

Sinir koruyucu radikal prostatektomili erektil disfonksiyonu olan erkeklerde, penil protez implantasyonu ve oral pde-5 inhibitörü tadalafil tedavisi arasındaki etkinlik ve memnuniyet profilinin karşılaştırılması

Megas G, Papadopoulos G, Stathouros G, Moschonas D, Gkialas I, Ntoumas K.
BJU Int. 2013 Jul;112(2):E169-76.

Cinsel sağlık ve cinsel fonksiyon, lokalize prostat kanserinden dolayı tedavi gören erkekler için önemli bir yaşam kalitesi belirleyicisidir, Günümüzde klinik lokalize prostat kanserinin tedavisinde retropubik radikal prostatektomi (RRP) cerrahi standart tedavidir. Cerrahi anatominin (dorsal venöz kompleks ve nörovasküler demet) daha iyi tariflenmesi ile RP de birçok etkin modifiye yöntem geliştirilmiştir. PSA öncesi dönemde prostat kanserlilerin sadece %27'si klinik olarak lokalize dönemde tespit ediliyor iken, PSA döneminde bu oran %97-98 olmaktadır. Sinir koruyucu RP erektil fonksiyonu korumak amacıyla yapılmakla birlikte, operasyon sonrası potens oranları yetersiz olup, bir çalışmada %56 olarak rapor edilmiştir.

Genellikle RRP sonrası erektil disfonksiyon oluştuğunda fosfodiesteraz tip5 (PDE5) inhibitörleri ile tedaviye başlanmakta, ayrıca gereklilik halinde intraüretral prostaglandin, intrakavernöz enjeksiyon tedavisi ve vakum kontraksiyon cihazları gibi ikinci basamak tedaviler önerilmektedir. Hasta veya partneri tarafından ikinci basamak tedaviler kabul edilmediği veya etkin olmadığı zaman penil protez implantasyonu tedavi seçimi olmaktadır.

Çalışmanın amacı, sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonlu erkeklerde, oral PDE5 inhibitörleri ile penil protez cerrahisinin karşılaştırarak sonuçlarını değerlendirmektir.

Ocak 2006 ila Eylül 2009 yılları arasında klinik lokalize prostat kanseri için bilateral sinir koruyucu RRP cerrahisi uygulanmış totalde 174 hasta çalışmaya dahil edildi. PDE5 inhibitörü veya penil protez implantasyonu dışında başka tedavi yöntemi seçen hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu. Çalışmaya katılan toplam 174 hastadan, kriterlere uyan 153'ünden 69'u (%45) RRP sonrası 6. ayda ED si olan hastalardı ve bu hastalar erken penil müdahale tedavisine alınmak için planlandı. Biyokimyasal nüks gösterenler ile PDE5 inhibitörü ve penil protez implantasyonu dışında bir tedaviyi seçenler çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 54 hasta

tedavi modalitesine göre iki kola bölündü (Tablo 1), 25 hasta penil protez implantasyonunu (grup A), 29 hasta ise haftada 3 kez 20 mg PDE5 inhibitörü yani tadalafil almayı seçti (grup B). Tüm hastalar preoperatif ve postoperatif 6, 12. ve 24. aylarında Uluslararası Eretil İşlev sorgulama indeksi (İEFF) kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca tüm erkeklerin olası androjen eksikliği sendromu açısından preoperatif total serum testosteron ölçümleri yapıldı. Sonuç ortalamaları 590 ng / dl idi ve hiçbirinde androjen eksikliği saptanmadı. A grubundaki olgularda protez implantasyonu tek bir cerrah tarafından gerçekleştirdi. Tüm hastalara 3 parçalı AMS 700 CX serisi implantlar genel anestezi altında takıldı ve postoperatif üçüncü günde taburcu edildi. Sürekli değişkenler±SD ortalaması ile sunuldu. ANOVA tekrarlayan ölçümleri total İEFF skoru üzerine zaman ve grup (tadalafil ve penil protez karşılaştırma grupları) etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05 olarak belirlendi ve analizler SPSS istatistik progra-

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri, komorbiditeleri.

