

# Erekttil dysfunktion kan fungere som prædikator for kardiovaskulær sygdom

Mikkel Fode & Jens Sønksen

Erekttil dysfunktion (ED) anslås at påvirke ca. 30% af mænd over 40 år, og forekomsten stiger med alderen [1]. Det er velkendt, at tilstanden kan påvirke både livskvalitet og parforhold negativt [2]; mindre kendt er det imidlertid, at ED er stærkt associeret til både forekomst og udvikling af alvorlig kardiovaskulær sygdom. Samtidig er kardiovaskulær sygdom en af de væsentligste dødsårsager i Danmark, og specielt mænd har en høj risiko for at dø tidligt af kardiovaskulær sygdom. Formålet med denne artikel er at beskrive sammenhængen mellem ED og hjerte-kar-sygdom samt at give anbefalinger for, hvordan denne viden kan bruges til at forhindre og udsætte alvorlig sygdom.

## SAMMENHÆNG MELLEM KARDIOVASKULÆR SYGDOM OG EREKTIL DYSFUNKTION

Korrelationen mellem ED og livsstilsproblemer såsom diabetes, hypertension, overvægt og rygning er veldokumenteret [3]. Da de samme faktorer kan forårsage aterosklerose og endotel dysfunktion, er det ikke overraskende, at der er en sammenhæng mellem ED og kardiovaskulær sygdom. I flere populationsbaserede undersøgelser har man beskrevet denne sammenhæng. I The Massachusetts Male Aging Study fandt man, at risikoen for ED var forøget hos mænd med kendt hjerte-kar-sygdom, diabetes, hypertension og lavt højdensitetslipoprotein (HDL) samt hos rygere [4]. Disse resultater er blevet bekræftet blandt andet i The European Male Ageing Study, hvor ED også var relateret til kendt hjerte-kar-sygdom, diabetes, rygning og overvægt [1]. I tillæg til den højere forekomst af kardiovaskulær sygdom hos patienter med ED, har man i studier også påvist, at ED kan vidne om mere alvorlig sygdom. *Min et al* undersøgte 221 mænd, som var henvist til stressmyokardieperfektionstest og fandt, at patienter med ED havde mere alvorlig koronarsygdom og lavere ventrikulær pumpefunktion end patienter uden ED [5]. Ligeledes viste *Montorsi et al*, at svær ED var signifikant hyppigere hos patienter med to- eller trekarssygdom end hos patienter med etkarssygdom (31% vs. 12,5%,  $p = 0,01$ ) [6].

Endnu vigtigere end den dokumenterede sammenhæng mellem ED og eksisterende kardiovaskulær

sygdom er det, at rejsningsbesvær ofte opstår før mere alvorlig sygdom og således kan benyttes som en klinisk prædikator. Det blev beskrevet i forbindelse med en subanalyse af data fra populationsstudiet The Prostate Cancer Prevention Trial. Her fulgte man 8.063 mænd uden hjerte-kar-sygdom, hvoraf 3.618 havde ED ved studiets start og yderligere 2.400 fik ED i løbet af studiet. Risikoen for at få hjerte-kar-sygdom (angina pectoris, akut myokardieinfarkt (AMI) eller apopleksi) over en femårig periode var næsten 50% højere hos patienter med ED end hos erektilt velfungerende mænd (relativ risiko: 1,45) [7]. Fundet blev bekræftet af resultaterne af et hollandsk studie fra 2008, hvor man ved *baseline* spurgte en kohorte af 1.248 mænd, der var 50-75 år og ikke havde kendt hjerte-kar-sygdom, til deres rejsningsfunktion. Over en gennemsnitlig followupperiode på 6,3 år fandt man, at forekomsten af ED var en selvstændig prædikator for AMI, apopleksi eller pludselig vaskulært betinget død. Mænd med moderat ED havde en *hazard ratio* på 1,6 for at opleve alvorlige kardiovaskulære tilfælde sammenlignet med mænd uden ED, mens *hazard ratio* for mænd med svær ED var på 2,6, efter at man havde kontrolleret for andre risikofaktorer [8]. Lignende fund er gjort i en større østrigsk undersøgelse ( $n = 2.506$ ), hvor risikoen for at opleve alvor-

## STATUSARTIKEL

Urologisk Afdeling,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V04130210



Erekttil dysfunktion er stærkt associeret til en lang række uhensigtsmæssige livsstilsfaktorer. Det betyder, at risikoen for at der udvikles kardiovaskulær sygdom er forøget med næsten 50% hos mænd med rejsningsproblemer. Alle mænd, der har rejsningsproblemer, bør derfor gennemgå udredning og eventuelt behandling for kardiovaskulære risikofaktorer.

lig kardiovaskulær sygdom over en periode på 6,5 år var forøget med ca. 50% hos mænd, som havde ED ved *baseline*. Selvom ED i dette studie ikke var en selvstændig prædikator for senere sygdom, når alder og andre kardiovaskulære risikofaktorer blev taget i betragtning, konkluderede forfatterne, at der bør laves en kardiovaskulær profil hos alle mænd med ED [9].

