

Seksuelle bivirkninger ved radikal prostatektomi er mere end dårlig rejsningsfunktion

Anders Ullmann Kiis Frey, Jens Otto Sønksen, Peter Busch Østergren & Mikkel Fode

STATUSARTIKEL

Urologisk
Forskningsenhed,
Urologisk Afdeling,
Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V09140485

Radikal prostatektomi (RP) er påvist at kunne nedsætte risikoen for at dø af lokaliseret prostatacancer hos udvalgte patienter [1]. Operationen har desværre ofte en del bivirkninger, hvoraf de mest velkendte er erektil dysfunktion (ED) og urininkontinens (UI) [2]. Derudover påvirker en række mindre kendte bivirkninger patienternes sexliv efter operationen. Disse omfatter UI i forbindelse med seksuel aktivitet, ændringer i orgasmefunktionen samt ændringer i penislængde og -krumning [3]. Formålet med denne statusartikel er at beskrive disse mindre kendte bivirkninger, idet de kan have betydning ved rådgivningen af patienterne både før og efter en operation for prostatacancer.

FOREKOMST OG RISIKOFAKTORER

Urininkontinens ved seksuel aktivitet

UI ved seksuel aktivitet er en bivirkning, der kan forekomme i varierende grader i forbindelse med forspil, under coitus og i forbindelse med orgasme. UI ved seksuel aktivitet er dokumenteret i en række studier, hvor man har fundet rater på 20-93% [4-9]. I det hidtil eneste prospektive studie (n = 1.358) fandt man, at 22% af patienterne tre måneder efter operationen var meget generede af UI i orgasmeøjeblikket [4]. Da man spurgte patienterne igen 24 måneder efter operationen, var tallet dog faldet til 12%. Patienter, der var generede af UI i dagligdagen i form af både stressinkontinens og vilkårligt tab af urin, var også hyppigere udsat for UI i orgasmeøjeblikket (p < 0,0001). I et tværsnitstudie med 475 inkluderede patienter,

der havde fået foretaget RP, fandt man ligeledes, at forekomsten af bivirkningen var højest inden for det første år efter operationen (odds-ratio (OR): 0,31; 95% konfidens-interval (KI): 0,22-0,70; p < 0,01) [5]. Ud over UI er kendte associerede faktorer for UI ved seksuel aktivitet forkortelse af penis, smerter i forbindelse med orgasme og postoperativ ED, mens en tidligere transuretral resektion af prostata muligvis også kan spille en rolle [5, 7, 9]. Årsagen til UI ved seksuel aktivitet er ukendt, omend man i et mindre studie (n = 12) påviste, at patienter, der havde fået foretaget RP og havde dette problem, havde en signifikant kortere ekstern uretral lukkemuskel end kontrolgruppen (p = 0,02) [10]. Det er også fremført, at skade på blærehalsen samt skade på de sympatiske nervefibre, der forsyner både den interne og den eksterne lukkemuskulatur, kan føre til insufficient tilbagehold af urinen ved seksuel aktivitet.

Orgasmeforstyrrelser

En uundgåelig følgevirkning af RP er, at patienterne mister evnen til at ejakulere, da sædlederne overskæres under operationen. Dette betyder ikke nødvendigvis, at de mister evnen til opnå følelsen af orgasme. Hidtidige studier har vist, at 5-37% af de mænd, der bliver behandlet med RP, helt mister evnen til at opnå orgasme [6, 9, 11]. Derudover vil op mod 78% opleve en ændring i intensiteten af eller fornøjelsen ved orgasme [12]. *Tewari et al* fandt, at patienter, der gennemgik nervebevarende kirurgi og/eller var under 60 år, havde en reduceret risiko for orgasmedysfunktion (p < 0,001; n = 408) efter RP [13]. I et stort prospektivt studie (n = 620) fandt man, at alder under 65 år (p < 0,01) og et højt uddannelsesnivea (p < 0,05) øgede chancen for at bevare orgasmefunktionen efter operationen [14]. Ringe orgasmefunktion efter RP var korreleret med manglende nervebevarelse (p < 0,01), komorbiditeter (kredsløbslidelser, diabetes eller nedre urinvejs-lidelser) (p < 0,01) og manglende brug af hjælpemidler mod ED i form af enten perorale fosfordiesterase 5-hæmmere (PDE5i), intrauretral applicering eller injektioner med prostaglandin E₁ eller vakuumpumpe. I et tværsnitstudie med 386 patienter, der havde fået foretaget RP, blev det påvist, at UI (OR: 1,09; 95% KI: 1,06-1,16; p = 0,03) også kunne