	Cerrahi grup (n=25)	Cerrahi olmayan grup (n=29)
Yaş (yıl)	59-67	59-66
Operasyon sonrası takip süresi (RRP)	30 ay	30 ay
Penil müdahale tedavisi sonrası takip süresi	24 ay	24 ay
Organik impotansın nedeni	RRP	RRP
Penil müdahale tedavisine kadar geçen süre (tıbbi veya cerrahi)	6 ay	6 ay
Eşlik eden tıbbi hastalıklar		
Hipertansiyon	7	4
Obezite	4	5
Hiperkolesterolemisi	3	2
Hiprelidipemi	3	3
	*	*

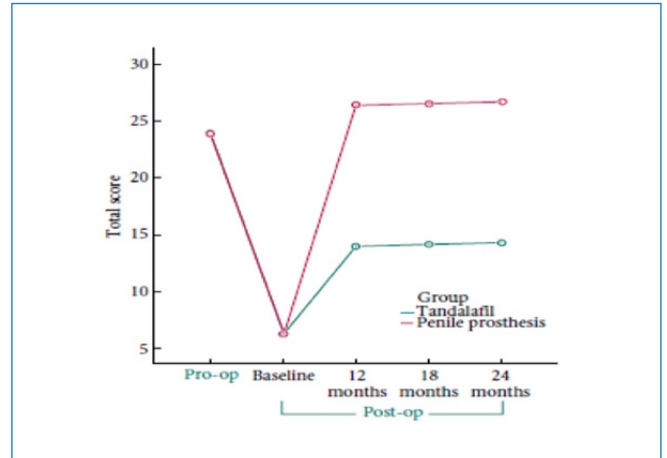
*Öncesinde PDE-5 inh kullanımı yok.

mı kullanılarak yapıldı (sürüm 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

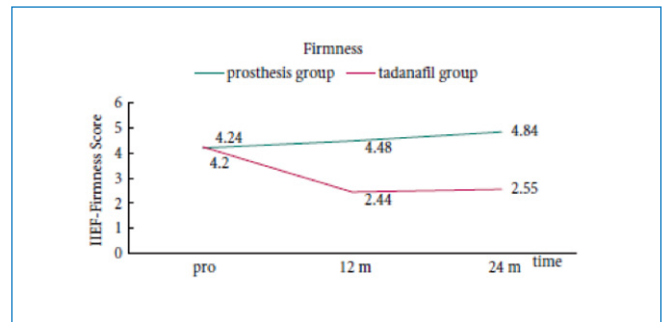
Hastaların takip süresi boyunca IIEF toplam puanındaki değişimler Şekil 1'de gösterilmiştir. Her iki tedavi grubundaki IIEF skorları RP sonrası preoperatif değerlerine göre anlamlı olarak azalmaktaydı. Cerrahi sonrası 12. aydaki IIEF skorları her iki grupta da artmıştı ve 12 ile 18 aylık IIEF skorları karşılaştırıldığında ise değişmeden kaldığı görüldü. İki yıllık ile 18 aylık sonuçları karşılaştırıldığında IIEF skoru ile ilgili değişiklikler benzerdir. Genel olarak, cerrahiden hemen sonra ilk ölçüm noktasından 2 yıla kadarki (Şekil 1) ortalama değişim her iki grup içinde anlamlı ve penil protez grubunda daha fazla idi (20.4 ± 1.3 karşı 8.1 ± 2.4 , $p < 0.001$). Bu sonuç, iki grup arasındaki spesifik zaman noktaları karşılaştırıldığı zaman da doğrulanmıştır.

Çalışmada ayrıca IIEF'nin ayrı ayrı etki alanlarındaki (sıklık, sertlik, penetrasyon kabiliyeti) ortalama skor değişimlerinde de, protez grubu lehine anlamlı farklılık gözlemlendi (Şekil 2-3). Sertlik etki skoru değişimi 24 aylık takipte protez grubunda 4.84, tadalafil grubunda 2.55 (%45'lik bir fark), sıklık değeri değişimi sırasıyla 4.88 ve 2.86 (%40 lık fark) ve penetrasyon yeteneğindeki değişim ise sırasıyla 4,64 ve 2,51 (%42.6 lık fark) idi.

