Prostaglandin E1 und lokale Therapie der erektilen Dysfunktion

Tim Schneider, Herbert Sperling, Herbert Rübben

Prostaglandin E1 and local Therapy of Erectile Dysfunction

Abstract

Male erectile dysfunction has been accepted as a disease in public and its therapy has changed profoundly during this evolution. Besides oral therapy, intracavernosal injection-therapy and the Medicated Urethral System for Erection (MUSE®) still have their place in the treatment of ED, although they are mostly used as second-line therapy in sidenafil-non-responders or patients with contraindications against oral medication. The leading substance is prostaglandin E1 (PGE1), which reaches response-rates of 70-75% in more than 10.000 patients treated in a clinical setting by intracavernous injection therapy. At home response-rates did even reach 90%. Success-rates of papaverine alone or in combination with phentolamine do not surpass 70% in most studies and priapism is reported in more than 10%. MUSE® is available in the EU since 1999 and provides a needle-independent option for patients suffering from ED. Athough first encouraging results of response-rates greater than 70% are reported, 30-35% seems to be a realistic response-rate, that can be achieved with the 500 and 1000µg dosage. Local transdermal application of PGE1 is in clinical testing and seems to provide encouraging success-rates. Finally, local therapy is still one of the main therapeutical options and a wider variety of pharmacological substances and applications for local use can be expected in the nearby future.

Keywords: Erectile dysfunction, Prostaglandin E1, Alprostadil, SKAT, MUSE

Zusammenfassung

Parallel zur Anerkennung der erektilen Dysfunktion (ED) des Mannes als Erkrankung hat sich auch die Therapie der ED grundlegend gewandelt. Derzeit existieren mit der Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) vasoaktiver Substanzen, dem Medicated Urethral System for Erection (MUSE®) und verschiedenen oral applizierbaren Substanzen multiple potente Therapieoptionen der ED. Die lokale Therapie der ED wird mittlerweile meist als Second-line Therapie eingesetzt. Führend in der lokalen Therapie der ED ist das Prostaglandin E1 (PGE1). Bei mittlerweile über 10.000 in Studien mittels SKAT behandelten Patienten wurde eine Erfolgsrate von 70-75% bei intrakavernöser Injektion in der Klinik erzielt. Unter häuslichen Bedingungen liegen die Erfolgsraten sogar über 90%. Die Erfolgsraten von Papaverin allein oder in Kombination mit Phentolamin bei der SKAT liegen nicht über 70% und in über 10% der Fälle kommt es zu Priapismen. Die intraurethrale Applikation von PGE1 stellt eine nadelfreie Alternative zur SKAT dar und ist seit 1999 in der EU zugelassen. MUSE®, bietet allen Patienten mit Abneigung gegen SKAT aufgrund der Spritzengebundenheit oder Kontraindikationen gegen SKAT bzw. orale Präparate eine ergänzende Therapieoption. Trotz anfänglichen Berichte von einer Wirkungsrate bis zu 70% scheint insgesamt eine Ansprechrate von MUSE®, von 30-35% bei Einsatz der höheren Konzentrationen (500-1000µg) in häuslicher Umgebung realistisch. Die lokale transdermale Applikation von PGE1 findet sich derzeit noch in klinischer Testung, scheint aber ebenfalls erfolgversprechend. Schlussendlich hat die lokale Therapie weiterhin einen festen Platz in der Behandlung der ED, wobei das verfügbare Armentarium durch weitere Produkte sicherlich noch erweitert wird.

Schlüsselworte: Erektile Dysfunktion, Prostaglandin E1, Alprostadil, SKAT, MUSE

Einleitung

Nach der Enttabuisierung der erektilen Dysfunktion (ED) des Mannes und Anerkennung als Erkrankung durch die Weltgesundheitsorganisation, wird die ED inzwischen als Erkrankung mit ausgeprägtem Verlust an Lebensqualität und konsekutiver Problematik für

