

**Therapie der erektilen**

**Dysfunktion mit**

**PDE-5-Inhibitoren - "Wer  
macht das Rennen?"**

Sommer F

*Blickpunkt der Mann 2004; 2 (2)*

39-41

**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

# Therapie der erektilen Dysfunktion mit PDE-5-Inhibitoren – „Wer macht das Rennen?“

F. Sommer

In den USA sind 52 % aller Männer zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr unfreiwillig mit Potenzstörungen konfrontiert und dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Viagra® (Sildenafil – peripher wirksamer Phosphodiesterase-5-Inhibitor) hat die Therapie der erektilen Dysfunktion (ED) revolutioniert. Jetzt sind noch zwei weitere potente Phosphodiesterase-5-Inhibitoren auf dem deutschen Markt erhältlich: Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®). Nun stellt sich die Frage: Wie unterscheiden sich diese drei Phosphodiesterase-5-Inhibitoren? Wann sollte welches Medikament zum Einsatz kommen und was ist bei der Einnahme der verschiedenen Substanzen zu beachten?

In the USA 52 % of all men between the ages of 40 and 70 are confronted by potency problems that reduce their quality of life. Viagra® (sildenafil – peripherally-acting phosphodiesterase-5 inhibitor) has revolutionized the treatment of erectile dysfunction. Now there are two additional potent phosphodiesterase-5 inhibitors available on the German market: Tadalafil (Cialis®) and Vardenafil (Levitra®). The question is: What are the differences between these three phosphodiesterase-5 inhibitors? Which medication should be prescribed for which indications and what must one be aware of when administering each of these three substances? **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (2): 39–41.**

Im Kontext von Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen erhalten alterskorrelierte Erkrankungen eine immer größere Bedeutung. Dazu gehören die Störungen der Sexualfunktion, wie z. B. die erektile Dysfunktion [1].

Die erektile Dysfunktion (ED) ist eine Sexualstörung, bei der durch Nachlassen der Tumescenz und Rigidität des Penis ein befriedigender Geschlechtsakt nur noch eingeschränkt oder gar nicht möglich ist [2]. In den USA sind 52 % aller Männer zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr unfreiwillig mit Potenzstörungen konfrontiert und dadurch in ihrer Lebensqualität be-

einträchtigt [3]. In Deutschland zeigten kürzlich eigene durchgeführte Untersuchungen ähnliche Ergebnisse (Abb. 1). Weitere Studien dokumentieren den sozialen Nutzen eines normalen, gesunden Sexuallebens auch bei älteren Menschen, seine Bedeutung für das emotionale Wohlbefinden und die Kraft und den Erhalt der partnerschaftlichen Beziehungen [4, 5]. Bei der Beratung des Patienten über die Möglichkeiten einer Therapie der erektilen Dysfunktion tritt heute die orale Therapie in den Vordergrund. Eigene Untersuchungen an 10.000 Kölner Männern haben ergeben, daß über 70 % der Patienten ausschließlich eine orale Therapie wünschen.

Viagra® (Sildenafil, peripher wirksamer Phosphodiesterase-5-Inhibitor) hat die Therapie der ED revolutioniert. Jetzt sind noch zwei weitere potente Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) auf dem deutschen Markt erhältlich: Tadalafil (Cialis®) und Vardenafil (Levitra®).

## PDE-5-Inhibitoren

### Wirkmechanismus

Die PDE-5-Inhibitoren wirken nur, wenn nach sexueller Stimulation im Gehirn Nervenpulse ausgelöst werden, welche beim Zielorgan, dem Penis, ankommen