FAKTABOKS

Inkontinens i forbindelse med seksuel aktivitet rammer op mod 93% af patienterne i forløbet efter radikal prostatektomi. Generne er ofte værst i det første år.

Langt de fleste patienter vil opleve en ændring i orgasmefunktionen efter operationen, mens en mindre gruppe helt vil miste evnen til at opnå orgasme.

Ca. 10% af patienterne mister 15% eller mere af deres penislængde.

Tab af penislængde kan formentlig forebygges ved at bevare en god postoperativ rejsningsfunktion.

Patienter, der er svært generede af seksuelle bivirkninger, kan/bør henvises til de regionale sexologiske klinikker.

have en negativ indflydelse på orgasmefunktionen [9].

Kun i et enkelt studie har man indtil videre haft som primært formål at forbedre patienternes postoperative orgasmefunktion. I alt 440 patienter, der havde fået foretaget RP, fra 58 forskellige centre i Nordamerika og Canada blev inkluderet i dette studie, der havde til formål at undersøge effekten af vardenafil på orgasmefunktionen [15]. Resultaterne viste, at orgasmehyppigheden i forbindelse med coitus steg ved brug af både 10 mg og 20 mg vardenafil sammenlignet med placebo ($p = 0,0009$ og $p = 0,0003$). Derudover fandt man også en klar forbedring af patienternes tilfredshed med rejsningsfunktionen ($p < 0,0001$ i begge behandlingsgrupper).

Smerter i forbindelse med orgasme skønnes at ramme 3-19% af patienterne, og den eneste risikofaktor, der er fundet indtil videre, er bevarelse af spidserne af seminalvesiklerne (relativ risiko: 2,33; 95% KI: 1,0-5,3) [7, 9, 13, 16, 17]. I et prospektivt studie ($n = 702$), fandt man, at 12% af patienterne havde smerter i forbindelse med orgasme seks måneder efter RP [17]. De fleste oplevede, at smerterne manifesterede sig i penis eller testiklerne. Efter 24 måneder var forekomsten reduceret til 8% af patienterne, som samtidig rapporterede om et fald i både intensitet og hyppighed af smerter. Årsagen til ændringerne i orgasmefunktionen er sandsynligvis multifaktoriel. Det siger næsten sig selv, at den anatomiske fjernelse af de sædførende strukturer vil ændre fornemmelsen af orgasme. En anden bidragende faktor er sandsynligvis graden af nerveskade i forbindelse med operationen. Derudover er ED formentlig en afgørende faktor i forhold til at kunne opnå tilfredsstillende klimaks, da ED i betydelig grad vil nedsætte muligheden for stimulation af den dorsale penile nerve. Man kan heller ikke afvise, at den psykiske belastning, som patienterne er under i forbindelse med både cancerdiagnosen, operationen og det efterfølgende fald i seksualfunktionen kan være medvirkende til, at orgasmen ikke føles, som den gjorde før operationen [18].