die Partnerbeziehung sozial akzeptiert. Parallel zu dieser Entwicklung hat sich auch die Therapie der ED grundlegend gewandelt. Nachdem anfänglich neben Phytotherapeutika nur operativ rekonstruierende oder mechanische Hilfsmittel wie die Vakuumerektionshilfe als therapeutische Optionen der ED zur Verfügung standen, existieren zum heutigen Zeitpunkt mit der Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) vasoaktiver Substanzen und dem Medicated Urethral System for Erection (MUSE®) wirksame lokale Therapieoptionen. Zusätzlich ergänzen oral applizierbare Substanzen mit peripherem Wirkmechanismus wie z.B. die Phosphodiesterase-Typ-V-(PDE-5)-Inhibitoren und auch zentralem Wirkansatz wie das Apomorphin die therapeutischen Möglichkeiten der ED. Weitere oral oder auch lokal applizierbare Substanzen befinden sich in der klinischen Erprobung und werden demnächst die bereits verfügbaren Therapieoptionen ergänzen.

Das Ziel dieser Reihe von Übersichtsarbeiten ist es, die derzeit und demnächst zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im einzelnen aufzuzeigen. Im Rahmen dieser ersten Arbeit soll daher die lokale Therapie der ED unter der besonderen Berücksichtigung des Prostaglandin E1 (PGE1) vorgestellt werden.

Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT)

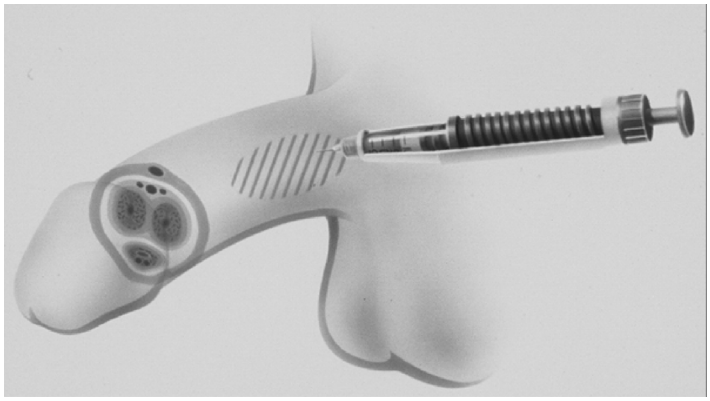
Bis zur Markteinführung von Sildenafil war die Schwellkörperpharmakontherapie der Goldstandard in der Behandlung der ED als First-line Therapie. Mittlerweile sind multiple oral applizierbare Pharmaka verfügbar, so dass die SKAT-Therapie bis auf wenige Ausnahmen (z.B. absolute Kontraindikationen gegen orale Medikation) als Second-line Therapie bei unzureichender Wirkung oraler Pharmaka eingesetzt wird. Durch die direkte Applikation des Pharmakons in das Corpus cavernosum können hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden, welche zu einer guten Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation führen. Mit einer Effektivität von 70-80% ist die SKAT-Therapie hochwirksam und bietet durch die direkte intrakavernöse Applikation nur geringe systemische Nebenwirkungen (Stief et al. 2000). Schlußendlich ist SKAT für Patienten, die eine möglichst rasche Erektion wünschen, die auf eine orale Medikation nicht reagieren oder aber eine Kontraindikation zu einer solchen aufweisen eine optimale Therapieoption, wenngleich sicherlich die Notwendigkeit der Selbstinjektion eine Einbuße im Anwendungskomfort gegenüber den oralen Präparaten darstellt.

Anwendung

Die Injektion in den Penis erfolgt basisnah lateral im Winkel von 90° in das Corpus cavernosum zur Vermeidung einer Läsion der Harnröhre oder des Gefäßnervenbündels (Abb.1). Verwendet werden sollten 27-29 Gauge Kanülen. Nach der diagnostischen Schwellkörperinjektion durch den Arzt, bietet sich für die Anleitung des Patienten zunächst die Probeinjektion von Kochsalz an. Eine sitzende Haltung auf der Kante der Untersuchungsliege ist anzuraten. Hat der Patient unter ärztlicher Anleitung die SKAT-Technik erlernt, kann diese nachfolgend eigenständig unter häuslichen Bedingungen durchgeführt werden.

