

# Die Verwendung vasoaktiver Substanzen in der Diagnostik und Therapie der Erektile Dysfunktion – Rechtliche Aspekte\*

I. Schroeder-Printzen<sup>1</sup>, J. Göben<sup>2</sup>, W. Weidner<sup>1</sup>, R.-H. Ringert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. med. R.-H. Ringert)

<sup>2</sup> Abteilung für Arzt- und Arzneimittelrecht der Georg-August-Universität Göttingen (Leiter: Prof. Dr. jur. E. Deutsch)

## Zusammenfassung

Zur Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion (E.D.) werden vasoaktive Substanzen wie Papaverin, ein Gemisch von Papaverin/Phentolamin und Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) verwendet. Das Papaverin/Phentolamin-Gemisch fällt als Rezepturarztmittel unter die Ausnahmeregelung des § 21 I Nr. 1 AMG und bedarf deshalb keiner Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt (BGA). Papaverin und PGE<sub>1</sub> sind Fertigarzneimittel im Sinne der §§ 2, 4 Arzneimittelgesetz (AMG) und sind vom BGA für andere Indikationen zugelassen. Eine Zulassung für die Diagnostik und Therapie der E.D. besteht zur Zeit nicht. Trotzdem dürfen diese Substanzen im Rahmen einer klinischen Prüfung oder als Heilversuch eingesetzt werden. Die klinische Prüfung nach den §§ 40, 41 AMG ist strengen Voraussetzungen unterworfen. Der Heilversuch im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit ist eine weitere Möglichkeit, diese Substanzen einzusetzen. Er setzt dabei eine umfangreiche Aufklärung über den Heilversuchscharakter, mögliche Nebenwirkungen und die alternativen Therapiemöglichkeiten voraus. Weiterhin sind die Kontraindikationen zu beachten.

## Vasoactive Drugs for Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction – Legal Aspects

For many years vasoactive drugs such as papaverine, papaverine/phentolamine and prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) have been used in the diagnosis and treatment of erectile impotence. As defined in §§ 2, 4 of the German law governing the manufacture and prescription of drugs (AMG) papaverine and PGE<sub>1</sub> are prefabricated drugs. The papaverine/phentolamine mixture is a dispensing drug and therefore qualifies for exemption under § 21 I Nr. 1 AMG. Under special circumstances it does not need to be licensed by the German BGA (German equivalent of the FDA). Although the monosubstances papaverine and PGE<sub>1</sub> are licensed by the BGA for other medical indications, there is no license for using these drugs in the diagnosis and treatment of erectile impotence. This means, that these drugs are only allowed to be used in a clinical experiment or for a healing trial. However, the conditions for the clinical experiment, as laid down in §§ 40, 41 AMG, are very strict. A healing trial, conducted under the terms of the doctor's freedom of choice regarding treatment, represents another possibility to use these drugs. Yet for such a trial it is necessary to provide extensive information about the specific nature of the treatment, about the possible side effects and about all alternative forms of treatment. Furthermore, special attention has to be paid to the contraindications.

## Key words

Intracavernosal self-injection therapy – Legal viewpoint – Papaverin – Papaverin/Phentolamin – Prostaglandin E<sub>1</sub>

## Einleitung

Seit den ersten Untersuchungen von *Virag* (23) und *Brindley* (1) bilden die intrakavernösen Injektionen von vasoaktiven Substanzen einen Eckpfeiler der Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion (4).

Weltweit haben sich dabei Papaverin, das Gemisch von Papaverin/Phentolamin und Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) für den klinischen Gebrauch durchgesetzt (Übersichten bei 4, 26). Weitere Substanzen wie Vasoaktive Intestinal Polypeptide (14), Calcitonin-Gene-Related Peptide (20), Linsidomin Chlorhydrat (SIN-1) (21) sind bis-

her Gegenstand klinischer Forschung und werden deswegen nicht weiter behandelt.

### **Verwendete Substanzen sind Arzneimittel**

Die Einzelsubstanzen Papaverin und PGE<sub>1</sub> bzw. das Papaverin/Phentolamin-Gemisch sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, im oder am Menschen Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern oder zu erkennen. Sie erfüllen somit die Voraussetzungen des § 2 I Arzneimittelgesetz (AMG) (22) und sind deshalb als *Arzneimittel* anzusehen. Dabei erfüllen Papaverin und PGE<sub>1</sub> die Voraussetzungen eines *Fertigarzneimittels* im Sinne des § 4 I AMG, da sie im voraus in großen Mengen gefertigt und zur Abgabe an den Verbraucher abgepackt und abgefüllt werden.

