

Bölüm 7

EREKTİL DİSFONKSİYONDA FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Selamettin DEMİR¹

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED) tedavisinin modern dönemi 1994'te yayınlanan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) ile başlamış ve hekimlerin önemli ilgi alanına dönüşmüştür⁽¹⁾. Bu çalışmada ED değerlendirmesinin mümkün olduğu, 40-70 yaş arası erkeklerin %50'sinden fazlasının bir miktar cinsel işlev bozukluğuna sahip olduğu ve önemli risk faktörlerinin tanımlandığı belirtilmiştir. Geçtiğimiz yirmi yıl ED hastalığından muzdarip olan erkek ve eşlerinin sevk ve idaresinde, hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarında dramatik ilerlemelere tanık olmuştur. Tedaviyi uygulayan doktorun kavernoöz arteriyel kan akışı, penis düz kas içeriği ve penis içindeki yapısal anormallikleri görselleştirmesini sağlayan dubleks ultrason görüntülemenin kullanılması ile birlikte testosteronun rolü ve önemi hakkında daha fazla bilgi bu gelişmelere sadece iki örnektir⁽²⁾. Bu ilerlemelerden tartışmasız daha etkili olan, birçok toplum arasında ED hakkında konuşmak için konfor düzeyindeki kültürel değişim ve birçoğunun yardım aramayı kabulü olmuştur. Bu değişiklikler artık birçok hastanın yardım istemesini ve eğitimli klinisyenlerin geniş bir yelpazede tedavileri değerlendirip sunabilmesini sağladı.

1998 yılında sildenafilin onaylanmasından önce etkili terapötik ajanlar bulunmakla birlikte oldukça invaziv ve yaygın kabullerini kısıtlayan önemli yan etkiler ile doluydu. 1980-1990'larda popüler hale gelen intrakavernöz vazoaktif ajanlar penis içi enjeksiyonlar gerektiriyor, kullanıcıyı priapizm ve korporal fibrozis riskine maruz bırakıyor ve sadece uzmanlık merkezleri tarafından sunulabiliyordu. 1998 yılında sildenafil sitratın (Viagra) onaylanmasının ardından bilimsel alan, hizmet sunanların ve reçete yazanların büyük çoğunluğunun artık uzman olmadığı bir alana dönüştü. Ancak reçetecilerin sayısının artması daha fazla hastanın

¹ Üroloji uzmanı, S.B.Ü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drselami1978@hotmail.com

başına sildenafil ile karşı testosteron ve sildenafil ile tedaviden sonra IIEF-ED'de 7,4 puanlık bir iyileşme görülmüştür⁽⁷⁶⁾. Bununla karşılaştırıldığında, PDE5i tedavisine eklenen TRT'nin etkisini değerlendiren 12 çalışmanın meta analizi, analiz beş plasebo kontrollü çalışma ile sınırlı olduğunda anlamlı bir etki ortaya koyamadığı belirtilmiştir⁽⁷⁷⁾.

SONUÇ

ED'li erkeklerin büyük çoğunluğuna cinsel işlevselliği geri getirebilme tanı ve terapötiklerdeki ilerlemeler nedeniyle günümüzde bir gerçekliktir. Gerçekte birçok erkek azalmış istek, isteksiz bir partneri olduğu ya da sadece etkili terapinin mevcut olmadığına inandığı için asla tıbbi yardım istemeyecektir. Bir kişi klinisyene yardım için başvurduğunda seçilen tedavinin tolere edilebilirliğini, güvenliğini ve etkinliğini optimize etmek için bu makalede tanımlanan basit adım adım stratejiler kullanıldığında hasta ve partner memnuniyetinin artmasına ve sonuçların iyileşmesine neden olacaktır.

Daha düşük dozlardan ziyade daha yüksek dozların kullanımı, defalarca deneme, kullanım için net ayrıntılı talimatlar ile birlikte hasta ve partnerin ilaçların emilimini, dağılımını ve vücuttan temizlenme sürelerini anlamalarını sağlamak sıklıkla tedavi başarısızlıklarını önleyebilir ve erektil disfonksiyon tedavilerini optimize edebilir.

