



Türk Üroloji Derneği Kuzey Marmara Şubesi Ocak 2012 Toplantısı

Olgu Sunuları

Yönetici: Dr. Ateş Kadioğlu

Tartışmacılar:

Dr. Muammer Kendirci Dr. Memduh Aydın Dr. İrfan Orhan Dr. Melih Çulha

Olgu 1

- 58 yaş Erkek
- 4 yıldır ED
- Fizik Muayene
 - RT: + adenom
 - Peniste anatomik patoloji yok
- 10 yıldır Tip 2 DM
 - Oral antidiyabetik ile kontrol altında
 - AKŞ: 96 mg/dl (70-100 mg/dl)
 - HbA1C: 5.8 % (4-6 %)
 - Testosteron: 5.7 ng/ml (3-10 ng/ml)
- IIEF: 19 (Hafif – Orta)

Olgu 1

- Tedavi
 - Risk faktörlerine yönelik yaşam koşullarının değiştirilmesi
 - Egzersiz, Diyet

Olgu 1

Kalorili ve yağlı bir akşam yemeği sonrası cinsel ilişki



Yemek Menüsü



	Protein	Yağ	Karbonhidrat	Kalori
Parmesan peynirli dana jambon	22 gr	45 gr	-	470 kcal
Pilav (1 porsiyon)	7 gr	21 gr	34 gr	320 kcal
Mevsim Salatası	10 gr	5 gr	9 gr	150 kcal
Beyaz Ekmek (2 dilim)	3 gr	2 gr	8 gr	90 kcal
Greyfurt Suyu	-	-	32 gr	130 kcal
Kadayıf	2 gr	3 gr	12 gr	170 kcal
Toplam	44 gr	76 gr	87 gr	1330kcal

Olgu 1

- Hangi PDE-5 inhibitörünü alsın?
 - Sildenafil
 - Vardenafil - oral
 - Tadalafil
 - Vardenafil - ODT

Vardenafil ODT-yemekle ilişki?

- Yemekle ilişki
 - A ya da tok fark yok
- Faz 3 klinik çalışmalarda;
 - Standart yüksek yağlı ve kalorili bir öęünün* Vardenafil-ODT etkinlięini deęiřtirmedięi gösterilmiştir.
- PDE-5 inhibitörlerinin yemekle ilişkisi ?

*42.0 g protein, 67.0 g karbonhidrat, 63.6 g yağ (1051 kcal)

PDE-5 inhibitörlerinin yemekle ilişkisi

	Sildenafil	Vardenafil FCT	Tadalafil	Vardenafil ODT
Yağlı yemek ile etkileşim	Tmax 1 saat uzar Cmax %29 azalır AUC %11 azalır	Tmax 1 saat uzar Cmax %18 düşer AUC değişmez	Etkilenme z	Etkilenmez

Vardenafil ODT su ile kullanımı?

- Su ile kullanım
 - Su olmadan kullanım önerilir
 - Su ile alındığında biyoyararlanımı Vardenafil FCT düzeylerine iner.

Vardenafil-ODT üzerine suyun ekisi

- Vardenafil-ODT'nin biyoyararlanımı Vardenafil FCT' e göre fazla

1.21-1.44 kat

- Su ile kullanıldığında biyoyararlanım FCT düzeylerine düşer

% 29 azalır

Greyfurt suyu ile PDE 5 inhibitörlerinin kullanımı

Sitokrom P450 (CYP3A4) İnhibitör ve Aktivitörleri

CYP3A4 İnhibitörleri:

Amiodarone
Metronidazole
Cannabinoids
Mibefradil
Clarithromycin
Miconazole
Erythromycin
Nefazodone
Fluconazole
Nelfinavir
Fluoxetine
Norfloxacin
Fluvoxamine
Quinine

Grapefruit juice
Ritonavir
Indinavir
Saquinavir
Itraconazole
Sertraline
Ketoconazole
Troleandomycin
Omeprazole
Zafirlukast

CYP3A4 inhibitörü olan greyfurt suyu, ilk geçiş eliminasyonuna uğrayacak olan Vardenafil metabolizmasını yavaşlatarak plasma düzeyini yüksek tutar.

