

**Kombinationstherapie bei  
erektiler Dysfunktion mit  
Testosteron und Tadalafil  
bei hypogonadalen  
Patienten, die auf  
Tadalafil als  
Monotherapie nicht  
ansprechen**

Yassin AA, Diede HE

Saad F

*Blickpunkt der Mann 2004; 2 (1)*

37-39

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Kombinationstherapie bei erektiler Dysfunktion mit Testosteron und Tadalafil bei hypogonadalen Patienten, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht ansprechen

A. A. Yassin, F. Saad, H. E. Diede

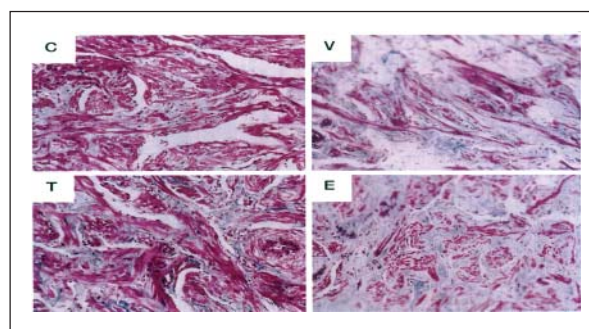
Die offene retrospektive Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tadalafil (Cialis®) in Kombination mit Testogel® zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) bei hypogonadalen Patienten, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht ansprechen. Die Patienten (Durchschnittsalter 59 Jahre) wurden in zwei Gruppen unterteilt: **Gruppe I** bestand aus 35 Patienten, die Testogel® 50 mg täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen anwendeten und danach zusätzlich mit Tadalafil 20 mg (zweimal wöchentlich) behandelt wurden. **Gruppe II** bestand aus 34 Patienten, die Testogel® 50 mg täglich über einen Zeitraum von 10 Wochen anwendeten und danach zusätzlich Tadalafil 20 mg (zweimal wöchentlich) erhielten. Die Wirksamkeit wurde mittels International Index of Erectile Function (IIEF) und Partnerbefragung vor Testogel®-Monotherapie und dann nach 4 Wochen Kombinationstherapie in beiden Gruppen ermittelt. Während der Kombinationsbehandlung berichteten 15 Patienten (40 %) der Gruppe I über sexuelle Zufriedenheit, spontane bzw. nächtliche Erektionen oder Tumescenzen. Der IIEF erhöhte sich deutlich. Im Vergleich zu Gruppe I zeigte sich in Gruppe II bei 22 Patienten (65 %) ein höherer, signifikanter Anstieg des IIEF und der Partnerzufriedenheit. Die Frequenz und die Dauer der nächtlichen Tumescenzen bzw. Erektionen war bei beiden Gruppen ähnlich (1,5–2 Stundenintervalle). Nach 10 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® lagen die Testosteronwerte höher als nach 4 Wochen Behandlung. Beide Präparate wurden gut vertragen, unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Die Kombinationstherapie bei ED mit Testosteron (Testogel®) und Tadalafil (Cialis®) ist eine sichere und effektive Behandlung bei hypogonadalen Patienten, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht ansprechen. Die Modulation der penilen kavernösen Mikroanatomie und der Zellfunktion benötigt in der Regel länger als 4 Wochen, um eine klinisch signifikante Verbesserung zu beobachten, was das bessere Resultat in der zweiten Gruppe erklärt.

The open retrospective study investigates the efficacy and safety of Tadalafil (Cialis®) in combination with Testogel® for the treatment of non-responders to Tadalafil monotherapy in patients with erectile dysfunction (ED). The patients (mean age 59 years) were divided into two groups: **Group I** including 35 patients treated with Testogel® 50 mg daily over 4 weeks and thereafter in addition with Tadalafil 20 mg twice weekly. **Group II** including 34 patients received Testogel® 50 mg over 10 weeks and thereafter in combination with Tadalafil 20 mg twice weekly. The efficacy was evaluated with the International Index of Erectile Function (IIEF) and a questioning of the partner before Testogel® monotherapy and after 4 weeks combination treatment in both groups. 15 pat. (40 %) reported sexual satisfaction, spontaneous or nocturnal erections in the first group. The IIEF increased clearly. 22 pat. (65 %) in the second group showed a higher and significant increase in IIEF and the partner satisfaction. Nocturnal erections were more frequent but similar in both groups during combination treatment in 1.5–2 hour intervals. After 10 weeks of treatment with Testogel® the investigated testosterone range was higher than after 4 weeks. Both preparations were well tolerated. Adverse events has not been observed. Therapy with Tadalafil (Cialis®) and testosterone (Testogel®) in hypogonadal patients is a safe and effective combination for ED in this clientel, where Tadalafil alone failed. The modulation of the cavernosal microanatomia and cell function needs longer than 4 weeks to show clinical significant changes, which explains the better results in group II. **Blickpunkt DER MANN 2003; 2 (1): 37–39.**

