

Peyroni hastalığının medikal–minimal invaziv tedavisi: Kılavuzlar eşliğinde güncelleme

Uzm. Dr. Cihan Toktaş, Prof. Dr. Tahir Turan
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Peyronie hastalığı (PH) genellikle mikro travmayı takiben tunika albugineanın fibrotik iyileşmesiyle karakterize ve peniste kurvatür, kılalma, incelmeyin yanında erektil disfonksiyon ve ağrı şikayetlerine de sebep olabilen kronik bir hastalıktır (1). Genel popülasyonda %3–10 sıklıkla görülür (2). Sıklıkla 50–55 yaş aralığında izlenmesine rağmen 40'lı yaşlarda %1.5–10.8 aralığında izlendiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (3–6). Bununla birlikte 2015 yılında yayınlanan 441 hastalık bir seride hastaların %16.9'u 40 yaş altı gruptan oluştuğu saptanmıştır ve bu hastalarda plak boyutu ve ilişki sırasındaki penil ağrı skalasının 40 yaş üstü gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (6).

Patofizyoloji ve doğal seyir: Peyronie hastalığı iki fazlı bir hastalıktır. İlk evre olan akut evre penil inflamasyon ve buna bağlı ereksiyonda ve palpasyonda ağrı ile karakterizedir (7,8). Kronik evrede ise inflamasyon rezolüsyonu ile birlikte plak boyutu ve kurvatür stabilize olur (8–10). Hastaların bir kısmında tanıdan sonraki ilk bir sene içinde spontan gerileme izlenirken yaklaşık %45'i stabil kalır, %40'ı ise progresyon gösterir (10).

Günümüzde PH yara iyileşmesi bozukluğu olarak değerlendirilir. Genellikle penil mikrotravmayı takiben tunika albugineada fibröz ve inelastik skar dokusu veya plak formasyonu oluşur (11). Travma Transforming Growth Faktör-Beta 1 (TGF-β1) düzeylerinde artış (12) ile birlikte inflamatuvar ve fibrotik sürece yol açarak hastalığın tipik bulgusu olan plak oluşumu ve penil kurvatüre yol açar. Ayrıca çalışmalarda reaktif oksijen radikalleri nedeniyle nitrik oksit düzeylerinde azalma olduğu da tespit edilmiştir (13). Erken dönemlerde meydana gelen inflamasyon ağrıdan sorumludur (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PH ile otoimmün hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. PH lökosit antijenleri ve doku uygunluk antijenleri ile bağlantılı olduğu da bulunmuştur. Bu birliktelik PH ile otoimmün hastalıkların da birlikteliğine açıklamaktadır (15). Yapılan genetik çalışmalarda WNT2 genetik bölge-

sinin PH'na genetik yatkınlık oluşturduğu da tespit edilmiştir. (16) Dupuytren hastalığı da PH ile ilişkili bir bağ dokusu hastalığıdır. PH ile beraber diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve hipogonadizm de görülebilir (14).

Peyroni hastalığının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamakla birlikte TGF-β1 ve reaktif oksijen radikalleri de dahil bir çok molekül araştırılmakta ve teorik olarak bu moleküllerin düzeylerine müdahale edilerek hastalığın doğal sürecini değiştirmek amacıyla kullanılan ve daha sonra kullanılacak medikal tedavi seçenekleri açısından çalışmalar yapılmaktadır (17).

Sonuç olarak PH, etkilenen bölgede yoğun bir fibröz doku ve plak oluşumu ile karakterize ve bu plak dokusunun neden olduğu penil kılalma, penil kurvatür, kum saati deformitesi ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Sıklıkla erektil disfonksiyon (ED) ile birlikte.

Klinik tanı: Hastalığın tanısı için genellikle anamnez ve fizik muayene yeterli olmaktadır.

Anamnez: Öyküde hastalığın ne zaman başladığı, başlangıç semptomları, nasıl ortaya çıktığı ve ağrı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hastaların peyroni hastalığından önceki ve mevcut erektil fonksiyonları sorgulanmalıdır. Hastalar sigara içme öyküsü, diabet, hipertansiyon, dislipidemi, otoimmün hastalıklar, psikolojik faktörler gibi başka sebepler açısından da değerlendirilmelidir. Hastalar penil kurvatürün ereksiyon esnasındaki yönü ve derecesi açısından sorgulanmalıdır. Hastaların en sık şikayetçi olduğu semptom kurvatür, bir diğeri ise penisteki kılalmadır.

