

Induratio penis plastica

Wie Erfolg versprechend sind konservative Therapien?



Induratio penis plastica (IPP) ist eine entzündliche Erkrankung der Tunica albuginea des Penis, die zu einer bindegewebigen Verhärtung (Plaque) führt. Sie geht charakteristischerweise mit einer Peniskrümmung unterschiedlicher Ausprägung und Sexualstörungen einher. In der Behandlung der akuten und frühen chronischen Phase der IPP spielen insbesondere medikamentöse und lokale Therapien eine Rolle, während operative Eingriffe eher auf schwere Deformitäten nach Fehlschlagen konservativer Therapieversuche beschränkt bleiben. Doch bislang gibt es kaum minimal Invasive Behandlungsmethoden, deren Wirksamkeit nach den Kriterien der „evidence based medicine“ nachgewiesen worden sind. Aber auch wenn sich medikamentöse Therapien in verschiedenen Studien statistisch als effektiv erwiesen haben, sind ihre Erfolge im klinischen Alltag vielfach weitaus geringer einzuschätzen [1-3].

Epidemiologische und klinische Aspekte

Die Prävalenz der Induratio penis plastica (IPP) wurde bei einer Umfrage in Köln und Umgebung anhand eines validierten Fragebogens ermittelt [4]. In der untersuchten Population von 4 423 Männern im mittleren Alter von 57,4 Jahren wurden 142 Fälle von IPP registriert. Diese Prävalenz von 3,2 % zeigt, dass es sich keinesfalls – wie es aus älterer Literatur noch zu entnehmen ist – um eine so genannte seltene Krankheit handelt. Ihr Vorkommen ist insbesondere bei Diabetikern und bei Männern mit Urolithiasis erhöht.

Patienten mit IPP sind meist etwa Mitte 40 und älter (Abb. 1). Andererseits gehören auch jüngere Männer zu den Betroffenen, wobei in dieser Altersgruppe an mögliche klinische

Besonderheiten zu denken ist (5-7). In einer Untersuchung mit IPP-Patienten im Alter von knapp über 30 Jahren glaubte mehr als die Hälfte der jungen Männer, sich an ein traumatisierendes Ereignis zu erinnern zu können, das sie als Auslöser der Krankheit ansahen. Bei einem von

vier dieser Männer kam es zu einem plötzlichen (1 bis 3 Tage) Auftreten der Symptome. Von 30 untersuchten Männern hatten alle ein tastbares Knötchen, während dies in typischen Patienten-Kollektiven nur in etwa zwei Drittel der Fälle zutrifft. In jüngeren Jahren führt die Krank-

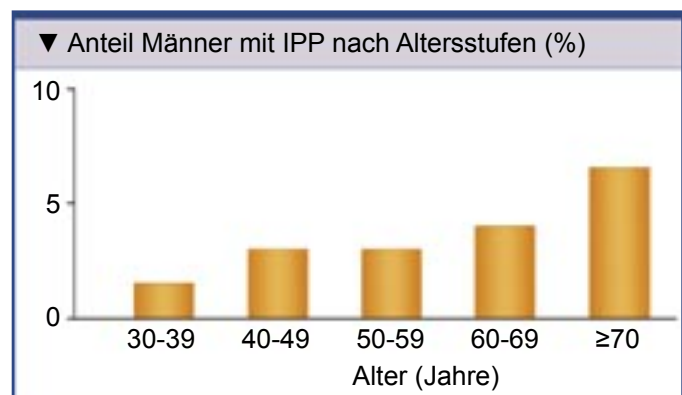


Abb. 1: Altersverteilung von Induratio penis plastica (IPP) unter 4 423 befragten Männern in Köln und Umgebung [4].

heit offenbar zu rascherer und derberer Narbenbildung. Bei 33% der Patienten wies der Penis im erigierten Zustand einen Knick auf.

Nahezu alle jungen Patienten leiden nicht unter erektiler Dysfunktion. Obwohl Erektionen bei jüngeren und älteren Männern etwa gleich häufig schmerzhaft sind, klagen erheblich mehr junge Männer über Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Dies ist wohl mit einem aktiveren Sexualleben, einer größeren Steifheit des Penis und einer heftigeren Entzündungsreaktion bei jüngeren gegenüber älteren Männern zu erklären.

