

EAU EREKTİL DİSFONKSİYON KILAVUZU



E. Wespes, E. Amar, D. Hatzichristou, K. Hatzimouratidis,
F. Montorsi, J. Pryor, Y. Vardi

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	4
1.1 Giriş	
1.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	
1.3 ED'ye Yaklaşım: Günlük klinik pratikteki önemi	
2. TANI	5
2.1 Temel Değerlendirme	
2.1.1 Seksüel Anamnez	
2.1.2 Fizik Muayene	
2.1.3 Laboratuvar Testleri	
2.2 Kardiyovasküler sistem ve seksüel aktivite: Riskli hasta	
2.2.1 Düşük risk kategorisi	
2.2.2. Orta risk veya belirsiz risk kategorisi	
2.2.3. Yüksek risk kategorisi	
2.3 Özel tanısal testler	
2.3.1 Noktürnal penil tımesans ve rijidite (NPTR)	
2.3.2 İntrakavernöz enjeksiyon testi	
2.3.3 Penil arterlerin dupleks ultrasonografisi	
2.3.4 Arteriografi ve dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi (DICC)	
2.3.5 Psikiyatrik değerlendirme	
2.3.6 Penil anomaliler	
2.4 Hasta bilgilendirme- konsültasyon ve yönlendirme	
3. TEDAVİ	12
3.1 Tedavi seçenekleri	
3.2 Risk faktörleri ile birlikte bulunan ED'de yaşam tarzına yaklaşım	
3.3 ED'nin tedavi edilebilir sebepleri	
3.3.1 Hormonal sebepler	
3.3.1.1 Testosteron replasman tedavisi	
3.3.2 Genç hastada travma sonrası arteriojenik erektil disfonksiyon	
3.3.3 Psikoseksüel danışma ve tedavi	
3.4 Birinci Basamak Tedavi	
3.4.1 Oral Farmakoterapi	
3.4.1.1 Sildenafil	
3.4.1.2 Tadalafil	
3.4.1.3 Vardenafil	
3.4.1.4 Farklı PDE5 inhibitörleri arasında tercih önceliği	
3.4.1.5 PDE5 inhibitörlerinin güvenlik sorunları	
Kardiyovasküler güvenlik	
PDE5 inhibitörlerinin nitratlar ile birlikte kullanımı kontraindikedir	
Antihipertansif ilaçlar	
Alfa blokerler ile etkileşim	
Doz ayarlama	
3.4.1.6 Sublingual Apomorfine	
3.4.1.7 Diğer oral ilaçlar	

- 3.5 Topikal Farmakoterapi
- 3.6 Vakum Cihazı
- 3.7 İkinci Basamak Tedavi
 - 3.7.1 İntrakavernöz enjeksiyonlar
 - 3.7.1.1 Alprostadil
 - Uzamış ereksiyonda yapılması gerekenler
 - 3.7.1.2 Kombinasyon tedavisi
 - 3.7.1.3 İntrauretral Alprostadil
- 3.8 Üçüncü Basamak Tedavi
 - 3.8.1 Penil protezler

4. SONUÇ

5. KAYNAKLAR

27

28



1. GİRİŞ

Yeni oral terapiler, erektil disfonksiyona (E.D.) olan diagnostik ve terapötik yaklaşımı tamamen değiştirmiştir. EAU'nun kılavuz ofisi tarafından, klinik değerlendirme ve tedavi için yayınlanmış daha önceki kılavuzları güncellemek için bu alanla ilgili uzmanlardan oluşan bir panel kuruldu.(1)

Bu güncelleme, bu alandaki klinik uygulama ve güncel araştırmalar ile geçerli bilimsel verilerin bir bildirisi üzerine kurulmuştur. Ayrıca panel gelecekteki klinik araştırmalar için kritik problem ve bilgi açıklarını düzenleme önceliklerini belirlemiştir.

1.1 EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Erkek E.D.'si, memnun edici seksüel performansa izin verecek yeterli ereksiyonu sağlamak ve devam ettirmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır. E.D. benign bir hastalık olmasına rağmen, bu durum fiziksel ve psikososyal sağlıkla ilişkili olup, hem etkilenen kişiler hem de onların partner ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

Günümüze kadar elde edilen epidemiyolojik veriler, dünya genelinde yüksek bir E.D. prevalans ve insidansını ortaya koymuştur. İlk geniş skalalı, halk tabanlı çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS), Boston Bölgesi'nde 40 ile 70 yaş arası erkeklerde birleşik E.D. prevalansı % 52 olarak bildirilmiştir.(2) Bu çalışmada minimal, orta dereceli ve tam E.D. için bireysel prevalanslar sırasıyla 17.2, 25.2 ve 9.6 olarak belirlenmiştir. Cologne Çalışması'nda (30-80 yaş arası erkekler) yaş ile ilişkili belirgin bir artışla beraber (% 2.3 - % 53.4) E.D. prevalansı % 19.2 iken (3), Ulusal Sağlık ve Toplum İncelemesi'nde seksüel disfonksiyonların (spesifik olmayan E.D.) prevalansı % 31'dir.(4) MMAS'den elde edilen uzun dönem sonuçların analizi, E.D. insidansını yılda her 1000 erkek için 26 yeni vaka olarak belirlemiştir.(5) Ayrıca Brezilya Çalışması'nda E.D. insidansı oranı yılda her 1000 erkek için 65.6 yeni vaka iken (takip süresi 2 yıl) (6), Hollanda Çalışması'nda bu oran 19.2 (takip süresi 4.2 yıl) olarak belirlenmiştir.(7) Bu çalışmalardaki farklılıklar, değişik incelemelerin metodoloji dizaynı, çalışılan popülasyonun yaş ve sosyo-ekonomik durumu ile açıklanabilir.

Ereksiyon hormonal kontrol altındaki nörovasküler bir fenomendir. Bu fenomen arteriyel dilatasyonu, trabeküler düz kas relaksasyonunu ve korporeal veno-oklüziv mekanizmanın aktivasyonunu içerir.(8) Ereksiyon fizyolojisi hakkındaki bilgilerimize dayandırılmış birçok risk faktörü belirlenmiştir. Asıl olarak şu açık şekilde ortaya konmuştur ki; E.D. ve kardiyovasküler hastalıklar egzersiz eksikliği, obezite, sigara içme, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom gibi genel risk faktörlerini ortaklaşa paylaşırlar. Birçok yaşam tarzı risk faktörleri modifiye edilebilir. MMAS'de, orta yaşlarda fiziksel aktiviteye başlayan erkekler, sedanter kalanlara göre E.D. için % 70 azalmış riske sahipken, yine uzun dönem sonuçlarda 8 yılın üzerindeki bir takip süresince, düzenli egzersiz E.D. insidansında önemli bir azalma göstermiştir.(9) Çok merkezli, randomize açık bir çalışmada, orta derecede E.D.'li obez erkeklerde eğitimsel kontrol ile birlikte yoğun egzersiz ve kilo kaybı olan 2 yıllık bir süreç karşılaştırılmıştır.(10) Yaşam tarzı değiştirilen grupta erektil fonksiyonda olduğu gibi vücut kitle indeksi (BMI) ve fiziksel aktivite skorlarında önemli derecede gelişme izlenirken, bu değişimler hem kilo kaybı hem de aktivite seviyeleri ile yüksek derecede ilişkilidir. Ancak, şu belirtilmelidir ki, E.D.'nin tedavisi veya önlenmesinde egzersiz ve diğer yaşam stili değişikliklerinin etkilerini belirlemek için kontrollü prospektif çalışmalar gereklidir.

1.2 EREKTİL DİSFONKSİYON ARAŞTIRMASINDA GÜNLÜK KLİNİK UYGULAMA KAPSAMI

Son 15 yıl boyunca E.D.'nin temel araştırmalarında sağlanan ilerlemeler, E.D. için birçok yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Bu tedavi seçenekleri intrakavernöz, intraüretral ve oral kullanım için yeni farmakolojik ajanları içerir.(11-13) Uzun dönem takiplerde rekonstrüktif vasküler cerrahi yetersiz sonuçlar vermiştir.(14-15) Sonuç olarak tedavi stratejileri önemli derecede modifiye edilmiştir.

E.D. için efektif ve güvenilir oral ilaçların güncel geçerliliği ile birlikte medyanın bu konuya olan büyük ilgisi, E.D. için yardım talep eden erkek sayısında bir artışla sonuçlanmıştır. E.D.'nin tanı ve tedavisi hakkında klinik deneyimi, temel altyapı bilgisi olmayan birçok doktor bu erkeklerin değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili karar verilmesinde rol almışlardır. Bundan dolayı E.D.'li bazı erkekler tedaviye başlamadan önce ya hiçbir değerlendirmeye tabi tutulmazlar veya çok az değerlendirilirler. Ayrıca E.D. sorunu olmayan erkekler seksüel performanslarını artırmak için tedavi talep edebilir. Bu durumlarda, semptom (örn: E.D.) neden olan alttaki hastalık tedavisiz kalabilir. Bu gözlemler, E.D.'nin tanı ve tedavisi için bir gereklilik olarak kılavuzlarda gelişme sağlamıştır.

2. TANI

2.1 TEMEL DEĞERLENDİRME

E.D. değerlendirmesinde, hasta ve partnerlerin detaylı bir medikal ve psikolojik anamnezinin alınması her zaman ilk basamak olmalıdır.(16-17) İlk görüşmede genellikle partneri olaya dahil etmek mümkün olmasa da, ikinci ziyarette partnerle görüşme için çaba harcanmalıdır. Medikal anamnez E.D. ile ilişkili birçok genel hastalığı ortaya koyacaktır. E.D.'nin patofizyolojisi vaskülojenik, nörojenik, hormonal, anatomik, ilaçlara bağlı veya psikojenik yapıda olabilir.(18) (Tablo-1).

Özellikle hastanın sorununu açıklamaya gönüllü olmadığı durumlarda, erektil fonksiyon ve diğer seksüel hikaye detayları ile ilgili sorulara izin verebilmesi için anamnez alma sürecinde rahat bir atmosfer sağlamak önemlidir. Böyle bir atmosfer, tanısal ve terapötik yaklaşımın arkasındaki stratejiyi açıklamak için, doktor ile hasta ve onun partneri arasındaki iletişimi kolaylaştırır.

