

Peyronie hastalığının medikal tedavisinde neler değişti: 2015 güncelleme

Uzm. Dr. Akın Soner Amasyalı

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

Peyronie hastalığı (PH) penisin tunika albuginea tabakasında yoğun fibröz kollajen plaklarının oluşumu ile karakterize kazanılmış benign bir hastalıktır (1). Plaklar ereksiyon sırasında tunika albugineanın normal ekspansiyonuna engel olarak, kurvatur deformitesi, kısılma, daralma gibi peniste şekil bozukluğuna neden olabilir (1). Patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak genetik olarak yatkın kişilerde erekte penisin tekrarlayan mikro travmaları PH oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (2). Önceki çalışmalara göre güncel yayınlar PH'nin daha sık görülen bir durum olduğunu ve genel popülasyonun %7.1ine kadar görülebildiğini göstermiştir. Bazı grup hastalarda prevalans daha yüksek olup, tip 2 diabetes mellitusta (DM) %8.1 den, DM ve ED birlikteliğinde %20.3'e kadar değişmektedir (3–5).

Konservatif tedavi primer olarak semptomların var olduğu, plakların yoğun ve kalsifiye olmadığı erken evre hastalara odaklıdır (6). Birçok nonoperatif tedavi yaklaşımı olup hiçbiri tek başına Avrupa PH Tedavisi Tıp Cemiyeti tarafından onaylı değildir. Ancak sadece potasyum paraaminobenzoat Amerikan Food and Drug (FDA) tarafından 'etkili olabilir' olarak sınıflandırılmıştır (7). Medikal tedaviler oral topikal ve intralezyonal olarak ayrılabilir. Bu derlemenin amacı PH medikal tedavisini ve bunun dışında eksternal enerji terapisini güncel literatür eşliğinde sunmaktır.

Oral tedavi

Vitamin E: Yağda çözünebilir, serbest oksijen radikallerinin sayısını azaltan doğal antioksidandır. Peyronie hastalığında artmış serbest oksijen radikalleri ve yara iyileşmesinin uzamış inflamatuvar fazı daha önce gösterilmiştir (8). Safarinejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Vit E, L karnitin (ayrı ve kombine) ve plasebo ile karşılaştırılmış. Ağrı, kurvatur ve plak hacminde anlamlı fark bulunmamıştır (9). Gelbard ve arkadaşları ise Vit E alan ve doğal seyirli hastalar arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır (10).

Bu zamana kadar Vit E'nin PH'de klinik olarak faydalı olduğunu gösteren hiçbir plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır (11). Ancak güncel iki veriye göre Vit E'nin diğer ilaçlarla kombinasyonunun plak hacmi ve kurvatur derecesinde iyileşme sağladığı da gösterilmiştir (12–13). Kolay bulunması, ucuz olması ve yan etkisinin az olması nedeniyle ürologlar tarafından tercih edilmesini sağlamıştır.

Potasyum Para-aminobenzoat (Potaba): Monoamin oksidaz aktivasyonunu artırarak ve fibroblast glikozaminoglikan sekresyonunu doğrudan inhibe ederek antifibrotik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada potaba grubunda plaseboya göre anlamlı yanıt artışı izlenmiştir (%74.3 vs %50 p=0.016). Günlük 3 gr (4 doz/gün), 12 aylık tedavi sonunda penil plak hacminde anlamlı küçülme izlenmesine rağmen, kurvatur ve ağrıda anlamlı fark saptanmamıştır (14). Yazarlar potabanın hastalığı stabilize ederek kurvatur derecesinin artmasını engellediğini savunmuşlardır. Pahalı ve zor bulunan bir ilaç olması dezavantajları arasındadır. Bulantı, kaşıntı, üşüme, titreme, konfüzyon gibi yan etkilere sahiptir.

Tamoksifen: Nonsteroidal östrojen reseptör antagonistidir. Fibroblastlardan TGF beta-1 salınımını düzenleyerek ve TGF beta reseptörlerini bloke ederek PH'de etkili olabileceği düşünülmüştür. Fakat plasebo kontrollü randomize bir çalışmada günlük 20 mg tamoksifenin ağrı, kurvatur ve plak hacminde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir (15).

