



Sorularla Tadalafil

Doç. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

EastPharma 



DEVA İLAÇ'ın katkılarıyla...

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Sorularla Tadalafil' isimli kitapçık meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta/ Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji' de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" Nöroüroloji'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", Rekonstrüktif Cerrahi'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", Androloji'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", 'Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", "Tribulu Terrestis (TT)'in Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", "Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi", Üroonkoloji'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik

Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu”, “Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar “Üroonkoloji Operatif Atlas “,”Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, Genel Üroloji’de “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı “,”Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?”, “Genital Siğil Kılavuzu”, “Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri”, “Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri”, “Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi”, “Ürolojik Aciller”, 2014,2015,2016,2017,2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , “Ürolojide Ameliyat Notları” “Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi” kitaplarını kullanıma sunmuştur.

“Sorularla Tadalafil” kitapçığını Doç.Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

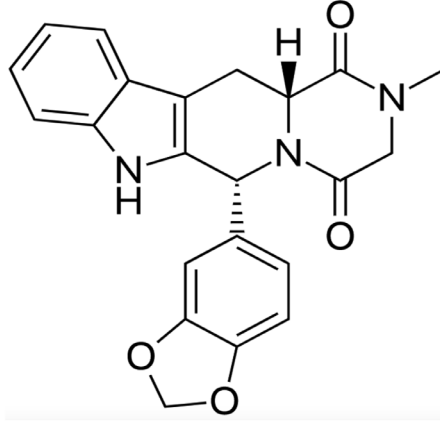
Dr. Volkan TUĞCU

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Sorularla Tadalafil

1. Tadalafilin kimyasal ismi ve moleküler yapısı nedir?

Tetrahidro-beta-karbolin derivatifi olan tadalafilin kimyasal ismi (2R,8R)-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(trideuteriomethyl)-3,6,17-triazatetracyclo[8.7.0.03,8.011,16]heptadeca-1(10),11,13,15-tetraene-4,7-dione olup moleküler yapısı $C_{22}H_{19}N_3O_4$ ve moleküler kütlesi 392,4 g/mol'dür (Şekil-1).



2. Tadalafilin kimyasal yapısının diğer PDE5 inhibitörlerinden farkı nedir?

PDE5'in kompetitif inhibitörü olan tadalafil sildenafilin hidantoin halkasının modifikasyonundan oluşmuş piperazinediyon halkalı beta-karbolin tipi PDE5 inhibitörüdür.

3. Tadalafil emilimi ve dağılımı nasıldır?

Tadalafil oral alımından sonra diğer PDE5 inhibitörlerine göre daha uzun bir sürede absorbe olup 30 dakika ile 6 saat arasında

medyan iki saatte (T_{max}) ortalama 378 $\mu\text{g/L}$ maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşır (1). Bu yavaş absorpsiyon sayesinde yiyecek ve alkol alımından etkilenmemektedir. Tadalafilin ortalama dağılım hacmi 64 L olup plazma %94 oranında albümin ve alfa-1 asit glikoprotein gibi proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Proteine bağlanması bozulmuş böbrek fonksiyonlarından etkilenmemektedir. Alınan dozun sadece %0,0005'inin semene geçtiği gözlenmiştir.

4. Tadalafilin biyoyararlanımı ne kadardır?

Biyoyararlanım ilacın sistemik dolaşıma geçen miktarını ifade etmekte olup tadalafil için oral kullanım sonrasında %36 ile %80 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

5. Tadalafil nasıl metabolize edilir?

Tadalafil, primer olarak sitokrom P450 3A4 izoformu ile katekole metabolize edilir. Daha sonra kapsamlı bir metilasyon ve glukuronidasyona uğrayarak metilkatekol ve metilkatekol glukuronit oluşur. Meydana gelen metilkatekol glukuronit konsantrasyonunun %10'undan azdır. Dolaşımdaki majör metaboliti metilkatekol glukuronittir. Bu metabolit, PDE5 inhibisyonu için tadalafiliden 13.000 kat daha az potenttir. Bu nedenle metabolitin klinik olarak etkinlik göstermeyeceği kabul edilmektedir. Diğer PDE5 inhibitörleri 10'dan fazla farklı moleküle metabolize olurken tadalafilin tek bir metaboliti vardır.

6. Tadalafilin yarılanma ömrü ne kadardır?

Tadalafil diğer PDE5 inhibitörlerinden farklı olarak daha düşük sistemik klirens oranına sahip olduğundan ortalama yarılanma ömrünün ($T_{1/2}$) 17,5 saat olduğu saptanmıştır (3).

7. PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özelliklerindeki farklar nelerdir?

PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

| PDE5 İnhibitörü | T _{max} ' saat | C _{max} ' ng/ ml | T _{1/2} ' saat | IC ₅₀ ' nM | Etki Başlangıcı, dakika | Fazla Yağlı Gıdalla Etkinlik Gecikmesi, dakika | Etkinlik Süresi, saat | Biyoyararlanım, % |
|-----------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
| Tadalafil | 2 | 378 | 17,5 | 4 | 15-45 | 0 | 36 | 36-80 |
| Sildenafil | 0,8 | 450 | 3-5 | 1,6 | 30-60 | 60 | 12 | 40 |
| Vardenafil | 0,7-0,9 | 20,9 | 4-5 | 0,1 | 15-30 | 60 | 12 | 14,5 |
| Avanafil | 0,5-1,5 | 2630 | <1,5 | 5,2 | 15 | 67-75 | 6 | 38-41 |

8. Tadalafil vücuttan nasıl atılır?

Tadalafil hepatik metabolizma sonucu %61'i feçes ile atılırken %36'sı idrarla değişmeden vücuttan atılır.

9. Tadalafil PDE5'e diğer PDE'lere göre ne kadar spesifikdir?

Tadalafil PDE5'e PDE1, PDE2, PDE3 ve PDE4'e göre 10.000 kat daha yüksek oranda potenttir (4). Bu sayede bu enzimlerin yoğun olarak bulunduğu kalp, beyin, karaciğer ve kan damarları gibi organlarda yan etki görülmemektedir. PDE11 ile kıyaslandığındaysa PDE5'e sadece beş kat daha potenttir. Bu nedenle diğer PDE'lere göre PDE11'e daha spesifik olması bekleneceği üzere yan etkilerin çıkmasına neden olmaktadır. Tadalafil PDE6'ya PDE5'e göre yaklaşık 700 kat daha az potens göstermektedir. Sildenafil ise PDE5'e göre sadece 10 kat daha düşük derecede

PDE6 potansi göstermektedir (5). PDE11, iskelet kaslarında daha yoğun bulunduğundan sırt ağrısı ve miyalji gibi yan etkilerin görülmesinin bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4).

10. Tadalafil alkol ile beraber kullanılabilir mi?

Hem tadalafil hem de alkol orta düzeyde sistemik vazodilatörlerdir. Tadalafilin alkol ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda kullanılan alkol dozu 0,5-0,6 g/kg olup bu doz yaklaşık olarak 70 kg ağırlığında bir kişinin iki duble rakı, yarım şişe şarap ya da iki şişe bira içmesi ile alacağı alkol miktarına eşittir. Bu miktarda alkol ile tadalafil 20 mg kullanımının ortostatik hipotansiyona, baş dönmesine ve hipotansiyona neden olmadığı gösterilmiştir.

11. Alkol tadalafilin plazma konsantrasyonunu etkiler mi?

Alkol tadalafilin plazma konsantrasyonunu etkilemediği gibi tadalafil de alkolün plazma konsantrasyonunu etkilememektedir.

12. Tadalafil anti-hipertansif ilaçlar ile beraber kullanılabilir mi?

Tadalafilin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler ve diüretikler gibi anti-hipertansif ilaçlarla kullanımında kan basıncında çok az miktarda ek bir düşüş olmakta ve bu etki klinik olarak anti-hipertansif ilaç kullanımının etkilerinin şiddetlendirmemektedir (6).

13. Tadalafilin hangi ilaçlarla kullanımı kontrendikedir?

Tadalafil kullanımının mutlak olarak kontrendike olduğu ilaçlar organik nitratların nitrogliserin, izosorbit mononitrat veya izosorbit dinitrat gibi herhangi bir formu ve nitrik oksit donörleridir.

Bu ilaçlar siklik guanozin monofosfat (cGMP) akümülyasyonuna neden olarak kan basıncının düşmesine ve hipotansiyon semptomlarına neden olurlar. Bir diğ er kullanılması kontrendike olan ilaç potasyum kanal açıcı olan nikorandildir. Nikorandil cGMP seviyelerini artırarak vazorelaksasyonu potansiyelize eder ve hipotansiyona neden olur.

