

Rationel FARMAKOTERAPI

Erektile dysfunktion

Erektile dysfunktion (ED) defineres som vedvarende eller gentagen manglende evne til at opnå og/eller opretholde penil erektion i tilstrækkelig grad til, at samleje kan gennemføres. Termen erektile dysfunktion eller rejsningsbesvær er den i dag mest udbredte og bruges frem for de tidligere brugte »impotens« og »mandlig impotens«, der giver negative associationer, og derfor er uhensigtsmæssige. Selvom ED ikke er en malign sygdom, har den stor indflydelse på livskvaliteten for mange mænd og deres partnere.

Forekomst

ED er den hyppigste mandlige seksuelle dysfunktion og et almindeligt medicinsk problem. Mellem 5-10% af mænd i 40-års alderen menes at have rejsningsbesvær stigende til 30-50% i 70-års alderen. ED inddeles traditionelt i tre sværhedsgrader – mild, moderat og svær ED. Andelen af mild ED er næsten konstant i alle aldersgrupper, mens andelen af moderat og svær ED stiger med alderen. Sammenhængen mellem ED og stigende alder beror primært på den øgede forekomst af risikofaktorer, der disponerer til ED, fx hypertension, diabetes mellitus eller behandling med lægemidler som antiarytmika og antihypertensiva.

Erektionsmekanismen

Ved det normale seksuelle respons medfører seksuel stimulation øget blodtilstrømning til penis. Nerve-signaler og frigivelse af neuro-

transmittere medfører relaxation af de glatte muskelceller i corpora cavernosa og de penile arterier. Dette faciliterer blodtilstrømningen til penis og fremkalder erektion, idet det venøse afløb samtidig komprimeres. På det cellulære plan er den primære neurotransmitter nitrogenoxid (NO), der frigives fra nerveenderne og endotelcellerne. NO aktiverer i de glatte muskelceller dannelsen af signalmolekylet cGMP, der inducerer relaxationen af den glatte muskulatur. cGMP inaktiveres af phosphodiesterase 5.

Ætiologi

Ætiologien bag ED kan være organiske faktorer (vaskulære, neurologiske, hormonelle eller farmakologiske), psykiske (depression, præstationsangst eller parforholdsproblemer) eller en kombination af flere faktorer. Organiske faktorer anses i dag for den hyppigste til grundliggende årsag, men oftest vil der komme en psykisk overbygning på problemet. Anamnese og objektiv undersøgelse er derfor af stor vigtighed og bør altid foretages både for valg af behandling og for identifikation af eventuelle andre helbredsproblemer, der ofte forekommer sammen med ED, fx kardiovaskulære lidelser, diabetes og depression. ED kan være første tegn på en endnu ikke opdaget til grundliggende sygdom og kan derfor også bruges som prognostisk markør.

Før behandlingsstart skal det vurderes, om patientens kardiova-



August 2003

Erektile dysfunktion side 1

Nye lægemidler side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

skulære tilstand kan klare belastningen ved seksuel aktivitet. Alder i sig selv er ikke en kontraindikation.

Diagnose

ED diagnosticeres på baggrund af patientens klager. Objektive iagttagelser eller partners udsagn kan benyttes til at understøtte diagnosen, men kan ikke erstatte patientens selvrapportering ved etablering af diagnosen. Fordi diagnosticeringen baseres på patientens egen beskrivelse, vil kulturelle faktorer og patient-læge kommunikation være afgørende for definition, diagnosticering og evaluering af lidelsen.

Ved diagnosticeringen er det vigtigt ikke at forveksle ED med andre seksuelle lidelser som præmatur ejakulation, forsinket orgasme, anorgasme eller manglende seksuel lyst, selvom disse kan forekomme samtidig med ED.

Behandling

ED kan behandles på mange niveauer, og behandlingen er sædvanligvis symptomatisk. I dag vil farmakologisk behandling oftest være førstevalg. Tabel 1 viser behandlingsstrategi i prioriteret rækkefølge, opstillet af WHO's konsensuspanel. Almindeligvis vil reduktion af risikofaktorer ikke give effekt nok til at løse problemet, men bør gennemgås, idet modifikation måske kan nedsætte graden af progression af ED. Dette trin inkluderer også ændring af medicin, der kan give rejsningsbesvær samt udredning og behandling af eventuelle hormonelle forstyrrelser. Sam-

tale, rådgivning og terapi er placeret meget højt i rekommandationerne. Der er begrænsede muligheder for psykoterapeutisk behandling, og landvindingerne med den farmakologiske behandling gør, at langt de fleste får farmakologisk behandling som førstebehandling. Rådgivning bør dog altid tilbydes, hvor det kan have sin plads i behandlingen.

