Tadalafil (Cialis®) in der Therapie der erektilen Dysfunktion

Tim Schneider, Herbert Sperling, Herbert Rübben

Tadalafil (Cialis®) in the Therapy of Erectile Dysfunction

Abstract

Tadalafil and vardenafil are new PDE-5-inhibitors for the treatment of male erectile dysfunction. Due to the fact, that sildenafil is available in the USA since 1998, clinical data exeed that of the other drugs, but data referring to tadalafil increase everyday. Inhibition of PDE-5 leads to an increased amount of the intracellular transmitter cGMP, resulting in a relaxation of smooth cavernous muscle in combination with parallel sexual stimulation by NO-release from the cavernous nerves. Tadalafil is available in 10 and 20mg dosage. As starting dosage 10mg are recommended, especially in case of renal or hepatic insufficiency or in patients older than 65 years. Meals, rich in fat and alcohol do not reduce the effect of tadalafil and therefore a 2 hour fasting period is not necessary.

A success rate of 50-80%, referring to all forms of erectile dysfunction can be expected, with better results in patients with moderate ED than in patients with severe organic ED. Patients, following radical prostatectomy, can also be treated sufficiently with tadalafil. Side effects resemble those of the other PDE-5-inhibitors with PDE-6 being less and PDE-11 being more affected. Absolute contraindications are parallel intake of nitrates or NO-donators, which may lead to a severe, life-threatening drop in blood pressure. In the end, tadalafil offers the patient a broad range of flexibility and spontanity referring to his sexuality due to its effectiveness up to 36 hours.

Keywords: Erectile dysfunction, Tadalafil, PDE-5-inhibitors

Zusammenfassung

Zur Therapie der erektilen Dysfunktion des Mannes stehen neben Sildenafil die PDE-5-Inhibitoren Vardenafil und Tadalafil zur Verfügung. Die Datenlage zu Tadalafil ist im Vergleich zu Sildenafil noch begrenzt, vergrößert sich aber zunehmend. Durch die Hemmung der PDE-5, die cGMP abbaut, kommt es zu einer erhöhten Konzentration dieses intrazellulären Transmitters. Dies führt zu einer Relaxation der kavernösen glatten Muskelzellen bei paralleler sexueller Stimulation über die Freisetzung von Stickoxid aus den Nervenendigungen der N. cavernosi. Verfügbare Dosierungen von Tadalafil sind 10 und 20mg. Als Anfangsdosis empfehlen sich 10mg, insbesondere im Falle einer renalen oder hepatischen Schädigung oder aber einem Alter >65 Jahre. Fettreiche Mahlzeiten und Alkoholgenuss vermindern die Wirkung nicht, so dass keine Nüchternepisode vor der Einnahme notwendig ist.

Die Erfolgsrate von Tadalafil beträgt 50-80% bei allen Formen der erektilen Dysfunktion und gleicht der von Sildenafil, wobei Patienten mit milder ED stärker profitieren, als solche mit schwerer organischer erektiler Funktionsstörung. Auch bei Patienten mit postoperativer ED (z.B. nach radikaler Prostatektomie) lassen sich gute Therapieerfolge erzielen. Das Nebenwirkungsspektrum gleicht dem der anderen PDE-5-Inhibitoren, wobei die PDE-6 weniger und die PDE-11 stärker beeinträchtigt werden. Als absolute Kontraindikation gilt die parallele Einnahme von nitrathaltigen Medikamenten oder NO-Donatoren, da diese in Kombination mit Tadalafil zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall führen können. Durch sein breites Wirkfenster von bis zu 36 Stunden bietet Tadalafil für den Patienten und seine Partnerin ein großes Maß an Flexibilität und Spontaneität in der Ausübung ihrer Sexualität.