14. Tadalafilin yan etkileri nelerdir?

Tadalafilin en sık görülen yan etkisi %14,5 ile baş ağrısıdır. Bunun dışındaki yan etkileri diğ er PDE5 inhibitörleri ile karşılaştırılmalı olarak Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. PDE5 inhibitörlerinin yan etki profilleri

| | Baş Ağrısı (%) | Yüz Kızarması (%) | Dispepsi (%) | Nazal Konjesyon (%) | Baş Dönmesi (%) | Görme Bozukluğu (%) | Sırt Ağrısı (%) | Miyalji (%) |
|------------|----------------|-------------------|--------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-------------|
| Tadalafil | 14,5 | 4,1 | 12,3 | 4,3 | 2,3 | | 6,5 | 5,7 |
| Sildenafil | 12,8 | 10,4 | 4,6 | 1,1 | 1,2 | 1,9 | | |
| Vardenafil | 16 | 12 | 4 | 10 | 2 | <2 | | |
| Avanafil | 9,3 | 3,7 | Nadiren | 1,9 | 0,6 | 0 | <2 | <2 |

15. Tadalafilin kullanım endikasyonları nedir?

Tadalafilin 2002 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve 2003 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayıyla ilk piyasaya çıkış endikasyonu erektil disfonksiyon tedavisidir. Bu endikasyonla gerektiğinde kullanılmak üzere 10 ve 20 mg'lık formları bulunmaktadır. 2011 yılında FDA tarafından erkeklerde benign prostat büyümesine ikincil olarak gelişen ve mesane çıkım obstrüksiyonunun bir formu olan benign prostatik obstrüksiyonun neden olduğu alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) tedavi etmek için kullanım endikasyonu almıştır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılından beri ED için ve 2012 tarihinden itibaren de BPH'ye sekonder AÜSS için ruhsat almış PDE5 inhibitörüdür.

16. Tadalafil ED tedavisindeki etki mekanizması nedir?

Tadalafil NO/cGMP üzerinden penil kavernozaal düz kas hücrelerinde relaksasyon sağlayarak ereksiyon sağlamaktadır. Tadalafil cGMP yıkımını yapan PDE5'i inhibe ederek etki gösterir. Siklik GMP'nin PDE5'in katalitik etki alanına bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. PDE5'in indol halkasına ve 817 glutamin rezidüsünün yan zincirine hidrojen bağlanmasıyla bu blokaj gerçekleşmiş olur (7, 8). Bu sayede kavernozaal ve vasküler yapılardaki düz kaslarda cGMP miktarı artar. Bu da düz kasların relaksasyonunu sağlar ve korporal sinüzoidlerin dilate olması ve kan akımının artmasıyla ereksiyon meydana gelir.

17. Tadalafilin BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde etki mekanizması nedir?

İşemede adrenerjik liflere ek olarak non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) lifler de önemli rol oynamaktadır. NANK sistem NO salınımı ve sonrasında cGMP artışı ile relaksasyon sağlamaktadır. Alt üriner sistemin tamamında cGMP yıkımından sorumlu olan PDE5'lerin var olduğunun gösterilmesi tadalafilin tedavide kullanılmasının yolunu açmıştır (9). Özellikle fibromusküler stroma hücreleri ve vasküler yapılardaki endotelial ve düz kas hücrelerinde PDE5 varlığı tespit edilmiştir (10). Prostattaki, mesane boynundaki ve uretradaki düz kaslarda PDE5 inhibisyonuyla relaksasyon sağlanmasının yanı sıra PDE5 inhibisyonu pelvik organlarda perfüzyonu artırarak hem ED hem de BPH nedenli AÜSS patofizyolojisinde ortak faktör olan pelvik vasküler yapılarıdaki ateroskleroz nedeniyle meydana gelen iskemiye de ortadan kaldırmaktadır (11). Bunların haricinde tadalafilin AÜSS patogenezinde yer alan enflamasyonu önleyici etkisi de bulunmaktadır. Tadalafil IL-8 sekresyonunu azaltmakta ve hipoksi kaynaklı TGF-beta artışını da engellemektedir (12).

18. Tadalafil BPH'de statik komponent üzerine etkisi var mıdır?

Prostat hücrelerindeki transforming büyüme faktörü-beta ilişkili fibroblast-miyofibroblast transdiferansiyasyonunun tadalafil tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (13). PDE5 inhibitörlerinin prostattan elde edilen düz kas hücre kültürlerinde proliferasyonu inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Tadalafilin anti-proliferatif etkisini cGMP ve protein kinaz yolağının hücre siklusuna etki etmesi ile sağladığı gösterilmiştir (14, 15). Bunun dışında tadalafil, sildenafil ve vardenafilin hücre canlılığını inhibe ettiği de gösterilmiştir (16). Fakat, tadalafilin prostat hacminin azaltıcı bir etkisi gösterilememiştir (17).