Für den dauerhaften Erfolg der SKAT ist sowohl eine sorgfältige Patientenselektion als auch eine suffiziente Anleitung durch den Mediziner in Bezug auf die Applikationsweise notwendig. Hierdurch kann die Zahl der Therapieabbrecher gering gehalten werden. Patienten mit Gerinnungsstörungen, unter Therapie mit Antikoagulatien oder die aufgrund kardialer Vorschäden sexuelle Aktivität unterlassen sollten als auch Patienten mit stattgehabtem Priapismus oder hochgradiger Induratio Penis Plastica sollte diese Therapie nicht offeriert werden. Weiterhin sollte SKAT Patienten mit unzureichendem manuellem Geschick, extremer Adipositas oder ausgeprägten psychischen Störungen nicht angeboten werden. Eine schriftliche Einwilligung des Patienten vor der erstmaligen diagnostischen Schwellkörperinjektion (SKIT) ist anzuraten. Neben penilen Schmerzen bei der Injektion können Hämatome und Fibrosen der Schwellkörper auftreten. Kommt es zu der gefährlichsten Komplikation der SKAT, der anhaltenden Dauererektion über länger als 6 Stunden (Priapismus), so ist eine sofortige fachurologische Vorstellung zur Vermeidung hypoxischer Dauerschäden des Schwellkörpergewebes notwendig.

Abb. 1: Technik der Schwellkörperautoinjektionstherapie mit lateraler Injektion unter Schonung der Harnröhre und des dorsalen Gefäßnervenbündels (Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung der Hoyer-Madaus GmbH, Monheim)



Prostaglandin E1 (z.B. Caverject®, Viridal®)

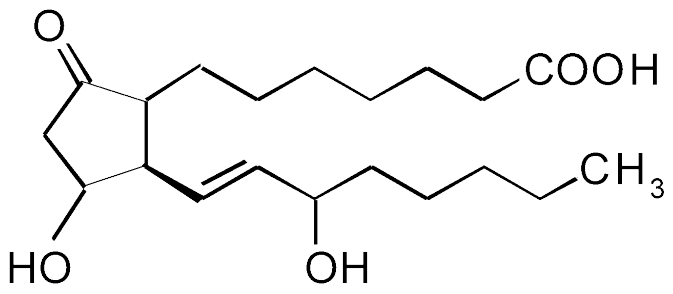
Pharmakologie

Prostaglandine und weitere Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels finden sich nahezu ubiquitär im menschlichen Organismus und weisen ein erstaunlich breites Wirkungsspektrum auf. Sie werden auch als Gewebshormone bezeichnet und werden in den unterschiedlichen Zellen und Organen auf verschiedene Stimuli jeweils neu synthetisiert und freigesetzt (Giertz et al. 1992). Auch PGE1 gehört zu der Gruppe der Prostanoide, die als Mediatoren multipler physiologischer Prozesse in den meisten menschlichen Geweben vorkommen (Abb. 2). Bei der lokalen Therapie der ED wirkt PGE1 relaxierend auf die glatte Schwellkörpermuskulatur. Über Bindung an spezifische Rezeptoren an der Zellwand wird die membranständige Adenylatzyklase aktiviert, woraus eine intrazelluläre cAMP-Erhöhung resultiert, die eine komplexe intrazelluläre Regulationskaskade aktiviert und schlussendlich über sinkende Kalziumspiegel zu einer Relaxation der Muskulatur führt. Diskutiert wird auch eine präsynaptische Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus adrenergen Nervenendigungen. PGE1 hat eine Plasmahalbwertzeit von <1Min. und wird zu 70% während der ersten Lungenpassage metabolisiert (Truss 1997). Die inaktiven Metaboliten werden in der Leber weiter abgebaut und über die Nieren ausgeschieden.

Klinische Erfahrungen

Erst 1986 berichteten Ishii und Mitarbeiter über die intrakavernöse Applikation von PGE1 obwohl bereits Adakian und Mitarbeiter 1983 einen stark relaxierenden Effekt von PGE1 auf die glatte Muskulatur des menschlichen Schwellkörpers beschrieben haben. PGE1 ist heute die weltweit am häufigsten intrakavernös eingesetzte Substanz und hat andere vasoaktive Substanzen weitestgehend verdrängt (s. Papaverin / Phentolamin). Dosierungen von 10 – max. 40μg PGE1 sind zur intrakavernösen Injektion gebräuchlich.

