

Organisk rejsningsbesvær

Mikkel Fode^{1,2}, Majken Højrup Wiborg³, Grzegorz Fojecki⁴, Ulla Nordstrøm Joensen⁵ & Christian Fuglesang S. Jensen²



STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

2) Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital

3) Urologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

4) Urinvejskirurgisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg

5) Urologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2020;182:V09190546

Rejsningsbesvær eller erektil dysfunktion (ED) er manglende evne til at opnå/vedligeholde rejsning til tilfredsstillende seksuel aktivitet [1]. Overordnet rammes 30% af mænd over 40 år af lidelsen, og prævalensen stiger med alderen [2]. Da ED både kan påvirke livskvaliteten og afsløre underliggende sygdom, er det vigtigt at have kendskab til tilstanden [3]. Her beskrives årsager, udredning og behandlingsmuligheder for organisk ED.

ÅRSAGER TIL EREKTIL DYSFUNKTION

Rejsning initieres fra hjernen eller reflektorisk ved stimulation af penis. Signalet når rygmarssegmenterne S2-S4, hvor parasympatiske fibre aktiveres. Disse løber via de kavernøse nerver til penis, hvor nitrogenoxid (NO) frigives [4, 5]. Det afslapper den glatte muskulatur gennem produktion af cyklisk guanosin monophosphat (cGMP). Den nedsatte modstand øger blodtilførslen til penis, hvor mekanoreceptorer i endotelet aktiveres, og der produceres endnu mere NO, så rejsningen når et maksimum [6]. Det intrakavernøse tryk komprimerer venolerne, så blodet holdes i penis. Efter seksuel aktivitet genetableres en basal sympatisk tonus, og cGMP nedbrydes af enzymet phosphodiesterase 5 (PDE5). Dysfunktion af disse elementer samt endokrin sygdom og medicinbivirkninger kan føre til ED. Desuden er den glatte muskulatur afhængig af blodtilførsel under rejsning. Dvs. at den ved ED påvirkes af hypoksi og med tiden erstattes af bindevæv, så tilstanden forværres.

Endokrin sygdom

Testosteron er af betydning for seksuel lyst. Hormonet har desuden positiv effekt på nervefunktionen og vævet i penis. Samtidig øger det produktionen af PDE5, hvor-

for det ikke er entydigt fremmede for rejsningen. I populationsstudier ses der da heller ikke en klar sammenhæng mellem testosteronniveau og rejsningsfunktion, og niveauet skal formentlig være ganske lavt (< 8 nmol/l), før det kan føre til ED [7]. Testosteronmangel kan opstå ved testikulær skade, pga. endokrinologisk sygdom eller ved misbrug af alkohol, opioider og steroider. I de fleste tilfælde er der dog tale om et uspecifikt og gradvist fald, der opstår med alderen, særligt hos mænd med komponenter af det metaboliske syndrom [8].

I sjældnere tilfælde opstår ED som følge af hyperprolaktinæmi eller thyroideasygdom, men de præcise mekanismer kendes ikke [9].

Nerveskade

Centrale skader kan opstå ved f.eks. dissemineret sklerose (MS), rygmarsvæsioner, hovedtraumer og apopleksi. 50-75% af mænd med MS har ED, mens prævalensen ved rygmarsvæskader afhænger af skadens placering og omfang [4]. Der kan ikke gives et præcist estimat efter hovedskader eller apopleksi. ED kan også opstå ved Parkinsons sygdom pga. forstyrrelser i dopaminiveauet i hjernen. Omvendt er hyperseksualitet en mulig bivirkning af behandlingen [4].

Perifer nerveskade kan opstå ved neuropati, traumer samt bækkenkirurgi og -bestråling. Diabetisk neuropati er den hyppigste årsag, og risikoen afhænger af blodsukkerkontrollen [10]. På grund af de kavernøse nervers forløb er forekomsten af perifer nerveskade ved kirurgi hyppigst efter cystektomi, radikal prostatektomi og rectumkirurgi [4]. Ved bestråling af bækkenets organer ses der mindre grad af akut nerveskade, men rejsningsfunktionen påvirkes efterfølgende pga. forsinket skade på nerver, kar og vævet i penis [11].

