

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Behandling af erektil dysfunktion i almen praksis

Af Christian Fuglesang S. Jensen¹ & Annamaria Giraldi²

Eretil dysfunktion (ED) er defineret som en vedvarende eller tilbagevendende manglende evne til at opnå og/eller vedligeholde en erektion, som er tilstrækkelig til at gennemføre tilfredsstillende seksuel aktivitet [1]. Prævalensen af ED kendes ikke med sikkerhed. I et stort amerikansk studie fra 1994 fandt man, at ca. 50% af 40-70-årige led af ED, og at incidensen er stigende med alderen [2]. I et tilsvarende europæisk studie fra 2010 fandt man, at prævalensen af ED blandt mænd over 40 år er ca. 30% [3].

For at forstå den medicinske behandling af ED er det essentielt først at forstå den normale erektion.

Den normale erektion

Initiering af erektionen sker fra centre omkring hypothalamus eller ved berøring af genitalia. Opnåelse og opretholdelse af erektion kræver intakt og fungerende parasympatisk innervation (S2-S4) af corpora cavernosa, intakt og fungerende karforsyning samt intakt og fungerende endotel og kaver-

nøst væv. Ved aktivering af de parasympatiske nervefibre frigives nitrogenoxid og acetylkolin, der inducerer afslapning af den glatte muskulatur i corpora cavernosa bl.a. ved produktion af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), der forårsager et fald i intracellulært calcium. Arterielt blod kan nu strømme ind i det kavernøse væv, hvilket forårsager yderligere produktion af nitrogenoxid fra endotelet, hvorved erektionen forstærkes. Det øgede intrakavernøse tryk komprimerer de små venoler, der normalt dræner blodet væk fra penis, og erektionen opretholdes således.

Omvendt vil øget sympatisk tonus og/eller nedbrydning af cGMP vha. enzymet fosfodiesterase 5 (PDE5) forårsage en kontraktion af den glatte muskulatur i det kavernøse væv og dermed ophør af erektionen [4].

Årsager til erektil dysfunktion

Alt, hvad der kan kompromittere den normale erektion, kan være årsag til ED (Tabel 1). Det er vigtigt at adskille psykogen ED fra organisk ED som den primære mekanisme (Tabel 2), da særligt mænd med psykogen ED kan have gavn af ikkefarmakologisk behandling, f.eks. samtale- eller samlivsterapi. Psykogen ED udgør ca. 10%, mens organisk ED udgør 90%.

Dog kommer der ofte en psykologisk overbygning på primært organisk betinget ED, der evt. skal adresseres [5]. Den hyppigste årsag til organisk ED er aterosklerose, og det er i den forbindelse essentielt, at ED kan

Tabel 1. Hyppigste årsager til ED [8].

Organisk ED

Vaskulær

- Arteriel insufficiens
- Venøs insufficiens

Neurogen

- Nerveskade
- Neurologisk sygdom

Strukturelle eller anatomiske årsager

Hormonelle forstyrrelser

Bivirkning til medicin

Traume

Psykogen ED

Præstationsangst

Depression, angst

Stress

Parforholdsproblemer

¹⁾ Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

²⁾ Sexologisk Klinik, Rigshospitalet, Psykiatrisk Center København og Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Tabel 2. Typisk præsentation af organisk og psykogen ED.

Organisk ED	Psykogen ED
Opstået <i>gradvist</i> eller med klar relation til kirurgi eller ny medicin	Opstået <i>pludseligt</i>
Ældre patient	Yngre patient
Vedvarende	Variierende
Ingen natlig erektion	Natlig erektion
Organiske risikofaktorer for ED, herunder særligt kardiovaskulære risikofaktorer og diabetes	Ingen eller få organiske risikofaktorer for ED

være en markør for evt. hjerte-kar-sygdom, diabetes og metabolisk syndrom [6]. Derfor er det i almen praksis vigtigt at udnytte en ED-konsultation til opportunistisk screening og evt. iværksættelse af relevante forebyggende tiltag, herunder livsstilsintervention, som også kan have effekt på ED [7]. Depression er også en hyppig grund til ED og skal have sin mening ved udredning. Desuden er ED en hyppig bivirkning ved behandling med en række lægemidler, og det er derfor ofte relevant at gennemgå patientens medicinliste og særligt se på, om der er ordineret et nyt lægemiddel, som har en tidsmæssig sammenhæng med fremkomsten af ED. De hyppigste implicerede lægemidler er antidepressiva, betablokkere og thiaziddiuretika.

