

Kadri ANAFARTA, Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

OLGU

60 yaşında, son 1 yıldır yetersiz ereksiyon tanımlayan hastanın anamnezinde hiperkolesterolemi nedeniyle statin kullanımı dışında özellik yok; zaman zaman arkadaş önerisiyle sildenafil (50 mg) kullanmış. Sistemik incelemesinde patolojik bulgu yok.

Kadri Anafarta: 1998 yılında FDA'nın sildenafili onaylamasından sonra erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde ne değişti?

Önder Yaman: Bu sorunun en doğru cevabı herhalde her şey değişti şeklinde olabilir. Etkin bir tedavisinin olması öncelikle hasta bilincini artırarak hastalığın adının konmasına, hastaların büyük oranda fayda görmesine ve medya ilgisi nedeniyle cinsel sağlık öneminin artmasına olanak sağlamıştır. Resmi sayılara göre dünyada 40 milyon erkek bu fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerini (PDE5i: sildenafil, vardenafil, tadalafil) kullanmıştır. ED tedavisi dışında bazı kronik durumlarda da kullanım alanı bulmaktadır. Şöyle ki sildenafil idiyopatik pulmoner hipertansiyon tedavisinde onaylanmıştır. Ayrıca PDE5i'lerin BPH'ya sekonder alt üriner sistem belirtilerinin tedavisinde ve prematür ejakülasyon tedavisinde kullanımlarına ait bir takım çalışmalar yayınlanmıştır.

Kadri Anafarta: Bu durumda PDE5i'leri ED tedavisinde kaynak ilaç olarak önerebilir miyiz? Etkinlikleri tüm ED'si olanlarda aynı oranlarda mıdır?

Önder Yaman: Evet şu an için mevcut kılavuzlar ve yapılan çalışmalar ışığında geniş hasta grubundaki etkinliği ve güvenilirliklerini göz önüne alarak ED tedavisinde kaynak ilaç olarak önerebiliriz. PDE5i'lerin etkinliği ve güvenilirlikleri ED'si olan şeker, hipertansif, kardiovasküler hastalığı (KVH) olan, depresyon, multipl skleroz, spinal kord hasarı, böbrek/karaciğer hastalıkları gibi alt gruplarda yoğun olarak çalışılmıştır. Genel etkinlikleri %60-70'ler düzeyindedir. Fakat tedavisi zor gruplarda başarı oranları düşmektedir. Örneğin şeker hastalığı, ciddi nörolojik ve vasküler hastalığı olanlar PDE5i'lerine dirençli olabilir. Bu direnç Nitrik oksit (NO) ve Nitrik oksit sentetaz

(NOS) aktivitelerinde azalma ve dolayısıyla PDE5i'nin etki edeceği cGMP formasyonunda azalma nedeniyle olmaktadır. Bu noktada tekrar unutulmaması gereken nokta standart hastada etkinlik için NO-NOS-cGMP varlığı dolayısıyla cinsel stimülasyonun olmasıdır.

Kadri Anafarta: Bu hastaya radikal prostatektomi yapılmış olsaydı yaklaşımınız nasıl olurdu?

Önder Yaman: Kavernoza sinirini iki tarafı korunmadığı, aşırı koagülasyonun yapıldığı, hasta yaşının ileri ve yandaş hastalıklarının olduğu, ameliyat öncesi dönemde de potens durumunun iyi olmadığı hastalarda ameliyat sonrası ED gelişme olasılığı yüksek ve tedavi başarısı da düşüktür. Yayınlarında bildirilen ameliyat sonrası potens oranları %16 ile %86 arasındadır. Bu kadar büyük fark da bizim durumun karmaşık ve heterojen olduğunu göstermektedir. Ameliyat öncesi dönemde de sildenafil ihtiyacı olan bir hastada ameliyat sonrası erken penis rehabilitasyonu maksimum dozda hem kavernoza oksijenizasyon hem de penis boy kısalması açısından öneririm. Eğer iki taraflı sinirleri korunduysa sanırım tedavi-rehabilitasyona 12-18 ay devam etmekte fayda var fakat eğer sinirlerin korunmadığından eminsek penis protez implantasyonu için bu süre beklenmeyebilir.