2.1.1 Seksüel Anamnez

Seksüel anamnez, daha önceki muhtemel konsültasyon ve tedavileri olduğu gibi önceki ve şimdiki seksüel ilişkiler, duygusal durum, erektil problemin başlangıç ve süreci hakkında bilgiler içerebilir. Hem erotik hem de sabah ereksiyonlarının rijidite dönemleri ve süresi açısından ortaya konulması yanında uyarılma, ejakülasyon ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlaması yapılmalıdır. Erektile fonksiyon için uluslararası indeks (IIEF) gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin etkisini ve ayrıca tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel istek, ejakülasyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) belirlemek için yardımcı olabilir.(19)

Tablo-1: Erektile Disfonksiyon Patofizyolojisi

◆ Vaskülojenik
- Kardiyovasküler hastalık
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Sigara içme
- Major cerrahi veya radyoterapi (pelvis veya retroperiton)
◆ Nörojenik
Santral nedenler
- Multiple skleroz
- Multiple atrofi
- Parkinson hastalığı
- Tümörler
- İnme
- Disk hastalığı
- Spinal kord hastalıkları
Periferik nedenler
- Diabetes mellitus
- Alkolizm
- Üremi
- Polinöropati
- Cerrahi (pelvis veya retroperiton)
◆ Anatomik / Yapısal
- Peyronie hastalığı
- Penil fraktür
- Penisin konjenital kurvaturu
- Mikropenis
- Hipospadias, epispadias
◆ Hormonal
- Hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Hiper ve hipotiroidizm
- Cushing hastalığı
◆ İlaça Bağlı
- Antihipertansifler (tüm sınıflar, diüretik ve beta blokerlerle daha sık)
- Antidepresanlar
- Antipsikotikler
- Antiandrojenler
- Antihistaminikler
- Uyuşturucu ilaçlar
◆ Psikojenik
- Jeneralize tip (örn: uyarılabilme eksikliği ve seksüel ilişki bozuklukları)
- Durumsal tip (örn: partner ilişkili, performans ilişkili nedenler veya stres nedeni)

2.1.2 Fizik Muayene

Odaklanmış bir fizik muayene özellikle genitouriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem üzerine yoğunlaşarak her hastaya uygulanmalıdır.(16) Fizik muayene, hipogonadizmi düşündürülen semptom ve bulgular kadar (küçük testisler, sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler, azalmış seksüel istek ve duygulanım değişiklikleri) peyronie hastalığı, prostat büyümesi veya kanseri gibi şüphelenilmeyen bulguları ortaya koyabilir.(17) 50 yaş üzerindeki her hastaya rektal muayene yapılmalıdır. Eğer geçen 3-6 ay içerisinde kan basıncı ve nabız ölçümü yapılmamış ise, fizik muayenede ölçülmelidir. Kardiyovasküler problemi olan hastalara özel bir dikkat gösterilmelidir. (Bölüm 2.2'ye bakınız)

2.1.3 Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri hastanın yakınma ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Geçen 12 aylık dönemde eğer yapılmamışsa, tüm hastaların açlık kan şekeri ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal testler, sabah alınmış total testosteron örneğini içermelidir. (Hipogonadizm varlığını ortaya koymak için bio-geçerli veya hesaplanmış serbest testosteron daha güvenilirdir. Bu testler eğer mümkünse total testosteronu göre daha fazla tercih edilir.) Ek laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda düşünülmelidir. (örn: prostat kanseri tespiti için prostat spesifik antijen [PSA])

Ek hormonal testler (örn: prolaktin, follikül stimüle edici hormon [FSH], lüteinizan hormon [LH]) düşük testosteron seviyeleri tespit edildiğinde uygulanmalıdır. Herhangi bir anormallik gözlemlendiğinde, önerilecek başka bir uzman tarafından ek yeni araştırma gerekli olabilir.(20,21) E.D. sorunu olan hastaların minimal tanısallık değerlendirilmesi (temel değerlendirme) şekil-1'de sunulmuştur.

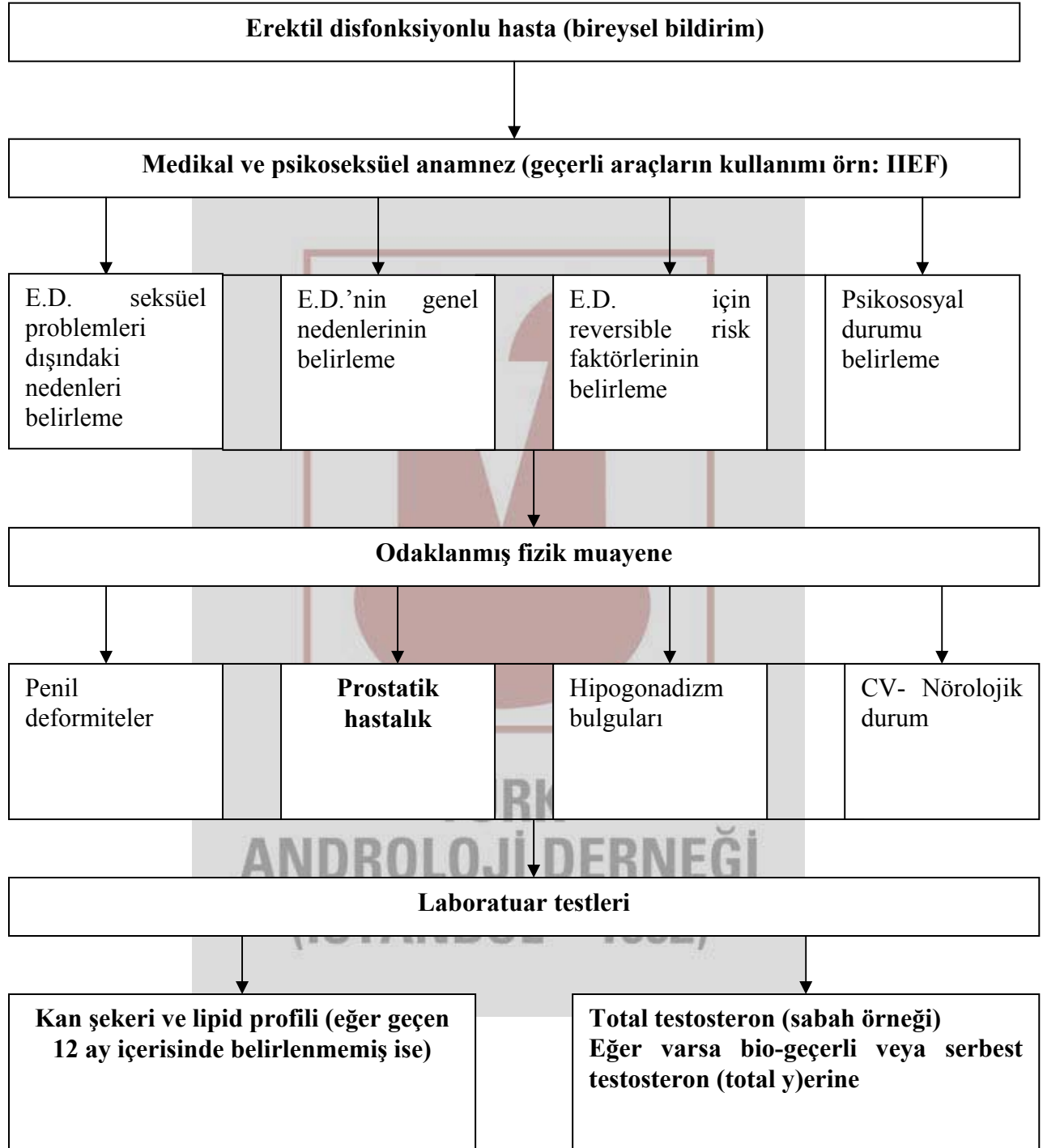
2.2 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE SEKSÜEL AKTİVİTE: Risk altındaki hasta.

Seksüel disfonksiyon için tedavi talep eden hastalar arasında yüksek bir kardiyovasküler hastalık prevalansı mevcuttur ve seksüel aktivite ile ilişkili potansiyel kardiyak riskler açık şekilde ortaya konulmuştur. Ayrıca son zamanlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, hem erkeklerde hem de kadınlarda seksüel disfonksiyon ile kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi belirlemiştir.(3,22)

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE) inhibitörlerinin, kardiyak düz kas aktivitesi üzerine olan etkilerini ve tüm kardiyovasküler güvenilirliklerini içeren farmakolojik nitelikleri benzer şekilde yoğun olarak araştırılmıştır. Bu gelişmelerin ışığında, New Jersey Princeton'da 4-5 Haziran 1999 yılında seksüel disfonksiyon ve kardiyak risk üzerine bir konsensüs konferansı toplanmış(23), 11-12 Haziran 2004 tarihinde güncelleme yapılmıştır. (Seksüel disfonksiyon üzerine ikinci konferans, J Am Coll Cardiol). Teklif edilen yaklaşım önerileri, şimdiki panel tarafından adapte edilmiştir.

Seksüel aktiviteye başlayan veya devam etme sürecinde olan E.D.'li hastalar 3 risk kategorisine ayrılabilirler. (Tablo-2) Anamnezden belirlenen egzersiz toleransı, birçok örnekte seksüel aktivitenin riskini belirlemede klinisyene yardımcı olabilir. Kardiyovasküler risk profili baz alınarak belirlenen bir tedavi algoritmi şekil-2'de sunulmuştur.

Şekil-1: Erektile disfonksiyonlu hastalarda minimal tanısal değerlendirme (temel değerlendirme)



2.2.1 Düşük Risk Kategorisi

Düşük risk kategorisi, seksüel aktivite ile ilişkili önemli bir kardiyak riski olmayan hastaları kapsar. Herhangi bir semptom olmadan orta dereceli yoğunlukta egzersiz (örn: dinlenme durumunda 6 veya daha fazla metabolik enerji ekivalanı harcaması [METs]) gerçekleştirebilme yeteneği, tipik olarak düşük risk anlamına gelir. Egzersiz isteği veya seksüel aktivite ile ilişkili emosyonel stres hakkındaki güncel bilgiler temel alındığında, seksüel aktiviteye başlama ve devam ettirme öncesinde veya seksüel disfonksiyon tedavisi öncesinde bu hastalar için herhangi bir özel kardiyak test veya değerlendirme endike değildir.

2.2.2 Orta Dereceli veya Belirsiz Risk Kategorisi

Orta dereceli risk kategorisi, kardiyak durumu kesin bilinmeyen veya risk profili seksüel aktivitenin sürdürülmesi öncesinde ek başka test veya değerlendirme gerektiren hastalardan oluşur. Test sonuçları baz alınarak, bu hastalar daha sonradan ya yüksek ya da düşük risk grubuna dahil edilebilirler. Bazı vakalarda kardiyoloji konsültasyonu, bireysel hasta için seksüel aktivitenin rölatif güvenilirliğini belirlemede primer doktora yardım edebilir.

2.2.3 Yüksek Risk Kategorisi

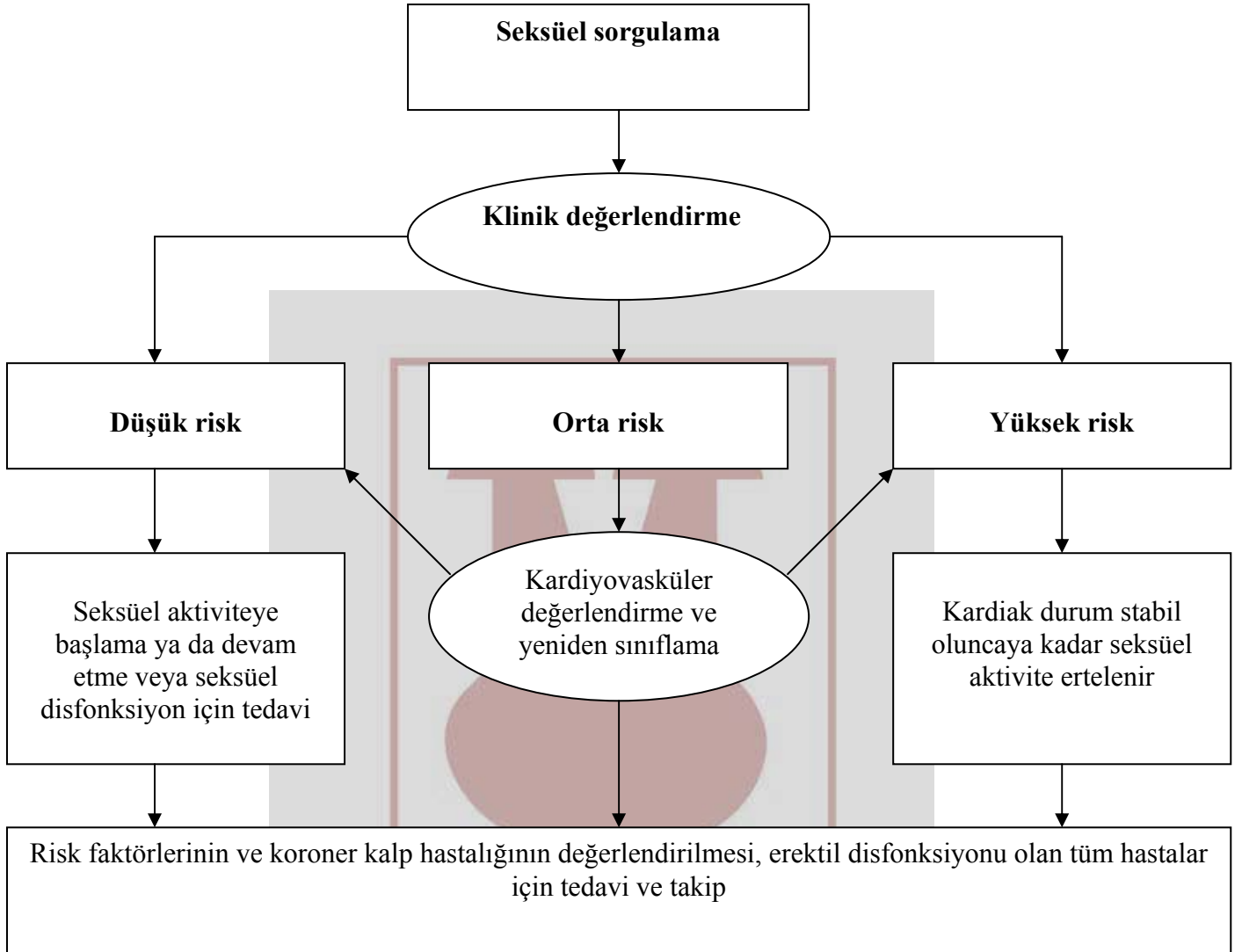
Yüksek risk kategorisi, kardiyak durumu yeterince ciddi ve/veya stabil olmayan, seksüel aktivitenin önemli bir risk oluşturabileceği hastalardan oluşur. Hastaların çoğu orta dereceden ağır dereceye kadar semptomatiktir. Yüksek riskli bireyler kardiyak değerlendirme ve tedaviye tabi tutulmalıdır. Hastanın kardiyak durumu tedavi ile stabil oluncaya veya kardiyolog ve/veya doktor tarafından seksüel aktiviteye güvenli şekilde devam edilebileceği kararı verilene kadar seksüel aktivite ertelenmelidir. Bazı şartlar altında, seksüel aktivite için ihtiyaç ile ilgili riskin hasta açısından değerlendirilmesi, doktor ile seksüel aktivitenin kardiyovasküler yönü, muhtemel ilişkili riskler ve seksüel aktivitenin devamına yönelik daha çok veya daha az sınırlayıcı yaklaşım hakkında görüş alışverişine izin verebilir.

Tablo-2: Kardiyak risk sınıflaması

Düşük risk kategorisi	Orta risk kategorisi	Yüksek risk kategorisi
Asemptomatik, CAD için < 3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	CAD için ≥ 3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	Yüksek riskli aritmiler
İlımlı stabil anjina	Orta derece stabil anjina	Anstabil/refrakter anjina
Komplike olmayan geçirilmiş MI	Yeni MI (>2, <6 hafta)	Yeni MI (<2 hafta)
LVD/CHF (NYHA sınıf I)	LVD/CHF (sınıf II)	LVD/CHF (sınıf III)
Başarılı koroner revaskülarizasyon	Aterosklerotik hastalığın non-kardiyak sekeli (inme)	Hipertrofik, obstrüktif ve diğer kardiyomyopati
Kontrollü hipertansiyon		KontROLSÜZ hipertansiyon
İlımlı valvüler hst.		Orta-ciddi valvüler hst.

CAD: koroner arter hst., CHF: konjestif kalp yetmezliği, LVD: sol ventriküler disfonksiyon, MI: miyokardial enfarktüs, NYHA: New York Kalp Derneği

Şekil-2: Kardiyak riske göre tedavi algoritmi



2.3 ÖZEL TANISAL TESTLER

E.D.'li hastaların çoğu, seksüel bakım düzenlemelerine göre değerlendirilmesine rağmen bazı kesin durumlarda (Tablo-3) özel tanısal testlere ihtiyaç olabilir ve bunlar tablo-4'te özetlenmiştir.

2.3.1 Nokturnal Penil Tümesans ve Rijidite (NPTR)

Nokturnal penil tümesans ve rijidite değerlendirmesi en az 2 gece yapılmalıdır. Penis ucunda kaydedilen, 10 dakika veya daha uzun süren, en az % 60 rijiditedeki erektil olayın varlığı fonksiyonel bir erektil mekanizmanın göstergesi olarak düşünülmelidir.(24)

2.3.2 İntrakavernöz Enjeksiyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi verir. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap (penisin bükülememesi), pozitif bir test olarak tanımlanır.(25) Bir ereksiyonun arteriyel yetmezlik veya veno-oklüziv disfonksiyon ile birlikte olabileceği bilindiğinden, böyle bir pozitif test cevabı fonksiyonel ancak normal olmayan bir ereksiyonu gösterebilir.(26) Hastanın intrakavernöz enjeksiyon programına uyması şeklinde bir klinik kapsamı vardır. Testin sonuçsuz olduğu tüm diğer vakalarda, penil arterlerin doppler ultrasonu istenmelidir.

2.3.3 Penil Arterlerin Doppler Ultrasonu

Sistolik tepe kan akımının 30 cm/sn'den ve rezistans indeksin 0.8'ten yüksek olması genellikle normal olarak düşünülür.(25) Doppler incelemesi normal olduğunda, vasküler araştırmaya devam etmeye gerek yoktur.

2.3.4 Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernoziyometri veya Kavernoziyografi

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalar için arteriografi ve dinamik infüzyon kavernoziyometri veya kavernoziyografi (DICC) uygulanmalıdır.

2.3.5 Psikiyatrik Değerlendirme

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar özellikle E.D. konusuyla ilgili bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun dönem devam eden primer E.D.'li genç hastalar (< 40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilir.

2.3.6 Penil Anormallikler

Hipospadias, konjenital kurvatur veya korunmuş rijidite ile birlikte peyronie hastalığı gibi penil anormallikler nedeniyle E.D. sorunu olan hastalara, yüksek başarı oranları olan cerrahi düzeltmeler gerekebilir.

2.4 HASTA EĞİTİMİ-KONSÜLTASYON VE ÖNERİLER

Görüşme, hasta beklentileri ve ihtiyaçlarını düşünmeli, doktor, hasta ve hasta partnerini içermelidir. Hastanın hastalığını anlamasını, tanısal testlerin açıklamasını ve tedavi alternatifinin mantıklı bir seçimini kapsamalıdır. E.D.'ye yaklaşımda hasta ve partnerinin eğitimi temel yapıtaşlarıdır.(27)

Tablo-3: Spesifik tanısal testler için endikasyonlar

◆ Primer erektil hastalık (organik veya psikojenik hastalıktan kaynaklanmayan
◆ Potansiyel olarak küratif vasküler cerrahiden yarar görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar.
◆ Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteli hastalar (peyronie hastalığı, konjenital kurvatur.)
◆ Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar
◆ Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar
◆ Hasta veya partneri tarafından talep edildiğinde endike olabilecek spesifik testler
◆ Medikolegal sebepler (örn: penil protez implantasyonu, seksüel suistimal vakaları)

Tablo-4: Spesifik tanısal testler

◆ Rigiscan kullanılarak nokturnal penil tümesans ve rijidite (NTPR)
◆ Vasküler çalışmalar
- İntrakavernöz vazoaaktif ilaç enjeksiyonu
- Kavernoöz arterlerin doppler ultrasonu
- Dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi (DICC)
- İnternal pudental arteriyografi
◆ Nörolojik çalışmalar (örn: bulbokavernöz refleks latensi, sinir iletim çalışmaları)
◆ Endokrinolojik çalışmalar
◆ Özel psikotanısal değerlendirme

3. TEDAVİ

3.1 Tedavi Seçenekleri

Sertleşme Bozukluğu (ED:Eretil Disfonksiyon) olan olgunun tedavi stratejisindeki öncelikli amaç, tek başına yakınmayı tedavi etmek değil, hastalığın etyolojisini bulmak ve mümkünse bunu tedavi etmektir. ED, düzeltilebilir veya değiştirilebilir birçok faktörle ilişkili olabilir. Bunlardan yaşam stili değişikliği veya ilaçla ilgili faktörler, özgün tedaviden önce ya da bunlarla birlikte düzenlenebilir.

