	Verschiedene SRI (am häufigsten Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin)	SIL 45 PBO 45	SIL 44,9 (8,5) PBO 44,8 (7,4)	MDD in Remission, (HAMD-17 ≤ 10); HAMD-17, Mittelwert (SD): SIL 5,1 (3,0) PBO 4,8 (2,9)	HAMD-17, Mittelwert (SD): SIL 3,5 (2,9) PBO 5,5 (3,9); alle Patienten ≤ 10
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung (Δ) CGI-SF, Diff. SIL vs. PBO, LS mean (95%-KI): 1,7 (1,1–2,1) ***; Verbesserung (Δ) IIEF-Werte, Diff. SIL vs. PBO, LS mean (95%-KI): EF: 8,4 (2,9–14,0) **; Orgasmusfunktion: 2,6 (0,4–4,5) **; Sexuelles Verlangen: 1,1 (0,0–2,3) n. s.; Zufriedenheit mit GV: 4,1 (1,9–6,2) ***; Gesamtzufriedenheit: 2,3 (0,4–4,1) *; Responder (CGI-SF ≤ 2): SIL 54,5%; PBO 4,4% ***; Verbesserung MGH-SFQ: signifikant größer mit SIL vs. PBO für 4 von 5 MGH-SFQ items (*** für alle 4)						
Nurnberg et al. 2007 [40]	Prospektiv, offenes Follow-up zu [38], bei Teil- und Nonrespondern der Doppelblindphase (CGI-SF > 2)	3 Wo Washout, dann 6 Wo offen	SIL PRN (50 mg Anfangsdosis)	Verschiedene SRI (am häufigsten Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin)	PBO/SIL 27 SIL/SIL 16	PBO/SIL 45 (8) SIL/SIL 46 (8)	MDD in Remission HAMD-17, Mittelwert (SD): PBO/SIL 4,3 (3,3) SIL/SIL 3,8 (3,7)	HAMD-17 Mittelwert (SD): PBO/SIL verbessert: 3,4 (3,3) * SIL/SIL unverändert 4,9 (5,3) n. s.
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Responder (CGI-SF ≤ 2): Gesamt 81 %, PBO/SIL 85 %, SIL/SIL 75 % n. s.; IIEF bei Studienende, Mittelwert (SD), p vs. BL: IIEF-EF: PBO/SIL 29,2 (0,8) ***; SIL/SIL 27,5 (2,3) *; Gesamtzufriedenheit: PBO/SIL 7,9 (2,0) ***; SIL/SIL 6,9 (2,6) ***						

