

## Erektile dysfunktion

Af Hans Jørgen Kirkeby\*, Kári J. Mikines\*\* og Jens Sønksen\*\*

Temaet for nærværende artikel er erektil dysfunktion (ED) eller på dansk »rejsningsbesvær«. Anden form for mandlig seksuel dysfunktion, fx for tidlig eller sen sædafgang, nedsat libido, parforholdsproblemer, problemer med seksuel identitet etc. omtales således ikke her.

ED defineres som manglende evne til at opnå og/eller vedligeholde en erektion længe nok til, at samleje kan gennemføres. Betegnelsen »impotens« bør undgås, da det ikke præcist beskriver et specifikt symptom eller en specifik sygdom.

I en stor tværseksundersøgelse fandtes en prævalens af komplet ED på 5 % og moderat ED på 17 % blandt 40-49-årige mænd. Blandt 70-79-årige var de tilsvarende tal 15 % (komplet ED) og 34 % (moderat ED)

### Ætiologien til ED

Mens man tidligere fokuserede meget på psykologiske faktorer som den væsentligste årsag til ED, er man blevet klar over, at ED hyppigt har organisk årsag. Ganske ofte er ED led i generel kardiovaskulær sygdom og kan være prædiktør herfor. Aterosklerose med endotelcelledysfunktion udvikler sig i penis' kredsløb såvel som andre steder, og mere end  $\frac{2}{3}$  af patienter med koronar hjertesygdom har symptomer

på ED før start på koronare symptomer. ED kan være det første eller et senere optrædende symptom ved diabetes mellitus og ses hos 20-71 % af diabetikere. I et populationsbaseret kohortestudium blandt type 1 diabetikere fandtes en 10 års incidens af ED på 25 %. Den relative risiko for ED hos diabetikere øges med dårlig glykæmisk kontrol, diabetesvarighed og sendiabetiske komplikationer i øvrigt (nefropati, retinopati). Af andre risikofaktorer for ED kan nævnes dyslipidæmi, højt BMI (Body Mass Index), alder og LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). Tobaksrygning synes at fordoble risikoen for ED.

Bækkenkirurgi i form af radikal prostatektomi, cystektomi eller rektumkirurgi medfører ofte ED pga. skade på nerver og/eller kar til penis' svulmelegemer.

Sidst skal man nævne morbus Peyronie (induratio penis plastica), som er en idiopatisk lokaliseret selvbeholdende inflammatorisk proces, der oftest ligger dorsalt i corpora cavernosa overflade. Denne tilstand giver ømhed i penis og kan føre til peniskrumning. Den inflammatoriske aktivitet varer i 12-18 måneder, og i denne periode er der ikke sjældent ED.

### Erektionens fysiologi

Erektion og afslapning af penis kontrolleres af det autonome nervesystem. Erektion tilvejebringes ved, at

nervesignaler via medulla spinalis' erektionscenter svarende til rygmarvens S2-S4-segmenter (beliggende ved 1.-2. lændehvirvel) sendes ud gennem de ventrale S2-S4 rødder fra os sacrum forside via nervi erigentes til corpus cavernosum nerverne. Disse forløber ned langs vesiculae seminales og prostatas bagflade til corpora cavernosa og innoverer både de to corpus cavernosum arterier og de glatte muskelceller i trabeklerne. Flere signalstoffer er involveret, og et dominerende signalstof/transmittersubstans, som fremmer erektionen, er nitrogenoxid (NO). Dette stof er en flygtig gasart og frigives både fra nerveender og fra endotelceller.