Die erektile Funktion ist ein komplexer, hämodynamischer Prozeß, der von der strukturellen und funktionellen Unversehrtheit des Erektionsgewebes abhängt. Androgene haben physiologisch eine positive Wirkung, um die penile, trabekuläre, kavernöse, glatte Muskulatur in „jungem, dynamischem Zustand“ zu erhalten und das Gleichgewicht zwischen dieser und dem Bindegewebe sicherzustellen (Abb. 1). Androgene spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der sekundären männlichen Sexualcharakteristika und ein Androgenmangel kann zu strukturellen Abnormalitäten des Penis führen [1, 2]. Ein Androgendefizit, hervorgerufen durch chirurgische oder medikamentöse Kastration, führt im allgemeinen zu Libidoverlust und Abnahme der erektilen Funktion sowie zu Veränderungen der penilen Zellstruktur [2, 3].

Ca. 35 % der Diabetiker und bis zu 23 % aller anderen Patienten, die an ED leiden, reagieren anfänglich nicht auf die Therapie mit PDE-5-Hemmern, einschließlich Tadalafil [4]. Bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus (DM) haben bereits 42 % der Diabetiker einen primären Hypogonadismus. Bei der Hälfte der PDE-5-Hemmer-Therapie-Versager ohne DM kann gleichzeitig ein Hypogonadismus nachgewiesen werden [4].

Studien belegen, daß sexuelles Verlangen und spontane Erektionen oder Tumescenzen (morgens, nachts) testosteronabhängig sind und mit einem normalen Testosteronspiegel (3,5–8,6 ng/ml) einhergehen. Nächtliche Erektionen sind beeinträchtigt, wenn der Testosteronspiegel unter 2,5 ng/ml sinkt, wohingegen sexuelle



**Abbildung 1:** Biopsien von cavernösem Gewebe zeigen links in (C) und (T) normales cavernöses Gewebe, rechts (V) Altersveränderungen der trabekulären glatten Gefäßmuskelzellen durch Hypogonadismus und (E) Veränderungen des penilen kavernösen Gewebes durch Androgensuppression, dichteres Gewebe mit höheren mRNA-Konzentrationen als Ausdruck erhöhter Alpha-Adrenozeptoren, hervorgerufen durch den Alterungsprozeß oder niedrige Testosteronspiegel. Diese mikroanatomischen und histochemischen Veränderungen des trabekulären Gewebes sollten in Entstehung und Erhaltung der penilen Erschlaffung eine kritische Rolle spielen. Die PDE-5-Hemmer können in diesem Gewebe nicht wirksam sein. In V und E kann die Androgentherapie diesen Prozeß reversibel machen.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Aksam A. Yassin, Buckhoerner Moor 110–112, D-22846 Hamburg-Norderstedt, E-Mail: yassin@t-online.de

Aktivitäten grundsätzlich beeinträchtigt sind, sobald der Testosteronwert niedriger als 3 ng/ml ist [4]. Es gibt auch einen Zusammenhang zwischen Testosteron und dem Parameter der penilen Gefäßfunktion. Kürzlich durchgeführte Studien legen nahe, daß eine Testosterontherapie den Erholungsprozeß auch in den penilen, trabekulären, glatten Muskelgeweben (reversibler Prozeß) unterstützt [4, 5].