Medicinsk behandling af erektil dysfunktion

Medicinsk behandling af ED er symptomatisk og spiller en stor rolle i behandling af organisk ED, men kan også bruges i behandling af psykogen betinget ED. Før medicinsk behandling begynder, er det vigtigt at forventningsafstemme med patienten. En succesfuld behandling betyder ikke nødvendigvis, at erektionen bliver så god, som patienten husker det fra tidligere, men ofte, at erektionen er tilstrækkelig til at gennemføre penetrativ samleje. Ved behandling bør effekt, sikkerhed, pris og patientpræferencer nøje afvejes. Til vurdering af effekt er validerede spørgeskemaer,

som fx International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5), en god hjælp [9].

Førstevalgsbehandling: PDE5-hæmmere

Førstevalgsbehandlingen er PDE5-hæmmere, som fungerer ved at stoppe nedbrydningen af cGMP. Det er vigtigt at fortælle patienten, at seksual stimulation fortsat kræves for at opnå erektion, og det er desuden vigtigt, at patienten har en vis erektil funktion for at opnå succes. Overordnet er PDE5-hæmmere dog tilfredsstillende for 60-70% af ED-patienter [10, 23].

Samtidig behandling med nitratpræparater er en absolut kontraindikation til brug af PDE5-hæmmere. Ved behandling med alfablokkere bør patienten være stabil uden svimmelhed og blodtryksfald før påbegyndelse af behandling med PDE5-hæmmere. Desuden er PDE5-hæmmere kontraindicerede hos patienter med hypotension (< 90/50 mmHg), hypertension (> 170/100 mmHg), ustabil angina pectoris, angina pectoris i forbindelse med seksuel aktivitet, hjerteinsufficiens (NYHA IV) og hos patienter, som har haft myokardieinfarkt, apopleksi eller livstruende arytmi inden for de sidste seks måneder [11-13]. I ovennævnte tilfælde samt hos andre patienter med anden betydende hjerte-kar-sygdom anbefales kardiologisk udredning og behandling før påbegyndelse af ED-behandling [14]. Retinitis pigmentosa er en kontraindikation til

brug af sildenafil og vardenafil. Retinitis Pigmentosa er en kontraindikation til brug af Sildenafil og Vardenafil pga. lille effekt i retina på PDE6. Alle præparater må maksimalt tages en gang om dagen.

Den første PDE5-hæmmer, sildenafil, kom på markedet i 1998 [15]. Sildenafil tages 30-60 min inden seksual aktivitet (on-demand). Effekten mindskes ved samtidigt indtag af fedt rig mad, og det anbefales derfor at tage sildenafil uden relation til et måltid. Den anbefalede startdosis er 50 mg (25 mg ved nedsat nyre- eller leverfunktion), men dosis justeres (25, 50, 100 mg) efter effekt og bivirkninger [15]. I klinisk praksis, hvis det i øvrigt ikke er kontraindiceret, kan man overveje at begynde med maksimal dosis ved svær ED, da det øger sandsynligheden for succesfuld behandling. Senere kan lavere dosis afprøves ved god effekt. I et dosisrespons-studie med en generel ED-population fandt man efter 24 ugers behandling en signifikant forbedret erektionsevne hos 56%, 77% og 84% ved hhv. en dosis på 25, 50 og 100 mg sammenlignet med 25% i placebogruppen [10, 16].

