

PDE5 inhibitörlerinin etkinliğinin optimize edilmesi

Optimization of the efficacy of PDE5 inhibitors

Mustafa Kadıhasanoğlu¹

ÖZ

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri erektil disfonksiyonda en çok tercih edilen ilk seçenek ajanlardır. Bu ilaçları gerektiğinde kullanan hastaların %60–70’inde başarı elde edilmektedir. Yaklaşık %30 kadar olguda yanıt alınamasa da başarısız hastaların %30–50’sinin ilaçların doğru kullanımı hakkında bilgilendirme ile yeterli doz ve kullanım sayısında deneme sayesinde başarılı oldukları gözlenmiştir. Buna rağmen başarısız olan hastalar, daha invaziv yöntemleri kullanmaktansa tedavi etkinliğinin artırılması için başka medikal uygulamalara ihtiyaç duymaktadırlar. Yanıt alınamayan olgulara doğru olarak tanı konulması ve yanıt-sızlığa neden faktörlerin incelenmesi ilk planda yapılması gerekenlerdir. Yanıtsızlık oranlarını düşürmek ve PDE5 inhibitörlerinin etkinliğinin artırılması için kullanım modifikasyonları ve diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilmeleri uygulanabilecek seçeneklerdir. Bu derlemede gerektiğinde kullanılan PDE5 inhibitörlerine cevap alınamayan hastaların değerlendirilmesi ve bu vakalar için uygulanabilecek yöntemler literatür eşliğinde gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Eretil disfonksiyon, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, tedavi başarısızlığı, sildenafil, vardenafil, tadalafil

ABSTRACT

Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are the most preferred first-line agents in treatment of erectile dysfunction. On-demand PDE5 inhibitors are 60–70% successful in patients with ED. Although 30% of patients fail to respond to PDE5 inhibitors, 30–50% of non-responders can be salvaged with detailed information on proper use of drugs, sufficient dosage and adequate clinical trials. Despite of this counselling, patients who are unresponsive to PDE5 inhibitors require other medical applications to increase the effectiveness of the treatment rather than using more invasive methods. Correct diagnosis of these unresponsive cases and the identification of the factors affecting of drug response are the first step in evaluation of non-responders. Medication usage changes and combining PDE5 inhibitors with other treatment modalities are options that can be applied to reduce unresponsiveness and increase the effectiveness of PDE5 inhibitors. In this review, the evaluation of patients who do not respond to on-demand PDE5 inhibitors and the methods that can be applied for these cases will be reviewed in the light of the literature.

Keywords: Erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, treatment failure, sildenafil, vardenafil, tadalafil

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED), dünya çapında her geçen gün görülme sıklığı artan ve kompleks patofizyolojik mekanizmalar sonucu meydana gelen bir sağlık problemidir.^[1] Görülme sıklığı yaşla beraber artan ED, 40 yaş civarındaki erkeklerin %40’ında mevcutken 70’li yaşlara ulaşanların %70’inde gözlenir.^[1] Yaşam beklentisi ve dünya nüfusunun ortalama yaşı arttıkça ED’nin de sıklığı buna paralel olarak artacaktır. Bin dokuz yüz doksan beşte 152 milyon ED’li erkek olduğu tahmin edilirken 2025’e gelindiğinde bu rakamın iki katını aşarak 322 milyona ulaşması beklenmektedir.^[2] Ülkemizdeki durumu ortaya koyan verilere

baktığımızda Türk Androloji Derneği’nin bu amaçla yurt genelinde yaptığı çalışmada 40’lı yaşlardaki erkeklerin %17’sinde; 70 yaş ve üstündekilerin ise %83’ünde herhangisi bir derecede ED olduğu saptanmıştır.^[3] Nüfus projeksiyonu yaptığımızda 2025 yılı için Türkiye’de 5,5 milyonun üstünde ED hastası olabileceğini tahmin edebiliriz.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımında görev alan PDE5 enzimini inhibe ederek düz kas relaksasyonunu ve bu sayede ereksiyonu sağlarlar. ED tedavisinde hızlı etkinlik gösteren, güvenli, kullanımları pratik ve hastalar tarafından iyi tolere edilen ajanlar olup Avrupa Üroloji Derneği Seksüel ve Reprodüktif Sağlık Kılavuzu’nda kullanımları önerilmektedir.^[4] Günlük pratikte –eğer ki hastaların kullanmasına engel olabilecek herhangi bir durum yoksa– ürologların çoğu tarafından ilk reçete edilen ilaçlardır. Hastalar açısından ise invaziv olmadıkları, kullanımları kolay ve etkinlikleri yüksek olduğu için tercih edilmektedirler.

PDE5 inhibitörleriyle hastaların yaklaşık %70’inde ereksiyon sağlanabilmektedir. Fakat hastaların %70’inin ilk yıl

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu
Tercüman Sitesi A/6 Blok Kat: 13 D: 53 Cevizliabağ 34010 İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 232 11 09-1290
E-mail: kadıhasanoğlu@gmail.com

Geliş/ Received: 19.05.2021

Kabul/ Accepted: 23.06.2021

içinde PDE5 inhibitörlerini etkin olmadıkları için bırakılmaları ve tekrar reçete edilme oranlarının buna bağlı olarak %30'lara indiği gözlenmiştir.^[5] PDE5 inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen hastalar için penil protez implantasyonu gibi invaziv yöntemler öncesinde kılavuzun önerdiği diğer tedavi seçenekleri olan vazoaktif ajanların intrakavernozal enjeksiyonu, intrauretral alprostadil, vakum cihazları veya düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (Lİ-ESWT) gibi tedavi yöntemleri veya bunların kombinasyonlarını kullanmaları denenebilir. Bu seçenekler hastaların uygulaması daha zor ve girişimsel oldukları için PDE5 inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen olgularda bu ilaçların etkin olmamasına neden olabilecek faktörlerin ortaya konulması ve PDE5 inhibitörlerinin etkinliklerini artıracak stratejilerin geliştirilmesi çok önemlidir. Bu derlemede PDE5 inhibitörlerine yanıtızlığın değerlendirilmesi ve etkinliklerini optimize etmek için yapılması gerekenler gözden geçirilecektir.