CYP3A4 Aktivitörleri

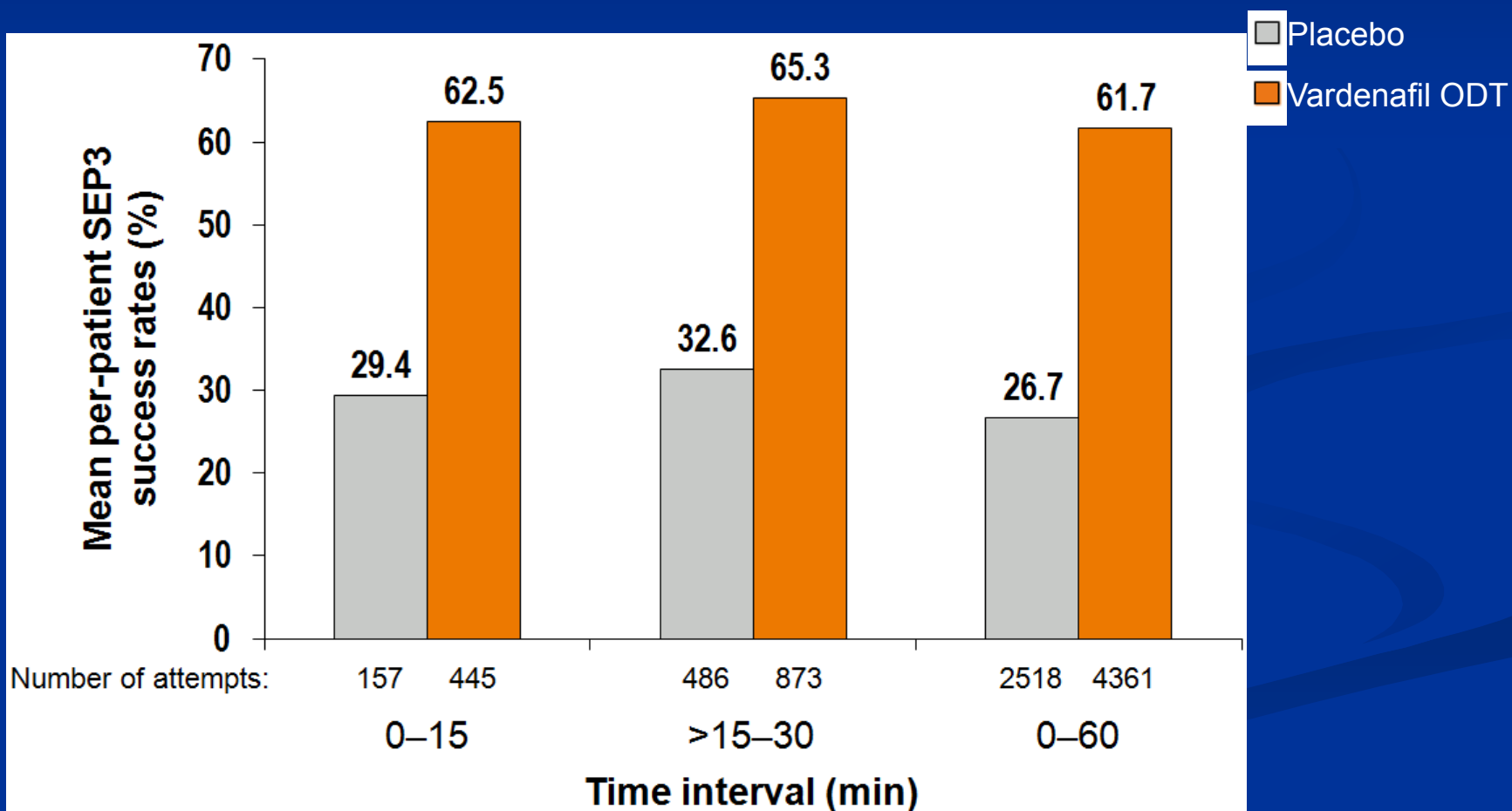
Carbamazepine
Dexamethasone
Ethosuximide
Phenobarbital
Phenytoin
Primidone
Rifabutin
Rifampin
Troglitazone

- Greyfurt Suyu-Sildenafil Farmokinetiği
 - Biyoyararlanım (AUC) % 23 artar
 - Cmax değişmez.
 - Tmax 15 dk artar.

- İlaç alındıktan kaç dk. sonra cinsel ilişkiye girilebilir?

