

Sildenafil – Ein Wirkstoff mit Geschichte



Dr. Christoph Baumgärtel (Foto), Dr. Tanja Zahlner

Kaum ein neuer Wirkstoff hat in den letzten zwei Jahrzehnten für größeres Aufsehen gesorgt als Sildenafil. Als mit Sildenafil (Viagra) im Spätsommer 1998 eine im wahrsten Sinne des Wortes potente orale Behandlungsalternative der erektilen Dysfunktion zur Verfügung stand, berichteten selbst Boulevardmedien auf ihren Titelseiten darüber und die „kleine blaue Pille“ war bald allseits bekannt. Zeit, die Entwicklungen rund um den Wirkstoff in den letzten 13 Jahren Revue passieren zu lassen und aktuelle Geschehnisse aufzugreifen.

Bei der anfänglichen Entwicklung des Wirkstoffes Sildenafil hatte wohl noch niemand auch nur geahnt, in welche therapeutische Richtung die Reise mit diesem Wirkstoff gehen würde. Ursprünglich wurde die Substanz nämlich zur möglichen Behandlung von Bluthochdruck und Angina pectoris getestet. Bald war jedoch klar, dass kaum eine Wirkung auf Angina pectoris gegeben war, allerdings beobachtete man eine vermehrte und unerwartete Zunahme von Erektionen bei den Testteilnehmern. Diese „Nebenwirkung“ bot somit eine interessante Option für ein Indikationsgebiet, das bislang nur begrenzte Therapieoptionen aufzuweisen hatte. Denn bisher standen nur intrakavernös per injectionem zu verabreichende Alprostadil- und Papaverinpräparate zur Verfügung. Eine einzige orale Alternative, nämlich Yohimbin, war wiederum ausschließlich für psychogene erektilen Dysfunktion (ED) zugelassen, somit bei organisch bedingter ED wirkungslos.

Das Pharmaunternehmen Pfizer ließ sich daher den Wirkstoff umgehend pa-

tentieren und erhielt nach Durchführung mehrerer erfolgreicher klinischer Studien Anfang September 1998 die Zulassung in der gesamten EU. Seitdem hat Sildenafil einerseits die Behandlung der ED revolutioniert, aber andererseits auch einen gewaltigen Markt für eine häufig missbräuchlich und als Lifestyle-Medikament verwendete Substanz eröffnet.

Im Sinne der Zulassung – offiziell zugelassen ist Viagra in der Indikation „Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion“ – gibt es mit Sildenafil seitdem jedenfalls eine wertvolle Alternative bzw. Ergänzung zu der bislang vorhandenen Therapie einer durchaus weitverbreiteten Erkrankung. Die Prävalenz der erektilen Dysfunktion differiert je nach Land, Kultur und Ethnie. In den USA betrifft sie ca. 5% der 40-Jährigen und steigt bis zu 15-25% in der Altersgruppe ab 65 Jahren an. In Deutschland zeigte sich eine Prävalenz von 2% im Alter von 30 bis 39 Jahren, 10% von 40 bis 49 Jahren, 16% von 50 bis 59 Jahren, 34% von 60 bis 69 Jahren und bereits über 50% ab 70 Jahren. Neben einer Zunahme mit dem Alter gehen auch Co-Faktoren wie Diabetes, Herzerkrankung und Bluthochdruck mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer ED einher [1, 2].

Von der National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Impotence wurde die erektilen Dysfunktion 1992 als „Unfähigkeit eine ausreichende Erektion zu erlangen oder so lange aufrecht zu erhalten, um befriedigenden Geschlechtsverkehr zu haben“ beschrieben. Diese Beschreibung findet sich auch heute noch im Abschnitt Indikationen (4.1. „Anwendungsgebiete“)

der Fachinformation. Ebenso wurde auf der Konferenz beschlossen, hinkünftig nur mehr die Bezeichnung „Erektile Dysfunktion“ anstelle des Begriffes „Impotenz“ zu verwenden, wodurch sich auch gleich der Name der Konferenz zukünftig dadurch mitgeändert hat [3].