I 2003 kom tadalafil på markedet. Tadalafil tages 30-60 min inden seksual aktivitet (on-demand). Absorptionen hæmmes ikke af fedtrige måltider, som det er tilfældet ved sildenafil og vardenafil. On-demand startdosis er 10 mg og justeres efter effekt og bivirkninger (10, 20 mg). I et dosisrespons-studie med en generel ED-population fandt man efter 12 ugers behandling en signifikant forbedret erektionsevne hos 67% og 81% ved hhv. en dosis på 10 og 20 mg sammenlignet med 35% i placebogruppen [17].

Virkningen af tadalafil er bevaret i op til 36 timer efter indtag pga. lægemidlets lange halveringstid [17]. Det er således muligt at tage tadalafil dagligt og på denne måde opretholde en vis spontanitet i seksuallivet. Anbefalet daglig dosis er 5 mg. Effekten indtræder først efter et par dage. Da

Tadalafil 5 mg ligeledes er godkendt til symptomatisk behandling af prostatahyperplasi (BPH), kan det med fordel anvendes til behandling af ED hos patienter med BPH [18].

Vardenafil kom ligeledes på markedet i 2003. Vardenafil skal tages uden relation til et måltid og 30-60 min inden seksuel aktivitet (on-demand) [19]. On-demand startdosis er 10 mg og justeres efter effekt og bivirkninger (5, 10, 20 mg). I et dosis-respons-studie med en generel ED-population fandt man efter 12 ugers behandling en signifikant forbedret erektionsevne hos 66%, 76% og 80% ved hhv. en dosis på 5, 10 og 20 mg sammenlignet med 30% i placebo-gruppen [20]. Vardenafil er vist at være effektiv til behandling af grupper af ED-patienter, som anses for svære at behandle (diabetes, post-radikal prostatektomi) [19].

Senest er avanafil kommet på markedet i 2013. Avanafil er stadig under tæt overvågning af Det Europæiske Lægemiddelagentur og bruges derfor ikke rutinemæssigt i Danmark. Avanafil tages 15-30 min inden seksuel aktivitet (on-demand). On-demand startdosis er 100 mg og justeres efter effekt og bivirkninger (50, 100, 200 mg). I en generel ED-population var forsøg på samleje en succes i 47%, 58% og 59% af tilfældene ved hhv. en dosis på 50, 100 og 200 mg sammenlignet med 28% i placebo-gruppen. Som for vardenafil har avanafil vist sig at være effektiv til behandling af grupper af ED-patienter, som anses for svære at behandle (diabetes, post-radikal prostatektomi) [21].

Bivirkninger er generelt milde og selvlimiterende ved fortsat brug og inkluderer for alle præparater hovedpine, flushing, dyspepsi, stoppet næse og svimmelhed. Rygsmerter og myalgi er rapporteret hyppigere blandt mænd, der tager tadalafil, og synsforstyrrelser er rapporteret blandt mænd, der tager sildenafil [20, 22, 23].

Ved manglende effekt bør det sikres, at patienten tager medicinen kor-

rekt. Dvs. ikke med fed mad for sildenafil og vardenafil, i det rigtige tidsinterval, og at der er seksuel stimulation. Det er desuden vigtigt, at patienten har prøvet behandlingen flere gange, inden effekten vurderes, da flere faktorer, herunder psykosociale forhold, er betydende for succes i det enkelte tilfælde. Såfremt patienten ikke er generet af bivirkninger, øges gradvist til maksimal dosis. Desuden kan det prøves at indtage PDE5-hæmmeren 1-2 timer før seksuel aktivitet i stedet for 30-60 min før. Hvis der fortsat ikke er effekt, eller der opstår bivirkninger, forsøges med en anden PDE5-hæmmer [24].

Hvilken PDE5-hæmmer?

Til dato har ingen studier kunnet demonstrere signifikante forskelle i effekten af de forskellige PDE5-hæmmere. Således fandt man i et randomiseret multicenter-crossover-studie fra 2009, at den subjektive effekt af sildenafil, tadalafil og vardenafil var ens [25]. Valg af PDE5-hæmmer bør således træffes ud fra sikkerhed, patientpræferencer og pris. De farmakokinetiske og -dynamiske egenskaber kan dog have en indflydelse i form af tid til effekt, hvor længe effekten af præparatet varer samt forskelle i bivirkninger. Hvis man ønsker en tablet med hurtig virkning, kan en med kort T_{maks} vælges, og hvis en lang virkningstid ønskes, kan en med en lang $T_{1/2}$ vælges (Tabel 3).