Vardenafil-ODT etki başlangıcı

- Alındıktan 30 dk. içinde etki başlamaktadır.



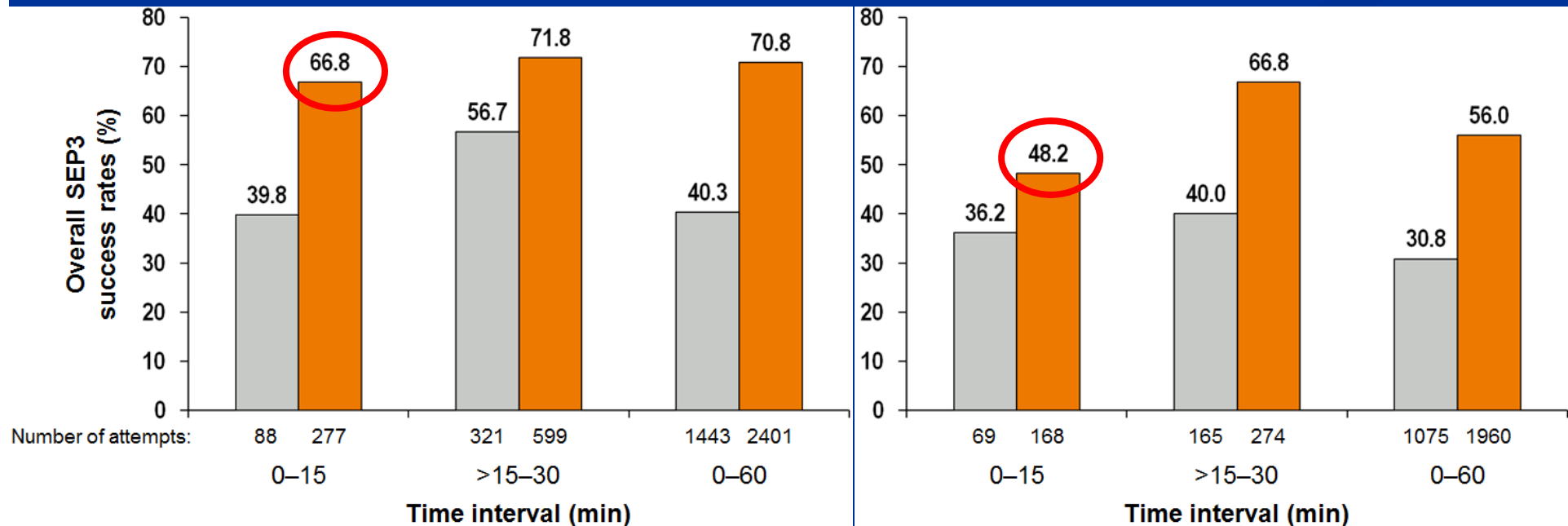
Vardenafil-ODT etki başlangıcı

- Faz 3 klinik çalışmalar sonucunda 65 yaş altı erkeklerde ilk 15 dk'da etkili olduğu gösterilmiştir.

Placebo Vardenafil ODT

< 65 yaş
(n=332)

≥ 65 yaş
(n=354)



Vardenafil-ODT etki başlangıcı

- 65 yaş üstü;
 - Tükrük bezi salgılarının azalması
 - Dilaltı mukoza hipertrofisine bağlı emilim gecikmesi

Etki süresini 65 yaş altına göre düşük olması ile sonuçlanmaktadır.

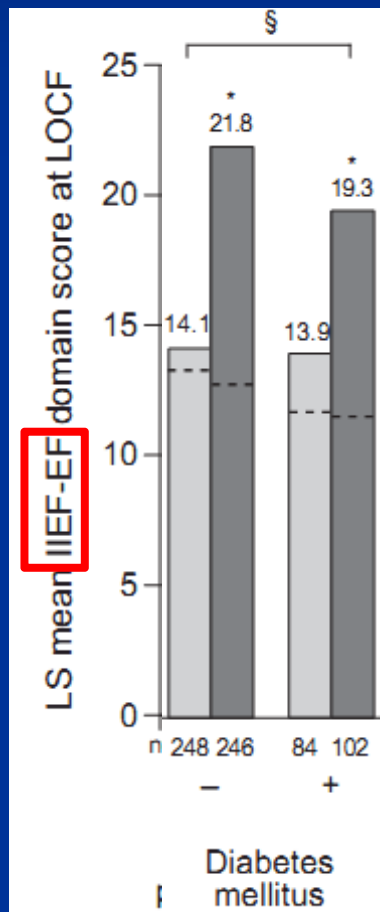
Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

- Faz 3 klinik çalışmalarda, DM olan ED'li erkeklerde Vardenafil ODT'nin etkinliğinin değişmediği gösterilmiştir.