PDE5 İNHİBİTÖRLERİNE YANITSIZLIĞIN TANIMLANMASI

PDE5 inhibitörlerine yanıtızlığı tanımlamak için hastalarda bir takım şartların gözlenmesi gerekmektedir.^[6] Bu şartlardan ilki hastanın ilacın tolere edilebildiği maksimum dozu en az dört ardışık veya yakın zamanlı kullanması gerekmektedir. Ayrıca düzenleyici kuruluşların önerileri doğrultusunda ilacın yemeklerden ve alkol tüketiminden ne kadar sonra alındığına da dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunun dışında beraberinde kullanılan ilaçlarla alakalı kısıtlamalara da uyulmalıdır. Son olarak da ilacı aldıktan sonra ereksiyonun başlaması için cinsel uyarının da unutulması gerekmektedir. Tüm bu sayılan şartlara uyulmasına rağmen cinsel performansı tamamlamaya yetecek kadar ereksiyon sağlanamıyorsa veya sağlanan bu ereksiyon cinsel ilişki boyunca devam ettirilemiyorsa PDE5 inhibitörlerine yanıtızlık vardır diyebiliriz. Tedaviye yanıtız hastalar, ilacı kullanmasına rağmen klinik olarak anlamlı sayılabilecek derecede etkinlik görülmediği olgular olabileceği gibi kullanılan ajanın herhangi bir dozuna bile tolerasyon göstermeyenler de olabilir. Bunlar dışında yanıt elde edilebilecek doza yan etkiler yüzünden çıkılamayan vakalar da yanıtız olarak değerlendirilebilir.^[6]

PDE5 inhibitörlerine hiç yanıt vermeyen hastaların parsiyel yanıt ve tam yanıt verenlere göre demografik ve klinik olarak da bir takım farklılıklar gösterdikleri saptanmıştır.^[7] Yanıtız hastaların diğerlerine göre daha yaşlı ve daha uzun süredir ED'den şikâyet ettikleri gözlenmiştir. Bunun yanında bu hastaların daha fazla eşlik eden hastalıkları olduğu görülmüş ve beklendiği üzere daha çok ilaç kullandıkları tespit edilmiştir.

PDE5 İNHİBİTÖRLERİNE YANITSIZLIĞIN NEDENLERİ

Tedaviye yanıtızlığın nedenleri üç ana başlık altında değerlendirilebilir. Bunlar kullanılan ajandan doğan, klinik problemlerin sebep olduğu ve hasta ile partner kaynaklı başlıklar olarak sıralanabilir.

İlaç Kaynaklı Nedenler

Farmakogenetik nedenler: Farmakogenetik, genetik varyasyonlar sonucu ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde meydana gelen farklılaşmaların neden olmasıyla ilacın yanıtında meydana gelen değişiklikleri araştırmaktır. Yakın zamanda bazı hastalarda PDE5 inhibitörlerine neden yanıt alınmadığını açıklayabilecek gen polimorfizimlerini araştıran çalışmaları derleyen bir meta-analiz yayınlanmıştır.^[8] Endotelyal nitrik oksit sentazı (eNOS) kodlayan NOS geniyle ilişkili olabilecek 3 farklı fonksiyonel polimorfizm tespit edilmiştir.^[8] Bu polimorfizimler, normal fonksiyona neden olabilecekleri gibi nitrik oksit (NO) sentezinin azalmasına ve cGMP seviyelerini düşürerek ED'ye neden olabilirler. Bir başka gen de PDE5A genidir. Bu gen de meydana gelen polimorfizm, NO'ya cevapta azalmaya ve cGMP seviyelerinin değişmesine neden olur.^[9] Ayrıca bu gendeki polimorfizm PDE5 inhibitörlerinin bağlanma afinitesini de etkileyebilir.^[10] Bunların dışında çalışılan birçok gen mevcuttur. Güncel literatürde kullanımları ile alakalı yeterli kanıt olmasa da gelecekte hastalara bu ajanlar reçete edilmeden önce yapılacak farmakogenetik çalışmalarla tedaviye verecekleri yanıtlar değerlendirilip kişiye özel yöntemler seçilmesi pek de uzak görünmemektedir.

Sahte ilaç: İlaç kaynaklı yanıtızlık nedenlerinden biri de sahte ilaç kullanımınıdır. İnternette veya başka kaynaklardan alınan sahte ilaçlar hem içerdikleri etken maddenin orijinal olup olmaması hem de içerdikleri doz miktarının yeterli olup olmaması açısından güvenilir olamamaktadırlar. İçinde ne olduğu belli olmayan bu ajanların kullanılmaları durumunda yanıt alınamaması orijinal ilaçla fayda görebilecek hastalarda tedaviye yanıtızlık gibi yorumlanıp daha farklı ve belki de daha invaziv seçeneklerin uygulanmasına neden olabilir. Avrupa çapında yapılan bir araştırmada sahtesi en çok yapılan ilaçların PDE5 inhibitörleri olduğu tespit edilmiştir.^[11] İki bin dört ile 2008 arasında 36 milyon tablete yakın sahte sildenafil yakalanmıştır.^[12] Bu sahte ilaçların sildenafilin orijinalini üreten firma tarafından analizinde olması gereken dozun %0 ile %20'si arasında olduğu tespit edilmiştir.^[13] Farklı dozda etken madde içermenin yanında bambaşka içerikler de saptanmıştır. Amfetamin, kafein, laktoz, talk pudrası, parasetamol, metronidazol ve renklendirme için kullanılan yazıcı mürekkebi bunlar arasında sıralanabilir.^[12]

Klinik Nedenler

Eşlik eden hastalıkların kontrol dışı olması: ED, koroner arter hastalığının (KAH) ilk belirtisi olarak kabul edilmektedir.^[14] Endotelial disfonksiyon, ED ile KAH'nin her ikisinin de ortaya çıkmasında rol aldığı kabul edilen en önemli ortak patofizyolojik mekanizmadır. Diyabetes mellitus (DM), multifaktöryel olarak erektil fonksiyonu etkileyen bir hastalıktır. Vasküler sisteme zararı, periferik ve otonom sinirlerde meydana getirdiği bozulma ve testosteron seviyesinde düşmeye neden olması bunların başlıca örnekleridir. Dislipidemi, arteriyojenik lipoprotein partiküllerinin artmış üretimi veya gecikmiş degradasyonu veya koruyucu lipoprotein partiküllerinin azalmış sentezi veya artmış degradasyonu ile karakterizedir.^[15] Tüm bunlar da endotelial disfonksiyona ve sonuç olarak da ED'ye neden olabilir.