Dagegen wird das Papaverin/Phentolamin-Gemisch nur für einen bestimmten Patienten hergestellt, es ist somit nach § 4 I AMG (15) ein *Rezepturarztarzneimittel* und kein Fertigarzneimittel. Nach § 21 II Nr. 1 bedürfen Rezepturarztarzneimittel unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. Chargengröße < 100 Packungen, Herstellung und Abgabe in derselben Apotheke) keiner Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt (BGA) (15, 22). Da bei der Herstellung des Gemisches auch Papaverin verwendet wird, können Papaverin-typische Komplikationen auftreten und es sind daher auch dieselben Kontraindikationen zu beachten. Deshalb sollten unserer Ansicht nach auch bei der Verwendung des Papaverin/Phentolamin-Gemisches als Rezepturarztarzneimittel dieselben Maßstäbe angelegt werden, wie sie im folgenden für Papaverin und PGE<sub>1</sub> dargestellt werden.

### **Rechtliche Grundlagen für einen indikationsfremden Arzneimittelgebrauch**

Nach § 21 I AMG dürfen Fertigarzneimittel nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie zugelassen sind. Papaverin und PGE<sub>1</sub> sind vom BGA für bestimmte Indikationen (z. B. arterielle Verschlusskrankheit, Migräne, Menièresches Syndrom) zugelassen. Eine Zulassung für die Diagnostik und Therapie der E. D. besteht nicht. Daraus ergibt sich die Frage, ob sie trotzdem eingesetzt werden dürfen. Prinzipiell ist dieses möglich. Es ist dabei zwischen zwei grundsätzlich verschiedenen Möglichkeiten zu unterscheiden:

1. der klinischen Prüfung eines Medikamentes (§§ 40, 41 AMG im Rahmen der Ausnahmeregelung des § 21 II Nr. 2 AMG)
2. dem Heilversuch im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit.

#### *Klinische Prüfung im Rahmen der Ausnahmeregelung des § 21 II Nr. 2 AMG*

Diese Vorschrift befreit Substanzen, die bei einer klinischen Prüfung verwendet werden, von der Zulassungspflicht. Dabei ist zwischen der klinischen Prüfung

als Experiment (§ 40 AMG) und der klinischen Prüfung als Heilversuch (§ 41 AMG) zu unterscheiden.

#### Klinische Prüfung nach § 40 AMG

Der § 40 AMG nennt die Voraussetzungen, unter denen eine klinische Prüfung als *Experiment* möglich ist. Die möglichen Risiken für die Versuchsperson im Rahmen einer eng auszulegenden Risiko-Nutzen-Abwägung müssen gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels vertretbar sein. Weiterhin sind vorherige pharmakologisch-toxikologische Prüfungen unabdingbar. Die Ergebnisse müssen beim BGA hinterlegt werden. Ein Prüfplan, der dem Stand der derzeit gültigen wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht, ist Voraussetzung.

Der Proband muß voll geschäftsfähig und in der Lage sein, die Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen. Es hat eine umfassende Aufklärung stattzufinden. Die Einwilligung hat schriftlich zu erfolgen. Weiterhin muß eine Probandenversicherung abgeschlossen werden. Der die klinische Prüfung leitende Arzt muß eine zweijährige Tätigkeit in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen.

#### Klinische Prüfung nach § 41 AMG

Bei der klinischen Prüfung als *kontrollierter Heilversuch* nach § 41 AMG stellt der Gesetzgeber darauf ab, daß dieses Arzneimittel nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft geeignet ist, das Leben eines einzelnen Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Im Gegensatz zum Humanexperiment steht hier nicht die Erweiterung des medizinischen Erkenntnisstandes, sondern der individuelle Nutzen für den Patienten im Vordergrund. Im Gegensatz zu § 40 AMG dürfen auch nicht vollgeschäftsfähige Personen mit Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters an dieser Form der klinischen Prüfung teilnehmen. Die bereits zu § 40 AMG genannten anderen Voraussetzungen gelten auch hier.

