

**Vardenafil - mehr als
nur Therapie der
erektilen Dysfunktion**

Graefen M

Blickpunkt der Mann 2008; 6

(Sonderheft 1), 19-21

Homepage:

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

Vardenafil – mehr als nur Therapie der erektilen Dysfunktion

M. Graefen

■ Einleitung

Die Gabe von Phosphodiesterase-5- (PDE-5-) Hemmern wie Vardenafil (Levitra®), Sildenafil (Viagra®) oder Tadalafil (Cialis®) stellt heutzutage die Standardtherapie der erektilen Dysfunktion (ED) dar. Darüber hinaus zeigt der relaxierende Effekt dieser Medikamente im Bereich der glattmuskulären Zellen viele weitere positive Effekte, zu denen bereits klinische oder präklinische Daten vorliegen. Es ist deshalb zu erwarten, dass in den nächsten Jahren weitere Indikationen zur Gabe von PDE-5-Hemmern geprüft werden und dass diese Medikamente zukünftig nicht nur zur Therapie der ED eingesetzt werden.

Der folgende Artikel soll potentielle neue Indikationen im nicht-urologischen sowie urologischen Bereich von PDE-5-Hemmern aufzeigen.

■ PDE-5-Hemmer bei nicht-urologischen Erkrankungen

Neben der Therapie der ED gibt es bereits eine Zulassung für den PDE-5-Hemmer Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie. PDE-5-Hemmer bewirken eine Vasodilatation und haben somit das Potential, zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt zu werden [1, 2]. Oliver et al. konnten in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Reduktion des Blutdruckes durch PDE-5-Hemmer der Reduktion zugelassener antihypertensiver Medikamente vergleichbar ist [3]. Gut dokumentiert sind Wirkungen der PDE-5-Hemmer auf das Gefäßsystem und es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der ED und dem Auftreten einer Angina pectoris. So zeigen Untersuchungen von Montorsi, dass 71 % der Patienten mit Angina pectoris zwei Jahre vor der Manifestation bereits eine ED aufwiesen [4].

Weiterhin konnte in Tierversuchen eine kardioprotektive Wirkung von PDE-5-Hemmern demonstriert werden. Sämtliche

zugelassenen PDE-5-Hemmer führten zu einer signifikanten Reduzierung des Infarktareals, wenn im Tierversuch nach einem induzierten Myokardinfarkt eine Reperfusion erfolgte [5, 6].

Auch eine Stimulation von Reparaturmechanismen des Endothels durch den Einsatz von PDE-5-Hemmern konnte gezeigt werden: Foresta et al. konnten zeigen, dass durch die chronische Gabe von Vardenafil und Tadalafil die endotheliale Funktion verbessert werden konnte und die Zahl zirkulierender Endothel-Progenitorzellen erhöht wurde. Diese Progenitorzellen nehmen eine wichtige Rolle bei endothelialen Reparaturmechanismen ein, so konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Progenitorzellzahl das Risiko eines kardial bedingten Todes reduziert [7, 8]. Größere klinische Studien stehen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt hierzu noch aus, es scheint jedoch nur eine Frage der Zeit zu sein, bis eine Ausweitung der Indikationen im kardialen Bereich erfolgen wird.

PDE-5-Hemmer konnten ihre Wirksamkeit auch in der Behandlung temperaturabhängiger digitaler Gefäßspasmen (Raynaud's Phänomen) zeigen. Fries et al. erzielten unter PDE-5-Hemmergabe in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie eine Reduktion der Frequenz und Dauer von Gefäßspasmen mit einer deutlichen Erhöhung der kapillären Flussrate [9].

Viele weitere präklinische Forschungsansätze zum Einsatz von PDE-5-Hemmern werden zurzeit geprüft, exemplarisch seien hier nur 2 Beispiele aufgeführt, welche die potentielle Bandbreite des zukünftigen Einsatzes dieser Medikamentengruppe darlegen. So konnten die kognitiven Fähigkeiten von Versuchstieren durch die Gabe von PDE-5-Hemmern verbessert werden [10]. Weiterhin konnte im Tiermodell ebenfalls gezeigt werden, dass eine Reduktion des Infarktareals nach Schlaganfall durch Gabe von PDE-5-Hemmern erreicht werden konnte [11].

