PDE5-Inhibitoren 2010

Bewährte, neue und potenzielle Therapieoptionen

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren waren ursprünglich zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten konzipiert worden. Ihre eigentliche Popularität verdanken sie aber ihrem Erfolg in der Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion (ED). In den letzten Jahren haben sich PDE5-Inhibitoren über die Behandlung von ED-Patienten hinaus als vielseitiger anwendbar erwiesen. Ein nahezu erschöpfender Überblick zu den aktuellen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten der PDE5-Inhibitoren findet sich bei Giovannoni et al. (2010) [1].

Die Einführung von Sildenafil im Jahr 1998 war ein revolutionierender Schritt in der Behandlung der erektilen Dysfunktion. Zwischenzeitlich gibt es mit Tadalafil, Vardenafil, Udenafil und Mirodenafil weitere PDE5-Inhibitoren von denen letztere beiden einsweilen nur in Korea erhältlich sind. Mit den Substanzen werden vergleichbar gute Erfolgsraten bei Männern Mit ED unterschiedlicher Ätiologie erreicht. Neben der Einnahme eines Präparats bei Bedarf ist für Tadalafil (5 mg) auch die einmal tägliche Therapie zugelassen. Aktuelle Daten aus einer Placebo-kontrollierten Studie belegen die Verlässlichkeit dieser Behandlungsmethode über 12 Wochen [2].

Körperliche Aktivität steigert Effektivität der PDE5-Hemmer bei ED

Körperliche Aktivität gilt anerkanntermaßen als präventiver Faktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Diesbezüglich wurde in einer Interventionsstudie ein erheblicher Beitrag körperlicher Aktivität zum Behandlungserfolg bei ED mit PDE5-Inhibitoren ermittelt [3]:

Die Studie wurde mit 60 Patienten durchgeführt, die sich aufgrund von ED neu in ärztliche Behandlung begeben hatten. Die Männer wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt: In Behandlungsgruppe erhielten sie einen PDE5-Hemmer und wurden angewiesen regelmäßig drei oder mehr Stunden wöchentlich aerobes Training zu absolvieren. In der Kontrollgruppe wurde nur mit einem PDE5-Hemmer behandelt. Zu Beginn der Prüfung und nach drei Behandlungsmonaten wurde der International Index of Erectile Function (IIEF)-15 Score ausgefüllt.

Die Dauer der körperlichen Aktivität in der Behandlungsgruppe betrug 3,4 Stunden pro Woche und in der Kontrollgruppe 0,43 Stunden pro Woche. Nach dreimonatiger Behandlung war die erektile Funktion in der Behandlungsgruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe ($p=0,003$; **Abb. 1**).

Höhere Scores in der Behandlungsgegenüber der Kontrollgruppe wurden auch in den IIEF-Domänen sexuelles Verlangen (7,18 vs. 6,46), Zuversicht (4,07 vs. 3,53) Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (11,25 vs. 9,85) und Gesamtzufriedenheit (8,07 vs. 7,17) registriert.

Verlängerung der ejakulatorischen Latenzzeit

Bei Ejaculatio praecox wurden Therapieerfolge mit Verhaltenstherapien, al-

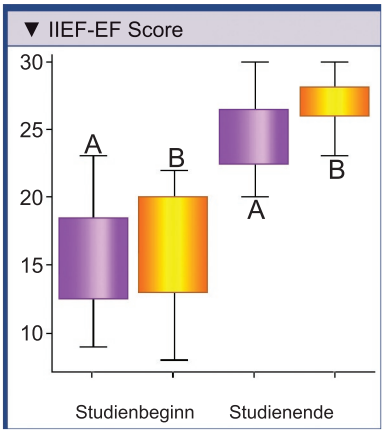

Abb. 1: Veränderungen des Scores der Erektionsfunktionsdomäne (EF) des Internatinal Index of Erectile Function (IIEF) nach dreimonatiger Behandlung von ED-Patienten mit einem PDE5-Hemmer (**A**) oder mit einem PDE5-Hemmer plus körperlicher Aktivität (**B**) [3].

