

## Teil I: Konservative Behandlung der Induratio penis plastica

# Therapeutisches Dilemma für den Urologen

M. J. MATHERS, TH. KLOTZ, K. PLÜMACHER, F. SOMMER



Die Ätiopathogenese der Induratio penis plastica ist bis heute nicht vollständig geklärt – nichtsdestotrotz muss die Erkrankung frühzeitig behandelt werden. Das Problem dabei: Eine konservative Therapie sollte schon im akuten Stadium erfolgen – bisher gibt es jedoch hierzu kein wissenschaftlich gesichertes Therapieverfahren.

**Die Induratio penis plastica kommt häufiger vor als bisher angenommen, trotzdem existieren bis heute keine eindeutigen Therapieempfehlungen. Für den Urologen ein echtes Dilemma.**

**D**ie Induratio penis plastica (IPP), auch „Peyronie’s disease“ genannt, ist erstmalig 1743 als erworbene Erkrankung beschrieben worden [1]. Klinisch ist die IPP durch einen derben Plaque der Tunica albuginea des Penis gekennzeichnet. Dieser Plaque führt aufgrund eines narbigen Schrumpfungsprozesses mit konsekutiver Penis-

verkürzung zu einer Deviation des Penis, die vor allem bei einer Erektion zum Vorschein kommt und nicht selten eine vaginale Penetration verhindert. Zusätzlich können – vor allem bei der Erektion – penile Schmerzen auftreten; in Einzelfällen kann es auch zu einer erektilen Dysfunktion (ED) kommen. Dieser pathologische Prozess ist charakterisiert

durch eine Proliferation von Fibroblasten und manifestiert sich als tastbarer Plaque, der das normale elastische Gewebe ersetzt und eine charakteristische penile Deformation beziehungsweise Deviation verursacht. Bis heute ist die Äthiologie nicht gänzlich geklärt, daher ist eine kausale Behandlung nicht möglich. Der natürliche Verlauf ist mit spontanen Remissi-

Tabelle 1

**Checkliste zur Evaluation einer IPP**

Subjektive Evaluation	Objektive Evaluation
Fragebogen oder Anamnese	<b>Penislänge:</b>
Bestehende Beschwerden	Dorsale Messung von Basis bis Meatus
Zeitliche Dauer der Erkrankung	Sicherstellung, dass der Penis bei der Messung gestreckt wird
<b>Vorhergehende Penisverletzungen:</b>	<b>Charakteristika der Plaques:</b>
Risikofaktoren der erektilen Dysfunktion	Maßband oder Lineal
Anamnese, insbesondere Sexualanamnese	Ultraschall oder MTR
Grad der Befriedigung	<b>Erektionskapazität:</b>
Psychologischer Stress	Penile Duplexsonografie nach der Injektion einer vasoaktiven Substanz
<b>Beobachtung des Patienten:</b>	<b>Penile Deviation:</b>
Krümmungsrichtung und Schweregrad	Krümmungsrichtung, Messung bei maximaler Erektion
Veränderungen durch Einschnürungen	
<b>Klinische körperliche Untersuchung:</b>	
Urogenitalsystem	
Hände und Füße nach systemischer Fibromatosis untersuchen	
Beurteilung von Deviation, Länge und erektiler Kapazität	

onen bis hin zu chronischen Verläufen uneinheitlich.

**Mögliche Risikofaktoren**

Eine neuere epidemiologische Studie zeigt, dass die Prävalenz mit 3,2% deutlich höher ist als bisher angenommen [2]. Sie scheint mit dem Alter zuzunehmen, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 70 Jahren liegt. In bis zu 30% der Fälle wurden Assoziationen mit einer Dupuytren-Kontraktur beschrieben. In einer amerikanischen Prostatakarzinom-Screening-Studie zeigte sich bei 8,9% der Männer [3] eine Plaquebildung; im Rahmen einer türkischen Studie wurde bei 16% der Männer, die aufgrund einer ED untersucht worden waren, als Zufallsbefund eine IPP diagnostiziert [4]. Es ist anzunehmen, dass die allgemeine Prävalenz noch unterschätzt wird. Patienten könnten die Erkrankung aus Peinlichkeit verschweigen oder aber ältere Männer diesen Zustand als altersgegeben akzeptieren. Ein Schwachpunkt vieler

Studien sind die verschiedenen Kriterien, die benutzt wurden, um die Erkrankung zu definieren. Allgemein anerkannte Kriterien sind Anzahl, Größe und Lokalisation der Plaques, sanduhrförmige Einschnürungen und auch der Grad der Deviation. Weitere epidemiologische Studien scheinen Risikofaktoren, die mit der IPP vergesellschaftet sind, gefunden zu haben: arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, wobei sich zumindest kein eindeutiger Zusammenhang zwischen diesen Risikofaktoren und der Krümmung der IPP herstellen lässt.[9]. Durch die sich verändernde Demografie ist mit einem zunehmenden physischen und psychosozialen Einfluss auf unsere Gesellschaft zu rechnen.