Abb. 2: Strukturformel des Prostaglandin E1



Bei mittlerweile über 5 Jahren Nachbeobachtungszeit konnte bei über 10.000 behandelten Patienten eine Effektivität der SKAT von 70-75% bei Injektion in der Klinik nachgewiesen werden (Porst 1996). Bei Selbstinjektion unter häuslichen Bedingungen liegen die Erfolgsraten bei 89-96% (Porst 1998).

Nebenwirkungen sind penile Schmerzen nach Injektion in der Titrationsphase bei 13-80% der Patienten, die häufiger bei einer Dosis >15μg PGE1 auftreten und durch Zusatz von Natriumbikarbonat oder Procain gemildert werden können**.** Priapismen finden sich nach der Titrationsphase selten (bis 1%), häufiger werden penile Fibrosen beklagt (7-11%), die aber zu 50% spontan abheilen und damit nur in 5-7% der Patienten nach langjähriger Therapie zu persistierenden Fibrosen führen (Montorsi 2002).

Weiterhin wird durch die intrakavernöse Applikation von PGE1 ein „Trainingseffekt" der glatten sinusoidalen Muskulatur beschrieben. Dies konnte über verbesserte penile arterielle Flußwerte in der Dopplersonographie nachgewiesen werden und resultierte in wiederkehrenden Spontanerektionen in 37% von 70 Patienten nach 12 Monaten in der Studie von Brock und Mitarbeitern (2001). Ebenfalls wird eine Neovaskularisation des kavernösen Gewebes diskutiert, die bislang aber histologisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Papaverin

Pharmakologie

Papaverinhydrochlorid ist ein Opiumalkaloid, welches über die Hemmung der Phosphodiesterase zu einer Vermehrung von cAMP und cGMP führt und die α1-Rezeptor-vermittelte Kontraktion der glatten Muskelzellen über Beeinflussung der Kalziummobilisation abschwächt. Bei intrakavernöser Applikation resultiert eine Relaxation der glatten Muskelzellen (Wang und Large 1991). Papaverin wird hepatisch metabolisiert und ist hepatotoxisch wirksam, was einen Transaminasenanstieg oder sogar eine medikamenten-induzierte Hepatitis bewirken kann (Montorsi 2002).

Klinische Erfahrungen

Die erste Publikation über die intrakavernöse Applikation von Papaverin beim Menschen erfolgte 1982 von Virag. Inzwischen ist eine Erfolgsrate von 61% bei Injektion in der Klinik und Behandlung von insgesamt über 2000 Patienten in zahlreichen Studien dokumentiert (Porst 1996). Die Dosierung bei der Papaverin-Monotherapie reicht von 10 – 60mg. Im Vergleich zu einer Erfolgsrate von 72% bei PGE1 konnte

in einer Studie mit 447 Patienten nur bei 31% der allein mit Papaverin behandelten Patienten eine suffiziente Erektion erzielt werden (Porst 1989). Aufgrund der o.g. hepatotoxischen Wirkung und einer Priapismusrate von bis zu 18% ist die Monotherapie mit Papaverin verlassen worden, wenngleich die problemlose Lagerung ohne Kühlung sowie der Preisvorteil sicherlich zu einer weiteren Existenz dieser Therapie insbesondere in finanzschwachen Ländern führen werden (Montorsi 2002).

Phentolamin / Papaverin (z.B. Androskat®)

Pharmakologie

Phentolaminmesylat wirkt als α_1- und α_2-adrenerger Rezeptorblocker, der arterielle Gefässe dilatiert und die sympathische Hemmung der Erektion verhindert. Bei alleiniger intrakavernöser Applikation reicht die erektionsverstärkende Wirkung der Substanz nicht aus, so dass diese in Kombination mit Papaverin oder PGE1 gegeben wird.