pha-adrenergen Rezeptorantagonisten, trizyklischen Antidepressiva, Lokalanästhetika, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie insbesondere auch mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern erzielt. Diesbezüglich wurde unter Laborbedingungen mit Vardenafil eine signifikante und mit Sildenafil wie auch Tadalafil eine trendmäßide Verlängerung der ejakulatorischen Latenzzeit gegenüber Placebo ermittelt [4, 5]:

In einem doppelblinden Verfahren erhielten 80 Männer mit lebenslang bestehender Ejaculatio praecox entweder Vardenafil (10 mg), Sildenafil (50 mg), Tadalafil (20 mg) oder Placebo. Die Patienten waren 22 bis 39 Jahre alt und litten median seit 60 (7 bis 180) Monaten unter frühzeitigen Ejakulationen. Die Auslösung der Ejakulation mit Messung der ejakulatorischen Latenzzeit erfolgte unter standardisierten Bedingungen durch Anwendung eines penilen Vibrators bei autovisueller sexueller Stimulation. Ferner wurde die Qualität der Rigidität vor und bis 20 Minuten nach der Ejakulation mittels RigiScan bestimmt.

Die mediane ejakulatorische Latenzzeit unter Placebo betrug 48,5 Sekunden, bei Sildenafil-Einnahme 53,5 Sekunden, bei Tadalafil-Einnahme 70,0 Sekunden und bei Vardenafil-Einnahme 82,5 Sekunden. Eine statistisch signifikante Verlängerung gegenüber Placebo wurde nur mit Vardenafil erreicht (p=0,019). Während der postejakulatorischen Refraktärperiode war die Zeit bis zur letzten registrierten Rigidität an der Basis des Penis nur mit Vardenafil und Sildenafil länger als mit Placebo. Damit bestätigen sich Befunde, bei denen mit Vardenafil eine deutliche Verlängerung der intravaginalen ejakulatorischen Latenzzeit erreicht worden war.

Stimulation der Leydig-Zellfunktion durch PDE5-Inhibitoren

Von pharmazeutischen Substanzen, durch die die sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen stimuliert wird, sollte sich die Spermatogenese bei einer Subpopulation idiopathisch infertiler Männer günstig beeinflussen lassen. In diesem Zusammenhang wurde eine signifikant erhöhte sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen nach Einnahme eines PDE5-Hemmers bei infertilen Männern mit Oligoasthenozoospermie nachgewiesen. Die Daten lassen vermuten, dass PDE5-Hemmer bei idiopathisch infertilen Männern zu einer erhöhten Spermien-Konzentration und Spermien-Motilität beitragen könnten [6]:

Insgesamt 75 solcher Männer wurden auf vier Gruppen randomisiert: In Gruppe A erhielten sie Vardenafil (10 mg/d), in Gruppe B Sildenafil (50 mg/d), in Gruppe C L-Carnitin (1000 mg/d), und die Männer in Gruppe D blieben als Kontrollen unbehandelt. Vor und nach 12-wöchiger Behandlung wurden jeweils die Spiegel an Insulin-like-3 Factor (INSL3) im Serum bestimmt. Diese waren im Serum bei den Patienten in Gruppe A und B deutlich angestiegen. Zugleich wurden bei den mit einem PDE5-Hemmer behandelten Männern eine höhere Spermienkonzentration, vermehrt motile Spermien und ein höherer Anteil an morphologisch normalen Spermien registriert als bei den Kontrollen wie auch den mit L-Carnitin behandelten Männern.

Ferner wurde anhand eines Rattenmodells die Wirkung von Sildenafil auf die testikuläre Testosteronproduktion untersucht. Hierbei ließ sich via den cAMP- und den cGMP-Signalweg eine Erhöhung des Serum-Testosteronspiegels mittels Inhibition der PDE5-Aktivität erreichen [7].

Besserung BPH-bedingter LUTS

Verschiedentlich wurde in den letzten Jahren über vorteilhafte Effekte der PDE5-Inhibitoren bei Männern mit Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in Verbindung mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) berichtet. Aktuell wurden Daten einer Studie publiziert, in der Männer mit BPH-assoziierten LUTS mit oder ohne ED zwölf Wochen lang täglich Tadalafil in unterschiedlicher Dosierung oder Placebo eingenommen hatten. Unabhängig vom Vorliegen einer ED verbesserten sich der International Prostate Symptom Score (IPSS, **Abb. 2**), die Bewertung der IPSS-Frage in Verbindung mit der Lebensqualität und der BPH Impact Index [8].