Kadri Anafarta: Bu hasta bir PDE5i'den yanıt alamazsa başka birine geçmesini önerir misiniz? Kullanılan 3 PDE5i'nün farmakolojik olarak birbirlerinden çok farklı mı? Bir başka deyişle daha hızlı, daha uzun etkili veya daha etkili diyebilir miyiz?

Önder Yaman: Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelere baktığımızda üç ilacın da identik olduğunu söyleyemeyiz. Fakat karmaşık rakamlardan çok günlük kullanımda ne gibi farklılıkları var herhalde öncelikle ona bakmak lazım. Bir kere üçünün de alımından sonraki 15 dakikada etkinliği başlar fakat bu etkinlik ancak %30 erkekte görülmektedir. Yani %70 erkekte etkinlik daha geç bir başka deyişle en fazla plazma konsantrasyonuna ulaşma 1 saat sildenafil-vardenafil, 2 saat tadalafil şeklindedir. Bu nedenle hasta bilgilendir-

mesinde 15 dakikada etkili olur denirse %70 hasta etkisizlik nedeniyle fayda görmeyebilir. Yemek özellikle yağlı yemek emilimini azalttığından özellikle sildenafil ve vardenafilde dikkat edilmelidir. Tadalafilde yemek etkileşimi uzun Tmax nedeniyle yoktur. Etkinlik süreleri değişik çalışmalarda farklı bildirilmiştir. Sildenafil ve vardenafil için ortalama 4 saatlik bir etki bilinirken bunun 8-12 saate kadar uzayabileceği de gösterilmiştir. Tadalafilde ise ilk çalışmalarda 24 saatlik bir etki zamanı bildirilmişken bu daha sonra 36 saate uzatılmıştır.

Kadri Anafarta: Güvenlik, yan etki açısından birbirlerinden önemli farkları var mı ?

Önder Yaman: Vasküler ve gastrointestinal düz kaslardaki PDE5i bağlı olarak üçünde de baş ağrısı, dispepsi ve yüzde kızarma görülebilir. Spesifik olarak sildenafilde görme bulanıklığı/mavi görme; tadalafilde ise sırt ağrısı ve myalji daha sık görülebilir. Üçünün de nitratlarla beraber kullanımı kontrendikedir, yalnızca vardenafil ile beraber antiaritmik kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kadri Anafarta: Aynı endikasyonla yarışan üç ilacı birbiri ile karşılaştıran tercih çalışmaları görüyoruz. Bu tercih çalışmalarını nasıl değerlendirmeliyiz ve tercih çalışmalarının sonuçlarına göre bir tercih yapabilir miyiz?

Önder Yaman: Şimdiye kadar yayınlanan hiçbir tercih çalışması bilimsel olarak eksiksiz ve mükemmel şekilde yapılmamıştır. Metodolojik problemleri içerisinde ilaç bilgilendirilmeleri, eşit dozaj, standart tercih değerlendirme formları, değişken hasta demografik özellikleri ve eksik istatistiksel analiz sayılabilir. Son olarak çoğu çalışmanın ilaç sponsor destekli olarak yapıldığını da göz önüne alırsak bu çalışmaların günlük pratik uygulamalarımızı çok etkileyemeyeceği açıktır.

Kadri Anafarta: Bu standart hasta alfa blokör kullansaydı PDE5i önerir miydiniz? Alfa blokörler ile beraber kullanımında son durum nedir? Çünkü yanılmıyorsam bir ara beraber kullanımı önerilmemekteydi.