Fizik muayene: Muayenenin en önemli kısmını penis muayenesi oluşturur. Gergin durumda penis boyu ölçülmelidir. Penis boyu ölçümü muhtemel bir cerrahiden sonraki süreçte meydana gelebilecek penil kılalmayı değerlendirmek için çok önemlidir. Plak lokalizasyonu belirlenir. Hastaların elleri ve ayakları Dupuytren kontraktürü açısından değerlendirilmelidir.

Deformitenin değerlendirilmesi: Deformitenin ob-

jektif olarak değerlendirilebilmesi için penisin ereksiyon halinde izlenmesi gerekir. Vakumla veya hastanın kendi sağladığı ereksiyonla alınan fotoğraflara oranla vazoaktif madde enjeksiyonu ile sağlanan ereksiyonun gözlemlendiği yöntem daha uygundur (18).

2015 EAU penil kurvatür kılavuzunda plak boyutunu ultrasonik olarak ölçmek klinik pratikte önerilmemektedir. Fakat erektil disfonksiyon açısından vasküler parametrelerin ölçümü için doppler ultrason önerilmektedir (19).

Tedavi

Cerrahi dışı tedavilerin başarı oranları çeşitli faktörler nedeniyle farklılıklar göstermektedir. Buradaki en önemli sebeplerden biri hastalığın kendi doğası gereği zaman içerisinde spontan regresyon göstermesidir. Diğer bir kısıtlama da tedavi de başarı kriterlerinin net olarak tanımlanamamasıdır.

Hastalığın akut veya kronik evrede olması tedavi seçimini etkiler. Erken dönemde instabil veya ilerleyici deformitesi olan, ağrılı ereksiyon tarifleyen veya cerrahi için fiziksel olarak uygun olmayan ve cerrahi istemeyen kronik evredeki hastalar için cerrahi dışı tedavi yöntemleri endikedir. Cerrahi dışı tedavi yöntemleri oral, intralezyoner ve dış kaynaklı enerji tedavileri olarak sınıflandırılabilir.

Oral tedaviler

E vitamini: E vitamini PH tedavisinde ilk kez 1949 yılında kullanılmıştır. E vitaminin doğal bir antioksidan olması, yara iyileşmesinin akut ve proliferatif fazında oksidatif stresi azaltması, düşük yan etki profili ve maliyetinin düşük olması bu alanda popülerliğini arttırmıştır ve oral tedavide en sık kullanılan ajan olmasını sağlamıştır. Fakat E vitamininin PH tedavisindeki başarısı tartışmalıdır ve tek başına kullanımının faydalı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20–21). Bununla birlikte E vitaminini diğer oral ajanlarla kombinasyonunun sadece diğer ajanın kullanıldığı gruba oranla plak boyutu ve kurvatür üzerine olumlu etkileri olduğu da bildirilmiştir (22,23).

Kolşisin: Kolşisin teorik olarak TGF- β 1 salınımını azaltarak (24) fibroblastlardan kollajen sentezini azaltır ve ayrıca lökositlerdeki mikrotübül aktivasyonunu engelleyerek yara yerine lökosit göçünü önler, böylece yara yeri kontraksiyonunu önler (25). Kolşisinin PH kullanım endikasyonunu antifibrotik etkisidir. Akkuş ve ark. tarafınca daha önce tedavi almamış 24 olguyu kapsayan bir pilot çalışmada

hastalara 3–5 ay oral kolşisin tedavisi verilmiş ve 12 hastada plakların kaybolduğu ağrılı ereksiyonu olan 9 hastadan 7'sinde ağrının geçtiği ve penil kurvatürü olan 19 hastadan 7'sinde kurvatürde gerileme olduğu rapor edilmiştir (25). Safarinejad ve ark. tarafından yapılan randomize-plasebo-çift kör bir çalışmada kolşisinin plaseboya karşı bir üstünlüğü gösterilememiştir (26). Monoterapide ağrı, kurvatür ve ultrason ile ölçülen plak boyutlarının azalmasında anlamlı bir fayda sağlansa da hastalığın başlangıç fazında E vitamini ile kombine kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir. Kolşisin kullanan hastalar tipik olarak gastrointestinal yan etkilerden şikâyetçidirler (27).