Über Mechanismen, die zur Linderung von LUTS bei Einnahme eines PDE5-Inhibitors führen, besteht noch weitgehend Unklarheit. Diesbezüglich wurden in einer koreanischen Untersuchung bei BPH Patienten nach einmaliger Gabe von Tadalafil oder Udenafil die Spiegel an zyklischem Adenosin- und zyklischem Gunosinmonophosphat (cAMP, cGMP) im Plasma wie auch im prostatischen Gewebe bestimmt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der beiden Signalmoleküle, der im prostatischen Gewebe stärker ausgeprägt war als im Plasma [9].

An Gewebeproben von menschlichen Harnblasen wurde die Sildenafil-induzierte Relaxation der Carbachol-kontrahiereten glatten Detrusormuskulatur untersucht. Bei dem Relaxationsmechanismus spielen cGMP-, cAMP- und K^+-Kanal-abhängige Signalwege eine Rolle. Die Beteiligung von Stickstoffmonoxid (NO) erwies sich hingegen als untergeordnet [10].

Metaanalyse: PDE5-Inhibitoren bei pulmonaler Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine progressive, den Organismus aufs Äußerste schwächende Krankheit, bei der es zu einem pathologisch anwachsenden Widerstand im Lungenkreislauf kommt. In zwei Studien mit Sildenafil und einer Studie mit Tadalafil wurde die Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren bei Lungenhochdruck bei insgesamt 950 Patienten geprüft. Aus der gemeinsamen Analyse ergibt sich gegenüber Placebo keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (Relatives Risiko 0,30, 95% CI 0,08-1,08). Hingegen wurden deutliche Verbesserungen bei der 6-min-Gehstrecke erreicht. Die hohe Dosierung der PDE5-Inhibitoren in dieser Indikation war mit signifikant vermehrten Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Dyspepsie, Erröten, Kopf- und Gliederschmerzen verbunden [11].

Für viele Mens chen aus Bergregionen ist die durch das Leben in großer

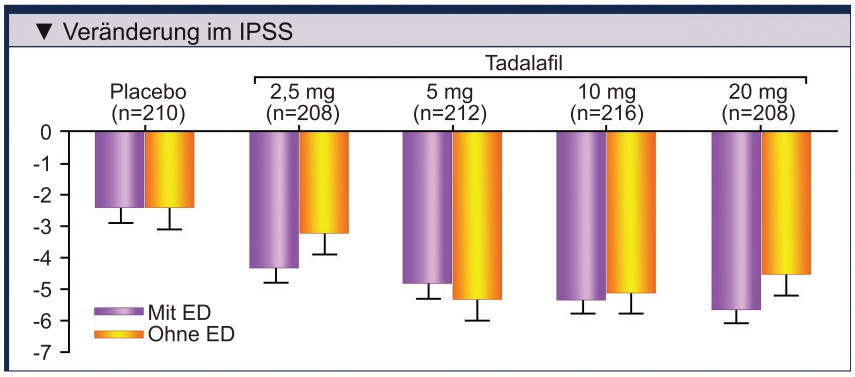

Abb.2: Veränderung des IPSS bei Männern mit BPH-bedingten LUTS mit oder ohne ED unter der Behandlung mit unterschielichen Tadalafil-Dosierungen sowie Placebo [8].

Höhe bedingte pulmonale Hypertonie ein ernshaftes gesundheitliches Problem. In einer Reihe von Untersuchungen wurden PDE5-Inhibitoren bei der Höhe-bedingten pulmonalen Hypertonie getestet. In einer Metaanalyse wurden Daten von 10 randomisierten, kontrollierten Studien aufgearbeitet. Hiebei zeigte sich, dass PDE5-Inhibitoren eine Senkung der Höhe-assoziierten pulmonaten Hypertonie bewirken können, ohne den systemischen Blutdruck und den Puls signifikant zu beeinträchtigen [12].