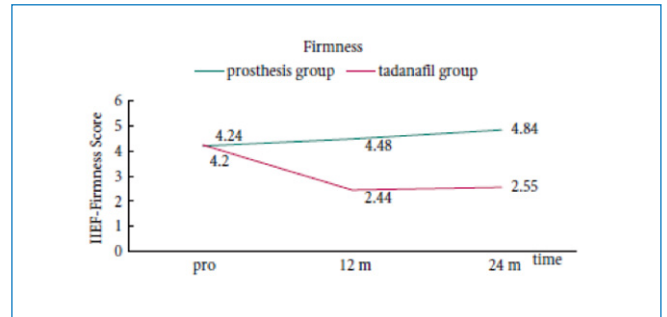
ED, RP sonrası hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir komplikasyondur. RP'li hastalardaki yaşam kalitesi değerlendirmesinde en olumsuz komplikasyonun cinsel işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır. Deneyimli cerrahların (> 1000 olgu) uyguladığı RP sonrası ED oranları %40 ila %86 arasında değişmektedir. RP yapıldıktan sonraki 12-18 aylık erken nöropraksi döneminde, erektil aktivite mümkün değildir ve penil hipoksi sonucu küçük damarlarda oluşan fibrozis, ereksiyon kapasitesinde düşüşe yol açar. Sinir koruyucu RP sonrası erektil disfonksiyonlu hastaların %20 ila 80'nin de penetrasyon için yeterli sertlik elde edilemez. Sinir koruyucu RP sonrası ED için mevcut birinci basamak tedavi, ağızdan PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) gibi farmakolojik ajanlardır. İkinci basamak tedavide ise, prostaglandin E1 (alprostadil), düşük doz Trimix (alprostadil, papaverin), Bimix ile genellikle haftada 3 kez yapılan intrakavernöz enjeksiyonlar ve halkasız 5-10 dakika süreyle günlük vakum cihazı (VCD) gibi metodlar bulunmaktadır. Penil protez implantasyonu diğer tüm tedaviler başarısız olduğu zaman ve genellikle erektil disfonksiyon tanımlandıktan 1 yıl sonra 3. basamak tedavi olarak sunulmaktadır. Geciken tedavilerin bildirilen oranlarına bakıldığında, erken müdahalenin potansiyel bir



Şekil 1. Tadalafil ve penil protez grubunda izlem süresince Eretil Disfonksiyon (İEFF) toplam puanındaki değişimler.



Şekil 2. Sertlik ortalama değişimi.



Şekil 3. Penetrasyon yeteneği ortalama değişimi.

avantajı olduğu görülür. İster IC enjeksiyon, ister vakum, intraüretral alprostadil veya oral PDE5 inhibitörü olsun, konservatif ertelenmiş tedavilerin en önemli dezavantajları uzun dönem tedavi başarılarının belirsizliğidir. Hastaların tedaviye bağlı kalamama oranları 1. yıl sonunda oldukça yüksektir ve 5 yıllık takiplerinde de oldukça az veri elde edildiği görülmektedir.

Bu nedenle, önünde 10-15 yıllık cinsel aktif dönemi bulunan genç hastalarda RP sonrası ED için kalıcı çözüm yoktur. Mükemmel uygulanmış bilateral sinir koruyucu RP

teorik olarak gerçek çözümü sunmakla beraber halen bunun çok uzağındayız. Ayrıca, erken PDE5 inhibitörü tedaviler minimal ile orta derece arasında fayda sağlamaktadır. Bu fayda vajinal penetrasyon göz önüne alındığında %20 derecesindedir. IC enjeksiyon ile sildenafil kombinasyonu erken seksüel birleşme, hasta memnuniyeti, spontan ereksiyonların daha erken dönüşü ve potansiyel olarak vajinal penetrasyon için yeterli doğal ereksiyonları kolaylaştırır. Bununla beraber 9 aylık sonuçlar vajinal penetrasyon açısından halen marjinaldir. Tedavi motivasyonu yüksek hastalar bile, 6 ay sonrasında %50 enjeksiyon tedavisine devam etmek istememektedir.