Farmakologisk behandling

De perorale medikamina er førstevalg ved farmakologisk behandling, og af disse er phosphodiesterase-hæmmerne de mest effektive.

Phosphodiesterase-5-hæmmere (PDE-5-hæmmere)

Sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) og vardenafil (Levitra) har samme virkningsmekanisme. De virker ved at hæmme nedbrydningen af cGMP, der frigives ved seksuel stimulation. PDE-5 hæmmerne virker kun på erektionsmekanismen og giver ikke mere seksuel lyst. Effekten er dokumenteret i flere større dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser hos patienter med let til svær ED. Undersøgelserne viste en signifikant bedring i evnen til at gennemføre samleje samt en signifikant bedring i den overordnede seksuelle tilfredshed hos op til 80% af patienterne mod en responsrate på op til 20% i placebogruppen. De primære effektmål er evnen til penetration og til at opretholde erektionen efter penetration. Effekten er forskellig i forskellige patientgrupper. Mænd med overvejende psykiske problemer eller mild ED har bedre respons end fx mænd med svær ED eller diabetes mellitus eller mænd med ED efter prostatektomi. Ved behandling med PDE-5-hæmmer er det vigtigt at understrege, at der skal ske seksuel stimulation, at der går et stykke tid fra tabletten er taget, til effekten indfinder sig, og at det oftest er godt at prøve flere behandlingsforsøg (4-8), før det er muligt at se, om der er effekt af behandlingen.

De tre PDE-5-hæmmere har lidt forskellig profil (tabel 2), primært

forskellig optagelseshastighed og halveringstid samt i mindre grad forskellig bivirkningsprofil. Dette kan have betydning for den enkelte patient afhængig af, hvordan præparatet bruges, og hvor lang virkningstid der ønskes. Der er ikke lavet større sammenlignende studier mellem de tre præparater med ens patientgrupper. Det er derfor ikke muligt at afgøre, om effekten er bedre ved det ene lægemiddel end det andet. Dette gælder også for undersøgelser på specielle grupper som fx diabetikere.

De hyppigste bivirkninger fremgår af tabel 2. Bivirkningerne er almindeligvis milde/moderate og forbigående. I øvrigt skal det fremhæves, at man anbefaler p.n. brug af PDE-5-hæmmere og maksimalt én gang i døgnet. Da PDE-5-hæmmere potenserer virkningen af NO, er de absolut kontraindicerede ved samtidig behandling med alle former for nitrater.

Der er meget begrænsede videnskabelige erfaringer med, hvorledes PDE-5-hæmmerne virker på mænd, der ikke har ED. En randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse på 44 mænd uden ED viste, at indtagelse af 50 mg sildenafil 1 time før sengetid øger antallet af natlige rejsninger og nedsætter refraktærperioden. Den nedsatte refraktærperiode menes at være en af årsagerne til sildenafilmisbrug i diverse undergrundsmiljøer.

Apomorfin

Apomorfin (Uprima) er en resorberet, der lægges under tungen og virker således centralt, men har perifer effekt. Stoffet er en dopaminagonist, der stimulerer D1/D2 receptorer i hypothalamus. Via nervesignaler til erektionscentret i rygmarven afgives signal til penis' nerver. Hermed frigives NO lokalt i penis, og erektionen initieres. Apomorfin forstærker det normale seksuelle respons, og der skal derfor seksuel stimulation til, for at det virker. Apomorfin virker kun på erektionsevnen og ikke på lysten. Apomorfin er i flere randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser vist at være bedre end

Tabel 1. Behandlingsstrategi for erektil dysfunktion.

Reduktion af risikofaktorer
• Livsstil, hormoner, lægemidler
Rådgivning, terapi og information
Orale lægemidler
• Phosphodiesterase-5-hæmmere
• Apomorfin
• Yohimbin
Lokalterapi
• Intrakavernøs injektionsterapi (alprostadil)
• Intrauretral terapi (alprostadil)
• Vakuumpumpetildækninger
Kirurgisk terapi
• Penisproteser
• Revaskularisering

Tabel 2. Farmakologisk behandling af erektil dysfunktion. Bivirkninger og kontraindikationer ved lægemidler til behandling af ED. Priser per 09.06.2003er angivet i kr. per definerede døgndosis (DDD). Der er valgt anbefalede startdosis.