Ændringer i penislængde og -krumning

Tab af penislængde efter RP er veldokumenteret og påvirker op til halvdelen af patienterne, i større eller mindre grad [9]. Generelt måles penis i slap tilstand, primært for at spare patienterne for en injektion i penis. Penis bør måles, ved at man manuelt strækker organet så meget som muligt, men en måling af den umiddelbare længde i slap tilstand kan også anvendes. *Savoie et al* målte penislængden hos 124 patienter, der havde fået foretaget RP, før og tre måneder efter operationen [19]. De fandt tab af både slap pe-



Livet efter radikal prostatektomi kan rumme en bred vifte af seksuelle bivirkninger ud over rejsningsdysfunktion. Foto: Bigstock

nislængde (SPL) ($p < 0,001$), udstrakt penislængde (UPL) ($p < 0,001$) og penisdiameter ($p < 0,01$). 10% af patienterne i dette studie tabte 15% eller mere af deres *baseline*-UPL. *Gontero et al* reproducerede disse resultater i en anden gruppe patienter, der havde fået foretaget RP ($n = 126$) [20]. Her fandt man signifikante tab af både SPL og UPL i op til 12 måneder efter operationen. Nervebevarende kirurgi og god postoperativ rejsningsfunktion er påvist at kunne nedsætte risikoen for at tabe penislængde efter RP; mænd med længere *baseline*-UPL har øget risiko [20-22].

En del patienter oplever, at der opstår en ændret krumning af penis efter RP. Det kan formentlig forklares med fibrose og plaquedannelse i tunica albuginea, svarende til de forandringer, der ses ved Peyronies sygdom. *Tal et al* fandt en akkumuleret forekomst af Peyronies sygdom på 16% tre år efter RP ($n = 1.011$) [23]. I et andet studie, hvor 110 patienter, der havde fået foretaget RP og havde ED, blev undersøgt, svarede 45 (41%), at de havde bemærket en ændret krumning eller indsnævring af omkredsen af penis efter operationen. Da disse patienter blev objektivt undersøgt, fandt man, at 41 havde en betydelig observerbar krumning, 11 havde en indsnævring af penis (som hvis en elastik var spændt omkring), mens 31 havde mærkbar plaquedannelse ved palpation af penis [24]. I forhold til patofysiologien er det ved biopsier taget før og tre måneder efter RP påvist, at der kan ske en fibrosedannelse i det kavernøse væv i forløbet efter operationen [25]. Dette kan muligvis skyldes den skade og manipulering, der sker af kar og nerver i forbindelse med operationen, samt den manglende rejsningsfunktion umiddelbart efter operationen, og som konsekvens heraf en periode



TABEL 1

Formodede årsager til seksuelle bivirkninger efter radikal prostatektomi.

Symptom	Årsager
Urininkontinens i forbindelse med seksuel aktivitet	Kan skyldes skade på blærehalsen eller de sympatiske nervefibre, der kontrollerer sfinktermuskulaturen ved orgasme
Orgasmedysfunktion	Fjernelse af en stor del af de sædledende strukturer og de deraf følgende tørre orgasmer spiller sandsynligvis en rolle. Nerve- og karskade pådraget ved operationen medfører en grad af rejsningsdysfunktion, der besværliggør optimal stimulering af nervus dorsalis penis – dette tænkes at reducere orgasmefunktionen. Der er sandsynligvis også en psykologisk komponent.
Smerter i forbindelse med orgasme	Bevaring af spidsen af seminalvesiklerne er påvist at øge risikoen, men mekanismen bag er ukendt. Det er muligt, at spastiske sammentrækninger i bækkenbund og blærehals i forbindelse med orgasme kan have en betydning.
Forkortelse af penis/ændret krumning af penis	Skade på de erektoogene nerver medfører rejsningsdysfunktion og en grad af hypoksi, som menes at være årsag til fibrosedannelse i kavernøse væv, – dette regnes for den mest sandsynlige forklaring på de morfologiske ændringer, der ses af penis efter radikal prostatektomi. Forkortelse af penis er ikke korreleret til prostatas størrelse.

med nedsat oxygenisering af vævet eller decideret iskæmi. Det er ikke specifikt eftervist, at de fibrotiske ændringer alene kan forklare de morfologiske ændringer, der sker i penis, men det er formentlig en del af forklaringen.