ED bugünkü tedavi seçenekleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirse de her zaman tamamen iyileşmeyebilir. Özgün tedavi yöntemleri ile “iyileştirilebilecek” nadir durumlar arasında psikolojik ED, genç hastalarda post-travmatik arteriojenik ED ve hormonal sebepler (hipogonadizm, hiperprolaktinemi gibi) sayılabilir.

ED olgularının çoğunluğu sebebe yönelik yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu gerçek, tedavi stratejisinin etkinlik, güvenilirlik, invaziv olma, maliyet ve hasta tercihi gibi faktörlere dayandırılmasını gerektirmektedir. ED olgularına uygun danışmanlık verebilmek üzere, klinisyenin tüm tedavi seçenekleri konusunda bütünsel bilgi sahibi olması zorunludur (28). Etkinlik ve güvenilirliğin yanı sıra hasta ve partnerinin tatmini ve diğer yaşam kalitesi maddeleri, tedavi seçeneklerinin sonuçlarını değerlendirirken dikkate alınacak önemli hedeflerdir. Figür 3’de ED için bir tedavi algoritması sunulmuştur.

3.2 Risk faktörlerinin eşlik ettiği ED’de yaşam stili yönetimi

Temel araştırma ile ED için düzeltilbilir risk faktörleri tanınmalıdır. Yaşam stili değişiklikleri ve risk faktörlerinin düzeltilmesi, ED tedavisinden önce veya onunla birlikte gerçekleşmelidir. Bu kılavuzlar ED için yaşam stili değişikliklerinin yanı sıra (örneğin kilo verme, egzersiz), reçete edilen veya edilmeyen ilaçların yan etkilerini, psikososyal konuları ve düzeltilbilir bir etyoloji ya da eşlik eden bir hastalık olarak hipogonadizmi de kapsamaktadır. Diyabet veya hipertansiyon gibi metabolik hastalığı ya da kalp-damar hastalıkları ile birlikte ED hastası olan kişiler için yaşam stili değişikliği özel bir önem arz eder (9,29,30). Bu erkekler için köklü bir yaşam stili değişikliğinin olumlu etkisi sadece erektil işlev için değil ayrıca genel kalp-damar sağlığı ve metabolik sağlık açısından da özel bir avantaj sağlar (10). Yaşam stili değişikliklerinin, ED ve ilgili kalp-damar hastalıklarının yönetimindeki rolünü netleştirmek ve genelleştirmek için ileri çalışmalar gereklidir. Bu değişiklikler PDE5 tedavilerine ek olarak veya bunlardan bağımsız olarak önerilebilir. Diğer risk faktörleri veya eşlik eden hastalıkların etkin bir şekilde kontrol altına alınması durumunda, PDE5 inhibitörlerinin tedavi edici etkisinin artabileceğini bildiren çalışmalar vardır (31). Bu önerilerin uzun dönemli kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir. ED için farmakoterapinin başarısı dikkate alındığında, yaşam stili değişikliğinin olası yararlı etkisi için klinisyenlerin özgün kanıtlara gereksinimi olacaktır. Gelecekte bu kanıtların ortaya çıkması ümit edilmektedir.

3.3 “düzeltilbilir” ED sebepleri

3.3.1 Hormonal nedenler

Hormonal bozukluğu olan olgular için bir endokrin uzmanının önerisi esastır. Testosteron eksikliği primer testiküler yetmezliğin bir sonucu olabileceği gibi, hipotalamo-hipofizer sebeplere ikincil de olabilir. Bunlar arasında hiperprolaktinemiye yol açan hipofizer aktif bir tümör sayılabilir.

3.3.1.1 Testosteron yerine koyma tedavisi

Bu tedavi (intramusküler, oral ya da transdermal olarak) etkili olmakla birlikte sadece testiküler yetmezliğin diğer olası sebepleri dışlandıktan sonra uygulanabilir. Prostat kanseri öyküsü veya prostatizm semptomları olan erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi sakıncalıdır. Tedavi başlamadan önce parmakla rektal bakı ve serum PSA testinin yapılması gereklidir. Androjen tedavisi alan hastalar klinik cevabın gözlenmesinin yanı sıra, hepatik ve prostatik hastalık gelişimi açısından da takip edilmelidir (20).

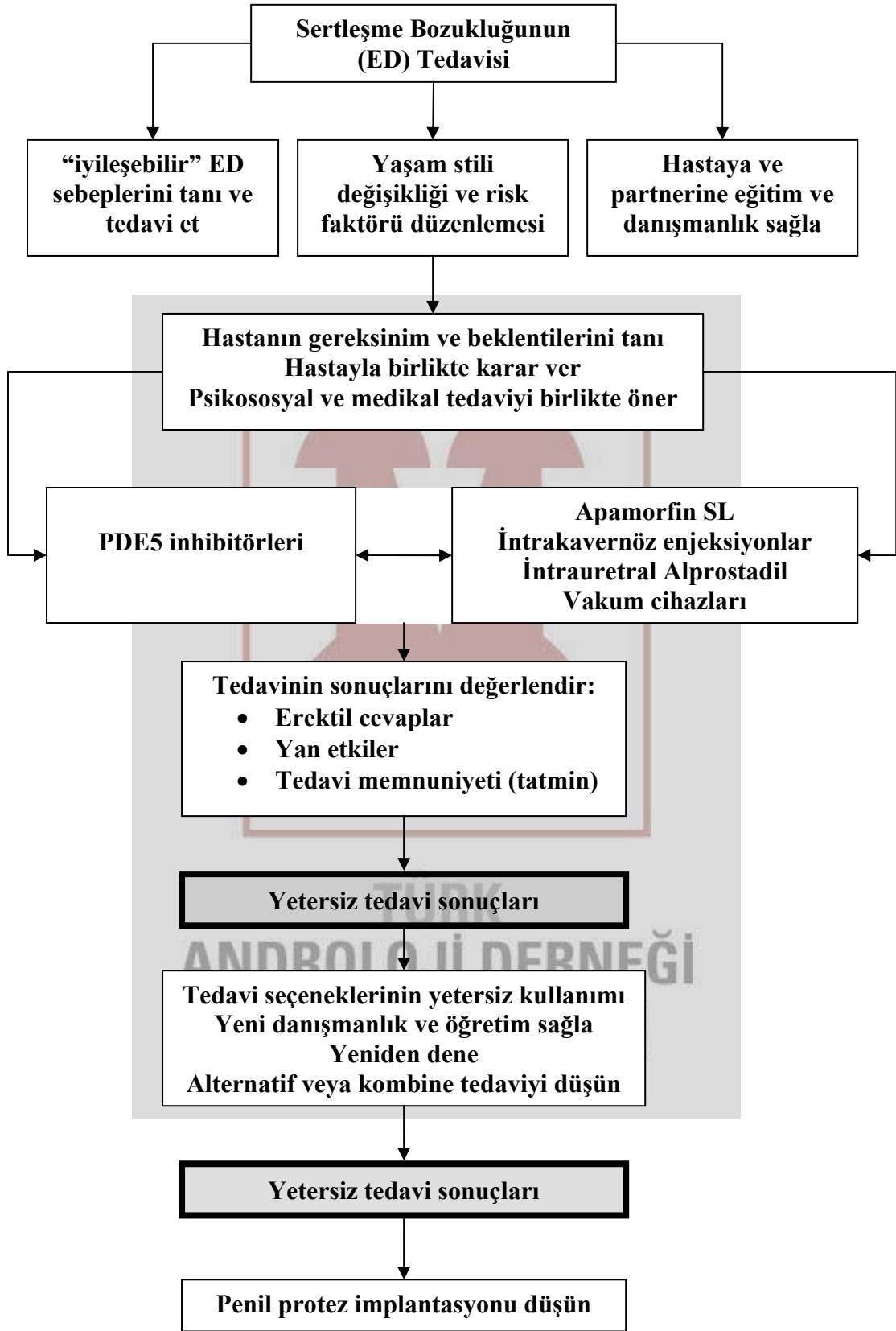
3.3.2 Travma sonrası genç hastalarda gelişen arteriojenik ED

Pelvik ya da perineal travmalı genç hastalarda, penil revaskülarizasyon işleminin uzun dönem başarı oranı %60-70 dir. Lezyon duplex ultrason ile gösterilmeli ve penil farmakoarteriografik olarak desteklenmelidir. Korporo-veno-oklüziv işlev bozukluğu varlığı revaskülarizasyon için bir kontr-indikasyondur ve dinamik infüzyon kavernoziyografi ve kavernoziyometri (DICC) ile ekarte edilmelidir (15). Veno-oklüziv işlev bozukluğunun tedavisi için vasküler cerrahi, uzun dönem takiplerdeki olumsuz sonuçları dolayısı ile artık önerilmemektedir (14).

3.3.3 Psikoseksüel danışmanlık ve tedavi

Belirgin psikolojik problemi olan hastalar için psikoseksüel tedavi, tek başına veya diğer tedavi edici yaklaşımlar ile birlikte uygulanabilir. Psikoseksüel tedavi zaman alıcıdır ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (32).

Şekil-3: Sertleşme Bozukluğu (ED) için Tedavi Algoritması



3.4 İlk-basamak tedavi:

3.4.1. Oral farmakoterapi

PDE5 enzimi penis kavernöz dokusunda siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize eder. PDE5'in inhibisyonu düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve penil ereksiyona yol açan arteriyel kan akımında artış ile sonuçlanır (33).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından onaylanmış üç potent selektif PDE5 inhibitörü şu anda piyasada mevcuttur. Bunlar ereksiyona öncülük etmezler, fakat ereksiyonu kolaylaştırmak için seksüel uyarı gerektirirler.

3.4.1.1 Sildenafil

Sildenafil ilk PDE5 inhibitörüdür. Altı yıldan uzun süreli piyasa sonrası deneyim ile 20 milyondan fazla insan tedavi edilmiştir. Alımdan sonraki 30-60 dakika içinde (vajinal penetrasyon için yeterli rijidite ile ereksiyon) etkilidir. Etkinliği uzamış emilimine bağlı olarak ağır yağlı yemekten sonra azalır. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır. Etkinlik 12 saate kadar devam edebilir (34). Sildenafilin farmakokinetik verileri tablo 5'de sunulmaktadır. Plaseboya benzer tedaviyi terk etme oranıyla yan etkiler (Tablo 6) genellikle orta derecede ve sürekli kullanımla kendini sınırlayıcıdır (35).