En erektion kan tilvejebringes ad psykogen vej ved seksuelle fantasier eller seksuelt stimulerende syns- og lugtindtryk etc., men en erektion kan også være rent reflektorisk, hvilket fx viser sig ved søvnrejsninger, som forekommer i et antal af 3-4 af 15-45 minutters varighed hver nat. Sådanne rejsninger ses også hos patienter med tværseksyndrom, præcist som det ses hos neurologisk intakte mænd. Dette er tegn på, at erektionscentret distalt i medulla spinalis ud for 1. eller 2. lumbalhvirvel selvstændigt kan skabe og vedligeholde rejsninger af normal varighed – blot mangler den voluntære kontrol og således evnen til at vedligeholde erektionen ved hjælp af seksuelle tanker og fantasier.

\* Urologisk afd. K, Skejby Sygehus

\*\* Urologisk afd. H, Herlev Hospital

### Historie vedr. behandling af ED

Indtil 1982 eksisterede der ingen farmakologisk behandling af ED ud over stoffet yohimbin, som havde været anvendt gennem årtier som såkaldt afrodisiakum. Yohimbin har en i bedste fald marginal effekt over for ED. Det forhandles under navnet Virigen, som fås i håndkøb.

Den egentlige farmakologiske æra vedr. behandling af ED indledtes i 1982, da den franske karkirurg Virag fandt, at det kardilaterende stof papaverin kunne skabe erektion. Næsten samtidigt opdagede den engelske fysiolog og psykiater Brindley ved selvinjektion i penis af adskillige præparater, at det alfa-receptorblokerende stof fenoxymetanol også kunne skabe erektion. Hurtigt blev især papaverin introduceret for patienter til selvinjektion ved behandling af ED. Zorgniotti i New York opdagede, at kombinationen papaverin + fentolamin (alfa-receptorblokker) kunne øge succesraten fra ca. 35 til ca. 70 % i forhold til papaverin hos patienter med ED. Den første papaverininjektion i Danmark blev givet i 1984, hvorefter injektionsbehandling gradvist blev indført mere generelt. I 1986 blev det vist, at stoffet prostaglandin E<sub>1</sub> kunne skabe erektion med succesrate på > 70 %, og dette stof afløste gradvist papaverin. Prostaglandin E<sub>1</sub> blev i 1994 markedsført under navnet Caverject (alprostadil). I perioden 1982 til 1994 klarede man sig således med magistrelt fremstillede præparater bestående af papaverin, papaverin + fentolamin eller prostaglandin E<sub>1</sub>. I 1997 blev MUSE markedsført som en intrauretral applikationsvej til de patienter, som ikke ønskede at injicere sig.

Omkring 1990 afprøvede man i England stoffet sildenafil mod angina pectoris og hypertension, og flere patienter angav at få bedre rejsningsevne i nogle timer efter medicinindgift. Først i 1996 havde man de første kliniske resultater efter brug af sildenafil, og stoffet kom på markedet som den første fosfodiesterase-5 (PDE5)-hæmmer i 1998. I 2003 markedsførtes de to øvrige PDE5-hæmmere vardenafil og tadalafil. Senest er et nyt injektionspræparat aviptadil+ fentola-

**Tabel 1.** Præparater til behandling af ED.

	Opdaget	Registreret i Danmark
Yohimbin	ca. 1950	1955
Papaverin	1982	Aldrig
Papaverin + fentolamin	1986	Aldrig
Prostaglandin E <sub>1</sub>	1988	1994
Sildenafil	1988	1998
Vardenafil		2003
Tadalafil		2003
Aviptadil + fentolamin	ca. 1990	2007

min blevet markedsført (2006), og netop dette præparat har en interessant dansk historie. Præparatet indeholder vasoaktivt intestinallyt polypeptid (= aviptadil) som allerede i 1984 i et dansk studie viste sig at blive udskilt i penis under erektion, mens et andet dansk studie fra 1992 viste, at dette kombinationspræparat kunne skabe erektion ved intrakavernøs injektion med en meget høj succesrate. Af forskellige grunde er præparatet først blevet markedsført i Danmark for ganske nyligt.

Alle tilgængelige præparater til behandling af ED er anført i Tabel 1 med tidspunkt for opdagelse og for registrering i Danmark.