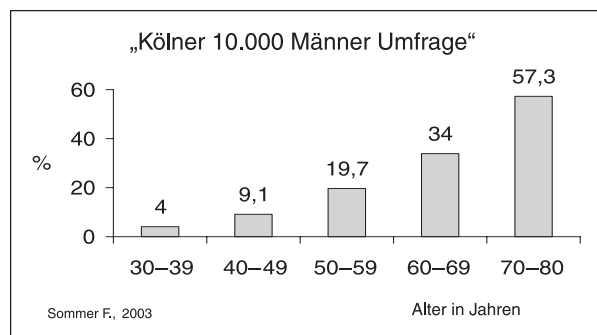


Abbildung 1: Prävalenz der erektilen Dysfunktion

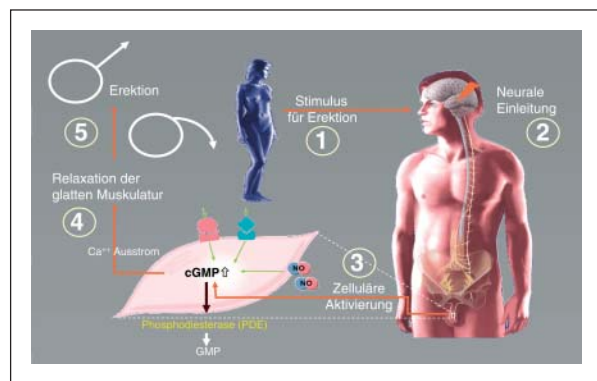


Abbildung 2A: Mechanismus der Erektion

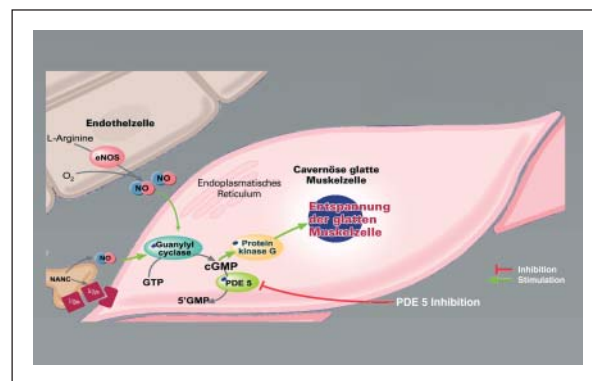


Abbildung 2B: PDE-5-Inhibition in der cavernösen glatten Muskulatur (mod. nach [6])

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Sommer, Leiter der Sektion Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie der Medizinischen Einrichtung zu Köln, Joseph Stelzmann-Straße 9, D-50931 Köln, e-mail: Frank.Sommer@uni-koeln.de

und dort die lokalen Mechanismen in Gang setzen. Dort wird die Typ-V-Phosphodiesterase spezifisch gehemmt und so greifen die PDE-5-Inhibitoren in den Stickstoffmonoxid-Erektions-Signalweg ein, was im Endeffekt den Abbau des für die Erektion unabdingbaren Enzyms cGMP verhindert. Auf diese Weise kann eine natürlich eingeleitete Erektion verstärkt und über längere Zeit gehalten werden (Abb. 2a/2b).

### Nebenwirkungen

Sämtliche Studien haben gezeigt, daß die Häufigkeit von Nebenwirkungen dosisabhängig ist [7–9]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Gesichtsröte, Sodbrennen und Nasenkongestionen. Sehstörungen (der Farbe Blau) und Muskelschmerzen sind nicht bei allen PDE-5-Inhibitoren berichtet worden. In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungsraten dargestellt. Bei einem Vergleich dieser Daten sollte man die unterschiedlichen Dosierungen berücksichtigen.

### Kontraindikation

Eine absolute Kontraindikation besteht bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und Schlaganfall (< 6 Monate), schwerer Angina pectoris, schweren Herzrhythmusstörungen, schwerer Herzinsuffizienz, schwerer koronarer Herzkrankheit, schwerer Leberinsuffizienz, terminaler Niereninsuffizienz und bei Einnahme von nitrit- bzw. molsidominhaltigen Medikamenten (nach aktuellen Empfehlungen der Zulassungsbehörden, Änderungen können noch auftreten).

## Tadalafil (Cialis®)

Tadalafil ist ein selektiver und wirksamer PDE-5-Inhibitor. Bei sexueller Stimulation versetzt es bei vorheriger Einnahme Männer mit ED in die Lage, eine Erektion für einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr zu erreichen und beizubehalten. Studien konnten zeigen, daß Tadalafil eine größere kumulative Zeit peniler Rigidität gegenüber Placebo 24 Stunden nach Einnahme bewirkte, darüber hinaus konnte bis zu 36 Stunden nach Einnahme eine Wirkung nachgewiesen werden. 60,4% der Geschlechtsverkehrversuche bei der Gruppe, die die maximale Dosis von 20mg Tadalafil eingenommen hatten, waren erfolgreich, während in der Placebo-Gruppe nur 29,9% der Versuche erfolgreich verliefen [10].

**Tabelle 1:** Nebenwirkungen der PDE-5-Inhibitoren („gepoolte“ Daten)

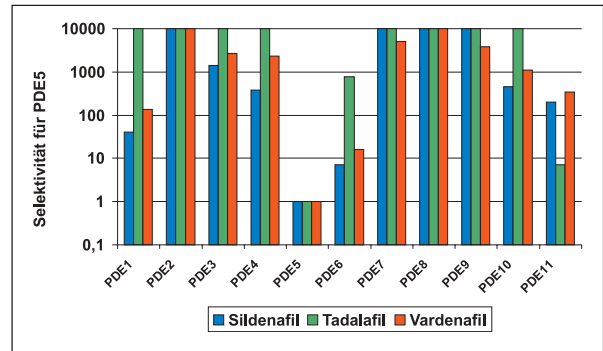
Ereignis %	Sildenafil <sup>1)</sup> (25–100 mg)	Tadalafil <sup>2)</sup> (2,5–20 mg)	Vardenafil <sup>3)</sup> (5–20 mg)
Kopfschmerzen	14–30	11	6,8–15,3
Gesichtsröte	13–20	4	10,2–11,3
Dyspepsie	3–16	7	0,7–6,7
Rückenschmerzen	?	4	0
Myalgie	?	4	0
Rhinitis („verstopfte Nase“)	1–11	4	4,8–7,3
Sehstörungen	2–9	< 0,1 <sup>b</sup>	0–2,8 <sup>c</sup>

<sup>1)</sup> Multiple Publikationen.