I overensstemmelse med de oven for beskrevne data, har man i en nyligt publiceret metaanalyse vurderet 12 prospektive kohortestudier med i alt 36.744 deltagere og gennemsnitlige followuptider på 4-16 år. Her påviste man, at risikoen for at få kardiovaskulær sygdom er forøget med 48% hos mænd med ED (95% konfidens-interval (KI): 1,25-1,74;  $p < 0,001$ ). Samtidig fandt man en forøget risiko på 46% (95% KI: 1,31-1,63;  $p < 0,001$ ) for sygdom i koronarkarrene, 35% (95% KI: 1,19-1,54;  $p < 0,001$ ) for apopleksi og 19% (95% KI: 1,05-1,34;  $p = 0,005$ ) for død af alle årsager [10].

Den tidsmæssige sammenhæng mellem ED og kardiovaskulær sygdom er også genfundet i andre typer af studier. Således undersøgte *Montorsi et al* 300 patienter med dokumenteret koronarkarsygdom og fandt, at 147 patienter samtidig led af ED. Nioghalvfems af disse patienter (67%) rapporterede, at deres rejsningsproblemer var opstået før de første symptomer på hjertesygdom. Det gennemsnitlige tidsinterval mellem rejsningsbesværets opståen og de første tegn til egentlig hjertesygdom var ca. tre år [11]. I et lignende studie fra 2007 fandt *Hodges et al*, at 66% af patienterne med kendt kardiovaskulær sygdom havde ED ( $n = 207$ ), og at ED i denne gruppe var opstået i gennemsnit fem år før de første tegn til mere alvorlig hjerte-kar-sygdom [12].

### PATOFYSIOLOGISK SAMMENHÆNG

Rejsningsfunktionen er afhængig af blodtilførsel til det penile væv, og ED skyldes oftest vaskulære problemer [13]. I den sammenhæng kan ED betragtes som den kliniske manifestation af vaskulær sygdom i

de penile kar, ligesom vaskulær sygdom i f.eks. hjertets og hjernens kar kan give kliniske manifestationer. For alle organer gælder det, at funktionelle problemer kan skyldes karokklusion i form af aterosklerose og/eller endotel dysfunktion [14, 15]. Med hensyn til endotel dysfunktion er det påvist, at endotelial NO har antiaterosklerotiske, antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber og forårsager vasodilatation i kargebeterne [16].

Som forklaring på, at ED ofte opstår før anden kardiovaskulær sygdom, angives to hypoteser i litteraturen. Den første forklaring er den såkaldte småkarshypotese. Den går ud på, at aterosklerotiske plaques får kliniske konsekvenser i de penile arterier, før funktionelle problemer opstår i f.eks. hjertets kar på grund af forskelle i arteriernes størrelser. Således er penile arterier 1-2 mm i diameter, mens koronararterierne er 3-4 mm i diameter. Derfor vil ensartede aterosklerotiske aflejringer kompromittere flowet i de penile arterier først. Hypotesen støttes af, at man har fundet korrelationer mellem den aterosklerotiske byrde i koronarkar og graden af ED hos patienter med hjerte-kar-sygdom [6, 17]. Dog mangler der evidens for, at der er en direkte sammenhæng mellem plaquebyrden i de penile og koronare kar, og i et nyt studie er der sået tvivl om hypotesen, idet kun et fåtal af patienterne med alvorlig hjertesygdom ved obduktion viste sig at have penil aterosklerose [18].

Den anden forklaring er koncentreret om endotelfunktion og NO, idet studier tyder på, at rejsningsmekanismen er særlig følsom for endotel dysfunktion. Således påviste *Kaiser et al* i 2004, at NO er nødvendigt for både inflow af blod og for afslapning af den glatte muskulatur i corpora cavernosa, der er nødvendig for initiering af den venookklusive mekanisme [19]. Som støtte til denne teori har en række studier vist, at mænd med ED uden kendt hjerte-kar-sygdom ofte har systemisk endotel dysfunktion [20-22].