Kardiovaskulære problemer

Sygdom i karsystemet er den hyppigste årsag til ED. Således er forekomsten i befolkningen korreleret med kardiovaskulær sygdom, diabetes, hypertension, overvægt, dyslipidæmi, rygning og mangel på motion [12]. Samtidig ses ED som forløber for alvorlig hjertesygdom, fordi rejsningens afhængighed af NO gør funktionen meget følsom for endotelcelledysfunktion, og fordi aterosklerose tidligt tilstopper de små kar til penis. Sammenhængen er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [12].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Erektile dysfunktion (ED) rammer ca. 30% af mænd over 40 år.
- ▶ Ved organisk ED skal underliggende sygdom udredes og behandles; ED er ofte prædiktør for senere kardiovaskulær sygdom
- ▶ Langt de fleste mænd kan hjælpes med de nuværende behandlinger, men der findes endnu ikke dokumenterede metoder til at helbrede ED.

Skade på penis

Når en erigeret penis påføres et traume, typisk under samleje, kan tunica albuginea bryde. Hvis en sådan penisfraktur ikke sutureres relativt hurtigt, kan den føre til ED og/eller krumning af penis [13]. Der kan også ske skade ved ubehandlet priapisme, idet den glatte muskulatur udsættes for hypoksi og erstattes af bindevæv. Endelig kan penis tage skade ved kirurgi, eller andre traumer.

Eretil dysfunction som bivirkning af medicin

Man må have mistanke til medikamenter, der er udskrevet umiddelbart før nyopstået ED. Oftest er der dog tale om, at et eller flere præparater blot bidrager til ED. Det er hyppigst thiazider og betablokkere (fraset nebivolol). Omvendt nedsætter hverken angiotensinconverterende enzym-hæmmere, angiotensinreceptorblokkere eller calciumkanalblokkere den erektil funktion [14]. Statiner har også været mistænkt for at nedsætte rejsningsevnen, men litteraturen tyder faktisk på det modsatte [15]. Andre væsentlige stoffer, der kan resultere i seksuel dysfunction, er antidepressiv og antipsykotisk medicin, hvor ældre præparater typisk giver de største problemer [16]. Endelig kan stoffer, der påvirker testosteronniveauet, nedsætte både lyst og evne til rejsning. Disse inkluderer 5-alfa-reduktasehæmmere, antiandrogener og præparater, som hæmmer gonadotropinsekretionen.

UDREDNING

Der optages en almindelig anamnese med ovenstående in mente samt en seksuel anamnese med præcise symptomer og udviklingen af disse. Der spørges om, i hvor høj grad patienten kan opnå rejsning, og hvor længe den holder. Man kan tage spørgeskemaer som International Index of Erectile Function til hjælp [17]. Urealistiske forventninger skal afdækkes og afhjælpes. Der skal også spørges til lyst, og man skal være opmærksom på, at nogle mænd, der klager over ED, faktisk lider af for tidlig udløsning, idet rejsningen falder efter sædafgang. Det er vigtigt, at man danner sig et billede af, om der er tale om primært organisk eller psykisk betinget ED (**Tabel 1**). Man skal dog huske, at organisk ED ofte har en psykisk komponent, og der bør altid spørges til psykosociale forhold og partnerstatus.

Ved den objektive undersøgelse fokuseres der på generel helbredstilstand og tegn til hypogonadisme samt på genitalia (**Tabel 2**). Ved ED uden oplagt årsag skal patienten betragtes som værende i kardiovaskulær risiko og udredes herefter. Det er relevant at supplere med en testosteronmåling ved objektive og/eller subjektive tegn til hypogonadisme inklusive nedsat seksuel lyst, nedsat energi og irritabilitet. I sjældnere tilfælde kan ED også være første symptom på en neurologisk sygdom. Underliggende sygdom skal naturligvis hånd-

TABEL 1 / Specifikke faktorer, der kan hjælpe til at skelne mellem organisk og psykisk betinget erektil dysfunction (ED). Ofte vil der dog være psykisk betingede komponenter af organisk ED og vice versa.

Organisk	Psykisk betinget
Ældre patient	Ung patient
Gradvis udvikling ^a	Pludselig opstået
Evt. erkendt sygdom	Evt. psykisk traume
Kardiovaskulære risikofaktorer	Ingen risikofaktorer
Vedvarende problem	Varierende problem ^b
Oplever ikke morgenrejsning	Oplever morgenrejsning

a) Undtagen hvor årsagen er kirurgi/traume eller i nogle tilfælde efter behandling med et nyt medicinsk præparat.

b) Hvis patienten f.eks. kan få rejsning i forbindelse med masturbation men ikke sammen med sin partner; der skal ofte spørges specifikt, før man får oplysningerne.