Pharmakologisch betrachtet war Sildenafil der erste Vertreter der sog. PDE-5-Inhibitoren. Diese hemmen das für den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortliche Enzym PDE-5 (Phosphodiesterase 5). Bei sexueller Stimulation kommt es in erster Linie zu einer lokalen Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung, die ihrerseits vermehrt zyklisches Guanosinmonophosphat hervorbringt. Dieses cGMP entspannt die glatte Muskulatur der Arterienwände im Corpus cavernosum des Penis und führt dadurch zu einem vermehrten Bluteinstrom und einer physiologischen Erektion. Als Gegenspieler dieser Reaktion agiert die Phosphodiesterase 5, die cGMP normalerweise wieder abbaut. Eine Hemmung des abbauenden Enzyms unterstützt und verlängert somit den Bluteinstrom und verstärkt dadurch die Erektion.

Da diese Kaskade jedoch erst durch die NO-Freisetzung ausgelöst wird, erklärt sich daraus auch, dass Sildenafil ausschließlich bei sexueller Stimulation eine Erektion auszulösen vermag. Es ist somit keineswegs, wie mitunter fälschlicherweise postuliert wird, ein Aphrodisiakum, das auch unabhängig von einem sexuellen Reiz wirken kann. Die Bedeutung von Stickstoffmonoxid als Botenstoff wurde dabei übrigens nicht nur im Zusammenhang mit den erektionsauslö-

senden Eigenschaften, sondern auch mit dessen Wirkungen am gesamten Herzkreislaufsystem durch die Verleihung des Medizin-Nobelpreises 1998 an Louis J. Ignarro, einem US-Wissenschaftler, der erstmals die Bedeutung von NO als Vasodilatator erkannte, hervorhob. Die proerektile Wirkung der PDE-5-Inhibitoren ist dennoch sowohl bei psychogener als auch somatisch bedingter erektiler Dysfunktion gegeben. So ließ sich in mehreren Studien eine Wirkung nicht nur bei Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus oder Prostataektomie, sondern auch bei Rückenmarksverletzungen oder psychischen Störungen wie Depressionen nachweisen.

Aufgrund seines pharmakologischen Wirkmechanismus kann Sildenafil jedoch auch eine Blutdrucksenkung verursachen. Dies ist als Nebenwirkung vor allem im Licht der vorgeschriebenen Kontraindikationen von Bedeutung: So ist die gleichzeitige Gabe von Sildenafil mit blutdrucksenkenden Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z.B. Amylnitrit) oder mit Nitraten kontraindiziert, ebenso wie bei Patienten mit schweren Herzkreislauf-Erkrankungen (z.B. instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), kürzlich erlittenem Schlaganfall, Herzinfarkt oder bestehender Hypertonie (RR < 90/50 mmHg).

Das Wirkprinzip der Gefäßdilatation und der Senkung des Blutdruckes nutzt man allerdings auch bei dem wirkstoffgleichen, aber unter einem anderen Namen vermarkteten Arzneimittel Revatio. Dieses wurde ebenfalls von Pfizer entwickelt und erhielt sieben Jahre nach Viagra im Jahre 2005 die Zulassung zur Behandlung der pulmonalen, arteriellen Hypertonie (PAH). Dort erhöht Sildenafil cGMP innerhalb der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und führt so zu deren Entspannung. Da PDE-5 insbesondere auch in der Lunge zu finden ist, kann Sildenafil bei Patienten mit PAH zu einer relativ spezifischen Vasodilatation im pulmonalen Gefäßsystem führen. Die Wirkung wurde in den Zulassungsstudien anhand einer Senkung des mittleren Pulmonalarteriendruckes sowie einer Verlängerung der zurückgelegten Gehstrecke von PAH-Patienten gegenüber Placebo gezeigt.

Eine weitere mögliche, auf diesem Wirkprinzip beruhende vorbeugende bzw. therapeutische Wirkung von einem im Zuge einer akuten Höhenkrankheit

durch Lungengefäßengstellung verursachtem Lungenödem wurde in kleineren Studien zwar beschrieben [4], ist jedoch derzeit nicht als Indikation zugelassen.