Fortsetzung s. nächste Seite

Studie	Design	Studien-dauer	Behandlung mit PDE5-I	AD	Patienten ^a	Mittelwert Alter [J], (SD), [Bereich]	Depression Base-line (BL)	Depression Studien-ende
Fava et al. 2006 [17]	RCT, multizentrisch, PBO-kontrolliert	6 Wo	SIL PRN (25–100 mg); PBO	Verschiedene SRI (94% SSRI)	SIL 71 PBO 71	SIL 51 [28–72] PBO 51 [27–74]	MDD in Remission (HAMD-17 < 10)	HAMD-17 Alle Patienten HAMD < 10
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		IIEF bei Studienende, Mittelwert: EF: BL (SIL+PBO) 13,3, EP: SIL 22,7; PBO 17,0 ***; Orgasmusfunktion: BL (SIL+PBO) 4,3; EP: SIL 6,8; PBO 4,3 *; Sexuelles Verlangen: BL (SIL+PBO) 5,9; EP: SIL 6,9; PBO 6,2 *; Zufriedenheit mit GV: BL (SIL+PBO) 6,3; EP: SIL 10,2; PBO 8,3 ***; Gesamtzufriedenheit: BL (SIL+PBO) 3,9; EP: SIL 6,6; PBO 4,7 ***; GAQ-1 ja: SIL 70,6 %; PBO 28,8 % ***; GAQ-2 ja: SIL 72,1 %; PBO 27,7 % ***; Anzahl erfolgreicher GV-Versuche pro Woche, Mittelwert (SD): SIL 1,9 (0,2); PBO 0,6 (0,2)***						
Segraves et al. 2007 [49]	Retrospektiv: Daten aus 19 PBO-kontroll., Doppelblindstudien	12 Wo (+ 4 Wo Run-in)	TAD PRN 10 mg; TAD PRN 20 mg; PBO	SSRI, TZA, SSNRI, MAO-Hemmer, andere	TAD 10 mg 38 TAD 20 mg 113 PBO 54	TAD 10 mg, 55 [29–79] TAD 20 mg, 55 [27–78] PBO, 56 [31–78]	AD-Therapie	k. A.
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung (Δ) IIEF-EF, Mittelwert (SD): TAD 20 mg +8,5 (7,9); TAD 10 mg +8,1 (9,2); PBO +2,2 (7,2) ***; ** vs. PBO; GAQ-1 ja: TAD 20 mg 76,3 %; TAD 10 mg 72,2 %, PBO 33,3 % ***; ** vs. PBO; SEP Frage 3, erfolgreicher Geschlechtsverkehr: TAD 10 mg 54,3 %; TAD 20 mg 58,8 %; PBO 29,5 % ***; *vs. PBO						
Evliaoğlu et al. 2011 [15]	RCT, prospektiv, monozentrisch, PBO-kontrolliert	12 Wo (+ 4 Wo Run-in)	TAD PRN 20 mg; PBO	Verschiedene SRI, selektive oder nicht-selektive	TAD 25 PBO 25	TAD 43,2 [23–74] PBO 42,4 [25–69]	SRI-Therapie	k. A.
Effekte auf erektile Funktion, andere sexuelle Parameter und Zufriedenheit:		Verbesserung (Δ) IIEF, Median (Bereich): EF: TAD +9 (+1; +13), PBO -1 (-6; +4) ***; Orgasmusfunktion: TAD +3 (-2; +6); PBO 0 (-2; +2) ***; Sexuelles Verlangen: TAD +3 (-1; +5); PBO 0 (-2; +2) ***; Zufriedenheit mit GV: TAD +4 (0; +6); PBO 0 (-2; +3) ***; Gesamtzufriedenheit: TAD +4 (0; +6); PBO 0 (-2; +2) ***; GAQ-1 ja: TAD 92 %; PBO 8 % ***; GAQ-2 ja: TAD 92 %; PBO 8 % ***; SEP-3: Signifikant größere Verbesserung TAD vs. PBO ***						
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ANCOVA: engl. analysis of covariance (Kovarianzanalyse); BDI: Beck depression inventory; BL: Baseline; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression (Scale); CGI-SF: Clinical Global Impression, Sexual Function; Diff.: Differenz; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ED: erektile Dysfunktion; EF: erektile Funktion; EP: Endpunkt (Studienende); GAQ-1: Global Assessment Question 1: "Has the treatment you have been taking during this study improved your erections?"; GAQ-2: Global Assessment Question 2: "If yes, has the treatment improved your ability to engage in sexual activity?"; GEQ-1: Global Efficacy Question: "Did treatment improve your erections?"; GEQ-2: Global Efficacy Question 2: "Did treatment improve your ability to have sexual intercourse?"; GV: Geschlechtsverkehr; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; IIEF: International Index of Erectile Function; IIEF-EF: International Index of Erectile Function – Erectile Function Domain; J: Jahre; k. A.: keine Angabe; LS mean: engl. Least square mean; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MAO: Monoaminoxidase; MDD: Major Depressive Disorder; MGH-SFQ: Massachusetts General Hospital-Sexual Functioning Questionnaire; n. s.: nicht signifikant; PBO: Plazebo; PRN: Einnahme nach Bedarf, „pro re nata“; Pt. = Patienten; RCT = randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie; SD = engl. Standard deviation (Standardabweichung); SE = engl. Standard error (Standardfehler); SEP: Sexual Encounter Profile; SIL: Sildenafil; SSNRI: selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; (S)SRI: (selektiver) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TAD: Tadalafil; TZA: trizyklischen Antidepressiva; VAR: Vardenafil; vs.: versus; Wo: Woche. *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05								
^a bezogen auf Anzahl an Patienten mit Werten an Baseline, sofern nicht anders angegeben; ^b bezogen auf die Intent-to-treat(ITT)-Population								

ten Ereignissen [33]. Genauere Daten zur SD-Häufigkeit unter antidepressiver Therapie lieferte eine nichtinterventionelle Querschnittsstudie, an der 6297 Patienten unter Monotherapie mit einem Antidepressivum teilnahmen [11]. Die Patienten wurden gebeten, ihre sexuelle Aktivität zu dokumentieren und den Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) auszufüllen. 86% der Patienten mit Partner und

