

# Γνωρίζοντας τα κρουστικά κύματα



**Δημήτρης Καλυβιανάκης**



**Ιωάννης Μυκονιάτης**



**Φώτης Δημητριάδης MD, PhD, FEBU**

**ANDROLOGY  
UPDATE  
2018**

Κλινικές  
δεξιότητες  
στην  
Ανδρολογία



9-11 Φεβρουαρίου 2018  
Lazart Hotel, Θεσσαλονίκη



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 9-11 Φεβρουαρίου 2018 | Lazart Hotel | Θεσσαλονίκη | [www.andrologyupdate.com](#)

# Δήλωση συμφερόντων

ΚΑΜΙΑ

Δημήτρης Καλυβιανάκης  
Ιωάννης Μυκονιάτης  
Φώτης Δημητριάδης



# ΦΥΣΙΚΗ ΚΡΟΥΣΤΙΚΩΝ ΚΥΜΑΤΩΝ

## ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ

### ΤΡΟΠΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ



1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;





1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;



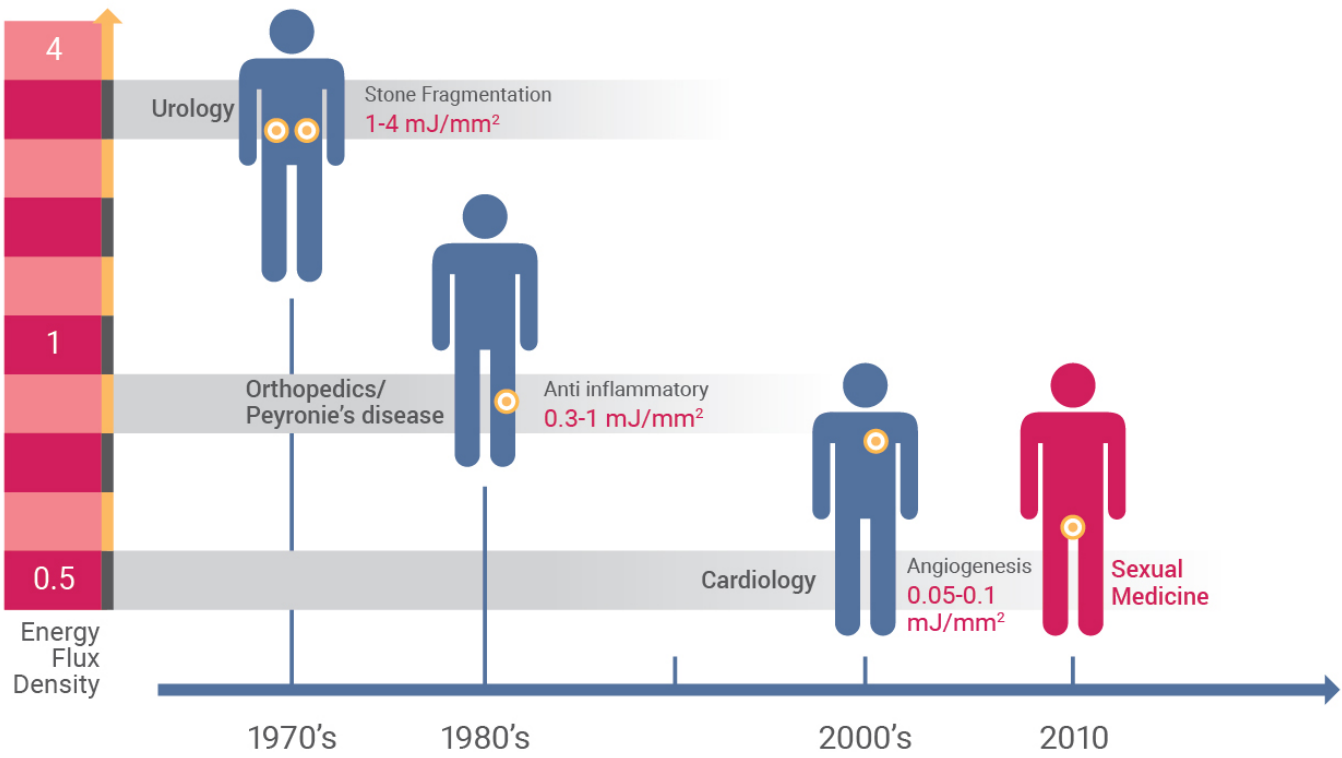


Δημιουργία...



Καταστροφή...

# Shockwave therapies history





Ultrasound propagation in water



Shock wave propagation in water

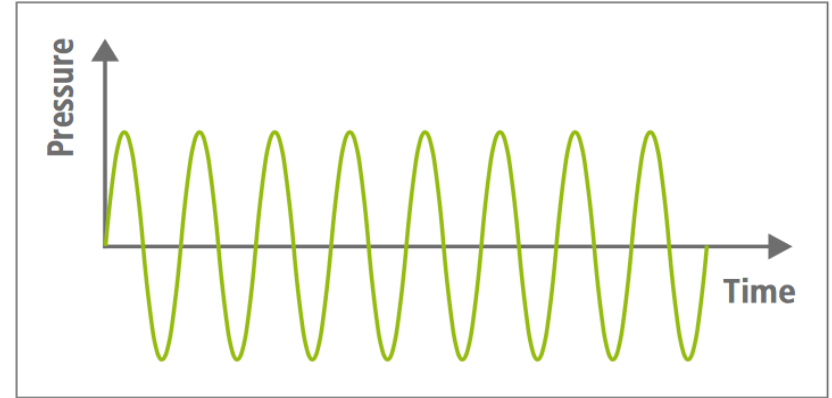
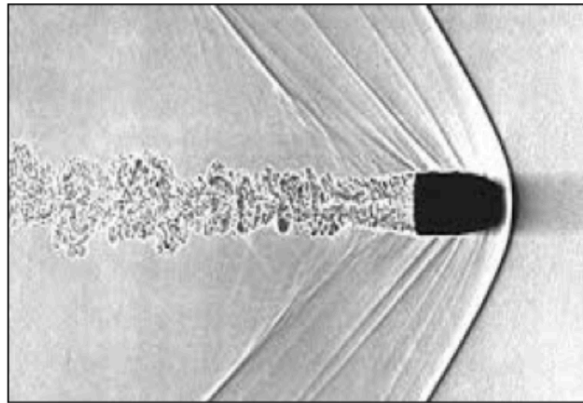


Fig. 1: Typical ultrasound signal

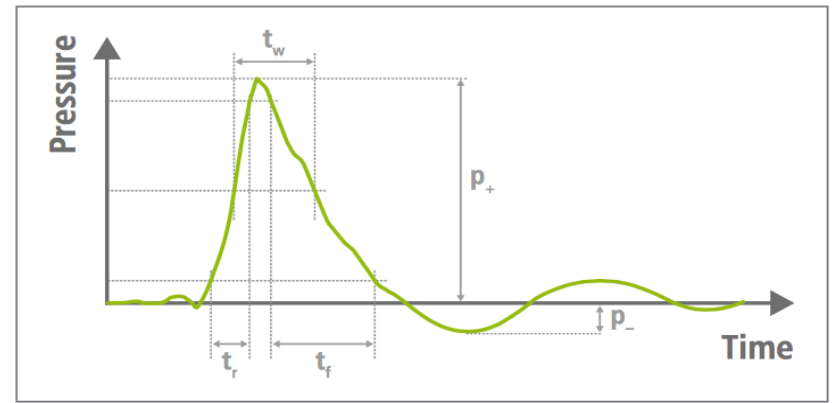


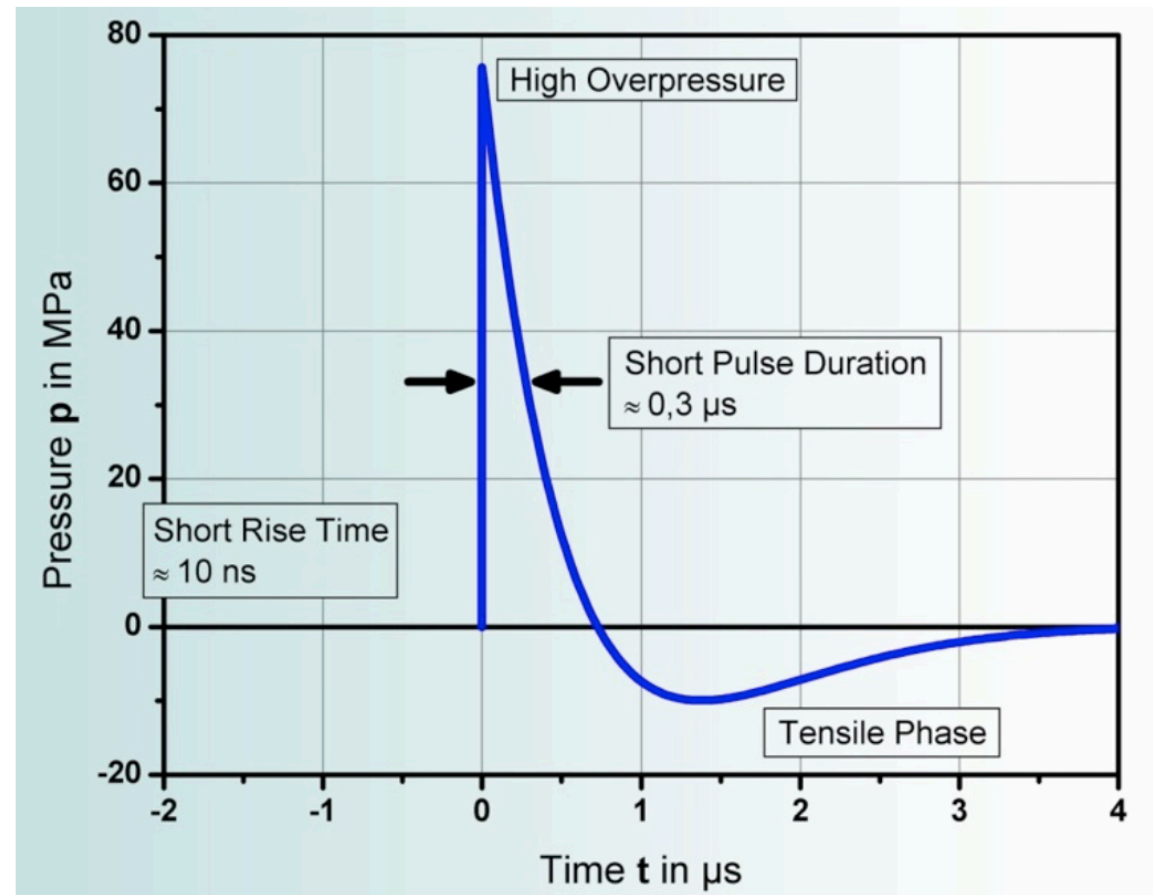
Fig. 2: Typical shock wave profile

Όχι, δεν είναι κύματα υπερήχων...

# Κρουστικό Κύμα

- Γρήγορη αύξηση πίεσης
- Μικρή διάρκεια εκπομπής
- Προσαρμογή εύρους συχνοτήτων
- Παύση αρνητικής πίεσης

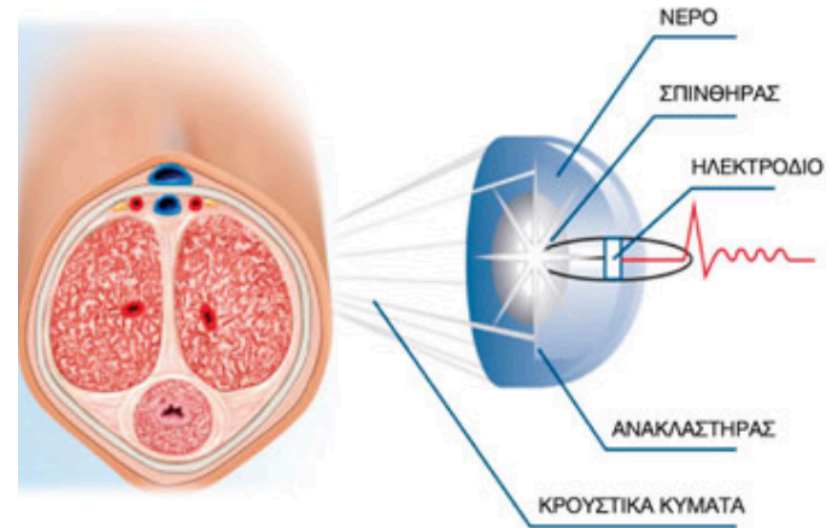
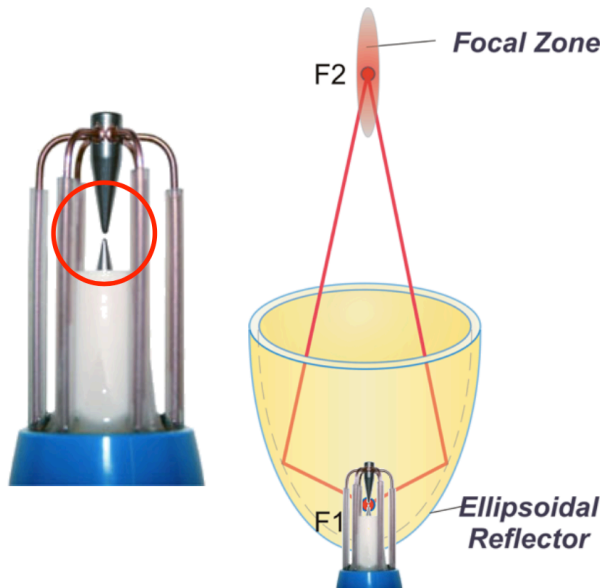
- Λιθοτριψία: 50-100 MPa
- Li-ESWT: 5-10 MPa



- Wess, O.: Physikalische Grundlagen der extrakorporalen Stoss- wellentherapie, Journal für Mineralsto wechsel. 4: 7, 2004.

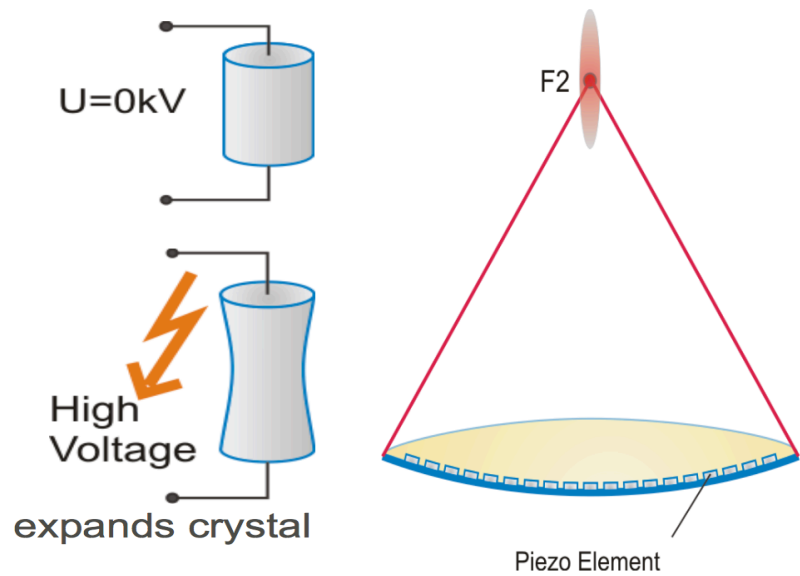


## ➤ Ηλεκτροδραυτικά κρουστικά κύματα



- ✗ Διάβρωση ηλεκτροδίου: ανάγκη για συχνή αντικατάσταση
- ✗ Μεταβλητή αποδιδόμενη ενέργεια και σημείο εστίασης αυτής

## ➤ Πιεζοηλεκτρικά κρουστικά κύματα



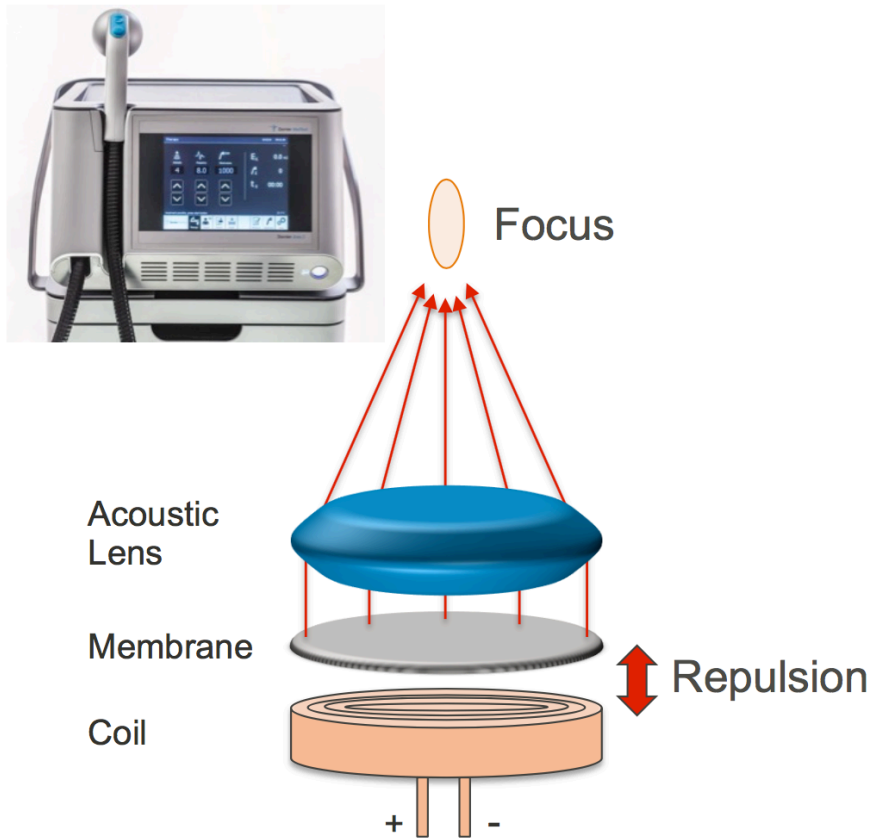
✓ Μεγάλη διάρκεια ζωής κεφαλής

✗ Χαμηλή ενέργεια ανά κρύσταλλο ➔ Μεγάλη κεφαλή θεραπείας με μικρή περιοχή εστίασης