**Ungeklärte Pathogenese**

Die genaue Ätiopathogenese der IPP ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Man geht davon aus, dass die normalen strukturellen Elemente der Tunica durch un-

organisiertes, überschüssiges Kollagen, fragmentierte elastische Fibrillen und Kalzifikationen ersetzt werden. Am Anfang scheint zunächst eine frühe, aktive, entzündliche Phase zu existieren, die in eine stabile, progressionsfreie Phase übergeht. Neben metabolischen und endokrinen Störungen könnten auch repetitive Mikrotraumen oder bakteriologische, inflammatorische und autoimmunologische Prozesse eine Rolle spielen.

Verschiedene Modelle haben sowohl in vivo als auch in vitro zum Verständnis der IPP beigetragen. IPP-verändertes Gewebe zeigt hauptsächlich eine Überexpression von Transforming Growth Factor-β (TGF-β) [9]. Dieses Zytokin wird von Makrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Thrombozyten und Fibroblasten ausgeschüttet, gleichzeitig regt es eine weitere TGF-β-Sekretion an. TGF-β ist ein Hauptsignal für Fibroblasten-Aktivität und entfaltet verschiedene wichtige Funktionen: Es erhöht beispielsweise die Transkription von Genen, die verantwortlich sind für die Kollagen- und Proteoglykan-Synthese. Desweiteren vermindert Zytokin zum einen die Protease-Sekretion, zum anderen werden Proteine gebildet, die gleichzeitig die Protease-Aktivität hemmen. Die Folge ist eine limitierte Entzündungsantwort. TGF-β verursacht im Gewebe schließlich die transkriptionale Hemmung einer Stickstoffoxid-Synthese (iNOS). Die Folge ist eine Verminderung der Stickstoffoxid (NO)-Produktion, was gleichzeitig zur Bildung von Reactive Oxygenation Species (ROS) führt.

Die Injektion von Cytomodulin, einem synthetischen Heptapeptid mit einer ähnlichen Wirkung wie TGF-β, in peniles Gewebe von Ratten ruft regelmäßig eine intensive fibrotische Reaktion hervor [9]. Gleichzeitig wurden anhaltend erhöhte Konzentrationen von TGF-β gefunden. Bei Menschen scheinen verschiedene Faktoren zu einer penilen Plaque-Entwicklung zu führen [9]: penile, koitale Mikrotraumen bei dafür anfälligen Männern, Verlust von Suppressor-Genen und die Aktivierung von Promote-Genen, eine Dysregulation des Zellzyklus, Zytokin-Überexpression, die Produktion von freien Radikalen und zytogenetische Veränderungen. Neben

einer scheinbar genetischen Prädisposition zeigt sich häufig eine Assoziation mit der systemischen Fibromatosis (Dupuytren-Kontrakturen) und dem Human Leukozyt Antigen B 27 beziehungsweise eine aberrante p53-Funktion.

### Subjektives Empfinden spielt eine große Rolle

Die klinische Beurteilung der IPP ist nicht nur objektiv. Das subjektive Empfinden des Patienten einschließlich Schmerzen und Parästhesien sowie die hierdurch bedingte erektile Dysfunktion spielen eine wichtige Rolle. Deshalb sollten psychische Faktoren, die sexuelle Zufriedenheit und mögliche Risikofaktoren für eine Erektile Dysfunktion abgeklärt werden. 2003 wurde erstmals ein standardisierter Fragebogen von Shabsigh et al. eingeführt, der speziell auf die mit der IPP assoziierten Probleme der Patienten eingeht [9].

Objektiv ist neben der Plauebildung sicherlich die Deviation entscheidend, die bis zur Unmöglichkeit, Geschlechtsverkehr ausüben zu können, reichen kann. Informationen über Dauer der Erkrankung, erinnerbare Traumata, Symptome wie Penisdeviation, -länge, -rigidität und -erweichung, Erektions-schmerz und Kohabitationsfähigkeit sollten erhoben werden. Idealerweise sollte die körperliche Untersuchung neben dem äußeren Genitale auch die Hände und Füße einschließen, um gegebenenfalls eine Dupuytren'sche Kontraktur zu diagnostizieren. Eine Checkliste zur Evaluation einer IPP finden Sie in Tabelle 1.