Kolşisin: Peyronie hastalığında kullanımı antiinflamatuvar özelliği nedeniyle. TGF beta ekspresyonunu, tübülün hareketlerini inhibe eder. Lökosit aktivasyonunu azaltır ve yara kontraksiyonunu önleyerek etki eder (16). İlk çalışmalarda kolşisin hastaların yarısında ağrılı ereksiyonu ve kurvaturu azalttığı, plak hacminde azalmayı sağladığı gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada günlük 0.5–1 mg doz ile 3–5 ay tedavi sonunda ağrıda %95 azalma ve kurvaturda %30 iyileşme rapor edilmiştir (18). Vitamin E ile

kombinasyonunda ise kurvatur ve plak hacminde azalma saptanırken, ağrıda ibuprofene göre değişiklik olmadığı görülmüştür (19). Ancak çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada kolşisinin günlük 2.5 mg'a kadar kullanımının plaseboyla karşılaştırıldığında daha üstün olmadığı gösterilmiştir (20). Bulantı, kusma ve ishal doz ile ilişkili yan etkileri oluşturmaktadır.

Karnitin: Asetil koenzim-A inhibisyonu ile hücre tamirinde etkili olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinde antiproliferatif etkiye sahiptir. Asetil L-karnitin ile ilgili yapılan randomize çift kör bir çalışmada karnitin (1 gr, günde 2 kez), tamoksifen (20 mg, günde 2 kez) ile karşılaştırılmış ve 3 ay sonra karnitin grubunda ağrı, kurvatur ve progresyonu önlemede tamoksifene göre anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grupta da plak hacminde anlamlı azalma saptanmamıştır (21). Intralezyonal verapamil (haftalık 10 mg, 10 hafta) ile kombinasyonunda 3 ay sonra intralezyonal verapamil+tamoksifene göre plak hacminde, kurvatur derecesinde ve hastalık progresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır (22). Ancak başka bir çalışmada tek başına propiyonil L-karnitin veya Vit E ile kombinasyonunda plaseboya göre anlamlı fark saptanmamıştır (23).

Pentoksifilin: Non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin TGF beta 1 downregülasyonu ile fibrinolitik aktiviteyi artırmaktadır. Altı aylık tedavi sonrası plak kalsiyum içeriğinde azalmaya neden olarak hastalık stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir (24). Randomize bir çalışmada pentoksifilin (400 mg, günde 2 kez, 6 ay) plaseboya göre kurvatur derecesinde ve plak hacminde anlamlı azalma sağladığı rapor edilmiştir. Kurvatur derecesinde %36.9 oranında azalma saptanmıştır (25). Bulantı, kusma, dispepsi ve ishal yan etkileri bildirilmiştir.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5 I): iNOS, NO ve siklik GMP'nin, TGF beta 1, oksidatif stres ve myofibroblast inhibisyonuyla antifibrotik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında PDE5 I kollajen/düz kas ve kollajen III/I oranını azalttığı gösterilmiştir (26). Retrospektif bir çalışmada 6 aylık 2.5 mg tadalafil tedavisinin septal skarı %69, kontrol grubunun ise %10 azalttığı izlenmiştir (27). Ancak Avrupa Üroloji Kılavuzu PDE5 I'nin PH standart tedavisinde kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (7).

Koenzim Q10: Güçlü bir antioksidan olan koenzim Q10 ile ilgili Safarinejad'ın yaptığı kontrollü çift kör çalış-

mada 24 hafta 300 mg koenzim Q10 tedavisi alan grupta plaseboya göre deformitede ve plak hacminde anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir (28).

Intralezyonal tedavi

Steroidler: İmmün cevap supresyonu, fosfolipaz A2 inhibisyonu ve kollajen sentezini azaltarak etki eder. Tek kör plasebo kontrollü çalışmada intralezyonal betametazoneun plak hacmi, ağrı ve penil deformitede anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (29). Yan etki olarak dokuda atrofi, ciltte incelleme ve immünsupresyon sayılabılır. Peyronie hastalığında şu an için önerilmemektedir.