Generel helbredstilstand

Almentilstand
Abdominal fedme
Hjertestetoskopi
Perifere pulse
Hypogonadisme
Fettdeling
Hårvækst
Gynækomasti
Kønorganer
Testisstørrelse
Phimosi
Frenulum breve
Peyronies plaques

TABEL 2 /

Faktorer, som man skal være særlig opmærksom på i den objektive undersøgelse af mænd med erektil dysfunction.

teres, og det beror på en individuel vurdering, om ED skal behandles sideløbende.

BEHANDLING

Oftest er det ikke muligt at genetablere normal rejsning, men mindre kan som regel også hjælpe patienten til tilfredsstillende seksuel aktivitet. For at reducere risikoen for skuffelse bør der derfor forventningsafstemmes, helst med inklusion af en eventuel partner [18]. Ved en mulig medikamentel årsag kan man forsøge ændring af dosis eller præparat. Desuden skal patienter med vaskulær ED rådgives om livsstilsændringer. Ud over de generelle helbredsfordele, som dette medfører, kan livsstilsændringer forbedre rejsningsevnen, selv om yderligere behandling som regel vil være nødvendig [19]. Før en sådan behandling påbegyndes, bør det sikres, at patienten kan tåle belastningen ved seksuel aktivitet. Ved tvivl anbefales kardiologisk udredning [20].

Den særlige situation ved rejsningsbesvær efter radikal prostatektomi er beskrevet i en tidligere artikel i Ugeskrift for Læger [21].

TABEL 3 / Retningslinjer for behandling med phosphodiesterase 5 (PDE5)-hæmmere. Ved initialt svigt af behandlingen er det alligevel muligt at få effekt af tabletterne for ca. halvdelen af patienterne. Det er vigtigt, at disse tiltag er afprøvet, før behandlingen opgives. Man skal være opmærksom på, at der i mange tilfælde kan søges om tilskud til både første- og andenlinjebehandling.

Det sikres at patienten tager medicinen korrekt
Højeste dosis skal være forsøgt
≥ 2 forskellige PDE5-hæmmere bør være afprøvet
Medicin tages på tom mave ^a
Ventetiden før samleje øges til 2 t. for on-demand-tadalafil
Afprøvede PDE5-hæmmere bør være forsøgt ≥ 4 ×

a) Gælder sildenafil, vardenafil og avanafil.

Førstelinjebehandling

Tabletbehandling med PDE5-hæmmerne sildenafil, tadalafil, vardenafil og avanafil er førstevalg. Effekten varierer fra ca. 80% hos mænd med ED uden særlig bagvedliggende sygdom til under 10% hos mænd med svær ED som følge af nerveskade [22, 23]. Alle præparaterne kan tages on demand ½-1 time før seksuel aktivitet. Tadalafil kan også tages som daglig tablet på enten 2,5 eller 5 mg med effekt efter ca. fem døgn. Det er afgørende at informere om, at det stadig kræver lyst og stimulation at opnå rejsning. Ellers vil nogle patienter tage medicinen og vente på spontan rejsning. Indtag af alkohol kan nedsætte effekten, og fødeindtag kan forsinke absorptionen. Effekten af tabletterne betragtes som ligeværdig, og valget baseres på pris og patient-

præference [24]. Startdosis beror på et individuelt skøn efter komorbiditet og sværhedsgrad af ED. I Tabel 3 ses en række tiltag, der kan øge effekten.

De hyppigste bivirkninger er hovedpine, ansigtsrødme og sure opstød. Kontraindikationer er nitratbehandling, alvorlig hjertesygdom, hypotension og non-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati.

Andenlinjebehandling

Ved kontraindikationer for eller svigt af PDE5-hæmmere kan der vælges mellem penil injektionsbehandling, intrauretral alprostadil og vakuumpumper, hvoraf førstnævnte er mest effektiv.