Schlüsselwörter: Erektile Dysfunktion, Tadalafil, PDE-5-Inhibitoren

Einleitung

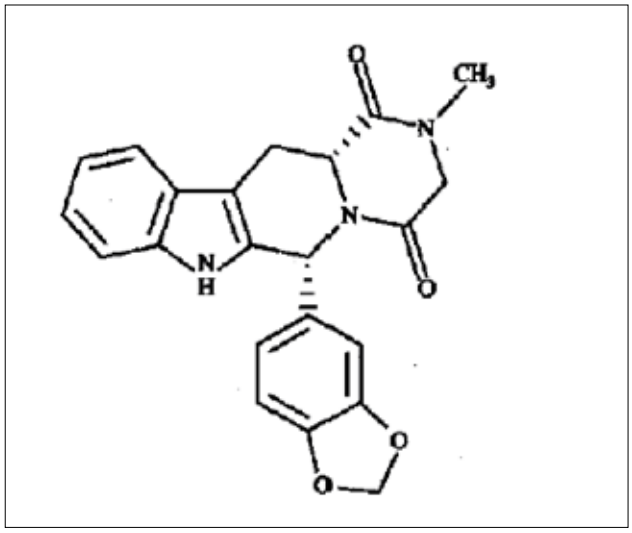
Neben den oral applizierbaren, zentralen Pharmaka der erektilen Funktion Apomorphin und Yohimbin, die im Rahmen dieser Serie bereits vorgestellt wurden,

stehen für die Therapie der erektilen Dysfunktion des Mannes die Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) Sildenafil und seit 2003 auch Vardenafil und Tadalafil zur Verfügung. Nachdem Sildenafil bereits vorgestellt wurde, soll im Rahmen dieses Artikel die Substanz Tadalafil in der Therapie der ED gesondert dargestellt werden. Im Gegensatz zu Vardenafil und Sildenafil besitzt Tadalafil ein anderes pharmakokinetisches Profil, welches in einer erektionsfördernden Wirkung bis zu 36 Stunden resultiert. Eine Einmaldosierung von Tadalafil eröffnet daher dem Patienten ein größeres Zeitintervall zur Ausübung der sexuellen Aktivität. Die Datenlage zu Tadalafil ist im Vergleich zu Sildenafil noch begrenzt, vergrößert sich aber zunehmend und erlaubt ebenfalls einen umfassenden Überblick über Indikationsstellung, Erfolgsraten, Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Pharmakologie

Phosphodiesteraseinhibitoren verhindern den intrazellulären Abbau von Phosphodiestern, wie dem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) oder dem zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese beiden zyklischen Nukleotide sind sogenannte „second messenger“ und damit wesentlich an der intrazellulären Informationsübertragung von Hormonen und Neurotransmittern beteiligt. Durch Hemmung ihres Abbaus wird die intrazelluläre Wirksamkeit verstärkt. Es existieren mindestens 11 Phosphodiesteraseuntergruppen, die sich molekulargenetisch, biochemisch und aufgrund ihrer Gewebelokalisation unterscheiden. Tadalafil ist ein selektiver PDE-5-Inhibitor und über

Abb. 1: Strukturformel von Tadalafil



10.000fach stärker auf PDE-5 wirksam als auf PDE-1, -2, -3, -7 und -10. Die Inhibition von PDE-6 (verantwortlich für die Phototransduktion in der Retina) ist bei Tadalafil zu vernachlässigen, so dass Farbsehen als Nebenwirkung nicht auftritt. Tadalafil ist aber auch ein potenter Inhibitor der PDE-11, die sowohl in der Skelettmuskulatur als auch in hoher Konzentration im Hodengewebe vorkommt. Veränderungen der Ejakulatparameter oder aber der Testosteron bzw. Gonadotropin-Konzentrationen waren aber nach Einnahme von 20mg über 6 Monate nicht nachzuweisen (Hellstrom et al. 2002). Die Strukturformel unterscheidet sich von Sildenafil (s. Abb. 1). Die PDE-5 findet sich im menschlichen Körper hauptsächlich in vaskulären, glatten Muskelzellen (auch den Koronararterien), im kavernösen Schwellkörpergewebe, der Trachea, den Nieren und in Thrombozyten. Durch die Hemmung dieses Enzyms, welches cGMP abbaut, kommt es zu einer erhöhten Konzentration des intrazellulären Transmitters, was schlussendlich zu einer Relaxation der kavernösen glatten Muskelzellen führt. Notwendig ist eine parallele sexuelle Stimulation um das Stickoxid (NO) aus den terminalen Nervenendigungen freizusetzen.