Klinische Erfahrungen

1983 wurde von Brindley der Einsatz von Phentolamin als Monotherapie bei ED erstmalig beschrieben. Im weiteren Verlauf hat sich die Kombinationstherapie von Phentolamin mit Papaverin aber aufgrund besserer Resultate durchgesetzt. Diese wurde 1985 von Zorgniotti und Lefleur publiziert, die bei Gabe von 30mg Papaverin in Kombination mit 1mg Phentolamin eine Erfolgsrate von 71% bei 250 Patienten erzielen konnten. In einer Studie mit 447 Patienten konnte bei 61% der mit einer Papaverin / Phentolamin-Kombination behandelten Patienten eine suffiziente Erektion erzielt werden, PGE1-Monotherapie zeigte eine Erfolgsrate von 72% (Porst 1989). Insgesamt liegt die Erfolgsrate der Kombinationstherapie bei 60-70%. Die Nebenwirkungsrate gleicht der alleinigen Papaverin-Therapie mit bis zu 15% Priapismen und 12% Fibrosierungen nach Langzeitgebrauch (Porst 1996).

Prostaglandin E1 plus Phentolamin plus Papaverin (Trimix)

Die sogenannte Trimix-Mischung von PGE 1, Phentolamin und Papaverin wurde 1991 von Benett und Mitarbeitern erstmalig beschrieben, die eine Erfolgsrate von 92% bei 116 Patienten erzielen konnten. Heutzutage wird der Trimix ergänzend bei PGE1 Non-Respondern eingesetzt. Auch bei ausgeprägten penilen Schmerzen bei PGE1 Injektion stellt der Trimix mit seiner deutlich geringeren PGE1-Komponente eine therapeutische Option dar. Injiziert werden z.B. 10.5mg Papaverin, 0.5mg Phentolamin und 5μg PGE1.

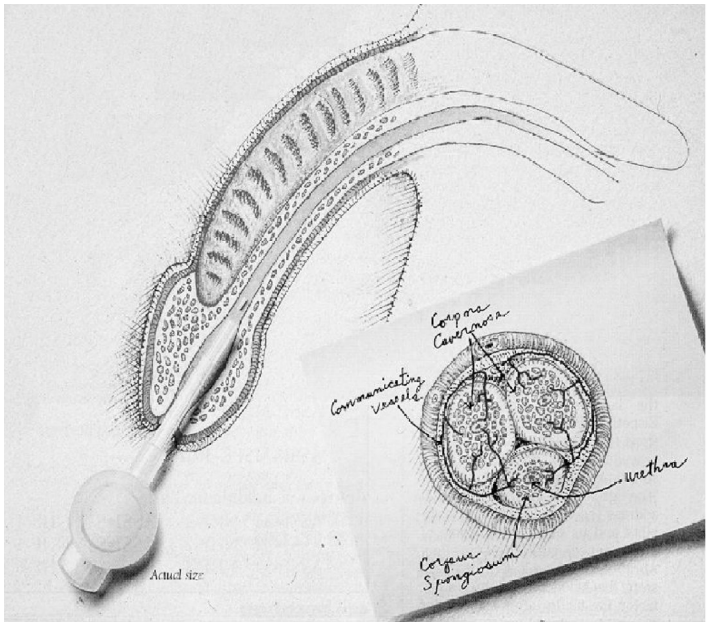
Medicated Urethral System for Erection (medikamentöses urethrales System zur Erektionsverstärkung) (MUSE®)

Die intraurethrale Applikation von PGE1 mittels eines sterilen Einmalsystems stellt eine nadelfreie Alternative zur SKAT dar und ist seit 1999 in der EU zugelassen. MUSE® ist in den Stärken 250, 500 und 1000μg PGE1 verfügbar und stellt für alle Patienten mit Abneigung gegen die intrakavernöse Injektion aufgrund der Spritzengebundenheit oder Kontraindikationen gegen SKAT bzw. orale Präparate eine ergänzende Therapieoption dar.

Anwendung

Die Erstanwendung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, eine Anfangsdosis von 500μg hat sich in der Praxis bewährt (Abb.3). Vor der Applikation des Pellets sollte der Patient urinieren, da der verbleiben-

Abb. 3: Anwendung des Medicated Urethral System for Erection (MUSE®) (Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung der Abbott GmbH, Ludwigshafen)



der Resturin in der Harnröhre für die Auflösung in der Harnröhre notwendig ist. Anschließend erfolgt eine Massage des Penis durch den Patienten zur Unterstützung der Resorption des Pellets für 1 Minute.