19. Tadalafil depolama semptomları üzerinde de etkili olmasının mekanizması nedir?

NO/cGMP mesane ve uretradaki mekanosensitif afferent sinir liflerini modüle etmektedir (18). PDE5 inhibitörleri bu afferent sinir liflerinin aktivitesini NO/cGMP üzerinden inhibe etmektedir. Böylece PDE5 inhibitörleri sayesinde artan cGMP miktarı mesane dolum hissini azaltmakta ve bu yolla sıkışma semptomlarının da daha az görülmesini sağlamaktadır (19).

20. PDE5 inhibitörlerinin mesane kontraksiyonları üzerine etkisi var mıdır?

Mesane kas liflerinde ve vasküler endotelinde PDE5 varlığı gösterilmiştir (20, 21). İnsan detrusöründen alınmış şeritler üzerine karbakol verilerek kontraksiyon oluşturulmuş ve bu kontraksiyonların non-spesifik PDE inhibitörü papaverin ve PDE1 inhibitörü vinpocetin ile ortadan kaldırıldığı tespit edilmiştir (22). Benzer sonuçlar sildenafil ile de elde edilmiş ve meydana gelen relaksasyon NO sentaz inhibitörü L-NAME ve guanil siklaz inhibitörü ODQ ile ortadan kaldırılmıştır (23).

21. PDE5 inhibitörleri mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı detrusör hipertrofisini engeller mi?

Mesane çıkım obstrüksiyonuna sekonder aşırı aktif mesanesi olan farelere günlük sildenafil verilerak düz kas liflerinde ve lamina propriyada kollajen depolanması ile detrusör hipertrofisinin ve buna bağılı olarak da mesane ağırlığının artışının engellendiğı saptanmıştır (24).

22. Tadalafil prostatik doku kontraksiyonu üzerinde diğer PDE5 inhibitörlerinden farklı mıdır?

Prostat dokusundan elde edilmiş şetirlerde endotelin-1 ile sağlanan kontraksiyonlarda PDE5 inhibitörleri uygulanmış ve %50'den fazla relaksasyon sadece tadalafil ile elde edilmiştir (25). Relaksasyonu sağlayan cGMP konsantrasyonu üzerine PDE5 inhibitörleri açısından bir fark var mı diye bakıldığında radyoimmün test ile PDE5 inhibitörü verilmesinden sonra cGMP konsantrasyonlarına bakıldığında tadalafil ile 28 kat artış olurken vardenafilde 12 ve sildenafilde 3 kat artış olduğu tespit edilmiştir (26).

23. Tadalafil günlük kullanımda yeterli etkin doza ulaşabilir mi?

Farmakokinetik çalışmalarında 5 gün 5 mg tadalafil kullanıldığında kararlı duruma eriştiğini göstermiştir (27). Beşinci gün sonundaki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (AUC) ilk gün sonundaki değerin 1,6 katı olup 10. günkü değere benzerdir (27). PDE5 inhibitörlerinin rijit ereksiyon sağlama için inhibe etmeleri gereken PDE5 oranının %90 olduğu bunu sağlayacak tadalafil miktarının da (IC-90) 55 ng/ml olduğu bilinmektedir (28). Tadalafil 5 mg 24 saatlik aralıklarla kullanıldığında bu konsantrasyonlara ulaşabilmektedir.

24. ED tedavisinde günlük mü yoksa gerektiğinde mi tadalafil kullanılmalıdır?

Avrupa Tıp Ajansı 2007 yılında günlük tadalafil 5 mg'ın ED tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Günlük ile gerektiğinde kullanılan tadalafil karşılaştıran bir meta-analizde altı randomize kontrollü çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir (29). 1534 hastadan elde edilen verilere göre Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi-Erektile Fonksiyon (IIEF-EF) skorlarına göre iki kullanım arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,16$). Yan etki yönünden karşılaştırılma yapıldığında iki yöntemin de benzer sonuçlara sahip olduğu saptanmıştır. Fakat bu meta-analiz içeriğindeki çalışmalar kısa dönemli ve prostat kanseri tedavisi sonrası ED tedavisini de içermektedir. Daha güncel bir meta-analiz de en az 24 hafta tedavi alan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında günlük tadalafil kullanımının IIEFF-EF'de +1,24 puanlık farkla gerektiğinde kullanımdan daha etkin olduğu gösterilmiştir (30). EAU kılavuzunda her iki kullanım için bir fark bulunmamaktadır.