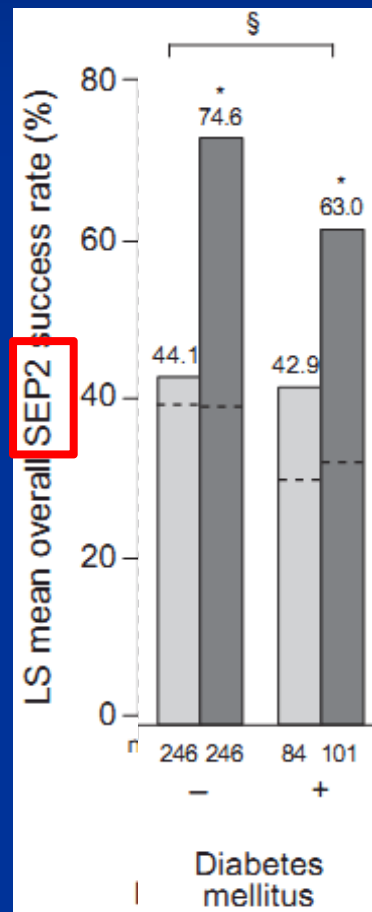
Efficacy and Safety of an Orodispersible Vardenafil Formulation for the Treatment of Erectile Dysfunction in Elderly Men and Those with Underlying Conditions: An Integrated Analysis of Two Pivotal Trials

Herbert Sperling, MD,* Marc Gittelman, MD, FACS,† Christiane Norenberg, Dipl. Stat,‡ Ernst Ulbrich, MD,§ and Silke Ewald, MD‡

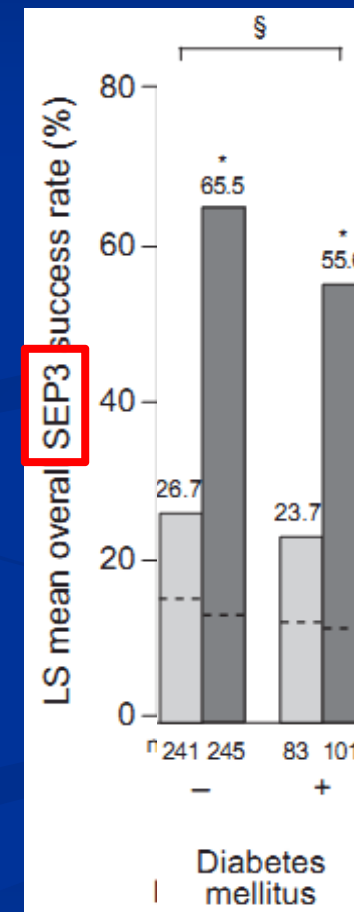
■ Placebo ■ Vardenafil ODT --- Baseline



* $p < 0.0001$
§ $p = 0.221$



* $p < 0.0001$
§ $p = 0.057$



* $p < 0.0001$
§ $p = 0.065$

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

Diyabetik hastalarda farklı PDE-5 inhibitörlerinin ereksiyonu artırmadaki başarı oranları ?

	%
Sildenafil / Plasebo	66.6 / 28.6
Tadalafil (10-20 mg) / Plasebo	56-64 / 25
Vardenafil (10-20mg) / Plasebo	57-72 / 13
Vardenafil ODT / Plasebo	63 / 43

- Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, Manzano P, Deerochanawong C. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):279-84.
- Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2159-64.
- Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):777-83.
- Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, Ulbrich E, Ewald SEfficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of twopivotal trials. *J Sex Med*. 2011 Jan;8(1):261-71. doi:

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

- Yüksek kalorili beslenme*;
 - Biyoyararlanım ve t_{max} üzerinde etkisiz
 - C_{max} 'ta % 35'lik düşüş ancak klinik olarak anlamsız
- Su ile kullanım;
 - Biyoyararlanımda % 29 azalma
 - FCT 10 mg düzeylerine düşüş
 - T_{max} 'ta azalma (0.5 saat)
 - C_{max} etkilenmez

Vardenafil ODT, farmokinetiği yiyeceklerden etkilenmez.

