

dem Bluteinstrom in die Sinusoide des Corpus cavernosum, was schließlich die Erektion bewirkt.

## 10.1 PDE-5-Inhibitoren

Da die drei derzeit auf dem Markt befindlichen PDE-5-Inhibitoren **Sildenafil**, **Vardenafil** und **Tadalafil** nur in wenigen Merkmalen entscheidend voneinander abweichen, sollen sie im Folgenden gemeinsam behandelt werden. Auf klinisch relevante Unterschiede wird jeweils gesondert hingewiesen.

### Stoffeigenschaften

Die chemischen Strukturen von **Sildenafil**, **Vardenafil** und **Tadalafil** weisen Gemeinsamkeiten mit dem cGMP-Molekül auf, dessen Abbau durch die Phosphodiesterase Typ 5 sie inhibieren.

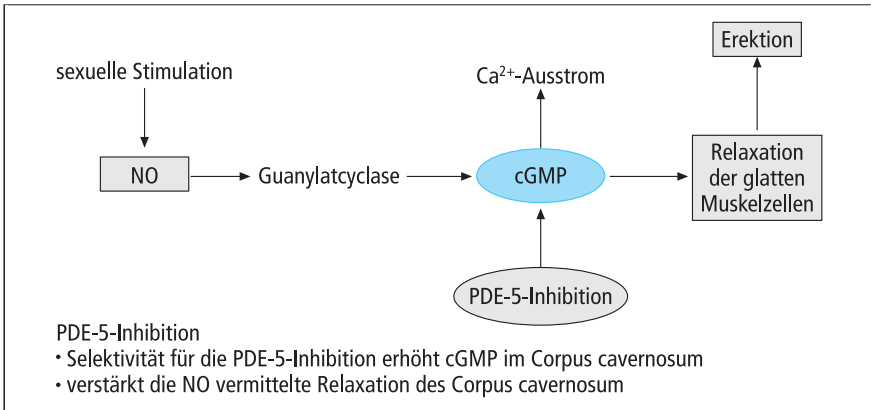
### Pharmakodynamik

**Sildenafil**, **Vardenafil** und **Tadalafil** hemmen relativ selektiv die Isoform Typ 5 der Phosphodiesterase, die hauptsächlich im Corpus cavernosum des Penis, in Blutgefäßen und Thrombozyten vorkommt. Bei sexueller Erregung resultiert aus dieser Enzymhemmung ein verminderter Abbau von cGMP und somit ein verminderter Calciumeinstrom in die glatte Muskulatur des Corpus cavernosum, was wiederum zur Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur mit der Folge einer verstärkten Blutfüllung und damit zur Erektion führt (Abb. 10-1).

Die relative Selektivität von **Sildenafil**, **Vardenafil** und **Tadalafil** für die PDE Typ 5 bezieht sich auf das Verhältnis der  $IC_{50}$  (nM) zwischen PDE-5-Inhibition und der Inhibition anderer PDE-Familien. **Tadalafil** inhibiert darüber hinaus auch die PDE Typ 11. Die Bedeutung dieser zusätzlichen Inhibitorwirkung ist allerdings noch ungeklärt.

### Pharmakokinetik

Alle drei Substanzen werden oral gut *resorbiert*. Allerdings können fettreiche Mahlzeiten die *Resorption* von **Sildenafil** und **Vardenafil** behindern. Für **Tadalafil** ist kein derartiger Einfluss bekannt. Die orale *Bioverfügbarkeit* liegt für **Sildenafil** bei 40 %, für **Vardenafil** bei 15 %; für **Tadalafil** liegen noch keine Angaben vor. Alle drei Substanzen weisen einen hohen *proteingebundenen Anteil* auf (96 % für **Sildenafil**, 95 % für **Vardenafil** und 94 % für **Tadalafil**). *Maximale Plasmakonzentrationen* werden bei **Sildenafil** und **Vardenafil** nach 1 h, bei **Tadalafil** nach 2 h erreicht. Die *Plasmahalbwertszeit* beträgt bei **Sildenafil** ca. 4 h, bei **Vardenafil** ca. 4 bis 5 h und bei **Tadalafil** ca. 16 bis 18 h. Entsprechend länger ist auch die *Wirkdauer* des **Tadalafils** mit



**Abb. 10-1** Wirkmechanismus der PDE-5-Inhibitoren bei der erektilen Dysfunktion. cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; NO = Stickstoffmonoxid; PDE-5 = Phosphodiesterase Typ 5.

ca. 34 bis 36 h gegenüber ca. 4 h bei **Sildenafil** und **Vardenafil**. Am Metabolismus aller drei Wirkstoffe ist CYP 3A4 wesentlich beteiligt; bei **Sildenafil** darüber hinaus noch CYP 2C9, bei **Vardenafil** CYP 3A5 und 2C9, bei **Tadalafil** CYP 2C9.

### Therapeutische Verwendung

■ **Indikationen:** **Sildenafil**, **Vardenafil** und **Tadalafil** sind indiziert zur symptomatischen Behandlung der *erektilen Dysfunktion*. Die Wirkung setzt eine sexuelle Stimulation voraus. Alle drei Substanzen sind nicht geeignet zur Anwendung bei Frauen sowie Jugendlichen unter 18 Jahren.

■ **Unerwünschte Wirkungen:** Das Nebenwirkungsprofil der drei genannten Substanzen ist ähnlich. Eine Reihe von Nebenwirkungen lässt sich durch Inhibition weiterer Isotypen der Phosphodiesterase erklären. So zeigen **Sildenafil** und **Vardenafil** relevante Aktivität als Inhibitoren der PDE-6 und **Tadalafil** als Inhibitor der PDE-11. Für **Sildenafil** und **Vardenafil** wurden *Störungen des Farbensehens* beschrieben, für **Tadalafil** das Auftreten von *Rückenschmerzen* und *Myalgien*. Bei allen drei Präparaten traten mit einer Häufigkeit von 10 bis 15 % *Kopfschmerzen* auf, bei **Sildenafil** und **Vardenafil** auch *Gesichtsrotze* (»Flush«), unter **Tadalafil** jedoch nur in 1 bis 5 % der Fälle. *Dyspepsie* wurde unter **Sildenafil** und **Tadalafil** in 5 bis 10 %, unter **Vardenafil** in 1 bis 5 % der Fälle beschrieben. Außerdem kam es unter **Vardenafil** bei 5 bis 10 % der Patienten zu *Rhinitis* (»verstopfte Nase«), unter **Sildenafil** und **Tadalafil** jedoch nur in 1 bis 5 % der Fälle. *Schwindel* trat bei Anwendung von **Vardenafil** in 5 bis 10 % der Fälle auf, bei **Sildenafil** und **Tadalafil** nur in 1 bis 5 %.

Unter **Tadalafil** kam es in 5 bis 10 % der Fälle zu *Rückenschmerzen*, bei Anwendung von **Sildenafil** und **Vardenafil** lag diese Rate unter 1 %. *Störungen bzw. Veränderungen des Sehens* wurden bei Anwendung von **Sildenafil** und **Vardenafil** in 1 bis 5 % der Fälle, unter **Tadalafil** in weniger als 1 % der Fälle beobachtet. Darüber hinaus sind nach Markteinführung der PDE-5-Inhibitoren in zeitlichem Zusammenhang mit dem Gebrauch **gelegentlich** oder **selten** folgende Symptome aufgetreten: *Überempfindlichkeitsreaktionen, Augenschmerzen und Augenrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Verschluss von Netzhautgefäßen, Gesichtsfelddefekte, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Hypotonie, Hypertonie, Nasenbluten, Synkopen, zerebrovaskuläre Blutungen, transitorische ischämische Attacken, Erbrechen, Hautausschlag, prolongierte Erektion und Priapismus.*

■ **Kontraindikationen:** Die gleichzeitige Anwendung von *Nitraten* oder anderen *NO-Donatoren* ist wegen der möglichen Potenzierung hypotensiver Effekte kontraindiziert. Darüber hinaus ist die Anwendung bei Patienten mit schweren *Herz-Kreislauf-Erkrankungen*, denen von sexueller Aktivität generell abzuraten ist, ebenso bei Patienten mit *schwerer Hypotonie* oder *schwerer Leberinsuffizienz* sowie bei Patienten nach kürzlich erlittenem *Schlaganfall* oder *Herzinfarkt* kontraindiziert.

Vor einer entsprechenden Behandlung ist eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos erforderlich.

■ **Schwangerschaft und Stillzeit:** Die Anwendung bei Frauen ist nicht indiziert.

■ **Interaktionen:** Die Wirkung von *Antihypertensiva* kann verstärkt werden. Bei Kombination mit *Alpharezeptorenblockern* besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Priapismus. Die Plasmakonzentration aller drei PDE-5-Inhibitoren kann durch starke *Hemmstoffe* des CYP 3A4 erhöht werden. Hierzu zählen z. B. *Ritonavir, Saquinavir, Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol* sowie *Grapefruitsaft*. Mit einem Anstieg der Nebenwirkungsfrequenz ist bei derartigen Kombinationen zu rechnen. Gleichzeitige Einnahme von *CYP-Induktoren*, wie z. B. *Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin* und *Carbamazepin*, führt zu einer Beschleunigung des Abbaus der PDE-5-Inhibitoren. Bei **Vardenafil** ist diese Interaktion wegen der geringen oralen Bioverfügbarkeit am stärksten ausgeprägt.

■ **Handelsnamen und Dosierung:** **Sildenafil** (Viagra®) wurde als erster selektiver PDE-5-Inhibitor zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen. Die Einnahme erfolgt ca. 1 h vor sexueller Aktivität. Bei Bedarf sollte höchstens eine An-