- Wess, O.: Physics and technology of shock wave and pressure wave, ISMST. 2007



## ➤ Ηλεκτρομαγνητικά κρουστικά κύματα



✓ Μεγάλη διάρκεια ζωής κεφαλής

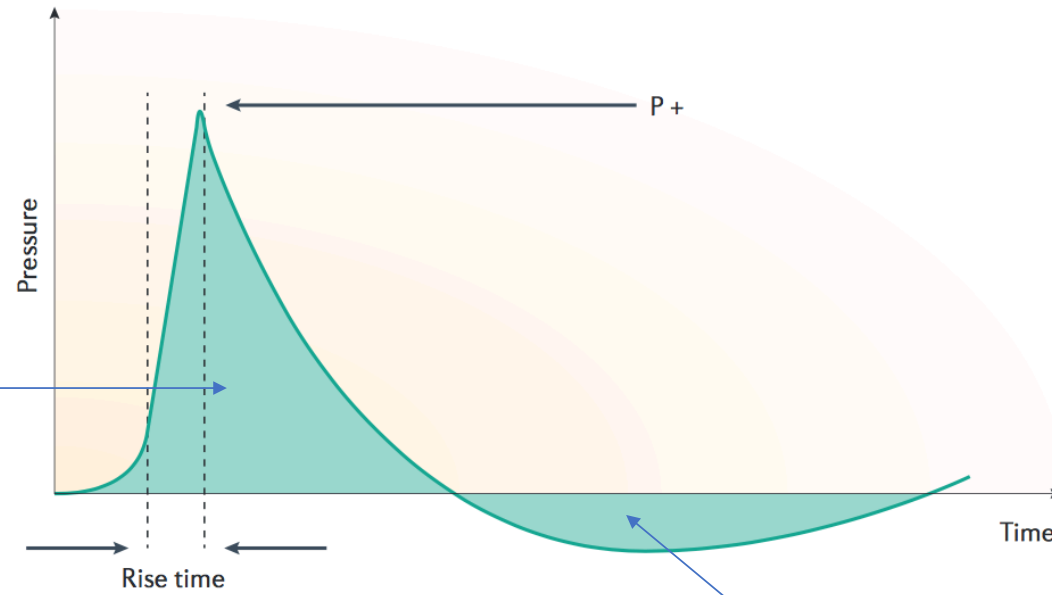
✓ Προσαρμογή εστίασης

- Wess, O.: Physics and technology of shock wave and pressure wave, ISMST. 2007

1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;



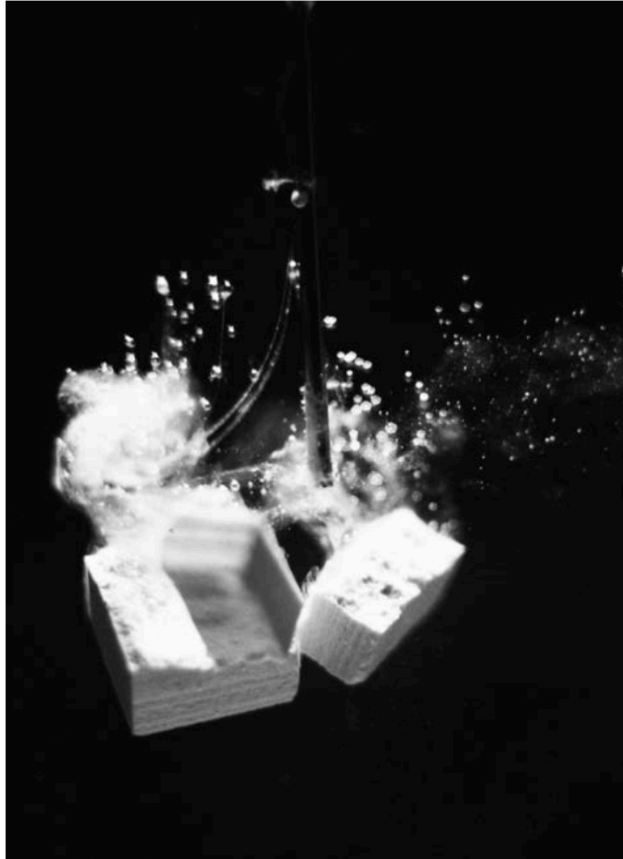
**A**



- ✓ (+) Πίεση
- ✓ Απευθείας Πίεση Ιστού
- ✓ Μάκροεπίδραση

**B**

- ✓ (-) Πίεση
- ✓ Σηλαιοποίηση
- ✓ Μίκροεπίδραση



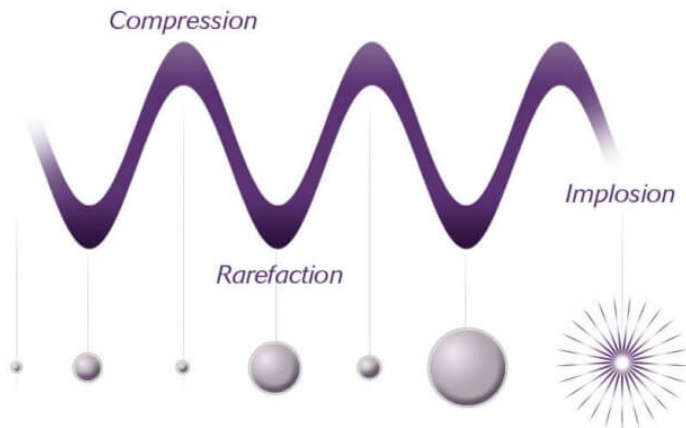
✓ Η ενέργεια των κρουστικών κυμάτων απελευθερώνεται όταν αυτά διέρχονται από επιφάνειες διαφορετικής ακουστικής διαπερατότητας (**Z**).

✓  $Z = P \times C$   
ρ= πυκνότητα C=ταχύτητα ήχου

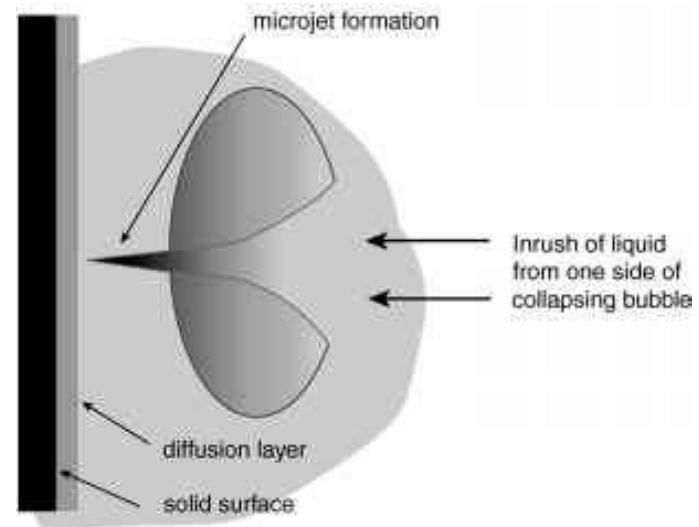
- Church, C.: A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter, J.Acoust.Soc.Am. 1989; 86: 215.

## ✓ Σηλαιποίηση (Cavitation)

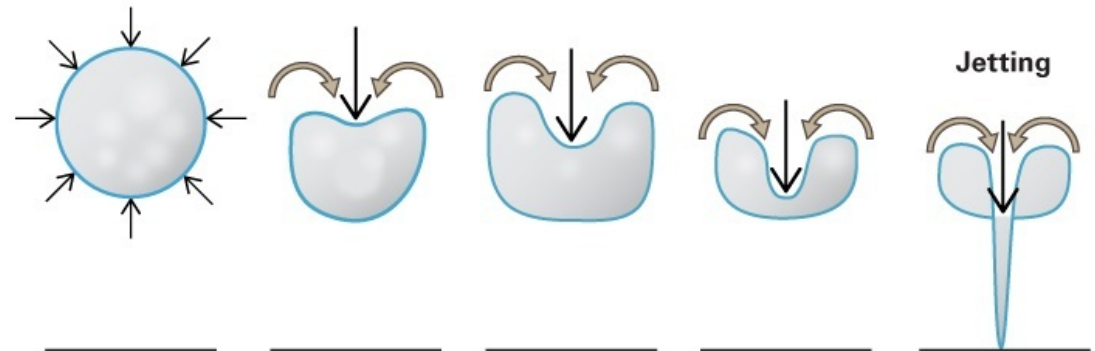
### Acoustic Pressure Amplitude



### Bubble size and behaviour



### Unstable bubble Initial collapse



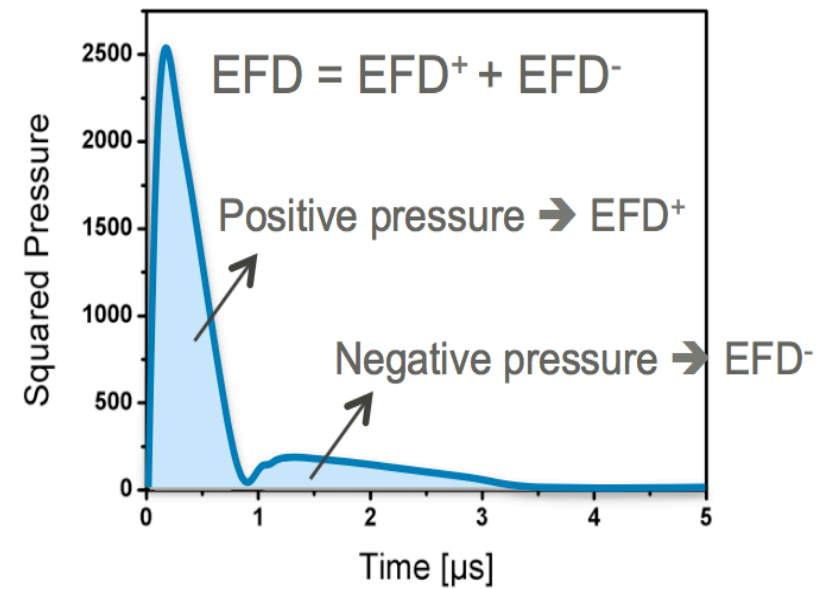
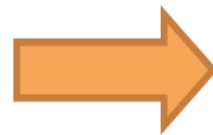
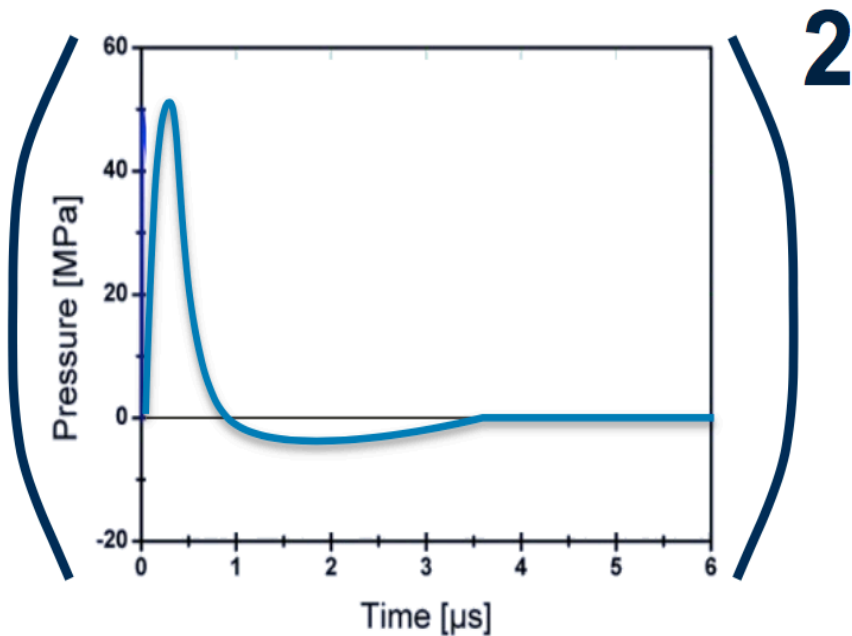
Liquid/solid interface

- Church, C.: A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter, J.Acoust.Soc.Am. 1989; 86: 215.

1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;



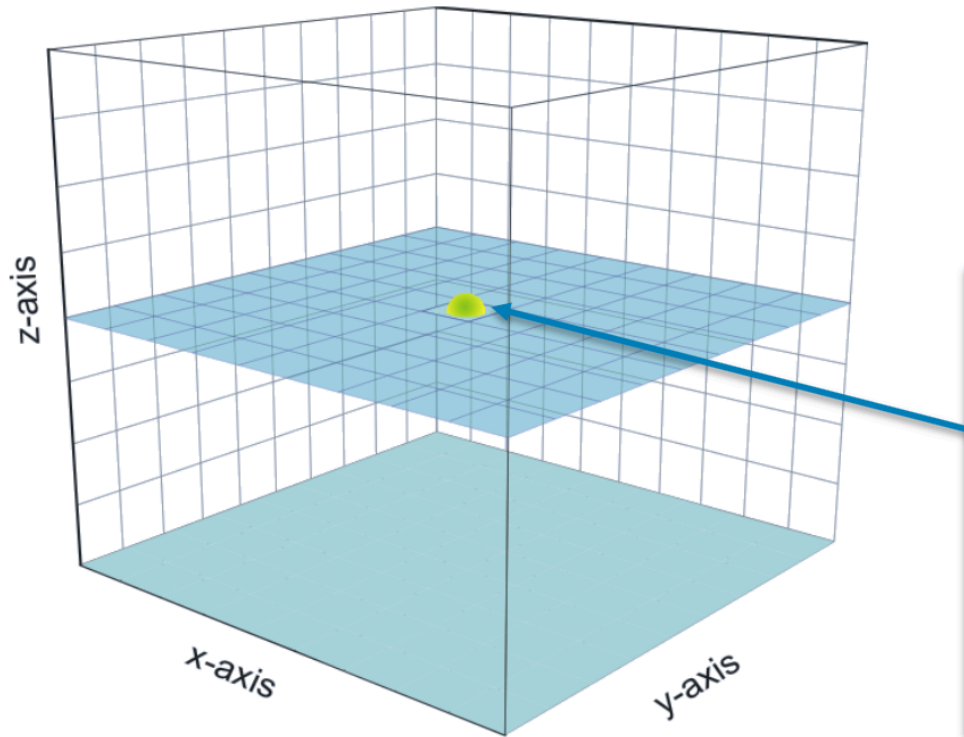
■ Ενεργειακή Πυκνότητα (Energy Flux Density)



$$EFD = \frac{1}{Z} \int_i p^2(t) dt \quad Z = \rho \cdot c$$

$c$  Speed of sound  
 $\rho$  Density of the medium

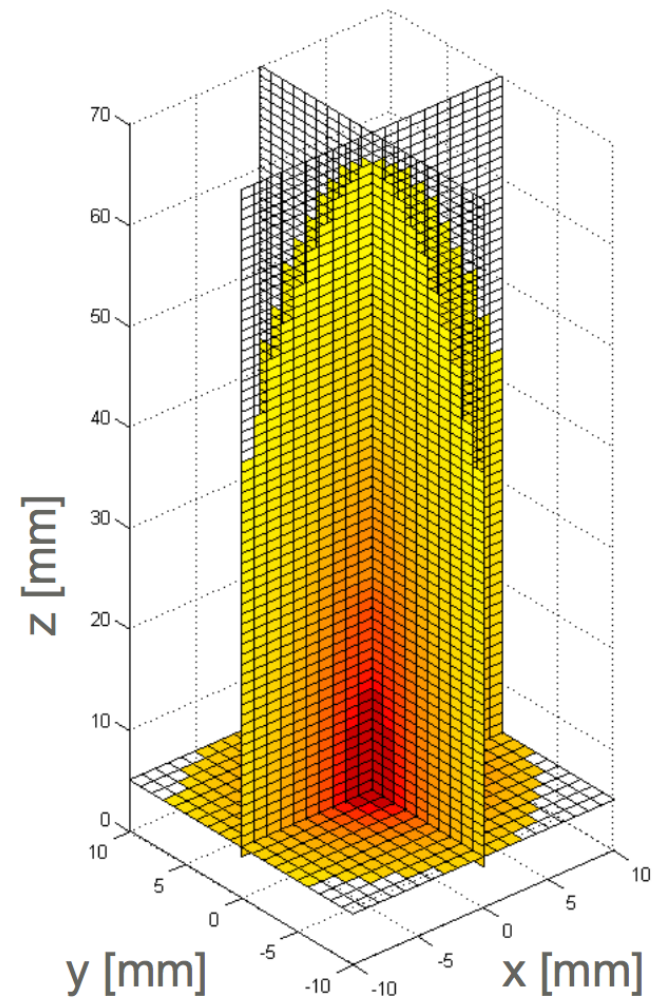
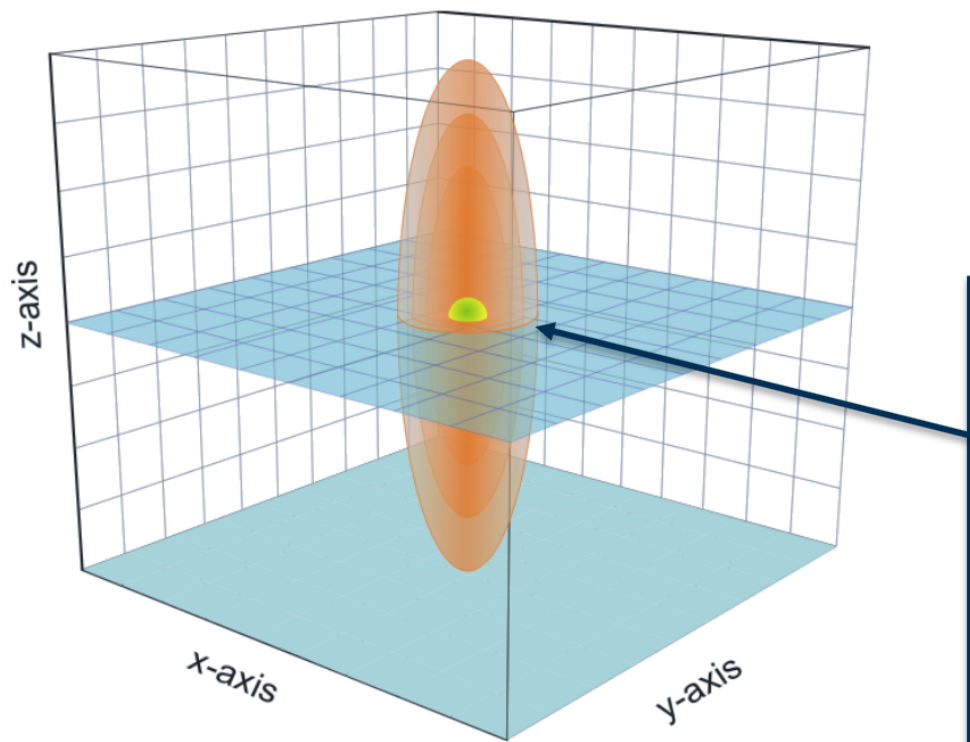
- [Rassweiler JJ<sup>1</sup>, Knoll T, Köhrmann KU Shock wave technology and application: an update. Eur Urol. 2011 May;59\(5\):784-96](#)