Vardenafil ODT, su ile birlikte alınması önerilmez.

*42.0 g protein, 67.0 g karbonhidrat, 63.6 g yağ (1051 kcal)

Olgu 2

- 71 yaş Erkek
- 12 yıldır ED
- Fizik Muayene
 - RT: + adenom
 - Peniste anatomik patoloji yok
- Laboratuvar
 - AKŞ: 82 mg/dl (70-100 mg/dl)
 - HbA1C: 5.2 % (4-6 %)
 - Testosteron: 4.8 ng/ml (3-10 ng/ml)
 - PSA: 3.22 ng/ml (0-4.5 ng/ml)

Olgu 2

- Bilinen DM ve kardiovasküler risk faktörü yok
- 7 yıldır Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS)
 - Tamsulosin MR 0.4 mg 1x1
 - PSA: 3.22 ng/ml
 - Qmax: 12 ml/sn
 - PMR: 40 cc
 - Prostat Hacmi: 35 cc
- IIEF: 14 (Orta ED)

AÜSS

- PSA : 3.22 ng/ml
- IPSS: 10/2
 - Depolama: 6
 - Boşaltım: 4
- TİT: eser lökosit/eritrosit
- Üroflowmetri:
 - Qmax:12ml/sn
 - İşeme hacmi: 234 ml
- PMR:40 ml

ED

- IIEF: 14 (Orta ED)
- AKŞ: 82 mg/dl
- Kreatinin: 0.8 mg/dl (< 1.4 mg/dl)
- Kolestrol: 120 mg/dl(<200 mg/dl)
- LDL-Kol: 80 mg/dl (<100 mg/dl)
- HDL-Kol: 50 mg/dl (35 mg/dl<)
- Testosteron: 4.8 ng/ml (3-10 ng/ml)

Olgu 2

- Tedavi
 - Sildenafil
 - Vardenafil - oral
 - Tadalafil
 - Vardenafil - ODT
- 2 ay sonra kontrol
 - Tedaviden memnun
 - IIEF:24 (Hafif ED)
 - IPSS: 14/2
 - Qmax: 12.4 ml/sn

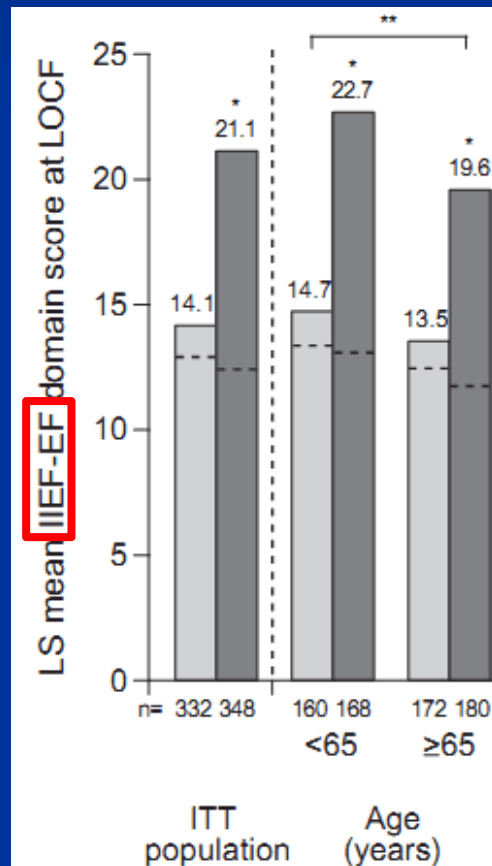
Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler-1

- Yaşa göre gruplandırılarak tasarlanan Faz 3 çalışmalar,
 - Vardenafil ODT'nin 65 yaş üstündeki erkeklerde 65 yaş altı ile benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