## Material und Methode

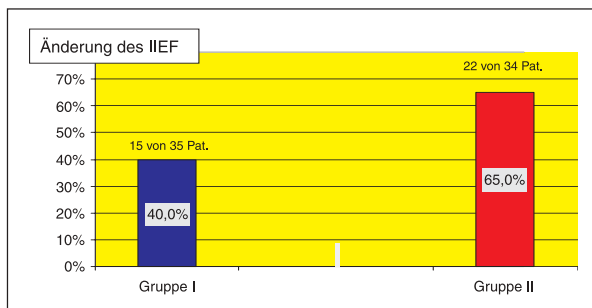
Wir führten eine retrospektive Studie bei hypogonadalen Patienten durch, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht reagierten. „Non-Responder“ oder „Therapie-Versager“ wird definiert als 6–8 fehlgeschlagene Versuche mit 20 mg Tadalafil. Wir teilten unsere 69 Non-Responder retrospektiv in zwei homogene Gruppen. Die Männer waren im Alter von 34 bis 78 Jahren (Durchschnittsalter 59 Jahre) und litten seit  $\geq 6$  Monaten unter ED. Eine Tadalafil-Monotherapie schlug bei ihnen fehl, bemerkenswerte Nebenwirkungen mit Tadalafil in der Dosierung 20 mg/Tag waren nicht aufgetreten. Als morgendliche Testosteronlevel bis 10.00 Uhr wurden niedrige oder grenzwertig niedrige Spiegel von  $\leq 3,4$  ng/ml gemessen. Regelmäßige sexuelle Beziehungen wurden angegeben. Ausgeschlossen waren Patienten mit schwerem Diabetes mellitus, International Prostate Symptom Score (IPSS)  $> 18$ , Prostatitis, Hyperprolaktinämie oder unkontrollierten klinischen Zuständen. Die Ausgangswerte wurden nach 2-wöchiger Pause nach der vorhergehenden Tadalafil-Behandlung erhoben.

**Gruppe I:** 35 Patienten erhielten für die Dauer von 4 Wochen Testogel® 50 mg täglich, danach zusätzlich zweimal wöchentlich Tadalafil 20 mg. Die Wirksamkeit wurde mittels IIEF und Partnerbefragung innerhalb 4 Wochen nach Kombinationstherapie evaluiert.

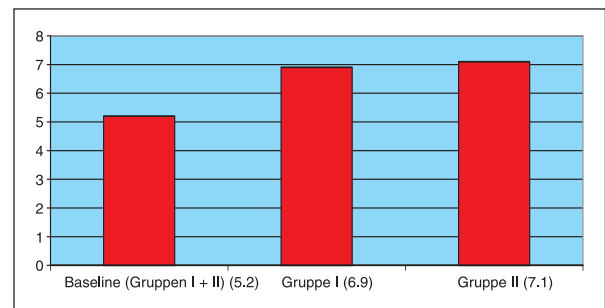
**Gruppe II:** 34 Patienten erhielten für die Dauer von 10 Wochen Testogel® 50 mg täglich, danach zusätzlich Tadalafil 20 mg zweimal wöchentlich. Die Ergebnisse wurden ebenfalls – wie in Gruppe I – mittels IIEF und Partnerbefragung innerhalb 4 Wochen nach Kombinationstherapie erhoben.

## Ergebnisse

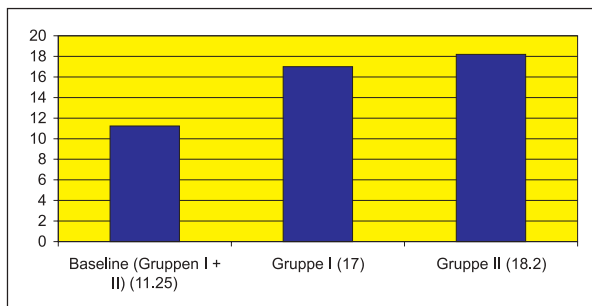
Alle 69 Patienten beendeten die Studie protokollgemäß. Es wurden keine ernsthaften, unerwünschten Ereignisse beobachtet. 15 Patienten der Gruppe I (40 %) berichteten über sexuelle Zufriedenheit (basierend auf IIEF) und verbesserten spontanen oder nächtlichen Erektionen (Abb. 2). Die Partnerangaben korrelierten dazu positiv. Bei 22 von 34 Patienten (65 %) in Gruppe II zeigte sich eine wesentlich eindrucksvollere Verbesserung der Parameter des IIEF in der EF-Domäne (Abb. 3) sowie in der Orgasmus-Domäne, wie in Abbildung 4 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren nächtliche Erektionen häufiger als zu Studienbeginn und in beiden Gruppen ähnlich (1,5–2 Stundenintervalle). Nach 10-wöchiger Verabreichung von Testogel® 50mg täglich war der ermittelte Testosteronspiegel höher als in den ersten 4 Wochen (Abb. 5).