Yukarıda adı geçen hastalıkların hepsinin bir araya geldiği tabloya metabolik sendrom denilmektedir. Daha detaylı bir tanımla insülin direnciyle başlayan visceral obezite, glikoz intoleransı ve DM, hipertansiyon, dislipidemi ve KAH gibi sistemik hastalıkların bütünü olarak tarif edebiliriz. Metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin tamamı erektil fonksiyonun bozulması için de risk faktörü olup ED bu hasta grubunda daha sık görülmektedir.^[16] Metabolik sendrom farklı hastalıkların bileşkesi olduğu için hastaların PDE5 inhibitörlerine vereceği cevap da farklı olabilmektedir. Sildenafil kullanan 133 metabolik sendromlu hastada yapılan değerlendirmede erektil fonksiyon ve sildenafille yanıt oranının metabolik sendrom komponentleri arttıkça düştüğü gözlenmiştir.^[17]

Yanlış kullanım: PDE5 inhibitörlerinin başarısızlığında ki en sık görülen nedenlerden biri de hastaların bu ilaçları nasıl kullanacağını bilmemeleri ve buna bağlı olarak yanlış dozda ve yanlış biçimde kullanmalarıdır. Sildenafil kullanmasına rağmen fayda göremeyen 100 ED'li hastayı değerlendiren bir çalışmada 56'sının yanlış kullandığı fark edilmiştir.^[18] Kırk beşinin sildenafili önerilen en yüksek doz olan 100 mg'da hiç kullanmadığı; 32'sinin hemen yemek sonrasında tok halde kullandığı; 22'sinin hemen cinsel aktivite öncesinde aldığı; 12'sinin ise ereksiyon olabilmesi için cinsel uyaran gerektiğini bilmediği tespit edilmiştir. Doğru bilgilendirme sonrası bu hastaların 1/3'ünün sildenafille yanıt verdikleri gözlenmiştir. Birinci basamak hekimleri tarafından reçete edilen sildenafil kullanıp da fayda göremeyen hastaların %81'inin ilacı doğru biçimde almadıkları tespit edilmiştir.^[19] Sebepleriye yağlı yemek ardından alma, ilaç kullanımından sonra ereksiyonun başlayabilmesi cinsel uyaran olmaması, ilişkiden kısa süre önce alınması ve gerektiği kadar denemede bulunulmamasıdır.

Hastalara bilgilendirme yapıldıktan sonra %41,5'inde sildenafilin etkin hale geldiği görülmüştür. Tadalafil ve vardenafil ile benzer konuda yapılan bir çalışmada hastaların sırasıyla %32 ve %38'inde yanıt alınmadığı saptanmıştır.^[20] Yanlış kullanımın bir diğer nedeni de ilacın etkinlik gösterebilmesi için kullanılması gereken doz sayısında kullanılmamasıdır. İlaçların etkin hale gelebilmesi için belirli bir kan konsantrasyonuna ulaşmaları gereklidir. Cinsel ilişkide başarı oranının sildenafil kullanım frekansıyla arttığını gösteren bir çalışmada 8 dozdan sonra bu oranın stabil hale geldiği gösterilmiştir.^[21] İlacın kullanılan dozlarıyla kullanılması gereken doz sayısı arasında bir ilişki var mı diye araştıran bir meta-analiz tadalafil 10 mg kullananların %80'inde 8. kullanımdan sonra; tadalafil 20 mg kullananların ise 4. dozdan sonra penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlandığını saptamıştır.^[22] Bu nedenle PDE5 inhibitörleriyle başarıyı değerlendirmek için en az dört ardışık veya yakın zamanlı kullanım sonrası bir karara vermek gerektiği akılda bulundurulmalıdır.

Doğru tanı konulamamış hastalar: Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda da belirtildiği gibi ED sadece psikojenik, post travmatik arteriyojenik, hastanın yaşının genç olması ve hormonal sebepler gibi bazı istisnai durumlarda tedavi edilebilir hastalıktır.^[4] Bu bağlamda diğer nedenler anamnezle sorgulanabileceği gibi hastada testosteron yetersizliği veya hiperprolaktinemi gibi ED'ye sebep olacak endokrinolojik problemleri ortaya çıkarmak için değerlendirme yapmak gereklidir. Bunun dışında hastada Peyronie hastalığı varsa kurvatür nedeniyle penetrasyon sağlayamayabilir veya ağrı nedeniyle cinsel ilişkiden kaçınabilir. Bütün bu yukarıda bahsi geçen problemlerin varlığında patolojiye yönelik özel tedavi yöntemleri ile tam bir iyileşme sağlanarak ED ortadan kaldırılabilir. PDE5 inhibitörlerinin bu olgularda kullanılması ve yetersiz yanıt alınması tedavi başarısızlığı gibi yorumlanabilecektir.

Başka ilaç kullanımı: Bazı ilaçlar ED'ye neden olabilecekleri gibi bazıları da var olan ED'yi şiddetlendirebilir. Dekonjestanlar, tiyazit diüretikler, beta-adrenerjik antagonistler, sempatotolitik anti-hipertansifler, anti-histaminikler, serotonin gerilim inhibitörleri, fenotiazinler, barbitüratlar ve narkotikler bunlara örnek olarak verilebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda PDE5 inhibitörlerinin etkinliklerini de zayıflatırlar.

Hasta ve Partner Kaynaklı Nedenler

Hastaların gerçeküstü beklentileri: Hastanın ilaçtan ne beklediği de başarıyı etkileyen faktörlerden biridir. Gerçeküstü beklentilerin olması ve bunların karşılık bulmaması tedavinin yetersizliği olarak düşünülebilir. Cinsel

istediği artırması gibi bir beklenti durumunda bunun karşılanmaması da yanıtızsızlık olarak değerlendirilebilir. Bazı hastaların ilacı kullandıktan sonra tamamen iyileştiklerini bir daha ilaç kullanma gereği duymayacaklarını düşünmeleri de gerçeküstü bir beklentidir.

Tedaviye karşı korku ve isteksizlik: Hastanın ilacın kullanılmasyla ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan ve görülebilecek yan etkilerden çekinmesi de psikolojik olarak hastayı etkileyebilecektir. Yan etkilerden ve komplikasyonlardan korku hastanın doz titrasyonu ile ilaç dozunun artırılmasına da engel olacaktır. Uzun bir süre sonra tekrar cinsel birleşme sağlayabilecek hale gelen olgunun ereksiyonu başlatma ve devam ettirmede şüphelerinin olması da psikolojik durumu olumsuz etkileyerek bunun sonucunda erektil fonksiyonu olumsuz olarak etkileyebilecektir.

Partner problemleri: Hastanın psikolojik halinin yanında partnerinin cinsel fonksiyonu da tedaviye verilen yanıtın yanlış değerlendirilmesine yol açabilecek faktörlerdendir. Eğer partnerde cinsel istek yokluğu, vajinal kuruluk, penetrasyon sırasında ağrı ve anorgasmi gibi cinsel fonksiyon bozuklukları varsa bunların da gözden geçirilip buna göre tedavi sonuçlarının yorumlanması yerinde olacaktır.