Birçok erkekte ED'ye katkıda bulunan psikolojik bir bileşen var olabilmekte veya ED'nin bir sonucu olarak psikolojik sıkıntı yaşamaktadırlar. Buna göre, erkeklerin tıbbi tedaviye ek olarak psikoterapi almaya teşvik edilmesi gerekmektedir. Çünkü çeşitli çalışmalarda kombine terapi sonuçlarının her iki yöntemden (tek başına psikoterapi veya farmakoterapi) daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon; PDE-5 inhibitörleri; testosteron; penis enjeksiyonları

KAYNAKÇA

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. J Urol. 1994;151:54-61.
2. Lue TF, Mueller SC, Jow YR, et al. Functional evaluation of penile arteries with duplex ultrasound in vasodilator-induced erection. Urol Clin N Am. 1989;16:799-807.
3. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338:1397-1404.
4. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. Int J Impotence Res. 2001;13:192-199.
5. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol. 2002;168:1332-1336.

6. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:843–852.
7. Bella AJ, Lee JC, Carrier S, et al. 2015 CUA Practice guidelines for erectile dysfunction. *Can Urol Assoc J.* 2015;9:23–29.
8. McCullough, AR, Barada JH, Fawzy A, et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra®) in patients with erectile dysfunction. *Urology.* 2002;60:28–38.
9. Barada JH. Optimizing outcomes of oral therapy for patients with erectile dysfunction. *Rev Urol.* 2003;7:28.
10. Sadovsky R, Brock GB, Gutkin SW, et al. Toward a new 'EPOCH': Optimising treatment outcomes with phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1214–1230.
11. Jannini EA, Droupy S. Needs and expectations of patients with erectile dysfunction: An update on pharmacological innovations in phosphodiesterase type 5 inhibition with focus on sildenafil. *Sex Med.* 2019;7:1–10.
12. Evans J, Hill S. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: A focus on avanafil. *PPA.* 2015;9:1159.
13. Chen L, Staubli SE, Schneider MP, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:674–680.
14. Moncada I, Jara J, Subirá D, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 h after dosing: Re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004;46:357–360
15. Sami S, Stern N, Di Pierdomenico A, et al. Erectile Dysfunction: A Primer for in Office Management. *Med Sci (Basel).* 2019;29:7(9).
16. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2006;50:351–359.
17. Curran M, Keating, G. Tadalafil. *Drugs.* 2003;63:2203–2212.
18. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016;15:141–152.
19. McMahon GG. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *Med J Aust.* 2019;210(10):469-476
20. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *J Sex Med.* 2004;1:292–300.
21. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs.* 2003;63:2673–2703.
22. Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting—Looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:339–344.
23. Wang H, Yuan J, Hu X, et al. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1565–1571.
24. Kyle, JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1312–1320.
25. Brock G, Ni X, Oelke M, et al. Efficacy of continuous dosing of tadalafil once daily vs. tadalafil on demand in clinical subgroups of men with erectile dysfunction: A descriptive comparison using the integrated tadalafil databases. *J Sex Med.* 2016;13:860–875.
26. Burns PR, Rosen RC, Dunn M, et al. Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. *J Sex Med.* 2015;12:720–727
27. Margo CE, French DD. Ischemic optic neuropathy in male veterans prescribed phosphodiesterase-5 inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:538–539.
28. Mulhall JP, Giraldo A, Hackett G, et al. The 2018 revision to the process of care model for management of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2018;15:1434–1445.

