

Tartışmalı olgu: BPH/AÜSS ve cinsel işlev bozukluğuna yaklaşım

Prof. Dr. Ramazan Aşçı

On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı



OLGU

Geceleri sık idrar çıkma (3 kez), idrar kalibresinde azalma ve idrarı tam boşaltamama yakınmaları olan 63 yaşındaki erkek olgunun incelemelerinde PSA değeri 1.4 ng/ml, serum kreatinin değeri 0.9 mg/dL, idrar sedimenti 1-2 lökosit ve 1-2 eritrosit şeklinde rapor ediliyor. Maksimum idrar akım hızı 8 ml/sn, ultrasonografi ile işeme sonrası 80 ml rezidüel idrar ve prostat hacmi 45cc olarak ölçülüyor. Üst üriner sistem olağan olarak bildiriliyor.

Bu veriler ışığında hasta ile ilgili öğrenmek istedikleriniz nelerdir?

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle ilk kez başvuran olgularda öykü, semptomların ve şiddetinin Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ile belirlenmesi, parmakla rektal incelemeyi (PRM) içeren fizik muayene, idrar tetkiki, serum PSA ölçümü ve işeme sıklık hacim çizelgesinin oluşturulması yeterlidir (1). Şüpheli PRM, hematüri, anormal PSA, ağrı, enfeksiyon, idrar retansiyonu ve nörolojik hastalığı olanlarda detaylı inceleme gereklidir.

Detaylı inceleme yakınmalara yönelik öykünün derinleştirilmesi, valide edilmiş semptom sorgulama formları (IPSS) ile AÜSS'nin derecesinin belirlenmesi, fizik bakı, idrar tetkiki, kan incelemeleri, böbrek, mesane ve prostatın ultrasonografi ile incelenmesi, idrar akım hızı, ultrasonografi ile artık idrar volümünün belirlenmesi ve noktüri veya idrar sıklığı olanlarda mesane günlüğü ile yapılır (2). Nokturnal poliüri (gece boyunca çıkartılan idrar miktarının 24 saatlik idrar miktarının %33'ünden fazla olması) sadece mesane günlüğü ile tanınabilir.

Bu olguda öncelikle IPSS'in belirlenmesi ve tıbbi öykünün (yakınmaların süresi, diyabet, nörolojik hastalık, kalp yetmezliği ve cinsel işlev bozukluğu gibi komorbid

durumların) derinleştirilmesi ile genital (testis volümleri) ve PRM'yi içeren fizik bakının yapılması uygun olacaktır.

Sorgulama formlarını günlük pratiğinizde sıkça kullanıyor musunuz?

Evet. AÜSS nedeniyle başvuran tüm olgularda depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomların varlığını ve şiddetini belirlemek için IPSS formunun doldurulması önerilmektedir (1,2). Sekiz soruyu içeren IPSS anketinde sekizinci soru işeme semptomlarının yaşam kalitesine etkisini belirlemeye yöneliktir.

IPSS'in 0-7 arasında olması hafif, 8-19 arasında olması orta ve 20-35 arasında olması şiddetli AÜSS'yi gösterir. Sorulardan 1, 3, 5 ve 6 depolama semptomlarını gösterirken; 2, 4 ve 7 boşaltma semptomlarını göstermektedir. İyi hekimlik uygulamaları için AÜSS'nin ve AÜSS tedavisinin yol açtığı cinsel işlev bozukluklarının saptanması ve hasta ile paylaşılması gerekmektedir.

Günümüzde AÜSS nedeniyle araştırılan ve tedavi planlanan hastaların cinsel işlevleri uluslararası erektil fonksiyon anketi (IIEF) formu, IIEF'in ilk beş ve 15. sorusunu kapsayan IIEF-EF (1-5,15) formu veya beş soruluk erkeklerde cinsel sağlık araştırma anketi (SHIM) ile belirlenebilir. Toplam IIEF-EF (1-5) skoru 1-7 şiddetli, 8-11 orta, 12-16 orta-hafif ve 17-21 hafif dereceli ED'yi bildirirken, 22-25 normal kabul edilir. Ejakulator işlevi saptamak için Erkek Cinsel Sağlık Anketi'nin dört soruluk formu kullanılabilir. Bu formların tümü Türk Androloji Derneği tarafından Türkçe valide edilmiştir.