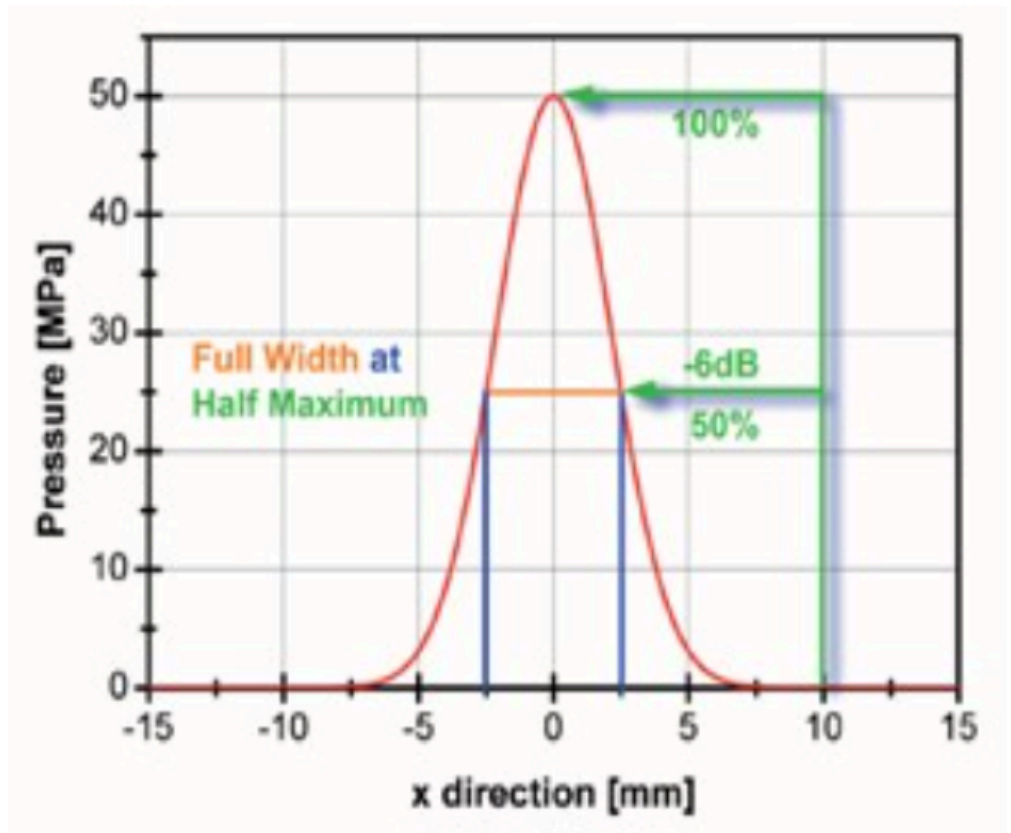
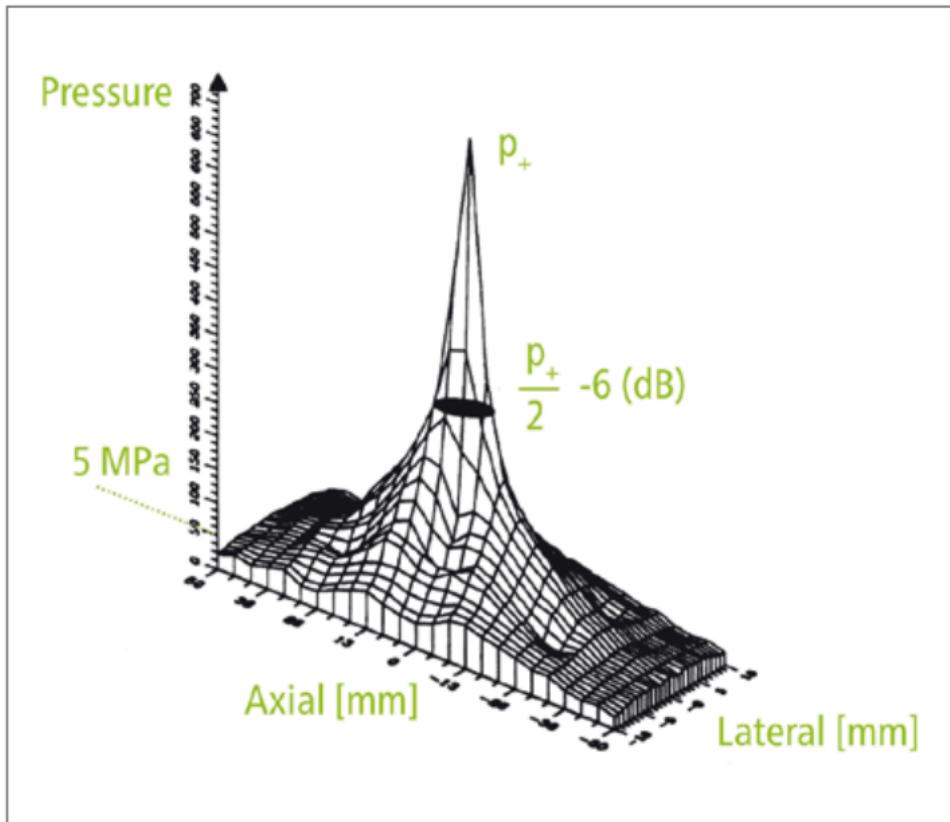
- ✓ Τόσο η πίεση( $P$ )όσο και η ενεργειακή πυκνότητα (EFD) αναφέρονται στο σημείο εστίασης των κρουστικών κυμάτων.

Αρκούν όμως αυτές οι παράμετροι για την μέτρηση της αποδιδόμενης ενέργειας;;;

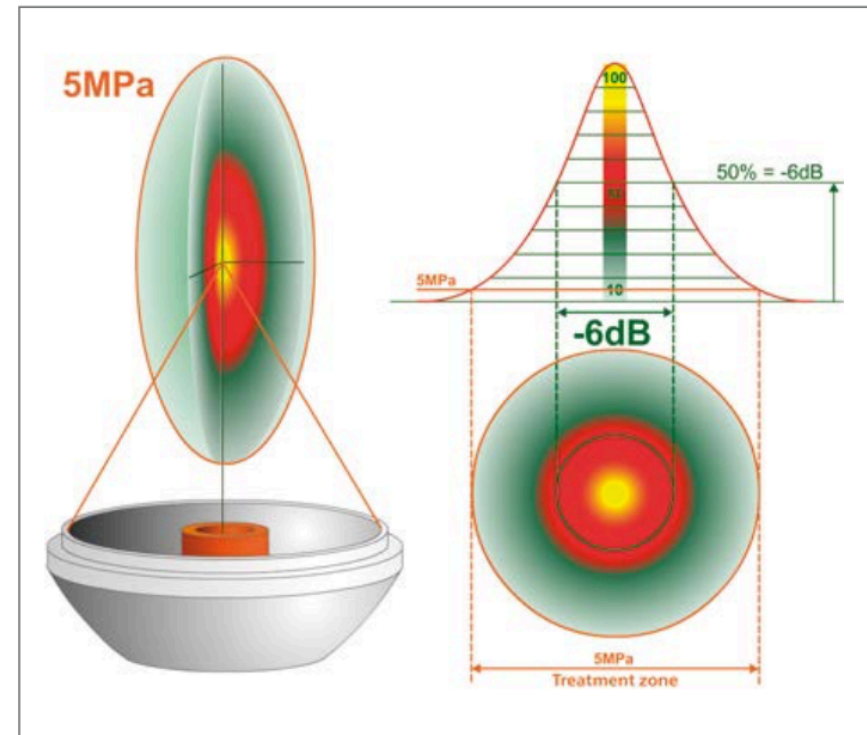
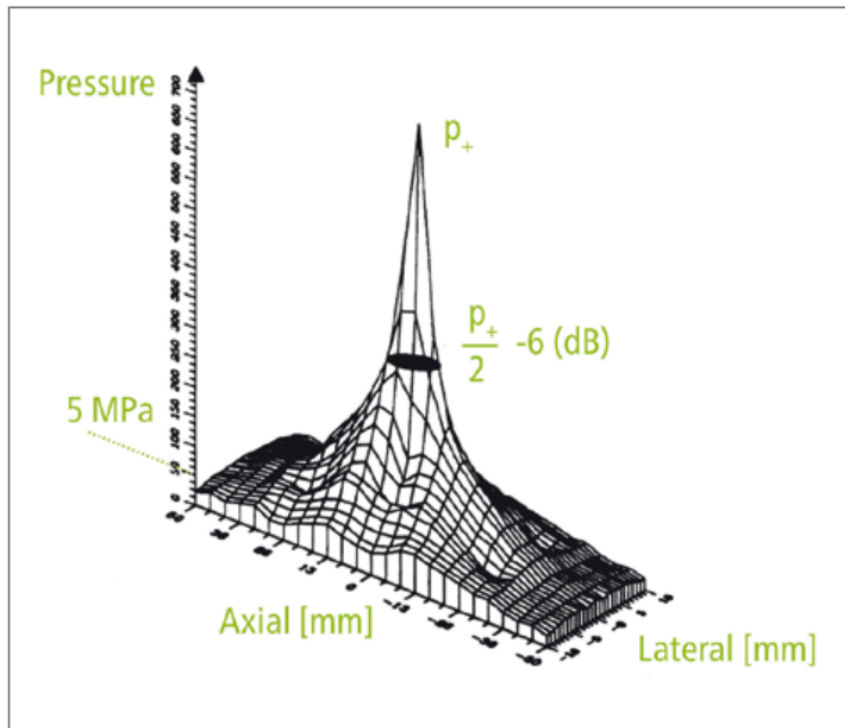




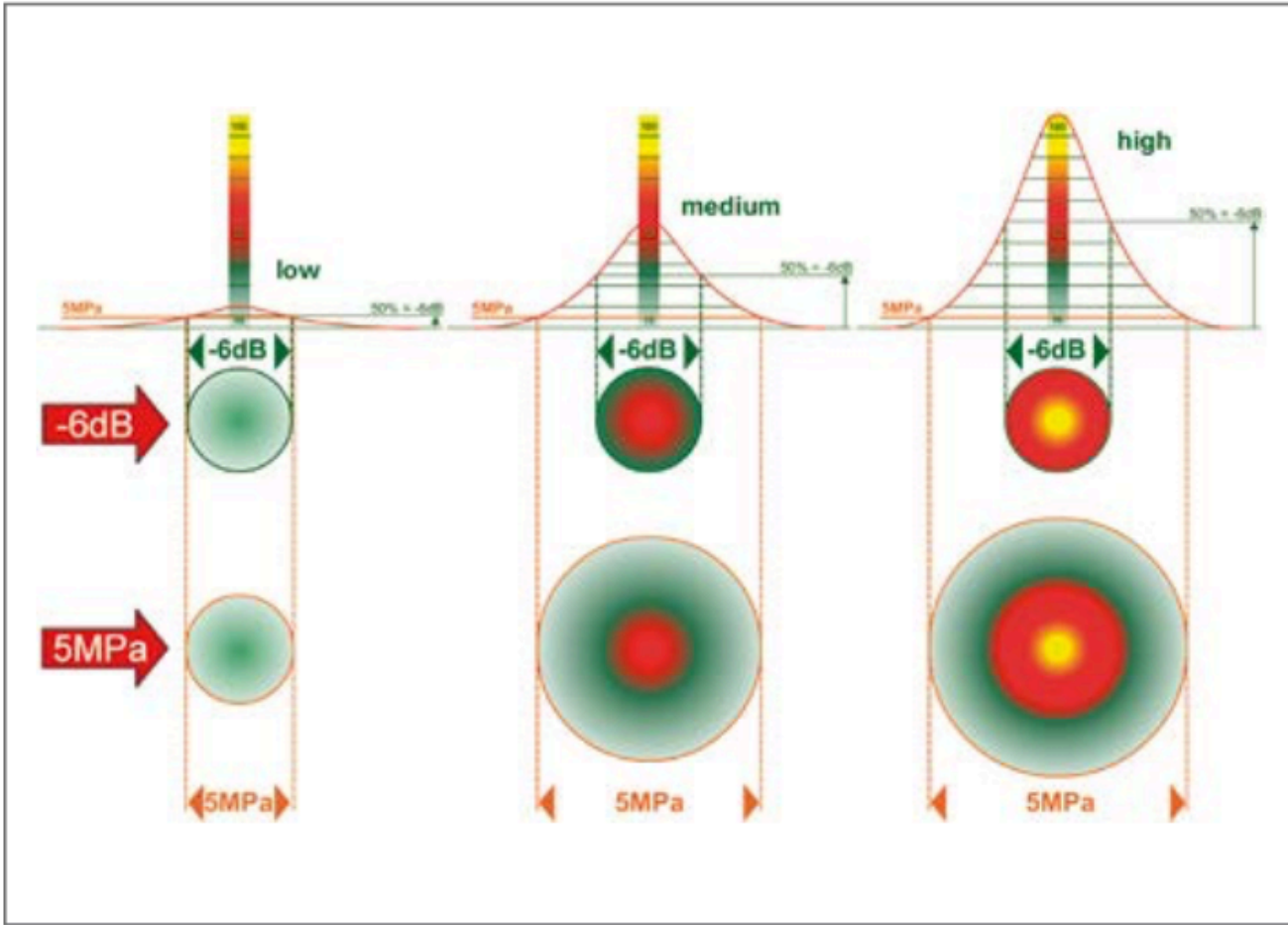
- Εστιακή Ζώνη (Focal area)



■ Θεραπευτική Ζώνη (5MPa treatment zone)

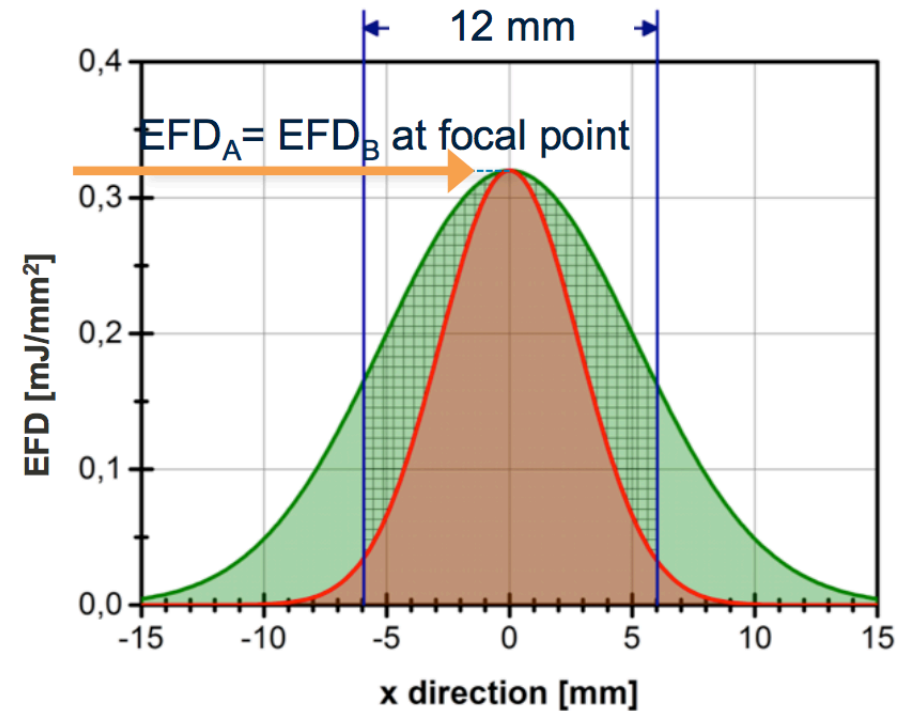


- [Rassweiler JJ<sup>1</sup>, Knoll T, Köhrmann KU](#) Shock wave technology and application: an update. [Eur Urol.](#) 2011 May;59(5):784-96