Doch nicht in allen Indikationen war Sildenafil ein Erfolg beschieden. Nachdem lange Zeit vermutet worden war, dass sich die Substanz eventuell auch bei sexuellen Funktionsstörungen der Frau als wirksam erweisen könnte und auch bereits einige Studien Hinweise auf eine gewisse Wirksamkeit gaben [5], beschloss Pfizer 2004 dennoch von der Entwicklung Abstand zu nehmen und erklärte, dass die Ergebnisse ihrer Studien nicht schlüssig genug waren und die Erforschung der weiblichen sexuellen Funktionsstörung (Female Sexual Disorder, FSD) weit komplexer ist als die Erforschung der männlichen Erektionsstörung [6]. Ein Jahr zuvor war allerdings Kritik laut geworden, die den Pharmaunternehmen vorwarf, gezielt neue Krankheitsbilder wie die FSD zu erschaffen, um neue Einkommensquellen zu erschließen [7]. Wie auch immer, mit der Einstellung der Entwicklung von Sildenafil für die Therapie der FSD ist jedoch zweifellos ein möglicher lukrativer Markt weggefallen.

Aber auch mögliche Alternativprodukte für die Anwendung bei der Frau, wie Flibanserin, ein Wirkstoff der von der Firma Boehringer Ingelheim entwickelt worden war, konnten sich nicht durchsetzen. Der 5-HT_{1A} Rezeptoragonist und gleichzeitiger 5-HT_{2A} Rezeptorantagonist war ursprünglich als Antidepressivum erdacht worden und hätte in einer Untergattung der FSD, der als HSDD (Hypoactive Sexual Desire Disorder) bezeichneten Störung zugelassen werden sollen. Allerdings lehnte ein Expertengremium der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA den Antrag Mitte 2010 ab, worauf das Pharmaunternehmen Ende des Jahres bekannt gab, die Entwicklung von Flibanserin einzustellen. Lediglich ein Testosteronpflaster (Intrinsa) konnte sich bislang in einer Nische behaupten. So wurde es Mitte 2006 in Europa zur Behandlung der HSDD, allerdings nur bei Frauen nach beidseitiger Oophorektomie und Hysterektomie, die eine begleitende Östrogen-Therapie erhalten, zugelassen. Die Wunderpille für die Frau lässt also weiter auf sich warten.

Hingegen wurden in den Jahren nach der ersten Zulassung von Viagra mit zwei weiteren Wirkstoffen für den Mann, die

ebenfalls der Klasse der PDE-5-Hemmer angehören, rasch therapeutische Alternativen geschaffen. So wurde in der EU der Wirkstoff Tadalafil (Cialis) der Firma Eli Lilly 2002 in einem zentralen Verfahren zugelassen. Und kaum ein Jahr später wurde Vardenafil (Levitra) der Firma Bayer, ebenfalls durch ein zentrales Zulassungsverfahren, EU-weit zugelassen. Allen drei PDE-5-Hemmern ist ein relativ rascher Wirkungseintritt im Bereich von 15 bis 30 Minuten gemein, wobei sich die Halbwertszeit von Tadalafil im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen deutlich unterscheidet (17,5 Stunden bei Tadalafil versus 3 bis 5 Stunden bei Sildenafil bzw. Vardenafil). Diese Unterschiede in der Pharmakokinetik könnten auch die möglicherweise länger anhaltende Wirkung von bis zu 36 Stunden bei Tadalafil erklären.

Inzwischen gibt es bereits die ersten generischen Zulassungen für Sildenafil. Auch die AGES PharmMed (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH) hat zusammen mit dem BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) als österreichische Zulassungsbehörde einige europäische generische Zulassungsverfahren für Sildenafil nach Artikel 10 (1) der EU-Richtlinie 2001/83/EG sowie auch einige nationale generische Zulassungsverfahren nach §10(1) des österreichischen Arzneimittelgesetzes (AMG) [8] geleitet. Inzwischen sind bereits knapp zehn generische Sildenafil-Arzneimittel zugelassen oder befinden sich noch in Zulassung. Dennoch wird trotz teilweiser aufrechter Zulassung aktuell noch keines dieser Generika vermarktet, wohl vor allem aufgrund der noch aufrechten Sildenafil-Patente für Viagra.