### Hvilke undersøgelser skal man foretage, førend behandling for ED tilbydes?

Erfaringen har vist, at behandling for ED vil være den samme, næsten uanset hvad evt. undersøgelser af årsagen til ED viser. Der findes ikke undersøgelser, som med rimelig sikkerhed kan afklare, hvad årsagen er til ED. Det er her vigtigt at holde sig for øje, at evt. kausal terapi stort set aldrig er mulig. Derfor forekommer det rimeligt at begrænse undersøgelserne til screening for risikofaktorer i form af hypertension, kardiovaskulær sygdom inkl. dyslipidæmi, diabetes mellitus og/eller risikobetonet livsstil (tobaksrygning, overvægt, manglende motion etc.). Intervention over for disse faktorer kan ikke normalisere nedsat rejsningsevne, men tjener til at reducere progressionshastigheden af ED, idet tilstanden almindeligvis forværres med tiden.

Når en patient henvender sig hos lægen med manifest ED, må der optages anamnese mhp. risikofaktorer, således at der kan rådgives og evt. indtrevneres. Objektiv undersøgelse med måling af blodtryk, palpation af penis (morbus Peyronie) og palpation af pulsforhold i underekstremiteterne bør også gennemføres.

ED angives hyppigt at opstå som medicinbivirkning specielt ved antihypertensiv behandling og brug af psykofarmaka. Skift til andet antihypertensivt præparat fører sjældent til bedring i rejsningsevnen (egne observationer), men det er dog vist, at angiotensin II antagonister, non-selektive betablokkere, calciumantagonister og diuretika øgede risikoen for ED, mens patienter, der fik ACE-hæmmere eller selektive betablokkere, havde upåvirket rejsningsevne. Skift af psykofarmakon fører ikke sjældent til genetablering af normal rejsningsevne.

### Behandlingsvalg ved ED

Der findes (stort set) ikke behandlinger, som kan genetablere en nedsat eller tabt erektionsevne. De farmakologiske behandlinger, som kan iværksættes ved ED, er reversible og er behæftet med relativt harmløse bivirkninger undtagen i helt specielle tilfælde. Derfor behøver man ikke frygte konsekvenserne af at forsøge behandling, uanset at man ikke kender årsagen til patientens ED. Mange mænd med ED oplever, at rejsningen kun svigter undtagelsesvist, således at coitus oftest kan gennemføres uden problemer. I sådanne tilfælde er omhyggelig anamneseoptagelse og ob-

jektiv undersøgelse ofte tilstrækkelig, mens egentlig behandling først er nødvendig, når patientens ED bliver manifest.

Behandling må selvsagt individualiseres i henhold til patientens præference.

#### PDE5-hæmmere

Almindeligvis vil man som *første valg* tilbyde behandling med en PDE5-hæmmer – og gerne give mulighed for valg mellem et korttidsvirkende (sildenafil eller vardenafil) og et langtidsvirkende (tadalafil) præparat (Tabel 2). PDE5-hæmmere skaber ikke erektion i sig selv, men erektion opnået ved seksuel stimulation vil indtræde hurtigere, blive bedre og vare længere i en periode fra 30-45 minutter efter tabletindtagelse til ca. 5 timer (sildenafil og vardenafil) hhv. ca. 20 timer (tadalafil) efter tabletindtagelse. PDE5-hæmmere er således uden effekt hos patienter, som ikke er i stand til at opnå en begyndende erektion. Succesraten for PDE5-hæmmere er 50-80 % afhængig af årsagen til patientens ED. I de fleste tilfælde kan man med fordel starte med højeste terapeutiske dosis af stoffet for senere evt. at reducere dosis til mindste dosis, som giver sufficient effekt. Herved undgås den frustrerende oplevelse, det er at opnå insufficient effekt ved de første 4 eller 8 forsøg med en i øvrigt effektiv behandling.