Bei Diabetikern tritt IPP nicht nur vermehrt auf, sondern die Krankheit nimmt vielfach einen deutlich schwereren klinischen Verlauf als bei Nicht-Diabetikern. Kenderici et al. (2007) fanden bei Diabetikern im Mittel einen größeren Grad der penilen Deformation als bei Nicht-Diabetikern (45,2° versus 30,2°). Insbesondere waren unter den Diabetikern Männer mit einem penilen Knick >60° überproportional vertreten. Diabetiker mit IPP wiesen eine geringere systolische Spitzengeschwindigkeit auf. Bei ihnen fand sich auch ein höherer Anteil von Patienten mit arterieller Insuffizienz und gemischter Gefäßerkrankung. Schmerzen bei der Erektion waren bei Nicht-Diabetikern häufiger. Das erklärt sich unter Umständen durch geringere Schmerzwahrnehmung aufgrund einer diabetischen Neuropathie und durch weniger rigide Erektionen [8].

Orale medikamentöse Therapien im Frühstadium der IPP

Medikamentöse Therapien haben ihre Berechtigung in der aktiven Phase der Erkrankung zur Linderung der Beschwerden. Eine Verbesserung der penilen Deviation ist nicht zu erwarten.

Vitamin E ist ein natürliches Antioxidans, das die regelmäßig im Energiestoffwechsel produzierten reakti-

ven Sauerstoffverbindungen reduziert. Obwohl der Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten Studien fehlt, wird Vitamin E häufig verordnet.

Tamoxifen ist ein nicht-steroidaler selektiver Estrogenrezeptor-Modulator. Seine Wirkung bei IPP wird über die in vitro nachgewiesene Freisetzung von Transformierendem Wachstumsfaktor beta aus Fibroblasten erklärt. Dieser Faktor wirkt entzündungshemmend und kann die Fibroblasten-Proliferation reduzieren [9]. Berichte über Erfolge mit Tamoxifen bei IPP ließen sich in einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie nicht bestätigen. Es wurden weder eine signifikante Schmerzreduktion, eine Abnahme der penilen Krümmung noch eine Verringerung der Plaquegröße registriert [10].

Carnitin spielt eine essentielle Rolle im Energiestoffwechsel menschlicher Zellen. Seine Wirksamkeit bei IPP wird auf die Hemmung von Acetyl-Coenzym A zurückgeführt.

In einem Vergleich zwischen Acetyl-L-Carnitin und Tamoxifen, bei dem 48 IPP-Patienten, die drei Monate entweder 1 g Acetyl-L-Carnitin zweimal täglich oder 20 mg Tamoxifen zweimal täglich erhielten, erwies sich Carnitin gegenüber Tamoxifen als deutlich effektiver: Zur Schmerzreduktion kam es bei 92 % bzw. 50 % der Patienten. Die Progression der Krankheit wurde in 92 % bzw. 46 % der Fälle inhibiert [11].

Mit Propionyl-L-Carnitin in Kombination mit Verapamil erreichten Cavallini et al. (2002) signifikante Verbesserungen der Peniskrümmung, der Plaquegröße, der enddiastolischen Geschwindigkeit in der Arteria profunda penis und der Krankheitsprogression. Ferner registrierten sie eine Verbesserung der erektilen Funktion [12].

Kalium-Paraaminobenzoat (Potaba) wird seit mehr als 50 Jahren in

Medikamentöse und lokale Therapien bei IPP

Systemische Therapien

Vitamin E
Tamoxifen
Kalium-para-Aminobenzoat
Colchicin
Acetyl-L-Carnitin
Propionyl-L-Carnitin

Transdermale Therapie

Superoxid-Dismutase
Verapamil-Gel
Iontophorese

Interläsionale Therapien

Verapamil
Interferon- α -2a/2b
Kollagenase
Kortison

Lokale Therapien

Radiotherapie
Schockwellentherapie

der Behandlung der IPP angewandt. Die Substanz soll antifibrotisch wirken, ohne dass allerdings ein genauer Wirkmechanismus bekannt wäre. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie konnten Weidner et al. (2005) zwar eine signifikante Verringerung der Plaquegröße erreichen, doch die vorhandene Deviation besserte sich nicht. Die Progression der Krankheit wurde gestoppt. Der Effekt auf Schmerzen war nicht signifikant [13].

