

Jahrgang 38

Nummer 4/2016

**Avanafil** (UP. Masche) ..... 13

Ein weiterer Phosphodiesterase-5-Hemmer, der wie z.B. Sildenafil zur Therapie der erektilen Dysfunktion verwendet werden kann. Das neue Medikament wurde bisher nur sehr beschränkt mit Sildenafil (und gar nicht mit anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern) verglichen und ist verhältnismässig teuer.

**Eine Alibiübung?** (E. Gysling) ..... 15

## Synopsis

### Avanafil

UP. Masche

Avanafil (Spedra®) wird zur Therapie der erektilen Dysfunktion empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Avanafil ist wie *Sildenafil* (Viagra® u.a.), *Tadalafil* (Cialis®) und *Vardenafil* (Levitra® u.a.) ein Hemmer des Phosphodiesterase-Typs 5 (PDE-5). Phosphodiesterasen, von denen elf Unterformen bekannt sind und die in vielen Geweben vorkommen, inaktivieren durch Phosphorsäureester-Spaltung zyklische Monophosphate. In der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum verhindert die Hemmung der PDE-5 den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), das bei sexueller Stimulation gebildet wird und über eine Vasodilatation die Erektion fördert. Unter den PDE-5-Hemmern weist Avanafil die deutlichste PDE-5-Selektivität auf.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Avanafil ist innerhalb von 30 bis 45 Minuten der Plasmaspitzenwert erreicht. Die Resorption wird durch eine fettreiche Mahlzeit reduziert. In Tierversuchen war die Bioverfügbarkeit relativ gering (bis zu 30%); genaue Daten beim Menschen fehlen. Avanafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut; in geringerem Mass sind auch CYP2C-Isoenzyme beteiligt.

Die beiden wichtigsten Metaboliten sind M4 und M16; M4 trägt ungefähr 4% zur pharmakologischen Wirkung von Avanafil bei, während M16 inaktiv ist. Die terminale Halbwertszeit von Avanafil bewegt sich zwischen 6 und 17 Stunden. Die endgültige Ausscheidung findet mehrheitlich über den Stuhl statt. Eine leicht- bis mittelgradige Verminderung der Leber- oder Nierenfunktion verändert die Pharmakokinetik nicht wesentlich.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Avanafil wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Männern geprüft, die seit mindestens 6 Monaten an einer erektilen Dysfunktion litten.

In einer einfachblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie TA-01; n=80) verglich man Avanafil (50, 100 oder 200 mg) im Crossover-Verfahren mit *Sildenafil* (50 mg). Die Teilnehmer liessen sich per Video sexuell stimulieren, wonach das Eintreten und die Dauer der Penisversteifung mit Hilfe des sogenannten RigiScan-Gerätes objektiviert wurden. Dabei zeigte sich, dass die Wirkung von Avanafil rascher einsetzt als bei Sildenafil, diejenige von Sildenafil aber länger anhält.<sup>3</sup>

Von den Phase-III-Studien sind vier in vollständiger Form publiziert. In diesen Untersuchungen wurde Avanafil 12 Wochen lang doppelblind mit Placebo verglichen. Jeweils 30 Minuten vor geplantem Geschlechtsverkehr war das Studienmedikament einzunehmen. Zur Beurteilung der Wirkung dienten primär zwei Messinstrumente, einerseits das «International Index of Erectile Function Questionnaire» (IIEF), wo die Erektionsfähigkeit mit Punkten bewertet wird, andererseits das «Sexual Encounter Profile» (SEP), wo anzugeben ist, ob die Erektion für die Penetration und bis zur Beendigung des Geschlechtsakts ausreicht.

In der ersten Studie (n=200) liess sich die IIEF-Punktezahl mit der niedrigeren Avanafil-Dosis (100 mg) von 15,2 auf 23,7 steigern, mit der höheren (200 mg) von 14,1 auf 22,9, mit Placebo dagegen nur von 14,5 auf 18, was als signifikanter Unterschied zu werten war.<sup>4</sup>

In der zweiten Untersuchung (Studie TA-301; n=622) wurde Avanafil in drei Dosen getestet (50, 100 oder 200 mg). Mit der 50-mg-Dosis liess sich die durchschnittliche Quote der erfolgreichen Penetrationen von 45 auf 64% und der Anteil der zu Ende geführten Geschlechtsakte von 13 auf 41% steigern; mit der 100-mg-Dosis betragen diese Prozentsätze 47/74% bzw. 14/57%, mit der 200-mg-Dosis 48/77% bzw. 12/57% und mit Placebo 47/54% bzw. 13/27%. Auch die IIEF-Punktezahl verbesserte sich mit Avanafil (in dosisabhängiger Weise) signifikant besser als mit Placebo.<sup>5</sup>

Für die dritte und vierte Untersuchung wurden Männer rekrutiert, bei denen die erektile Dysfunktion eine spezifische Ursa-