Önder Yaman: Bu konu da üzerinde uzun süredir çalışılan bir konu. Bugün için bilinen 3 PDE5i'nin de alfa blokörler ile değişik oranlarda etkileştiği ve bir takım durumlarda bu etkileşimin klinik olarak önemli ortostatik hipotansiyona yol

açabileceği. Bu durumun en çok doksazosin kullanımında olabileceği bildirilmektedir. Hemodinamik olarak tadalafil ile tamsulosin/alfuzosin ve vardenafil ile tamsulosin etkileşimi klinik olarak önemsiz düzeydedir. Bugün için bu çalışmalar ışığında alfa blokör tedavisi her üç PDE5i içinde bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte dikkatli kullanımı önerilmektedir. Bunun için de öncelikle alfa blokör tedavisindeki hastaların PDE5i tedavisi öncesinde ortostatik hipotansiyon açısından stabil olmaları, PDE5i dozunun mümkün olan en küçük dozda başlanması ve iki ilaç arasında 3-4 saatlik bir aranın olması gerekmektedir.

Kadri Anafarta: Hastamız PDE5i aldığı zamanlarda daha rahat idrar yaptığını ifade etmekte. Alt üriner sistem belirtileri (AÜSB) olan hastalarda PDE5i tedavisi nasıl bir değişiklik yapabilir?

Önder Yaman: Benin Prostat Hiperplazisi (BPH) ve ED arasındaki ilişki hatta AÜSB şiddeti ile ED şiddeti arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterildi. ED risk etkenleri arasında da AÜSB şiddeti yerini aldı. Dört moleküler temelli teori ile klinik bulgular desteklendi. Yakın zamanda da PDE izoenzimlerinden 4, 5, 11 prostat transizyonel zonunda gösterildi. Temelde bu teorilerin ortak felsefesi prostattaki NO kaynaklı relaksasyonun sağlanmasıdır. Dolayısıyla PDE5i'leri ile ED tedavisi cinsel iyileşmeye paralel olarak üriner şikayetlerde de iyileşmeye neden olmaktadır. İki hastalığın aynı ilaçla tedavisi çok çekici bir yaklaşım olmakla birlikte dünya nüfusundaki oranlara bakarak daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Bu çalışmalar da halen devam etmektedir

Kadri Anafarta: Bu hasta gazetede okuduğu bir habere istinaden bu ilacın körlük yapıp yapmayacağını sorduğunda ne cevap verebiliriz? PDE5i kullanımı ile Non-Arteritik ön iskemik optik nöropati (NOION) oluşumu birebir ilişkilendirilebilir mi? Daha basit bir deyişle PDE5i kullanımı körlük yapar mı?

Önder Yaman: Bu konu birkaç olgu bildirmiş sonrası tıp dünyası ve medyanın yoğun ilgisini çekmişti. Bu soruya sağlıklı cevap verebilmek için öncelikle NOION konusunu aydınlatmak gerekli. NOION efektif tedavisi olmayan ve görme alan defektleri veya görme kaybıyla sonuçlanabilen bir durum. Hastalık için bildirilen risk etkenleri esasen

ED'nin de içinde olduğu kardiovasküler risk etkenleri (hipertansiyon, şeker, hiperkolesterolemi gibi). PDE5i kullanımının direkt olarak NOION'a neden olup olmadığı cevabını epidemiyolojik rakamlardan verebiliriz. Şöyle ki bugüne kadar dünya genelinde 40 milyondan fazla erkeğin PDE5i kullandığı buna karşılık 50 olguda NOION görüldüğü bildirilmiştir. Genel NOION görülme sıklığının 100.000'de 2,3 olduğu göz önüne alındığında eğer direkt bir ilişki olsaydı bu rakamdan çok daha fazla NOION bildirilmesi gerekirdi. Bugün için önerilen eğer risk faktörü olan ve PDE5i kullanan bireyde görme kaybı olursa hemen doktoruna bildirmesi ve NOION gelişme riski taşıdığından bir göz doktoruyla görüşülmesidir.

Kadri Anafarta: ED'nin genellikle durumsal değil kronik bir hastalık olduğu biliyoruz. Öyleyse diğer kronik hastalıklarda (ör: hipertansiyon, şeker hastalığı, artrit gibi) olduğu gibi düzenli her gün PDE5i kullanımı rasyonel bir yaklaşım olabilir mi? Bu hastaya statini ile birlikte düzenli PDE5i önerir misiniz?