Colchicin – das Alkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) – wurde in einer nicht kontrollierten Studie mit 60 IPP-Patienten in der akuten Krankheitsphase in einer Dosierung von 0,5 mg dreimal täglich getestet. Während der ca. elfmonatigen Nachbeobachtung kam es zwar bei 30 % der Männer zu einer Verringerung, aber bei 21,7 % sogar zu einer Verstärkung der Penisdeviation. Eine Schmerzlinderung erfuhren 95 % der Studienteilnehmer. Von der Therapie mit Colchicin profitie-

ren nach Ansicht der Autoren insbesondere Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, einer Peniskrümmung $<30^\circ$, wenig vaskulären Risikofaktoren und ohne begleitende erektile Dysfunktion [14].

Transdermale Therapie

Superoxid-Dismutase (SOD) – ein medizinisch verwendetes Analgetikum – ist seit ein paar Jahren als rekombinantes humanes SOD in Liposomen eingeschlossen zur topischen Anwendung verfügbar. Die entzündungshemmende Substanz wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 39 IPP-Patienten, denen die Krankheit erhebliche Schmerzen bereitete, geprüft.

In der Verum-Gruppe wurde eine gegenüber Placebo statistisch signifikante Besserung der Schmerzen bereits nach vier Behandlungswochen ermittelt. Bei 47 % der Patienten hatte sich die Plaquegröße und bei 38 % die Plaque-Konsistenz verringert. Auch Besserungen der penilen Krümmung um 5° bis 30° wurden bei 23 % der Männer registriert. Verglichen mit der zu erwartenden spontanen Progressionsrate bis ca. 40 %, war das Fortschreiten der Krankheit bei nur 10 % der Männer in der Studiengruppe als deutlicher Behandlungserfolg zu werten. Die Zufriedenheit der Patienten war hoch, was insbesondere auch auf das

Fehlen Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen zurückzuführen war [15].

Verapamil-Gel erwies sich in einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Prüfung mit 57 Patienten als effektiv. Bei der topischen Anwendung verschwanden die Schmerzen bei der Erektion, die Plaquegröße nahm ab und die Peniskrümmung verringerte sich. Ferner verbesserte sich die Qualität der Erektionen [16].

Iontophorese: Unter Anlegen eines schwachen elektrischen Gleichstroms werden ionisierte Wirkstoffe in hoher Konzentration transdermal in IPP-Läsionen eingebracht (**Abb. 2**). In Gewebeproben der Tunica albuginea wurden nach iontophoretischer Verapamil-Applikation messbare Spiegel der Wirksubstanz nachgewiesen. Neben Verapamil lassen sich mit Hilfe dieses Verfahren unter anderem auch Dexamethason und Lidocain applizieren.

In einer randomisierten Studie behandelten Greenfield et al. (2007) 42 IPP-Patienten entweder mit 10 mg Verapamil in 4 ml Kochsalzlösung oder mit 4 ml reiner Kochsalzlösung via Iontophorese. Die Behandlung wurde über drei Monate zweimal wöchentlich durchgeführt. In der Verapamil-Gruppe profitierten zwar prozentual mehr Patienten als in der Kontrollgruppe von einer Verringerung der Peniskrümmung, doch der Unterschied war nicht signifikant. Die Autoren halten die iontophoretische Applikation für eine Behandlungsoption, von der insbesondere Patienten profitieren, die hauptsächlich über Schmerzen klagen, oder nur eine leichte Peniskrümmung aufweisen und keine intraläsionale Therapie wünschen [17].

Intraläsionale Therapien

Verapamil wird als intraläsionale Therapie bei IPP im Frühstadium eingesetzt. Der Kalziumkanal-Blocker hemmt das Wachstum von Fi-

broblasten und steigert die Produktion von Kollagenasen. Doch trotz seiner verbreiteten Popularität – Verapamil gilt vielfach als First-line-Therapie bei IPP – wird die Therapie anhand von Studienergebnissen eher uneinheitlich beurteilt.