■ Αποδοτική Ενέργεια (Effective Energy,  $E_{12mm}$ )

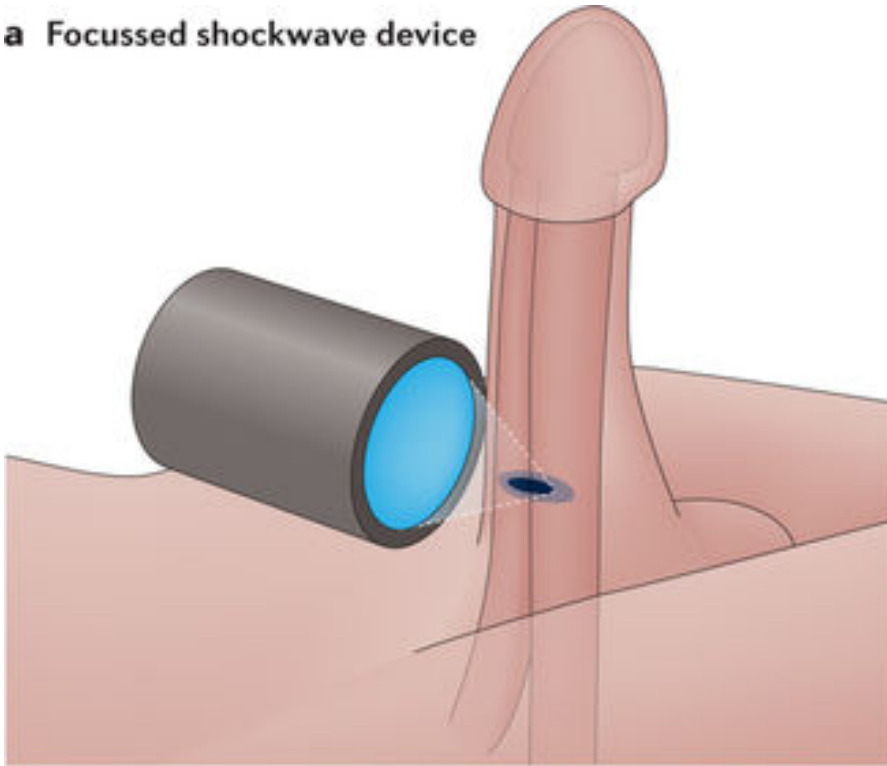
✓ Ορίζεται ως η ενέργεια του παλμού σε mJ που διέρχεται από μια κυκλική ζώνη 12mm γύρω από την εστιακή ζώνη.



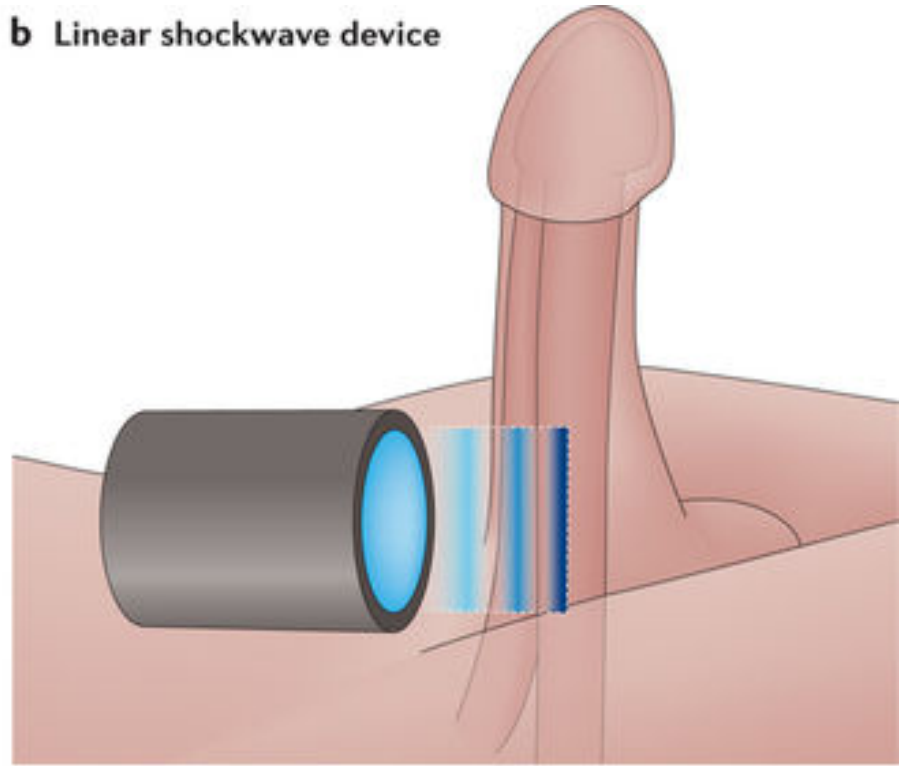
Device B has a wider focus than A

$$E_{12mm}(B) > E_{12mm}(A)$$

**a Focussed shockwave device**



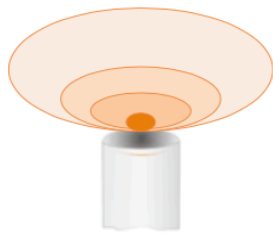
**b Linear shockwave device**



- Mikkel Fode et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: Is the evidence strong enough? Nature Reviews Urology (2017)

- Υψηλή ενεργειακή πυκνότητα
- Χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα

## Unfocused



- Κατάλληλα για επιφανειακή  
θεραπεία ιστών
- ✓ Ευρεία εστιακή ζώνη
  - ✗ Ελαττωμένη διείσδυση ενέργειας

## Soft Focus



- Κατάλληλα για επιφανειακή και εν  
τω βάθει θεραπεία ιστών
- ✓ Ευρεία εστιακή ζώνη
  - ✓ Καλή διείσδυση ενέργειας

## Focused



- Κατάλληλα για εν τω βάθει  
θεραπεία ιστών
- ✗ Περιορισμένη εστιακή ζώνη
  - ✓ Καλή διείσδυση ενέργειας

1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;





## ■ Επιλογή μηχανήματος

	Storz	Dornier	MTS	Medispec	Direx	Richard Wolf
Machine	• Duolith SD1	• Aries	• Urogold100	• ED1000	• Renova	• PiezoWave2
Technology	• Electro-magnetic	• Electro-magnetic	• Electro-hydraulic	• Electro-hydraulic	• Electro-magnetic	• Piezoelectric
Focal zone	• Narrow focus	• Wide focus	• Wide focus (OP155)	• Wide focus	• Wide focus	• Narrow linear focus 46 x20 x 4mm (FBL10x5G2) • Small or big focus volume(F7G3,F10G4,FB10G6,F10G10)
Energy penetration depth	• 0 – 125 mm	• 0 – 70 mm	• 0 – 80 mm	• 0 – 80 mm	• 0 – 40 mm	• 0 – 172 mm (estimated)
Maximum energy flux density	• 1.25 mJ/mm <sup>2</sup>	• 0.31 mJ/mm <sup>2</sup>	• 0.19 mJ/mm <sup>2</sup> (OP155)	• ?	• ?	• 0.82 mJ/mm <sup>2</sup> (F10G4)
Frequency	• 1 – 8 Hz	• 0.5 – 20 Hz	• ?	• ?	• ?	• 1-8 Hz
Applicator lifespan	• Warranty: 1 M	• Warranty: 2 M	• ? 100 - 200 K (estimated)	• Stops at 180 K	• ? 1M (estimated)	• Warranty: 5 M
Adjustable buttons on applicator	• Yes	• Yes	• No	• No	• No	• Yes
Applicator weight	• 770g	• 500g	• 850g	• 1.1 kg	• N.A. (on holder)	• 0.55 -1.58kg

Focal Zone:

- < 1cm is indicated as narrow focus
- > 1cm is indicated as wide focus

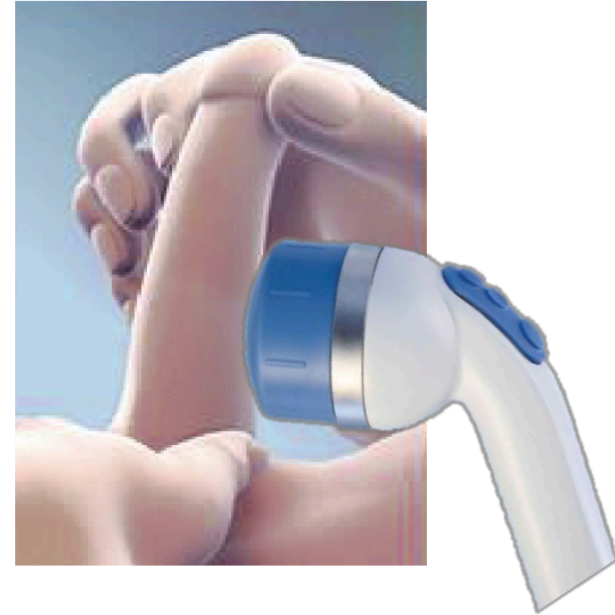
Machines	ED100	Duolith SD1	Aries	Renova	Piezowave2 LSTC -ED	Urogold100
Company	Medispec	Storz Medical AG	Dornier MedTech GmbH	Direx System GmbH	Richard Wolf GmbH	MTS
						
Sham-RCTs	(4) Vardi et al. 2012 (+) Yee et al. 2014 (+) Vardi et al. 2016 (+) Kalyvianakis et al 2017 (+)	(1) Olsen et al. 2012 (+)	Kalyvianakis et al 2018 <b>Ongoing</b>	<b>No</b>	(2) Moti et al. 2016 (+) Fojecki et al 2017 (-)	<b>No</b>
RCTS	<b>No</b>	(1) Palmieri et al 2012 (+)	(3) Kalyvianakis et al 2018 (+) Kalyvianakis et al 2018 (+)	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>No</b>

Evidence-based medicine?????

1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;



## ΒΗΜΑ 1<sup>ο</sup> : Επαρκής ποσότητα gel-coupling

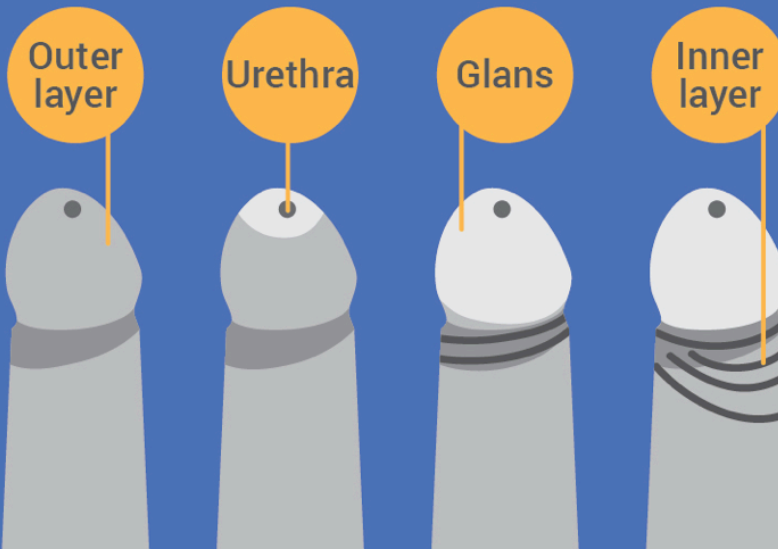


- [Rassweiler JJ<sup>1</sup>, Knoll T, Köhrmann KU](#) Shock wave technology and application: an update. [Eur Urol](#). 2011 May;59(5):784-96

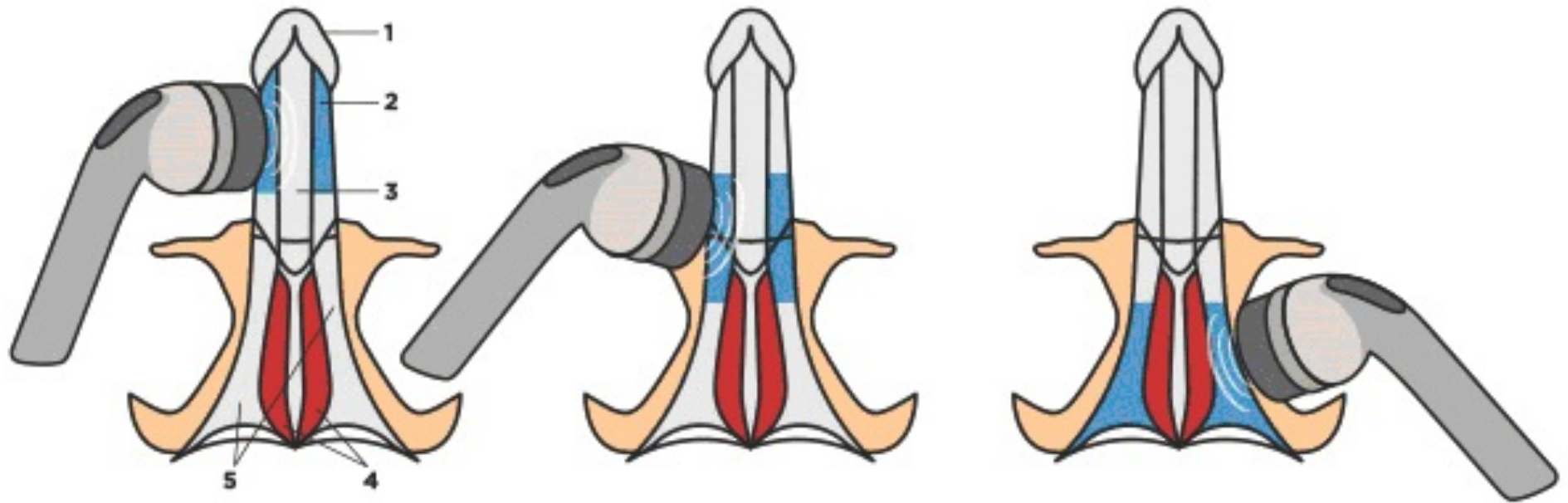
## ΒΗΜΑ 2<sup>ο</sup> : Σωστή λαβή πέους

### Foreskin

If you have it, this is how it works



### ΒΗΜΑ 3<sup>ο</sup> : Σωστή επιλογή σημείων εφαρμογής



## ΒΗΜΑ 3<sup>ο</sup> : Σωστή επιλογή σημείων εφαρμογής

### How to perform low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction



1

Move slowly the probe along the length of both corpora cavernosa back and forth (1000 shocks each side)



2

Put the probe on the peno-scrotal junction in parallel to the pubic bone (500 shocks each side)



3

Put the probe on the crura (1000 shocks each side)

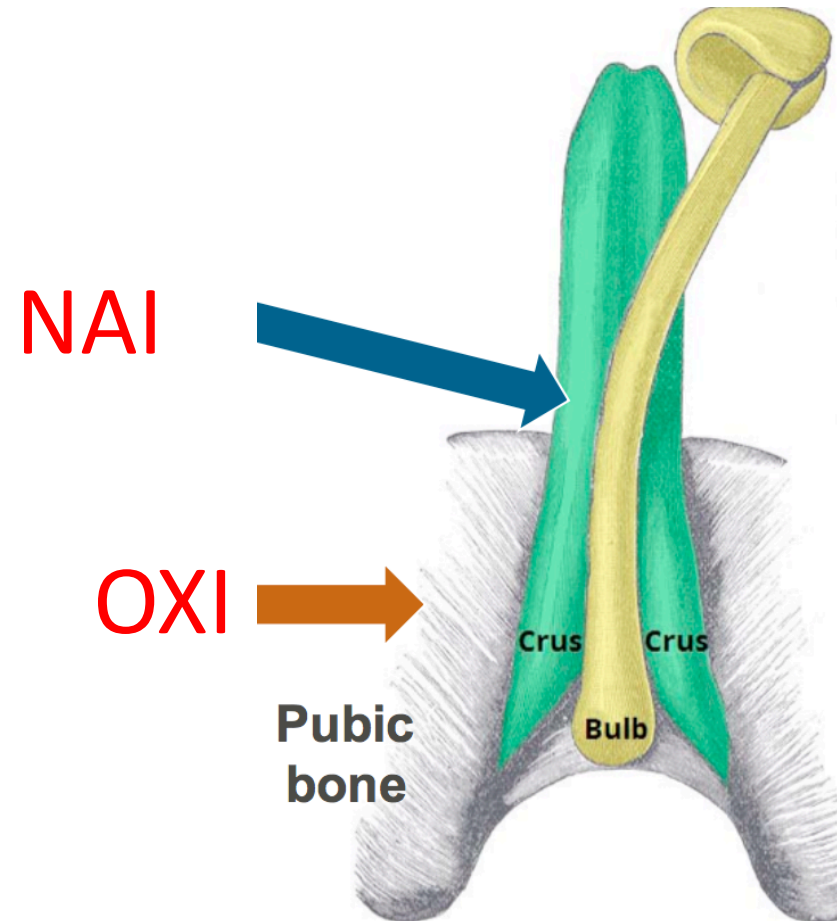
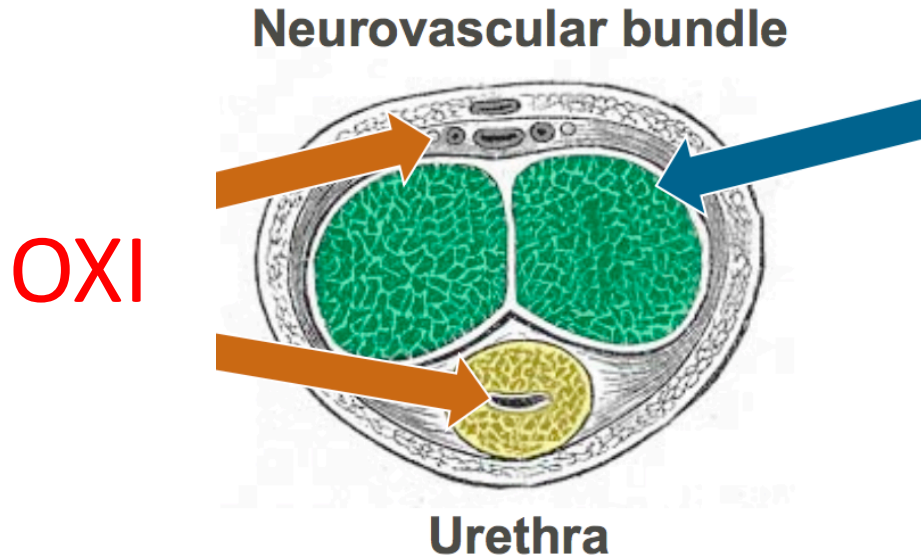


© 2017

LRÖLIS



### ΒΗΜΑ 3<sup>ο</sup> : Σωστή επιλογή σημείων εφαρμογής





## ΒΗΜΑ 4<sup>ο</sup> : Σωστός τρόπος εφαρμογής

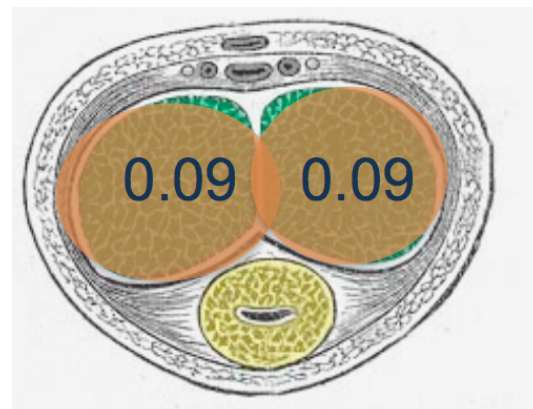
Energy Flux Density  
(mJ/mm<sup>2</sup>)

- 0.03-0.06
- 0.06-0.09
- 0.09-0.12

ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ



ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΠΛΕΥΡΑ

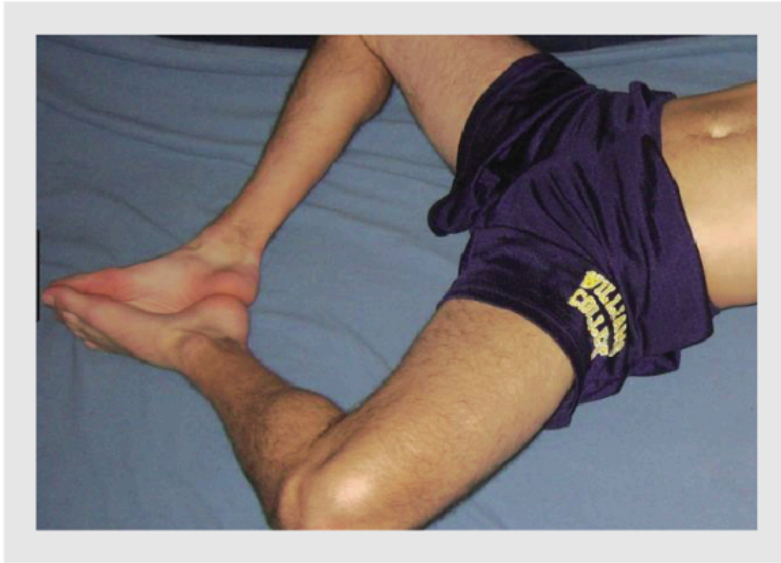


ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: ΚΑΙ ΤΑ 2 ΣΗΡΑΓΓΩΔΗ ΔΕΧΟΝΤΑΙ  
ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

## ΒΗΜΑ 4<sup>ο</sup> : Σωστός τρόπος εφαρμογής

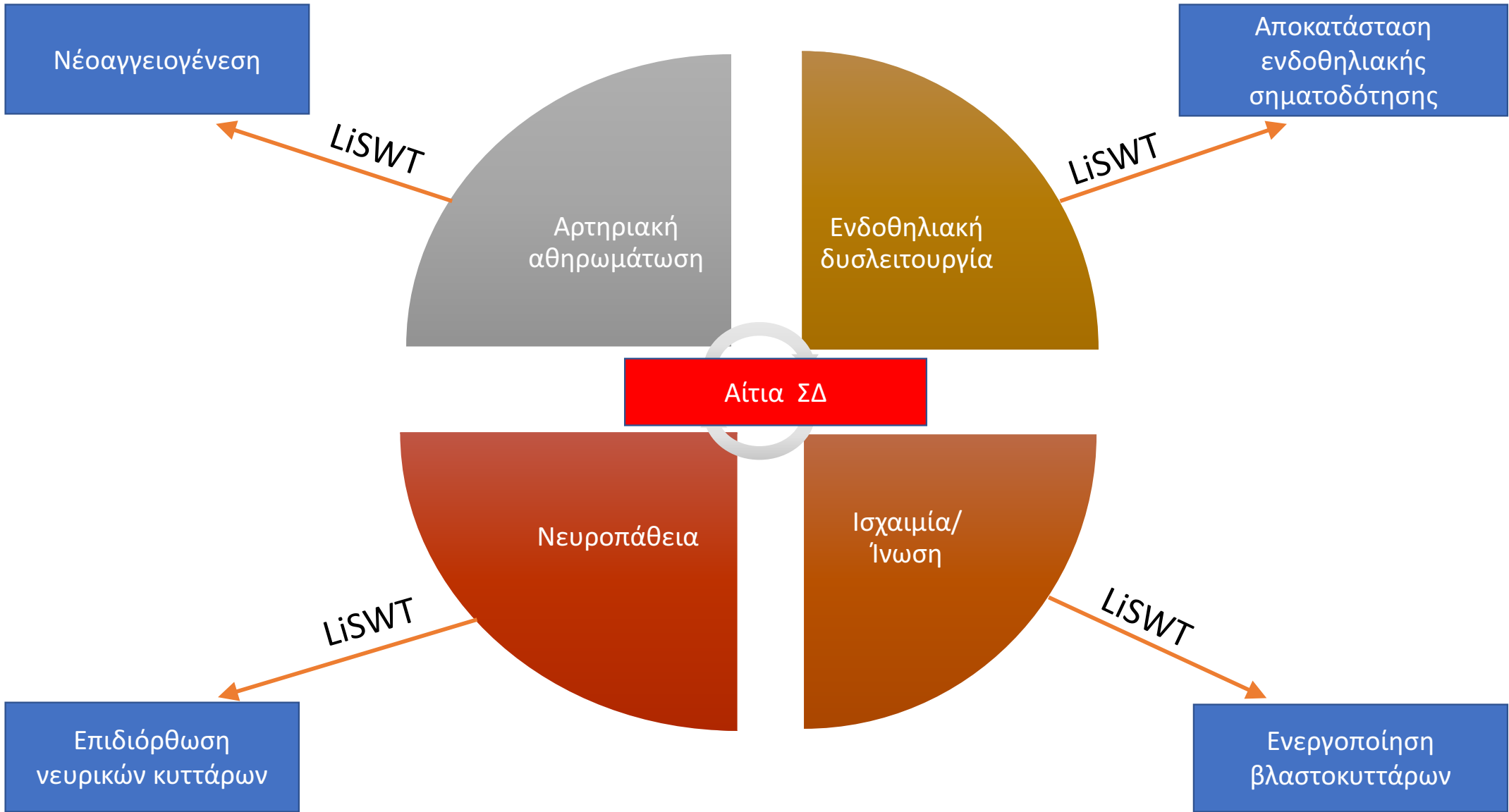


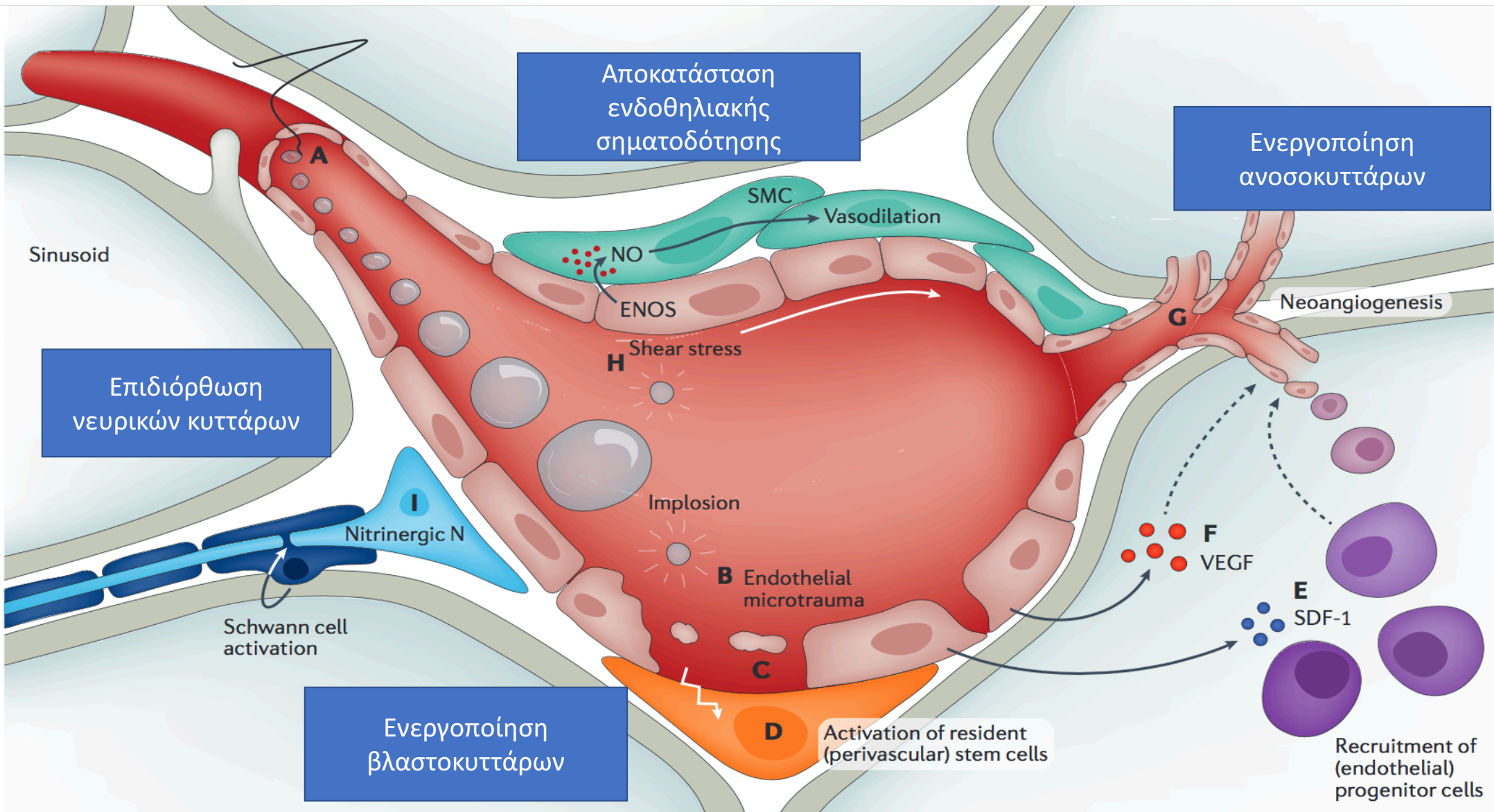
## ΒΗΜΑ 4<sup>ο</sup> : Σωστός τρόπος εφαρμογής



1. Τι είναι τα κρουστικά κύματα και πως παράγονται;
2. Πως μεταδίδεται η ενέργεια τους στους ιστούς;
3. Πως μετράμε την αποδιδόμενη ενέργεια;
4. Ποιες οι διαφορές των διαφόρων μηχανημάτων;
5. Ποιός είναι ο σωστός τρόπος εφαρμογής τους;
6. Με ποιον τρόπο βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΣΔ;





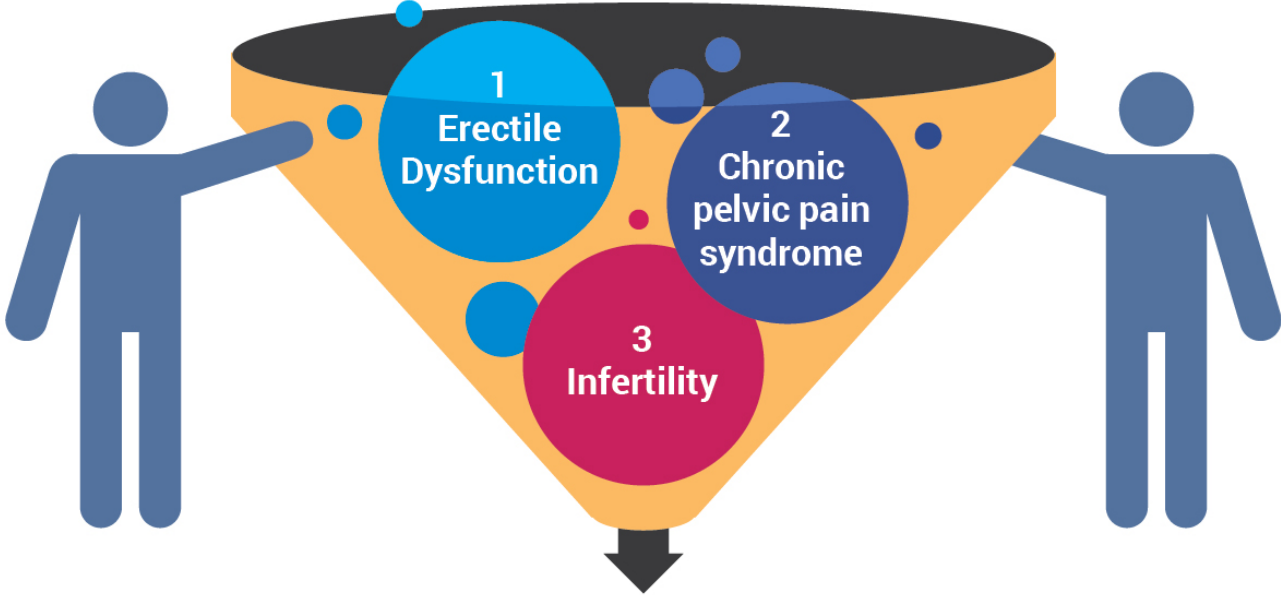


- Mikkel Fode et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: Is the evidence strong enough? Nature Reviews Urology (2017)



# Low-intensity Shockwave therapy

## CURRENT AND FUTURE APPLICATIONS

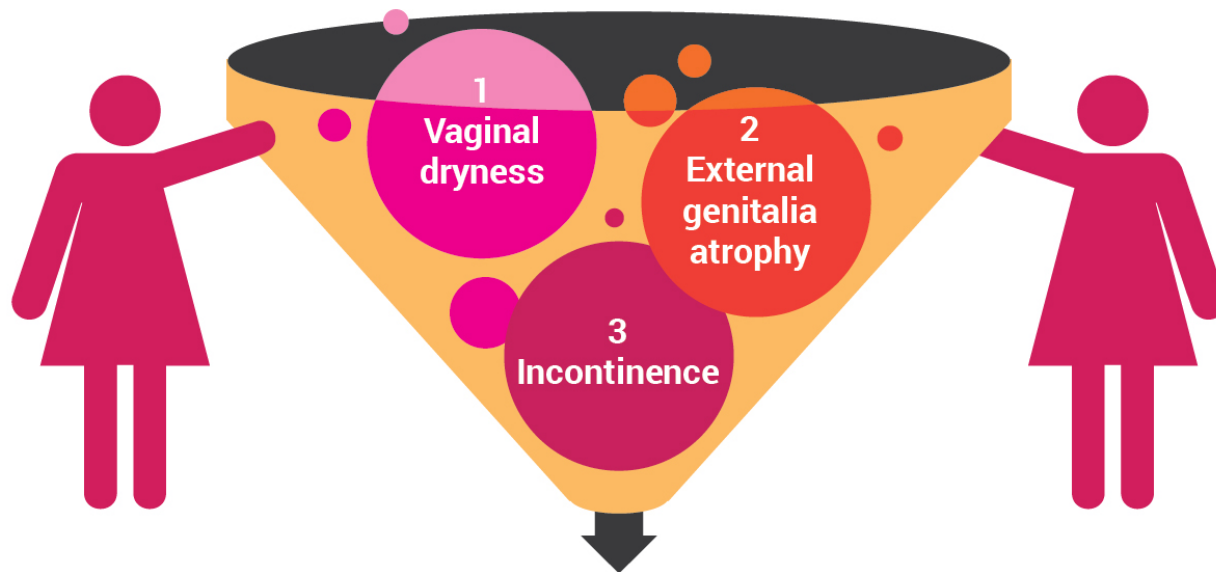


### DISEASE MODIFICATION

- 1. Improving erectile function
- 2. Improving symptoms / relapses
- 3. Improving sperm parameters/fertility.

# Low-intensity Shockwave therapy

## FUTURE APPLICATIONS



### DISEASE MODIFICATION

1. Improving vaginal lubrication
2. Reverse atrophy
3. Improving LUTS/continence





**LOVE IS A MATTER  
OF CHEMISTRY,  
BUT SEX IS A  
MATTER OF  
PHYSICS**

## Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύμματα

- Πολυάριθμες μελέτες σε όλο τον κόσμο έχουν διερευνήσει τόσο in-vitro όσο και in-vivo τα ευεργετικά αποτελέσματα της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικά κύματα στους ιστούς και την αγγείωσή τους.

# Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύματα



# Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύματα



Φαίνεται πως αποτελεί την κύρια δράση των κρουστικών κυμάτων

Τα Li-ESW διεγείρουν την έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως

- eNOS
- RECA-1
- VEGF

Liu et al. Int J Mol Sci, 2013. 14(5): p. 10661-73.

Lei et al. Urology, 2015. 86(6): p. 1241 e11-8.

Qiu et al. J Sex Med, 2013. 10(3): p. 738-46.

## Νεοαγγειογένεση

Παρόμοια έκφραση παρατηρήθηκε και στους παράγοντες που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων όπως το πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενου κυττάρου (PCNA)

Καθυστερημένη έναρξη στα επίπεδα του δείκτη νεοαγγειογένεσης (μια εβδομάδα μετά)


Παροδική αύξηση (8 περίπου εβδομάδες).

Καθυστερημένη νεοαγγειογένεση (4η εβδομάδα )

Σταδιακή αύξηση μέχρι την 12<sup>η</sup> εβδομάδα

Wang et al. J Orthop Res, 2003. 21(6): p. 984-9

# Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύματα



Αύξηση του παράγοντα SDF-1 στα στρωματικά κύτταρα σε ποντίκια

Ο SDF-1 είναι ειδικός υποδοχέας του CXCR-4, που εκφράζεται ισχυρά στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) και τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που εμπλέκονται στην νεοαγγειογένεση

Aicher et al. Circulation, 2006. 114(25): p. 2823-30

Fuchs et al. Adv Biochem Eng Biotechnol, 2010. 123: p. 201-17


## Προέλκυση προγονικών κυττάρων

Σε διαβητικά ποντίκια μετά την θεραπεία με κρουστικά κύματα στα σηραγγώδη ο αριθμός των βλαστικών κυττάρων LRC ήταν εννέα φορές μεγαλύτερος έναντι της ομάδας ελέγχου.

Οι συγγραφείς ερμήνευσαν τα αποτελέσματα της αυξημένης παρουσίας των LRC ως ένδειξη προσέλκυσης μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στα σηραγγώδη σώματα

Qiu et al. J Sex Med, 2013. 10(3): p. 738-46  
Lin et al. Stem Cells Dev, 2015. 24(2): p. 264-70

# Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύματα



Η θεραπεία με κρουστικά κύματα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί άμεση αγγειοδιαστολή γεγονός που πιθανά να οφείλεται στην παραγωγή **NO** ή άλλων **αγγειοδιασταλτικών παραγόντων**.



## Αγγειοδιαστολή

Η ενέργεια των κρουστικών κυμάτων που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ΣΔ είναι σε θέση να ενισχύσει την δράση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) μέσω του PI3K–Akt και να οδηγήσει στην παραγωγή NO

Ωστόσο άμεσες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις δεν έχουν αποδειχθεί σε ζωικά μοντέλα μετά από θεραπεία με κρουστικά κύματα.

# Βασική Έρευνα στα κρουστικά κύματα




Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες σχετικά με την επίδραση των κρουστικών κυμάτων στην αναγέννηση των νεύρων

Σε εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φάνηκε ότι η θεραπεία Li-ESWT επιταχύνει την απομάκρυνση των κατεστραμμένων νευρώνων και αυξάνει την αναγεννητική ικανότητα των τραυματισμένων νευραξόνων

Μετά από τραυματισμό περιφερικού νεύρου τα κύτταρα του Schwann αλλάζουν τον φαινότυπο τους, πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται δημιουργώντας ζώνες (Büngner), οι οποίες δρουν σαν οδηγός για την ανάπτυξη των νευραξόνων

Hausner et al. Exp Neurol, 2012. 236(2): p. 363-70



## Αναγέννηση νεύρων

Σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων βρέθηκε ότι:

- ο πληθυσμός των κυττάρων Schwann
- ο ρυθμός πολλαπλασιασμού τους
- η αναγεννητική τους ικανότητα

ήταν σταθερά υψηλότερες έναντι της ομάδας ελέγχου

Επομένως η Li-ESWL θα μπορούσε να έχει θετική επίδραση στην αναγέννηση των νεύρων μέσω του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Schwann

Schuh Brain Circulation, 2016. 2(3): p. 138-140

# Θεραπευτικά Πρωτόκολλα

**LiST: Τεκμηρίωση**  
**(αποτελεσματικότητα - ενδείξεις - ασφάλεια - αντενδείξεις)**

# Low-intensity shockwaves (LiS) for ED 7 years clinical experience

## **2010: First publication of the novel therapy!**

Vardi, Y., Appel, B., Jacob, G., Massarwi, O. and Gruenwald, I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol 58: 243-248, 2010.

## **2012: LiS is better than placebo!**

Vardi, Y., Appel, B., Kilchevsky, A. and Gruenwald, I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. J Urol 187: 1769-1775, 2012.

## **2016: LiS is able to shift PDE5i non-responders to responders!**

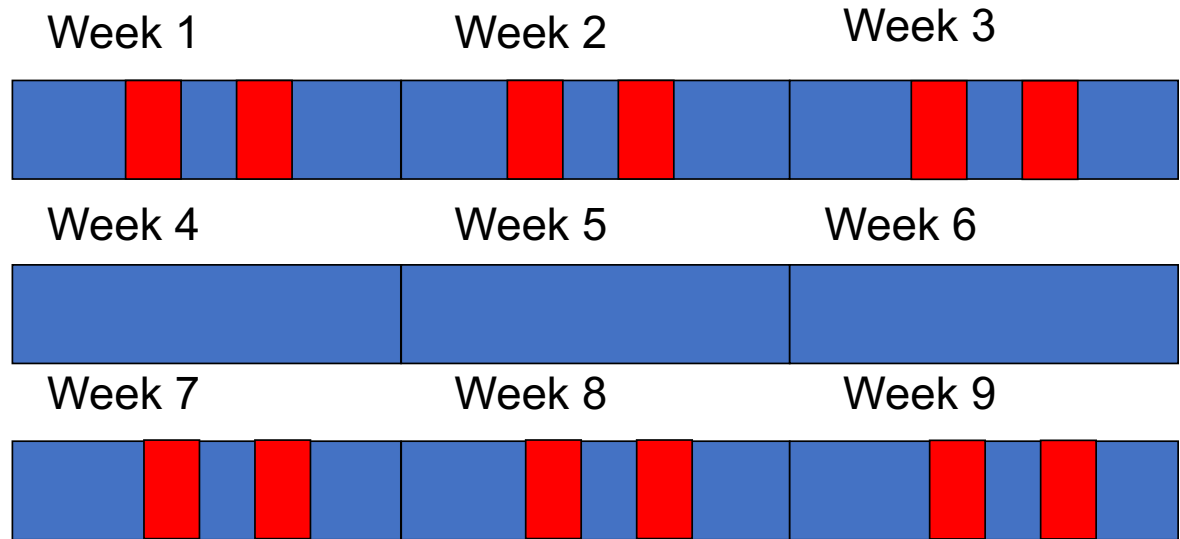
Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: a double-blind, sham controlled study. J Urol 195(5): 1550-5, 2016.

## **2017: LiS improves penile hemodynamics!**

Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low intensity shock wave therapy improves hemodynamic parameters in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a triplex ultrasonography-based sham-controlled trial. J Sex Med 14:891-897, 2017.

# Initial clinical trials

ED1000

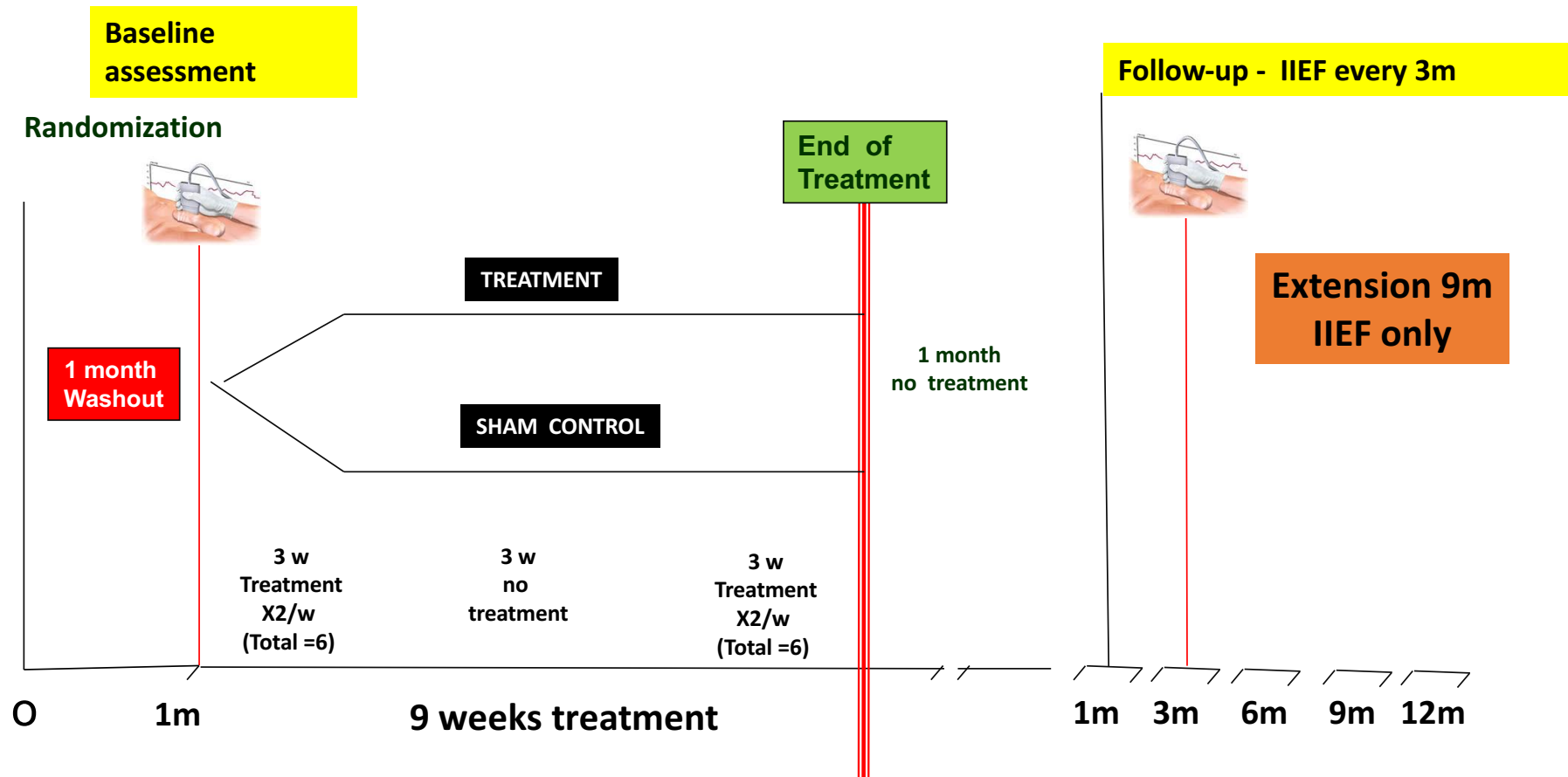


**Treatment blindness (sham-control):**  
2:1 ratio for active versus sham

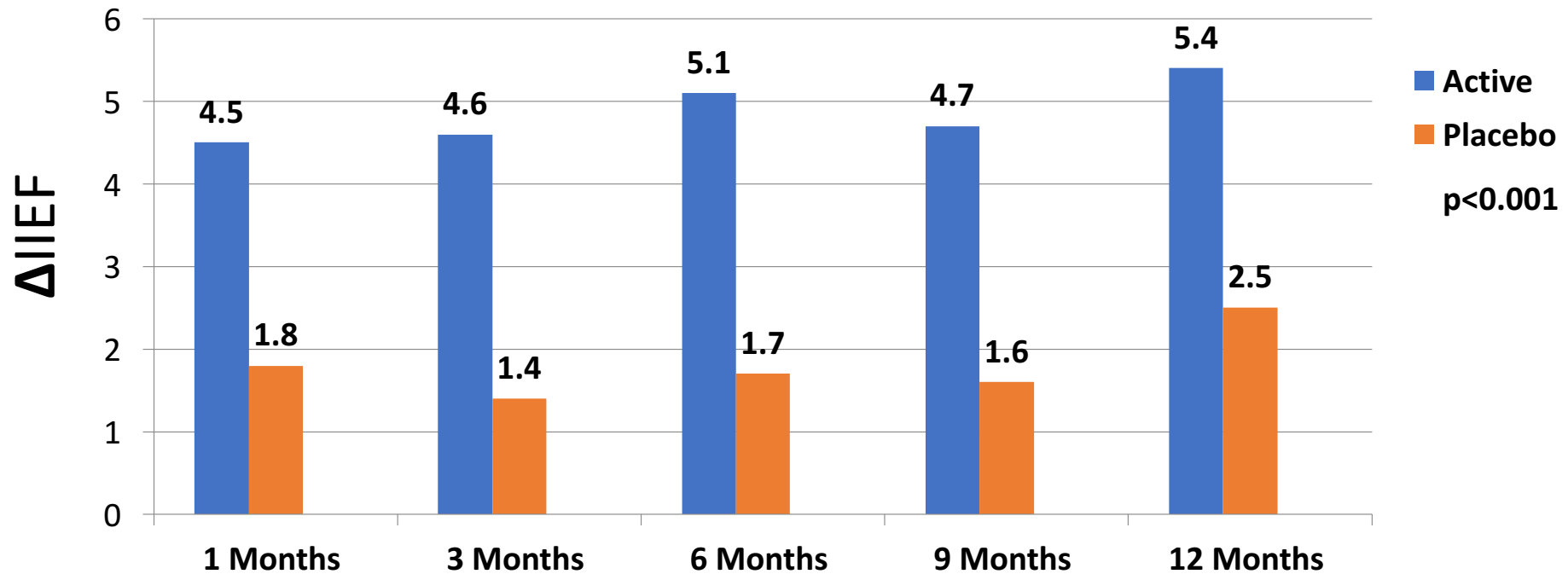




# Study design: double-blind, randomized, sham-controlled



## 12 months IIEF follow-up: Change From Baseline in IIEF-EF Domain Score

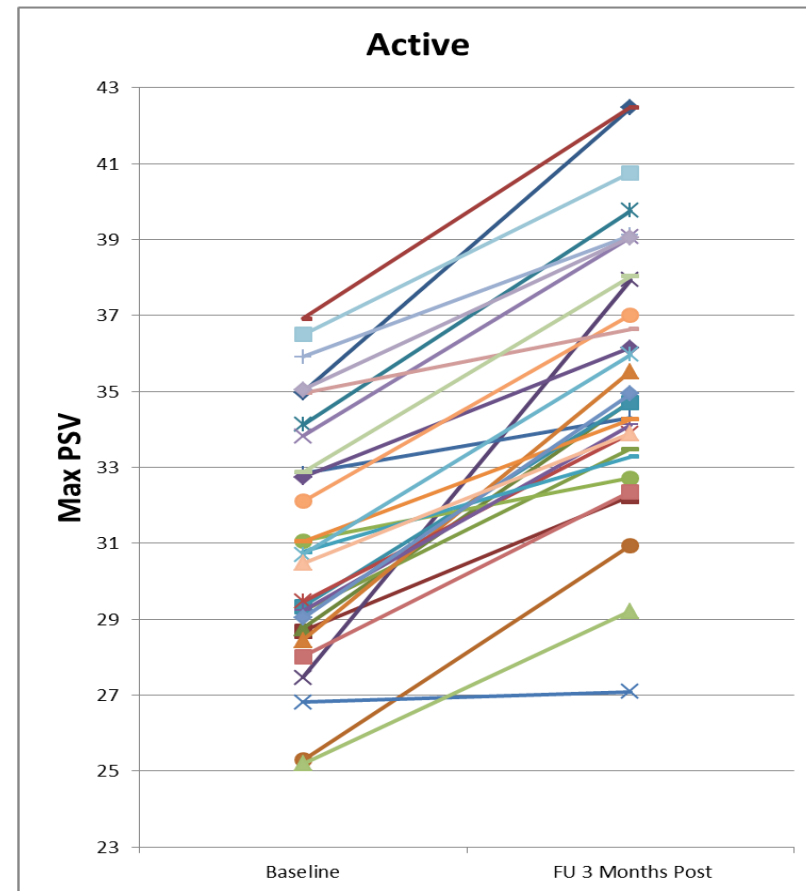
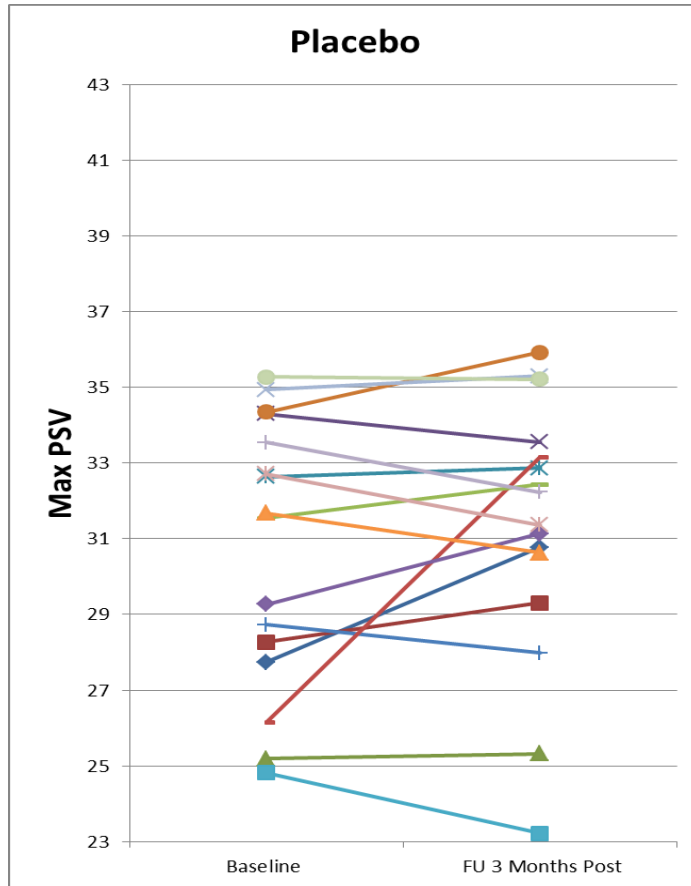