Kontraindikationer for PDE5-hæmmere omfatter samtidig brug af nitrat/nitrit-præparater for angina (absolut) på grund af risiko for kritisk blodtryksskald, iskæmiske øjenlidelser og retinitis pigmentosa samt sværere is-

**Tabel 2.** 1. valgsbehandling. PDE5-hæmmere.

	Virkningsvarighed	Virkemåde	Dosis	Pris per tablet
Sildenafil Viagra	4-5 timer	Fremmer egen erektion	25 mg	113,65 kr.
			50 mg	114,30 kr.
			100 mg	115,95 kr.
Tadalafil Cialis	15-20 timer	Fremmer egen erektion	10 mg	114,50 kr.
			20 mg	110,65 kr.
Vardenafil Levitra	4-5 timer	Fremmer egen erektion	5 mg	86,40 kr.
			10 mg	95,55 kr.
			20 mg	98,15 kr.

Priser per 25.08.2008.

kæmiske sygdomme i øvrigt, hvor seksuel aktivitet kan betyde for stor belastning. Indtagelse af »Poppers« (amylnitrit, asopentynitrit og isonutyl-nitrit), som anvendes i nogle miljøer, er også kontraindiceret. Indtagelse af alfblokerende stoffer (fx for vandladningsgener) og PDE5-hæmmere bør adskilles med mindst 4 timer, ligesom start med lav dosis af PDE5-hæmmer i den situation anbefales.

#### Injektionsbehandling

Injektionsbehandling med alprostadil eller aviptadil+fentolamin (Tabel 3) vil almindeligvis være andet valg hvis PDE5-hæmmere ikke virker tilfredsstillende. Begge præparater har succesrater på 60-70 %. Erektion indtræder ca. 10 minutter efter injektion, som foretages i et af penis' svulmelegemer direkte fra siden ca. midt på penisskafte. Første injektion bør gives før patienten forlader klinikken – evt. af patienten selv, således at man

sikrer, at han behersker injektionsteknikken. Evt. problemer vedrørende tremor, manglende oversigt pga. stort abdomen etc. kan her berøres. I visse tilfælde kan partneren evt. oplæres i at give injektionen fx hos svagtseende. Alprostadil giver smerter i penis under hele erektionen hos op til 20 %, aviptadil + fentolamin har ikke denne bivirkning.

Alprostadil findes også som uretralstift og kan være et alternativ, fx hvis patienten afviser at injicere sig selv. Succesraten er 30-50 %. Ca. 5-25 % får betydende uretrale gener i form af svie etc. efter brug af alprostadil som uretralstift.

#### Ikke-farmakologisk behandling

Hvis patienten er uden for rækkevidde for farmakologisk behandling, resterer der kun mulighed for genetablering af rejsningsaktivitet vha. penisprotesimplantation. Hvor man tidligere anvendte rigide proteser, implanteres

**Tabel 3.** 2. valgsbehandling.

	Virkningsvarighed	Virkemåde	Administration	Dosis	Pris per sprøjte / uretralstift
Alprostadil Caverject Dual MUSE	Dosisafhængig	Virker uanset seksuel stimulation	Intrakavernøs	10 µg	157,25 kr.
			injektion	20 µg	211,55 kr.
			Uretralstift	250/500/1.000 µg	145,55 kr.
Aviptadil+fentolamin Invicorp	Dosisafhængig	Virker uanset seksuel stimulation	Intrakavernøs injektion	25 µg + 2 mg	187,35 kr.

Priser per 25.08.2008.

der p.t. kun oppustelige proteser i Danmark. Det drejer sig om 20-40 implantationer per år, stort set kun i form af 3-komponent proteser.