Piyasa öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında tedavinin 24. haftasından sonra ereksiyonda düzelleme plasebo alan erkeklerdeki %25 ile karşılaştırıldığında, sırası ile 25, 50 ve 100 mg sildenafil olan erkeklerde %56, %77 ve %84 olarak rapor edilmiştir (11). Sildenafil IIEF, seksüel ilişki profili 2 (SEP2), SEP3 ve genel durum sorgulaması (GAQ) ve başarı skorlarını istatistiksel olarak artırmıştır.

Eretil disfonksiyonlu hastaların hemen her alt grubunda sildenafilin etkinliği başarılı olarak ispatlanmıştır (36). Diyabetik hastalarda, plasebo alan erkeklerle karşılaştırıldığında sırası ile %28,6 ve %33 olan düzelmiş ereksiyon (GAQ) ve başarılı cinsel ilişki olayı %66,6 ve %63 olarak rapor edilmiştir (37). İki taraflı sinir koruyucu sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalar %76 sildenafille yanıt (başarılı vajinal cinsel ilişki olarak tanımlanan) vermiştir (38).

3.4.1.2. Tadalafil

Tadalafil uygulamadan 30 dakika sonra etkilidir, fakat maksimum etkinliği yaklaşık 2 saat içinde beklenir. Etkinlik 36 saate kadar uzayabilir (39). Etkinliği gıda ile etkilenmemektedir. 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır. Tadalafilin farmakokinetik verileri tablo 5'de sunulmuştur.

Plaseboya benzer tedaviyi terk etme oranıyla yan etkiler (Tablo 6) genellikle orta derecede ve sürekli kullanımla kendini sınırlayıcıdır (40).

Piyasa öncesi çalışmalarda, tedavinin 12. haftası sonrasında ve bir doz-yanıt çalışmasında ereksiyonda düzelme kontrol plasebo grubundaki erkeklerin %35'lik oranı ile karşılaştırıldığında, 10 ve 20 mg tadalafil alan erkeklerde %67 ve %81 olarak rapor edilmiştir (13). Tadalafil IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ ve başarı skorlarını istatistiksel olarak düzeltmiştir. Bu sonuçlar piyasa sonrası çalışmalarla desteklenmiştir (41).

Tadalafil zor tedavi edilen alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir. Diyabetik hastalarda kontrol grubu hastaların %25'lik oranı ile karşılaştırıldığında, %64 düzelmiş ereksiyon (ör.; düzelmiş GAQ) rapor edilmiştir ve son IIEF erektil fonksiyon domain skorunda değişim plasebo için olan 0,1 ile karşılaştırıldığında 7,3 olmuştur (42). İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalarda, başarılı penetrasyon girişimi ortalama oranı %54 ve başarılı cinsel ilişki girişimi ortalama oranı %41 olmuştur. Ameliyat sonrası parsiyel tümesasni olan bir alt grup için, bu değerler sırası ile %69 ve %52'dir. Düzelmiş ereksiyon tadalafil kullanmış tüm hastalarda %62 ve tadalafil kullanmış alt grup hastalarda %71 olarak bildirilmiştir (43).

3.4.1.3 Vardenafil

Vardenafil uygulamadan 30 dakika sonra etkindir. Etkinliği ağır yağlı yemekle (%57'den fazla yağ) azalır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre uyarlanmalıdır. *In vitro* olarak sildenafilten 10 kat daha güçlüdür, bununla birlikte, bu büyük klinik etki beklemek için gerekli değildir (44). Vardenafilin farmakokinetik verileri tablo 5'de sunulmaktadır. Plaseboya benzer tedaviyi terk etme oranıyla yan etkiler (Tablo 6) genellikle orta derecede ve sürekli kullanımla kendini sınırlayıcıdır (45).

Piyasa öncesi çalışmalarda, tedavinin 12. haftası sonrasında ve bir doz-yanıt çalışmasında düzelmiş ereksiyon plasebo alan erkeklerin %30'luk oranı ile karşılaştırıldığında, 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan erkeklerde sırası ile %66, %76 ve %80 olarak rapor edilmiştir (46). Vardenafil IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ ve başarı skorlarını istatistiksel olarak düzeltmiştir. Etkinlik piyasa sonrası çalışmalarda desteklenmektedir (47).

Vardenafil zor tedavi edilen alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirir. Diyabetik hastalarda, düzelmiş ereksiyon (ör. iyileşmiş GAQ) plasebo alan hastaların %13'lük oranı ile karşılaştırıldığında %72 rapor edilmiştir ve son IIEF erektil fonksiyon domain skoru plasebo için 12,6 ile karşılaştırıldığında 19 olmuştur (48). İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalarda, 20 mg vardenafil alan her hasta için ortalama cinsel ilişki

başarı oranı, plasebo için sırası ile %49 ve %4 ile karşılaştırıldığında, hafif-orta ED'li erkeklerde %74 ve ciddi ED'li erkeklerde %28'dir. Pozitif GAQ yanıtları hastaların %71,1'i tarafından bildirilmiştir (49).

3.4.1.4. Farklı PDE5 inhibitörleri arasında seçim veya tercih

Şimdiye kadar, sildenafil, tadalafil ve vardenafil için etkinliği ve/veya tercihi karşılaştıran çift veya-üç kör çok merkezli çalışmaların verilerine ulaşılamamıştır. Hastalar, ilacın nasıl kullanılacağı kadar, her ilacın etkinliği (kısa veya uzun süreli) ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Cinsel ilişki sıklığı (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi, haftada 3–4 defa) ve kişisel deneyim seçilen ilaca karar verecektir. Etkisiz olarak değerlendirmeden ve bir diğer PDE5 inhibitörüne geçmeden önce her ilaç en az dört defa uygulanmalıdır.

Tablo–5: Üç PDE5 inhibitörü için anahtar farmakokinetik verilerinin özeti (Açlık durumu, en yüksek önerilen doz, ürün özelliklerinde EMEA sonuçlarından verileri).

Parametre	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg
Cmax	560 µg/l	378 µg/l	18,7 µg/l
Tmax	0,8–1 h	2 h	0,9 h
T1/2	2,6–3,7 h	17,5 h	3,9 h
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56,8 µg.h/L
Proteine bağlanma	%96	%94	%94
Biyoyararlanım	%41	NA	%15

Cmax: Maksimal konsantrasyon, Tmax: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı; T1/2: plazma eliminasyon yarı ömrü; AUC: eğri altı alan-serum konsantrasyon zamanı eğrisi

Tablo–6: Her üç PDE5 inhibitörünün yaygın yan etkileri (ürün özelliklerinde EMEA sonuçlarından)

Yan etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Baş ağrısı	%12,8	%14,5	%16
Kızarıklık	%10,4	%4,1	%12
Dispepsi	%4,6	%12,3	%4
Nazal konjesyon	%1,1	%4,3	%10
Baş dönmesi	%1,2	%2,3	%2
Anormal görme	%1,9		<%2
Sırt ağrısı		%6,5	
Miyalji		%5,7	

3.4.1.5. PDE5 inhibitörlerinin güvenlik konuları

Kardiyovasküler güvenlik

Sildenafil, tadalafil ve vardenafilin klinik çalışma sonuçları ve piyasa sonrası çalışma verileri çift kör, plasebo kontrol çalışmalar veya açık uçlu çalışmaların bir parçası olarak veya yaş eşitlenmiş erkek popülasyonda beklenen oranlarla karşılaştırıldığında bu ilaçları alan hastalarda miyokardiyal enfarktüs riskinde herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. PDE5 inhibitörlerinin hiç birisi stabil anjinalı erkeklerde total egzersiz testi sırasındaki iskemi zamanı veya total egzersiz zamanını kötü olarak etkilediği bulunmamıştır (50–52). Aslında, egzersiz testini gerçekten artırır. Şimdiye kadar basılmış kanıtlara göre sildenafil kardiyak kontraktiliteyi, kardiyak atımı veya miyokardiyal oksijen tüketimini etkilemez.

Nitrat PDE5 inhibitörleri ile tam olarak kontrendikedir

Amil nitrit veya amil nitrat (uyarı için kullanılan “popper”) kadar, organik nitratlar (örn; nitrogliserin, izosorbit mononitrat, izosorbit dinitrat) ve anjina pektoris tedavisinde kullanılan diğer nitrat preparatları PDE5 kullanımı ile absolut kontrendikedir. Bunlar cGMP birikimi ve kan basıncında tahmin edilemeyen düşme ve hipotansiyon bulgularına neden olurlar. Organik nitratlar ve PDE5 inhibitörleri arası etkileşimin süresi çalışmadaki PDE5 inhibitörü ve nitrata bağlıdır.

Eğer PDE5 inhibitörü alınır ve hastada göğüs ağrısı gelişirse, sildenafil (vardenafil gibi) kullanılmışsa (yarı ömrü 4 saat) nitrogliserin en az 24 saat için ve eğer tadalafil

kullanılmışsa (yarı ömrü 17,5 saat) en az 48 saat için kesilmelidir. PDE5 inhibitörü alırken anjina gelişen bir hastada, uygun zaman geçene kadar nitrogliserin yerine diğer ajanlar uygulanabilir. Bir PDE5 inhibitörü uygulamasını takiben nitrogliserin yeniden verilecekse, hasta onu yukarıda tanımladığı gibi ve yakın medikal izlem altında yeterli zaman geçtikten sonra almalıdır.

Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif ajanlarla (anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum blokerleri, betablokerler, diüretikler) ile PDE5 inhibitörlerinin beraber alımı kan basıncında küçük katkılı düşme ile sonuçlanır. Genelde, PDE5 inhibitörlerinin yan etki profili hasta çoklu antihipertansif ajan olsa bile antihipertansif ilaçların sürekli kullanımı ile kötüleşmez.