1-9 Months FU: Active (N=30), Placebo (N=16)

12 Months FU: Active (N=24), Placebo (N=12)

# Results

## Individual Plots Describing Maximal Peak Systolic Volume

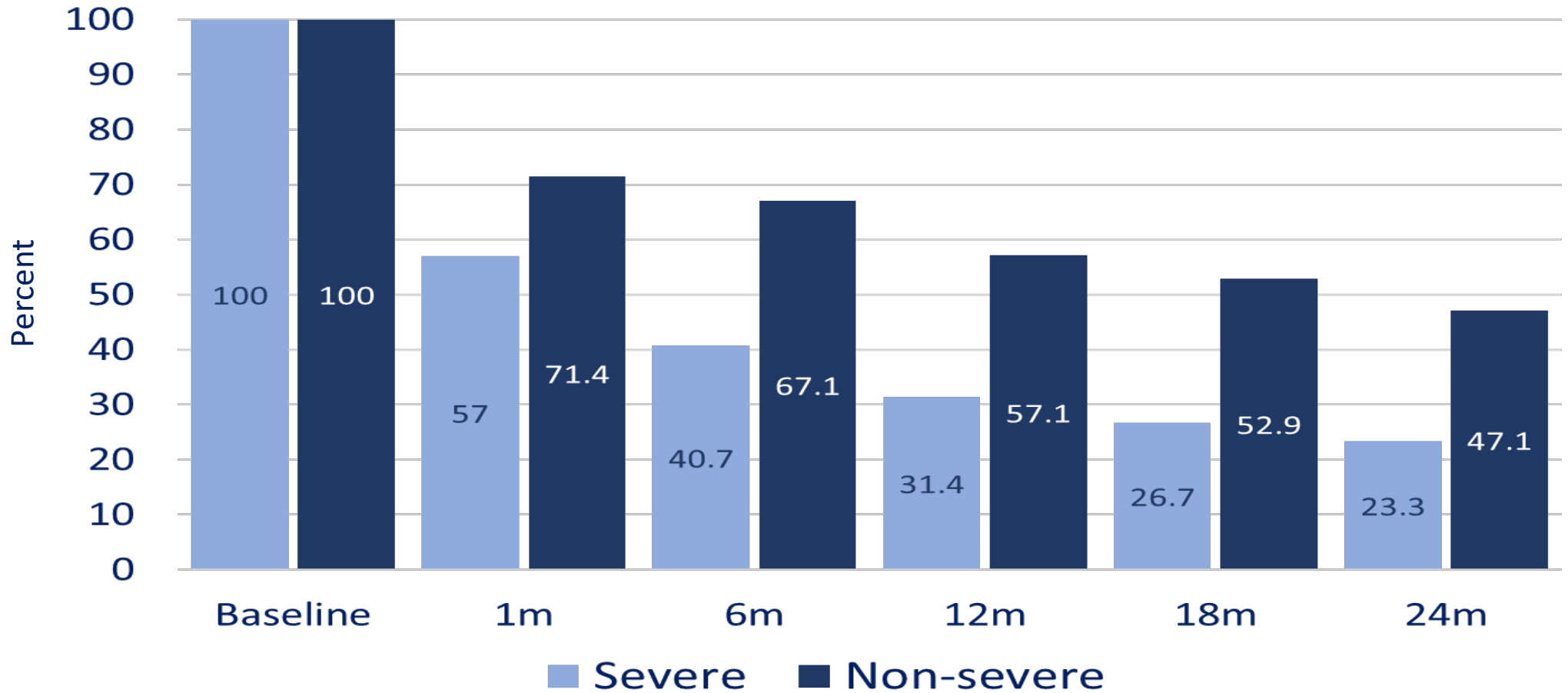


Kalyvianakis D, Hatzichristou D: J Sex Med. 2017;14(7):891-897.

# *LiST* – Πόσο διαρκεί το αποτέλεσμα;

*ND Kitrey, I Gruenwald, B Appel, A Shechter, O Massarwi, Y Abu-Ghanem, Y Vardi*

**Fig 2: Maintenance of success over time according to ED severity**



- **LIST είναι αποτελεσματική βραχυπρόθεσμα αλλά το 50% διατηρεί το αποτέλεσμα στα 2 χρόνια**
- **Ασθενείς με ήπια ΣΔ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να διατηρήσουν το ευεργετικό αποτέλεσμα**

**Υπάρχει τεκμηριωμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο;**

# Technical considerations

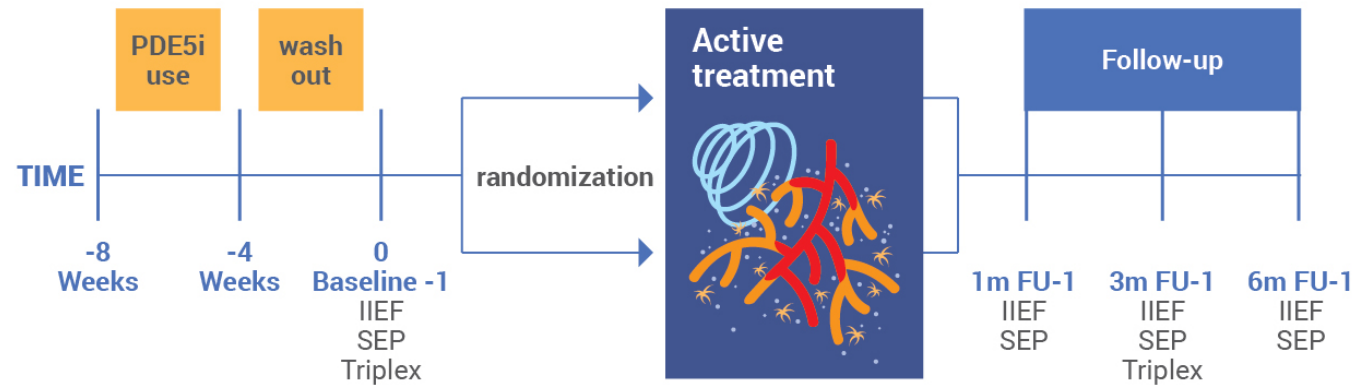
## Results of meta-analysis

- The studies using **higher energy flux density** (EFD;  $>0.02 \text{ mJ/mm}^2$ ) resulted in significantly increased IIEF (mean difference [MD]: 2.86; 95% confidence interval [CI], 1.54–4.19;  $p < 0.0001$ )
- The improvement of IIEF was better for the group **with EFD  $0.09 \text{ mJ/mm}^2$  compared with EFD  $0.1–0.2 \text{ mJ/mm}^2$** , although it did not reach statistical significance.
- The studies delivering **more shock waves per treatment (5000 vs 1500) resulted in an increased IIEF** (MD: 2.86; 95% CI, 1.54–4.19;  $p < 0.0001$ ).
- The studies **with total course of treatment  $<6 \text{ wk}$  revealed significant IIEF increase** (MD: 2.11; 95% CI, 0.98–3.25;  $p = 0.0003$ ) versus studies with longer courses of treatment (9 wk).



# Low-intensity shockwaves for erectile dysfunction

## Identical study design in all studies



### STUDY DESIGN:

randomized, parallel arms, open label

### INCLUSION CRITERIA

History indicating vasculogenic ED  
 ED duration: >6 months  
 IIEF-EF domain: <26 without PDE5i  
 Previous ED treatment: only PDE5i users  
 Peak Systolic Velocity: <35cm/sec  
 Stable heterosexual relationship  
 Informed consent: written

REGISTRY: ClinicalTrials.gov

EXCLUSION CRITERIA: Peyronie's disease, neurogenic/psychiatric disease, untreated but diagnosed medical condition, cancer, hemophilia.



© 2017

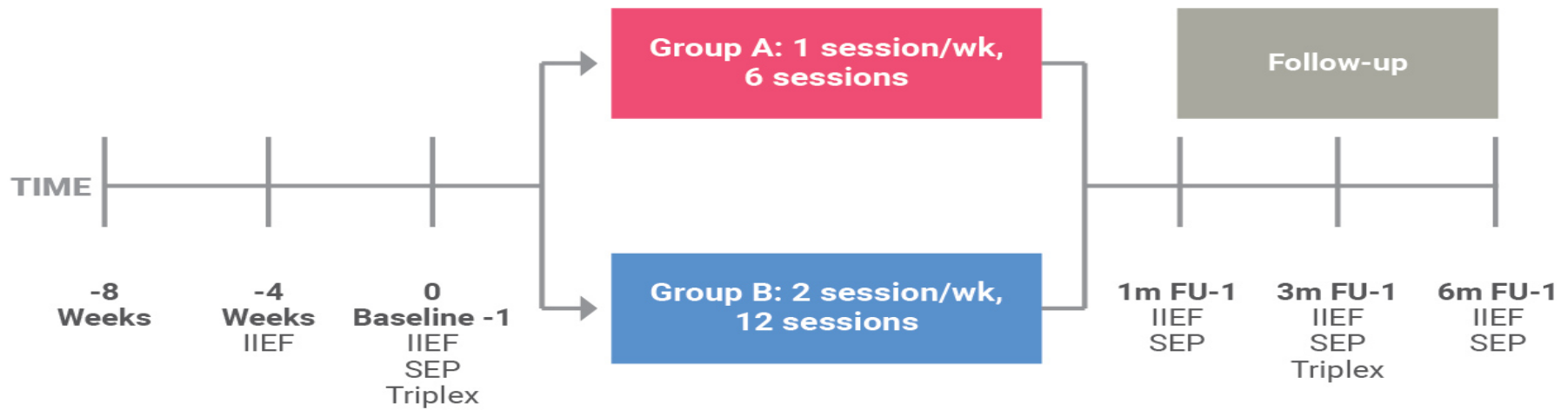
UROLIS

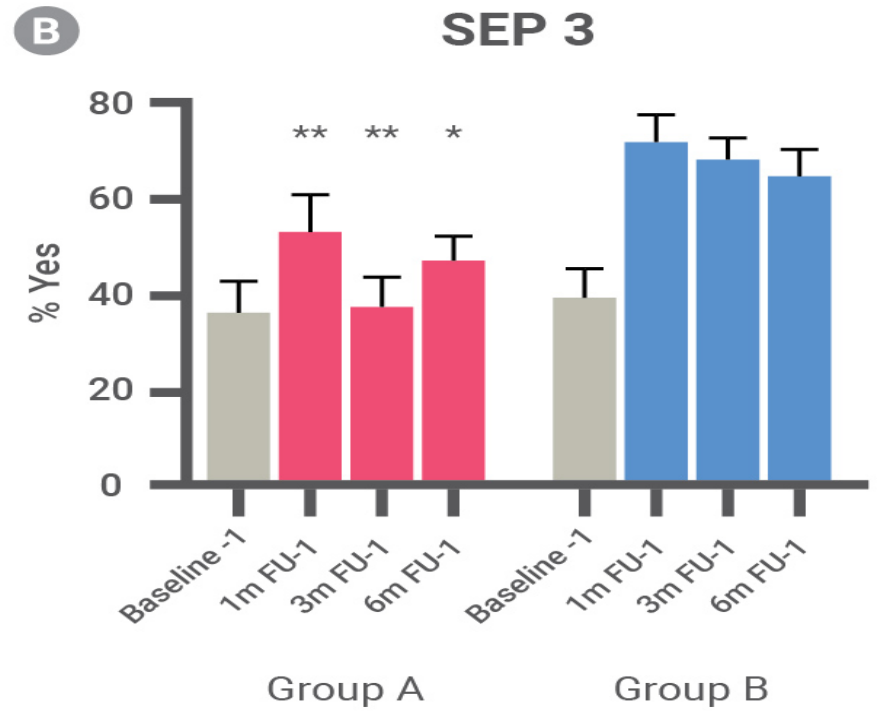
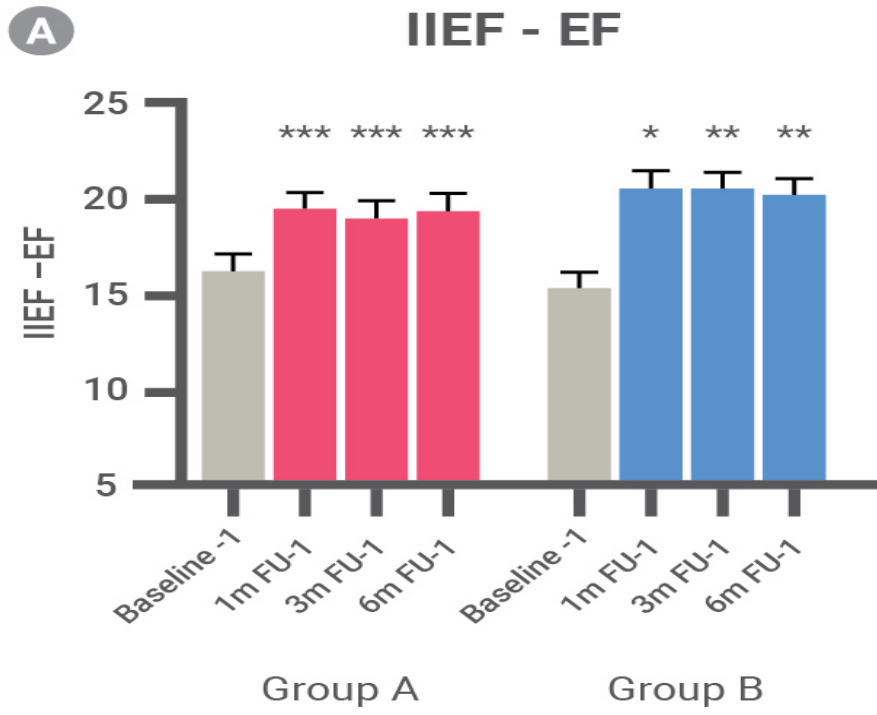
Kalyvianakis et al. Eur Urol Suppl. 2017; 16(3): e439  
 Kalyvianakis et al. J. Sex. Med. 14, e129 (2017)