### Bivirkninger

#### *PDE5-hæmmere*

Hovedpine, rygsmerter, nasal kongestion, myalgier og flushing skyldes kardilatation, mens dyspepsi er forårsaget af relaksation af cardias sphincter og deraf følgende reflux. Ændret syn efter sildenafilindtagelse skyldes påvirkning af retinas tappe og viser sig som en blå aura omkring lyskilder, man kigger på. Se i øvrigt Tabel 4.

#### *Intrakavernøs injektion*

Intrakavernøs injektion med farmaka, der skaber erektion, kan føre til priapisme, altså en persisterende erektion uden seksuel stimulation. Rejsning, der varer mere end 4-6 timer, bør bringes til ophør for at undgå, at tilstanden bliver irreversibel. Baggrunden er, at erektion etableres ved relaksation af de glatte muskelceller i de tilførende arterier samt i trabeklerne i penis' svulmelegemer, mens detumescens tilvejebringes ved kontraktion af de samme glatte muskelceller. Langvarig rejsning fører til udtrætning af muskelcellerne, således at detumescens ikke længere kan etableres hverken på den sædvanlige måde af patienten selv eller vha. kontraherende midler

Langvarig rejsning kan i visse tilfælde bringes til ophør ved aspiration af blod fra corpus cavernosum. Injektion af alfa-adrenerge stoffer bør altid foretages, og i Danmark anvendes efedrin 10-25 mg intrakavernøst, evt. gentaget med 5-10 minutters interval, indtil detumescens er opnået. Blodtryk og puls bør kontrolleres hypogt pga. af den adrenerge effekt. Kan erektionen ikke bringes til ophør på

skadestue på denne måde, må patienten henvises akut til urologisk afdeling mhp. evt. operativ behandling i form af en Ebbehøj shunt (glandokavernøs anastomose).

Smerter i penis ses hos 15-30 % efter alprostadil-injektion i penis, en egenskab der er knyttet til selve det virksomme indholdsstof alprostadil, idet de øvrige præparater, der har været anvendt og anvendes til intrakavernøs injektion – herunder aviptadil + fentolamin – kun giver smerter på niveau med placebo.

Herudover ses stort set kun ubetydelige bivirkninger fx gener, der relaterer sig til selve injektionen (sugillation, hæmatom etc.).

#### *Uretralstift med alprostadil*

Uretral svie, smerter i penis samt hypertension ses.

### Tilskud

Man kan søge om enkelttilskud til medicin, hvis patienten har en sygdom, der medfører rejsningsbesvær fx prostatacancer, operationer i bækkenet, diabetes mellitus, hypertension, svær arteriel insufficiens mm.

### Konklusion

Moderat eller svær ED forekommer hos 22 % af 40-49-årige mænd og



hos 49 % af 70-79-årige. De fleste tilfælde optræder formentlig som led i kardiovaskulær sygdom, og ED kan være første symptom herpå. Udredningen af årsagsforhold kan i de fleste tilfælde begrænses til screening for risikofaktorer i form af diabetes mellitus, hypertension og dyslipidæmi. På samme måde bør lægen ved rådgivning vedr. behandling af ED være opmærksom på risikofaktorer som dårlig livsstil med tobaksrygning, manglende motion og overvægt.

Herefter må lægen informere om de muligheder, der findes for at genetablere en nedsat rejsningsevne. Det drejer sig om primært om behandling med PDE5-hæmmere, ved manglende effekt evt. injektionsbehandling eller intrauretralstift. Som sidste mulighed, hvis anden behandling svigter, kan man tilbydes penisproteseimplantation.

### Referencer

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

**Tabel 4.** Bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere.

	Placebo	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil
Hovedpine	6 %	14 %	16 %	16 %
Dyspepsi	2 %	10 %	4 %	7 %
Rygsmerter	5 %	6 %	-	-
Nasal congestion	4 %	5 %	10 %	4 %
Myalgi	2 %	5 %	-	-
Flushing	2 %	4 %	12 %	10 %
Ændret syn	0,55 %	-	-	3 %