PDE5 İNHİBİTÖRLERİNE YANITSIZLIK DURUMUNDA YAPILACAKLAR

PDE5 inhibitörlerini ilk kullandıklarında yanıt alamayan hastalara uygulanabilecek bir takım yöntemlerle tedavide başarı sağlanabilmektedir. Yapılacak bu uygulamalarla hastaların %30–50'sinde olumlu yanıt elde edilebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^[23] Hasta eğitimi, eşlik eden hastalıkların tedavisi, düşük serum testosteron seviyesinin yükseltilmesi ve PDE5 inhibitörü kullanımının modifiye edilmesi bu uygulamalara örnek olarak verilebilir.

Hasta Eğitimi

Hasta takibinin aksatılmaması: ED, kesin olarak kür sağlanabilen bir hastalık olmadığından hastaların belirli aralıklarla takip edilmeleri gerekmektedir. Takipler, hasta-hekim ilişkisi açısından önemli olduğu kadar hastanın hastalık ve tedavisi hakkında eğitiminin devam etmesi için de önem taşımaktadır. Bunun haricinde hastada ED'ye neden olan hastalıkların seyri veya ED'ye sebep olabilecek yeni gelişebilecek problemlerin ortaya çıkartılması da takip ile mümkün olacaktır. Hastalara başlanan tedavinin nasıl seyrettiği, herhangi bir yan etki ortaya çıkıp çıkmadığı ancak takip ile değerlendirilebilir. Tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilebilecek bir neden de hastaların herhangi bir nedenle tedaviye devam etmemesidir. Hâlbuki ED

tedavisinde kullanılan ilaçlar bir kullanımla tamamen bir kür sağlayamamakta sadece PDE5 inhibisyonu ile ereksiyonu kolaylaştırmaktadırlar. Bu nedenle bu ilaçlara devam etmeyle ereksiyon sağlanabileceği ve tedaviye devam edilmediğinde başarılı bir sonuç elde edilemeyeceği hastalara anlatılmalıdır.

Doz titrasyonu ve yeterli sayıda kullanım: Verilen ilaç dozunun etkinlik gösterememesi durumunda daha yüksek başarı elde etmek için doz artırımı gerekebilmektedir. Fakat pazar araştırmalarında hastaların daha fazla etkinlik için doğrudan en yüksek doz ile tedaviye başlamak istedikleri bildirilmektedir.^[24] Bunun dışında hastanın ilacı gerektiği kadar doz sayısında kullanıp kullanmadığının kontrolü de takiplerde gözden geçirilmelidir. Daha önce yapılan bir çalışmada vardenafil veya tadalafil kullanıp da yanıt alınamayan hastaların takiplerinde doz titrasyonu yapıldığında ve ilacı en az dört defa kullanmaları konusunda uyarıldıklarında %32–44'ünde tedavide başarı elde edildiği bildirilmiştir.^[20]

Gıdalarla alımının düzenlenmesi: PDE5 inhibitörlerinin prospektüslerinde gıdalarla alınıp alınamayacaklarıyla alakalı bilgilendirmeler mevcuttur. Özellikle kısa etkili PDE5 inhibitörlerinde çok miktarda yağ içeren besinlerin bu ilaçların etkisinin başlamasını geciktirdiği bilinmektedir. Ortalama 910 kilokalori ve %57 yağ içeren bir yiyecek alındığında sildenafilin ve vardenafilin kandaki ilaç konsantrasyonunun maksimuma ulaşması için gereken süre 1 saat artarken tadalafilinki etkilenmemektedir. Bunun dışında antiasitlerle kullanımda sildenafil ve vardenafil etkilenmezken tadalafilin absorpsiyonu yaklaşık %30 azalmaktadır. Bu nedenle yağlı besin alımından sonra PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla elde edilecek sonuçlar optimum olmayacaktır.

Yeterli cinsel uyarın gerekliliği: PDE5 inhibitörleri ereksiyonu başlatan değil kolaylaştırıcı ilaçlardır. Bu nedenle ereksiyonun olabilmesi için cinsel uyarın şarttır. PDE5 inhibitörleri alındıktan sonra ereksiyonun başlayabilmesi için yeterli cinsel uyarın olmazsa ilacın etkinliği görülemeyecektir. Cinsel uyarınla endotel hücrelerden ve non-kolinergik non andrenergik sinirlerden NO üretimi ve salınımı meydana gelir. Bu salınan NO düz kas hücrelerinde çözülebilir guanil siklazı aktive ederek düz kas relaksasyonunu sağlayacak hücre için cGMP miktarını artırır. Özellikle yaşlı hastalarda cinsel uyarın olmaksızın ilacın etki göstermesi beklentisi bulunmaktadır. Sildenafil başarısızlığı görülen hastaların %12'sinde ilacın etkinliğinin başlaması için cinsel uyarın gerektiğinden haberleri olmadığı saptanmıştır.^[18] Yanıt alınamamış hastalara sildenafil aldıktan sonra cinsel uyarın gerektiği hatırlatıldığında

%50'sinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Cinsel uyarın sonrası etkinliğin ortaya çıkması için 15–60 dakika arasında beklemek gerektiği de hastalara söylenmelidir.

Aşırı alkol alınmaması: Alkol, endotelyumda NO üretimini arttırarak vasküler düz kas tonusunu düşürdüğü için kan basıncında düşmeye sebep olur.^[25] Her ne kadar PDE5 çoğunlukla korpus kavernozum ve akciğerde bulunsa da belli başlı sistemik vasküler yapılarda da bulunmaktadır. PDE5 inhibitörleri korpus kavernozumda düz kas relaksasyonuna neden olduğu gibi vasküler sistemde de dilatasyona ve bunun sonucu olarak hipotansiyona sebep olabilirler. Fakat her üç PDE5 inhibitörünün de alkol ile alınması hipotansif etkilerinin artmasına neden olmamaktadır. Çünkü klinik çalışmalarda alkol ile yapılan araştırmalarda kullanılan doz genelde 0,5–0,6 g/kg olarak hesaplanmaktadır. Bu nedenle 70 kg'lık bir kişinin yarım şişe şarap veya bir şişe bira içtiğinde alkolden etkilenmesi teorik olarak mümkün görünmemektedir. Bu miktarların üzerindeki alkol tüketimlerinde hipotansif yan etkilerin görülmesi beklenebilir.

Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

Hiperkolesterolemisi olan hastalarda dislipidemisinin düzeltilmesinin PDE5 inhibitörlerine yanıtız olan hastalarda tedavinin etkinliğini artırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değeri 120 mg/100 ml olan ve daha önce gerektiğinde sildenafil kullanımına yanıt vermeyen hastalara atorvastatin başlandığında 12 haftalık tedavi sonrasında gerektiğinde 100 mg sildenafil kullanımıyla Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi-5 (IIEF-5) skorlarında ortalama 10,4'ten 13,9'a yükselme olurken plasebo gurubunda 10,1'den 10,5'e yükselme olmuştur.^[26] Bir başka çalışmada da ED için risk faktörü olarak sadece hiperkolesterolemisi olan hastalara bir ay cinsel ilişkiden bir saat önce 100 mg sildenafil verilmesini takiben 1 aylık arınma döneminden sonra 1 aylık 100 mg atorvastatin ve 100 mg sildenafil tedavisi uygulanmıştır.^[27] Bu tedavi sonrasında IIEF-5 skorları ortalama 11,8'den ortalama 20'ye çıkmıştır.

Düşük Serum Testosteron Seviyesinin Yükseltilmesi

Testosteron eretil fonksiyonun modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında androjen deprivasyon tedavilerinin kavernoza düz kas ve adipöz dokuları negatif etkilediği ve endotelial ve nörojenik nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^[28] Ayrıca NO kaynaklı sinüzoidal dokuda relaksasyonda azalma ve korporal kan akımında düşme meydana

gelmektedir.^[29] Eretil fonksiyondaki öneminin klinikteki karşılığı testosteron seviyesi ile tadalafil tedavisine yanıt arasındaki ilişkiden anlaşılabilir. Bunu araştıran bir çalışmada testosteron seviyesi 300 ng/dl altında olan hastalar ile 300 ng/dl ve üstündeki hastaların 12 hafta boyunca günlük 5 mg tadalafil kullandıklarında IIEF-EF skorlarındaki değişim araştırılmıştır.^[30] Düşük testosteron seviyeli hastalarda başlangıca göre 7,5 puan artış olmuşken testosteronu yüksek olan grupta bu değişim 9,2 olarak saptanmıştır (p=0,022). Testosteron seviyesi düşük olan erkeklerde replasman yapılmasıyla daha önce PDE5 inhibitörüne yanıt alınamamış hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Günlük 10 mg tadalafille beraber 5 g jel içinde 50 mg testosteron verilerek kombinasyonun etkisini değerlendiren TADTEST çalışmasında kombinasyonun özellikle testosteron seviyesi 3 ng/ml'nin altında olanlarda daha etkili olduğu görülmüştür.^[31] Testosteronun peniste arteriyel kan akımını artırıp artırmadığını değerlendiren bir çalışmada arteriyojenik ED'si olan ve serum testosteron seviyeleri 2,88–3,74 ng/ml arasındaki hastalara günlük 5 mg transdermal testosteron ve gerektiğinde kullanılmak üzere 100 mg sildenafil verilmiş.^[32] Ortalama tepe sistolik velositenin anlamlı olacak düzeyde 25 cm/sn'den 32 cm/sn'ye çıktığı; ortalama IIEF-EF skorunun da 14,4'ten 21,8'e yükseldiği görülmüştür. Güncel bir meta-analizde PDE5 inhibitörleri ile testosteron kombinasyonunun PDE5 inhibitörü monoterapisine göre IIEF skorlarında 2,27 puanlık artış sağladığını göstermiştir.^[33] Daha önce yayınlanmış bir sistematik derlemede PDE5 inhibitörlerine yanıt alınamayan hastalara testosteron ile kombinasyon yapıldığında ortalama IIEF-EF'nin ortalama 13'ten 20,25'e yükseldiği görülmüştür.^[34]

Uluslararası Seksüel tıp Derneği, serum total testosteron seviyesi 300 ng/dl'nin altında olan, düşük libidolu ve ED'li hastalara PDE5 inhibitörü başlanmadan önce testosteron replasmanı yapılmasını önermektedir.^[35] Testosteron seviyelerinin takip edilmesinin gerekli olması, olası yan etkileri ve her testosteronu düşük olan erkekte ED olmaması nedeniyle ilk denemede PDE5 inhibitörlerine yanıt alınamayan hastalara replasman yapılması daha uygun gibi durmaktadır.

PDE5 İnhibitörü Kullanımının Modifikasyonları

Doz artırılması: PDE5 inhibitörlerinin doz artımı düşük doz kullanan hastaların bir kısmında etkinlik sağlamasına yol açmıştır. Bu konudaki ilk araştırmalardan birinde sildenafilin dozunun 200 mg'a kadar çıkartılmasıyla daha önce cevap alınamayan hastaların %24,1'inde etkinlik görülmesini sağlamıştır.^[36] Fakat hastalarda daha fazla yan

etki görülmesi ve %31 gibi yüksek bir oranda hastanın tedaviye devam edememesine yol açmıştır. Güncel bir meta-analizde PDE5 inhibitörlerinin yüksek dozlarının daha etkin olduğu gösterilmiştir.^[37] Diyabetik hasta grubunda sildenafil 100 mg ve tadalafil 20 mg kullanımıyla daha yüksek başarı sağlandığı saptanmıştır. Doz artımı ile etkinlik artsa da daha çok yan etki görüleceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı PDE5 inhibitörü denenmesi: PDE5 inhibitörleri birbirlerinden farklı farmakokinetik özelliklere sahip olsalar da ortak etki mekanizmasıyla genel olarak birbirlerine yakın oranlarda etkinlik göstermektedirler. Eliminasyon yarı ömrü sildenafil ve vardenafil göre daha uzun olan tadalafil kullanımı ilacın kullanım zamanlamasında hastalara daha geniş bir esneklik imkanı sağlar. Etki süresi de diğer PDE5 inhibitörlerine göre daha uzun olan tadalafilin daha önce etkinlik sağlanamayan hastalarda başarılı olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[38] Fakat bir PDE5 inhibitöründen fayda göremeyen hastaların bir başka PDE5 inhibitöründen fayda görme oranı %5–8 arasında değişmektedir.^[39]

PDE5 inhibitörlerinin günlük kullanımı: Gerektiğinde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin ilişkiden belli bir zaman önce ve yemekten belli bir süre sonra alınması gerekliliği kullanımlarını zorlaştıran faktörlerdir. Bunun yerine her gün belirli bir vakitte alınmaları etkinliklerinin sağlanmasını kolaylaştıracaktır. Ayrıca tek seferde alınacak daha yüksek dozun neden olabileceği yan etkiler de düşük doz devamlı kullanımla ortadan kaldırılabılır. Bunun dışında PDE5 inhibitörlerinin sürekli kullanımıyla endotel hücrelerin NO üretimini aktive ettiği düşünülmektedir.^[40] PDE5'in sürekli inhibe edilmesi cGMP devamlı olarak yüksek konsantrasyonda kalmasını da sağlar.^[41] Kavernozal sinirlerde apoptozun engellenmesi ve korpus kavernozumda fibrozisin azaltılması da kronik PDE5 inhibitörü kullanımıyla gözlenmiş koruyucu etkilerdir.^[41] Böylece ED hastalarında daha yüksek etkinlik ve cinsel ilişki zamanlaması için esneklik sağlanmış olur. Dört hafta gerektiğinde 20 mg tadalafil kullanıp başarısız olan hastalara 4 hafta günde 10 mg tadalafil başlanıp daha sonra maksimum yanıtı elde etmek için bazı hastalarda 20 mg günlüğe çıkılmış ve hastaların tedavi öncesindeki IIEF-EF skorları ortalama 10,3 iken 12 haftalık tedavi sonunda bu skorun günlük 10 mg tadalafil kullananlarda ortalama 23,1'e ve günlük 20 mg kullananlarda ortalama 22,4'e yükseldiği saptanmıştır.^[42] Bir başka çalışmada gerektiğinde 20 mg tadalafil veya 20 mg vardenafil kullanmaya rağmen yeterli ereksiyon sağlayamayan hastalar aynı ilaçları her gün kullanmaya geçtiklerinde tadalafil kullananların %11,1'inin ve vardenafil kullananların da