Alfa bloker etkileşim

Bütün PDE5 inhibitörleri alfa blokerler ile bazı durumlar altında ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanan bir takım etkileşimi var görünmektedir. Alfa-blokerin 4 saat sonrasında sildenafilin 50 veya 100 mg'nın alınmaması bir önlem olarak tanımlanmaktadır. ABD'de vardenafil alfa blokürler ile absolu olarak kontrendikedir. Bununla birlikte, tamsulosin ile vardenafilin birlikte uygulanımı klinik olarak önemli hipotansiyon ile birlikte değildir (53). Tadalafil tamsulosin 0,4 mg hariç alfa bloker alan hastalarda kontrendikedir (54). Bu etkileşimler daha önce alfa bloker almayan sağlıklı gönüllülere PDE5 inhibitörü verildiği zaman daha belirgindir. Bu iki grup ajan arasındaki etkileşimin anlaşılmasını sağlamak için diğer PDE5 inhibitörleri ve diğer alfa blokerler (ör. alfuzosin OD) veya mikst alfa/beta bloker (ör. karvedilol, labetalol) ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Doz artırımı

Ketokonazol, itakonazol, eritromisin, klaritromisin ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir, saquinavir) gibi bazı ilaçlar PDE5 inhibitörlerinin (CYP3A4 yolu inhibisyonu ile) metabolik yıkımını engelleyebilir. Bazı ajanlar PDE5 inhibitörlerinin kan düzeyini artırabilir ve düşük doz PDE5 inhibitörlerine ihtiyaç olabilir. Diğer taraftan, rifampin, fenobarbütal, fenitoin ve karbamezapin gibi bazı ajanlar CYP3A4 etkileyebilir ve PDE5 inhibitörlerinin yıkımını artırır, böylece yüksek doz PDE5 inhibitörü gerekir. Ciddi böbrek ve karaciğer disfonksiyonunda doz ayarlanması veya uyarılar gerekebilir.

3.4.1.6 Apomorfın dilaltı

Apomorfın normalde seksüel uyarı sırasında oluşan doğal santral erektil sinyalleri etkileyerek erektil fonksiyonu düzelten santral etkili (dopamin agonisti, özellikle D2) bir ilaçtır (55, 56). İlişki esnasında dilaltı olarak 2 veya 3 mg olarak uygulanır. Apomorfın ABD’de değil, ancak birçok ülkede erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Etkinlik hızı (ilişki için yeterli ereksiyon) %28,5’den %55’e değişmektedir (57, 59). Hızlı emilimine bağlı olarak ereksiyonun %71’i 20 dakika içinde elde edilir. En sık yan etkileri bulantı (%7), baş ağrısı (%6,8) ve sersemliktir (%4,4) (58). Bu olaylar genellikle hafif ve kendini sınırlayıcıdır (60). Senkop gibi ciddi yan etkiler çok nadirdir (<%0,2) (61). Apomorfın nitrat veya tüm sınıf antihipertansif ajanları alan hastalarda kontrendike değildir ve vital bulguları etkilemez (62). Cinsel arzuda düzelme gösterilmemiştir, fakat orgazmik fonksiyonlarda hafif düzelme izlenmiştir (63).

Karşılaştırmalı çalışmalar göstermiştir ki, apomorfın sildenafilden belirgin olarak daha az etkilik ve başarı oranlarına sahiptir (64, 65). Apomorfının en belirgin etkisi güvenlik profilidir (66). Piyasa öncesi çalışmalarda da plasebodan daha üstün olarak apomorfın erektil fonksiyon, cinsel ilişki ve bütün IIEF sorularında başarıyı düzeltmiştir. Kullanımı düşük etkinlik oranına bağlı olarak hafif-orta erektil disfonksiyonlu hastalar veya psikojenik hastalarla sınırlıdır. Nitrat kullananlar gibi bazı PDE5 inhibitörlerinin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda ilk adım tedavisi olabilir.

3.4.1.7 Diğer oral ajanlar

Birçok diğer ilaç çeşitli etki mekanizmaları ile ED tedavisinde kullanılmaktadır (67). Yohimbin yaklaşık bir yüzyıldır afrodisyak olarak kullanılan santral ve periferik etkili α_2 adrenerjik antagonisttir. Delkuamin yohimbinden daha spesifik ve selektif α_2 antagonisttir. Trazodon uzamış ereksiyon ve priapizm etkisi olan bir serotonin reseptör geri alım inhibitörüdür (antidepresan). Ayrıca, korporal kavernozaal düz kaslarda non-selektif α adrenerjik antagonist etkilidirler. L-Arginin bir nitrik oksit donörüdür ve nalmefen/naltrekson bir opioid reseptör antagonistidir. Kırmızı Kore ginsengi tam olarak bilinmeyen mekanizma ile etkilidir (muhtemelen nitrik oksit donörü olarak rol oynadığı düşünülmektedir). Limaprost oral kullanılan bir alprostadil derivativesidir. Son olarak, fentolaminin bir oral formülasyonunun (non-selektif α -adrenerjik antagonist) faz III klinik çalışmaları yapılmıştır (68).

Randomize çalışmaların sonuçları göstermektedir ki, yohimbin ve trazodonun etkinliği organik ED’li hastalarda plaseboya benzerdir (69, 70). Oral fentolamin çalışmaları yaklaşık %50 oranında (ilişki için yeterli ereksiyon) etkinlik göstermektedir (68). Hayvan çalışmalarındaki olası karsinogenezis ilacın ileri çalışmalarını durdurmuştur. Kırmızı Kore

ginsenginin etkinlik verileri ED tedavisinde rolü olabileceğini göstermektedir (71). Diğer tüm ilaçların etkinlik verileri yoktur. Günümüzde, bu ilaçların ED tedavisinde yeri yoktur.

3.5 Topikal Farmakoterapi

Bazı vazoaaktif ilaçlar (%2'lik nitrogliserin, %15-20 papaverin jel, %2 minoksidil solüsyonu veya jeli) penise topikal uygulama için kullanılmaktadır. Kalın ve yoğun tunika albuginea yoluyla kötü ilaç emiliminin üstesinden gelmek için vazoaaktif ilaçlarla kombine edilen bazı ilaç emilim artırıcıları geliştirildi (72). %1'lik Alprostadil jelin %5'lik SEPA (emilim artırıcı) ile kombinasyonu, hastaların %38.9'unda vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyonu sağladı. Plasebo almış hastalarda bu oran %6.9 idi (73). İstenmeyen durumlar cilt ve glans eritemi, yanma hissi, alerjik reaksiyonlar ve vajinal emilime bağlı partnerde görülen (hipotansiyon, başağrısı) yan etkilerdir. Hiçbir topikal tedavi onay almamıştır ve günümüzde ED tedavisinde rolleri bilinmemektedir.

3.6 Vakum Sıkıştırma Cihazları

Vakum sıkıştırma cihazları (VSC) korpuslar içerisinde kanı tutmak için penis bazaline yerleştirilmiş sıkıştırıcı bir halka ile korpus kavernozumlarında pasif kan göllenmesini sağlar. Bundan dolayı, fizyolojik ereksiyon yolağını kullanmadıkları için bu cihazlarla oluşan ereksiyonlar normal değildir. Cinsel ilişki için tatminkar ereksiyonlar açısından etkinlik, ED'nin nedeninden bağımsız olarak %90 kadar yüksektir ve tatmin oranı %27-94 arasında değişmektedir (74). Motive olmuş, ilgili ve anlayışlı bir partneri olan erkekler en yüksek tatmin oranını bildirmektedirler. VSC'nin 2 yıl sonraki kullanımını %50-64'e düşmektedir (75). VSC kullanımını bırakan erkeklerin çoğunluğu bunu 3 ay içerisinde yaparlar.

Sık görülen istenmeyen durumlar ağrı, ejakülasyon olmaması, peteşiler, ekimoz ve duyu bozukluğu (%30 hastada) dur. Bunlar hastaların %30'dan azında bulunan en yaygın istenmeyen durumlardır (76). Ciddi istenmeyen durumlar (cilt nekrozu), hasta sıkıştırıcı

halkayı 30 dakika içerisinde çıkartırsa önlenbilir. VSC kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi alan hastalarda kontrendikedir.

VSC genellikle genç hastalar tarafından kabul görmez. Bununla birlikte, nadir cinsel ilişkide bulunan ve non-invazif, ilaçsız ED tedavisi gerektiren komorbiditesi olan iyi bilgilendirilmiş yaşlı hastalarda seçilecek tedavi olabilir.

3.7 İkinci Basamak Tedavi

Oral ilaçlara cevap vermeyen hastalara, %85'lik başarı oranına sahip intrakavernozal enjeksiyonlar önerilebilir.

3.7.1 İntrakavernöz Enjeksiyonlar

3.7.1.1 Alprostadil

İntrakavernöz vazoaaktif ilaç verilmesi 20 yıldan daha önceki dönemlerde ED için ilk medikal tedaviydi (78). Alprostadil (Caverject™, Edex/Viridal™), intrakavernöz ED tedavisi için ilk ve tek onaylanmış ilaçtır (79). 5-40 µg dozlarda intrakavernöz tedavide çok etkili bir monoterapidir. Ereksiyon 5-15 dakika sonra meydana gelir ve enjekte edilen doza göre devam eder. Doğru enjeksiyon işlemini hastaların öğrenmesi için ofis eğitim programı (1-2 vizit) gereklidir. Sınırlı sağ el kullanımı olan olgularda teknik, onların partnerlerine öğretilir. İğnenin görünmesini önleyen otomatik özel bir kalem enjektörün kullanımı penil enjeksiyon korkusunu giderebilir ve tekniği basitleştirebilir.

Genel ED popülasyonunda, intrakavernöz alprostadilin %70'ten fazla etkinlik oranı bulunmuştur. Hasta alt gruplarında (diabet veya kardiovasküler hastalık vb.) enjeksiyonların %94'ünden sonra cinsel aktivite, hastalarda %87-93.5 ve partnerlerinde %86-90.3 tatmin oranı rapor edilmiştir (80,81).

İntrakavernöz alprostadilin komplikasyonları penil ağrı (hastaların %50'sinde, enjeksiyonların %11'inden sonra), uzamış ereksiyon (%5), priapizm (%1) ve fibrozisdir (%2) (79,82). Ağrı

genellikle uzun süreli kullanımdan sonra kendini sınırlar. Ayrıca sodyum bikarbonat veya lokal anestetik ilavesi ile ağrı giderilebilir (83,84). Fibrozis, birkaç ay süreyle enjeksiyon programının geçici olarak bırakılmasını gerektirir. Hafif hipotansiyon özellikle daha yüksek dozlar kullanıldığında çok yaygındır.

Kontrendikasyonlar alprostadil aşırı duyarlılık öyküsü, priapizm riski ve kanama bozukluğu bulunmasıdır.