Interessanterweise gab es vor knapp einem Jahr die Ankündigung, dass es hinkünftig auch eine billigere Alternative zu Levitra geben soll. So brachte das Unternehmen Easypharm unter dem Namen Vivanza ein Arzneimittel mit dem identen Wirkstoff Vardenafil auf den Markt [9]. Allerdings handelt es sich hierbei um kein Generikum, sondern Vivanza wurde seinerzeit als Originaldossier zeitgleich 2003 mit Levitra in der EU zentral zugelassen, ebenfalls von Bayer und nun offenbar weiterlizenziert. Generika im eigentlichen Sinne gibt es somit zurzeit daher weder für Tadalafil noch für Vardenafil. Denn die 10-jährigen Datenschutzfristen – die mit Datum der Erstzulassung des Originators beginnen

– untersagen eine Einreichung (8 Jahre) bzw. Zulassung (10 Jahre) von Generika in dieser Zeitspanne und sind somit noch im Laufen.

Eine weitere Neuerung gab es bei Vardenafil, das seit Herbst 2010 nicht mehr nur als Filmtablette, sondern nun auch als Schmelztablette (Levitra - 10 mg Schmelztabletten) zugelassen ist, die sich ohne zusätzliche Wasseraufnahme in kurzer Zeit auf der Zunge auflöst und danach geschluckt wird. Es wurden zusätzliche klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, da die Formulierung nicht bioäquivalent zur 10 mg Filmtablette war. Es zeigte sich, dass die c_{max} (maximale Plasmakonzentration) im Vergleich zur 10mg Filmtablette zeitlich geringfügig verzögert, die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) durch die lokale Resorption in der Mundhöhle hingegen leicht erhöht gewesen ist. Sicherheit und Wirksamkeit wurden dadurch jedoch nicht negativ beeinflusst.

An sonstigen Neuigkeiten zeichnen sich mögliche neue Moleküle der PDE-5-Hemmer ab. Etwa Udenafil, das bislang erst in Süd-Korea zugelassen ist oder auch Lodenafil, das in Brasilien vermarktet wird. Beide werden in der EU, falls sie auch hier auf den Markt kommen wollen, allerdings erst ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen müssen.

Alle PDE-5-Inhibitoren sind derzeit als rezeptpflichtige Arzneimittel eingestuft und nicht erstattungsfähig. Ein Sonderfall dabei ist Sildenafil, während es in der Indikation ED (als Viagra) als nicht erstattungsfähiges Arzneimittel nicht im Erstattungskodex (EKO) genannt ist, ist es in der Indikation PAH (als Revatio) hingegen im gelben Bereich des EKO zu finden [10]. 2007 brachte der Zulassungsinhaber bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) einen Antrag auf Rezeptfreistellung für die 50 mg Viagra-Filmtablette ein. Nachdem es nicht nur von Österreich, mit seiner traditionell eher strengen Auslegung der Rezeptpflicht, Bedenken gegen eine Rezeptfreistellung gegeben hat, zog das Unternehmen Ende 2008 den Antrag auf Rezeptfreistellung von sich aus wieder zurück [11]. Somit sind nach wie vor alle PDE-5-Hemmer ausschließlich auf Rezept erhältlich. Ein Umstand, der jedoch manchen Patienten, eventuell auch manchen „Konsumenten“,

dazu verleitet, anstelle des notwendigen Besuches beim Arzt und einer anhand von Gegenanzeigen und Warnhinweisen vorgeschriebenen Verschreibung auf Rezept, lieber sein Glück und seine Gesundheit bei einer illegalen Internetbestellung (§59 (9) des österreichischen Arzneimittelgesetzes, AMG) herauszufordern.