%18,2'sinin tedaviden fayda gördüğü görülmüştür.^[20] Sonuç olarak kısa veya uzun etkili olsa da PDE5 inhibitörlerinin günlük kullanımı kan seviyesini stabil bir seviyeye getireceği için gerektiğinde kullanan ve yanıt alınmayan hastalarda yanıt alınmasını sağlayabilecektir.

PDE5 inhibitörlerinin kombine kullanımı: Doz arttırmaktansa iki farklı PDE5 inhibitörü beraber kullanılabilir mi? PDE5 inhibitörlerinin etkinliğinin artırmak amacıyla bir başka PDE5 inhibitörü ile kombine edilmesi potansiyel olarak mümkün olan kombinasyon seçeneklerinden biridir. Günlük 5 mg tadalafil ile tadalafil 5 mg ve gerektiğinde kullanılmak üzere 50 mg sildenafil kombinasyonunu karşılaştıran çalışmada 12 hafta sonrasında şiddetli ED'si olan hastaların kombine tedavi alanlarında monoterapi alanlara göre IIEF5 skorlarındaki artış anlamlı olarak daha fazla olarak saptanmıştır (3,6'dan 12,5'e vs. 4,1'den 17,4'e, $p < 0,05$).^[43] Tadalafilin kronik kullanımı ile endotel hasar onarılırken gerektiğinde sildenafil almakla da bir saat içinde penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlanmış olur.^[44]

PDE5 inhibitörlerinin diğer oral ajanlarla kombinasyonu: Yakın zamanda PDE5 inhibitörleri diğer yöntemlerle kombine edildiğinde monoterapiye göre bir fark yaratır mı diye değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır.^[33] Meta-analizde alfa-blokerler, anti-oksidanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), folik asit, atorvastatin, pentoksifilin ve metforminle olan kombinasyonları monoterapiye göre karşılaştırılmıştır. Alfa-bloker, pentoksifilin ve metforminle PDE5 inhibitörleri kombinasyonunun monoterapiye göre artı bir katkı sağlamadığı saptanmıştır. Meta-analizde anti-oksidanlarla kombinasyonda ise IIEF skorlarında monoterapiye göre 1,99 puanlık artış olduğu görülmüştür. Folik asit ve tadalafil kombinasyonunu monoterapiye göre karşılaştıran tek çalışmada ise 3,46 puanlık artı bir katkı olduğu tespit edilmiştir.^[45] ACEİ ile tadalafil beraber vererek sadece tadalafille karşılaştıran çalışmada ise kombinasyon tedavisi 2,07 puanlık yükselme sağlamıştır.^[46] Sildenafil metformin eklendiğindeyse IIEF skorunu yaklaşık 5 puan arttırmaktadır.^[47]

PDE5 inhibitörlerinin intrakavernozal ajanlarla kombinasyonu: İntrakavernozal enjeksiyonlarla yapılan kombinasyonlar PDE5 inhibitörlerine yanıt alınamayan hastalarda etkinlik sağlayabilir mi? Prospektif ve plasebo kontrollü bir çalışmada daha önce 50 mg sildenafil kullanan hastalardan 68'i tedaviden fayda görmemesi üzerine doz 100 mg'a çıkartılarak bir deneme daha yapılmıştır.^[48] Doz artımından fayda görmeyen 44 hastanın 20'sine sildenafil 50 mg ve haftada iki defa intrakavernozal prostaglandin E1 (PGE1); 20'sine de haftada iki defa intrakavernozal PGE1 ve plasebo

verilerek sonuçları karşılaştırılmış. İntrakavernozal PGE1 ve sildenafil grubunun plasebo grubuna göre IIEF-EF skorunu anlamlı derecede daha çok yükselttiği tespit edilmiştir. İntrakavernozal PGE1, PDE5 inhibitörlerine yanıt vermeyen olgularda kullanışlı bir seçenek olsa da tedaviye devam etme oranları maalesef düşük olarak bildirilmektedir.^[49] Ortalama 25 ay takip edilen hastaların yaklaşık %80'inin tedaviye devam etmediği görülmüştür.

PDE5 inhibitörlerinin intrauretral alprostadil ile kombinasyonu: Alprostadil, prostanoid reseptörleri uyarıp siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini yükselterek korporal düz kaslarda gevşeme ve bunun sonucu ereksiyon sağlanmasına yardımcı olur. cAMP, NO ve cGMP doku seviyelerini artırarak bunu sağlar. Sildenafil ile intrauretral alprostadil kombinasyonunun monoterapiye göre etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 17'si radikal prostatektomi geçirmiş 11'i de organik kaynaklı ED'si olan toplam 28 hasta önce gerektiğinde 100 mg sildenafil veya 1 mg intrauretral PGE1 kullanmış fakat vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlayamamışlardır.^[50] Daha sonra bu hastalara sildenafil ve PGE1 beraber verilmiş ve 30. ayda tüm hastaların ayda ortalama 3,6 defa cinsel ilişkiye girebildikleri ve hiçbirinin intrakavernozal tedavi veya penil protez implantasyonuna ihtiyaçları olmadıkları rapor edilmiştir.