**Phase 1: Υπάρχει ανάγκη για κενό ανάμεσα στις  
6 και 12 θεραπείες;**

PDE5i  
use

## No erectogenic aids allowed

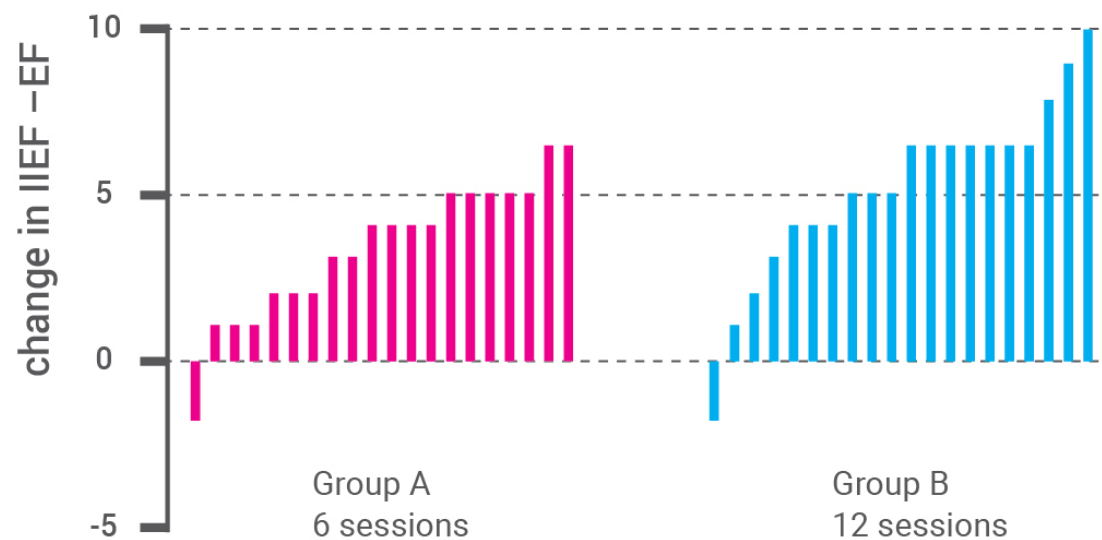




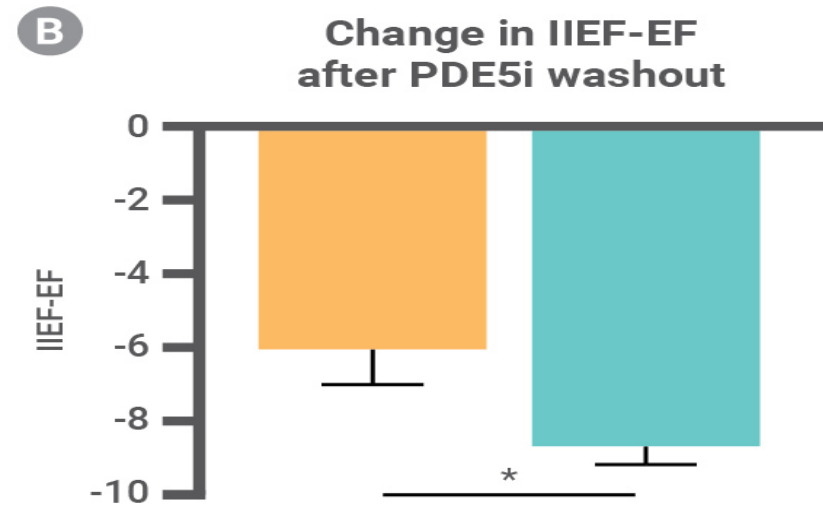
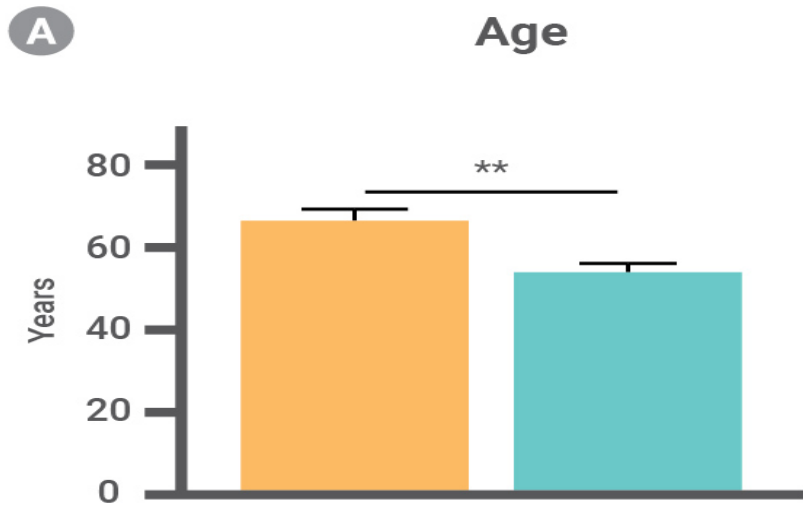
\*\* P < 0.01  
 \*\*\* P < 0.001

**Phase 1: Υπάρχει κάποιο όφελος από 12  
έναντι 6 θεραπειών;**

## Changes in IIEF-EF domain score by subject: 6 vs 12 sessions



**Phase 1: Υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες  
για πρόβλεψη ανταπόκρισης στην θεραπεία;**



█ Non-responders  
█ High-responders

\*  $P < 0.05$   
 \*\*  $P < 0.01$



## Conclusions 6 vs 12 sessions study

1. 12 better than 6 (especially moderate & severe ED)
2. No need for interval between 6 and 12 sessions
3. No adverse events
4. Durable responses at 6 months
5. Younger age and greater response to PDE5i correlate to better outcome

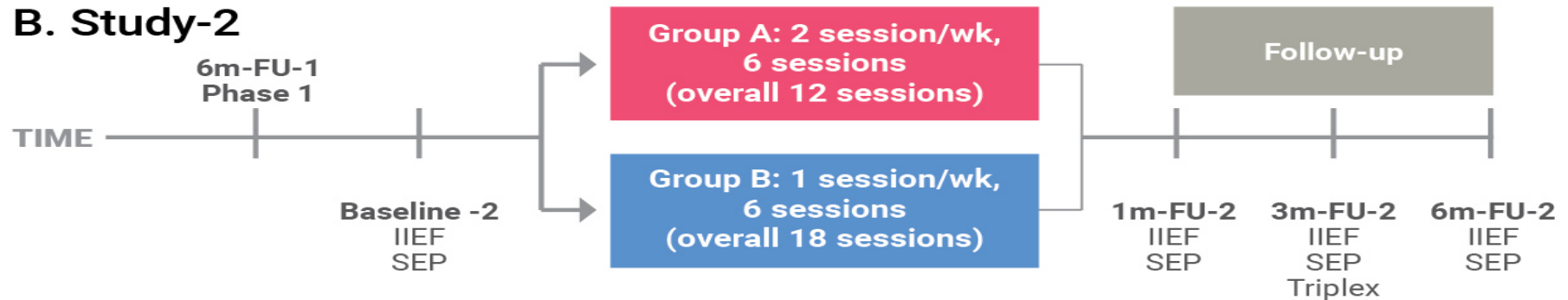
## A. Study-1

PDE5i  
use

No erectogenic aids allowed



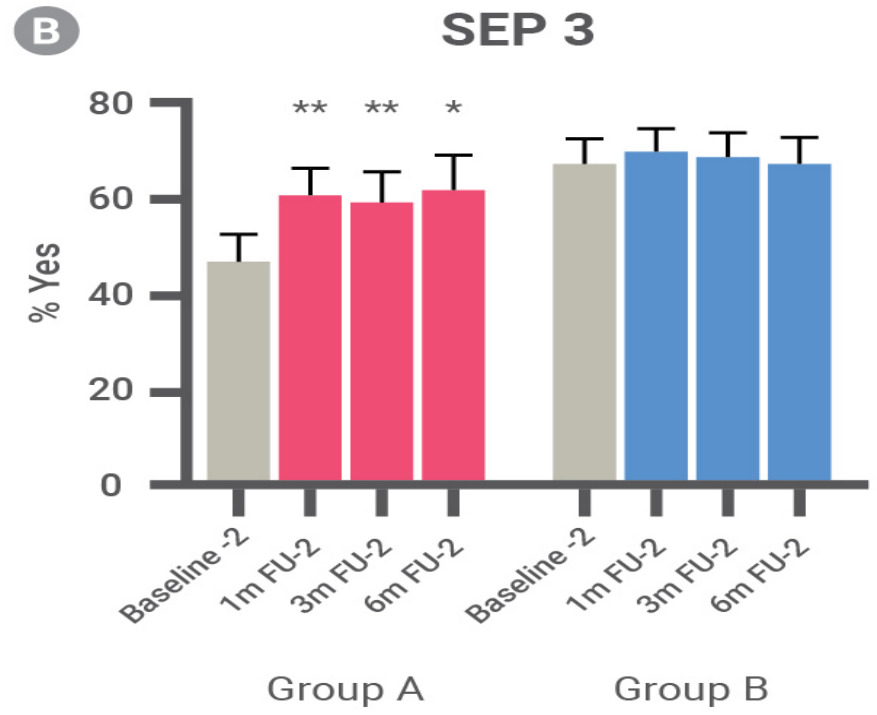
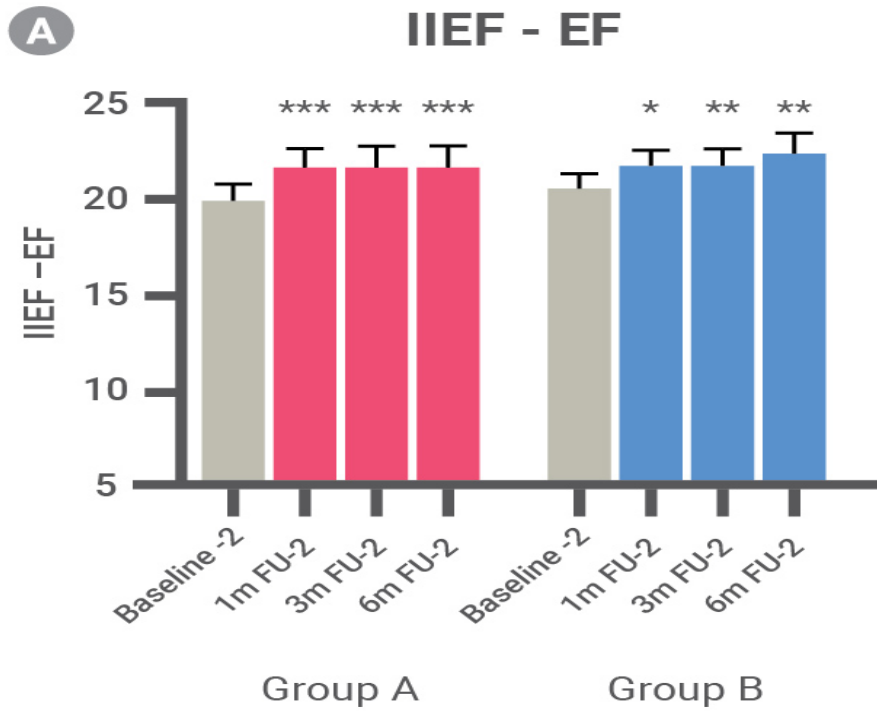
## B. Study-2



© 2017

LROLIS

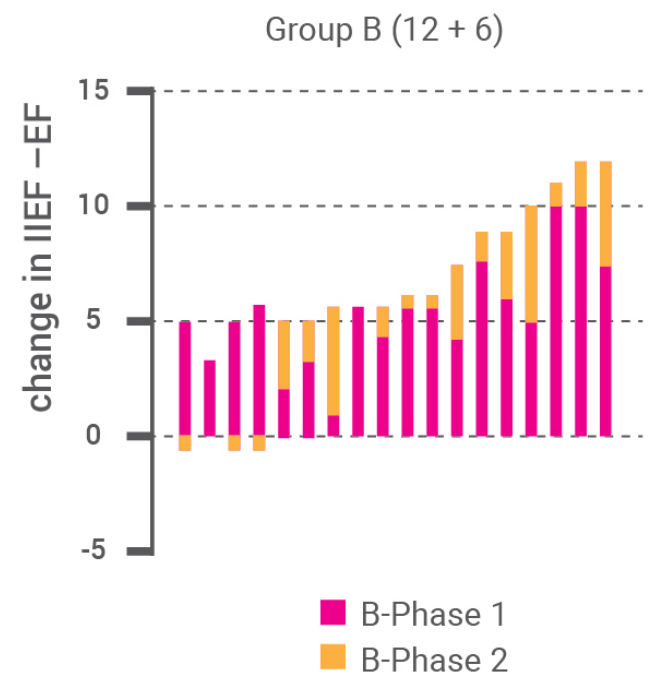
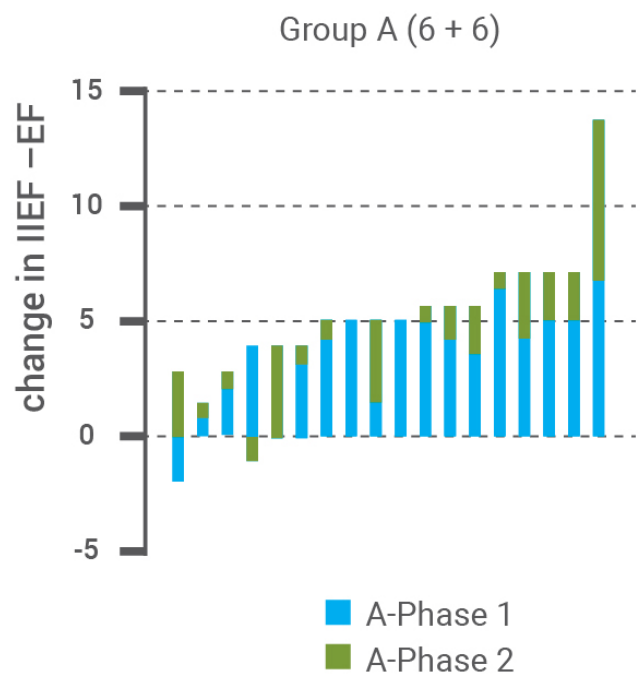
**Phase 1: Υπάρχει διαφορά αν η θεραπείες γίνονται  
μία ή δύο φορές την εβδομάδα;**



\* P < 0.05  
 \*\* P < 0.01  
 \*\*\* P < 0.001

**Phase 2: Είναι ασφαλές να επαναληφθεί η  
θεραπεία μέχρι τις 18 θεραπείες;**

# Changes in IIEF-EF domain score after 6 more sessions



## Repeat study: Minimal Clinically Important Differences (MCID)\* at 6 months follow up

	MCID
Group A (6 + 6 sessions)	39% (7/18)
Group B (12 + 6 sessions)	50% (9/18)



## Conclusions Repeat study

**1.** Treatment is meaningful to be repeated

**2.** No adverse events



**3.** Durable responses for 6 months





**Είναι καλύτερα να χρησιμοποιείται υψηλότερη ενέργεια;**

**Είναι εξίσου αποτελεσματικό και ασφαλές να προσφέρουμε 3 συνεδρίες ανά εβδομάδα;**

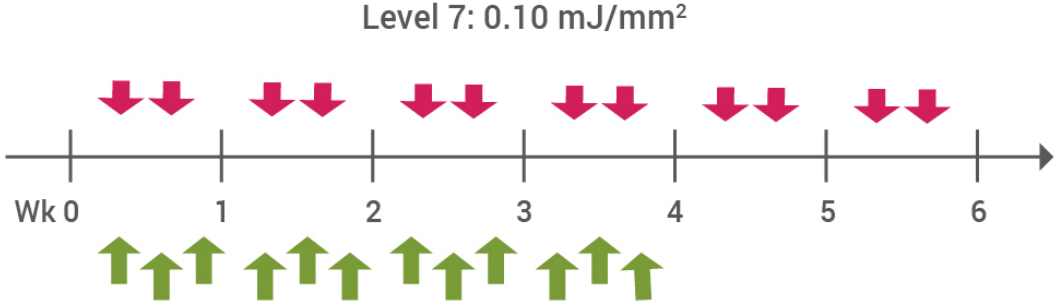
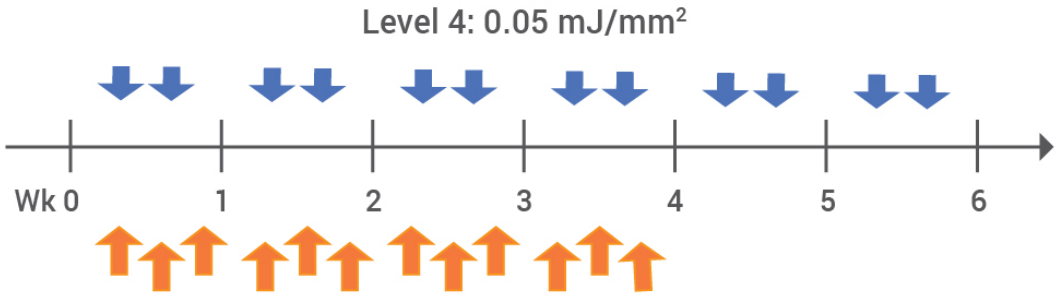
# The EFD study: study design

**Group A :**  
2x / week, L4  
total 12 sessions

**Group B :**  
3x / week, L4  
total 12 sessions

**Group C :**  
2x / week, L7  
total 12 sessions

**Group D :**  
3x / week, L7  
total 12 sessions



**Energy flux density** (EFD). The energy delivered by the shockwave-generating source at the focussed point is called *energy flux density* and is normally recorded in energy per surface area units (mJ/mm<sup>2</sup>).

L4: 5000 SW, 0.05 mJ/mm<sup>2</sup>, 8Hz;  
L7: 5000 SW, 0.10 mJ/mm<sup>2</sup>, 5Hz

## Conclusions (in progress) EFD study

1. Sessions can be applied either once or twice or 3 times per week
2. No significant adverse events
3. Energy level  $0.096\text{mJ}/\text{mm}^2$  is tolerable and effective

**Είναι ασφαλής η χρήση αντιπηκτικών κατά την διάρκεια της θεραπείας ;**

# Is it safe to perform LiST in patients under anticoagulants?

Pooled data from 2 randomized studies (N=140)

Anticoagulants	Patients (n=35)
Acetylsalicylic acid	23
Acenocoumarol	1
Apixaban	1
Clopidogrel	3
Rivaroxaban	2
Triflusal	1
Acetylsalicylic acid + Clopidogrel	3
Acetylsalicylic acid + Acenocoumarol	1

Patients (n=35)	1 session/week	2 sessions/week	3 sessions/week
Monotherapy	2	15	14
Dual therapy	0	3	1

Patients (n=35)	6 sessions	12 sessions	18 sessions
Monotherapy	2	26	3
Dual therapy	0	3	1

Memmos D, et al: 2018 (in preparation)



**Ευχαριστούμε για την προσοχή σας**