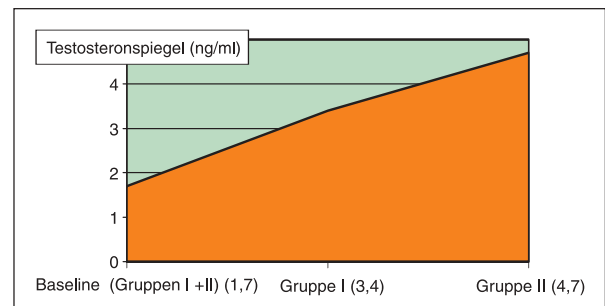
**Abbildung 2:** Prozentuale Änderung des IIEF-Gesamtscores in Gruppe I (4 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) und Gruppe II (10 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) nach Kombinationstherapie mit Testogel® 50 mg täglich und Cialis® 20 mg zweimal wöchentlich.



**Abbildung 4:** Orgasmusdomäne des IIEF in Gruppe I (4 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) und Gruppe II (10 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) nach Kombinationstherapie mit Testogel® 50 mg täglich und Cialis® 20 mg zweimal wöchentlich im Vergleich zum Ausgangswert (Mittelwert).



**Abbildung 3:** Erektile Domäne des IIEF in Gruppe I (4 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) und Gruppe II (10 Wochen Vorbehandlung mit Testogel® allein) nach Kombinationstherapie mit Testogel® 50 mg täglich und Cialis® 20 mg zweimal wöchentlich im Vergleich zum Ausgangswert (Mittelwert).



**Abbildung 5:** Änderung der Testosteronmittelwerte von Baseline 1,7 ng/ml (Mittelwert der Gruppen I und II identisch) auf 3,4 ng/ml in Gruppe I nach 4 Wochen Testogel® Monotherapie und 4,7 ng/ml in Gruppe II 10 Wochen nach Testogel® Monotherapie (Normbereich für Gesamttestosteron: 3,5–8,6 ng/ml).

## Diskussion

In der vorliegenden Studie ermittelten wir die Wirksamkeit einer kombinierten transdermalen Testosteron- und oralen Tadalafil-Therapie bei erektiler Dysfunktion. Bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten mit ED und Hypogonadismus, die auf eine alleinige Therapie mit Tadalafil nicht ansprechen, wurde nach alleiniger 4- bzw. 10-wöchiger Testosterontherapie Tadalafil erneut eingesetzt. Kurzfristige Verabreichungen von Testosteron verbesserten den arteriellen Zufluß und die Reaktion auf Tadalafil. Bemerkenswert war die bessere Reaktion nach 10-wöchiger vorheriger Testosterontherapie. Die Testosteron-Supplementation ändert die hämodynamischen Parameter und erhöht die intrakavernöse Kapazität der glatten Muskelfasern. Die Androgentherapie hat einen pro-erektilen Effekt. Dies wurde durch Erzielung höherer IIEF-Werte nach der Kombination von Tadalafil und Testogel® deutlich. Es waren keine unerwünschten Ereignisse unter dieser Kombination zu beobachten. Die Testosteron-Substitution hat einen erheblichen Effekt auf Erholung der Schwellkörper-Mikroanatomie und das sexuelle Verlangen, so daß diese Substitution die klinische Wirkung der PDE-5-Hemmer verbessert.