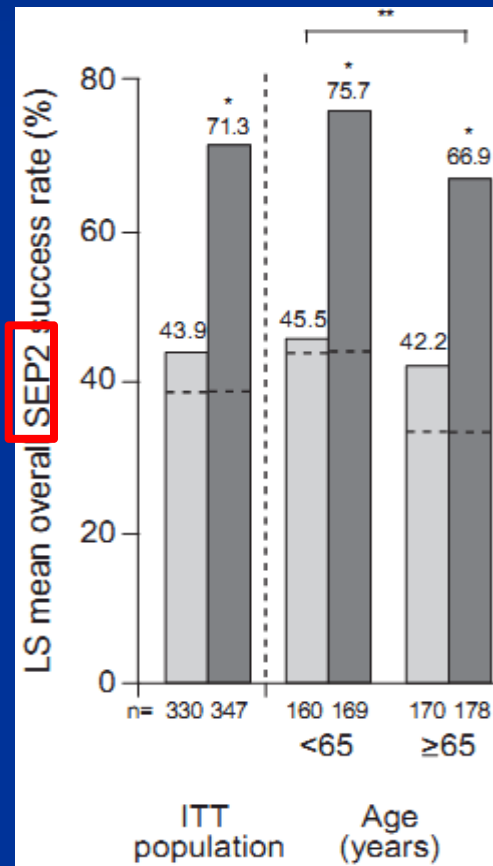
Efficacy and Safety of an Orodispersible Vardenafil Formulation for the Treatment of Erectile Dysfunction in Elderly Men and Those with Underlying Conditions: An Integrated Analysis of Two Pivotal Trials

Herbert Sperling, MD,* Marc Gittelman, MD, FACS,† Christiane Norenberg, Dipl. Stat,‡ Ernst Ulbrich, MD,§ and Silke Ewald, MD‡

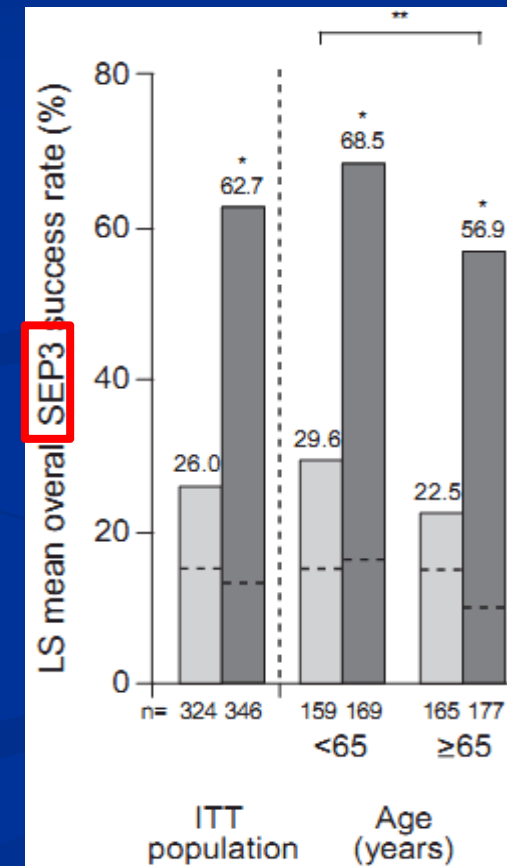
■ Placebo ■ Vardenafil ODT --- Baseline



* p<0.0001
**p=0.074



* p<0.0001
**p=0.252



* p<0.0001
**p=0.356

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler-2

- AÜSS ve ED ilişkisi
 - Prevalans
 - Ortak patofizyoloji
- PDE-5 inhibitörleri ED tedavisinde kullanılırken, AÜSS'de semptomatik iyileşme sağlar.
- Alfa blokerler ve PDE-5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı
Ortostatik hipotansiyon

Alfa Blokerler ve PDE-5 inhibitörleri

	Sildenafil	Vardenafil Tablet	Tadalafil	Vardenafil ODT
Alfuzosin	50 ve 100 mg için önerilmez 25 mg için sınırlama yok	Kontrendike	Kontrendike	Bilinmiyor
Terazosin	50 ve 100 mg için önerilmez 25 mg için sınırlama yok	Kontrendike	Kontrendike	Bilinmiyor
Doksazosin	50 ve 100 mg için önerilmez 25 mg için sınırlama yok	Kontrendike	Kontrendike	Bilinmiyor
Tamsulosin	50 ve 100 mg için önerilmez 25 mg için sınırlama yok	Kullanılabilir (Avrupa)	Kullanılabilir	Bilinmiyor