DISKUSSION

UI ved seksuel aktivitet er en bivirkning, der påvirker sexlivet hos mange patienter, der har fået foretaget RP. Patienter med UI ved seksuel aktivitet kan rådes til vandladning før sex, brug af kondom eller en penisring med variabel diameter, omend de to sidstnævnte kan være problematiske at bruge for patienter med svær ED, idet de er vanskelige at påføre en ikke fuldt erigeret penis. Såfremt det ikke er tilstrækkeligt, er kirurgisk indsættelse af en kunstig lukkemuskel eller en uretralslynge en mulighed [26]. Dette er dog kun tilrådeligt for de patienter, der er meget genevædet af bivirkningen, og det skal holdes for øje, at symptomerne ofte aftager med tiden.

De fleste patienter vil opleve en ændring i deres

orgasmeffunktion efter RP. Af de sandsynlige patofysiologiske mekanismer er ED og psykisk belastning de mest tilgængelige for intervention. Det er derfor afgørende, at behandleren ikke har berøringsangst over for emnet og står klar med rådgivning og en postoperativ ED-behandling for at optimere udbyttet af den seksuelle aktivitet.

Smerter i forbindelse med orgasme er en sjældnere bivirkning end de øvrige, der er diskuteret her. Man ved meget lidt om, hvorfor problemet opstår, men der er formentlig en sammenhæng med bevaring af spidserne af seminalvesiklerne. Der findes ingen veldokumenterede behandlingsformer. Det skal dog nævnes at alfablokkeren tamsulosin har været forsøgt med delvis succes [27]. Derudover må det forventes, at symptomerne hos de fleste aftager med tiden.

Forkortelse af penis efter RP har været undersøgt siden slutningen af 1990'erne, og der hersker ikke længere tvivl om, at det forekommer. Da man mener, at problemet skyldes fibrosedannelse på grund af nedsat oxygenisering, har målet med de hidtidige behandlingsforsøg været at øge den arterielle blodgennemstrømning i perioden lige efter RP for at undgå tabet af penislængde. Dette har været forsøgt med lokal varmebehandling, vakuumpumper uden penisring og PDE5i. PDE5i har vist lovende resultater i forhold til at kunne mindske fibrosedannelse og tab af penislængde, men der mangler stadig studier, der endegyldigt kan vise en klinisk meningsfuld effekt [28, 29]. Derudover har forsøg med vakuumpumper også vist en mulig beskyttende effekt på tab af penislængde [30]. Baseret på den nuværende evidens er det vigtigste for at bevare penislængde efter RP derfor nervebevarende kirurgi og bevaring af en god rejsningsfunktion efter operationen. To forhold, der med en vis sandsynlighed også kan reducere risikoen for Peyronies sygdom efter RP. I Tabel 1 gives der et overblik over mulige årsager til de diskuterede bivirkninger.

KONKLUSION

UI ved seksuel aktivitet, ændret orgasmefunktion, smerter ved orgasme og ændringer i penislængde og -krumning er hyppigt forekommende bivirkninger af RP. Det er dog de færreste, der er bekendt med deres forekomst, hvilket vi håber, at denne artikel kan være med til at ændre. Mekanismerne bag bivirkningerne er fortsat uafklarede, og behandlingsmulighederne er få. Generelt er patienter, der ikke får nervebevarende kirurgi, patienter med ED og patienter, der er plaget af UI, mere udsatte end andre patienter. Det er vigtigt, at patienterne informeres om disse bivirkninger præoperativt, da de fleste vil komme til at opleve en

eller flere af dem. Patienter, der er meget generede af seksuelle bivirkninger, kan med fordel henvises til de specialiserede sexologiske klinikker, hvor det er muligt at inddrage psykologiske aspekter af problematikken.

SUMMARY

Anders Ullmann Kiis Frey, Jens Otto Sønksen,
Peter Busch Østergren & Mikkel Fode:

Sexual side effects after radical prostatectomy are not limited to erectile dysfunction

Ugeskr Læger 2015;177:V09140485

Urinary incontinence (UI) during sexual activity, orgasmic dysfunction, and altered penile morphology are common sexual side effects after radical prostatectomy (RP). However, in spite of research showing that the vast majority of patients experience one or more of these problems, they are unknown to most clinicians. Daytime UI, non-nerve sparing surgery, and erectile dysfunction can help identify patients at risk. Prior to surgery, patients should be informed of the above-mentioned side effects. Patients with manifest symptoms after an RP may benefit from expert sexual counselling.