Sorgulama formları ile semptomların şiddetinin belirlenmesi, tedavi seçiminde ve tedavinin izlenmesinde (progresyonun tanımlanmasında), tedaviye bağlı ortaya çıkacak yan etkilerin belirlenmesinde yol göstericidir.

Hastanın ereksiyon kalitesinde de yaklaşık 6 aydır belirgin azalma olduğu yönünde şikayetleri mevcut. Bu

açından değerlendirmenizde ne gibi farklılıklar olabilir?

Epidemiyolojik araştırmalar, yaş ve komorbiditelerden bağımsız olarak BPH/AÜSS ve ED birlikteliğini göstermektedir. AÜSS ve ED'nin patofizyolojisi ortaktır ve Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)'e göre şiddetli AÜSS varlığı cinsel işlev bozukluğu için bağımsız risk faktörüdür (3). Azalmış NO/cGMP uyarımı, artmış RhoA-ROCK uyarımı, otonomik hiperaktivite ve pelvik ateroskleroz mesane, prostat, üretra ve kavernoza doku seviyesinde endotelial, nöral ve muskuler değişiklikler oluşturarak AÜSS/BPH ve ED'ye yol açmaktadır (4,5)

ED nedeniyle araştırılan hastalarda BPH/AÜSS ve BPH/AÜSS nedeniyle araştırılan hastalarda ED araştırılmalıdır. BPH/AÜSS'li olgularda cinsel işlev bozukluğu saptanırsa BPH/AÜSS için tedavi seçimi ve tedavinin yan etkileri hasta ile tartışılmalıdır. Yaşlanma ile paralel görülme sıklığı artan testosteron eksikliği sendromu da hem AÜSS hem de cinsel işlev bozukluğu nedeni olabilir. Bu hasta özelinde sabah kanında serum testosteron düzeyinin bilinmesi yararlı olacaktır.

Hastanın Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 32 olarak hesaplanıyor. Hem AÜSS hem de ED açısından sizce klinik önemi nedir?

Obezitenin cinsel işlev bozukluğu (CİB) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemek zordur. Ancak obezite, erkek CİB'i için her biri bağımsız birer risk faktörü olan dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, depresyon gibi vasküler risk faktörleri için bağımsız risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin süresi ve şiddeti ile doğru orantılı olarak cinsel işlev bozukluğu sıklığının arttığını göstermektedir. Obezite ve BPH/AÜSS arasında da pozitif korelasyon vardır. Yeni yayımlanan 19 çalışmayı kapsayan bir meta analizde VKİ ile BPH/AÜSS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (OR=1.27) (6). Bel çevresi ölçümü ile kolayca tanınabilen ve metabolik sendromun diğer komponentleri ile birlikte obezite, pelvik disfonksiyon riskini artırmaktadır (7). Visseral obezite endotelial disfonksiyon, hipogonadizm, diyabet (insülin direnci) ve metabolik sendrom, hipertansiyon ve obstrüktif uyku apne sendromu nedeni olarak pelvik disfonksiyona (ED, EjD ve AÜSS) yol açmaktadır (8).

Dolayısı ile bu olguda VKİ'nin yüksekliği ED ve BPH/AÜSS için bir risk faktörü olabilir. AÜSS ve ED'si olan olguların tedavisinde öncelikle kilo verme ve fiziksel akti-

viteyi artırma gibi yaşam biçimi değişikliklerini önermek gerekmektedir.

AÜSS ile başvuran hastalarda erektil disfonksiyon daha mı sık gözleniyor?