Olgu 3

- 58 yaş Erkek,
- Tarama amaçlı başvuru
 - PSA: 6.4 ng/ml (0-3.5 ng/ml)
 - RT: + adenom
- Transrektal Ultrasonografi-biopsi (TRUS bx)
 - 2 / 12 odak, Gleason 3+3=6 Adenoca
 - Klinik Evre: 1c
- Preoperatif IIEF: 27

Olgu 3

- Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP)
 - Bilateral Sinir Koruyucu
- RP patolojisi
 - Gleason 3+3=6 Adenoca
 - Cerrahi sınır negatif
 - Seminal veziküller negatif
- Patolojik Evre: PT1

Olgu 3

- 1 ay sonra ED ile başvuru
 - PSA: 0.003 ng/ml
 - AKŞ: 86 mg/dl
 - Tansiyon: 125/80 mmHg
 - VKİ: 26 kg/m²
- IIEF: 21
- Tedavi ?
- PDE-5 inhibitörü
 - Sildenafil - oral
 - Vardenafil - oral
 - Tadalafil - oral
 - Vardenafil - ODT

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

- EAU Guideline ;

sinir koruyucu RP yapılan hastalarda gelişen ED tedavisinde birinci basamak PDE-5 inhibitörleridir.

Bilateral sinir koruyucu RP sonrası ED: PDE -5 inhibitörleri

	Ereksiyon Artışı
Sildenafil	% 35 – 75
Tadalafil 20 mg	% 71
Vardenafil 10 mg	% 60
Vardenafil 20 mg	% 71

Montorsi F et al. J Urol 2004 Sep;172(3):1036-41.
Brock G et al. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1278-8
Nehra A et al. J Urol 2005 Jun;173(6):2067-716.
Bannowsky A et al. BJU Int 2008 May;101(10):1279-83.
Raina R et al. Urology 2004 May;63(5):960-6.
McCullough AR et al. J Sex Med 2008 Feb;5(2):476-84.

Effect of Nightly versus On-Demand Vardenafil on Recovery of Erectile Function in Men Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy

Francesco Montorsi^{a,*}, Gerald Brock^b, Jay Lee^c, JoAnn Shapiro^d, Hendrik Van Poppel^e, Markus Graefen^f, Christian Stief^g

Post RP-ED olan hastalar

	Plasebo	Her gün Vardenafil	Gerektiğinde Vardenafil
n	152	143	149
Tedavi sonrası IIEF-EF \geq 22 oranı	% 24.8 *	% 32 #	% 48.2 *, #
* p < 0.0001 (Plasebo vs Gerektiğinde) # p = 0.0065 (Her gün vs Gerektiğinde)			

	Plasebo	Her gün Vardenafil	Gerektiğinde Vardenafil
n	147	135	144
Tedavi sonrası SEP-3 başarı oranı	% 25 *	% 34.5 #	% 45.9*, #
* p < 0.0001 (Plasebo vs Gerektiğinde) # p = 0.0114 (Her gün vs Gerektiğinde)			

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

- Vardenafil-oral kullanım ile ilişkili literatür bilgileri ışığında;
 - Radikal Prostatektomi sonrası gelişen ED tedavisinde ilişki öncesi Vardenafil ODT kullanımının etkin olacağı söylenebilir.

Olgu 4

- 52 yaş Erkek
- 5 yıldır Tip 2 DM
 - İnsülin tedavisi
- 10 yıldır Hipertansiyon
 - 2'li antihipertansif (Tiazid diüretik, ACE-2 inhibitörü)
 - Beta-bloker
- BMI: 34 kg/m² (18-25 kg/m², 30 kg/m² < obez)

Olgu 4

- 2 yıldır ED
- Fizik Muayene:
 - Rektal Tuş: + adenom
 - Penis: Peyronie
 - Başlangıcı 3 ay önce (30° ventral) – ilişkiye engel değil
 - Kolşisin + Vitamin E
- Biyokimya
 - AKŞ: 121 mg/dl (70-100 mg/dl)
 - HbA1C: 6.4 % (4-6 %)
 - Testosteron: 4.2 ng/ml (3-10 ng/ml)
 - PSA: 1.8 ng/ml (0-3.5 ng/ml)
- IIEF: 14 (Orta ED)