KORRESPONDANCE: Anders Frey, Urologisk Forskningsenhed, Urologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: freyen60@gmail.com

ANTAGET: 17. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
2. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol* 2012;61:664-75.
3. Frey AU, Sønksen J, Fode M. Neglected side effects after radical prostatectomy: a systematic review. *J Sex Med* 2014;11:374-85.
4. Mitchell SA, Jain RK, Laze J et al. Post-prostatectomy incontinence during sexual activity: a single center prevalence study. *J Urol* 2011;186:982-5.
5. Choi JM, Nelson CJ, Stasi J et al. Orgasm associated incontinence (climacturia) following radical pelvic surgery: rates of occurrence and predictors. *J Urol* 2007;177:2223-6.
6. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;94:603-5.
7. Nilsson AE, Carlsson S, Johansson E et al. Orgasm-associated urinary incontinence and sexual life after radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011;8:2632-9.
8. Lee J, Hersey K, Lee CT et al. Climacturia following radical prostatectomy: prevalence and risk factors. *J Urol* 2006;176:2562-5.
9. Frey A, Sønksen J, Jakobsen H et al. Prevalence and predicting factors for commonly neglected sexual side effects to radical prostatectomies: results from a cross-sectional questionnaire-based study. *J Sex Med* 2014;11:2318-26.
10. Manassero F, di Paola G, Paperini D et al. Orgasm-associated incontinence (climacturia) after bladder neck-sparing radical prostatectomy: clinical and videourodynamic evaluation. *J Sex Med* 2012;9:2150-6.
11. Dubbelman Y, Wildhagen M, Schroder F et al. Orgasmic dysfunction after open radical prostatectomy: clinical correlates and prognostic factors. *J Sex Med* 2010;7:1216-23.
12. Messaoudi R, Menard J, Ripert T et al. Erectile dysfunction and sexual health after radical prostatectomy: impact of sexual motivation. *Int J Impot Res* 2011;23:81-6.
13. Tewari A, Grover S, Sooriakumaran P et al. Nerve sparing can preserve orgasmic function in most men after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;109:596-602.
14. Le JD, Cooperberg MR, Sadetsky N et al. Changes in specific domains of sexual function and sexual bother after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;106:1022-9.
15. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:2067-71.
16. Mogorovich A, Nilsson AE, Tyrizis SI et al. Radical prostatectomy, sparing of the seminal vesicles, and painful orgasm. *J Sex Med* 2013;10:1417-23.
17. Matsushita K, Tal R, Mulhall JP. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012;9:1454-8.
18. Mah K, Binik YM. The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 2001;21:823-56.
19. Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003;169:1462-4.
20. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R et al. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *J Urol* 2007;178:602-7.
21. Engel JD, Sutherland DE, Williams SB et al. Changes in penile length after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2011;25:65-9.
22. Vasconcelos JS, Figueiredo RT, Nascimento FL et al. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. *Urology* 2012;80:1293-6.
23. Tal R, Heck M, Teloken P et al. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med* 2010;7:1254-61.
24. Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000;85:101-6.
25. Iacono F, Giannela R, Somma P et al. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:1673-6.
26. Jain R, Mitchell S, Laze J et al. The effect of surgical intervention for stress urinary incontinence (UI) on post-prostatectomy UI during sexual activity. *BJU Int* 2012;109:1208-12.
27. Barnas J, Parker M, Guhring P et al. The utility of tamsulosin in the management of orgasm-associated pain: a pilot analysis. *Eur Urol* 2005;47:361-5.
28. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;171:771-4.
29. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol* 2014;65:587-96.
30. Kohler TS, Pedro R, Hendlin K et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2007;100:858-62.