■ Potentielle zukünftige Indikationen zur Gabe von PDE-5-Hemmern bei urologischen Erkrankungen

Neben den oben genannten nicht-urologischen Erkrankungen gibt es weitere vielversprechende Ansätze im urologischen Bereich. Zur Behandlung der Induratio penis plastica (IPP) wurden erstmals Daten zur Behandlung mit PDE-5-Hemmern vorgestellt. Die Genese der IPP ist weiterhin unklar, wahrscheinlich bedingen Mikrotraumata der Tunica albuginea mit überschießender Wundheilung und Plaquebildung diese Erkrankung. Der Patient bemerkt diese schmerzlose Vernarbung der Schwellkörper zumeist durch tastbare narbige Knoten oder eine Penisverkrümmung. Die Therapie ist heutzutage nicht etabliert, es gibt verschiedene Ansätze, die jedoch aufgrund ihrer nur unzulänglichen Wirksamkeit bislang zu keiner Standardtherapie geführt haben. Die Gabe von Vitamin E, Kalziumantagonisten, Kollagenase und Kortison gehören hier zum Armamentarium, weiterhin wird bei einer Penis-Deviation, sofern diese den Patienten stört, eine chirurgische Intervention befürwortet, sofern der gebildete Plaque über 6 Monate stabil ist.

In einer 2006 publizierten Arbeit von Ferrini et al. wurde anhand eines Tiermodells der Effekt des PDE-5-Hemmers Vardenafil auf die Reduktion fibröser Plaques bei IPP untersucht [12]. In dem Tiermodell wurden lokalisierte IPP-artige Plaques durch die Injektion von TGF- β in die Tunica albuginea von Ratten induziert. TGF- β gilt als Mediator einer abnormalen, überschießenden Wundheilung und der Bildung von fibrotischen Prozessen. Die so behandelten Ratten wurden in 2 Gruppen mit Vardenafil behandelt: In der ersten Gruppe wurde beginnend am Tag der Induktion der Plaques präventiv Vardenafil in das Trinkwasser gegeben, in der zweiten Gruppe wurde als potentiell kurativer Therapieansatz 45 Tage nach

Injektion und Ausbildung der Plaques Vardenafil im Trinkwasser verabreicht.

Die präventive Gabe von Vardenafil reduzierte signifikant das Verhältnis von Kollagen zu den glatten Muskelzellen zugunsten der glatten Muskelzellen; das Kollagen III/I-Verhältnis sowie die Anzahl von Myofibroblasten und TGF- β -1-positiven Zellen – Indikatoren für eine Vernarbung des Gewebes – konnte ebenfalls günstig beeinflusst werden. Weiterhin konnte selektiv der apoptotische Index von IPP-ähnlichen Plaques erhöht werden, was einer Rückbildung von narbenähnlichem Gewebe gleichkommt. Es konnte hier eine Dosisabhängigkeit gezeigt werden. Im Gegensatz zur präventiven Gabe von Vardenafil war der Effekt weniger eindeutig, wenn die Plaques bereits ausgebildet waren, hier konnte nur eine partielle Reduktion der Plaques histologisch nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe um Ferrini schlussfolgerte, dass die langfristige orale Gabe von Vardenafil die Entstehung und Weiterentwicklung von IPP-ähnlichen Plaques verringern und möglicherweise auch – hier jedoch in geringerem Maße – bereits bestehende Plaques reduzieren kann. Klinische Daten liegen hierzu noch nicht vor, aber zumindest lassen diese Informationen einen möglichen Ansatz zur Behandlung der IPP erkennen.

Im klinischen Alltag sollte der Patient über diese experimentellen Daten informiert werden, sollte er sich für eine sogenannte „Off-line-Therapie“ entscheiden, wäre beispielsweise die Gabe von 5 mg Vardenafil über 6 Monate denkbar. Auch eine Kombination mit anderen Medikamenten lässt sich zukünftig angedenken. Noch einmal betont werden muss jedoch, dass zum jetzigen Zeitpunkt klinische Studien zur Behandlung der IPP noch ausstehen.

■ Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS)

Die Behandlung von Harnabflussstörungen stellt zukünftig ebenfalls eine mögliche neue Indikation von PDE-5-Hemmern dar. Diese Harnabflussstörungen können sich durch irritative und obstruktive Symptome bemerkbar machen und werden häufig unter dem

Begriff der „lower urinary tract symptoms“ (LUTS) zusammengefasst.

Die Datenlage zur Behandlung des BPS ist umfangreicher als bei den oben erwähnten potentiellen Indikationen. Die Grundlage der Wirksamkeit konnte bereits vor Jahren mit dem Nachweis von Phosphodiesterasen im Gewebe des unteren Harntraktes gezeigt werden [13]. Die zyklischen Nukleotide cAMP und cGMP relaxieren die glatte Muskulatur. Ihre Wirksamkeit wird durch Phosphodiesterasen gestört, welche diese intrazellulären Botenstoffe spalten und dadurch inaktivieren. Durch die Gabe eines Phosphodiesterase-Hemmers ist somit zu erwarten, dass die intrazelluläre Konzentration zyklischer Nukleotide steigt und hieraus eine Relaxation des glattemuskulären Gewebes resultiert. Ueckert et al. konnten bereits 2001 zeigen, dass Phosphodiesterasen im Prostatagewebe vorkommen, sodass eine Rationale einer Inhibition durch PDE-5-Hemmer besteht [13]. Immunhistochemisch konnte im Prostatagewebe PDE-4, PDE-5 sowie PDE-11 nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte durch die Gabe eines unspezifischen PDE-1/PDE-5-Hemmers eine Relaxierung humanen Prostatagewebes nachgewiesen werden.