Bei 94 IPP-Patienten, die sich sechs intraläsionalen Injektionen von Verapamil unterzogen, stellten Bennett et al. (2007) nur bei einer Minderheit (18 %) eine Verringerung der penilen Krümmung fest. Mehrheitlich (60 %) kam es zu einer Stabilisierung der Deformation. Schmerzfreiheit wurde bei allen Patienten erreicht [18].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde je 40 Patienten mit IPP entweder Verapamil oder Kochsalzlösung (Kontrollen) in die Plaque injiziert. Nach etwa 24-wöchigem Follow-up hatte sich bei 17,5 % der Patienten in der Verapamil-Gruppe die Plaque verkleinert (12,8 % in der Kontrollgruppe). Weniger Schmerzen verspürten 30 % bzw. 28,2 % der Studienteilnehmer. Die Peniskrümmung verringerte sich in der Studiengruppe in 17,5 % der Fälle und in 23,1 % der Männer in der Kontrollgruppe. Sexualstörungen besserten sich bei 5 % bzw. 2,8 % der Männer. In der Verapamil-Gruppe wurden demnach gegenüber der Kontrollgruppe keinerlei weitergehende Verbesserungen festgestellt [19].

Interferone wirken auf die Fibroblastenproliferation hemmend und steigern die Produktion der Kollagenasen. Hellstrom et al. (2006) unternahmen eine einfachblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 117 IPP-Patienten denen sie zweiwöchentlich entweder Interferon α -2b (5×10^6 U) oder Kochsalzlösung intraläsional applizierten. Nach insgesamt sechs Injektionen hatten sich die Peniskrümmung, die Plaquegröße, die Plaquekonsistenz und die Schmerzen in beiden Gruppen deutlich gebessert. In der Verumgruppe waren

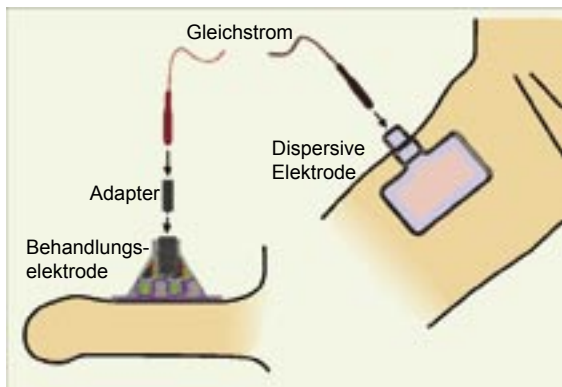


Abb. 2: Prinzip der Iontophorese.

die Verbesserungen allerdings signifikant stärker ausgeprägt [20].

Kollagenasen führen bei lokaler Injektion in die Läsion vermutlich zu einem veränderten Kollagengehalt in der Plaque. Die Effektivität dieser Behandlungsmethode wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie demonstriert. Allerdings wurde nur bei Patienten mit geringer Deviation und Plaquegröße eine statistisch signifikante, wenn auch nicht sehr ausgeprägte Verringerung des Krümmungsgrades erzielt [21].

Kortison kommt bei IPP relativ häufig zur Anwendung, obwohl die Wirksamkeit nicht gesichert ist. In einer kontrollierten Studie konnte keine Effektivität nachgewiesen werden.

Lokale Therapien bei IPP

Die Strahlentherapie wird in Deutschland als nebenwirkungsarme Therapie bei IPP relativ häufig angewandt. Die diesbezügliche Praxis wurde in einer Pattern-of-Care-Studie der Jahre 2005/06 erfasst: Von 204 Auskunft gebenden Institutionen bestrahlten 61 (30 %) ihre IPP-Patienten regelmäßig. Die Therapieergebnisse von zehn der Institutionen zeigen eine Rückbildung der Deviation bei 33 %, eine Verkleinerung der Foci bei 25 % und Schmerzlinderung bei 32 % der Patienten. Insbesondere wurde keine Verschlechterung einer zugleich bestehenden erektilen Dysfunktion beobachtet.

Die Untersucher gehen nach den von ihnen ermittelten retrospektiven Daten von einer Wirksamkeit der Strahlentherapie bei IPP aus, auch wenn diese nicht entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin untermauert wird [22].