35% der Patienten ohne Partner gaben an, zum Berichtszeitpunkt sexuell aktiv gewesen zu sein. 85% hielten ihre sexuelle Funktionsfähigkeit für wichtig oder sehr wichtig, 12% für vergleichsweise wichtig und nur 3% sahen ihre sexuelle Funktionsfähigkeit als nicht wichtig an. Die SD-Prävalenz variierte je nach Antidepressivum zwischen 22 bis 25% (Bupropion), 28% (Nefazodon) bis zu 41% (Mirtazapin) und 43%

(Paroxetin). Allerdings wiesen die Patienten neben der Antidepressiva-Therapie zahlreiche andere Faktoren auf, die möglicherweise zur Entstehung der SD beigetragen haben könnten. Daher wurde eine zweite Analyse nur bei 18- bis 40-jährigen Männern durchgeführt (Ausschluss einer altersassoziierten ED), die das aktuelle Antidepressivum mindestens drei Monate lang erhalten hatten (Ausschluss einer SD als Sekun-

därfolge der Depression) und bei denen eine SD durch bereits zuvor eingenommene andere Antidepressiva, Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) oder andere Medikamente mit möglichem Einfluss auf die Sexualfunktion (z. B. Betablocker) ausgeschlossen werden konnte. Bei der so eingeschränkten Stichprobe von 798 Patienten (12,7% der Gesamtpopulation) lag die Prävalenz der SD noch zwischen 7% (Bupropion), 23 bis 25% (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) und 30% (Citalopram und Venlafaxin) [11]. Diese sorgfältige Analyse macht deutlich, dass depressive Patienten viele unterschiedliche Risikofaktoren aufweisen, die auch unabhängig von der antidepressiven Therapie SD vor, während oder nach Remission der depressiven Episode auslösen können.

In einer Studie mit 119 Patienten (82 Frauen, 37 Männer) mit einer schweren depressiven Episode nach DSM-IV, die auf eine Therapie mit SSRI nicht angesprochen hatten, berichteten bei direkter Nachfrage 41% der Patienten eine SD, bei allgemeiner Abfrage der unerwünschten Ereignisse dagegen nur 6% der Patienten [28]. Dabei korrelierte die SD-Prävalenz positiv mit der Dauer der depressiven Episode. Dagegen wurde kein Zusammenhang mit der SSRI-Therapiedauer, -Dosis oder -Plasmakonzentration, dem Alter des Patienten oder der Schwere der Depression nachgewiesen. Die Autoren schließen aus dem fehlenden Zusammenhang mit der SSRI-Therapiedauer, dass die SD auch bei längerer SSRI-Therapie nicht spontan abklingen. Außerdem zeigt diese Studie, wie wichtig die direkte Nachfrage für eine vollständige Erfassung der SD ist.

Serreti und Chiesa verglichen in einer Metaanalyse von insgesamt 31 Studien die SD-Häufigkeit unter Therapie mit 16 verschiedenen Antidepressiva und Placebo [51]. In den einzelnen Studien wurde die SD entweder über spezifische Fragebögen oder direkte Nachfrage erfasst. In der Metaanalyse variierte die SD-Gesamtprevalenz je nach Antidepressivum zwischen 80,3% und 25,8%. Am höchsten war die Prä-

valenz für Sertralin (80,3%), Venlafaxin (79,8%), Citalopram (78,6%), Paroxetin (71,5%) und Fluoxetin (70,6%). Unter Imipramin (44,4%), Phenelzin (41,7%), Duloxetin (41,6%), Escitalopram (37,0%) und Fluvoxamin (25,8%) war die SD-Prävalenz geringer, aber signifikant höher als unter Placebo. Für Agomelatin, Amineptin, Bupropion, Moclobemid, Mirtazapin und Nefazodon wurde kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. Studien, die einen Wechsel oder ein Absetzen der Antidepressiva erlaubten, und Studien bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation mit möglichem SD-Zusammenhang waren bei der Analyse ausgeschlossen.