<sup>2)</sup> Basierend auf 11 On-Demand-Phase 2- und 3-Studien. <sup>3)</sup> nach [8]

<sup>a)</sup> In D ist nur 10–20 mg zugelassen. <sup>b)</sup> Angaben der Firma.

<sup>c)</sup> Keine Sehstörung der Farbe Blau.



**Abbildung 3:** Vergleich von Vardenafil, Sildenafil und Tadalafil: Selektivität für PDE-5

## Vardenafil (Levitra®)

Es wurde gezeigt, daß Vardenafil ein neuer, hochselektiver Inhibitor der PDE 5 ist. Die Qualität der Erektionen wurde bei Patienten mit RigiScan-Messungen ermittelt. Vardenafil zeigte signifikant bessere Ansprechraten als Placebo bezüglich aller Effektivitätsparameter: Erektionsdauer, Rigidität, Tumescenz. Ein dosisabhängiger Effekt mit verbesserten Ansprechraten bei höheren Dosen konnte gezeigt werden [11].

Studien haben gezeigt, daß Vardenafil gut vertragen wurde und bei allen Schweregraden der ED eine bessere Wirkung als Placebo zeigte. Auch zeigte sich Vardenafil als gleichermaßen wirksam in den verschiedenen Patienten- und in allen Altersgruppen [8].

## „Who makes the Race?“

Die Indikationsstellungen des Einsatzes der verschiedenen oralen Medikamente sind klar definiert. Bei nicht organischen Ursachen der ED sind die PDE-5-Inhibitoren zur Therapie möglich, bei organischer Genese dieser Erkrankung sollte man sie zwingend anwenden.

**Tabelle 2:** PDE-Isoformen: Vorkommen und Funktion

PDE	Hauptvorkommen	Möglicher Effekt eines Inhibitors
PDE-1	Gehirn, Herz, Gefäße	Vasodilatation
PDE-2	ZNS, Corpus cavernosum	nicht bekannt
PDE-3	Herz, Corpus cavernosum, Leber, Gefäße	positive Inotropie, Vasodilatation, Thrombozytenaggregation
PDE-4	Lunge, Mastzellen, Gefäße	Bronchodilatation, Vasodilatation, antiinflammatorisch
PDE-5	Corpus cavernosum, Gefäße, Thrombozyten	Vasodilatation, Erektion
PDE-6	Retina	Farbsehstörungen
PDE-7	Skelettmuskel, T-Zellen	nicht bekannt
PDE-8	nicht gut charakterisiert	nicht bekannt
PDE-9	nicht gut charakterisiert	nicht bekannt
PDE-10	Gehirn, Testes	nicht bekannt
PDE-11	Hoden, Herz, Prostata, Skelettmuskel	nicht bekannt

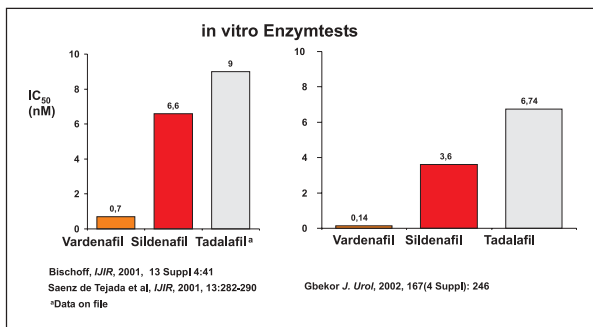


Abbildung 4: In vitro-Enzymtests: Vardenafil ist der biochemisch wirkstärkste PDE-5-Hemmer

### Wie unterscheiden sich nun die PDE-5-Inhibitoren voneinander?

Das Selektivitätsprofil der verschiedenen PDE-5-Inhibitoren für Phosphodiesterase (PDE) ist essentiell. Zur Zeit kennt man elf verschiedene Phosphodiesterasen. In Tabelle 2 sind diese PDE-Isoformen mit ihrem Vorkommen und ihrer Funktion dargestellt. Für einen Inhibitor gilt immer: Je selektiver, desto besser.

