

Prostata POM Review März 2021

# Penile Reha: Ergebnisse eines systematischen Reviews & einer Netzwerk-Metaanalyse

Auswahl und Kommentar von PD. Dr. Hendrik Isbarn

[“Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials”](#)

**Autoren:** Sari Motlagh et al., The Journal of Urology, April 2021

## Ziel der Studie

Trotz Fortschritten im Bereich der nervschonenden (minimalinvasiven) Prostatektomie, bleibt die postoperative erektile Dysfunktion eine bedeutsame, häufige Nebenwirkung. Konzepte der penilen Rehabilitation wurden entwickelt, um die postoperative erektile Funktion nachhaltig zu verbessern und die Wiedererlangung der Potenz zu beschleunigen. Allerdings ist die optimale Durchführung der penilen Rehabilitation bis dato nicht definiert. Entsprechend wurde ein systematisches Review und eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt, um unterschiedliche Ansätze der penilen Rehabilitation zu vergleichen.

## Material und Methoden

Eine systematische Literaturrecherche wurde im Mai 2020 in *PubMed* und *Web of Science* durchgeführt. Diese erfolgte analog der PRISMA-Kriterien (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*). In die Analyse wurden nur Studien einbezogen, in welchen die Potenz, Wiederherstellungsraten und Nebenwirkungen verschiedener Behandlungsgruppen (Medikation, Hilfsmittel oder Übungen) mit denen von Kontrollgruppen verglichen wurden. Für die Netzwerk-Metaanalyse wurde der bayessche Ansatz verwendet.

## Ergebnisse

Insgesamt 22 Studien (2.711 Patienten) erfüllten die Einschlusskriterien. Von den 16 unterschiedlichen Konzepten zur penilen Rehabilitation vs. Placebo waren lediglich Beckenbodentraining (OR 5,21; 95 % Konfidenzintervall 1,24 - 29,8) und Sildenafil 100 mg einmal täglich (OR 4,00; 95 % Konfidenzintervall 1,40 - 13,4) mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit der Potenzregeneration vergesellschaftet. Die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse wurde für Sildenafil 100 mg als moderat bewertet. Für das Beckenbodentraining hingegen wurde die Verlässlichkeit als gering eingeschätzt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Effektivität der täglich hoch dosierten PDE5-Inhibitoreinnahme (egal welcher Wirkstoff) vs. Placebo zur Wiederherstellung der Potenz mit moderater Sicherheit bestätigt (OR 2,09; 95 % Konfidenzintervall 1,06 - 4,17). Hingegen zeigte sich kein Beweis dafür, dass die

bedarfsorientierte Einnahme von PDE5-Inhibitoren der Placebo Einnahme überlegen ist. Sekundäre Studienendpunkte, wie das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, konnten auf Grund fehlender Angaben nicht evaluiert werden. Allerdings wurden wirklich bedeutsame Nebenwirkungen in keiner der Studien beschrieben.

## Schlussfolgerung

Die tägliche Einnahme von Sildenafil 100 mg ist die beste Form der penilen Rehabilitation nach radikaler Prostatektomie. Obwohl Beckenbodentraining die Wahrscheinlichkeit der Potenserholung erhöht, werden randomisierte Studien mit adäquater Patientenzahl benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Die alleinige bedarfsorientierte Einnahme von PDE5-Inhibitoren sollte nicht zur penilen Rehabilitation verwendet werden.