### Therapie lediglich symptomorientiert

Sowohl medikamentöse als auch chirurgische Therapien sind lediglich symptomorientiert, da eine kausale Therapie fehlt. Im frühen, aktiven, entzündlichen Stadium sollte eine konservative Therapie erfolgen (Tab. 2). Erst in der stabilen, mindestens sechs Monate andauernden, progressionsfreien Phase ist eine chirurgische Intervention indiziert. Zusätzlich sollte der Patient mindestens sechs Monate lang schmerzfrei sein, sodass zum Zeitpunkt der Operation die Erkrankung in den meisten Fällen seit zwölf Monaten besteht.

### Konservative Therapie der IPP

Tabelle 2

Orale Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Kalium-Paraminobenzoat (Potaba®)</li> <li>— Vitamin E</li> <li>— Colchicin</li> <li>— Tamoxifen</li> <li>— Acetyl-L-Carnitin</li> </ul>
Intraläsionale Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>— kortisonhaltige Präparate</li> <li>— Kalziumkanal-Blocker (z. B. Verapamil)</li> <li>— Kollagenase</li> <li>— Interferon <math>\alpha</math></li> </ul>
Transdermale Therapie	
Iontophorese	
Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT)	
Strahlentherapie	

Der natürliche Verlauf der IPP ist uneinheitlich und nicht prognostizierbar. In bis zu 13% der Fälle zeigen sich spontane Remissionen – vor allem bei jüngeren Männern mit kleinen, eher weichen Plaques. Dies erschwert naturgemäß die Beurteilung der verschiedenen konservativen Therapien, zumal die zahlreichen Publikationen häufig objektive Parameter vermissen lassen, retrospektiv und nicht kontrolliert sind. Die verschiedenen chirurgischen Therapien sollen den Plaque entfernen und damit die Ursache der Symptome wie Schmerz, Deviation und Beschwerden bei der Kohabitation beseitigen, ohne postoperativ zu einer weiteren Penisverkürzung oder einer erektilen Dysfunktion zu führen.

### Orale Therapie

► **Kalium-Paraminobenzoat** ist die in Deutschland am meisten eingesetzte Substanz und wird seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung der IPP verordnet. Der genaue Wirkmechanismus ist zwar unbekannt, man nimmt aber an, dass infolge einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme im Gewebe und einer erhöhten Aktivität der Monoaminoxidase die Konzentration des fibrosefördernden Serotonins sinkt. Zwei Effekte konnten in einer neueren, prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie über zwölf Monate nachgewiesen werden: Nach sechs Monaten zeigte sich eine sig-

nifikante Größenabnahme der Plaques sowie eine signifikante Hemmung der Progression der Deviation [10]. Eine Rückbildung der Deviation oder eine Reduzierung der Schmerzen war mit der Plazebogruppe identisch. Es scheint zumindest einen progressionsprotektiven Effekt zu haben.

► **Vitamin E** hat bekanntermaßen durch seine antioxidative Wirkung und die Inaktivierung von Radikalen einen anti-inflammatorischen Effekt. Schon im Jahr 1948 berichteten Scott und Scardino über einen positiven Einfluss [11]. Obwohl Vitamin E oral bei der IPP in Deutschland eingesetzt wird, konnte 1990 in einer plazebokontrollierten Studie im Vergleich zu dem natürlichen Verlauf kein Effekt nachgewiesen werden [13].

► **Colchicin** und **Tamoxifen** werden ebenfalls seit Jahrzehnten in der Therapie der IPP eingesetzt. Tamoxifen soll die Freisetzung von Transforming Growth Factor  $\beta$  von Fibroblasten hemmen. In randomisierten Doppelblindstudien zeigte sich jedoch kein Vorteil gegenüber der Plazebogruppe, sodass der Einsatz von Tamoxifen oder Colchicin nicht sinnvoll erscheint. Eine Tamoxifen-kontrollierte Doppelblindstudie mit einer kurzen Nachbeobachtungszeit dokumentierte bei oraler Gabe von Acetyl-Carnitin einen Effekt sowohl auf Schmerzen als auch auf die Deviation und Progression [13].

### Intraläsionale Therapie

Durch die Injektion des jeweiligen Medikaments direkt in den Plaque und/oder in die Umgebung erhofft man sich eine lokale Behandlung ohne die bekannten Nebenwirkungen des jeweiligen Medikaments. Diese Injektion in die Plaques erfordert einen erhöhten mechanischen Druck und ist häufig mit Schmerzen verbunden, sodass meist vorher eine Peniwurzelblockade erfolgt.