Yaşlanma ile BPH/AÜSS ve CİB'nin görülme sıklıkları artmaktadır. Ayrıca AÜSS sıklığı ED'si olan erkeklerde ED'si olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (OR:2.11) (9). Elli yaş üstü 12000'den fazla erkeği kapsayan bir epidemiyolojik araştırmada (MSAM-7) AÜSS, ED ve EjD görülme oranları sırasıyla %90, %49 ve %46 olarak saptanmıştır (3). ED ve EjD sıklığı ve şiddeti, yaş ve AÜSS şiddetine bağlı olarak artmış bulunmuştur (3). Bu birliktelik komorbidite ve sigara gibi diğer faktörlerden bağımsızdır. Ek olarak bu çalışmada AÜSS, diyabet, kalp hastalığı ve hipertansiyondan daha kuvvetli bir cinsel işlev bozukluğu belirteci olarak saptanmıştır (3).

BPH/AÜSS ve ED birlikteliğini gösteren epidemiyolojik çalışmaları kapsayan bir meta analizde genel erkek nüfusun %13-29'unda orta ve şiddetli AÜSS ve %8-35'inde orta ve şiddetli ED saptanabilmektedir (10). IPSS ve IIEF'in kullanıldığı epidemiyolojik araştırmalarda AÜSS için araştırılan erkeklerin %71-80'inde AÜSS ve ED birlikteliği saptanmaktadır. AÜSS şiddeti arttıkça şiddetli ED görülme sıklığı artmaktadır. Dolayısı ile AÜSS'i olan tüm erkeklerde ED araştırılmalıdır. Sadece AÜSS'nin neden olduğu ED, AÜSS'nin uygun tedavisi ile düzelebilmektedir.

Bu grup hastalarda alfa-bloker ilaçlar başlarken sizce ejakülayon hacmini etkileyenler dezavantaj olabilir mi?

Tüm dünyada BPH/AÜSS tedavisinde alfa1A-adrenoseptör (α 1A-AR) blokerlerinden doksazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin ve silodosin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların farklılıkları üroselektivite ve yan etki profillerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Özellikle selektif α 1A-AR blokerleri ejakulasyonun emisyon fazında görevli organlarda (epididim, duktus deferens, ejakulator kanallar, seminal kese, prostat) yaygın olarak bulunan α 1A-AR'leri bloke ederek ejakulasyonun ilk fazını etkileyebilir (11). Bazı alfa blokerler santral sinir sistemindeki seratonin ve/veya dopamin reseptörlerine bağlanarak ejakulasyonun kontrolünü sağlayan uyarımları bloke etmektedir (12,13).

Selektif α 1A-AR blokerlerinden tamsulosin ve silodo-

sin doz ve kullanma sürelerine bağlı olarak sırasıyla hastaların %18 ve %28'inde ejakulat volümünde azalma ve anejakulasyon gibi EjD oluşturmaktadır (14,15). Silodosin (8 mg) ve tamsulosinin (0.4 mg) karşılaştırıldığı bir çalışmada sırasıyla olguların %14 ve %2'sinde azalmış ejakulasyon veya orgazm sırasında anejakulasyon rapor edilmiştir (16). Buna karşılık doksazosin, terazosin ve alfuzosin gibi non-selektif α 1A-AR blokerinin EjD yan etkisi %1.5'in altındadır (17). Selektif α 1A-AR blokerlerinin ED yan etkileri saptanmazken, non-selektif alfa blokerlerden terazosin ve doksazosinin vasküler etkilerinden dolayı düşük oranlarda da olsa ED yan etkileri vardır. Klinik pratikteki gözlemler de selektif α 1A-AR blokerlerinin EjD yan etkilerinin yüksekliğini doğrulamaktadır.

Alfa blokerler ve EjD ilişkisini araştıran birçok çalışma yayımlanmıştır. Bir çalışmada göreceli küçük prostat volümü, daha yüksek maksimal idrar akış hızı, düşük artık idrar volümü ve ejakulasyon işlevi çok iyi olan hafif AÜSS'li olgularda tamsulosin tedavisinden sonra EjD olasılığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (18). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü silodosin çalışmalarını kapsayan bir meta analiz, EjD'nin AÜSS'de çok önemli düzelme sağlanan olgularda görüldüğünü göstermektedir (19). Ayrıca silodosin tedavisi sırasında ejakulat miktarında azalma veya anejakulasyon görülen olgularda semptomatik ve ürodinamik düzelmenin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (20).