Verapamil: Kalsiyum kanal antagonisti olup in vitro veriler ışığında verapamilin fibronektin, glikozaminoglikan ve kollajen gibi ekstraselüler matriks moleküllerinin transportunu engellediği ve kollajenaz aktivitesini artırdığı bulunmuştur. Plak içinde fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (7). Intralezyonal verapamil için optimum zamanlama PH'nin akut fazı olup 10 mg verapamil 10 cc salin içinde enjekte edilir. İki haftada bir kez 12–24 hafta boyunca uygulanan hastalarda bir çalışmada kurvaturu %26, plak hacmini %57 azalttığı gösterilmiştir (30). Ancak daha sonra randomize plasebo kontrollü başka bir çalışmada intralezyonal verapamilin ağrı, plak hacmi ve kurvatur derecesinde anlamlı değişiklik saptanmadığı rapor edilmiştir (31). Verapamil gibi nikardipin ile de benzer çalışmalar yapılmıştır. Etkinliklerinin tam olarak yorumlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Klostridyal kollajenaz: Dupuytren kontraktüründe FDA onaylı bir intralezyonal ürün olan klostridyum histolitikum kollajenaz (KHK) son yıllarda PH tedavisinde intralezyonal olarak araştırılmaktadır. Spesifik bir matriks metalloproteinaz (1, 8 ve 113) olan KHK PH plak içinde yer alan interstisyel kollajen tip I ve III parçalanmasını sağlar. Hem akut hem de kronik fazda kullanılabilenliği düşünülmektedir (32). Prospektif non-plasebo kontrollü tek kör bir çalışmada deviasyonda %57 azalma olduğu saptanmıştır (33). Başka bir çalışmada plak içine 6 kez 0.58 mg KHK enjeksiyonu plaseboya göre 36 hafta sonunda kurvaturu anlamlı şekilde azalttığı (%29.7 vs %11) gösterilmiştir (34). IMPRESS (Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies) I ve II çalışmaları ise intralezyonal KHK tedavisinin PH fiziksel ve psikolojik açıdan etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Çift kör plasebo kontrollü bu çalışmalarda kurvaturda ortalama %34 iyileşme

ve plaseboya göre PH bağlı semptomlarda anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir (35). En sık yan etkisi (%45) penil şişlik, ekimoz ve ağrı olarak bildirilmiştir. Sistemik immün yan etki izlenmemiştir. İntralezyonal KHK PH için hala araştırma aşamasında olan minimal invaziv bir tedavidir.

İnterferon: İnterferon alfa 2b (IFN- α -2b) fibroblast proliferasyonunu, ekstraselüler matriks üretimini ve fibroblastlardan kollajen üretimini azalttığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (7). Çok merkezli randomize bir çalışmada intralezyonal IFN- α -2b 5×10^6 ünite (haftada 2 kez, 12 hafta) ile plasebo karşılaştırılmış. Kurvatur derecesi en az 30 derece olan, en az 12 aylık PH tanılı toplam 103 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Sonuçta kurvatur derecesinde IFN- α -2b grubunda plaseboya göre anlamlı azalma (4.5° vs. 13.5° , $p < 0.01$) saptanmıştır (36). Sinüzit ve miyalji, artralji ve flu benzeri semptomlar naproksen ile giderilebilen yan etkileri arasındadır.

Topikal tedaviler

Topikal verapamil: Randomize kontrollü çalışmada topikal verapamilin (%15 jel, penis shaftına, günde 2 kez) kurvatur, ağrı ve plak hacminde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak ilacın yeterli aktif komponenti tunika albugineaya geçtiğine dair veri bulunmamaktadır (7). Tedavinin 9. ay sonuçlarının 3. ay sonuçlarına göre anlamlı değişiklik arz etmesi uzun tedavi periyodunun önemli olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada trifluperezin ve magnezyum sülfat da topikal olarak kullanılmış ve en iyi sonucun verapamil ile alındığı görülmüştür. En az 3.5 yıllık PH tanılı hasta grubundan oluşan bu çalışmada 3 ay sonunda verapamil grubunda %75 hastada komplet ağrı rezolüsyonu ve/veya kurvaturda azalma gözlemlenmiştir. Yazarlar topikal verapamilin uzun dönemde intralezyonal verapamilden daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (37).