Das PGE1 wird vom Urothel der Harnröhre resorbiert und gelangt über kommunizierende Gefäße vom Corpus spongiosum in die Corpora cavernosa. Dort führt es, wie bei direkter intrakavernöser Gabe, zur Relaxation der glatten Muskelzellen und der kavernösen Arterien. 80% des intraurethral applizierten PGE1 werden innerhalb der ersten 10 Min. resorbiert (Leungwattanakij et al. 2001). Nach 5-10 Min. beginnt die Wirkung des PGE1 und erreicht nach 20 Min. die maximale erektile Antwort. Bei Dosierungen bis zu 1000µg wird eine Wirkdauer bis zu 80Min. beschrieben (Leungwattanakij et al. 2001). Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeit gegen PGE1, Urethritis, schwere penile Anomalien wie ausgeprägte Harnröhrenengen oder Hypospadien, stattgehabter Priapismus und kardiale Schäden, die gegen eine sexuelle körperliche Betätigung sprechen. Während der Schwangerschaft sollte MUSE® nur unter Verwendung eines Kondoms angewandt werden.

Klinische Erfahrungen

Die Erfolgsraten der Anwendung von MUSE® in der Klinik und auch unter häuslichen Bedingungen variieren in der Literatur sehr stark. Anfängliche klinische Studien zeigten eine Erfolgsrate von über 60% beim Einsatz in der Klinik (Padma-Nathan et al. 1997; Leungwattanakij et al. 2001). In einer koreanischen Multicenter Studie konnte ebenfalls bei 59% von 334 Patienten in der Klinik behandelten Patienten eine suffiziente Erektion erzielt werden. Von diesen Respondern berichteten weitere 78% über einen Erfolg der Therapie unter häuslichen Bedingungen (Kim et al. 2000). Fulgham und Mitarbeiter konnten aber 1998 nur eine Erfolgsrate von 13% bei 500µg und 30% bei der 1000µg Dosierung beobachten. Insgesamt haben in dieser Studie nur 18% der Patienten die Therapie zu Hause fortgeführt. Trotz der o.g. anfänglichen Berichte von einer Wirkungsrate bis zu 70% scheint insgesamt eine Ansprechrate von MUSE von 30-35% bei Einsatz der höheren Konzentrationen (500-1000µg) in häuslicher Umgebung realistisch (Stief et al. 2000).

Bezüglich der Erfolgsrate ist die transurethrale Applikation von PGE1 der intrakavernösen Applikation unterlegen. Shabsigh und Mitarbeiter (2000) berichten in einer randomisierten Multicenterstudie von einer Erfolgsrate der SKAT von 82% im Vergleich zu 53% bei MUSE®. Bei Misserfolg von MUSE® ist Sildenafil in einem großen Prozentsatz der Patienten erfolgreich, wohingegen der Einsatz von MUSE® bei Sildenafil-Non-Respondern bei einer Erfolgsrate von weniger als 1% wenig erfolgversprechend ist (Mydlo 2000a). Trotzdem kann ggf. eine Kombination beider Therapieoptionen zu einem Therapieerfolg führen (Mydlo et al. 2000b).

Nebenwirkungen sind vor allem penile Schmerzen bei bis zu 41% der Nutzer, sowie Schwindel (14%) und Mikro- bzw. Makrohämaturie bei weiteren 5%. Dauererektionen oder Harnröhrenstrikturen wurden bislang nicht beobachtet, wenngleich Harnwegsinfekte in bis zu 0.2% auftreten. Bis auf eine Kasuistik sind Priapismen nicht bekannt (Padma-Nathan et al. 1997; Spivack et al. 1997; Leungwattanakij et al. 2001). Als Nebenwirkungen bei der Frau wird selten eine Vaginitis beschrieben, die jedoch zum Teil auf eine unzureichende Lubrikation der Vagina und auch lange sexuelle Abstinenz zurückgeführt wird (Leungwattanakij et al. 2001).