#### *Heilversuch im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit*

Unabhängig von den Möglichkeiten die das AMG bietet, hat jeder Arzt im Rahmen seiner *Therapiefreiheit* die Möglichkeit, ein Medikament außerhalb seines vom BGA zugelassenen Indikationsbereiches einzusetzen (3, 6). Gelegentlich ist der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse aktueller als das Zulassungsverfahren. Trotzdem unterliegt die Anwendung eines Medikamentes außerhalb seiner zugelassenen Anwendungsgebiete rechtlichen Grenzen (3). Die Rechtsprechung sieht diese als überschritten an, wenn der Einsatz medizinisch nicht geboten ist (10). Medizinische Gebotenheit liegt aber jedenfalls dann vor, wenn das Arzneimittel in seiner beabsichtigten Anwendung medizinisch-wissenschaftlich erprobt und in seinen Nebenwirkungen ausreichend bekannt ist. In Einzelfällen, etwa bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, kann sich die Möglichkeit des Arztes zum bestimmungswidrigen Arzneimitteleinsatz sogar zur Pflicht dieses Medikament einzusetzen verdichten (10).

**Tab. 1** Wichtige Kontraindikationen bei der systemischen Gabe von Papaverin, Papaverin/Phentolamin und PGE<sub>1</sub>.

kardiale:	unbehandelte KHK und Herzinsuffizienz, schwere Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt < 6 Monate
pulmonale:	Lungenödem, Pneumonie, schwere obstruktive Ventilationsstörung
zerebrale:	Krampfanfallsleiden, erhöhter Hirndruck
sonstige:	Engwinkelglaukom, Gerinnungs- oder Leberfunktionsstörungen, Obstipation

Diese Pflicht ist sicher bei der Behandlung der E.D. auszuschließen.

Für den Einsatz vasoaktiver Substanzen in der Diagnostik und Therapie der E.D. müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein, wenn ein *Heilversuch* erfolgen soll:

1. Wirksamkeit der Substanz bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate,
2. Beachtung der Kontraindikationen,
3. umfassende Aufklärung des Patienten,
4. Einwilligung des Patienten.

#### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Papaverin, PGE<sub>1</sub> und des Papaverin/Phentolamin-Gemisches ist in der Diagnostik und Therapie der E.D. weitgehend unumstritten (4, 26). In der Therapie beschränkt sich die Indikation im wesentlichen auf neurogene und vaskuläre Störungen (4).

#### Kontraindikationen

Die in Tab. 1 aufgeführten Kontraindikationen sind vom BGA für eine systemische oder intraarterielle Gabe vorgeschrieben worden. Da weder Papaverin noch PGE<sub>1</sub> eine Zulassung für die intrakavernöse Injektion besitzen, existiert keine spezielle Liste von Kontraindikationen für diese Applikationsart. Aus forensischen Gründen scheint es uns zur Zeit trotzdem sinnvoll, sich zunächst an diesen Kontraindikationen zu orientieren. Die Nichtbeachtung von Kontraindikationen führt im Falle eines Prozesses zu einer Beweisbelastung des Arztes bei der Frage der Einhaltung der objektiv erforderlichen Sorgfalt (2). Dieser Beweis ist häufig schwer zu führen.

#### Aufklärung

Der ausführlichen, über das Maß des Normalen hinausgehenden, Aufklärung kommt bei einem Heilversuch mit einem Medikament, das für diese Indikation nicht zugelassen ist, eine ganz erhebliche Bedeutung zu (3,6).

Es muß darauf hingewiesen werden, daß es sich um eine Behandlung mit einem Medikament handelt, das für die Indikation E.D. vom BGA keine Zulassung besitzt. Gleichzeitig sind mögliche alternative Therapien (9) mit ihren Erfolgsaussichten und Risiken ausführlich zu erläutern. Dabei ist die Aufklärung individuell auf den

**Tab. 2** Durchschnittswerte für das Auftreten von Priapismen in der Diagnostik und Therapie der E.D., differenziert nach Substanzen (zusammengestellt aus 2).

	Diagnostik	Therapie
Papaverin	9,5 %	0,4 %
Papaverin/ Phentolamin	5,3 %	0,4 %
PGE <sub>1</sub>	2,4 %	0,1 %

Patienten abzustimmen. Weiterhin ist über mögliche Nebenwirkungen bzw. Komplikationen ausführlich aufzuklären.

#### Aufklärungsbedürftige Komplikationen und Nebenwirkungen

Als häufiger auftretende Komplikationen sollten der Injektions- und Erektionsschmerz genannt werden. Dabei ist zwischen Papaverin und PGE<sub>1</sub> zu unterscheiden, gerade bei letzterem Medikament kommt es in ca. 17 % zu diesen Nebenwirkungen, allerdings schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 0–59 % (4).