Tadalafil wird schnell resorbiert und erreicht maximale Plasmaspiegel innerhalb von ca. 120 Minuten bei einer mittleren Halbwertzeit von 17,5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt, es besteht kein Einfluß auf die Absorptionsrate durch parallele Nahrungsaufnahme. Auch fettreiche Speisen führen nicht zu einer verminderten Absorptionsrate Bei einer Plasmaeiweissbindung von 94% können andere Pharmaka mit hoher Plasmaeiweissbindung zu Arzneimittelinteraktionen durch gegenseitige Verdrängung führen. Der Abbau von Tadalafil erfolgt hauptsächlich hepatisch und die Metabolisierung erfolgt primär durch den Cytochrom-P450-Komplex bzw. dessen Unterform 3A4. Der dabei entstehende Metabolit Methylkatecholglukoronid ist 13.000 fach weniger wirksam auf PDE-5 und damit nicht klinisch wirksam. Die inaktiven Metaboliten werden zu 61% über den Stuhl und zu 36% über den Urin ausgeschieden. Gesteigerte Plasmaspiegel können sich in Kombination von Tadalafil mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln, die den Cytochrom-P450-Komplex hemmen ergeben. Bei einem Alter > 65 Jahren können erhöhte Plasmaspiegel durch eine verminderte Clearance auftreten. Tadalafil kann auch bei einer eingeschränkten Nieren- (Clearance auf bis zu 31ml/min reduziert) oder Leberfunktion (Child-Pugh Klassifikation A und B) in der 10mg Dosierung eingenommen werden, über die 20mg Dosierung liegen keine Daten vor.

Klinische Erfahrungen

Verfügbare Dosierungen von Tadalafil sind 10 und 20mg, wenngleich in klinischen Studien Dosierungen bis zu 100mg getestet wurden. Als Anfangsdosis empfehlen sich 10mg, im Falle einer renalen oder hepatischen Schädigung oder aber bei einem Alter >65 Jahre sollte aufgrund der o.g. Problematik immer zunächst die 10mg Dosierung gewählt werden. Gleiches gilt für HIV-Patienten unter Einnahme von Proteaseinhibitoren. Fettreiche Mahlzeiten und Alkoholgenuss haben keinen Einfluß auf die Absorptionsrate und Wirksamkeit von Tadalafil, so dass eine Nüchternepisode von 2 Stunden, wie bei Sildenafil vor Einnahme angeraten, nicht notwendig ist .

Tadalfil führt bei bis zu 88% der Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Grade und Ursachen zu einer verbesserten Erektionsfähigkeit mit bis zu 75% suffizient durchzuführendem vaginalen Geschlechtsverkehr (Porst 2000, Padma-Nathan et al. 2001, Brock et al. 2001). Aktuelle Daten von Shulman et al. zeigen eine Erfolgsrate von 79% bzgl. der vaginalen Penetration und 67% bzgl. des suffizienten vaginalen Geschlechtsverkehrs bei erstmaliger Einnahme von 20mg Tadalfil bei 308 Patienten. Nach mehrfacher Einnahme über 12 Wochen konnte die Erfolgsrate der vaginalen Penetration bis auf 91% und des suffizienten vaginalen Geschlechtsverkehrs bis auf 88% gesteigert werden (Shulman et al. 2003). Daten von über 1400 Patienten zeigten eine Erfolgsrate der Durchführung des vaginalen Geschlechtsverkehrs von bis zu 67% bei 10mg und bis zu 73% bei 20mg-Dosierung über alle Schweregrade der ED (Porst et al. 2003). Die Wirkung von Tadalafil beginnt häufig schon nach 30 Minuten und hält bis zu 36 Stunden an. Insgesamt ist die Effektivität bei Patienten mit milder ED größer als bei schwerer organischer ED (Hatzichristou et al. 2003).

Wirksamkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus und Rückenmarksverletzung

Die sekundäre ED ist eine häufige Begleiterkrankung des Diabetes mellitus mit einer Prävalenz von 38% bei Diabetikern im Alter zwischen 20 und 70 Jahren. Tadalafil führt bei Diabetikern mit ED in der 20mg-Dosierung in bis zu 64% zu verbesserten Erektionen (Saenz de Tejada et al. 2001, Saenz de Tejada et al. 2002). Die Nebenwirkungsrate beim Einsatz von Tadalafil bei Diabetikern entspricht der anderer Patientengruppen.

Bisher existieren wenig Daten über Patientenkollektive mit isolierter neurologischer bzw. spinaler Ursache der ED. Mondaini et al. beschreiben eine Überlegenheit von Tadalafil gegenüber Sildenafil bei 28 Patienten mit Rückenmarksverletzung bei einer Restitution der erektilen Funktion in 68% der Patienten unter 10mg Dosierung (Mondaini et al. 2003).

Wirksamkeit bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

Grundvoraussetzung für die Wirksamkeit von PDE-5-Inhibitoren ist die Freisetzung von NO aus den terminalen Nervendigungen der N. cavernosi. Da diese Nerven aufgrund der direkten Nähe der N. erigentes zur Prostata häufig bei der radikalen Prostatektomie geschädigt werden, ist ein Erfolg nur bei Patienten mit nervschonender Operationstechnik zu erwarten. Insbesondere eine postoperative Elongation oder Resttumeszenz des Penis lassen einen Therapieerfolg erhoffen. Erste Daten von Montorsi et al. zeigen eine Verbesserung der Erektionsfähigkeit bei 62% und die Möglichkeit des vaginalen Geschlechtverkehrs bei 41% der 303 Patienten bei 20mg Dosierung von Tadalafil im Vergleich zu 23 und 19% unter Placebogabe (Montorsi et al. 2003).

Nebenwirkungen

Typische Nebenwirkungen von Tadalafil sind Kopfschmerzen (16%) und Sodbrennen (13%) (Relaxation des glattmuskulären gastroösophagealen Sphinkters). Rückenschmerzen (7%), Rhinitis (5%), Myalgie (6%) und Rötung des Gesichts („Flushing“) (4%) treten deutlich seltener auf. Insgesamt brechen nur 2% der Patienten die Therapie mit Tadalafil aufgrund von Nebenwirkungen ab (Holmes 2003). Die wichtigsten Nebenwirkungen von Tadalafil ergeben sich wie zuvor dargestellt aus dem Wirkmechanismus als Phosphodiesterasehemmstoff. Insbesondere die vermehrt beobachteten Rückenschmerzen können möglicherweise eine Folge der Inhibition der PDE-11 sein, die vermehrt in der Skelettmuskulatur zu finden ist.

Kardiovaskuläre Sicherheit und Kontraindikationen

Wie auch bei Sildenafil und allen PDE-5-Inhibitoren muss die Therapie mit Tadalafil bei jedem kardiovaskulär-vorerkrankten Patienten überlegt erfolgen,

da vermehrte körperliche Anstrengung bei sexueller Aktivität und vorgeschädigtem Herzen ein Gefährdungspotential birgt. Die Daten der bisherigen Studien mit Tadalafil zeigen keine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten oder kardialen Ereignissen unter Tadalafil-Therapie (Emmick et al. 2002). Die Zeit bis zum Auftreten von Ischämiezeichen unter Belastung wird durch die Einnahme von 10mg Tadalafil bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht verkürzt (Patterson et al. 2002). Daten von über 4000 Probanden aus über 60 Studien zeigen keine erhöhte Inzidenz von Apoplex oder Herzinfarkt im Vergleich zu Placebo (Kloner et al. 2003a). Auch bei Patienten mit medikamentös behandeltem arteriellem Hypertonus zeigt sich keine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter Tadalafil-Einnahme (Kloner et al. 2003b).