Transdermale lokale Prostaglandin E1-Applikation (z.B. Topiglan®)

Neben der transurethralen und intrakavernösen Applikation von PGE1 bzw. anderen erektionsfördernden Substanzen erscheint insbesondere eine transdermale Applikation in Form von Salbe bzw. Gel attraktiv. Erste Ergebnisse existieren mit topischem PGE1 (Topiglan®), welches bei bis zu 38% der Patienten und Anwendung in der Klinik zu suffizienten Erektionen geführt hat (Goldstein et al 2001). Daten über die koitale Erfolgsrate bei Anwendung zu Hause stehen derzeit noch nicht zur Verfügung, werden aber nach Abschluss einer aktuell laufenden Phase III-Studie an 460 Paaren demnächst publiziert werden. (McMahon 2002). Das Gel wird direkt auf die Glans aufgetragen und die Resorption des Pharmakons wird durch einen Enhancer (SEPA: soft enhancer of percutaneous absorption, eine spezielle Substanz, die die Resorption durch eine reversible Veränderung der Lipidstruktur des Stratum corneum steigert) vermittelt. Brennen und Rötung der Penishaut wurden von 20% der Patienten bei primärer Applikation des Gels auf Penisschaft und Glans beklagt, so dass Topiglan® nur noch auf die Glans aufgetragen wird (McVary et al.1999; McMahon 2002). Nebenwirkungen beim weiblichen Partner wurden durch direkte intravaginale Applikation und eine Phase-III-Studie an 37 Paaren untersucht, hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Topiglan® und Placebo (McMahon 2002). Lokale Symptome waren leichtes Brennen oder Irritationen wie bei post-menopausalen Beschwerden.

Schlussfolgerung

Trotz der zunehmenden Anzahl an oral applizierbaren Substanzen zur Therapie der ED hat die lokale Therapie mit der intrakavernösen, intraurethralen sowie transdermalen Applikation erektionsfördernder Substanzen ihren festen Platz in der Therapie der ED. Während insbesondere die SKAT bis vor kurzem als First-line Therapie angewandt wurde, wird sie heute meist erst bei Misserfolg der oralen Präparate oder Kontraindikationen gegen diese eingesetzt. Auch bietet die lokale Applikation von Pharmaka gegenüber der oralen einen deutlichen Vorteil bzgl. des Nebenwirkungspektrums und eine nahezu sofort einsetzende Wirkung ohne größere Latenzzeiten. Ein weiterer Therapieansatz, der zunehmend verfolgt wird, ist die Kombinationstherapie oraler und lokaler Verfahren zur Steigerung der Erfolgsraten der jeweiligen Einzelsubstanzen. Unter allen lokal applizierbaren Substanzen nimmt das PGE1 derzeit die führende Rolle ein. Dennoch befinden sich weitere Substanzen zur lokalen Applikation in der Entwicklung, so dass mit einer weiteren Verbesserung der Erfolgsraten und Ausdehnung der lokalen Therapieoptionen in naher Zukunft zu rechnen ist.

Literatur

Adakian, P.; Karim, S; Kottegoda, S.; Ratnam, S.S. (1983): Cholinoreceptors in the corpus cavernosum of the human penis. J Auton Pharmacol 3: 107-111.

Bennett, A.H.; Carpenter, A.J.; Baranda, J.H. (1991): An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. J Urol 146: 1564-1565.

Brindley, G.S. (1983): Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile dysfunction. Br J Psychiatry 143: 210-215.

Brock, G.; Mai Tu, L.; Linet, O. (2001): Return of spontaneous erection during long-term intracavernosal alprostadil (Caverject): treatment. Int J Impot Res 57: 536-541.

Fulgham, P.F.; Cochran, J.S.; Denman, J.L.; Feagins, B.A.; Bross, M.B; Kadesky, K.T.; Kadesky, M.C; Clark, A.R.; Roehrborn, C.G. (1998): Disappointing initial results with the tranurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. J Urol 160: 2041-2046.

Giertz, H.; Flohe, L.; Peskar, B.A.; Resch, K. (1992): Mediatoren der Entzündung und Allergie. In: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W; Starke, K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikolgie. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: BI Wissenschaftsverlag, 304-344.