Spontanmeldungen von SD einschließlich ED als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) in der Routineanwendung sind eher selten. Müller-Oerlinghausen und Riegel (2002) identifizierten nur 539 SD-Fälle innerhalb der insgesamt 98 978 bis 1997 spontan an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldeten und in der BfArM-Datenbank registrierten UAW [34]. Am häufigsten standen diese SD-Fälle in Zusammenhang mit Antihypertensiva (34,5%), Psychopharmaka (25,6%), Lipidsenkern (14,3%) und Histamin-Rezeptor-H₂-Blockern (8,7%). Von den 138 SD-Fällen im Zusammenhang mit Psychopharmaka eigneten sich 60 (43,5%) unter Therapie mit Antidepressiva (32,6% unter SSRI, 5,7% unter Monoaminoxidase-Hemmern und 5,1% unter trizyklischen Antidepressiva [TZA]), 38,4% unter Therapie mit Neuroleptika und 13,8% unter Therapie mit Antiepileptika. Die Autoren betonen, dass die Anzahl der SD-Spontanmeldungen stark von der Verordnungshäufigkeit des jeweiligen Medikaments abhängt. SD wurden wahrscheinlich bei relativ neu zugelassenen Medikamenten wie den SSRIs häufiger gemeldet als bei älteren Substanzen wie den TZAs, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung schon seit vielen Jahren im Einsatz waren.

Folgen einer SD unter antidepressiver Therapie

Eine SD zählt zu den häufigsten Gründen für Non-Compliance bzw. vorzeitiges Absetzen der Therapie mit Antidepressiva. So wurden in einer Befragung von 305 zufällig ausgewählten depressiven Patienten in den USA die folgenden Gründe für Non-Compliance mit der Antidepressiva-Therapie am häufigsten genannt: Einnahme vergessen (43%), starke Gewichtszunahme (27%), Nachlassen der Libido (20%), Orgasmusstörungen (20%). Als häufigste Gründe für einen Therapieabbruch wurden genannt: fehlende Wirksamkeit (44%), „Ich mochte nicht, wie ich mich nach Einnahme des Medikaments fühlte“ (37%), kein Interesse mehr am Sex (23%) [4]. Die Patienten fanden es am häufigsten besonders schwierig, mit den folgenden unerwünschten Ereignissen zu leben: Gewichtszunahme (31%), ED (25% aller Männer), Orgasmusstörungen (24%), Tagesmüdigkeit/Energieverlust (21%), Libidoverlust (19%). Die Patienten wünschten sich am häufigsten folgende Verbesserungen bei ihrer Therapie: höhere Wirksamkeit (54%), Beseitigung von UAWs im Zusammenhang mit dem Verlust des sexuellen Verlangens (34%) und der Gewichtszunahme (32%). Diese Angaben sprechen dafür, dass eine Verbesserung der EF und anderer Bereiche der Sexualfunktion die Adhärenz der Patienten mit einer wirksamen antidepressiven Therapie erhöhen könnte.

Strategien zur Minimierung der SD unter antidepressiver Therapie

Gemäß den aktuellen Therapierichtlinien sind die verschiedenen Antidepressiva in ihrer Wirksamkeit in der allgemeinen Patientenpopulation vergleichbar, sie unterscheiden sich jedoch signifikant in ihrem Nebenwirkungsprofil [14] und teilweise auch in ihren Wirkungen auf einzelne Kernsymptome der Depression. Das Antidepressivum könnte so gewählt werden, dass seine

Wirkung optimal auf die depressiven Symptome des individuellen Patienten abgestimmt ist. Dazu zählen anhaltende gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, Interessenverlust, schlechte Konzentrationsfähigkeit, geringes Selbstbewusstsein, Schuldgefühle, Agitiertheit oder verlangsamte Bewegungen, aber auch physische Symptome wie Müdigkeit, Energieverlust, Schlafstörungen, Appetitmangel, Kopf-, Nacken- oder Brustschmerz, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome und SD. Werden erwünschte und mögliche unerwünschte Wirkungen/Wechselwirkungen des Antidepressivums, ebenso wie die Begleiterkrankungen und der Lebensstil des Patienten (dazu gehört beispielsweise die Bedeutung der sexuellen Funktionsfähigkeit für die individuelle Lebensqualität) berücksichtigt, steigt die Wahrscheinlichkeit einer hohen Therapie-Compliance und damit die Chance auf einen langfristigen Therapieerfolg.