Önder Yaman: PDE5'in sürekli inhibisyonu cGMP konsantrasyonunda sürekli bir yükseklik sağlayacak dolayısıyla kişilere cinsel zamanlama açısından daha rahatlık sağlayacaktır.

Pre-klinik ve ilk klinik çalışmalar PDE5i'lerinin endotelial fonksiyonlar üzerine pozitif etki yaptığını göstermiştir. Kronik kullanımla etkinliğin arttırılacağı beklenmekle beraber yan etkiler konusundaki bilgiler ancak idiyopatik pulmoner hipertansiyon kullanımıyla sınırlıdır. Taşiflaksinin oluşabileceği ileri sürülmüşse de bu hipotez mevcut klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır. Günlük düşük doz PDE5i kullanımı ile etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları halen devam etmektedir. Doğaldır ki bu çalışmaların detaylandığı bir diğer konu maliyet analizidir. Maliyetinde tipik kullanım olan 6-8 adet/ay maliyetinden fazla olamayacak bir doz ayarlanması planlanmaktadır.

Kadri Anafarta: Kronik Pulmoner arteriyal hipertansiyonda kullanımları ne durumdadır?

Önder Yaman: Üçü içerisinde bu konuda ruhsatlandırılıp izin alan sildenafil'dir. Her ne kadar vardenafil en hızlı etki gösteren olsa da pulmoner sirkülasyonda sildenafil ve tadalafil gibi selektivite gösterememiştir. Sildenafil ile ayrıca arteriyal ok-

sijenizasyonda iyileşme bildirilmiştir. Son bir deneysel çalışmada ise her üç PDE5i'nin de pulmoner arter relaksasyonunda eşit etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Kesin olan bu konuda daha çok bilgiye ihtiyaç olduğudur.

Kadri Anafarta: Kronik kullanım içerisinde profilaktik kullanım endikasyonu da olabilir mi?

Önder Yaman: Profilaktik kullanım iki hasta grubu için geçerli olabilir kanısındayım. Birinci grupta radikal prostatektomi sonrası korporal düz kas kaybını ve bağ dokusu artımını engellemek için; ikinci grupta erken evre Peyronie hastalığında gene aynı nedenlerle kullanılabilir. Fakat unutulmaması gereken nokta henüz bu konularda yeterli iyi organize edilmiş çalışmaların olmadığıdır. Radikal prostatektomi sonrası kullanımda en kritik nokta kavernoza sinirlerin korunmasıdır. Kavernozal sinirlerin usulüne uygun olarak korunmadığı olgularda PDE5i kullanımının rasyonel bir yeri yoktur.

Kadri Anafarta: Bu hasta zaman zaman erken boşalma sorunu yaşadığını ifade etseydi yaklaşımınız farklı olur muydu? Prematür ejakülasyon tedavisinde PDE5i kullanım endikasyonu var mıdır?

Önder Yaman: Aslında kanuni olarak yani ilaç prospektüs bilgisi olarak yoktur. Fakat prematür ejakülasyon tedavisinde belki de en yaygın olarak kullanılan SSRI'ların da kullanım izni yoktur. PDE5i'leri bu hastalarda iki farklı yoldan etki yapabilirler. Birincisi periferik olarak vaz deferens, seminal vezikül, prostat ve üretradaki kontraksiyonun inhibisyonu; ikinci olası yol ise santral sempatik tonüsün azaltılması yoluyla. Yapılan çalışmalarda sildenafil ile SSRI kombinasyonunun IVLT'yi uzatma açısından tek başına SSRI'dan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Prematür ejakülasyonun patofizyolojisi, PDE5i'lerinin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmadan net önerilerde bulunmak doğru değildir kanısındayım. Bu konuda en güncel tedavi alternatifi herhalde kısa etkili SSRI'ların kullanımı olacaktır.