Ved injektionsbehandling injiceres der enten alprostadil eller vasoaktivt intestinallyt polypeptid + phentolamin i corpus cavernosum. Det afslapper den glatte muskulatur, og med den korrekte dosis opnås der rejsning hos 70-80% inden for ca. ti minutter, også uden seksuel stimulation [25, 26]. Specielt alprostadilinjektion kan resultere i priapisme. Det er derfor vigtigt at starte med lav dosis og optitrere ved manglende effekt. Patienterne bør oplæres i injektionsteknikken, og det er vigtigt at informere om, at rejsningen ikke falder umiddelbart efter udløsning, men at der skal søges læge, hvis rejsningen varer over fire timer. Øvrige bivirkninger er smerte, blødning og fibrosedannelse i penis. Behandlingen er kontraindiceret hos mænd, der pga. blodsygdom er i høj risiko for priapisme.

Intrauretral alprostadil kan administreres med en uretraltstift, der indføres med en applikator, eller med en creme, der dryppes ind i urinrøret. Et tilfredsstillende resultat opnås hos ca. 40% i form af rejsning efter ca. 20 minutter [25]. Som bivirkninger ses lokal smerte, sjældnere svimmelhed og i enkelte tilfælde priapisme. Den væsentligste kontraindikation er lokal infektion.

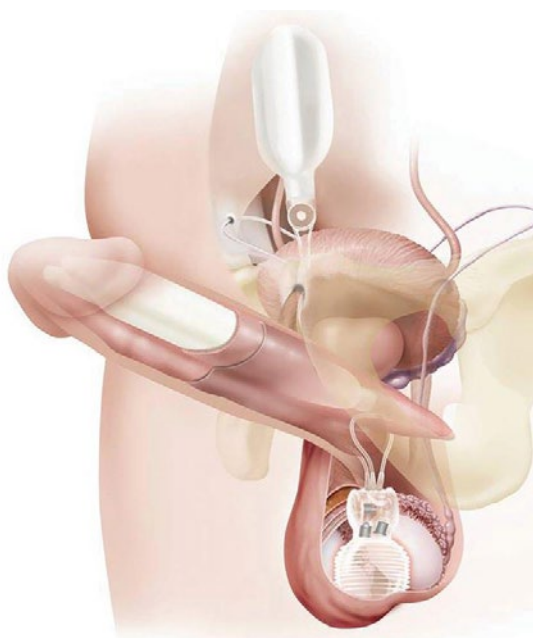
Vakuumpumper virker ved, at patienten placerer et rør over penis, hvorefter der skabes undertryk med en pumpe, så blod trækkes ned i penis. Der sættes så en gummiring om roden for at holde på blodet. Ringen må højst sidde i 30 minutter, da man ved længere tids brug risikerer hudnekrose og lokal iskæmi. Mulige bivirkninger er smerte og blødning, og behandlingen bør ikke bruges hos mænd, der lider af koagulationsforstyrrelser eller får blodfortyndende medicin. Mænd, der ikke kan vedligeholde rejsningen, kan også benytte en gummiring uden penispumpe.

Tredjelinjebehandling

Den sidste etablerede behandling er et penisimplantat. I Danmark benytter man næsten kun trekomponenttypen, der består af to cylindre, der indopereres i corpora cavernosa, samt et saltvandsreservoir i bækkenet og en pumpe i scrotum (Figur 1). Patienten bevarer følesansen i penis og evnen til at få udløsning/orgasme. Med

FIGUR 1 /

Trekomponentpenisimplantat (Coloplast, Titan Touch), hvor man ser de to cylindre, der er indopereret i corpora cavernosa som kunstige svulmelegemer, saltvandsreservoir i bækkenet og pumpen i scrotum. Når patienten ønsker at få rejsning, pumper saltvandet ud i svulmelegemerne, og når den seksuelle aktivitet er ophørt, åbnes en ventil ved et nyt tryk på pumpen, så vandet kan løbe tilbage i reservoiret.



de implantater, der benyttes i dag, er risikoen for infektion og mekanisk svigt få procent, og patienttilfredsheden er 80-90% [27].

Behandling med testosteron

Behandlingen af ED hos mænd, der har lavt testosteronniveau uden identificerbar underliggende sygdom, er kontroversiel, og der er diskrepans i litteraturen mht. effekt af substitution.

Derfor anbefales det først at forsøge med PDE5-hæmmere. Hvis dette mislykkes, kan man kombinere med testosteronsubstitution, der i nogle studier er påvist at øge effekten af PDE5-hæmmeren [28].