Auf das Auftreten eines Priapismus (Erektion > 6 Stunden) muß ebenfalls aufgeklärt werden. Dabei ist zwischen dem Auftreten in der Diagnostik und in der Therapie zu differenzieren. Die in Tab. 2 aufgeführten Zahlen sind Durchschnittswerte, die aus einer Vielzahl von Literaturstellen durch *Jünemann* et al. (4) gewonnen wurden. Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß der Patient innerhalb von 5–6 Stunden einen Urologen aufsuchen muß, da sonst zumindest beim Low Flow Priapismus mit beginnenden irreversiblen Schäden gerechnet werden muß, auch wenn zur Zeit der Zeitpunkt des Schädigungsbeginnes noch nicht exakt definiert ist und individuell unterschiedlich zu sein scheint (8, 12).

Hämatome, Unterblutungen oder penile Mißempfindungen (Auftreten in ca. 2–10 %) sind eher auf falsche Injektionstechnik als auf die verwendeten Substanzen zurückzuführen (4, 26), dennoch gehören sie in das Aufklärungsgespräch.

Die Cavernitis als schwerste Form der penilen Infektion (16) wird bei der Schwellkörperautoinjektionstherapie (SKAT) mit 0,5 % angegeben (17). Trotz ihres relativ seltenen Auftretens sollte sie erwähnt werden.

Bei den systemischen Nebenwirkungen sind mögliche Kreislaufreaktionen (Schwindel, Synkopen) und Leberfunktionsstörungen zu erwähnen. Zu Kreislaufreaktionen kann es bei höheren Papaverindosen und gleichzeitig bestehendem venösen Leakage kommen (25). Für PGE<sub>1</sub> sind Beeinträchtigungen des Kreislaufsystems ebenfalls denkbar, obwohl es wesentlich schneller in der Lunge metabolisiert wird (19).

Erhöhungen der Leberwerte bei Verwendung von Papaverin sind in der Literatur beschrieben (4, 26). Bei den meisten dieser Patienten war gleichzeitig eine

Alkoholanamnese bekannt, so daß Erhöhungen der Leberenzyme der Papaveringabe nicht eindeutig zuzuordnen waren (5,7). In den wenigen anderen Fällen wurde SKAT abgebrochen (11). Obwohl Veränderungen der Transaminasen selten sind, sollten sie vor und während der Therapie kontrolliert werden. Bei einem Ansteigen ist eine Therapieunterbrechung angebracht.

In der Langzeittherapie bedarf die Entwicklung von penilen Knoten an der Injektionsstelle einer gesonderten Erwähnung. Dabei kann es sich um subkutane, in der Tunica albuginea liegende oder intrakavernöse Knoten handeln (24). Als Ursachen kommen das lokale Injektionstrauma und die Substanzen selbst in Frage, wobei für Papaverin der saure PH als gewebetoxisch diskutiert wird (4,26). Für Papaverin werden diese Veränderungen im Durchschnitt mit 5,4% (2,9–30%) angegeben (4,26). Für PGE<sub>1</sub> sind derartige Veränderungen extrem selten (13), eine Abhängigkeit von Injektionszahl und -dauer wird diskutiert (4).

### Einwilligung

Die Aufklärung und Einwilligung des Patienten kann unter Verwendung eines Formblattes erfolgen. Trotzdem muß sich der Arzt in einem persönlichen Gespräch davon überzeugen, daß der Patient die Aufklärung verstanden und keine weiteren Fragen mehr hat. Gerade letzteres sollte sich der Therapeut handschriftlich bestätigen lassen, da im Streitfall die Behauptung ungenügender Aufklärung eine Beweislastumkehr zuungunsten des Arztes bewirkt. Bisher sind Schadensfälle bei SKAT selten (18). Mit zunehmender Verbreitung der Therapie werden sie jedoch zunehmen.

Liegt die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters vor und sind auch alle anderen eben genannten Voraussetzungen erfüllt, sehen wir keine rechtlichen Probleme bei der Behandlung nicht voll geschäftsfähiger Patienten. Aus medizinisch-ethischer Sicht würden wir eine solche Behandlung allerdings nicht durchführen.