Potasyum aminobenzoat (Potaba): Yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada potaba ile plasebo karşılaştırılmış ve potabanın (%74.3) plaseboya oranla (%50) daha etkin olduğu bulunmuştur ($p=0.016$). Bu sonuç potabanın PH'da progresyonu önleyebileceğini göstermiştir (28). Potaba PH'da antiinflamatuvar ve antifibrotik etki amacıyla kullanılır. Bu etkilerini oksijen alımını arttırarak ve monoamin oksidaz aktivitesini stabilize ederek sağlar. Fakat bu durum sadece yeni oluşacak lezyonlar için geçerlidir, yani mevcut plaklara faydası yoktur. Gerek kullanım zorluğu (günde 4 kez), gerekse de fiyatı ve yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (8,29).

Tamoksifen sitrat: Tamoksifen sitrat selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Dokudaki östrojen reseptör ekspresyonuna bağlı olarak agonist veya antagonist olarak işlev görebilir. Ayrıca TGF reseptörleri üzerinde antifibrotik etkileri de vardır. Fakat son çalışmalarda penil ağrı, kurvatür ve plak boyutları üzerinde bir etkisi saptanmamıştır (30).

Karnitin: İntralezyonel verapamil ile kombine edildiğinde kurvatür, plak boyutu ve cerrahi ihtiyacı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (31). Fakat son çalışmalarda tek başına veya E vitamini ile kombine kullanımının plaseboya bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir (20).

Pentoksifilin: Pentoksifilin nonselektif bir PDE inhibitörüdür ve in vitro koşullarda fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini azalttığı gösterilmiştir (32). Retrospektif bir çalışmada plak boyutlarını stabilize ettiği ve kalsiyum içeriğini azalttığı gösterilmiştir (33). Bir başka randomize çalışmada ise penil kurvatür ve plak boyutu üzerine plaseboya oranla anlamlı derecede iyileşme sağladığı saptanmış ve pentoksifilin erken kronik evredeki hastalarda kurvatür ve plak üzerine orta derecede etkili olduğu yorumu yapılmıştır (34). Fakat bu bulguların başka

çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Fosfodiesteraz (PDE) tip 5 inhibitörleri: Siklik GMP düzeyini artıran PDE-5 inhibitörlerinden sildenafilin rat modellerinde plak boyutunu azalttığı ve fibroblast apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir. Vardenafilin de peyroni benzer plaklar üzerine reverse etkisi olduğu gösterilmiştir (35).

Günlük 2.5 mg tadalafil kullanan bir grupta (%69) plaseboya oranla (%10) anlamlı derecede skar dokularında daha fazla rezolüsyon izlenmiş ve bekleneneği gibi IIEF puanlarında da anlamlı artış saptanmıştır. Fakat bu çalışmada rezolüsyona uğradığı izlenen skar dokularının hiçbirinin palpabl olmadığı ve doppler ultrason ile tespit edildiği unutulmamalıdır. Ayrıca bu çalışma sonrasında tadalafil ve plasebo grupları arasında kurvatür-penil kısalma ve ereksiyon düzeyleri arasında herhangi bir fark izlenmiştir (36). Bu çalışmalar bir ön çalışma niteliğinde değerlendirilip daha ileri kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Peyroni hastalığında oral tedavi ajanları inflamatuvar ve fibrotik siklusu kırmak amacıyla kullanılmaktadır. Fakat bu ajanların ortak özelliği hiçbirinin bu alanda kullanım önerisi açısından yüksek düzeyli kanıtları olmamasıdır bunun nedeni de hiçbir ajanın net olarak gösterilebilmiş klinik faydasının olmamasıdır (7,27).

Oral tedavi amaçlı 2105 EAU kılavuzunda sadece Potaba önerilmekte, diğer oral tedaviler ise önerilmemektedir (19).

İntralezyoner terapiler

Medikal ilaçların direkt olarak plağın içerisine uygulanması PH regresyonu önlemede alternatif bir cerrahi dışı yöntemdir. Oral ilaç uygulamasına göre en önemli avantajı, patolojinin olduğu bölgede daha yüksek konsantrasyonda ilaç dağılımına olanak sağlamasıdır (14).

Kortikosteroidler: Peyronie hastalığında kullanım endikasyonu antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileridir. Steroid kullanımı ilk kez 1949 yılında tanımlanmıştır ve penil ağrı ve plak boyutunu azalttığı belirtilmiştir, fakat bu sonuçlar diğer çalışmalarda desteklenmemiştir (37,38). Ayrıca steroidler doku atrofisine neden olduğu için cerrahi ihtiyacı olan hastalarda cerrahiye daha zorlu hale getirebilmektedir, bu yüzden intralezyoner steroid tedavisi günümüzde önerilmemektedir (28).