Andre behandlingsmuligheder

Det har været fremført, at bækkenbundstræning bedrer rejsningen ved at styrke de muskler, der afklemmer vænøst tilbageløb fra penis. Dokumentationen er dog sparsom, idet den i det væsentligste stammer fra et enkelt mindre studie med uklar rapportering [29]. Af nyere modaliteter er penile shockbølger bedst undersøgt. Behandlingen er smertefri og leveres ambulant med et håndholdt apparat. Hypotesen er, at shockbølgerne inducerer produktion af vækstfaktorer, der forbedrer endotelfunktionen og øger blodgennemstrømningen. Resultaterne af tilgængelige studier er dog varierende, og behandlingen må fortsat betragtes som eksperimentel [30]. Dette gælder ligeledes injektion af stamceller, og såkaldt platelet rich plasma, der begge håbes at have regenerative effekter, men som kun i sparsomt omfang er undersøgt hos mennesker.

SUMMARY

Mikkel Fode, Majken Højrup Wiborg, Grzegorz Fojeci, Ulla Nordström Joensen & Christian Fuglesang S. Jensen:

Organic erectile dysfunction
Ugeskr Læger 2020;182:V09190546

This review covers the possible treatment modalities of organic erectile dysfunction (ED). About 30% of men over 40 years of age suffer from ED. At diagnosis, organic ED should be distinguished from psychological ED, and it is crucial to identify underlying diseases including endocrine disorders, neurological problems and cardiovascular disease. Management of organic ED is initiated by treating such underlying problems, and lifestyle changes are central. Symptomatic treatments include tablets, injections, intraurethral medication, vacuum pumps, and penile implants. Current research focuses on regenerative medicine, which may play a future role.

KORRESPONDANCE: Mikkel Fode. E-mail: mikkelfode@gmail.com

ANTAGET: 3. december 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. januar 2020

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

LITTERATUR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. 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.
3. Tan HM, Tong SF, Ho CCK. Men's health: sexual dysfunction, physical, and psychological health – is there a link? J Sex Med 2012;9:663-71.
4. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet 2007;369:512-25.
5. Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA et al. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 1984;131:273-80.
6. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:4061-6.
7. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4335-43.
8. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006;60:762-9.
9. Maggi M, Buvat J, Corona G et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). J Sex Med 2013;10:661-77.
10. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract 2006;12(suppl 1):34-41.
11. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. J Sex Med 2013;10(suppl 1):53-64.
12. Fode M, Sønksen J. Erektile dysfunktion kan fungere som prædiktør for kardiovaskulær sygdom. Ugeskr Læger 2014;176:V04130210.
13. Kercsik ARS, Fode M, Joensen UN et al. Penisfraktur og testisruptur kræver hurtig diagnostik og kirurgisk intervention. Ugeskr Læger 2016;178:V03160211.
14. 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.
15. Cui Y, Zong H, Yan H et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med 2014;11:1367-75.
16. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. Curr Opin Psychiatry 2015;28:418-23.
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49:822-30.
18. Jiann BP, Yu CC, Su CC et al. Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. Int J Impot Res 2006;18:146-9.
19. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:2978-84.
20. 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.
21. Fode M, Hansen RB, Maigaard T et al. Mænd med rejsningsbesvær efter radikal prostatektomi bør behandles efter sædvanlige retningslinjer. Ugeskr Læger 2014;176:V07130424.
22. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Urol 2002;167:1197-203.
23. Fode M, Frey A, Jakobsen H et al. Erectile function after radical prostatectomy: do patients return to baseline? Scand J Urol 2016;50:160-3.
24. 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.
25. Porst H, Burnett A, Brock G et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10:130-71.
26. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phenolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int 2008;102:933-7.
27. Giraldi L, Felbo J, Sønksen J et al. Penisimplantater er en god sidste behandlingsmulighed for erektil dysfunktion. Ugeskr Læger 2015;177:V12140660.
28. Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? Expert Opin Pharmacother 2015;16:625-8.
29. Dorey G, Speakman M, Feneley R et al. Randomised controlled trial of pelvic floor muscle exercises and manometric biofeedback for erectile dysfunction. Br J Gen Pract 2004;54:819-25.
30. Fode M, Hatzichristodoulou G, Serefoglu EC et al. Low-intensity shock-wave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? Nat Rev Urol 2017;14:593-606.