Als absolute Kontraindikation gilt wie bei allen PDE-5-Inhibitoren die Einnahme von nitrathaltigen Medikamenten oder NO-Donatoren wie Molsidormin, da diese in Kombination mit Tadalafil zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall führen können. Da Nitrate und andere NO-Donatoren den zellulären cGMP-Gehalt erhöhen und Tadalafil dessen Abbau hemmt, kann es bei deren Kombination zu einem mehr als additiven Blutdruckabfall kommen.

Tadalafil im Vergleich zu anderen PDE-5-Inhibitoren

Seit Einführung der neuen PDE-5-Inhibitoren wurden multiple Studien in Bezug auf deren Effektivität im Vergleich zu Sildenafil durchgeführt. Bei annähernd gleicher klinischer Wirksamkeit unterscheiden sich aber die Präferenzen der Patienten in Bezug auf die einzelnen Substanzen. Porst et al. ermöglichten 150 Patienten mit ED die konsekutive Einnahme aller 3 Substanzen, wobei sich die Mehrheit (45%) für die Fortführung der Therapie mit Tadalafil aufgrund der längeren Wirksamkeit entschied (Porst et al. 2003c). 13% entschieden sich für Sildenafil und 30% für Vardenafil.

Auch in einer großen randomisierten, doppel-blinden Multicenter-Studie mit 215 Patienten zogen 66% Tadalafil gegenüber Sildenafil vor (Govier et al 2003). Sommer et al. konnten in einer placebo-kontrollierten Cross-over-Studie allerdings zeigen, dass bei maximaler Dosierung aller drei Substanzen nur 39% Tadalafil bevorzugten, hingegen Vardenafil von 43% der Patienten und Sildenafil von 17% der Patienten bevorzugt wurde (Sommer et al. 2003).

Schlussfolgerung

Mit den PDE-5-Inhibitoren steht heute eine oral applizierbare, wirkungsvolle therapeutische Option aller Formen der ED zur Verfügung, die die Therapie der ED revolutioniert hat. Tadalafil ist gut verträglich und die Sicherheit wurde in multiplen klinischen Studien nachgewiesen. Die Kenntnis absoluter Kontraindikationen wie die parallele Gabe von Nitraten und anderen Stickstoff-Donatoren mit Lebensgefahr für den Patienten ist unabdingbar. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Tadalafil ein hochwirksames Medikament mit hoher Akzeptanz durch die Patienten ist, welches ein gutes Sicherheitsprofil bei strenger Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen aufweist. Durch sein breites Wirkfenster von bis zu 36 Stunden bietet es für den Patienten und seine Partnerin ein großes Maß an Flexibilität und Spontaneität in der Ausübung ihrer Sexualität.

Literatur

Brock, G.B.; McMahon, C.G.; Chen, K.K.; Costigan, T.; Shen, W.; Watkins, V.; Anglin, G.; Withaker, S. (2002): Efficacy and safety of tadalfil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analysis. J Urol 168: 1332-1336.

Emmick, J.; Stuewe, S.; Mitchell, M. (2002): Overview of the cardiovascular effects of tadalfil. Eur Heart J 4: 32-47.

Govier, F.; Potempa, A.J.; Kaufmann, J.; Denne, J.; Kovalenko, P.; Ahuja, S. (2003): A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patient preferrence for tadalafil 20mg or sildenafil citrate 50mg during initiation of treatment foe erectile dysfunction. Clin Ther 25: 2709-2703.