EAU kılavuzunda intralezyoner steroid enjeksiyonu önerilmemektedir (19).

Kalsiyum kanal blokerleri (kkb): Bu ajanlar ekstrasellüler kollajen ve TGF- β üretimini inhibe ederler. Peyronie

hastalığında kullanımı ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır (39). İntralezyoner verapamil kullanılan bir çalışmada hastaların %60'ında penil kurvatürde anlamlı derecede azalma, %75'inde ağrıda azalma, %71'inde erektil fonksiyonda iyileşme bildirilmiştir (40). Başka bir çalışmada verapamilin hastaların %26'sında kurvatürü azalttığı, hastaların %57'sinde plak boyutunu azalttığı ve %43'ünde erektil fonksiyonların iyileştiği bildirilmiş ve intralezyoner verapamil uygulamasının güvenli ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olduğu yorumu yapılmıştır (41). Başka bir KKB olan nikardipinle yapılan 74 hastalık bir çalışmada intralezyoner nikardipin uygulamasının penil ağrı ve erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte kurvatür üzerine serum fizyolojiğe ek bir üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir (42). İntralezyoner KKB enjeksiyonunun kurvatür, ağrı ve erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olmakla birlikte bu etkilerin daha net ortaya konması için daha geniş serili çalışmalar beklenmektedir (28).

EAU 2015 kılavuzunda lezyon içi verapamil enjeksiyonu öneri derecesi 1B ve kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir (19).

İnterferon (IFN): İnterferonlar immun sistem modülatörü olarak bilinen sitokinlerdir. IFN- α -2b'nin fibroblast proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks üretimini azalttığı ayrıca yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (43). Çok merkezli 2006 yılına ait randomize bir çalışmada IFN- α -2b'nin penil kurvatür ve plak boyutunu azalttığı gösterilmiştir. IFN- α -2b'nin flu-like sendrom ve sinüzit benzeri yan etkileri ise enjeksiyon öncesi naproksen ile önlenilmektedir (44). Başka bir çalışmada IFN- α -2b ile E vitamini kombinasyonunun penil ağrı üzerine her iki ajanın tek başına kullanımına oranla belirgin olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (45). EAU 2015 kılavuzunda lezyon içi interferon enjeksiyonu öneri derecesi 1B ve kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir (19).

Kollajenaz (Collagenase clostridium histolyticum-Cch): IMPRESS 1 ve 2 çalışmalarında intralezyoner Cch tedavisi alan hastalarda penil kurvatürde %38 düzelme izlenirken bu oran plasebo kolunda %18.7 olarak saptanmıştır. Tedavi kolunda her hasta için ortalama 17 derecelik bir düzelme sağlanırken bu oran plasebo kolunda 9.3 derece olarak saptanmış ve Cch'nin peyroni hastalığının fizyolojik ve fiziksel sonuçlar açısından etkili olduğu yorumu yapılmıştır. İntralezyoner Cch tedavisinin en sık bildirilen yan etkileri ise penil ekimoz, ağrı ve şişliktir (46).

Tablo 1. İntralezyoner tedaviler

Tedavi	Etki mekanizması	Yan etki	Klinik rol
Kortikosteroidler	Anti-inflamatuar inhibisyonu, immün supresyon	Lokal doku atrofisi, deride incelleme	Etkisiz
Kollejenaz	İntersitisyel kollagenlerde degradasyon	Enjeksiyon yerinde ağrı, ekimoz	Pozitif etki
Kalsiyum kanal blokörleri	Ekstrasellüler matriks moleküllerinde (kollagen, fibronektin, glikozaminoglikan) transport inhibisyonu, inflammatuar yanıtın düzenlenmesi, fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu	Bulantı, baş dönmesi, penil ağrı, ekimoz	Pozitif etki
İnterferonlar	İmmün yanıt regülasyonu, fibroblast ve kollojen üretimi inhibisyonu	Sinüzit, ateş, flu-like semptomlar	Pozitif etki

EAU 2015 kılavuzunda kollajenaz tedavisinin kurvatür derecesinde ve plak boyutu ile genişliğinde azalma sağladığı belirtilmiş ve öneri derecesi 1B ve kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir (19).

Eksternal enerji terapileri

Patoloji bölgesine direkt lokal mekanik etki uygulama için farklı enerji kaynakları kullanılabilir. Oral ve intralezyoner tedavilerle benzer şekilde bu tedavilerin de klinik rolü tam olarak ispatlanmamıştır (14).