Bu çalışmada uzun yarı ömrü ve tedaviye bağlı kalma oranlarının yüksekliği nedeni ile tadalafil tercih edilmiştir. RP sonrası optimal dozu belli olmamakla beraber günlük kullanımın gerekliliği sorgulanmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada haftada üç kez tadalafil verilmiş ve bu maliyet ve yan etkileri düşürmüştür.

Bu çalışmada cerrahi sonrası PDE5 inhibitörünü 6.ayda kullanmamız, "kullanılmayan organlar kaybedilir" argümanı nedeni ile tartışılabilir. Ancak, deneysel çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin düz kas apoptozu ve fibrozisini önlediği gösterilse de, penil rehabilitasyonun insanlardaki yararlılığı standart protokollerin (tedavi tipi, başlangıç zamanı, tedavi süresi ve doz) olmaması nedeni ile ispat edilememiştir. RP sonrası nöropraksi periyodunda, tedaviye kısmi veya tam yanıtızsızlığa sebep olan kavernoza fibrozis, penil küçülme ve venöz kaçak oluşabilir. Ancak, çalışmanın amacı tadalafil ve penil protezi karşılaştırmaktır. PDE5 inhibitörlerini erken başlayarak IIEF skorlarında tadalafil grubunda biraz yükselme olacağı fakat protez grubunda düşük kalacağı speküle edilmiştir.

Günümüzde penil protezin kendisi ile ilgili komplikasyonlar azalmıştır. Protezler arasında 3 parçalı şişirilebilir protezler en yüksek hasta memnuniyeti (%90) ve en dü-

şük mekanik revizyon oranları (5 yılda %90, 15 yılda %60) sağlamaktadır.

Protez implantasyonu sonrası enfeksiyon oranları %1,7 ile %1,8 arasında değişmektedir ve yerleştirme yönteminden etkilenmemektedir. Bu çalışmada enfeksiyon görülmemiştir ve muhtemel nedenleri erken implantasyon ve kısıtlı hasta sayısıdır. Bununla beraber AMS inhibitörünün minosiklin ve rifampisin içeren yüzeyi bakteriyel üremeyi azaltarak enfeksiyon oranını düşürmüş olabilir. Carson ve ark. inhibitörle kaplı protezlerde 2261 hastada %0,28 enfeksiyon oranı bildirmişlerdir. Bu nedenle bu grupta bu tip protez kullanmak mantıklı görülmektedir.

Erken tedavinin bir diğer olası avantajı ise hastaya olabilecek psikolojik etkisidir. Genç hastalarda seksüel bozukluklar daha fazla olumsuz etkiye sahiptir. Bu olumsuz etkiler anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinde ciddi düşüştür. Ayrıca seksüel partnerin stresi yaşam kalitesinin düşüşüne sebep olabilir. Gecikmiş tedavilerde, birçok hasta sekse olan ilgilerini kaybetmekte ve 3. basamak tedavilere başlamamaktadır. Bir çok aşamadan geçip protez önerilen hastalar ortalama 2-4 yıllık cinsel yaşam kaybı yaşamaktadır.

Sonuç olarak, ED için bilinen tedavilerin çoğu uzun dönem etkinliğe sahip değildir. Hastalar ilk yıl içinde yüksek oranda bu tedavilere bağlı kalamamaktadır ve 5 yıllık data çok azdır. Her iki tedavi yönteminin etkinlik ve tatmin oranları kabul edilebilir düzeydedir. Fakat, ereksiyon sıklığı, sertliği, penetrasyon yapabilme, devam ettirebilme ve ereksiyon güveni açısından protezler oral tedaviye üstündür. RP Sonrası ED için erken penil girişim tüm hastalar için gelecekte umut vaat eden bir yöntemdir.

Çeviri

Dr. Aykut Başer, Prof. Dr. Sadettin Eskiçorapçı
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli