

Nytt medel mot impotens

Kontraindicerat vid nedsatt njur- och leverfunktion,
vid angina och vid samtidig användning av nitroglycerinpreparat

Sildenafil, en selektiv fosfodiesterashämmare som gör det möjligt att behandla erektil dysfunktion med en tablett tagen en timme före förväntad sexuell aktivitet, har nyligen registrerats. Detta kommer med all rimlig sannolikhet att medföra att än fler män nu kommer att söka läkare för sina erektionsproblem.

Försiktighet bör iaktas vid försämrad njur- och leverfunktion; samtidig användning av nitroglycerinpreparat utgör en absolut kontraindikation.

Erektil dysfunktion (impotens), dvs bristande förmåga att få och behålla erektion under tillräckligt lång tid för sexuell aktivitet, är den vanligaste formen av sexuell funktionsrubbnings. Prevalensen varierar mellan olika undersökningar, men omkring 5 procent av alla vuxna svenska män angav i en nyligen genomförd undersökning att de hade otillfredsställande erektion [1]. Problemet är påtagligt åldersrelaterat: nästan 40 procent av 40 år gamla män är drabbade, jämfört med upp mot 70 procent av 70-åriga män [2].

För de allra flesta, speciellt de yngre männen, har erektionsproblemen allvarliga negativa konsekvenser med försämrad livskvalitet, dåligt självförtroende och störningar i partnerrelationen. Bara en mindre andel har tidigare sökt hjälp [3]. Med introduktionen av intrakavernösa injektioner med alprostadil (prostaglandin E1) och en ökande medvetenhet om att behandlingsmöjligheter nu finns söker allt fler hjälp [4].

Multifaktoriellt problem

Orsakerna till erektionsproblem är många; i de flesta fall är genesen multifaktoriell. Hormonella faktorer, vilket

kanske lekmannen/patienten tror är orsaken, ligger mycket sällan bakom impotens. Kärleksjukdomar, diabetes, neurologiska sjukdomar och läkemedel är vanliga orsaker. Psykogena orsaker är också vanliga, speciellt hos yngre patienter, och finns med som en pålagring även i fall med påvisbar organisk orsak. Radikal prostatektomi och strålbehandling, som används allt oftare vid lokaliserad prostatacancer, ger erektionsproblem i mycket hög frekvens.

Med ökande ålder försämras också erektionsförmågan påtagligt hos alla män på grund av fysiologiska åldersförändringar i bl a corpus cavernosum, men den interindividuella variationen är mycket stor [5]. Huvuddelen av dem som söker hjälp för sina besvär är också medelålders och äldre män. Medelåldern i olika patientstudier ligger följaktligen på mellan 55 och 60 år [6-8].

Flera behandlingsmetoder

Under de senaste åren har olika behandlingsalternativ tillkommit. Bland dessa märks intrakavernösa injektioner med vasoaktiva substanser, först papaverin, nu det mer effektiva alprostadil (prostaglandin E1), transuretral applikation av alprostadil, penila implantat och venös respektive arteriell kirurgi [3, 4]. Perorala farmaka med dokumenterad effekt vid erektil dysfunktion har hittills saknats.

Penila implantat ger ofta nöjda patienter, men reoperationsfrekvensen är inte obetydlig (25 procent) och implantaten är dyra. En stor andel patienter upplever också ett implantat som något främmande och avböjer ofta direkt.

Kärkirurgi i form av arteriell revascularisering och venös ligatur har fått en mycket begränsad användning i Sverige. Resultaten är osäkra och eventuell effekt oftast temporär.

Intrakavernös prostaglandininjektion

Den absolut dominerande behandlingsformen har fram till nu varit intra-

kavernösa injektioner med alprostadil, som hos de flesta män med erektil dysfunktion (70–80 procent) ger en tillfredsställande erektion med acceptabel incidens av biverkningar [9-11]. Mer allvarliga komplikationer är mycket sällsynta.

Alprostadilinjektionen ger erektion även utan sexuell stimulans, vilket av vissa män kan upplevas som onaturligt. Andra nackdelar är smärta, dels i samband med injektionen, dels kan erektionen upplevas smärtsam. Mellan 40 och 50 procent överger metoden av olika skäl, bl a smärtorna, trots att injektionen ger en tillfredsställande erektion.

En av fördelarna med metoden är att den har effekt vid de flesta former av erektil dysfunktion. Detta gör att utredningen kan minimeras och att de flesta patienter kan erbjudas behandling redan vid det första besöket. Det krävs dock både utprovning av dosen och instruktioner i injektionsteknik.

Intrauretral applikation ett nytt alternativ

För dem som upplever en injektion i penis som olustig är möjligheten till intrauretral applikation (MUSE) tilltalande, men vi saknar än så länge större erfarenhet av denna administreringsform i Sverige. I två stora studier rapporteras 65–69 procent ha fått en erektion som gjort samlag möjligt, jämfört med bara 11–19 procent av dem som fått placebo [7, 8].

Allvarliga biverkningar rapporterades inte i dessa studier, men 7–11 procent upplevde ett lokalt obehag/sveda, som dock sällan föranledde terapiavbrott.

Effekten av MUSE respektive intrakavernös injektion har jämförts i en studie där varje patient fick prova båda metoderna: alprostadil upp till 20 µg och MUSE till maximal dos (1 000 µg) [10]. Intrakavernös injektion hade effekt hos 70 procent jämfört med hos 43 procent för MUSE. Den intrakavernösa injek-

Författare

HANS HEDELIN

docent, vårdenshetsöverläkare, urologienheten, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

tionen gav också ett väsentligt högre slutdiastoliskt flöde i de djupa penisarterierna.

Komplikationsfrekvensen vid användning av MUSE var i denna studie inte obetydlig. Yrsel, svettningar och blodtrycksfall noterades hos 5,8 procent, sannolikt systemeffekter av den höga prostaglandindosen. Även lokala komplikationer rapporterades.

Man konkluderade att intrakavernös injektion med alprostadil är överlägsen, men att MUSE är ett värdefullt tillskott, speciellt för patienter som upplever injektionen i penis som obehaglig.

Erektionsfysiologi

Erektionen initieras av att blodflödet in till corpus cavernosum ökar kraftigt och de venösa hålrummen som utgör corpus cavernosum expanderar och fylls med inströmmande arteriellt blod [12]. För detta krävs att den glatta muskulaturen som omger hålrummen relaxerar och att den extracellulära vävnaden mellan hålrummen kan tryckas ihop och lämna plats för de expanderande hålrummen. Avflödet från hålrummen måste stängas av, vilket sker genom att de avförande venerna komprimeras mellan de expanderande hålrummen och den kraftiga bindvävshinna (tunica albuginea) som omger corpus cavernosum.

Med stigande ålder fibrotiseras den extracellulära matrixvävnaden. Erektionen blir mindre uttalad och mer kortvarig på grund av att venerna inte komprimeras lika väl i den stelare vävnaden, vilket ger ett venöst läckage [5].

Förändringarna i den glatta muskulaturen runt de venösa hålrummen och i artärernas väggar medieras av nerver med kväveoxid som transmittorsubstans och genom inhibition av adrenerga nerver. Kväveoxid diffunderar in i muskelcellerna, stimulerar guanylatcyklas och ökar därigenom halten av cykliskt guanosinmonofosfat (GMP), som ger en avslappning av de glatta muskelcellerna. Cykliskt GMP bryts

I och med att det nu finns preparat som är enkla att administrera finns det all anledning att tro att allt fler kommer att vilja ha behandling för sin erektila dysfunktion, med ökande läkemedelskostnader som resultat. Med all sannolikhet kommer även män utan erektionsproblem, men med en önskan att förbättra sin erektion, att vilja använda preparatet. Eftersom det inte är rimligt att denna användning skall subventioneras bör regelsystemet i möjligaste mån utformas så att kostnaderna inte belastar samhället, utan den enskilde individen. Information om både riskerna med att använda sildenafil samtidigt med nitroglycerinpreparat och risken förknippad med överdosering bör därför ges en allmän spridning.

ned av fosfodiesteras, och om detta enzym inhiberas stimuleras följaktligen den erektila processen [13].

Detta är bakgrunden till det nu så omskrivna preparatet Viagra (sildenafil).

Nytt »mirakelmedel«

Sildenafil är en selektiv fosfodiesterashämmare som blockerar nedbrytningen av cykliskt GMP och därigenom potentierar erektionen [13]. Det har följaktligen effekt bara vid samtidig sexuell stimulering, till skillnad från intrakavernös injektion av alprostadil. I en doseskaleringsstudie på 535 män var 69 procent av alla försök till samlag framgångsrika jämfört med 22 procent vid placebo [6].

Biverkningar var mindre vanliga, lindriga och mycket sällan förenade med terapiavbrott; mest noterades rodnad, huvudvärk (ca 10 procent) och dyspepsi (5 procent) [6].

Sildenafil sänker blodtrycket och potentierar effekten av nitroglycerin och nitrater. Om sildenafil används samtidigt med nitroglycerinpreparat finns risk för allvarliga komplikationer. De som använder nitroglycerinpreparat skall avrådas från att använda sildenafil, och i stället hänvisas till andra behandlingsalternativ.

Män (äldre och/eller kärlsjuka) som riskerar att utveckla anginösa besvär bör också informeras om riskerna innan de får sildenafil utskrivet.

Andra antihypertensiva/vasodilaterande farmaka potentiellas inte av sildenafil. Detta gäller t ex ACE-hämmare, kalciumantagonister och betablockare. Sildenafil utsöndras via njurarna; alltså bör högre doser undvikas vid kraftigt nedsatt njurfunktion.

Praktiska synpunkter

Startdosen är 50 mg, som kan ökas eller minskas vid behov. Högst en dos bör tas per dag (högsta dos är 100 mg). Högre dos av sildenafil ger inte bättre

effekt, men ökar risken för biverkningar som muskelvärk och synförändringar. Tabletten bör tas en timme före förväntad sexuell aktivitet; effekten kvarstår i några timmar.

Långtidseffekterna är okända. Ingen har hittills använt preparatet i över fem år.

Innan behandlingen initieras skall patientens kardiovaskulära tillstånd värderas. Då det finns en kardiell risk vid sexuell aktivitet, och sildenafil har en viss vasodilaterande effekt, bör alternativ behandling övervägas vid kardiell sjukdom.

Behandlingen kan i de allra flesta fall initieras även av allmänläkarspecialist. Urolog bör konsulteras om preparatet har otillfredsställande effekt och vid anatomiska penisdeformiteter. Patienter som använder intrakavernösa alprostadilinjektioner i låg dos bör erbjudas sildenafil. Krävs en hög dos

alprostadil är sannolikheten liten att Viagra skall ha effekt.

Ett stort framsteg men problem finns

I och med att det nu finns preparat som är enkla att administrera finns det all anledning att tro att allt fler kommer att vilja ha behandling för sin erektila dysfunktion, med ökande läkemedelskostnader som resultat [4]. Med all sannolikhet kommer även män utan erektionsproblem, men med en önskan att förbättra sin erektion, att vilja använda preparatet. Eftersom det inte är rimligt att denna användning skall subventioneras bör regelsystemet i möjligaste mån utformas så att kostnaderna inte belastar samhället, utan den enskilde individen. Information om både riskerna med att använda sildenafil samtidigt med nitroglycerinpreparat och risken förknippad med överdosering bör därför ges en allmän spridning.

Den möjlighet som nu finns att på ett enkelt sätt kunna behandla erektil dysfunktion är ett väsentligt framsteg. Med den terapiarsenal som nu blivit tillgänglig bör det finnas möjlighet att hjälpa de flesta män med erektionsproblem. Det förefaller rimligt att vid frånvaro av kontraindikationer börja med sildenafil, vid terapivikt erbjuda prostaglandin antingen intrauretralt eller som intrakavernös injektion.

Referenser

1. Fugel-Meyer K. Erectile problems – the perspective of the female. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: suppl 197: 12.
2. Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane R, McKinley J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
3. Olsson AM, Abramsson L, Höjerback T, Malmberg L, Pedersen J. Tekniska hjälpmedel, injektioner, implantat. Är det möjligt att bota impotens? *Läkartidningen* 1995; 92: 313-6.
4. Hedelin H, Abrahamsson L. Sexualitet – viktig faktor för god livskvalitet. Vem skall

behandla erektil dysfunktion? *Läkartidningen* 1997; 94: 2548-52.

5. Schiavi R, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 711-26.
6. Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H, Rosen R, Steers W, Wicker P. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
7. Padma-Nathan H, Hellstrom W, Kaiser F, Labasky R, Lue T, Nolten W et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.
8. Williams G, Abbou C, Amar E, Desvaux P, Flam T, Lycklama G et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 889-94.
9. Linet O, Ogrinic F. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873-7.
10. Porst H. Transurethral alprostadil with MUSE (medicated urethral system for erection) vs intracavernous alprostadil – a comparative study in 103 patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997; 9: 187-92.
11. Mahmoud K, Dakhli M, Fahmi I, Abdel-Aziz A. Comparative value of prostaglandin E1 and papaverine in treatment of erectile failure: double blind crossover study among Egyptian patients. *J Urol* 1992; 147: 623-6.
12. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 77: 191-236.
13. Boolell M, Allen M, Ballard S, Gepi-Atte S, Muirhead G, Naylor A et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47-52.

Dressera ordbehandlaren!

Allt fler manuskript passerar nu ordbehandlare, vilket har många fördelar för författaren men inte sällan medför problem för tidskriftsredaktion och bedömare.

De formella krav Läkartidningen ställer på manuskript – se författaranvisningarna som kan rekvideras från redaktionen – gäller också för ordbehandlarens alster:

Utskriften skall hålla god svärta, annars är den både svåräst och omöjlig att kopiera.

Dubbelt radavstånd måste ställas in, dvs det skall inte vara mer än ca 25 rader per sida. 5 cm:s vänstermarginal rekommenderas.

Varje sida skall numreras, och manuskriptet skall inte vara ett odelat data-lakan. Manussidorna skall vara i A4-format.

Läkartidningen tar gärna emot material på diskett, om texten är inskriven enligt våra anvisningar. Dessa kan beställas från sekretariatet.