Entwickelt bzw. verschlimmert sich eine SD erst nach Beginn der Therapie mit Antidepressiva, bestehen prinzipiell folgende Optionen [12, 41]: (a) mögliche Toleranzentwicklung abwarten, (b) Dosisanpassung des Antidepressivums, (c) Einführung medikationsfreier Tage oder Einnahme des Antidepressivums nach der sexuellen Aktivität, (d) Wechsel oder zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums mit anderem Wirkungsmechanismus und (e) gezielte Behandlung der SD-Symptome soweit möglich, beispielsweise bei einer ED.

Taylor et al. haben die verschiedenen Strategien zum Management der Antidepressiva-assoziierten SD in einem systematischen Review analysiert [53]. Auf Basis von insgesamt 15 Studien folgerten die Autoren, dass die meisten auf Einsatz zusätzlicher Antidepressiva beruhenden Strategien im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Verbesserung der SD führten. Einige Ansätze hatten jedoch einen signifikanten Effekt. In einer Studie bei Patienten mit Sertralin-assoziiierter SD trat die SD nach Wechsel zu Nefazodon signifikant seltener wieder auf als nach Fortsetzung der Sertralin-Therapie [18]. In

mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien verbesserte der Einsatz der PDE5-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil die Antidepressiva-assoziierte ED (siehe **Tab. 2**). Die wichtigsten Studiendaten dazu sind im Folgenden zusammengefasst.

PDE5-Inhibitoren wirksam und verträglich bei ED unter Therapie mit (S)SRI

In ersten Fallstudien und kleinen, offenen Studien wurde eine Verbesserung der Antidepressiva-assoziierten SD nach Behandlung mit Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil beobachtet [1, 3, 5, 16, 21, 37, 48]. Mehrere randomisierte Placebo-kontrollierte Studien und integrierte Analysen bestätigten die Wirksamkeit der PDE5-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil bei (S)SRI-assoziiierter ED (**Tab. 2**).

In einer retrospektiven Analyse einer integrierten Datenbank von zehn Placebo-kontrollierten Phase-II/III-Doppelblindstudien mit Sildenafil wurden 98 Männer mit ED unter SRI-Therapie identifiziert, davon 65 aus den Sildenafil- und 33 aus den Placebo-Gruppen der Studien [38]. Die Patienten hatten verschiedene SSRI oder Venlafaxin erhalten. Am Studienende hatten die Sildenafil-behandelten Patienten bei 4 von 5 analysierten IIEF-Einzelfragen signifikant bessere Ergebnisse als die Patienten der Placebo-Gruppe (**Tab. 2**): Die Fähigkeiten zur Erektion bzw. zum Erhalt der Erektion, die Ejakulations- und die Orgasmushäufigkeit besserten sich unter Sildenafil signifikant stärker als unter Placebo, lediglich bei der Häufigkeit des sexuellen Verlangens gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Studie Nurnberg et al. 2003 und 2007 [39, 40]

Eine Placebo-kontrollierte Studie mit Sildenafil wurde über sechs Wochen bei insgesamt 90 ambulant mit selektiven und nichtselektiven SRI behandelten Männern mit schwerer Depression in Remission durchgeführt [39]. Unter Behandlung mit Sildenafil (50–100 mg