## Kommentar

Wir haben die oben genannte Studie von Sari Motlagh et al (1) für unsere Publikation des Monats ausgewählt, da sie zum einen ein äußerst relevantes Thema behandelt und darüber hinaus versucht, die diesbezüglich verfügbare Literatur kritisch zu bewerten. Aller chirurgischen Verfeinerungen zum Trotz ist die erektile Dysfunktion leider auch heutzutage noch eine relativ häufige Nebenwirkung der radikalen Prostatektomie. Auch wenn es innerhalb der Literatur enorme Schwankungen diesbezüglicher Angaben gibt (von postoperativ nur geringe Einschränkungen bis hin zu Raten an erektiler Dysfunktion von bis zu 90 % findet sich nahezu alles) zeigen die Daten prospektiv randomisierter Studien, dass ein erheblicher Teil der präoperativ potenten Patienten auch ein Jahr nach radikaler Prostatektomie unter einer erektilen Dysfunktion leidet (2, 3). Um die Rate der Patienten mit postoperativer erektiler Dysfunktion zu minimieren, wurde unter anderem das Konzept der penilen Rehabilitation (pR) entwickelt. Die dahinterstehende Hypothese lautet, dass auch bei sorgfältigster Präparation der Nervi erigentes im Rahmen der radikalen Prostatektomie, die Nerven doch bis zu einem gewissen Grad traumatisiert werden. Auf dieses Trauma können die Nerven mit einer Neuropraxie reagieren; das heißt, die Nerven sind zwar strukturell vorhanden, aber funktionieren nur bedingt. Die Neuropraxie kann nach radikaler Prostatektomie bis zu zwei Jahre andauern. Um während dieser Zeit eine regelmäßige Durchblutung der Corpora cavernosa mit oxygeniertem arteriellen Blut (welches vor allem im Rahmen einer Erektion passiert) zu gewährleisten, wurde das Konzept der pR beschrieben. Hierunter versteht man allgemein alle Maßnahmen (Medikamente, Übungen, Hilfsmittel), welche zu einer vermehrten Perfusion der Corpora cavernosa führen sollen. 1997 wurde das Konzept der pR erstmals von Montorsi et al (einer der Coautoren der heute vorgestellten Studie) beschrieben (4). Seitdem wurden zahlreiche Studien publiziert, in denen unterschiedliche oral einzunehmende Medikamente (vor allem PDE5-Inhibitoren), lokal zu applizierende Substanzen (vor allem Prostaglandin E1 im Rahmen von SKAT oder intraurethral appliziert), mechanische Hilfsmittel (Vakuumpumpen) und physiotherapeutische Maßnahmen (Beckenbodentraining) sowie Kombinationen dieser Maßnahmen bezüglich ihrer Effektivität zur pR untersucht wurden. Leider sind die Ergebnisse der verfügbaren Studien nicht einheitlich, wodurch die Frage nach dem optimalen pR-Regime erschwert ist. Gründe hierfür sind, dass in den Studien zum Teil nur relativ wenige Patienten eingeschlossen werden konnten, mitunter kein ausreichendes Follow-up besteht und auch Kombinationstherapien nur unzureichend untersucht wurden. Weiterhin bestehen teilweise erhebliche Unterschiede bezüglich der in den Studien verwendeten Definitionen postoperativer Potenz, Start und Dauer der pR variieren zum Teil erheblich, Washout-Phasen wurden berücksichtigt oder auch nicht, so dass insgesamt weiterhin viele Fragen im Bereich der pR nicht hinreichend beantwortet sind.

Dieser Problematik haben sich die Autoren der aktuellen Studie gewidmet und die verfügbare Literatur im Rahmen einer Metaanalyse ausgewertet. Hierbei wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, um ein hohes wissenschaftliches Niveau zu gewährleisten. Als primärer Endpunkt wurde die Rate an Patienten gewählt, welche nach der Washout-Phase (also nach Beendigung der Zeit, in der keine potenzfördernden

Medikamente/Anwendungen eingenommen/durchgeführt wurde) keinen Hinweis für eine erektile Dysfunktion (gemessen am IIEF-Score) aufwiesen. Weiterhin wurde eine Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich ihrer Validität vorgenommen. Insgesamt wurden die Daten von 2.711 Patienten aus 22 Studien ausgewertet. Hiervon erhielten 1.880 Patienten (69 %) eine aktive Therapie und die übrigen Patienten dienten als Kontrollgruppe. In den 22 evaluierten Studien wurden 16 unterschiedliche pR-Strategien angewandt (PDE5-Inhibitoren mit Unterschieden bezüglich des Präparats, der Dosierung und der Häufigkeit der Einnahme, Vakuumpumpen, Beckenbodenübungen, aerobes Training, lokale Applikation von Tacrolimus sowie die hyperbare Sauerstofftherapie).