Goldstein, I.; Payton, T.R.; Schechter, P. (2001): A double blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. Urology 57 (2):301-305.

Ishii, N.; Watanabe, H.; Irisawa, C.; Kikushi, Y. (1986): Therapeutic trial with prostaglandin E1 for organic impotence. 2nd World Meeting on Impotence, Prague 1986.

Kim S.C., Ahn, T.Y; Choi, H.K.; Choi, N.G:; Chung, T.G.; Chung, W.S.; Hwang, T.K.; Hyun, J. S.; Jung, G.W.; Kim, C.I.; Kim, J.J. Lee, C.H.; Lee, W.H.; Min, K.S.; Moon, K.H.; Paik, J.S.; Park, K.S.; Park, N.C.; Park, Y.K.; Seo, J.K.; Shin, J.S; Yoon, Y.R.; Lee, W.C. (2000): Multicenter study of the treatment of erectile dysfunction with transurethral alprostadil (MUSE) in Korea. Int J Impot Res 12: 97-101.

Leungwattanakij, S.; Flynn, V.; Hellstrom, J.G. (2001): Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. Urol Clin N Am 28: 343-354.

McMahon, C.G. (2002): Topiglan Macrochem. Curr Opin Investig Drugs 3: 602-6006

McVary, K.T.; Polepalle, S.; Riggi, S.; Pelham, R.W. (1999): Topical prostaglandin E1 SEPA gel for the treatment of erectile dysfunction. J Urol 162: 726-731.

Montorsi, F; Salonia, A.; Zanoni, M.; Pompa, P.; Cestari, A.; Guazzoni, G.; Barbieri, L.; Rigatti, P. (2002): Current status of penile therapy. Int J Impot Res 14 (Suppl.1): 70-81.

Mydlo, J.H.; Volpe, M.A.; Macchia, R.J. (2000a): Initial results utilizing combination therapy for patients with suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy. Eur Urol 38: 30-34.

Mydlo, J.H.; Volpe, M.A.; Macchia, R.J. (2000b): Results from different patient populations using combined therapy with a alprostadil and sildenafil: predictors of satisfaction. Br J Urol 86: 469-473.

Padma-Nathan, H.; Hellstrom, W.; Kaiser, F.E.; Labasky, R.F; Lue, T.F.; Nolten, W.E.; Norwood, P.C.; Petterson, C.A.; Shabsigh, R.; Tam, P.Y. (1997): Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. N Eng J Med 336 (1): 1-7.

Porst, H. (1989): Prostaglandin E1 bei erektiler Dysfunktion. Urologe A 28: 94-98.

Porst, H. (1996): The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: A survey of worldwide experience. J Urol 155: 802-815

Porst, H. (1998): Intracavernous alprostadil alfadex – an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction: results of a long-term European study. Int J Impot Res 10: 225-231.

Shabsigh, R.; Padma-Nathan, H.; Gittleman, M. (2000): Intracavernous alprostadil alfadex is more efficious, better tolerated and preferred over intraurethral alprostadil plus optional ACTIS: a comparative, randomised, crossover, multicenter study. Urology 55: 109-113.

Spivack, A.P.; Peterson, C.A.; Cowley, C.; Hall, M.; Nemo, K.J.; Stephens, D.; Tam, P.Y.; Todd, L.K.; Place, V.A. (1997): Long-term safety profile of transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction. J Urol 157: A792.

Stief, C.G.; Truss, M.C.; Becker, A.J.; Kuczyk, M.; Jonas, U. (2000): Pharmakologische Therapiemöglichkeiten der Erektionstörung. DÄB 97: 457-460.

Truss, M.C. (1997): Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT). In: Stief, C.G.; Hartmann, U.; Höfner, K.; Jonas, U. (Hrsg.): Erektile Dysfunktion. Berlin-Bielefeld: Springer-Verlag: 55-64.

Virag, R. (1982): Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet 2:938.

Wang, Q.; Large, W.A. (1991): Modulation of noradrenaline – induced membrane currents by papaverine in rabbit vascular smooth muscle cells. J Physiol (Lond) 439: 501-512.

Zorgniotti, A.W; Lefleur, R.S. (1985): Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. J Urol 133: 39-41

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