In einer vergleichenden experimentellen Studie wurde der relaxierende Effekt der zurzeit verfügbaren PDE-5-Hemmer untersucht [14]. Im Organbad konnte hier gezeigt werden, dass die Relaxation der glatten Muskulatur durch PDE-5-Hemmer grundsätzlich durch alle PDE-5-Hemmer erreicht werden kann. Der stärkste relaxierende Effekt wurde für Vardenafil nachgewiesen. Konzentrationsabhängig konnte die Ausgangsspannung des Gewebes im Organbad durch die Gabe von Vardenafil um bis zu 90 % gesenkt werden. Dieser relaxierende Effekt kann ähnlich wie bei einem Alphablocker, der heutzutage die Standardtherapie der LUTS darstellt, bei einer benignen Prostatahyperplasie und Miktionsstörung relevant werden.

Neben diesen experimentellen Daten konnten klinische Studien zeigen, dass die Einnahme von PDE-5-Hemmern zu einer Verbesserung des International Prostate Symptom Scores (IPSS), des am häufigsten verwendeten Instrumen-

tes zur Beurteilung von Harnabflussstörungen, führt [15, 16].

In einer prospektiv randomisierten Studie wurde Vardenafil zur Behandlung des symptomatischen Prostatasyndroms getestet [14]. Es handelte sich hierbei um eine Multicenter-Studie mit 52 Zentren, welche über die Dauer von 8 Wochen durchgeführt wurde. Patienten im Alter von 45–64 Jahren mit einer moderaten Symptomatik (IPSS-Wert > 12) wurden in dieser Studie untersucht. Die Miktionsproblematik musste mehr als 6 Monate bestehen, Alphablocker wurden abgesetzt. Im Vergleich zu Placebo konnte durch Vardenafil eine signifikante Senkung des IPSS-Score erzielt werden, wobei hier sowohl die irritative als auch obstruktive Komponente des IPSS-Scores reduziert werden konnten. Hingegen konnte weder eine bedeutsame Verbesserung der durchschnittlichen oder maximalen Harnflussrate noch des Restharnvolumens nach erfolgtem Wasserlassen gesehen werden. Der Lebensqualitätsindex konnte in der Vardenafil-Gruppe signifikant verbessert werden, gleiches gilt erwartungsgemäß für den International Index of Erectile Function (IIEF-Score), einem Gradmesser für die erektile Funktion.

Neben dem Effekt der Geweberelaxation konnte im Tiermodell ein antiproliferativer Effekt von PDE-5-Hemmern auf humane Stromazellen gefunden werden. Erneut zeigte sich für Vardenafil im Vergleich zu anderen PDE-5-Hemmern der stärkste antiproliferative Effekt [14].

Für die Klinik könnte dies bedeuten, dass neben der symptomatischen Behandlung auch ein weiterer Progress oder auch die Vorbeugung einer Prostatahyperplasie durch PDE-5-Hemmer angedacht werden kann.

■ Wirkung von PDE-5-Hemmern in der Blase

Im Blasengewebe konnte ebenfalls PDE-5-mRNA-Expression nachgewiesen werden [17]. Felipi et al. konnten nachweisen, dass die PDE-5-Expression im Blasengewebe im Vergleich zu anderen urologischen Geweben sogar am höchsten ist [18]. Auch hier konnte gezeigt werden, dass im Gewebepad

eine Relaxation des Blasengewebes durch die Gabe von PDE-5-Hemmern erreicht werden konnte, die höchste Reduktion der Kontraktion konnte durch Vardenafil erzeugt werden [17]. Im Tiermodell konnten weiterhin durch die Gabe von Vardenafil Kontraktionen im Bereich der Blase deutlich reduziert werden. Der Effekt war hier vergleichbar mit der Gabe eines Alphablockers [14]. Klinische Daten liegen hier nur sehr begrenzt vor, McVary et al. konnten zeigen, dass es zwar zu einer Reduktion des Blasen-tonus kommt, dass es jedoch trotz dieser Relaxation zu keiner Erhöhung des Residualvolumens nach Miktion kommt. Diese Information ist für eine potentielle Behandlung irritativer Miktionssymptome sehr wichtig [19, 20].