### KLINISKE IMPLIKATIONER

Sammenhængen mellem ED og kardiovaskulær sygdom giver mulighed for at foretage en opportunistisk screening. Det kan foregå ved, at man undersøger mænd, der spontant siger, at de har ED, eller ved at man spørger til rejsningsfunktionen ved rutinekontroller. Her kan validerede spørgeskemaer som f.eks. International Index of Erectile Function benyttes. Ved ED må forekomsten af andre risikofaktorer vurderes. Retningslinjer for vurdering af ED hos mænd er udarbejdet af flere internationale ekspertpaneler [23-25]. Her konkluderes det, at alle mænd med organisk betinget ED bør gennemgå en kardiovaskulær udredning. Standardundersøgelser bør inkludere en anamnese med fokus på kardiovaskulære risikofaktorer



#### FAKTABOKS

##### Erektile dysfunktion og kardiovaskulær sygdom

Erektile dysfunktion (ED) påvirker ca. 30% af alle mænd over 40 år.

Forekomsten af ED er forøget hos mænd med hjerte-kar-sygdom.

ED hos kardiovaskulære patienter kan være et tegn på alvorlig sygdom.

ED opstår ofte 3-5 år før anden kardiovaskulær sygdom.

Mænd med ED bør gennemgå en kardiovaskulær udredning.

Kardiovaskulære risikofaktorer bør håndteres efter normale retningslinjer.



TABEL 1

Screening for kardiovaskulær sygdom ved erektil dysfunktion<sup>a</sup>.

*Anamnese med fokus på*

Kostvaner

Alkoholindtag

Fysisk inaktivitet

Rygning

Familier disposition

*Objektiv undersøgelse med fokus på*

Abdominal fedme

Blodtryksmåling

Hjertestetoskopi

Palpation af perifere pulse

*Paraklinik med vurdering af*

Diabetes/insulinresistens

Plasmalipider

Ekg-forandringer

a) Livsstilsændringer i form af rygestop, ændring i kostvaner, øget motion og vægttab bør altid anbefales ved erektil dysfunktion på kardiovaskulær baggrund.

inklusive kostvaner, alkoholindtag, fysisk inaktivitet, rygning og familier disposition. Desuden bør der gennemføres en objektiv undersøgelse, der omfatter måling af abdominal fedme og blodtryk samt hjertestetoskopi og palpation af perifere pulse. Paraklinisk bør man fokusere på diabetes/insulinresistens, plasmalipidniveau og eventuelt ekg-forandringer (Tabel 1). Det er væsentligt, at ED også er selvstændigt associeret til udiagnostiseret hyperglykæmi, forhøjet fasteglukose og det metaboliske syndrom [26]. Nogle forskere anbefaler desuden måling af totaltestosteronniveauet, men værdien af dette i forbindelse med ED og underliggende kardiovaskulær sygdom er kontroversiel.

Ved ED, som er associeret til hjerte-kar-sygdom, har rygestop, ændring i kostvaner, øget motion og vægttab vist en gavnlig effekt på både det generelle kardiovaskulære helbred og på rejsningsproblemerne [27]. Desuden bør man adressere dyslipidæmi, hypertension og eventuel insulinresistens/diabetes efter normale retningslinjer og henvise til kardiologisk udredning, når det skønnes nødvendigt. Det er væsentligt at være opmærksom på, at ED kan forværres i forbindelse med betablokker- eller thiazidbehandling. Andre blodtryks-sænkende præparater kan have gavnlig effekt på rejsningen – særligt har angiotensinreceptorblokkere vist positiv effekt [28]. Af hensyn til både rejsningen og complians kan det derfor være en fordel at forsøge at undgå betablokkere og thiazider. Resultaterne af studier af statiners virkning på rejs-

ningsfunktionen er modstridende, og der findes ikke overbevisende dokumentation for, at statiner forårsager ED [23].

Kurativ behandling af ED er kun undtagelsesvist mulig, og tilbud om medicinsk behandling med perorale medikamina (PDE5-hæmmere) eller injektion af et vasoaktivt stof i penis er de hyppigste behandlingsvalg. Med hensyn til sikkerheden af ED-behandlinger ved kardiovaskulære problemer vurderes det, at der for flertallet af patienterne intet er i vejen for at initiere disse sammen med den kardiovaskulære profylakse [25]. Resultaterne af nogle studier tyder endda på, at PDE5-hæmmere kan have en gavnlig systemisk effekt i forhold til hypertension og endotel-funktion [23]. Dog er samtidig behandling med nitratpræparater en absolut kontraindikation for PDE5-hæmmerbehandling, og det er vigtigt, at man ikke behandler hjertesygge højrisikopatienter, før deres grundsygdom er under kontrol, da anstrengelsen ved den seksuelle aktivitet kan give problemer [23, 25]. En dybdegående beskrivelse af ED-behandling kan findes på European Association of Urologys hjemmeside, [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org).