Es bleibt zu bedenken, dass alle derartigen oder ähnlichen Präparate, die im Internet angeboten werden, sowohl was ihre Sicherheit und Wirksamkeit, aber auch ihre Zusammensetzung und Herstellungsqualität betrifft, ungeprüft sind und der Konsument aus diesem Grunde nicht weiß, was er bei einer Bestellung erwirbt. Die fragwürdige Palette reicht dabei von minderwertigen Wirkstoffkopien über illegale, teilweise gefährliche ähnliche Wirkstoffe bis hin zu lebensgefährlichen Giftstoffen, die solchen Produkten beigemischt werden. Wie angebracht die Skepsis gegenüber Internetbestellungen ist, hat eine Untersuchung der AGES PharmMed gezeigt: 95 Prozent aller Internet-Arzneimittelbestellungen waren Fälschungen und in knapp der Hälfte der Produkte fanden sich gesundheitsgefährdende oder toxische Substanzen. Insbesondere Potenzmittel nehmen zahlenmäßig den ersten Platz unter den aufgefundenen Arzneimittelfälschungen ein. Gesundheitsgefährdende Produkte wie etwa X-He, Perflex-Men oder Satibo, um nur einige zu nennen, wurden in der Vergangenheit bereits in erschreckendem Ausmaß sichergestellt. So gelang dem Kontrolllaboratorium der Zulassungsbehörde alleine vom Wirkstoff Sildenafil bereits der Nachweis von mehr als 40 unterschiedlichen, illegalen Abkömmlingen.

Bereits zu Jahresbeginn 2010 wurde daher von der AGES PharmMed gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit die Sensibilisierungskampagne „Gemeinsam gegen Arzneimittelfälschungen“ ins Leben gerufen [12].

Man darf also gespannt sein, wie sich die Geschichte der PDE-5 Inhibitoren, insbesondere von Sildenafil – aber auch die der illegalen Potenzmittel – in den nächsten Jahren weiterentwickelt. In jedem Fall wird man wirksame und sichere Arzneimittel auch zukünftig ausschließlich auf Basis einer gültigen Zulassung in der Apotheke finden. Der Gang zum verschreibenden Arzt kann jedem Patienten, insbesondere bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Potenzmitteln, im

Interesse der eigenen Gesundheit, nur nachdrücklich empfohlen werden.

LITERATUR

1. Johannes CB et al., Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study, *J Urol.* 2000 Feb;163(2):460-3.
2. Braun M et al., Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey, *Int J Impot Res* 12, 2000, Nr. 6, S. 305-11
3. NIH Consensus Statement, Impotence. 1992 Dec 7-9;10(4):1-31
4. Richalet JP et al., Sildenafil Inhibits Altitude-induced Hypoxemia and Pulmonary Hypertension, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, Vol 171. pp. 275-281
5. Schoen C et al., Sildenafil citrate for female sexual arousal disorder: a future possibility, *Nat Rev Urol.* 2009 Apr;6(4):216-22.
6. Pfizer will not apply for a licence for sildenafil for women, *BMJ* 2004; 328:542
7. Moynihan R, The making of a disease: female sexual dysfunction, *BMJ* 2003; 326:45
8. EU-Richtlinie, dir.2001/83/EC bzw. österreichisches Arzneimittelgesetz (AMG), §10; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_de.pdf bzw. http://www.basg.at/uploads/media/Arzneimittelgesetz_04.pdf
9. Preisbrecher: Potenz-Pille aus Österreich, <http://maddonna.oe24.at/love/Preisbrecher-Potenz-Pille-aus-Oesterreich/1267405>, abgerufen am 24.01.2001
10. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Erstattungskodex 1. Jänner 2010, http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/626635_Druckwerk_EKO_012010_Internet.pdf
11. Press release, EMA, 20.11.2008, London, Doc. Ref. EMEA/619122/2008, Pfizer withdraws application to change marketing authorisation for Viagra 50 mg from prescription-only to non-prescription, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WVC500007137.pdf
12. BASG Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen / AGES PharmMed, Gemeinsam gegen Arzneimittelfälschungen!, <http://www.basg.at/news-center/veranstaltungsarchiv-nachdatum/gemeinsam-gegen-arzneimittelfaeltschungen/>

Dr. Christoph Baumgärtel
 AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management,
 Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung, Experte in der Pharmacokinetic-Expert Group und Safety Working Party der EMEA
 AGES PharmMed
 Schnirchgasse 9, A-1030 Wien
www.basg.at
christoph.baumgaertel@ages.at

Dr. Tanja Zahlner
 AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management,
 Gutachterin Abteilung Medizinisch-Klinische Begutachtung, Gruppe MBG5 Kardiologie, Onkologie
tanja.zahlner@ages.at