25. PDE5 inhibitörlerinin günlük kullanımında taşıflaksi gelişir mi?

PDE5 inhibitörlerinin NO biyoyararlanımına, cGMP yolağına ve düz kasların NO'ya verdiği yanıtı bir etkisi olmadığından taşıflaksi gelişmesi beklenmez (31). Sildenafil taşıflaksi yapıp yapmadığını değerlendirmek amacıyla deneysel bir çalışma yapılmıştır (32). Hücre kültürlerinde sildenafil etkisinin azalması için gerekli olan PDE5 ekspresyonunu artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Tedavinin üçüncü günü ile yedinci günündeki farklı sildenafil dozlarının etkileri karşılaştırılmış ve yedinci günde 25 μ M dozun PDE5 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Sildenafil maksimum plazma konsantrasyonu 75 nM olup 25 μ M'ün oldukça altında olduğundan klinik pratikte taşıflaksi yapması beklenmemektedir.

26. Tadalafil 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile kombine edilebilir mi?

Tadalafili hem finasterid hem de dutasterid ile kombine ederek bu kombinasyonun etkinliğini değerlendiren dört çalışma bulunmaktadır (33-36). Bu çalışmalardan ikisi finasterid ikisi de dutasterid kombinasyonudur. 12 ile 26 hafta arasındaki tedavi sonuçlarına göre IPSS’te anlamlı düşüş ve IIEF’te de anlamlı artış olduğunun gösterilmiş olması kombinasyon tedavisinin hem AÜSS hem de ED için etkin olduğunu göstermektedir.

27. Tadalafil ile PDE5 inhibitörleri arasında ED tedavisinde etkinlik açısından bir fark var mıdır?

PDE5 inhibitörlerinin etkinlik ve yan etkilerini karşılaştıran karşılaştırılmalı meta-analiz sonuçlarına göre tadalafil 10 mg orta derecede etkinlik ve en düşük yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (37). Bu nedenle tolerabilite açısından hastaların daha uyumlu olabileceği etkin bir tedavi seçeneğidir. Bir başka meta-analizde tadalafil ile sildenafili karşılaştıran 16 çalışmadaki 5189 hastaya ait verilerde her iki PDE5 inhibitörü arasında etkinlik ve yan etki açısından bir fark olmadığı fakat hastaların tadalafili daha çok tercih ettikleri saptanmıştır (38).

28. Radikal prostatektomi sonrası kavernoza sinir hasarında tadalafilin kavernoza sinir doku üstündeki etkisi nedir?

Tek veya çift taraflı kavernoza sinir hasarı uygulanmış sıçanlarda 45 günlük tadalafil tedavisi sonrası intrakorporeal basınçta düzelme, düz kas yapılarında kayıp olmaması, düz kas/kollajen oranında artma ve penil apoptotik indekste azalma olduğu gösterilmiştir (39).

29. Tadalafilin penil rehabilitasyondaki rolü nedir?

Penil rehabilitasyonun birinci amacı penis düz kas yapılarının ihtiyacı olan oksijenizasyonu sağlamaktır. Bir PDE5 inhibitörü olan tadalafil de NO/cGMP yolağı aktivasyonu ile vazodilasyon ile oksijenizasyonu artırdığı gibi antifibrotik ve antiapoptotik mekanizmalar ile penil düz kas yapısını korumaktadır (40).

30. Radikal prostatektomi sonrası ED için PDE5 inhibitörleri günlük mü yoksa gerektiğinde mi kullanılmalıdır?

Radikal prostatektomi sonrası görülen ED tedavisinde PDE5 inhibitörü kullanımını günlük ve gerektiğinde olarak karşılaştıran 3175 hasta içeren 14 çalışmayı değerlendiren meta-analiz sonuçlarına göre günlük kullanımda IIEF skorlarına göre belirgin olarak daha yüksek skorlar elde edilmiştir (41). Günlük PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama olarak 4,66 puan daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,0001$).

31. Tadalafil kullanımında hasta yaşının tedavi etkinliğinde ve yan etkilerde bir etkisi var mıdır?

ED ve AÜSS yaşla birlikte artan prevalans oranları gösterdiği gibi yaşlanan erkeklerde eşlik eden diğer hastalıklar ve bunlar için kullandıkları ilaçlar hem ED'ye sebep olabilecek hem de ED tedavisinde kullanılan ilaçlarla istenmeyen yan etkiler gösterebilecektir. Genel olarak yaşlı erkeklerde PDE5 inhibitörlerine yanıt oranı gençlere göre daha düşüktür.

32. Tadalafil monoterapisi BPH nedenli AÜSS tedavisinde etkin midir?

Tadalafilin BPH'e sekonder AÜSS tedavisi için plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizi yapılmıştır (42). On üç çalışmadan 9000'den fazla hastanın verilerinden elde sonuçta toplam IPSS'de ve yaşam kalitesinde istatistiksel olarak ciddi anlamlı fark sağladığı belirlenmiştir.