Lİ-ESWT Kullanımı

Lİ-ESWT, vaskülojenik ED tedavisinde yeni uygulanmaya başlamış bir tekniktir. Nasıl etki ettiği tam olarak bilinmese de şok dalgalarıyla oluşturulan akustik enerjinin mikromekanikal güç oluşturduğu ve mikrotravmaya neden olduğu iddia edilmektedir.^[51] Bu travma da zincir reaksiyonları tetikleyerek büyüme faktörlerinin salınmasına, neovaskülarizasyon meydana gelmesine ve etkilenen bölgedeki kan akımının artışına neden olur.^[52,53] Erektile fonksiyona olan etkisine geldiğimizde diyabetik sıçanlarda sinirle uyarılmış ereksiyonu düzelttiği, peniste endotel dokuyu artırdığı, düz kas-kollajen oranını değiştirdiği ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.^[54,55] Daha önce PDE5 inhibitörü kullanıp artık tedavinin etkinliğinin olmadığı hastalar iki gruba ayrılıp bir gruba Lİ-ESWT uygulanmış, diğer grup da kontrol olarak çalışmaya dahil edilmiş.^[56] Dokuz haftalık tedaviden bir ay sonra yapılan değerlendirmede Lİ-ESWT alan grupta IIEF-EF skorlarında medyan 5 puanlık artış olurken kontrol grubunda herhangi bir artış saptanmamıştır (p=0,0006). Hastaların yaklaşık yarısında vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlanmıştır. Bir başka çalışmada da tam doz ve en az 4 defa PDE5 inhibitörü kullanmasına rağmen fayda görmeyen

ve hipogonadizmi olmayan hastalar değerlendirilmiştir.^[57] PDE5 inhibitörü ile beraber 12 hafta boyunca haftada bir defa Lİ-ESWT uygulamasını takiben 1. ve 3. aylarda ereksiyon sertlik skoru ve IIEF-5 ile değerlendirilmiştir. Birinci ayda ereksiyon sertlik skorları ortalama 1,7'den 2,8'e; IIEF-5 skorları da ortalama 9,6'da 15'e yükselmiştir. Hastaların %67,3'ü de vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlayabilmiştir.

Avrupa Üroloji Derneği Seksüel ve Reprodüktif Sağlık Kılavuzu, PDE5 inhibitörlerine yeterli yanıt vermeyen hastalara Lİ-ESWT'yi öneri düzeyi zayıf da olsa önermektedir.^[4] Lİ-ESWT tedavi protokolleri üzerinde bir fikir birliği olmasa da sıklıkla 3–12 haftalık sürede haftada iki defa uygulanmaktadır. Lokal anestezi gerektirmesi ve pahalı bir yöntem olması dezavantajlarıdır.

Vakum Ereksiyon Cihazı Kullanımı

Vakum ereksiyon cihazları oluşturdukları negatif basınç ile penil kan akımını artırarak ve negatif basıncı sağlamak için kullanılan sıkıştırma halkasıyla da venöz dönüşü de azaltarak etki etmektedirler.^[58] İnvaziv bir tedavi seçeneği olan vakum ereksiyon cihazları, hastaların %90'ından fazlasında başarılı olsa da iki yılda kullananların sadece %50–64'ü bu yöntemi kullanmaya devam etmektedir.^[59,60] Maksimum dozda ve uygun biçimde PDE5 inhibitörü kullanımına rağmen fayda görmeyen 69 hastaya PDE5 inhibitörleri yanında vakum ereksiyon cihazı da ilişkiden önce uygulatılmış ve 1 ay sonra IIEF-5 ile değerlendirme yapılmış.^[61] Tedavi başlangıcında ortalama 9,5 olan IIEF-5 skorlarının 17,6'ya yükseldiği görülmüş (p<0,0001).

SONUÇ

ED hastalarının önemli bir kısmı PDE5 inhibitörleri ile tedavi olsa da bir kısmında bunun yeterli olmadığını görmekteyiz. Bu hastalara daha invaziv tedavi seçenekleri önermeden önce PDE5 inhibitörleriyle başarı sağlanamayan olguların bir şansı daha hak ettikleri fikrini aklımızdan çıkarmamalıyız. Bu sebeple başarı elde edilemeyen hastalarda yapılacak değerlendirme ile bunun nedeninin ilaç, klinik veya hasta ve partner kaynaklı olup olmadığının tam olarak anlaşılması tedavinin yeniden şekillendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. İlk aklı gelen çözüm olan doz artımı konusunda elimizde bunu destekleyecek düzeyde yeterli veri bulunmamaktadır. PDE5 inhibitörleri arasında değişim de denenmiş olsa da bu konuda da kesin bir hüküm vermek mümkün değildir. Kombinasyon tedavilerinden testosteronun özellikle serum testosteron seviyesinin düşük olduğu hastalarda replasman ile PDE5 inhibitörlerine yanıtın artırılacağı gösterilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. 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. [CrossRef]
2. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84:50–6. [CrossRef]
3. Cayan S, Kendirci M, Yaman O, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol* 2017;43:122–9. [CrossRef]
4. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021 ed. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021.
5. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, Lording D, Lyngdorf P, Aliotta P, et al. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int* 2004;94:1301–9. [CrossRef]
6. Carson C, Giuliano F, Goldstein I, Hatzichristou D, Hellstrom W, Lue T, et al. The 'effectiveness' scale--therapeutic outcome of pharmacologic therapies for ED. an international consensus panel report. *Int J Impot Res* 2004;16:207–13. [CrossRef]
7. Yang M, Ni X, Sontag A, Litman HJ, Rosen RC. Nonresponders, partial responders, and complete responders to PDE5 inhibitors therapy according to IIEF criteria: validation of an anchor-based treatment responder classification. *J Sex Med* 2013;10:3029–37. [CrossRef]
8. Mostafa T, Hassan A, Alghobary MF, Abdelrahman SH. Effect of Genetic Polymorphism on the Response to PDE5 Inhibitors in Patients With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Critical Appraisal. *Sex Med Rev* 2020;8:573–85. [CrossRef]
9. Salvi F, Sarzani R, Giorgi R, Donatelli G, Pietrucci F, Micheli A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil in hypertensive men with erectile dysfunction and different alleles of the type 5 cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5). *Int J Impot Res* 2004;16:412–7. [CrossRef]
10. Damy T, Lesault P-F, Guendouz S, Eddahibi S, Tu L, Marcos E, et al. Pulmonary hemodynamic responses to inhaled NO in chronic heart failure depend on PDE5 G(-1142)T polymorphism. *Pulm Circ* 2011;1:377–82. [CrossRef]
11. Jack A. Counterfeit medicines. Bitter pills. *BMJ* 2007;335:1120–1. [CrossRef]
12. Jackson G, Arver S, Banks I, Stecher VJ. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *Int J Clin Pract* 2010;64:497–504. [CrossRef]
13. Stecher VJ, Jackson G, Banks I, Arver S, editors. Analysis of Pharmaceuticals Seized by Authorities for Suspicion of Being Counterfeit Viagra® (Sildenafil Citrate). ISMH World Congress 2010 Abstract 125. *Journal of Men's Health* 2013;7. [CrossRef]
14. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Aggeli C, Michaelides A, Roussakis G, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol* 2005;48:996–1002;discussion -3. [CrossRef]
15. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care* 2005;32:1027–55, viii. [CrossRef]
16. Liu LH, Zhang T, Zhang YR, Liu TS, Zhang HB, Chen FZ, et al. Metabolic syndrome and risk for ED. a meta-analysis. *Int J Impot Res* 2014;26:196–200. [CrossRef]
17. Suetomi T, Kawai K, Hinotsu S, Joraku A, Oikawa T, Sekido N, et al. Negative impact of metabolic syndrome on the responsiveness to sildenafil in Japanese men. *J Sex Med* 2008;5:1443–50. [CrossRef]
18. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannidis E. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol* 2005;47:518–22;discussion 22–3. [CrossRef]
19. Atiemo HO, Szostak MJ, Sklar GN. Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians. *J Urol* 2003;170:2356–8. [CrossRef]
20. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006;50:126–32; discussion 32–3. [CrossRef]
21. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002;60:28–38. [CrossRef]
22. Sontag A, Rosen RC, Litman HJ, Ni X, Araujo AB. The role of initial success rates and other factors in determining reliability of outcomes of phosphodiesterase inhibitor therapy for erectile dysfunction: a pooled analysis of 17 placebo-controlled trials of tadalafil for use as needed. *J Sex Med* 2013;10:541–50. [CrossRef]
23. Burnett AL. Salvage techniques for phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: purposeful but how much? *Eur Urol* 2006;50:29–30. [CrossRef]
24. Hatzimouratidis K. Non-responders to phosphodiesterase type 5 inhibitors: is there a second chance? *J Men Health Gender* 2006;3:342–9. [CrossRef]
25. Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost* 1999;81:638–42. [CrossRef]
26. Dadkhah F, Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Lashay A, Amini E. Atorvastatin improves the response to sildenafil in hypercholesterolemic men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil. *Int J Impot Res* 2010;22:51–60. [CrossRef]
27. Gokkaya SC, Ozden C, Levent Ozdal O, Koyuncu HH, Guzel O, Memis A. Effect of correcting serum cholesterol levels on erectile function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:437–40. [CrossRef]
28. Aversa A, Isidori AM, Greco EA, Giannetta E, Gianfrilli D, Spera E, Fabbri A. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45:535–8. [CrossRef]
29. Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:625–8. [CrossRef]