Bu iyimser verilere rağmen, intrakavernöz farmakoterapi yüksek tedavi bırakma oranı ve sınırlı uyumla birlikte. %40.4-68'lik bırakma oranları bildirilmiştir (85,86). Hastaların çoğunda tedaviyi bırakma ilk 2-3 ay içerisinde meydana gelir. Karşılaştırılmalı bir çalışmada, tedavinin ilk ayından sonra her yıl %10'luk bırakma oranı ile, alprostadil monoterapisi (%27.5) bütün ilaç kombinasyonlarıyla karşılaştırıldığında (%37.6) en düşük tedaviyi bırakma oranına sahipti (87). Tedaviyi bırakma nedenleri kalıcı bir tedavi şekli isteme (%29), uygun bir partner yokluğu (%26), kötü cevap (%23), özellikle erken dönem tedaviyi bırakmada etkili olan iğne korkusu (%23), komplikasyonlardan korkma (%22) ve doğallığın olmamasıdır (%21) (86,88). Ofis eğitim döneminde hastalarla dikkatli şekilde görüşme en az yakın takip kadar intrakavernöz enjeksiyon programından hastaların ayrılmasının engellenmesinde önemlidir.

Bugün, intrakavernöz farmakoterapi ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Oral ilaçlara cevap vermeyen hastalara %85 gibi yüksek başarı oranı ile intrakavernöz enjeksiyonlar önerilebilir (77,89).

En uzun enjeksiyon kullanıcıları altta yatan patofizyolojiye rağmen sildenafille dönebilirler (90,91). Bununla birlikte, sildenafil de cevap veren uzun dönem intrakavernöz enjeksiyon kullanıcılarının yaklaşık 1/3'ü intrakavernöz enjeksiyon programı ile devam etmeyi tercih etmiştir (92,93).

Uzamış Ereksiyonda Yapılacak Uygulamalar

Dört saatlik ereksiyon sonrası, kalıcı empotansı tetikleyecek intrakavernöz adale hasarını önlemek için hastalara doktorlarına başvurmaları önerilir. 19 G iğne, penisten kanı aspire etmede kullanılır ve bu şekilde intrakavernöz basınç azalır. Bu basit yöntem, penisi flask hale getirmede genellikle yeterlidir. Bununla birlikte, penis bu işlem sonrası tekrar rijit hale gelirse intrakavernöz fenilefrin enjeksiyonu gereklidir. Başlangıçta her beş dakikada bir 200 µg dozda verilir ve gerekli olursa 500 µg'a kadar doz arttırılır. Takip eden enjeksiyonlar esnasında uzamış ereksiyon olma riski öngörülemez. Bu problem meydana geldiğinde doz genellikle bir sonraki enjeksiyonda azaltılır.

3.7.1.2 Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisinin gerekçesi her bir ilacın daha düşük dozlarını kullanarak yan etkileri ortadan kaldırmakla beraber farklı etki yollarının avantajını kullanmaktır.

Papaverin (20-80 mg) intrakavernöz enjeksiyon için kullanılan ilk ilaçtır. Bugün yüksek yan etkilerine bağlı olarak monoterapi olarak kullanılmamaktadır.

Fentolamin tek başına kötü erektil yanıt oluşturmalarına rağmen kombinasyonlarda artmış etkinlikle kullanılan diğer bir ilaçtır.

Literatürdeki dağınık veriler, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksit (NO) donörleri (Lisidomin), forskolin, potasyum kanal açıcıları, moksisilit veya kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) gibi diğer ilaçların ana ilaçlarla kombine halde kullanımını desteklemektedir (94,95).

Kombinasyonların çoğu standardize değildir ve bazı ilaçların dünyanın her yerinde mevcudiyeti sınırlıdır.

Papaverin (7.5-45 mg) + Fentolamin (0.25-1.5 mg) kombinasyonu ve Papaverin (8-16 mg) + Fenfolamin (0.2-0.4 mg) + Alprostadil (10-20 µg) kombinasyonu ED tedavisinde hiçbir zaman onaylanmamasına rağmen en iyi etkinlik oranı ile yaygın olarak kullanılmaktadır (özellikle ikincisi) (96,97).

Papaverin, fentolamin ve alprostadil kombinasyon rejimi, %92'ye varan en yüksek etkinlik oranına sahiptir (97,98). Penil ağrı insidansı düşüktür (daha düşük alprostadil dozlarına bağlı). Bununla birlikte papaverin kullanıldığında (total doza bağlı olarak) fibrozis daha yaygındır (%5-10) ve papaverinle hafif hepatotoksisite bildirilmiştir.

Yüksek etkinlik oranlarına rağmen, hastaların %5-10'u intrakavernöz enjeksiyon kombinasyonlarına cevap vermeyecektir. Sildenafilin üçlü intrakavernöz enjeksiyon solüsyonları ile kombinasyonu sadece üçlü kombinasyonlara cevap vermeyen hastaların %31 kadarında cevap sağlayabilir (100). Bununla birlikte kombinasyon tedavisi hastaların %33'ünde yan etkilerle beraberdir (%20 hastada baş dönmesi).

Bu strateji penil protez implantasyonuna gitmeden önce dikkatlice seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

3.7.1.3 İntraüretral Alprostadil

Tıbbi işlem görmüş pellet (MUSE) şeklinde alprostadilin özel bir formülasyonu (125-1000 µg) ED hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Üretra ve korpus kavernozumlar arasında vasküler bir ilişki vardır. Bu ilişki bu yapılar arasında ilaç transferine izin verir (102). Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonlar, hastaların %30-65.9'unda başarılmıştır (101,103,104). Klinik pratikte, sadece yüksek dozlar (500 ve 1000 µg) kullanılmıştır ve hasta uyum oranı düşüktür (105). Penis köküne sıkıştırıcı bir halkanın (ACTIS™) kullanılması etkinliği artırabilir (106).

En yaygın istenmeyen olaylar lokal ağrı (%29-41) ve baş dönmesidir (%1.9-14). Penil fibrozis ve priapizm çok nadirdir (<%1). Üretral kanama (%5) ve üriner sistem enfeksiyonları (%0.2) verilme şekliyle ilişkili olan istenmeyen olaylardır (78).

Etkinlik oranları anlamlı derecede intrakavernöz farmakoterapiden düşüktür (107). İntraüretral farmakoterapi daha az invazif fakat daha az etkili bir tedaviyi tercih eden hastalarda intrakavernöz enjeksiyonlara alternatif olarak ikinci basamak bir tedavidir.

Üçüncü Aşama Tedaviler

Penil Protez

Oral farmakoterapiye yanıt vermeyen veya kalıcı çözüm isteyen hastalarda penil protez implantasyonu düşünülebilir. İki tip penil protez bulunmaktadır: bükülebilir (semi-rigid) ve şişirilebilir (iki veya üç parçalı).

Bir çok hasta daha “doğal ereksiyon” sağlaması nedeniyle üç parçalı şişirilebilir protezleri tercih etmektedirler. Bununla birlikte, iki parçalı penil protez basit implantasyon tekniği ve daha az mekanik komplikasyona yol açması nedeni ile güvenilir bir alternatif olabilir. Semi-rigid protez devamlı penil ereksiyon sağlaması nedeni ile sık cinsel ilişkide bulunmayan yaşlı hastalarda tercih edilebilir (108). Bu karşın, şişirilebilir penil protezler çok daha pahalıdır. Bir çok ülkede, protezin ücreti hastalara geri ödenmektedir, fakat bunun için hastaların impotans için tam olarak değerlendirilmeleri ve ED için organik bir neden saptanması gerekmektedir.

Penil protez implantasyonu ED için tedavi seçenekleri arasında en yüksek memnuniyet oranına sahip olanlardan birisidir (%70- 87) (109, 110).

Penil protez implantasyonunun iki ana komplikasyonu mekanik yetersizlik ve infeksiyondur. En sık kullanılan üç parçalı protezler (AMS 700CX/CXM ve Mentor Alpha I) ve bunların modifikasyonları uzun dönemde (5 yıllık takip) %5’ den daha az mekanik bozukluk göstermektedir (111, 112). Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı uygun antibiotik profilaksisi ve dikkatli cerrahi teknik ile infeksiyon oranını %2-3’e düşürülmüştür. (113). İnfeksiyon oranı antibiotik kaplı protezler (AMS Inhibizon) veya hidrofilik kaplı protezler (Mentor Titan) ile %1’e düşürülebilir (114,115).

Diabet infeksiyon için ana risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte ise de, güncel veriler bu bilgiyi desteklememektedir (108). Spinal kord yaralanması olan hastalarda

erozyonlar kadar enfeksiyonlar da anlamlı olarak daha yüksektir (%9) (116). İnfeksiyon varlığı protezin çıkartılmasını, antibiyotik tedavisini ve protezin 6- 12 ay sonra reimplantasyonu gerektirir. Bununla birlikte, eş zamanlı olarak protezin çıkartılması ve çoklu ilaç solusyonları ile korporanın irrigasyonu, ardından protezin reimplantasyonunu içeren kurtarma tedavisi ile %82'ye varan başarı oranları bildirilmektedir. (117).

4.SONUÇ

Eretil disfonksiyonun farmakolojik tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Eretil disfonksiyonun modern tedavisi, oral yol ile kullanılabilen, yüksek etkinlik ve güvenilirlik oranları ile tedavisi zor hasta populasyonunda (ör. diabetes mellitus, radikal prostatektomi) bile kullanılabilen PDE-5 inhibitörlerinin (sildenafil, tadalafil, vardenafil) dünya çapında kullanılabilmesi ile evrim geçirmiştir. Hastalar tüm PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı ve bu konuda kendi bakış açılarını geliştirmeleri açısından cesaretlendirilmelidir. Bu yol ile hastalar etkinin başlangıcı, etki süresi ve yan etkilerle birlikte kendi şahsi tecrübeleri gibi diğer etkenleri göz önüne alarak kendilerine göre en etkili bileşimi tercih edeceklerdir.

Oral ilaçlara cevap vermeyen (veya kontrendike olan) hastalar için tedavi seçenekleri intrakavernozal enjeksiyonlar, intrauretral alprostadil, vakum ereksiyon cihazı ve penil protez implantasyonunu içerir.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta da; hekimin hastasını seksüel ilişki sırasında kalp hızındaki artış ile birlikte kalp yükünü artıracak zorlu bir fiziksel aktivitede bulunacağı konusunda uyarması gerekliliğidir. Hekimler eretil disfonksiyon tedavisi öncesinde hastalarını kardiyak uygunluk açısından değerlendirmelidir.

Eretil disfonksiyon için herhangi bir başarılı farmakolojik tedavi, ereksiyonun penil mekanizmaların sağlamlılığını gerektirir. Tekli ajanlar ve mevcut materyallerin sinerjistik aktivitesine yönelik ileri çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Eretil disfonksiyonda ideal farmakolojik tedavi için yapılan araştırmalar yeterince etkili, kolay kullanılabilir, toksisite ve yan etkiden bağımsız, hızlı etki başlangıcı ve mümkünse uzun etki özelliğine sahip ilaçları içermelidir.