■ Wirkung von PDE-5-Hemmern im Bereich des Harnleiters

Bereits 1994 konnten Taher et al. nachweisen, dass die PDE-Isoenzyme 1, 2, 4 und 5 in Cytosol glatter Muskelzellen des menschlichen Harnleiters vorhanden sind [21]. Wie im Bereich der Blase auch konnte die relaxierende Wirkung von PDE-5-Hemmern durch eine Erhöhung des cGMP mit konsekutiver interzellulärer Kalziumreduktion als Mechanismus einer Relaxation der glattmuskulären Zellen im Harnleiter gezeigt werden [22, 23]. Im Gewebesbad konnte anhand menschlicher Harnleitersegmente eine dosisabhängige Relaxation wie in den Voruntersuchungen anderer Gewebe auch nachgewiesen werden. Erneut zeigte hier Vardenafil die stärkste Geweberelaxation [22]. Zurzeit stehen klinische Daten zur Behandlung von Harnleiterkoliken mit PDE-5-Hemmern noch aus, es wird sich zeigen, ob eine ausreichend schnelle Relaxation im Falle einer Kolik erzielt werden kann.

Denkbar wäre jedoch bei Steinnachweis und nur moderaten Beschwerden eine Relaxation des Harnleiters zur Verbesserung eines möglichen Steinabgangs. Dies wurde bereits für Alphablocker gezeigt, eine Zulassung gibt es hier jedoch noch nicht.

■ Zusammenfassung

PDE-5-Hemmer haben ein großes Potential zur Anwendung bei nicht-urologischen und urologischen Erkrankungen, die Relaxation der glattmuskulären Zellen ist hierbei der Haupteffekt im Bereich der Prostata, der Blase und des Harnleiters. Klinische Studien werden jedoch noch abgewartet werden müssen, bevor eine Indikation diesbezüglich ausgedehnt werden kann.

Literatur:

1. Taddei S, Ghiadoni L. Phosphodiesterase 5 inhibition to treat essential hypertension: is this the beginning of the story? *Hypertension* 2006; 48: 546–8.
2. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83: 13C–20C.
3. Oliver JJ, Melville VP, Webb DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 622–7.
4. Montorsi P. Words of wisdom. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *Eur Urol* 2006; 49: 755–6.
5. Das A, Smolenski A, Lohmann SM, Kukreja RC. Cyclic GMP-dependent protein kinase I attenuates necrosis and apoptosis following ischemia/reoxygenation in adult cardiomyocyte. *J Biol Chem* 2006; 281: 38644–52.
6. Salloum FN, Takenoshita Y, Ockaili RA, Daoud VP, Chou E, Yoshida K, Kukreja RC. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 453–8.
7. Foresta C, Lana A, Cabrelle A, Ferigo M, Caretta N, Garolla A, Palù G, Ferlin A. PDE-5 inhibitor, vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. *Int J Impot Res* 2005; 17: 377–80.
8. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999–1007.
9. Fries R, Shariat K, von Wilmsowky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980–5.
10. Rutten K, Basile JL, Prickaerts J, Blokland A, Vivian JA. Selective PDE inhibitors rolipram and sildenafil im-

prove object retrieval performance in adult cynomolgus macaques. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 [Epub ahead of print].

11. Sharma R. Novel phosphodiesterase-5 inhibitors: current indications and future directions. *Indian J Med Sci* 2007; 61: 667–79.
12. Ferrini MG, Kovanez I, Nolzaco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006; 97: 625–33.
13. Uckert S, Kütke A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166: 2484–90.
14. Sandner P, Tinel H, Stelte-Ludwig B, Huetter J, Neuser D, Bischoff E, Ulbrich E. PDE-5 Inhibitoren zur Behandlung des benignen Prostata-syndroms. *Urologe A* 2007; 46: 1189–92.
15. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836–9.
16. McVary KT. Unexpected insights into pelvic function following phosphodiesterase manipulation – what's next for urology? *Eur Urol* 2006; 50: 1153–6.
17. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006; 98: 1259–63.
18. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, Gacci M, Vignozzi L, Vannelli GB, Carini M, Forti G, Maggi M. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007; 148: 1019–29.
19. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401–7.
20. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071–7.
21. Taher A, Schulz-Knappe P, Meyer M, Truss M, Forssmann WG, Stief CG, Jonas U. Characterization of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes in the human ureter and their functional role in vitro. *World J Urol* 1994; 12: 286–91.
22. Gratzke C, Uckert S, Reich O, Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Stief CG. PDE5 inhibitors. A new option in the treatment of ureteral colic? *Urologe A* 2007; 46: 1219–23.
23. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, Becker AJ, Stief CG. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res* 2007; 35: 49–54.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Markus Graefen
Martini-Klinik am UKE GmbH
D-20246 Hamburg, Martinistraße 52
E-Mail: graefen@uke.uni-hamburg.de

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](#)