İontoforez: Topikal ilaçların peyronie plağına ulaşması için deri, fasyal tabakaları ve tunika albugineayı geçmesi gerekmektedir. Elektromotil ilaç uygulaması olarak da bilinen bu yöntem lokal ilacın alımını artırmak için geliştirilmiştir. Birbiri ile çelişkili 2 çalışmanın varlığı bu konuda iontoforezin kullanımının hala tartışmalı olduğunu göstermektedir. Di Stasi ve arkadaşları 5 mg verapamil ve 8 mg deksametazonu lidokain ile karşılaştırmışlar ve tedavi grubunda 22 derecelik kurvaturda iyileşme olduğunu saptamışlardır (38). Greenfield ve arkadaşları ise 10 mg verapamil ile salini karşılaştırmış ve kurvaturda anlamlı değişiklik

olmadığını rapor etmiştir (39).

ESWT: Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT) 1990'lardan beri peyronie plağına uygulanarak hacminin azalmasını hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Randomize kontrollü çalışmalar bakıldığında yine çelişkili sonuçların olduğu görülmektedir. Bir çalışmada <12 aylık PH tanılı hastalara haftada 4 kez (2000 impuls) ESWT, plasebo ile karşılaştırılmış ve ağrı ve erektil fonksiyonda düzelme izlenmiş (40). Diğer bir çalışmada ise en az 6 aylık PH tanılı hastalara haftada 1 kez (3000 impuls) ESWT uygulanmış ve plasebo ile arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (41). Sonuçta ESWT kurvatur derecesini azaltmadığı ancak ağrı ve erektil kapasitede düzelme sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Traksiyon cihazı: Dokunun dereceli olarak traksiyonu ile ekstansiyonu hücre proliferasyonuna, plağın devamlı ekstansiyonu kollajenaz aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (32). Bir çalışmada 2–8 saat 6 ay boyunca traksiyon sonunda %33 hastada kurvaturda azalma (10–45 derece) ve %50 hastada IIEF skorunda düzelme izlenmiştir (42). Bir başka çalışmada ise kurvaturda anlamlı olmayan bir düzelme (4 derece) olduğu, IIEF skorunda değişiklik izlenmediği, buna karşılık flask penis boyunda 1-2 cm uzama saptanmıştır (43). Ancak ikinci çalışmada >50 derece kurvatur olanların ve akut dönem hastaların alınmaması bu tedavinin daha çok akut dönemdeki nonkalsifiye plağı olan hastalarda etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca traksiyon tedavisi şu an monoterapiden ziyade intralezyonal tedavi ile kombine önerilmektedir (32).

Vakum cihazı: Peyronie hastalığında kullanımı traksiyon cihazı ile aynı prensiptedir. Kontrollü olmayan bir çalışmada (N=31) 12 hafta boyunca günde 2 kez (10 dakika) kullanımı ağrıyı azalttığı ($p = 0.012$), uzatılmış penis boyunda ortalama 0.5 cm uzama ($p = 0.029$) ve kurvaturda %67 azalma rapor edilmiştir (44).

Radyoterapi: Peyronie hastalığındaki kullanım protokölü yüzeysel ve düşük doz (20 Gy) olup radyasyonun indüklediği NO sentaz ve lökosit adezyonu ile antinflamatuar etkiye sahiptir. Randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve literatürde sadece olgu sunumlarının varlığı radyoterapinin PH'de uygulanmasını sınırlamıştır. Potansiyel negatif sonuçları nedeniyle PH'de kullanımının önerilmesini zorlaştırmaktadır (32).

Kök hücre tedavisi: Peyronie hastalığında rejeneratif tıp yeni uygulanmaya başlamıştır. Yağ kaynaklı kök hücre

tedavisi olan ADSC'nin (Adipose-derived stem cell) penis hemodinamisini iyileştirdiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Güncel bir çalışmada ADSC uygulanan sıçanlarda, TGF beta-1 enjekte edilmiş rat penisinin PH gelişmesini engellediği bildirilmiştir. Tip III kollajen ve elastik dokunun ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (45). Peyronie hastalığında kök hücre tedavisi araştırma aşamasında olup,

ilerisi için umut vaat etmektedir.

Sonuç olarak peyronie hastalığı komplike ve çeşitli patolojik durumları içermektedir. Birçok medikal tedavi geliştirilse de altın standart bir ilaç bulunmaması yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Kollajenaz tedavisinin umut vaat etmesi, minimal invaziv tedavi seçeneklerinin de PH için bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Taylor FL, Levine LA. Peyronie's disease. *Urol Clin North Am* 2007;34:517-34.
- Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of disease: New insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:291-7.
- Hartzell R. Psychosexual symptoms and treatment of Peyronie's disease within a collaborative care model. *Sex Med* 2014;2:168-177.
- Arafa M, Eid H, El-Badry A, Ezz-Eldine K, Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007;19:213-7.
- El-Sakka AI, Tayeb KA. Peyronie's disease in diabetic patients being screened for erectile dysfunction. *J Urol* 2005;174:1026-30.
- Hellstrom WJ. Medical management of Peyronie's disease. *J Androl* 2009;30:397-405.
- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E; EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):543-52.
- Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002; 14:397-405
- Safarinejad MR, Hosseini SY, Kolahi AA. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2007; 178 (4Pt1):1398-1403
- Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990; 144:1376-1379.
- Larsen SM, Levine LA. Review of non-surgical treatment options for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2012 Jan-Feb;24(1):1-10.
- Paulis G, Brancato T. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend of reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology*.2013;1(1):120-8.
- Paulis G, D'Ascenzo R. Effectiveness of antioxidants (propolis, blueberry, vitamin E) associated with verapamil in the medical management of Peyronie's disease: a study of 151 cases. *Int J Androl*. 2012;35(4):521-7.
- Weidner W, Hauck EW, Schnitker J. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005;47:530-6.
- Teloken C, Rhoden EL, Graziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999;162:2003-5.
- Gur S, Limin M. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(6):931-44.
- Kadioglu A, Tefekli A, Koksali T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's Disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000;12:169-75.
- Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994;44:291-5.
- Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado EJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91:522-4.
- Safarinejad MR et al. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res*. 2004;16(3):238-43.
- Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001; 88:63-7.
- Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89:895-900.
- Safarinejad MR, Hosseini S. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2007;178:1398-403.
- Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:111-5.
- Safarinejad MR, Asgari M. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int*. 2010;106(2):240-8.
- Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006;97:625-33.
- Chung E, Deyoung L. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med*. 2011;8(5):1472-7.
- Safarinejad MR. Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled study. *Int J Impot Res*. 2010;22(5):298-309
- Cipollone G, Nicolai M, Mastroprimiano G, Iantorno R, Longeri D, Tenaglia R. Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl* 1998;70:165-8.
- Russell S, Steers W. Systematic evidence-based analysis of plaque injection therapy for Peyronie's disease. *Eur Urol*. 2007;51:640-7.
- Shirazi M, Haghpanah AR, Badiie M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009;41:467-71.
- Tan RB, Sangkum P, Mitchell GC, Hellstrom WJ. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep*. 2014 Jun;15(6):415.
- Jordan G. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie disease: a prospective, single-center, nonplacebo-controlled study. *J Sex Med*. 2008;5:180-7.
- Gelbard M, Lipshultz L. Phase 2 b study of clinical efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease. *J Urol*. 2012;187:2268.
- Gelbard M, Goldstein I. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*. 2013;190:199-207.
- Hellstrom WJ, Kendirci M. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie disease. *J Urol*. 2006;176:394-8.
- Fitch 3rd WP, Easterling W. Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie disease a placebo-controlled pilot study. *J Sex Med*. 2007;4:477-84.
- Di Stasi SM, Giannantoni A. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie disease. *J Urol*. 2004;171:1605-8.
- Greenfield JM, Shah S. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie disease: a double-blind, placebo controlled

- trial. *J Urol.* 2007;177:972–5.
40. Palmieri A, Imbimbo C. A first prospective, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie disease. *Eur Urol.* 2009;56:363–9.
 41. Chitale S, Morsey M. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int.* 2010;106:1352–6.
 42. Levine LA, Newell M. Penile traction therapy for treatment of Peyronie disease: a single-center pilot study. *J Sex Med.* 2008;5:1468–73.
 43. Gontero P, Di Marco M. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med.* 2009;6:558–66
 44. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010;106:1178–80
 45. Castiglione F, Hedlund P. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2013;63:551–60