KAYNAKLAR:

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou DG, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU guidelines on erectile dysfunction. Update March 2004. *Eur Urol* 2002;41:1-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11999460
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8254833
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-311.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11416833
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10022110
5. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study [see comments]. *J Urol* 2000;163:460-463.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10647654
6. Moreira ED Jr, Lobo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003;61:431-436.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12597962
7. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):58-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15510192
8. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987;137:829-836.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3553617
9. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and

- erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56:302-306.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10925098
10. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D.
Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-2984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15213209
11. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9580646
12. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003;61:8-14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12657355
- 18 UPDATE MARCH 2005
13. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S.
Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-1336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12352386
14. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993;149:1238-1245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8479008
15. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001;28:309-319.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402583
16. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995;45:498-502.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7879338
17. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K.
Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002;168:615-620.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&>

list_uids=12131320

18. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2001;28:209-216, vii.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402575

19. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49:822-830.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9187685

20. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. Urol Clin North Am 2001;28:279-288.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402581

21. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson K-E, Althof S et al. Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Men. J Sexual Medicine 2004;1:6-23.

22. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. Int J Impot Res 1999;11 (Suppl 1):S60-64.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10554933

23. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management

of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000;86:62F-68F.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10899282

24. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A.

Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. J Urol 1998;159:1921-1926.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9598488

25. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:803-819.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7483130

26. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A.

Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function

- in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol* 1999;36:60-67.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10364657
UPDATE MARCH 2005 19
20 UPDATE MARCH 2005
27. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994;20:67-85.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8035472
28. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sexual Medicine* 2004;1:49-57.
29. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am* 2004;31:259-273.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15123406
30. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I. *Urol Clin North Am* 2004;31:249-257.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15123405
31. Guay AT. Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management. *J Androl* 2003;24:S59-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14581497
32. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001;28:269-278.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402580
33. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-1813.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10853004
34. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004;46:357-360; discussion 60-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15306108
35. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999;57:967-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10400408

36. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:321-334.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402584
37. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:279-284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12547849
38. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, Zippe CD. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004;63:960-966.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15134989
39. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121-125; discussion 125-126.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12837435
40. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs* 2003;63:2203-2212; discussion 2213-2214.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14498756
41. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Junemann KP, Moncada I, Valiquette L, Casabe A, Pacheco C, Denne J, Knight J, Segal S, Watkins VS. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45:339-344; discussion 344-345.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15036680
42. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-164.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12453954
43. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-1041.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15311032

44. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res* 2001;13:230-235.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11494080
45. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003;63:2673-2703.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14636086
46. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, Bandel T. 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 Impot Res* 2001;13:192-199.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11494074
47. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004;46:73-79.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15183550
48. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicentre double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-783.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12610037
49. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278-1283.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14501741
50. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004;27:120-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15115192
51. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, Stein RA, Larkin S, Mazza A, Tota R, Pomerantz K, Sundaresan P. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2006-2012.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12475462

52. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, Gruenwald I. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2003;43:544-551. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12706001
UPDATE MARCH 2005 21
53. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:998-1003; discussion 1004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15533493
54. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;172:1935-1940. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15540759
55. Hagemann JH, Berding G, Bergh S, Sleep DJ, Knapp WH, Jonas U, Stief CG. Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2003;43:412-420. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12667723
56. Montorsi F, Perani D, Anchisi D, Salonia A, Scifo P, Rigioli P, Deho F, De Vito ML, Heaton J, Rigatti P, Fazio F. Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003;43:405-411. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12667722
57. Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 4):S67-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11035390
58. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001; 39:558-553; discussion 564. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11464037
59. Martinez R, Puigvert A, Pomerol JM, Rodriguez-Villalba R. Clinical experience with apomorphine hydrochloride: the first 107 patients. *J Urol* 2003;170:2352-2355. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14634414

60. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001;88 (Suppl 3):30-35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11578277
61. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima). *Int J Impot Res* 2001;13 (Suppl 3):S40-44.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11477491
62. Fagan TC, Buttler S, Marbury T, Taylor A, Edmonds A. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol* 2001;88:760-766.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11589843
63. Kongkanand A, Opanuraks J, Tantiwongse K, Choeypunt N, Tantiwong A, Amornvejsukit T. Evaluating dose regimens of apomorphine, an open-label study. *Int J Impot Res* 2003;15 (Suppl 2):S10-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12825098
64. Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;93:1271-1275.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15180621
65. Perimenis P, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Markou SA, Tsota I, Chrysanthopoulou A, Athanasopoulos A, Barbaliias G. A comparative, crossover study of the efficacy and safety of sildenafil and apomorphine in men with evidence of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16:2-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14963464
22 UPDATE MARCH 2005
66. Montorsi F. Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense (TM)). *Int J Impot Res* 2003;15 (Suppl 2):S7-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12825097
67. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carrier S et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sexual Medicine* 2004;1:128-140.
68. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12 (Suppl 1):S75-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&>

list_uids=10845768

69. Teloken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CA. Therapeutic effects of high dose yohimbine

hydrochloride on organic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159:122-124.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9400452

70. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 1999;161:1819-1822.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10332444

71. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of

korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002;168:2070-

2073.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12394711

72. Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, Pompa P, Cestari A, Guazzoni G, Barbieri L, Rigatti P. Current status

of local penile therapy. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 1):S70-81.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11850739

73. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. 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 2001;57:301-305.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11182341

74. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction.

Urol Clin North Am 2001;28:335-41, ix-x.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402585

75. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993;149:290-294.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8426404

76. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results.

World J Urol 1997;15:78-82.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9066099

77. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous

alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after

failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000;55:477-480.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10736486

78. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:343-354.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402586
79. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996;334:873-877.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8596569
80. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155:802-815.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8583582
UPDATE MARCH 2005 23
81. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, Kim JJ, Zhi-Zhou S, Israr D, Niazi D, Rajatanavin R, Suyono S, Benard F, Casey R, Brock G, Belanger A. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001;13:317-321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11918246
82. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990;143:1138-1141.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2342174
83. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology* 1995;45:1032-1036.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7771004
84. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol* 1993;149:1299-1300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8386779
85. Flynn RJ, Williams G. Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol* 1996;78:628-631.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8944522
86. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:932-935.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9187703

87. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, Eid JF. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol* 1997;157:1681-1686.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9112505

88. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000;163:467-470.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10647656

89. Baniel J, Israilov S, Segenreich E, Livne PM. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2001;88:58-62.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11446847

90. Montorsi F, Althof SE, Sweeney M, Menchini-Fabris F, Sasso F, Giuliano F. Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2003;15:444-449.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14671665

91. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, Zippe CD. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 2004;63:532-537; discussion 538.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15028452

92. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol* 2000;164:1197-1200.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10992365

93. Buvat J, Lemaire A, Ratajczyk J. Acceptance, efficacy and preference of Sildenafil in patients on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year. *Int J Impot Res* 2002;14:483-486.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12494282

24 UPDATE MARCH 2005

94. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, Payton TR, Krane RJ, Goldstein I.

Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard

- 3-agent pharmacotherapy [see comments]. *J Urol* 1997;158:1752-1758; discussion 1758-1759.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9334594
95. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicentre study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction [see comments]. *J Urol* 1998;159:116-119.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9400450
96. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction [see comments]. *J Urol* 1997;157:2132-2134.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9146599
97. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991;146:1564-1565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1719248
98. McMahon CG. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. *Int J Impot Res* 1991;3:113-121.
99. Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI. Side effects of selfadministration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989;141:54-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2908954
100. 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 1997-1998.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10569554
101. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997;336:1-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8970933
102. Vardi Y, Saenz de Tejada I. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997;49:749-752.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&>

list_uids=9145982

103. Guay AT, Perez JB, Velasquez E, Newton RA, Jacobson JP. Clinical experience with intraurethral

alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urol* 2000;38:671-676.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1111182

104. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky KT, Kadesky MC, Clark AR,

Roehrborn CG. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998;160:2041-2046.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9817319

105. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, Parker M. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin

E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology* 2001;58:262-266.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11489714

106. Lewis RW, Weldon K, Nemo K; the MUSE-ACTIS Study Group. Combined use of transurethral

alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from

a multicentre trial. *Int J Impot Res* 1998;10:S49 (365).

UPDATE MARCH 2005 25

107. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous

alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus

optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000;55:109-113.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10654905

108. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001;28:355-361, x.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11402587

109. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient

satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *J Urol* 1997;157:1687-1691.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9112506

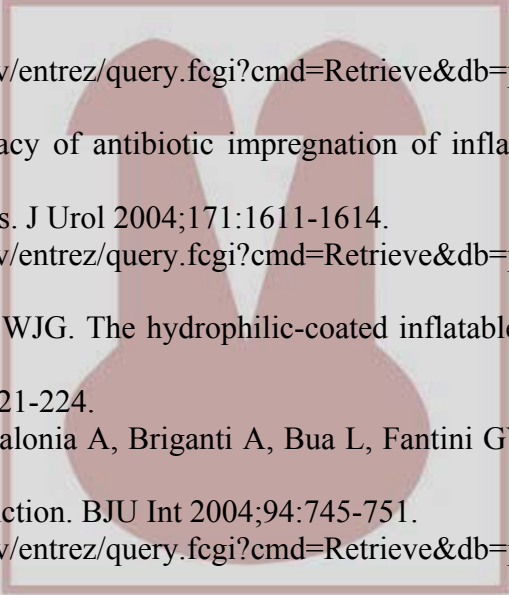
110. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, Gheiler EL, Tiguert R, Barton C, Li H, Dhabuwala CB. Assessment of

psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998;52:1106-1112.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9836564

111. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced

- Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999;162:715-718.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10458350
112. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, Corbu C, Campo B, Ordesi G, Breda G, Silvestre P, Giammusso B, Morgia G, Graziottin A. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multiinstitutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000;37:50-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10671785
113. Goldstein I, Newman L, Baum N, Brooks M, Chaikin L, Goldberg K, McBride A, Krane RJ. Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment. *J Urol* 1997;157:833-839.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072580
114. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004;171:1611-1614.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15017233
115. Wolter CE, Hellstrom WJG. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sexual Medicine* 2004;1:221-224.
116. Montorsi F, Deho F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;94:745-751.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15329092
117. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol* 2000;163:481-482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10647660



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)