29. Atiemo HO, Szostak MJ, Sklar GN. Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians. *J Urol.* 2003;170:2356–2358.
30. Sadovsky R, Brock GB, Gray M, et al. Optimizing treatment outcomes with phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: Opening windows to enhanced sexual function and overall health: Optimizing ED outcomes with PDE5 inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23:320–330.
31. Awad H, Salem A, Gadalla A, et al. Erectile function in men with diabetes type 2: Correlation with glycemic control. *Int J Impot Res.* 2010;22:36–39.
32. Costabile RA. Optimizing treatment for diabetes mellitus induced erectile dysfunction. *J Urol.* 2003;170:35–39.
33. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G. Diabetes and sexual dysfunction: Current perspectives. *DMSO.* 2014;7:95.
34. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet.* 1982;320:938.
35. Dimitriadis F, Karakitsios K, Tsounapi P, et al. Erectile function and male reproduction in men with spinal cord injury: A review. *Andrologia.* 2010;42:139–165.
36. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 1996;334:873–877.
37. Palmer LS, Valcic M, Melman A, et al. Characterization of cyclic AMP accumulation in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *J Urol.* 1994;152:1308–1314.
38. Alexandre B, Lemaire A, Desvoux P, et al. Intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction: Patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. *J Sex Med.* 2007;4:426–431.
39. Porst H, Burnett A, Brock G, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10:130–171.
40. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996;55:802–815.
41. Juenemann KP, Lue TF, Fournier GR, et al. Hemodynamics of papaverine- and phentolamine-induced penile erection. *J Urol.* 1986;136: 158–161
42. Moemen MN, Hamed HA, Kamel II, et al. Clinical and sonographic assessment of the side effects of intracavernous injection of vasoactive substances. *Int J Impot Res.* 2004;16:143.
43. Chung E, DeYoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: Assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011;8:1472–1477.
44. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, et al. Intracavernous injection therapy: Analysis of results and complications. *J Urol.* 1990;143:1138–1141.
45. Baniel J, Israilov S, Engelstein D, et al. Three-year outcome of a progressive treatment program for erectile dysfunction with intracavernous injections of vasoactive drugs. *Urology.* 2000;56:647–652.
46. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol.* 1999;162:1992–1997; discussion 7-8.
47. Belew D, Klaassen Z, Lewis RW. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev.* 2015;3(1):11–23.
48. Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs.* 2012;72(17):2243–54.
49. Rooney M, Pfister W, Mahoney M, et al. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:520–534.
50. Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: Results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. *Int J Impot Res.* 2019;31: 119–125.
51. Corona G, Isidori AM, Aversa A, et al. Endocrinologic control of men's sexual desire and arousal/erection. *J Sex Med.* 2016;13:317–337.

52. Traish, AM. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: A review. *J Androl.* 2009;30:363–369.
53. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment—A systematic review. *Eur Urol.* 2014;65:99–112.
54. Podlasek CA, Mulhall J, Davies K, et al. Translational perspective on the role of testosterone in sexual function and dysfunction. *J Sex Med.* 2016;13:1183–1198.
55. Miranda AF, Gallo CBM, De Souza DB, et al. Effects of castration and late hormonal replacement in the structure of rat corpora cavernosa. *J Androl.* 2012;33:1224–1232.
56. Huh JS, Chung BH, Hong CH, et al. The effects of testosterone replacement on penile structure and erectile function after long-term castration in adult male rats. *Int J Impot Res.* 2018;30:122–128.
57. Iacono F, Giannella R, Somma P, et al. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173:1673–1676.
58. Alwaal A, Wang L, Zaid UB, et al. Case series of lipid accumulation in the human corpus cavernosum. *Medicine.* 2015;94:550.
59. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, et al. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012;9:508–519.
60. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores. *Eur Urol.* 2017;72:1000–1011.
61. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: Recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:103–112.
62. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, et al. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012;17:239–259.
63. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: An expert opinion. *World J Mens Health.* 2013;31:103–125.
64. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:369–387. Review. Erratum in: *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:941. Rastrelli, Giulia [corrected to Rastrelli, Giulia].
65. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:439–458.
66. Corona G, Maggi M. Deciding which testosterone therapy to prescribe. *J Sex Med.* 2018;15:619–621.
67. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1903–1926.
68. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex Med Rev.* 2018;6:77–85.
69. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas.* 2018;112:46–52.
70. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363: 123–135.
71. Rastrelli G, Corona G, Tarocchi M, et al. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:473–484.
72. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–1744.
73. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med.* 2016;374:611–624.
74. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1745–1754.

75. Lin CS, Xin Z, Namiki M, et al. Direct androgen regulation of PDE5 gene or the lack thereof. *Int J Impot Res.* 2013;25:81–85.
76. Aversa A, Isidori AM, Spera G, et al. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2003;58:632–638.
77. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014;11:1577–1592.