33. Tadalafil hem BPH'ye sekonder AÜSS hem de ED'si olan hastalarda ne kadar etkindir?

Tadalafil ile plasebonun karşılaştırıldığı 13 randomize kontrollü çalışmadan 3973 hastanın verileri değerlendirildiğinde tadalafilin IPSS'i standardize ortalama fark olarak 2 puan daha fazla düşürdüğü ($p<0,0001$) ve IIEF-EF skorunu da 5,18 puan daha fazla artırdığı ($p<0,00001$) saptanmıştır (43).

34. Tadalafil BPH nedenli AÜSS'de tamsulosinden daha etkin midir?

Tadalafil 5 mg ile tamsulosin 0,2-0,4 mg'ı birebir karşılaştıran 7 çalışmadan 1601 hastaya ait verilerin meta-analizinde iki ajan arasında IPSS işeme ve depolama semptomlarındaki iyileşme, yaşam kalitesindeki düzelme, işeme sonrası geride kalan idrar miktarı ve maksimum idrar akım hızındaki artış açısından fark saptanmazken IIEF-EF skorlarında tadalafil lehine artı 5 puanlık bir avantaj saptanmıştır ($p<0,0001$) (44).

35. Tadalafil ile alfa-bloker kombinasyonu BPH nedenli AÜSS'de önerilebilir mi?

Kombinasyon tedavisi farklı etki mekanizmaları ile BPH nedenli AÜSS tedavisinde mantıklı bir seçenek gibi görülse de tadalafilin alfa-blokerler ile kombinasyonu hastaların semptomlarında ciddi bir iyileşme sağlamadığı gibi yan etkileri de artıracığından önerilmemektedir (45).

36. Tadalafil noktüri tedavisinde etkinlik midir?

Yetmiş yaş ve üzerindeki hastalara 24 hafta boyunca günlük 5 mg tadalafil tedavisi verildiğinde gece ortalama 2,63 olan işeme kalkma sayısının yaklaşık %25 oranında düzelme gösterdiği gösterilmiştir (46).

37. Tadalafil maksimum idrar akım hızında etkinliği nasıldır?

Tadalafilin BPH nedenli AÜSS tedavisinde plaseboyla karşılaştırıldığı 12 haftalık tedavi süresi olan çalışmaların meta-analizinde 9000'in üzerinde hastanın sonuçlarıyla maksimum idrar akım hızında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı olmayacak derecede sadece 0,11 ml/sn'lik bir fark sağladığının saptanmış olması idrar akımında bir etkisi olmadığını göstermektedir (42).

38. PDE5'lerin alfa-blokerler ile kombinasyonu ED'si olan veya olmayan hastalarda etkinlikte fark eder mi?

2020'de yayınlanmış altı çalışmadan toplam 531 hastayı içeren bir meta-analizde BPH'ye sekonder AÜSS'si olup ED'si olan ve olmayan hastalarda PDE5 etkinliği değerlendirilmiş ve her iki grupta da etkin oldukları görülmüştür (47).

39. PDE5 inhibitörü kullanımı radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal rekürrens açısından risk yaratır mı?

Bu konuda yapılmış üç çalışma bulunmaktadır. Bunların ilkinde radikal prostatektomi sonrası PDE5 inhibitörü kullanan 4572 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelendiğinde biyokimyasal rekürrens olmayan hasta oranı %84,7 iken kullanmayanlarda bu oran %89,2 bulunmuştur ($p=0,0006$) (48). Bir diğer çalışmada 2579 hastanın değerlendirilmesinde PDE5 inhibitörü kullananlarda biyokimyasal rekürrens olmayan hasta oranı %88,7 iken kullanmayanlarda bu oran %91,2 olup herhangi bir istatistiksel fark görülmemiştir (49). Son çalışmada ise PDE5 inhibitörü kullanımının radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens için tahmini risk oranı 0,78 olduğu saptanmıştır (50). Sonuç olarak tadalafil veya diğer PDE5 inhibitörlerinin prostat kanseri tedavisi için herhangi bir olumsuz risk oluşturmadığı söylenebilir.

40. Tadalafil oftalmolojik açıdan herhangi bir risk taşır mı?

Sildenafilin retinanın çomak ve koni segmentlerinde fototransdüksiyondan sorumlu bir enzim olan PDE6'ya afinitesi PDE5'e göre 10 kat daha düşükken tadalafilde bu oran ise 700 kat daha düşüktür. Bu oran çok daha yüksek olduğu tadalafil kullanan hastalarda geçici görme bozukluğu, bulanık görme ve ışığa karşı artmış duyarlılık görülme ihtimali sildenafille göre oldukça azdır (5).