Generelt er PDE5-hæmmere sikre, men der findes kontraindikationer,

som skal overholdes. Patientpræferencer og fordele og ulemper diskuteres med patienten, og det kan f.eks. være relevant at tilbyde daglig behandling med tadalafil, særligt hos patienter med BPH evt. suppleret med p.n.-behandling ved seksuel aktivitet, såfremt den samlede dosis ikke giver anledning til bivirkninger. Endvidere kan vardenafil overvejes hos patienter med diabetes eller efter en radikal prostatektomi. Endelig bør prisen medregnes. Aktuelt er sildenafil det billigste præparat og vil derfor være et godt førstevalg til de fleste patienter. Hvis patienten oplever bivirkninger, kan man med fordel afprøve et andet præparat, da der kan være små forskelle.

Det anbefales altid at lave en opfølgende samtale med patienten for at følge op på effekten. I studier er det vist, at en stor del af »non-responders« kan få effekt af behandlingen, hvis de informeres igen om virkningsmekanisme, og hvordan behandlingen tages bedst. Partneren kan med fordel inddrages i behandlingen.

Andenvalgsbehandling: prostaglandin E₁ – penil injektion eller intrauretralt

Som andenvalgsbehandling benyttes alprostadil (prostaglandin E₁), som direkte forårsager en afslapning af den glatte muskulatur i det penile væv. Behandlingen er således uafhængig af seksuel stimulation. Alprostadil kan administreres enten med uretralstift eller ved injektion i corpora cavernosa.

Tabel 3. Farmakokinetiske egenskaber for PDE5-hæmmere. Modificeret efter [23].

PDE5-hæmmer, styrke	T_{maks} (timer) hhv. Anbefalet tid for indtag før seksuel aktivitet (minutter)	$T_{1/2}$, timer
Sildenafil, 100 mg	0,95/60	4
Tadalafil, 20 mg	2/>30	17,5
Vardenafil, 20 mg	0,66/25-60	3,9
Avanafil, 200 mg	0,75/15-30	5,1

nosa. Injektionsbehandling er mest effektiv [14]. Det er vigtigt, at patienten læres grundigt op ved brug af penil injektionsbehandling. Dette inkluderer ud over den tekniske anvendelse information om, at rejsningen ikke nødvendigvis falder efter endt seksuel aktivitet. Oplæring kan enten foregå i almen praksis, på en urologisk eller sexologisk afdeling – bemærk regionale forskelle i visitation. Kontraindikationer inkluderer blodsygdomme, herunder leukæmi og seglcelleanæmi, samt risiko for priapisme, fx tidligere priapisme. Virkningen af penil injektionsbehandling indtræder efter ca. 10 min. Der startes med en dosis på 5 µg, hvilken kan øges trinvist med 5 µg til en maks. dosis på 20 µg. Behandlingen er vist at være succesfuld i ca. 70% af tilfældene i en generel ED-population [26]. Mulige bivirkninger er smerte, priapisme, arvævsdannelse og blødning [14].

Brug af mekaniske devices til behandling af erektil dysfunktion

Vakuumpumper kan forsøges. Chokbølgeterapi er en ny behandlingsmodalitet til ED, der angiveligt øger revaskularisering, men evidensen er ikke tilstrækkelig til, at dette kan anbefales [27]. Som en sidste udvej, når al anden behandling er afprøvet, kan ED behandles ved indoperation af et penisimplantat. Tilfredshedsraterne med behandlingen, blandt både patienter og partnere, ligger her på 80-90% [28].