## KONKLUSION

Sammenhængen mellem ED og hjerte-kar-sygdom er veletableret, og det er påvist, at ED kan forudgå alvorlig hjerte-kar-sygdom med 3-5 år. Det giver mulighed for at foretage opportunistisk screening for kardiovaskulær sygdom og risikofaktorer. En sådan screening kan foregå, både når patienter henvender sig med ED, og ved at der ved rutinekontroller spørges specifikt til seksuelle problemer. Ved at adressere relevante risikofaktorer kan udvikling af senere alvorlig sygdom formentlig undgås eller udskydes.

**KORRESPONDANCE:** Mikkel Fode, Urologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: [mikkelfode@gmail.com](mailto:mikkelfode@gmail.com)

**ANTAGET:** 30. september 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. marts 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

1. 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;7:1362-80.
2. Tan HM, Tong SF, Ho CC. Men's health: sexual dysfunction, physical, and psychological health – is there a link? *J Sex Med* 2012;9:663-71.
3. Saigal CS, Wessells H, Pace J et al. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2006;166:207-12.
4. 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.
5. Min JK, Williams KA, Okwuosa TM et al. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med* 2006;166:201-6.
6. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2632-9.
7. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
8. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20:92-9.

9. Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C et al. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? *Int J Impot Res* 2010;22:25-9.
10. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378-85.
11. 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.
12. Hodges LD, Kirby M, Solanki J et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2007;61:2019-25.
13. Salonia A, Briganti A, Deho F et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2003;26:129-36.
14. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D et al. The triad: erectile dysfunction – endothelial dysfunction – cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:3700-14.
15. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003;44:352-4.
16. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-53.
17. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS et al. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:230-1.
18. Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G et al. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? *Int J Impot Res* 2012;24:137-40.
19. Kaiser DR, Billups K, Mason C et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-84.
20. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55-60.
21. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503-6.
22. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H442-H448.
23. Nehra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:766-78.
24. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med* 2005;2:40-50.
25. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA et al. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006;3:28-36.
26. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166:213-9.
27. 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.
28. Baumhake M, Schlimmer N, Kratz M et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function – a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289-98.

## Atomoxetin til behandling af børn og unge med ADHD

Katarina Resen<sup>1</sup>, Gesche Jürgens<sup>2</sup> & Anne Katrine Pagsberg<sup>1</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Børne- og Ungdoms-psykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri  
2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V07130447

Atomoxetin (ATX) er et nonstimulant præparat til behandling af hyperkinetisk forstyrrelse, her benævnt ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*). Man opnåede i Danmark markedsføringstilladelse til brug af midlet til behandling af børn og unge i aldersgruppen 6-17 år i 2006 og til voksne i juli 2013 [1]. ATX reducerer ADHD-symptomerne signifikant hos børn og unge [2-5] og er indiceret ved ADHD med komorbide angstlidelser og depression [6, 7], tics [8, 9] eller ved øget risiko for misbrug [8, 10]. ADHD behandles med farmakologiske og pædagogiske/psykologiske interventioner. Methylphenidat (MPH) er førstevalg ved medicinsk behandling af ADHD, mens ATX er andetvalg [5].

ADHD er en multifaktoriel lidelse, som oftest manifesterer sig i den tidlige barndom, og forløbet er i mange tilfælde kronisk, idet tilstanden kan persistere ind i voksenalderen [5]. Prævalensen af ADHD hos børn er stigende og er på henholdsvis 3-5% og 1-2% alt afhængig af klassificeringssystem [11]. Sygdomsmekanismerne er endnu ikke klarlagt, men omfatter formentlig afvigelse i den dopaminerge og noradren-

erge transmission i centralnervesystemet især udtalt i de cingulate, frontale og parietale kortikale regioner [12].

Kernesymptomerne ved ADHD er opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet. ADHD er forbundet med komorbide lidelser såsom adfærdsforstyrrelser, angst, depression og forstyrrelser i motorisk kontrol. Desuden er ADHD associeret med mange ledsagende problemer såsom kriminalitet, stofmisbrug, mangel på socialt netværk og underpræstation i forhold til uddannelse [5, 11].

ATX er en selektiv præsynaptisk noradrenalin-genoptagelseshæmmer. ATX's blokerende effekt på de præsynaptiske noradrenalintransportere i hjernen betyder, at koncentrationen af noradrenalin i synapsespalten øges. ATX's primære effekt på ADHD-symptomerne sker formentlig i den præfrontale cortex, som er en region, der er involveret i opmærksomheds- og hukommelsesfunktionerne, ved en tredoblet øgning af NA og en mindre øgning i de ekstracellulære niveauer af dopamin [1, 8, 13].

ATX metaboliseres primært i leveren via cyto-