PRN) verbesserte sich die Sexualfunktion insgesamt (gemessen mit Clinical Global Impression – Sexual Function, CGI-SF), ebenso der IIEF-EF-Wert und die IIEF-Domain-Werte für Orgasmusfunktion, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und Gesamtzufriedenheit signifikant im Vergleich zu Placebo (siehe **Tab. 2**). 54,5% (24/44) der mit Sildenafil (50–100 mg PRN) behandelten im Vergleich zu 4,4% (2/45) der mit Placebo behandelten Patienten erreichten einen CGI-SF-Wert von ≤ 2 , also eine deutliche bis sehr starke Verbesserung. Am Studienendpunkt (nach sechs Wochen Behandlung) nahmen 78,1% der mit Sildenafil behandelten Patienten (32/41) eine Dosis von 100 mg Sildenafil PRN ein [39]. Der HAMD-17-Wert blieb bei allen Patienten bis Studienende ≤ 10 (anhaltende Remission). In einer anschließenden 6-wöchigen offenen Sildenafil-Weiterbehandlungsstudie, mit 45 nur teilweise oder nicht auf die Behandlung in der Doppelblindphase ansprechenden Patienten, erfüllten 81% das Response-Kriterium (CGI-SF < 2), 85% der zuvor mit Placebo und 75% der zuvor mit Sildenafil behandelten Patienten [40]. Die sekundären Endpunkte (IIEF-EF- und IIEF-Gesamtzufriedenheit) besserten sich in beiden Gruppen (**Tab. 2**). Die HAMD-17-Werte besserten sich bei den zuvor mit Placebo behandelten Patienten bzw. blieben bei den zuvor mit Sildenafil behandelten Patienten stabil.

Studie Fava et al. [17]

Eine weitere Placebo-kontrollierte Studie mit Sildenafil bei 142 Männern mit MDD in Remission (DSM-IV-Diagnose, HAMD-17 ≤ 10) und SRI-assoziiierter ED bestätigt diese Ergebnisse [17]. Die Patienten erhielten zu 94% SSRI, die übrigen Patienten SSNRI (Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) oder andere Antidepressiva. Nach sechs Wochen hatten die 71 Patienten der Sildenafil-Gruppe bei allen IIEF-Domain-Werten signifikant höhere Mittelwerte als die Placebo-Gruppe (**Tab. 2**), auch die Zahl der erfolgreichen Geschlechtsverkehrversuche pro Woche war signifikant hö-

her. Am Ende der Studie nahmen 65% (46/71) der mit Sildenafil behandelten Patienten eine Dosis von 100 mg PRN ein, 34% (24/71) blieben bei der 50-mg-Dosis und 1% (1/71) nahm 25 mg Sildenafil ein. 70,6% und 72,1% der mit Sildenafil behandelten Patienten gaben an, ihre Erektionen bzw. ihre Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr habe sich signifikant verbessert, gegenüber 28,8% und 27,7% in der Placebo-Gruppe [17]. Alle Patienten blieben in MDD-Remission (HAMD-17 \leq 10).

Studie Segraves et al. [49]

Für Tadalafil liegen ebenfalls Daten aus einer retrospektiv durchgeführten integrierten Analyse aus insgesamt 19 Placebo-kontrollierten Studien vor [49]. Unter den insgesamt 3864 Studienteilnehmern mit ED wurden 205 Männer im Alter zwischen 27 und 79 Jahren identifiziert, die im Rahmen der Studien eine ED-Therapie entweder mit 10 oder 20 mg Tadalafil (38 bzw. 113 Patienten) oder Placebo (54 Patienten) erhalten hatten und gleichzeitig Antidepressiva bekamen. Bei den Patienten der 10-mg- bzw. 20-mg-Gruppe hatte sich der IIEF-EF bei Studienende im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (Tab. 2). Auch der Anteil der Patienten mit erfolgreichem Geschlechtsverkehr war in beiden Gruppen signifikant höher als unter Placebo (59% bzw. 54% für Tadalafil 20 mg bzw. 10 mg vs. 29% unter Placebo, $p < 0,05$ für beide). 76% der Patienten aus der 20-mg-Gruppe und 72% der Patienten aus der 10-mg-Gruppe gaben an, dass sich ihre Erektionen durch die Behandlung während der Studie verbesserten, gegenüber nur 33% aus der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$ für beide Vergleiche).