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Christian Fuglesang S. Jensen, fullejensen@gmail.com

Anbefalinger

- Underliggende sygdom, særligt hjerte-kar-sygdom og diabetes, skal udredes og behandles
- ED er en prædiktør for fremtidig hjerte-kar-sygdom, hvorfor opportunistisk screening for hjerte-kar-sygdom skal overvejes
- Ved medikamentelt udløst ED bør medicinændringer forsøges
- Livsstilsintervention kan være gavnlige og bør forsøges før eller samtidig med medicinsk behandling
- Evt. psykosocial intervention/pårådgivning gives, hvis disse faktorer spiller en væsentlig rolle
- PDE5-hæmmere er medicinsk førstevalgsbehandling
- Start med sildenafil, som er billigst, medmindre der findes specifikke kontraindikationer eller patientpræferencer
- Ved behandlingssvigt med en PDE5-hæmmer gøres følgende trinvist, indtil der opnås effekt:
 - Det sikres, at patienten tager medicinen korrekt
 - Der øges til maksimal dosis, såfremt der ikke er bivirkninger
 - En anden PDE5-hæmmer afprøves
- Andenvalgsbehandling er penil injektionsbehandling, evt. uretralsstift som kan forsøges i almen praksis eller på specialafdeling efter grundig instruktion af patienten
- Behandling med PDE5-hæmmere skal være forsøgt, før der henvises til urologisk eller sexologisk speciale
- Et penisimplantat kan indopereres med godt resultat, hvis anden behandling svigter

Stormøde 2018: Lægemedler i almen praksis – handling på ny viden?

Hvordan kan ny viden få os til at behandle patienter anderledes med lægemidler? – og hvad skal der til for, at ny viden når ud i almen praksis?

Hvilken rolle og ansvar har myndigheder, læger og patienter, når ny viden og medicin udfordrer vores måde at tænke behandling på?

Disse temaer er blot et lille udsnit af, hvad vi på årets Stormøde skal tage temperaturen på.

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen inviterer til debat med:

- Søren Brostrøm, direktør i Sundhedsstyrelsen
- Anders Beich, formand for Dansk Selskab for Almen Medicin
- Henrik Vestergaard, vicedirektør for Lægemiddelindustriforeningen
- Henrik Ullum, formand for Lægevidenskabelige Selskaber
- En repræsentant fra Danske Patienter

Tid og sted

Mandag den 19. februar 2018 klokken 13-17 i Bella Centret, København

Læs mere, og tilmeld dig på www.irf.dk

Referencer

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
3. Corona G, Lee DM, Forti G et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010;7(4 Pt 1):1362-80.
4. Jones EE, DeCherney AH. The male reproductive system. I: Boron WF, Boulpaep EL, red. *Medical physiology*. Philadelphia: Elsevier Science, 2003:1122-40.
5. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999;161:5-11.
6. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-4, discussion 364-5.
7. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797-803.
8. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R et al. Risk factors for sexual dysfunction among women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:153-67.
9. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
10. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Sildenafil Study Group. Int J Clin Pract* 1998;52:375-9.
11. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology* 2013;1:177-91.
12. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
13. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005;96(12B):32M-36M.
14. Eardley I, Donatucci C, Corbin J et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*;2010;7(1 Pt 2):524-40.
15. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Sildenafil Study Group. N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
16. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):1197-203, discussion 1204.
17. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs* 2003;63:2203-12, discussion 2213-4.
18. Gacci M, Andersson KE, Chapple C 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;70:124-33.
19. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003;63:2673-703.
20. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1341-8.
21. Wang R, Burnett AL, Heller WH et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med* 2012;9:2122-9.
22. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the post-marketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010;64:240-55.
23. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaiyan G et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016;13:465-88.
24. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A et al., Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006;50:126-32, discussion 132-3.
25. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL et al. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:2547-60.
26. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155:802-15.
27. Young Academic Urologists Men's Health Group, Fode M, Hatzichristodoulou G et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol* 2017;14:593-606.
28. Giraldi L, Felbo J, Sønksen J et al. Penisimplantater er en god sidste behandlingsmulighed for erektil dysfunktion. *Ugeskr Læger* 2015;177:V12140660.