Tüm bu verilerden ejakulasyon işlevi normal, prostat volümü küçük, IPSS'i hafif-orta olgular ile semptomları şiddetli ve tedaviden önemli oranda yarar gören olgularda selektif alfa 1A-AR blokerlerinin EjD yapma olasılığının yüksek olduğu sonucu çıkartılabilir. Dolayısı ile hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Cinsel aktif, ED ve ejakulasyon sorunu olmayan küçük prostatlı AÜSS'li 65 yaş altı olgularda non-selektif α 1A-AR blokerlerinin seçimi daha uygun olabilir.

Tedavide alfa-bloker ajanlarla PDE5İ içeren ilaçları birlikte kullanırken nelere dikkat ediyorsunuz?

AÜSS/BPH tedavisinde alfa blokerler ile fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5İ) ilaçların kombinasyonu önerilmektedir. Süreğen alfa bloker tedavisi alan ve kan basıncı stabil olgularda ED nedeniyle PDE5İ tedavisi verilecek ise PDE5İ ilaçların dozu etkili en düşük doz şeklinde olmalıdır (1,2).

Alfa bloker tedavisi alan ve kan basıncı stabil olgulara

sildenafil 25 mg dozda başlanır. Alfa bloker ile sildenafil dozları arasında en az dört saatlik süre olmalıdır.

Tadalafil, doksazosin alan olgularda günlük 5 mg dozda verilebilir. Alfuzosin, tamsulosin ve silodosin ile düşük dozda birlikte verilebilir ve doz artırılabilir.

Vardenafil 5 mg ile başlanmalı, tamsulosin ve alfuzosin alanlarda herhangi bir zamanda verilebilir.

Alfa bloker ile PDE5İ'lerinin alınma zamanları arasında en az dört saatlik bir zaman diliminin bırakılması iki grup ilacın sinerjik vazodilatör etkisini azaltır (1,2).

Optimal dozda PDE5İ tedavisi alan olgularda ise alfa blokerler etkili en düşük dozda başlanmalıdır (1,2).

Son olarak sürekli düşük doz PDE5İ içeren tedavi rejimleri, AÜSS tedavisinde alfa-blokerlerin alternatifi olabilir mi?

Sistemik veri analizleri alfa blokerler, 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARİ) ve PDE5İ ilaçların BPH/AÜSS'de önemli düzelme oluşturduğunu göstermektedir. AÜSS'de alfa blokerler ile %30-45 oranında düzelme sağlanırken, idrar akım hızında da alfa blokerler (%15-30 oranında) ve 5ARİ ile önemli artışlar sağlanmaktadır (2). 5ARİ'leri, BPH'ye bağlı cerrahi riskini %48-57 oranında ve akut idrar retansiyonu riskini %55-57 oranında azaltmaktadır (17).

PDE5 izoenzimleri mesane, prostat ve üretra ile bu organların vasküler yapılarında yüksek oranda ekspresyone edilmektedir. PDE5İ'leri NO/cGMP uyarı yolağını aktive ederek mesane, prostat ve alt üriner sistem arter duvarlarında gevşemeye yol açar (21). Ayrıca detrusör aşırı aktivitesi ve aşırı aktif mesane nedeni olan mesane ve prostat iskemisini düzeltmektedir (22). PDE5İ'leri farelerde radyasyon ve aşırı şişirilmiş mesanelerde Ad ve C-fibrillerinin mekanosensitif afferent aktivitesini inhibe etmektedir (23).

Plasebo ve/veya alfa bloker kontrollü 12 adet klinik çalışmanın meta analizinde PDE5İ'lerinin plaseboya göre total IPSS skorunda alfa blokerlerinkine benzer önemli düzelme sağladığı gösterilmiştir (24). Plasebo ile karşılaştırıldığında PDE5İ'lerin ürodinamik parametrelerde oluşturduğu değişim ve idrar akım hızında sağladığı artış istatistiksel olarak önemsizdir (25,26).