Die Wirkung von Androgenen auf die penile Erektion sind sowohl beim Tier als auch beim Menschen gut bekannt. An Versuchstieren vorgenommene Studien zeigten, daß ein Entzug an Androgenen folgendes verursacht:

1. Degeneration und Apoptose der glatten Gefäßmuskulzellen mit gleichzeitiger Fibrose des Corpus cavernosum und Erhöhung der adrenergen Effekte [6–8]
2. Abschwächung der Expression der NO-Synthese [6]
3. Abnahme des arteriellen Zuflusses und Zunahme des venösen Abflusses in den Schwellkörpern mit verstärkter Reaktion auf Mediatoren bei Gefäßverengung und Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur
4. Abnahme der NO-induzierten Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur unter sexueller Stimulation [6, 8]

So können die mikroanatomischen und histochemischen Veränderungen des trabekulären Gewebes in Entstehung und Erhaltung der penilen Erschlaffung eine kritische Rolle spielen. Die PDE-5-Hemmer können in solchem Gewebe nicht wirksam sein.

Ein Androgenentzug verursacht eine Abschwächung der neuronalen NO-Synthese, verbunden mit einer Abnahme des intrakavernösen Drucks, was sich durch eine Testosterontherapie wieder umkehrt [1, 9]. Zusätzliche Auswirkungen gibt es durch die Modulation der NO-Synthese in den parasympathischen Neuronen. Das erklärt möglicherweise das Muster der Venenverschluß-Dysfunktion, wie sie nach einer Kastration auf-

tritt. Einige Studien fanden auch einen Zusammenhang zwischen Testosteron und den Parametern peniler Gefäßfunktionen [10]. In klinischen Studien wurde beobachtet, daß die Wirksamkeit einer ED-Therapie mit PDE-5-Hemmern bei Patienten mit subklinischem Hypogonadismus reduziert sein kann. Es wird angenommen, daß Begleiterkrankungen wie diffuse Schäden der Arterien und/oder Hypogonadismus für die schlechte oder gänzlich fehlende Reaktion auf Sildenafil [5, 11] oder Tadalafil [4] verantwortlich sein kann.

## Zusammenfassung

Daraus schließen wir zusammenfassend, daß Testosteron eine wichtige Rolle nicht nur im Hinblick auf sexuelles Verlangen, sondern auch bei der Erektion spielt. Weiterhin tritt der Erholungsprozeß der penilen Erektion als Reaktion auf eine Testosterontherapie nach ausreichendem Therapiezeitraum von etwa 10 Wochen und mehr ein.

Abschließend läßt sich gut darstellen, daß die Therapie der erektilen Dysfunktion mit Tadalafil (Cialis®) und Testosteron (Testogel®) eine sichere und effektive Maßnahme bei hypogonadalen Patienten ist, die auf Tadalafil als Monotherapie nicht ansprechen.

## Literatur:

1. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgens and penile erection: a review. *J Androl* 1996; 17: 633–8.
2. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erection. *World J Urol* 1997; 15: 21–6.
3. Rousseau L, Dupont A, Labrie F, Couture M. Sexuality changes in prostate cancer patients receiving antihormonal therapy combining the antiandrogen flutamide with medical (LHRH agonist) or surgical castration. *Arch Sex Behav* 1988; 17: 87–98.
4. Yassin A, Traish A, Saad F, Dieder HE. Combination therapy of tadalafil & testosterone in hypogonadal non-responders ED patients. *Int J Imp Res* 2003; 15 (Suppl 6): 27.
5. Aversa A, Isidori AM, Sperat G. Androgens improve cavernous vasodilatation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 632–8.
6. Traish AM, Park K, Kim N, Moreland R, Goldstein I. Effect of castration and androgen replacement on erectile function in rabbit model. *Endocrinology* 1999; 140: 1861–8.
7. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical and surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003; 24: 381–7.
8. Yassin A, Traish A, Hammerer P. BPH, alpha-adrenoceptors and sexuality. *Int J Impot Res* 2002; 14 (suppl 3): 91.
9. Mills TM, Lewis RW. The role of androgens in the erectile response: A 1999 perspective. *Mol Urol* 1999; 3: 75–86.
10. Traish AM, Toselli P, Gupta, S, Saenz de Tejada I, Goldstein I, Moreland RB. Identification of  $\alpha 1$ -adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptors* 1995; 5: 145–57.
11. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Testosterone replacement therapy with testosterone-gel 1 % converts sildenafil non-responders to responders in men with hypogonadism and erectile dysfunction who failed prior sildenafil therapy. AUA, Chicago, May 2003, Poster presentation.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)