Olgu 4

- 1. Basamak Tedavi
 - Risk faktörlerine yönelik yaşam değişiklikleri
 - Diyet
 - Fiziksel Aktivite
 - PDE-5 inhibitörü
 - Sildenafil
 - Vardenafil-oral
 - Tadalafil
 - Vardenafil-ODT
 - Vardenafil-ODT başlandı
- 1 ay sonra kontrol
 - Tedaviden memnun
 - IIEF: 22 (Hafif ED)

Olgu 4

■ 6 ay sonra

- Vardenafil-ODT yanıtızsız
- AKŞ: 130 mg/dl (70-100 mg/dl)
- HbA1C: 7.0 % (4-6 %)
- BMI: 36 kg/m² (18-25 kg/m², 30 kg/m² < obez)
- IIEF:12 (Orta ED)

Gerçek PDE 5 İnhibitör Cevapsızlığı

- En az 6-8 tablet ve en yüksek dozda kullanım
- Optimal şartlar
 - Legal ilaç kullanımı
 - Uygun seksüel stimulasyon
 - Seksüel aktivite ve ilaç alım aralığının uygunluğu
 - Yemek ve alkol alım zamanları

PDE 5 İnhibitörlerine Cevapsız Tanımından Önce;

- Hasta ve eş eğitiminin yenilenmesi
 - Uygun PDE 5 inhibitörünün kullanılması
 - En yüksek dozda kullanılması
- Eşlik eden hastalıkların optimal tedavisi
 - DM→
 - ✓ HbA1c kavernozaal düz kasların gevşeme kapasitesini direkt olarak bozabilir
 - HT kontrolü
 - Hiperkolesterolemi
 - ✓ ED statin tedavisinin yan etkisi olarak görülebilir
 - ✓ Kolesterol düzeylerini azaltarak erektil disfonksiyonda iyileşme sağlanabilir.

PDE 5 İnhibitörlerine Cevapsız Tanımından Önce;

- Eşlik eden hipogonadizmin tedavisi
 - Testosteron korpus kavernosumda NOS içeren parasempatik lifleri etkiler ve yokluğunda kavernöz düz kas apoptozisi olur.
 - Hipogonadizmi olan ED hastalarında PDE 5 inhibitörlerine ve diğer erektojenik ilaçlara cevap düşük

■ Hangi testi yaparsınız?

- Cıs (kombine injeksiyon stimulasyon testi)
 - manüel+vizüel stimulasyon
 - 5.dk tam ereksiyon, 10. dk semi ereksiyon

Olgu 4

- Tedavi ?
 - 2. Basamak: İtrakavernozal kendi kendine enjeksiyon
- 1 ay sonra kontrol; tedaviden memnuniyet
 - IIEF:26 (ED yok)

Olgu 4

- 9 ay sonra kontrol
 - Kendi kendine enjeksiyona cevap yok
 - AKŞ: 140 mg/dl (70-100 mg/dl)
 - HbA1C: 7.2 % (4-6 %)
 - BMI: 37 kg/m² (18-25 kg/m², 30 kg/m² < obez)
 - IIEF: 9 (Ağır ED)
- Hasta, penisteki eğriliğin ilerlediğini ifade ediyor
 - Peyronie (45°ventral)

Olgu 4

- Hangi tetkiđi istersiniz?
- Penil Doppler USG
 - Pik Sistolik Akım Hızı: 18 cm/sn
 - End Diastolik Akım Hızı: 7 cm/sn
 - Mikst arteryel-venöz yetmezlik
- Tedavi ?
 - 3. Basamak Penis Protez İmplantasyonu + Nesbit
 - Penis Boyu: uzun-dorsal 14.5 cm
kısa-ventral 13.5 cm

Vakadan Öğrenilmesi Gerekenler

- ED tedavisine yaklaşım
 - 1.basamak
 - Risk faktörlerine yönelik yaşam koşullarının değiştirilmesi
 - PDE-5 inhibitörleri
 - Sildenafil
 - Vardenafil-Oral
 - Tadalafil
 - Vardenafil-ODT
 - 2.basamak
 - İntrakavernozal kendi kendine enjeksiyon
 - 3.basamak
 - Penis Protez İmplantasyonu



**Nesbit procedure after
prosthesis implantation**