Hatzichristou, D.; Ahuja, S.; Denne, J.; Eid, J.-D.; Withaker, S. (2003): Tadalafil is effektive for 36 hours in men with erectile dysfunction – results from an 11 study integrated analysis. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 49 (abstract MP-10-6).

Hellstrom, W.J.; Overstreet, J.; Yu, A.; Shen, W.; Beasley, C.; Watkins, V. (2002): Tadalafil has no effect on semen characteristics. Int J Impot Res 14: 29-30.

Holmes, S. (2003): Tadalafil: A new treatment for erectile dysfunction. BJU Int 91: 466-468.

Kloner, R.A.; Mitchell, M.; Emick, J. (2003a): Cardiovascular effects of tadalafil. Am J Cardiol 6. 92 (9A): 37M-46.

Kloner, R.A.; Mitchell, M.; Emick, J. (2003b): Cardiovascular effects of tadalfil in patients on common antihypertensive therapies. Am J Cardiol 6, 92 (9A): 47M-57M.

Mondaini, N.; Del Popolo, G.; Lombardi, G.; Natali, A.; Rizzo, M. (2003): Time/duration effectiveness od sildenafil

versus tadalafil in the treatment of ercectile dysfunction in male spinal cord injured patients. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 27 (abstract MP-5-10)

Montorsi, .F; Ahuja, S.; Brock, G.; Broderick, A.; Hoover, A.; McCullough, A.; Murphy, A.; Novak, D.; Padma-Nathan, H.; Varanese, L.; Withaker, S. (2003): Tadalafil in the treatment of ED following bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 4 (abstract PS-2-3).

Padam-Nathan, H.; McMurray, J.G.; Pullmann, WE.; Withaker, J.S.; Saoud, J.B.; Ferguson, K.M.; Rosen, R.C. (2001): On demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2001, 13: 2-9.

Patterson, D.; McDonald, T.M.; Effron, M.B.; Emmick, J.T.; Mitchell, M.; Bedding, A.; Kloner, R.A. (2002): Tadalafil does not affect time to ischemia during stress testing in patients with coronary artery disease. Int J Impot Res 14 (suppl. 3): 102 (abstract CP5.48).

Porst, H. (2000): Daily IC351 treatment of ED. Int J Impot Res 12 (Suppl.3): 76 (abstract B13).

Porst, H.; Ahuja, S.; Carson, C.; Kaufmann, J.; Wang, C. (2003a): Tadalafil is effective in treating mild to severe erectile dysfunction. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 49 (abstract MP-10-7).

Porst, H.; Arnds, S., Kleingarn M. (2003b): A comparative trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil – Preliminary results in 150 patients. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 5 (abstract PS-2-8).

Porst H. Arnds, S., Kleingarn M. (2003c): What patients prefer and why – Sildenafil vs.Tadalafil in a real life at home setting. Int J Imp Res 15 (Suppl 6): S21.

Saentz, de Tejada I.S.; Anglin, G.; Knight, J.R.; Emmick, J.T. (2002): Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. Diabetes Care 25: 2159-2164.

Saenz, de Tejada et al. (2001): The effect of on-demand IC351 treatment for erectile dysfunction in men with diabetes. Eur Urol 39 (Suppl 5): 16, abstract 56.

Shulman, C.; Schmitt, H.; Shen, W. (2003): Tadalafil allows early and continued intercourse success in men with erectile dysfunction. J Impot Res 15 (Suppl. 6): 26 (abstract MP-5-6).

Sommer, F.; Mathers, M.; Klotz, T.; van Ahlen, H.; Bondarenko, B.; Özgür, E.; Caspers, H.P.; Engelmann, U. and the German Men`s Health Study Group (2003): Which PDE-u-inhibitor do patients prefer? A comparative randomized multicenter study of sildenafil; tadalafil and vardenafil. Originaldaten beim Verfasser.

Adresse der Autoren

Dr. med. Tim Schneider, Dr. med. Herbert Sperling, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert Rübben, Urologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, mail: tim.schneider@uni-essen.de