Bir ilacın BPH/AÜSS tedavisindeki etkinliği IPSS skorunda üç puandan fazla bir düşüş sağlaması ile değerlendirildiğinden, 12 haftalık tedavide IPSS'de 4.8-6.3 puan düşme sağlayan günlük tek doz tadalafilin AÜSS tedavi-

sinde etkin ve etkili olduğu açıktır. Klinik çalışmalar uzun etkili tadalafilin diğer BPH/AÜSS tedavilerinde görülen cinsel yan etkilere yol açmadan, hatta ED'yi düzelterek depolama ve işeme semptomlarının her ikisini de düzelttiğini göstermektedir (24,26). Dolayısı ile FDA sadece BPH/AÜSS'i ve BPH/AÜSS ile birlikte ED'si olan olguların tedavisinde günlük tek doz tadalafilin kullanılmasına ayrı ayrı onay vermiştir. EMEA ise BPH/AÜSS ile birlikte ED'si olan olguların tedavisinde günlük tek doz tadalafilin uygunluğunu onaylamıştır.

BPH üzerine uluslararası konsültasyon (ICBPH) BPH tedavisi için bir ilaçta olması gereken özellikleri kısa sürede semptomları düzeltmeli, uzun dönemde etkinliği sürmeli ve hastalığın progresyonunu önlemeli ve hastanın yaşam kalitesini korumalı şeklinde özetlemiştir. Buna göre PDE5İ'leri kısa dönemde AÜSS'de düzeltme sağladığı için sorunuzun yanıtı evettir. Ancak BPH/AÜSS tedavisinde PDE5İ'lerin uzun dönemde idrar retansiyonu, cerrahiye gereksinim, prostat boyutu gibi parametreleri nasıl etkileyeceği henüz bilinmiyor.

Kaynaklar:

- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185:1793-803.
- M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Uroweb 2013. available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_male_luts_lr%20may%209th%202012.pdf erişim Şubat 15, 2013.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44:637-49.
- Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60:809-25.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2):23-45.
- Wang S, Mao Q, Lin Y, Wu J, Wang X, Zheng X, Xie L. Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15:265-72.
- Lee RK, Chung D, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012; 110:540-5.
- Asci R. Obezitenin cinsel sağlığa etkisi. Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları. Türk Androloji Derneği Yayını Editörler: Çayan S, Ayyıldız A, Yaman Ö, Orhan İ, Aşçı R, et al. pp229-238, 2010 (ISBN 978-975-277-336-3)
- Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol* 2003; 44:588-94.
- Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013; 67:32-45.
- Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl. 2): 34-8.
- Hellstrom WJG, Giuliano F, Rosen RC. Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. *Urology* 2009; 74: 15-21.
- Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011; 65:1005-13.
- Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002081.
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634-40.
- Osman NI, Chapple CR, Cruz F, Desgrandchamps F, Llorente C, Montorsi F. Silodosin : a new subtype selective alpha-1 antagonist for the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2085-96
- AUA Practice Guidelines Committee. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). American Urological Association Education and Research; 2006: 1-54. http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chapt_1_appendix.pdf (erişim Şubat 2013).
- Song SH, Son H, Kim KT, Kim SW, Moon du G, Moon KH, et al. Effect of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS. *Asian J Androl* 2011; 13:846-50.
- Homma Y, Kawabe K, Takeda M, Yoshida M. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010; 76: 1446-50.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14:143-148.
- Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013; 63:506-16.
- Nomiya M, Burmeister DM, Sawada N, Campeau L, Zarifpour M, Keys T, et al. Prophylactic effect of tadalafil on bladder function in a rat model of chronic bladder ischemia. *J Urol* 2013; 189:754-61.
- Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. *BJU Int* 2012;110:E259-66.
- Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61:994-1003.
- Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2013; 189(1 Suppl):S135-40.
- Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A, Hatzimouratidis K, et al. Tadalafil Once Daily Improves Ejaculatory Function, Erectile Function, and Sexual Satisfaction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction: Results from a Randomized, Placebo- and Tamsulosin-Controlled, 12-Week Double-Blind Study. *J Sex Med*. 2013 Jan 24. doi: 10.1111/jsm.12039.