Præparat	Bivirkninger (hyppigste i kursiv)	Kontraindicerede lægemidler	Cirka tid til effekt (gennemsnit)	Forventet varighed af effekt	Pris per DDD
Viagra (sildenafil) Tabletter, 25, 50 og 100 mg Anbefalet startdosis 50 mg	Hovedpine, <i>hedeture, dyspepsi, ansigtsrødmen, svimmelhed, rhinitis, blåsyn</i>	Nitrater, alfablokkere (4 timers interval tilrådes)	45 minutter	4-5 timer	50 mg: 89,38 kr. (4 stk.) 77,21 kr. (12 stk.)
Levitra (vardenafil) 5, 10 og 20 mg. Anbefalet startdosis 10 mg	<i>Ansigtsrødmen, hovedpine, dyspepsi, rhinitis, svimmelhed, hypotension, hypertension, ændret farvesyn</i>	Nitrater, alfa-blokkere	25 minutter	4-5 timer	10 mg: 78,08 kr. (4 stk.) 71,61 kr. (12 stk.)
Cialis (tadalafil) 10 og 20 mg Startdosis 10 mg	Hovedpine, <i>dyspepsi, rygsmerter og myalgi, rhinitis, ansigtsrødmen, svimmelhed</i>	Nitrater	30 minutter	24 timer	10 mg: 81,38 kr. (4 stk.)
Uprima (apomorfin) Resoribletter 2 og 3 mg. Startdosis 2 mg	Kvalme, <i>svimmelhed, hovedpine, døsighed, gaben, rhinitis, opkastning, ansigtsrødmen, hypotension, smagsforstyrrelser, svedudbrud</i>	Anvendes med forsigtighed ved samtidig nitrat behandling Bør ikke gives i kombination med andre dopamin antagonist eller agonister	20 minutter	2-3 timer	2 mg: 93,35 kr. (1 stk.) 3 mg: 77,15 kr. (4 stk.) 72,27 kr. (12 stk.)
Caverject (alprostadil) Injektionsvæske 10 og 20 µg Lavest mulig startdosis, kan doseres 2,5-20 µg	<i>Smerter i penis, hæmatom og irritation på indstiksstedet, fibrøse plaques i penis, priapisme</i>		5-15 minutter	Afhængig af dosis. 30-60 minutter tilstræbes	10 µg: 167,78 kr.
Muse (alprostadil) Uretraltablet 250, 500 og 1000 µg Startdosis 250 µg	<i>Smerter i penis, brændende følelse i uretra, mindre blødning fra uretra, smerter i tekstikler, hovedpine, svimmelhed</i>		5-10 minutter	30-60 minutter	500 µg: 184,60 kr. (1 stk.) 164,85 kr. (6 stk.)

placebo. Der er påvist en effekt hos op til 50% af alle patienterne sammenlignet med op til 30% i placebo-gruppen. Effekten er størst hos mænd med mild til moderat ED. Hos mænd med diabetes er der ikke vist en effekt af apomorfin i de kliniske afprøvninger.

Der er ikke sammenlignende studier af PDE-5-hæmmere og apomorfin. Apomorfin er et behandlingsalternativ til PDE-5-hæmmerne, når disse ikke kan gives eller som behandling af mænd med mild til moderat ED. Der er ingen evidens for, at apomorfin virker hos patienter, der ikke har effekt af PDE-5-hæmmerne. Apomorfin kan

tages sammen med NO-præparater.

Yohimbin

Yohimbin (Virigen) er et alfa-2-adrenerg blokterende middel, der kan købes i håndkøb. Virkningen anses som værende på placebo-niveau.

Alprostadil

Udover de nævnte perorale lægemidler, skal følgende præparater til parenteral og intrauretral brug omtales.

Alprostadil (Muse og Caverject), et prostaglandin E1 præparat, relaxerer den glatte muskulatur i

penis og fremkalder erektion ved frigivelse af signalmolekylet cAMP. Alprostadilinjektion giver i modsætning til de perorale lægemidler erektion uden seksuel stimulation, og ofte vil erektionen vare ved et stykke tid efter udløsning. Der er to administrationsformer, injektion og intrauretral.

Caverject administreres ved injektion direkte i corpus cavernosum. Der kræves grundig instruktion for at sikre, at patienten bliver fortrolig med håndteringen af behandlingen. Effekten af alprostadilbehandling er høj, omkring 70%. Efter lancering af de orale midler er alprostadilbehandling oftest an-

denvalgsbehandling eller primær behandling til patienter, hvor PDE-5-hæmmere er kontraindicerede. Administrationsformen vil hyppigt gøre, at mange patienter fravælger behandlingen.