Studie Evliyaoğlu [15]

Auch eine 12-wöchige prospektive, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Tadalafil (20 mg PRN) bei 50 Männern mit ED unter SRI-Therapie [15]. Am Studienende hatten sich alle fünf IIEF-Domain-Werte sowie die Werte für die Frage 3 (erfolgreiche GV-Versuche) des Sexual Encounter Profile (SEP) im Ver-

gleich zu Placebo signifikant verbessert (Tab. 2). 92% der Tadalafil-behandelten Patienten gaben an, ihre Erektion sowie ihre Fähigkeit zur sexuellen Aktivität habe sich unter Therapie signifikant verbessert, gegenüber nur 8% in der Placebo-Gruppe.

Weitere Studien

Auch in den Studien zur Behandlung von ED bei Patienten unter antidepressiver Therapie waren die eingesetzten PDE5-Inhibitoren gut verträglich [15, 17, 39, 40], die häufigsten unerwünschten Ereignisse für Sildenafil (Kopfschmerz, Flush, verstopfte Nase, Dyspepsie, Sehstörungen) und Tadalafil (Kopfschmerz, Flush, Dyspepsie, Myalgie/Rückenschmerzen) entsprachen dem bekannten Nebenwirkungsprofil in der Gesamtpopulation der Patienten [9, 20, 55; Fachinformation Cialis[®], Levitra[®], Viagra[®]].

Zu bemängeln ist das Fehlen von Vergleichsstudien zwischen PDE5-Inhibitoren und Psychotherapie bei Patienten mit sexueller Dysfunktion [25]. Der Einsatz von PDE5-Inhibitoren sollte nicht in Konkurrenz zu geeigneten Formen psychotherapeutischer Behandlung treten. Möglicherweise könnte die Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie auch einen Zusatznutzen für Patienten erbringen. Die Durchführung entsprechender Studien erscheint wünschenswert [25].

Fazit

Zusammenfassend zeigen die hier vorgestellten Daten, dass depressive Patienten mit ED, die entweder unabhängig von oder im Zusammenhang mit einer Antidepressivabehandlung auftritt, von einer Therapie mit PDE5-Inhibitoren profitieren können. PDE5-Inhibitoren sind kein Ersatz für eine Sexualtherapie, wenn diese indiziert ist. Trotz des Einsatzes von PDE5-Inhibitoren ist ein Wechsel des Antidepressivums manchmal unvermeidlich. Vor der Therapie sollte unbedingt geklärt werden, ob der Patient sexuell aktiv ist und wie wichtig eine erfüllte Sexualität für den individuellen Patienten und möglicherweise

auch für seine Partnerin ist. Die Verbesserung der erektilen Funktion wirkt sich positiv auf die Zufriedenheit der Patienten mit ihrem Sexualleben aus, auch die Lebensqualität des Patienten unter antidepressiver Therapie insgesamt kann steigen. Möglicherweise kann eine ED-Therapie mit PDE5-Inhibitoren dazu beitragen, die Compliance des Patienten mit seiner antidepressiven Therapie zu verbessern, und so ihren langfristigen Erfolg unterstützen.

Interessenkonflikte

Frank Boess und Martina Manning sind Angestellte der Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg. Kai-Uwe Kuehn hat von Eli Lilly, Pfizer und Bayer (Herstellern von PDE5-Inhibitoren) und anderen im psychiatrischen Sektor tätigen Pharmaunternehmen Unterstützung für Forschungsprojekte erhalten sowie Honorare für wissenschaftliche Beratertätigkeit und Vorträge.

Danksagung

Wir danken Dr. Annemarie Hütz und Dr. Karin Helsing, Trilogy Writing and Consulting GmbH, Frankfurt, Main, für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts im Auftrag der Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg.

PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with sexual dysfunction associated with depression

Men with depression frequently suffer from sexual dysfunction (SD) such as loss of libido or erectile dysfunction (ED). The SD may have caused the depression, but may also be a symptom of the depression. Additionally, an SD can develop in the course of treatment with antidepressants and may then lead to non-compliance or even discontinuation of antidepressive treatment. Treatment of men with ED, either as depressive symptom or associated with antidepressant therapy, with phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors significantly improves erectile function, as shown by placebo-controlled double-blind studies. Satisfaction with sexual life increases, and consequently quality of life is frequently improved during treatment with antidepressants.

Key words: Sexual dysfunction, erectile dysfunction, depression, antidepressants, PDE5 inhibitors

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.ppt-online.de>) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.