$$\text{Selektivität} = \frac{\text{Konzentration des Wirkstoffs, um eine PDE zu hemmen (IC 50)}}{\text{Konzentration des Wirkstoffs, um PDE-5 zu hemmen (IC 50)}}$$

Je größer die Zahl, desto günstiger. In Abbildung 3 ist die Selektivität für PDE 5 der PDE-5-Inhibitoren graphisch dargestellt. In einer Vergleichsstudie wurde die biologische und pharmakologische Aktivität von Vardenafil am Kaninchen untersucht und mit Sildenafil verglichen. In dieser Untersuchung war Vardenafil pharmakologisch ca. 10fach stärker wirksam – bezogen auf die IC 50 – als Sildenafil (Abb. 4). Zu einer signifikanten Zunahme der intrazellulären cGMP-Konzentration kam es bei Vardenafil mit 10 % der Dosis von Sildenafil.

Des Weiteren ist die unterschiedliche Pharmakokinetik der verschiedenen Substanzen wichtig. In Abbildung 5 ist die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration und die Halbwertszeiten aufgeführt. Hieraus ist zu entnehmen, daß Vardenafil die geringste Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration benötigt und daß die Halbwertszeit von Tadalafil am längsten ist, was die oben beschriebene lange Wirkung dieser Substanz erklärt.

### Subpopulationen

Interessant sind die Analysen aus Subpopulationen, die schwer zu therapieren sind: Beispielsweise leiden Patienten mit Diabetes mellitus häufiger an einer erektilen Dysfunktion und sprechen dabei doch weniger gut auf die heute verfügbaren ED-Therapien an. In einer multizentrischen Studie konnte gezeigt werden, daß 72 % der Patienten, die 20 mg Vardenafil erhalten hatten, über eine Verbesserung ihrer Erektion – eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als in der Placebo-Gruppe mit 13 % – berichteten. Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigten bei Sildenafil eine Ansprechrate von 56 % [12] und bei Tadalafil [13] eine von 64 %.

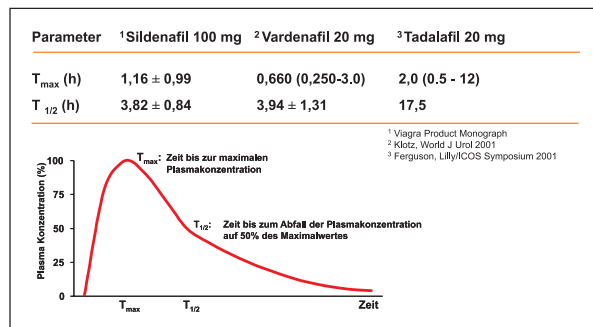


Abbildung 5: Pharmakokinetik der PDE-5-Inhibitoren

### Fazit

Bei nicht organischen Ursachen der ED sind die PDE-5-Inhibitoren zur Therapie empfohlen. Liegt eine organische Genese dieser Erkrankung zugrunde, sollte man diese unbedingt verwenden. Die „neuen“ PDE-5-Inhibitoren (Vardenafil und Tadalafil) unterscheiden sich nicht nur von Sildenafil, sondern auch untereinander in ihrer Effektivität, Pharmakokinetik und ihrem Nebenwirkungsprofil.

Am Ende entscheidet der Patient gemeinsam mit seinem Partner, ob eine Therapie fortgesetzt wird oder wie häufig es zur Einnahme der Substanz kommt. Jeder Patient verhält sich individuell. Die Patienten und deren Partner werden den Erfolg jeder Therapie nach ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit beurteilen.

### Literatur:

- Sommer F. VigorRobic® – Potenter durch gezieltes Fitness-training. Meyer & Meyer Verlag, Aachen, 2000.
- Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
- Feldmann HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54–61.
- Sommer F, Peters, Klotz T, Michna H, Schoenenberger A, Engelmann U. Sport und Bewegung in der Prävention Urologischer Erkrankungen (Teil 1: Sexualität und Onkologie). Urologe B 2002, 42: 297–305.
- Sommer F, Engelmann U. Vardenafil – A new oral therapy for erectile dysfunction! Curr Op Invest Drugs 2002; 3: 607–13.
- Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000; 342: 1802–13.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steeres WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 1998; 338: 1397.
- Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, Bandel T. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. Int J Impot Res 2001; 13: 192–9.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002; 168: 1332–6.
- Brock G. Towards optimal ED management: educational forum. Can J Urol 2001; 8: 1419–20.
- Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jockenhövel F, Rohde G, Wensing G, Horstmann R, Engelmann R. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a Rigi-Scan and pharmacokinetic study. World J Urol 2001; 19: 32–9.
- Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA 1999; 281: 421–6.
- Saenz De Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 2159–64.