İontoforez: Bu yöntemde iyonlar elektrik enerjisi kullanılarak dokunun derinliklerine doğru hareket ettirilir. Bu sayede topikal (transdermal) ajanlar tunika albuginea'ya penetre olabilir. Enjeksiyona göre daha az invaziv olması ve topikal ajanların yalnız başına kullanımına göre plak içerisine daha iyi dağılım sağlaması en önemli avantajdır. Bazı çalışmalarda elektromotiv ilaçlarla beraber dekzametazon ve verapamil kullanımı penil deformiteyi azaltmakta etkili bulunurken (47) bazı çalışmalarda etkili bulunmamıştır (48).

EAU 2015 kılavuzunda verapamil ile iontoforez yöntemi öneri derecesi 1B ve kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir (19).

Şok dalga terapisi (ESWT): Peyroni hastalığında ESWT'nin kullanım gerekçesi direk pulsatil şok dalgası uygulayarak plak boyutunu azaltmak, deformite ve ağrıyı gidermektir. Bu yöntem peyroni tedavisinde ilk kez 1999 yılında 29 hastalık bir seride uygulanmıştır. Bu çalışmada 4 hastada (%17) tam remisyon, 6 hastada (%25) kısmi remisyon, 4 hasta ise kurvatürde kısmen gerilemeyle birlikte ağrısız ereksiyon elde edilmiştir (49). Elli hastalık başka bir seride ise ESWT sonrası hastalarda ağrı erektil fonksiyon ve hayat kalitesinde olumlu etkiler olmakla birlikte penil kurvatür ve plak boyutunda bir azalma saptanmamıştır (50). Başka bir çalışmada toplam 36 hasta ESWT ve plasebo kolu olarak ayrılmış

ve tedavi grubuna 16 hasta alınarak bu hastalara haftada bir kez, toplam 6 hafta boyunca seans başına 3000 şok dalga uygulanmıştır. Tedavi sonrasında plasebo ve ESWT grupları karşılaştırıldığında penil kurvatür, ağrı ve erektil fonksiyonlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (51).

Yakın tarihte (2013) yayınlanan ve 102 hastanın ESWT (51 hasta) ve plasebo (51 hasta) olarak randomize edildiği başka bir çalışmada, ESWT'nin penil kurvatür ve plak boyutu üzerine olumlu bir etkisi olmadığı saptanmıştır. ESWT grubunda plasebo grubuna oranla daha yüksek düzeyde ağrı rezolüsyonu izlendiği fakat bu durumun hastalığın doğal seyriyle bağlantılı olabileceği yorumu yapılmıştır. Bu çalışmada tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında ESWT tedavisinin peyroni hastalığı tedavisinde yeri olmadığı ve önerilmemesi gerektiği belirtilmiştir (52)

Peyroni hastalığının tedavisinde ESWT, EAU kılavuzlarında önerilmemektedir (19).

Penil traksiyon cihazları: Traksiyon cihazları Dupuytren kontraktüründe kullanımından yola çıkılarak PH'na uyarlanmıştır. Fakat bu tedavi yöntemi yüksek düzeyde hasta uyumu ve kararlılığı gerektirir (28) monoterapi olarak önerilmez (7).

EAU kılavuzunda deformiteyi azaltabileceği ve penil uzunluğu arttırabileceği belirtilmiştir (19).

Kök hücre tedavisi

Kök hücre tedavisi rat modellerinde TGF ile uyarılmış PH benzer modellerde uygulandığında tunica albuginea'da fibrozis gelişimini engellediği gösterilmiştir (53). Kök hücrelerin bu etkinliklerini anjiyogenik etkileri sayesinde yaralanma-iskemi-fibrozis döngüsünü kırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (54).

Bu tedavi henüz araştırma safhasında olup PH tedavisinde en çok ümit vaad eden yöntemdir.