41. PDE5 inhibitörlerinin semen parametreleri üzerine etkisi var mıdır?

PDE5 inhibitörlerinin semen parametreleri üzerine etkisini değerlendire 11 çalışmadan 1317 hastaya ait verilerin meta-analizinde PDE5 inhibitörü kullanımından 1-2 saat sonraki akut dönemde hem fertil hem de infertil erkeklerde semen volümünde

ve konsantrasyonunda bir fark yaratmadığı saptanmıştır (51). On iki hafta sonraki uzun dönemde ise semen volümünün ve sperm konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Motiliteye bakıldığında kronik dönemde daha fazla olmak üzere artış olduğu tespit edilmiştir. Üstelik bu artış infertil erkeklerde daha fazla olmuştur. Morfolojinin de infertil erkeklerde düzelme gösterdiği görülmüştür.

Kaynaklar:

1. Zucchi A, Costantini E, Scropo FI, Silvani M, Kopa Z, Illiano E, et al. The first-generation phosphodiesterase 5 inhibitors and their pharmacokinetic issue. *Andrology*. 2019;7(6):804-17.
2. Elbardisy B, Galal S, Abdelmonsif DA, Boraie N. Intranasal Tadalafil nanoemulsions: formulation, characterization and pharmacodynamic evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2019;24(9):1083-94.
3. Olesovsky C, Kapoor A. Evidence for the efficacy and safety of tadalafil and finasteride in combination for the treatment of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men with benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2016;8(4):257-71.
4. Meuleman EJ. Review of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(11):2049-56.
5. Auso E, Gomez-Vicente V, Esquivia G. Visual Side Effects Linked to Sildenafil Consumption: An Update. *Biomedicines*. 2021;9(3).
6. A. S, C. B, J. C, G. C, T.H. J, A. K, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2022.
7. Sung BJ, Hwang KY, Jeon YH, Lee JI, Heo YS, Kim JH, et al. Structure of the catalytic domain of human phosphodiesterase 5 with bound drug molecules. *Nature*. 2003;425(6953):98-102.
8. Zoraghi R, Francis SH, Corbin JD. Critical amino acids in phosphodiesterase-5 catalytic site that provide for high-affinity interaction with cyclic guanosine monophosphate and inhibitors. *Biochemistry*. 2007;46(47):13554-63.
9. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol*. 2006;49(4):740-5.
10. Zhang WH, Zhang XH. Clinical and preclinical treatment of urologic diseases with phosphodiesterase isoenzymes 5 inhibitors: an update. *Asian J Androl*. 2016;18(5):723-31.
11. Albisinni S, Biaoou I, Marcellis Q, Aoun F, De Nunzio C, Roumeguere T. New medical treatments for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia and future perspectives. *BMC Urol*. 2016;16(1):58.
12. Roumeguere T, Zouaoui Boudjeltia K, Babar S, Nuyens V, Rousseau A, Van Antwerpen P, et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on the inflammatory response of endothelial cells stimulated by myeloperoxidase-modified low-density lipoprotein or tumor necrosis factor alpha. *Eur Urol*. 2010;57(3):522-8.
13. Zarifpour M, Nomiya M, Sawada N, Andersson KE. Protective effect of tadalafil on the functional and structural changes of the rat ventral prostate caused by chronic pelvic ischemia. *Prostate*. 2015;75(3):233-41.

14. Zhang W, Zang N, Jiang Y, Chen P, Wang X, Zhang X. Upregulation of Phosphodiesterase type 5 in the Hyperplastic Prostate. *Sci Rep.* 2015;5:17888.
15. Zenzmaier C, Sampson N, Pernkopf D, Plas E, Untergasser G, Berger P. Attenuated proliferation and trans-differentiation of prostatic stromal cells indicate suitability of phosphodiesterase type 5 inhibitors for prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology.* 2010;151(8):3975-84.
16. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006;98(6):1259-63.
17. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.* 2016;70(1):124-33.
18. Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. *BJU Int.* 2012;110(6 Pt B):E259-66.
19. Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013;63(3):506-16.
20. Uckert S, Sigl K, Waldkirch ES, Sandner P, Ulbrich E, Oelke M, et al. [Significance of phosphodiesterase isoenzymes in the control of human detrusor smooth muscle function. An immunohistochemical and functional study]. *Urologe A.* 2009;48(7):764-9.
21. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology.* 2007;148(3):1019-29.
22. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Forssmann WG, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. II. Effect of various PDE inhibitors on smooth muscle tone and cyclic nucleotide levels in vitro. *Urol Res.* 1996;24(3):129-34.
23. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Denys P, Lebret T, Alexandre L, et al. Relaxation of phasic contractile activity of human detrusor strips by cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 inhibition. *Eur Urol.* 2007;51(3):772-80; discussion 80-1.
24. Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, Phull HS, Comiter CV. The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU Int.* 2009;104(2):252-6.
25. Kedia GT, Uckert S, Kedia M, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue. *Urology.* 2009;73(6):1397-401.
26. Uckert S, Sormes M, Kedia G, Scheller F, Knapp WH, Jonas U, et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology.* 2008;71(3):526-30.
27. Fargue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):280-8.
28. Wrishko R, Sorsaburu S, Wong D, Strawbridge A, McGill J. Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil. *J Sex Med.* 2009;6(7):2039-48.
29. Peng Z, Yang L, Dong Q, Wei Q, Liu L, Yang B. Efficacy and Safety of Tadalafil Once-a-Day versus Tadalafil On-Demand in Patients with Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Urol Int.* 2017;99(3):343-52.
30. Zhou Z, Chen H, Wu J, Wang J, Zhang X, Ma J, et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sex Med.* 2019;7(3):282-91.

31. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol.* 2005;47(1):87-91.
32. Lin G, Xin ZC, Lue TF, Lin CS. Up and down-regulation of phosphodiesterase-5 as related to tachyphylaxis and priapism. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 2):S15-8; discussion S9.
33. Casabe A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(3):727-33.
34. Glina S, Roehrborn CG, Esen A, Plekhanov A, Sorsaburu S, Henneges C, et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. *J Sex Med.* 2015;12(1):129-38.
35. Watanabe D, Yamashita A, Miura K, Mizushima A. Effects on sexual function in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia upon switching from combination therapy with alpha1 blocker and dutasteride to combination therapy with tadalafil and dutasteride. *Aging Male.* 2020;23(5):501-6.
36. Gotoh D, Torimoto K, Morizawa Y, Hori S, Nakai Y, Miyake M, et al. Efficacy and safety of dutasteride with tadalafil add-on therapy in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Res Notes.* 2022;15(1):288.
37. Chen L, Staubli SE, Schneider MP, Kessels AG, Ivic S, Bachmann LM, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(4):674-80.
38. Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(10):1731-40.
39. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int.* 2008;101(2):203-10.
40. Fode M, Ohl DA, Ralph D, Sonksen J. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: what the evidence really says. *BJU Int.* 2013;112(7):998-1008.
41. Qiu S, Tang Z, Deng L, Liu L, Han P, Yang L, et al. Comparisons of regular and on-demand regimen of PED5-Is in the treatment of ED after nerve-sparing radical prostatectomy for Prostate Cancer. *Sci Rep.* 2016;6:32853.
42. Cui J, Cao D, Bai Y, Wang J, Yin S, Wei W, et al. Efficacy and Safety of 12-week Monotherapy With Once Daily 5 mg Tadalafil for Lower Urinary Tract Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence-based Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:744012.
43. Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018;10(1):84-92.
44. Guo B, Chen X, Wang M, Hou H, Zhang Z, Liu M. Comparative Effectiveness of Tadalafil versus Tamsulosin in Treating Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923179.
45. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J Urol.* 2021;206(4):806-17.
46. Kuno T, Tamura K, Fukuhara H, Fukata S, Ashida S, Karashima T, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improved Each IPSS Subscore, QOL, and Nocturia in Elderly BPH Patients over 70 Years Old in a Real-World Clinical Setting. *Urol Int.* 2022;106(10):1005-11.

47. Ma C, Zhang J, Cai Z, Xiong J, Li H. Defining the Efficacy and Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors with Tamsulosin for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia with or without Erectile Dysfunction: A Network Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1419520.
48. Michl U, Molfenter F, Graefen M, Tennstedt P, Ahyai S, Beyer B, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2015;193(2):479-83.
49. Gallina A, Bianchi M, Gandaglia G, Cucchiara V, Suardi N, Montorsi F, et al. A Detailed Analysis of the Association Between Postoperative Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and the Risk of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2015;68(5):750-3.
50. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Schlomm T, Garmo H, Stattin P. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use and Disease Recurrence After Prostate Cancer Treatment. *Eur Urol.* 2016;70(5):824-8.
51. Tan P, Liu L, Wei S, Tang Z, Yang L, Wei Q. The Effect of Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors on Sperm Parameters: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urology.* 2017;105:54-61.

Hardcis

Tadalafil

5mg/20mg

Hardcis 5mg,

- Erektile disfonksiyon,
- Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve
- Erektile disfonksiyonun eşlik ettiği benign prostat hiperplazisi tedavisinde endikedir.¹



Zirvede kalın...



Hardcis KÜB için
QR kodu okutunuz.