Antifibrotische Therapieoption bei Induratio penis plastica?

Induratio penis plastica (IPP) ist eine lokalisierte fibrotische Erkrankung der Tunica albuginea und steht im Zusammenhang mit Risikofaktoren für eine Fibrose der Corpora cavernosa. Ihre pharmakologischen Behandlungsmethoden erweisen sich als weitgehend erfolglos. Anhand menschlichen Probenmaterials und Tiermodellen wurde eine Überexpression verschiedener profibrotischer Faktoren (TGFβ1, PAI1, reaktive Sauerstoffverbindungen, etc.) identifiziert, deren Induzierung vermutlich auf Traumata in der Tunica albuginea zurückzuführen ist. Es resultiert eine Anhäufung von Myofibroblasten und exzessive Kollagenablagerung. In dieser Situation wird ein endogener antifibrotischer Mechanismus aktiviert, der zur Überexpression der induzierbaren NO-Synthetase führt, so dass sich erhöhte Spiegel an NO und cGMP einstellen. Dieser Prozess ließ sich in einem Rattenmodell durch kontinuierliche Gabe eines PDE5-Inhibitors verstärken und so der Entwicklung eines fibrotischen Plaques in der Tunica albuginea entgegenwirken [13].

Verstärkte Angiogenese durch Vardenafil im Tierversuch

Labormäuse mit einer durch Resektion der rechten Arteria femoralis herbeigeführten Ischämie der hinteren Gliedmaße, wurden täglich mit 10 mg/kg Vardenafil behandelt. Hierbei wurde eine durch den PDE5-Inhibitor verstärkte Ischämie-induzierte Angiogenese festgestellt. Zugleich kam es zur Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen durch einen Proteinkinase G-abhängigen Hypoxie-induzierten Faktor-1 (HIF-1)/vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)- Reaktionsweg. Die Autoren schließen daraus auf therapeutisches Potenzial der PDE5-Inhibition in der Behandlung ischämischer kardiovaskulärer Krankheiten [14]. *rm* ◄

Literatur:

[1] Giovannoni MP, Vergelli C, Graziano A, Piaz VD, 2010. PDE5 inhibitors and their applications. Curr Medicin Chem :17:2564-2587.

[2] Shabsigh R, Donatucci C, Costabile R, et al. 2010. Reliability of efficacy in men with erectile dysfunction treated with tadalafil once daily after initial success.Int J Impot Res 22:1-8.

[3] Maio G, Saraeb S, Marchiori A, 2010. Physical activity and PDE-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled trial. J Sex Med 7: 2201-2208.

[4] Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O, 2010. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lefelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. BJU Int doi:10.111/j.1464-410X.2010.09646.x.

[5] Gökçe A, Demirtas A, Halis F, Ekmekcioglu O, 2010. In vitro measurement of ejaculatory latency time (ELT) and the effects of vardenafil on ELT on lifetime premature ejaculators: placebo-controlled, double-blind cross-over laboratory setting. Int Urol Nephrol doi:10.1007/s11255-010-9710-2

[6] Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, et al. 2010. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. BJU Int 106:1181-1185.

[7] Andric SA, Janjic MM, Stojkov NJ, Kostic TS, 2010. Sildenafil treatment in vivi stimulates Leydig cell steroidogenesis via the cAMP/cGMP signaling pathway. Am J Physiol Endocrinol Metab 299:E544-E550.

[8] Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, et al. 2010. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. Urology 75:1452-1459.

[9] Zhao C, Kim SH, Lee SW, et al. 2010. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU Int Nov 5 [Epub ahead of print].

[10] Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, et al. 2010. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. Br J Pharmacol 160:1135-1143.

[11] Reyerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD, 2010. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a sytematic review and meta-analysis. Respir Res 11:12.

[12] Jin B, Luo XP, Ni HC, Shi HM, 2010. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for high-altitude pulmonary hypertension: a meta-analysis. Clin Drug Investig 30:259-265.

[13] Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J, 2010. Treatment of Peyronie´s disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. Nat Rev Urol 7:215-221.

[14] Sahara M, Sata M, Morita T, et al. 2010. A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:1315-1324.