### Literatur

- 1 Brindley, G. S.: Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br. J. Psychiatry*. 143 (1983) 332–337
- 2 Deutsch, E.: Anmerkung zum Urteil des OLG Köln vom 30.5.90 Az 27 U 169/89, VersR. 5 (1991) 189
- 3 Deutsch, E.: Arzneimittelhaftung. In *Deutsch, E.* (Hrsg.): *Arztrecht und Arzneimittelrecht*, Kpt. XXIX., 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1991) 417–437
- 4 Jünemann, K. P., P. Alken: Pharmacotherapy of erectile dysfunction: a review. *Int. J. Impotence Res.* 1 (1989) 71–93
- 5 Lakin, M. M., D. K. Montague, S. V. Medendorp, L. Tesar, L. R. Schover: Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J. Urol.* 143 (1990) 1138–1141
- 6 Laufs, A.: Heilversuch und klinisches Experiment. In *Laufs, A.* (Hrsg.): *Arztrecht*, Kpt. XI., 4. Aufl. C. H. Beck Verlag, München (1988) 219–234
- 7 Levine, S. B., S. E. Althof, L. A. Turner, C. B. Risen, D. R. Bodner, E. D. Kursh, M. I. Resnick: Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J. Urol.* 141 (1989) 54–57

- 8 Lue, T. F., J. G. Wayne, J. Hellstrom, W. McAnich, E. A. Tanagho: Priapism: a refined approach to diagnosis and treatment. *J. Urol.* 136 (1986) 104–108
- 9 Lue, T. E.: Impotence: a patient's goal-directed approach to treatment. *World J. Urol.* 8 (1990) 67–74
- 10 OLG Köln, Urteil vom 30.5.90 Az 27 U 169/89, VersR. 5 (1991) 186–189
- 11 Padma-Nathan, H., I. Goldstein, T. Payton, R. J. Krane: Intracavernosal pharmacotherapy: the pharmacologic erection program. *World J. Urol.* 5 (1987) 160–165
- 12 Porst, H., H. van Ahlen: Pharmako-induzierte Priapismen – Ein Erfahrungsbericht über 101 Fälle. *Urologe A* 28 (1989) 84–87
- 13 Porst, H., H. van Ahlen, T. H. Bloch, W. Halbig, R. Hautmann, D. Löchner-Ernst, J. Rudnick, G. Staehler, H. M. Weber, W. Weidner, W. H. Weiske: Intercavernous self-injection of prostaglandin E<sub>1</sub> in the therapy of erectile dysfunction. *Vasa Suppl.* 28 (1989) 50–56
- 14 Roy, J. B., R. L. Petrone, S. I. Said: A clinical trial of intracavernous Vasoactive Intestinal Polypeptide to induce penile erection. *J. Urol.* 143 (1990) 302–304
- 15 Sander, Köhler: *Arzneimittelrecht, Erläuterungen zu § 21 AMG* W. Kohlhammer Verlag, Köln (1987)
- 16 Schwarzer, J. U., R. Hofmann: Purulent corporeal cavernositis secondary to papaverine-induced priapism. *J. Urol.* 146 (1991) 845–846
- 17 Sidi, A. A., K. K. Chen: Clinical experience with vasoactive intracavernous pharmacotherapy for the treatment of impotence. *World J. Urol.* 5 (1987) 156–159
- 18 Sparwasser, H. H.: Übersicht über die Auswertung von Gerichts-, Schlichtungskammer- und Versicherungsgutachten, aufgliedert in typische Risiken. Vortrag Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie, Koblenz 9.–11.5.91 (Abstraktband)
- 19 Stackl, W., R. Hasum, M. Marberger: The use of prostaglandin E<sub>1</sub> for diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *World J. Urol.* 8 (1990) 84–86
- 20 Stief, C. G., W. F. Thon, U. Wetterauer, F. Schaebsdan, U. Jonas: Calcitonin-Gene Related Peptide (CGRP) – A possible neurotransmitter for human penile erection and its therapeutic application in impotent patients. *Int. J. Impotence Res.* 2, Suppl. 2 (1990) 22–23
- 21 Stief, C. G., F. Holmquist, E. P. Allhoff, K. E. Anderson, U. Jonas: Preliminary report on the effect of nitric oxide donor SIN-1 on human cavernous tissue in vivo. *World J. Urol.* 9 (1991) 237–239
- 22 Thürk: *Recht im Gesundheitswesen. Loseblattsammlung* (Stand März 1989). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24. August 1976 in der Fassung vom 20. Juli 1988
- 23 Virag, R.: Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 2 (1982) 938
- 24 Virag, R., K. Shoukry, J. Floresco, F. Nollet, E. Greco: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J. Urol.* 145 (1991) 287–293
- 25 Wespes, E., C. C. Schulman: Systemic complications of intracavernous papaverin injections in patients with venous leakage. *Urology* 31 (1988) 114–115
- 26 Wetterauer, U.: Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. In *Jonas, Thon, Stief* (Hrsg.): *Erectile Dysfunction*, 1. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1991) 221–236

Dr. med. I. Schroeder-Printzen

Klinik und Poliklinik für Urologie  
der Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
3400 Göttingen