Kaynaklar

- Martinez-Salamanca J.I., Egui A., Moncada I, et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *Journal of Sexual Medicine* 2014; 11: 506-15
- Sherer BA, Warrior K, Levine LA. 2013-2014 updates in Peyronie's disease management. *Curr Urol Rep.* 2014;15:459
- Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol.* 1991;146:1007-9.
- Tefekli A, Kandirali E, Erol H, Alp T, Köksal T, Kadioğlu A. Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. *Int J Impot Res.* 2001;13:18-23.
- Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl.* 2003;24:27-32.
- Paulis G, Cavallini G, Barletta D, Turchi P, Vitarelli A, Fabiani A. Clinical and epidemiological characteristics of young patients with Peyronie's disease: a retrospective study. *Res Rep Urol.* 2015;7:107-11.
- Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J SexMed* 2010; 7: 2359-74
- Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 931-44
- Kadioğlu A, Kucukdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 95-106
- Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990; 144: 1376-9
- Jarow JP, Lowe F. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie disease and erectile dysfunction. *J Urol.* 1997;158:1388-90
- El-Sakka AI, Hassoba H. An animal model of Peyronie-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Urol.* 1997;158:2284-90.
- Ferrini MG, Vernet D-C. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide.* 2002;6:283-94
- Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2013;10:230-44
- Ventimiglia E, Capogrosso P, Colicchia M, Boeri L, Serino A, La Croce G, et al. Peyronie's disease and autoimmunity—a real-life clinical study and comprehensive review. *Sex Med.* 2015;12:1062-9.
- Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman RJ; LifeLines Cohort Study, Wijmenga C, et al. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2012;9:1430-4.
- Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie disease. *Nat. Clin Pract Urol.* 2005;2:291-7.
- Ohebshalom M, Mulhall J, Guhring P, Parker M. Measurement of penile curvature in Peyronie's disease patients: Comparison of three methods. *J Sex Med* 2007;4:199-203.
- 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;178:1398-403.
- Hashimoto K, Hisasue S. Outcome analysis for conservative management of Peyronie's disease. *Int J Urol.* 2006;13:244-7.
- 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;1:120-8.
- 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;35:521-7.
- El-Sakka AI, Bakircioglu M. The effects of colchicine on a Peyronie's-like condition in an animal model. *J Urol.* 1999;191:1980-3.
- Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioğlu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology.* 1994;44:291-5.
- 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;16:238-43
- Jordan GH, Carson CC, Lipshultz LI. Minimally invasive treatment of Peyronie's disease: evidence-based progress. *BJU Int.* 2014;114:16-24.
- Tan RB, Sangkum P, Mitchell GC, Hellstrom WJ. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep.* 2014;15:415.
- 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: 530-5
- Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999;162:2003-5
- Cavallini G, Biagiotti G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002;89:895-900
- Shindel AW, Lin G. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta-1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med.* 2010;7:2077-85.
- Smith JF, Shindel A. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011;13:322-5
- 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;106:240-8.
- Ferrini MG, Vernet D-C. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide.* 2002;6:283-94.
- Chung E, Deyoung L. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011;8:1472-7.
- Desanctis PN, Furey C. Steroid injection therapy for Peyronie disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol.* 1967;97:114-6.
- Winter CC, Khanna R. Peyronie disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol.* 1975;114:898-900
- Levine LA, Merrick P. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol.* 1994;151:1522-4
- Levine LA, Goldman K. Experience with intra-plaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168:621-6
- Russell S, Steers W. Systematic evidence-based analysis of plaque injection therapy for Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2007;51:640-7
- Soh J, Kawachi A. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med.* 2010;7:3743-9.
- Duncan MR, Berman B. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol.* 1991;25:89-94.
- 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.
- Schaeffer AJ, Burnett A. Nonsurgical interventions for Peyronie's disease: 2011 update. *J Androl.* 2012;33:3-14.
- Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, et al. 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.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, Vespasiani G. A prospective, randomized study using transdermal electrostimulation administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol* 2004;171:1605-8
- Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electrostimulation drug administration for Peyronie's disease: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2007;177:972-5.
- Abdel-Salam Y, Badair Z, Renner C, Frede T, Rassweiler J, El-Annany F. Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results. *J Endourol.* 1999;13:549-52.
- 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.
- Chitale S, Morsey M, Swift L, Sethia K. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective-randomized controlled double-blind trial. *BJU Int.* 2010;106:1352-6.
- Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, Stenzl A, Lahme S. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med.* 2013;10:2815-21.
- Gelbard MK, James K. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie disease: a double-blind study. *J Urol.* 1993;149:56-8
- Castiglione F, Hedlund P, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van Poppel H, et al. 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;63:551-560.
- Cerruto MA, D'Elia C, Molinari A, Cavicchioli FM, D'Amico A, Artibani W. Animal experimental model of Peyronie's disease: a pilot study. *Arch Ital Urol Androl.* 2013;85:28-33