Von diesen vielen unterschiedlichen pR-Ansätzen zeigte sich lediglich für die kontinuierliche Einnahme von Sildenafil 100 mg sowie für das Beckenbodentraining eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Potenz Erholung. Die Verlässlichkeit dieser Ergebnisse wurde für die kontinuierliche Sildenafil-Einnahme als moderat und für das Beckenbodentraining als gering eingeschätzt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass vor allem in den Studien zum Beckenbodentraining als pR-Strategie bis dato nur relativ wenige Patienten untersucht wurden. Interessanterweise zeigte die bedarfsorientierte Einnahme von PDE5-Inhibitoren keinen Unterschied im Vergleich zu Placebo und sollte den Autoren zufolge nicht zur pR eingesetzt werden.

Wie sind diese Ergebnisse nun zu bewerten? Wenn man sich vergegenwärtigt, wie häufig weltweit radikale Prostatektomien durchgeführt werden (alleine in Deutschland ca. 16.000 pro Jahr) und wie viele Patienten postoperativ an einer erektilen Dysfunktion leiden, erscheint es sonderbar, dass nur so wenige qualitativ hochwertige Studien im Bereich der pR bisher durchgeführt wurden. Entsprechend sind auch die Daten dieser Metaanalyse mit Vorsicht zu bewerten. Auch wenn eine Metaanalyse das höchste Maß an medizinischer Evidenz liefert, kann auch hier nur evaluiert werden, was bisher publiziert wurde. Insbesondere Kombinationstherapien, z.B. kontinuierlicher Einsatz von PDE5-Inhibitoren plus Einsatz von Vakuumpumpen, Beckenbodentraining oder auch der Stoßwellentherapie mit niedriger Energie (LI-ESWT) sind bisher kaum evaluiert worden und sollten optimaler Weise in kontrollierten Studien bezüglich ihrer Effektivität geprüft werden. Bis diese Daten verfügbar sind, scheint zur pR vor allem die kontinuierliche Einnahme von (hochdosierten) PDE5-Inhibitoren mit ggf. additiven Beckenbodenübungen sinnvoll zu sein. Über die Dauer der optimalen PDE5-Inhibitor-Einnahme wird in der aktuellen Studie leider nicht gesprochen. Aus retrospektiven Studien ist allerdings bekannt, dass die Einnahme über ein Jahr hinaus wahrscheinlich keinen zusätzlichen Erfolg liefert.

In der Martini-Klinik empfehlen wir zur pR den frühzeitigen Einsatz von PDE5-Inhibitoren (ab dem 4. postoperativen Tag insofern keine Kontraindikationen bestehen und zumindest eine einseitig nerverhaltende Operation durchgeführt werden konnte) mit bedarfsorientierter Dosisescalation. Bei unzureichendem Ansprechen empfehlen wir additive Maßnahmen, wie SKAT oder den Einsatz von Vakuumpumpen ab dem 3. postoperativen Monat. Inwiefern neue, innovative therapeutische Maßnahmen, wie die LI-ESWL oder auch die Stammzellentherapie das Armamentarium der pR-Strategien erweitern wird, bleibt abzuwarten.

## Referenzen

1. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, et al. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. J Urol. 2021;205 (4):1018-30.
2. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol. 2008;54 (4):924-31.
3. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HR, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). Eur Urol. 2014;65 (3):587-96.
4. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol. 1997;158 (4):1408-10.

- [POM Podcast](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu PD Dr. Hendrik Isbarn](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)