Die extrakorporale Schockwellentherapie (ESWT) bewirkt nach gängiger Meinung die Zerstörung von Verkalkungen verbunden mit einer verbesserten Durchblutung und der

Beseitigung von Gewebsdebris. Der Erfolg dieser Behandlungsmethode lässt sich in erster Linie auf die rasch eintretende Schmerzfreiheit zurückführen. Darüber hinaus ließen sich in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien keine Verbesserungen hinsichtlich Plaquegröße und Peniskrümmung nachweisen. Andererseits fanden Palmieri et al. (2009) in einer Untersuchung bei 100 Männern, die bei vierwöchentlichen Sitzungen entweder mit 2 000 Schockwellen behandelt oder mit einem nicht funktionellen Transducer scheinbehandelt wurden, keine weitere Progression. In der Placebo-Gruppe kam es hingegen zur deutlichen Verschlechterung der Krankheit [23].

Fazit

Verschiedene Medikamentöse bzw. minimal invasive Therapien sind insbesondere in der Lage Schmerzfreiheit bei IPP zu verschaffen. Dennoch muss nach gegenwärtiger Studienlage konstatiert werden, dass es kein anerkanntes konservatives Therapieverfahren für IPP gibt.

*Dr. med. Heribert Schorn, Göttingen,
E-Mail: dr@schorn.de* ◀

Literatur

- [1] Kumar R, Nehra A, 2009. Surgical and minimally invasive treatments for Peyronie's disease. *Curr Opin Urol* 19:589-594.
- [2] Hellstrom WJG, 2009. Medical management of Peyronie's disease. *J Androl* 30:397-405.
- [3] Klotz T, Mathers MJ, Sommer F, 2007. Induratio penis plastica – eine verschwiegene Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 104:A-263.
- [4] Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, et al. 2001. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 88:727-730.
- [5] Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkow TG. 2003. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl* 24:27-32.
- [6] Seftel AD. 2003. Editorial commentary: Peyronie disease in younger men. *J Androl* 24:33-34.
- [7] Tefekli A, Kandirali E, Erol H, et al. 2001. Peyronie's disease in men under 40: characteristics and outcome. *Int J Impot Res* 13:18-23.
- [8] Kendirli M, Trost L, Sikka S Hellstrom WJG. 2007. Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease. *BJU Int* 99:383-386.
- [9] Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, et al. 1990. Anti-oestrogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer* 62:405-409.
- [10] Teloken C, Rhoden EL, Graziotin TM, et al. 1999. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 162:2003-2005.
- [11] Biagiotti G, Cavallini G, 2001. Acetyl-L-carnitine vs. tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 88:63-67.
- [12] Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G, 2002. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 89:895-900.
- [13] Weidner W, Hauck EW, Schnitker J, the Peyronie's Disease Study Group and of the Andrological Group of the German Urologists, 2005. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 47:530-535.
- [14] Kadioglu A, Tefekli A, Koksall T, et al. 2000. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 12:169-175.
- [15] Riedl CR, Sternig P, Galle G, et al. 2005. Liposomal recombinant human superoxide dismutase for the treatment of Peyronie's disease: a randomized placebo-controlled double-blind prospective clinical study. *Eur Urol* 48:656-661.
- [16] Fitch WP 3rd, Easterling WJ, Talbert RL, et al. 2007. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease – a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med* 4:477-484.
- [17] Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA, 2007. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 177:972-979.
- [18] Bennett NE, Guhring P, Mulhall JP, 2007. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology* 69:1181-1188.
- [19] Shirazi M, Haghpahan AR, Badiee M, et al. 2009. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 41:667-671.
- [20] Hellstrom WJ, Kendirli M, Matern R, et al. 2006. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 176:394-398.
- [21] Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F, 1993. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol* 149:56-58.
- [22] Niewald M, Güssbacher C, Fleckenstein J, et al. 2007. Strahlentherapie der Induratio penis plastica – Ergebnisse einer bundesweiten Patterns-of-Care-Studie. *Blickpunkt der Mann* 5:16-20.
- [23] Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. 2009. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 56:363-370.