30. Goldfischer ER, Kim ED, Seftel AD, Baygani SK, Burns PR. Impact of low testosterone on response to treatment with tadalafil 5 mg once daily for erectile dysfunction. *Urology* 2014;83:1326–33. [CrossRef]
31. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011;8:284–93. [CrossRef]
32. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:632–8. [CrossRef]
33. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, Ouranidis A, Sountoulides P, Haidich AB, et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2036337. [CrossRef]
34. Alhathal N, Elshal AM, Carrier S. Synergetic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. *Can Urol Assoc J* 2012;6:269–74. [CrossRef]
35. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:130–71. [CrossRef]
36. McMahon CG. High dose sildenafil citrate as a salvage therapy for severe erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:533–8. [CrossRef]
37. Liao X, Qiu S, Bao Y, Wang W, Yang L, Wei Q. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2019;37:1061–74. [CrossRef]
38. Ozgur BC, Gonenc F, Yazicioglu AH. Sildenafil or vardenafil nonresponders' erectile response to tadalafil. *Urol J* 2009;6:267–71. <https://journals.sbm.ac.ir/uroj/index.php/uj/article/view/502/417>
39. Lee M, Sharifi R. Non-invasive Management Options for Erectile Dysfunction When a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Fails. *Drugs Aging* 2018;35:175–87. [CrossRef]
40. Angelis K, Konstantinos G, Anastasios A, Dionisios S, Petros P. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:155–60. [CrossRef]
41. Mazzola C, Mulhall JP. Penile rehabilitation after prostate cancer treatment: outcomes and practical algorithm. *Urol Clin North Am* 2011;38:105–18. [CrossRef]
42. 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. [CrossRef]
43. Cui H, Liu B, Song Z, Fang J, Deng Y, Zhang S, et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2015;47:20–4. [CrossRef]
44. Caretta N, Palego P, Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Selice R, Foresta C. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005;48:326–32. [CrossRef]
45. Hamidi Madani A, Asadolahzade A, Mokhtari G, Shahrokhi Damavand R, Farzan A, Esmaili S. Assessment of the efficacy of combination therapy with folic acid and tadalafil for the management of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus. *J Sex Med* 2013;10:1146–50. [CrossRef]
46. Chen Y, Cui S, Lin H, Xu Z, Zhu W, Shi L, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial. *Int J Impot Res* 2012;24:217–20. [CrossRef]
47. Rey-Valzacchi GJ, Costanzo PR, Finger LA, Layus AO, Gueglio GM, Litwak LE, Knoblovits P. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J Androl* 2012;33:608–14. [CrossRef]
48. Gutierrez P, Hernandez P, Mas M. Combining programmed intracavernous PGE1 injections and sildenafil on demand to salvage sildenafil nonresponders. *Int J Impot Res* 2005;17:354–8. [CrossRef]
49. Sung HH, Ahn JS, Kim JJ, Choo SH, Han DH, Lee SW. The role of intracavernosal injection therapy and the reasons of withdrawal from therapy in patients with erectile dysfunction in the era of PDE5 inhibitors. *Andrology* 2014;2:45–50. [CrossRef]
50. Nehra A, Blute ML, Barrett DM, Moreland RB. Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy. *Int J Impot Res* 2002;14:S38–42. [CrossRef]
51. Wang C-J, Wang F-S, Yang KD, Weng L-H, Hsu C-C, Huang C-S, Yang L-C. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003;21:984–9. [CrossRef]
52. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004;110:3055–61. [CrossRef]
53. Yan X, Zeng B, Chai Y, Luo C, Li X. Improvement of blood flow, expression of nitric oxide, and vascular endothelial growth factor by low-energy shockwave therapy in random-pattern skin flap model. *Ann Plast Surg* 2008;61:646–53. [CrossRef]
54. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, C-S Lin. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med* 2013;10:738–46. [CrossRef]
55. Liu J, Zhou F, Li G-Y, Wang L, Li H-X, Bai G-Y, et al. Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14:10661–73. [CrossRef]
56. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol* 2016;195:1550–5. [CrossRef]
57. Tsai C-C, Wang C-J, Lee Y-C, Kuo Y-T, Lin H-H, Li C-C, et al. Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy Can Improve Erectile Function in Patients Who Failed to Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Am J Mens Health* 2017;11:1781–90. [CrossRef]
58. Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. *Urology* 1986;27:126–31. [CrossRef]
59. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:335–42. [CrossRef]
60. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993;149:290–4. [CrossRef]
61. Canguven O, Bailen J, Fredriksson W, Bock D, Burnett AL. Combination of vacuum erection device and PDE5 inhibitors as salvage therapy in PDE5 inhibitor nonresponders with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:2561–7. [CrossRef]