► In Deutschland werden häufig **kortisonhaltige Präparate** wie Betamethason injiziert unter dem Aspekt, dass sich die antiinflammatorischen Eigenschaften und die verminderte Kollagen-Synthese vorteilhaft auf die Plaques auswirken könnten. Die intraläsionale Injektion von Kortison führt jedoch häufig zu lokalen Gewebereaktionen wie Atrophie und in plazebokontrollierten Studien konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

► Levine beschrieb als erster den Einsatz des Kalziumkanal-Blockers **Verapamil** [14]. Kalziumkanal-Blocker beeinflussen die Zytokin-Expression, die in der frühen Phase von Wundheilung und Entzündung erfolgt, und verstärken die proteolytische Aktivität der Kollagenase. Diese intraläsionale Therapie wird hauptsächlich in den USA eingesetzt. Es gibt zwar plazebokontrollierte Doppelblindstudien, der Effekt ist jedoch gering.

► Bei **Kollagenasen** scheint der Mechanismus über eine Veränderung des Kollagengehalts der Plaques zu funktionieren. Im Rahmen einer randomisierten Doppelblind-Studie konnte ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden – jedoch nur bei Patienten mit leichten Symptomen, also mit geringer Deviation und Plaquegröße.

Auch **Interferon  $\alpha$**  scheint bei Patienten mit kurzem Krankheitsverlauf ei-

nen gewissen positiven Effekt zu haben, wie eine große unkontrollierte Studie gezeigt hat. Patienten berichten jedoch gelegentlich über grippeähnliche Nebenwirkungen der Therapie.

### Transdermale Therapie

Mit der Hoffnung, das Medikament könnte transdermal den Wirkungsort (Tunica albuginea) erreichen, wurden Verapamil und Superoxiddismutase lokal appliziert. Die Effekte waren jedoch gering, sodass die Therapie derzeit nicht empfohlen werden kann.

### Iontophorese

Die Iontophorese ist eine Sonderform der transdermalen Therapie. Diese noch nicht etablierte Behandlung erreicht hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen durch die zusätzliche lokale Applikation eines elektromagnetischen Spannungsfelds. Erste Ergebnisse zeigen im Vergleich zu der Plazebogruppe einen günstigen Effekt, müssen aber vor routinemäßigem Einsatz noch überprüft werden.

### Extrakorporale Stoßwellentherapie

Bei der extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT) wird eine direkte Zerstörung verkalkter Strukturen und eine verbesserte Durchblutung mit nachfolgender Resorption der Verkalkung als möglicher Wirkungsmechanismus angenommen. Zudem wird eine Überstimulation oder sogar die direkte Zerstörung von Schmerzrezeptoren (was den schmerzlindernden Effekt erklären könnte) vermutet. Trotz der raschen Verbreitung dieser Therapie konnte in prospektiven und randomisierten Studien kein Effekt auf die Symptome Plaquegröße und Deviation nachgewiesen werden, obwohl scheinbar eine schnellere Schmerzfreiheit erreicht werden kann. In

einer offiziellen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird die ESWT nicht als Standardtherapie der IPP gesehen.

### Strahlentherapie

Die Ergebnisse der Strahlentherapie ähneln denen der ESWT. Im Wesentlichen wurden bisher retrospektive Studien ohne Kontrollgruppe veröffentlicht. Bezüglich Plaquegröße und Deviation sind die Ergebnisse nicht überzeugend – es wird lediglich eine schnellere Schmerzfreiheit erreicht. Auch diese Therapie kann deshalb nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

### Literatur beim Verfasser

**Dr. med. Michael J. Mathers**  
 Praxisklinik Remscheid,  
 Fastenrathstr. 1, 42853 Remscheid,  
 E-Mail: drmathers@urologie-remscheid.de

### Zweiter Teil folgt ...

In der nächsten Ausgabe folgt der zweite Teil zum Thema IPP: die operative Behandlung

### Fazit

Die IPP ist ein häufig unterschätztes Krankheitsbild im Urogenitalbereich. Die Prävalenz ist höher als bisher angenommen. Die genaue Ätiopathogenese der IPP ist bis heute nicht gänzlich geklärt, daher sind die Therapien symptomorientiert. Man ist sich jedoch darin einig, dass im frühen, aktiven, entzündlichen Stadium eine konservative Behandlung erfolgen sollte, wenn auch bisher kein wissenschaftlich gesichertes, konservatives Therapieverfahren existiert.