Muse administreres ved at anbringe en stift i uretra, hvorfra stofet absorberes. Muse fungerer primært faciliterende for erektionen. Effekten er variabel. Sufficent respons ses hos omkring 30% af de mænd, der administrerer det hjemme.

Ikke-farmakologisk behandling

Vakuumpumper

Ved hjælp af en pumpe skabes undertryk i et aflangt plastikrør omkring penis, hvorved blodtilførslen til penis øges. Samtidig hindres det venøse afløb ved hjælp af en pubesring anbragt om roden af penis. Erektionen, der opnås, er ofte kold, lidt blålig, og penis er bevægelig/bøjelig ved roden. Metoden kræver entusiasme fra patienten og partneren.

Penisproteser

Ved penisproteseimplantation indsættes et cylinderformet rør i hvert corpus cavernosum. I dag anvendes stort set kun oppustelige proteser, der implanteres i de to corpora cavernosa. Disse cylindre kan fyldes og tømmes med saltvand fra et reservoir i bughulen. Væsken føres gennem en tynd silikoneslange ned i scrotum til pumpen og herfra

videre til svulmelegemerne. Pumpen, der er placeret i scrotum, betjenes med to fingre, og en ganske rigid erektion kan opnås. Væsken presses ved manuel kompression tilbage i reservoiret.

Revaskularisering

Revaskularisering af penis anvendes eksperimentelt enkelte steder, men ingen pålidelige metoder er endnu udviklet. Penisvenekirurgi, hvor excessiv venøs drænage fra penis er søgt reduceret kirurgisk, har været meget anvendt i løbet af 1980'erne og 1990'erne. Succes-raterne har imidlertid været så dårlige, at denne form for kirurgi er opgivet de fleste steder. Excessiv venøs drænage menes mest at være resultat af for dårlig arteriel blodforsyning, idet en passiv veneafklemning herved ikke kan etableres.

Opfølgning

Engelske undersøgelser viser, at kun ca. halvdelen af de mænd, som har fået udskrevet sildenafil, indløser recepten. Dette tyder på, at en del frafalder behandlingen. Mange faktorer kan være medvirkende, og det anbefales derfor, at patienter altid får tid til kontrol ved første udskrivning af behandling. Ved efterfølgende konsultation kan følgende emner tages op: Evt. forkert brug af præparatet, manglende effekt, behov for dosisjustering, bivirkninger og andre behandlingsmuligheder.

Tabel 3. Patientkategorier, der kan få tilskud til behandling af erektil dysfunktion.

Primær ED

Mb. Peyronie med persisterende ED

Neurovaskulære lidelser fx

- Diabetes mellitus
- Hypertension
- Coronart opererede
- Cerebralt insult
- Dissemineret sclerose
- Columna- og bækcentraumer
- Kronisk uræmi
- Svær arteriel insufficiens

Operationer fx

- Diskusprolapsopererede
- Rectumkirurgi
- Cystektomi
- Radikal prostatektomi

Iatrogen betinget ED fx

- Strålebehandling
- Kirurgisk eller medicinsk behandling

Priser og tilskudsregler

Priserne på de perorale midler er sammenlignelige med små ud-sving bl.a. betinget af pakningsstørrelsen (tabel 2). Der ydes ikke generelt tilskud til lægemidler til behandling af ED, men der kan søges enkelttilskud, når det drejer sig om patienter nævnt i tabel 3, og når der er vist effekt af behandlingen.

I ansøgningen bør det klart fremgå, at patientens grundsygdom (jf. tabel 3) er årsag til rejsningsbesværet.

Annamaria Giraldi

Klinisk Farmakologisk Enhed

Bispebjerg Hospital

Hans Jørgen Kirkeby

Urinvejskirurgisk Afdeling K

Skejby Sygehus

Litteraturreferencer kan fås ved henvendelse til Institutet eller på www.irf.dk

Nye lægemidler

Lægemidler markedsført i juni og juli 2003.

- Enbrel (etanercept): Nyt lægemiddel til behandling af reumatoid artrit, polyartikulær kro-

nisk juvenil arthritis og psoriasis-artrit.

- Perfalgan (paracetamol): Paracetamol til intravenøs brug.
- Crestor (rosuvastatin): Nyt statin.

Læs en kritisk vurdering på www.irf.dk. Bemærk: Præparatmeldelserne opdateres inden for 1 år ved afgørende nye oplysninger om effekt, bivirkninger og pris.