

Behandling av erektil dysfunktion med PDE-5-hämmare

Svårt för läkaren att välja preparat – bäst är att låta patienten pröva alla tre



PETER STRÖBERG, överläkare, kirurgkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
HANS HEDELIN, professor, överläkare, urologkliniken och FoU-centrum, Kärnsjukhuset, Skövde hans.hedelin@vgregion.se
CHRISTINA LJUNGGREN, specialistsjuksköterska, ED-kliniken, Skövde

Erektil dysfunktion definieras som oförmåga att få eller bibehålla en erektion som möjliggör en tillfredsställande sexuell aktivitet. Tillståndet är åldersrelaterat, progressivt och drabbar i någon grad hälften av alla män i åldern 40–70 år [1].

Det är idag allmänt känt att erektionssvikt kan behandlas framgångsrikt. Första steget i behandlingstrappan är peroral behandling med PDE-5-hämmare, och nästa steg är intrakavernös injektionsbehandling med prostaglandin (ICIT) [2, 3]. Det finns alternativ som apomorfin sublingualt och intrauretral applikation av prostaglandin, men de är mindre effektiva och har låg ordinationsföljsamhet [4-7]. PDE-5-hämmarna är de i särklass mest använda, och det finns nu tre olika preparat, sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) och tadalafil (Cialis), tillgängliga. De har alla tillfredsställande verkningsgrad och säkerhetsprofil men olika farmakokinetiska egenskaper. Någon signifikant prisskillnad föreligger inte.

Att det finns tre olika preparat från tre olika läkemedelsbolag har resulterat i ett stort antal studier med syfte att klarlägga patientpreferensen [8-15]. Studiernas ofta komplicerade upplägg har gjort resultaten svårtolkade och inte så entydiga att de ger någon säker ledning för den kliniskt verksamme läkaren [16].

Resultatet av en behandling kan antingen mätas med test och mätinstrument eller värderas som läkar- eller patientrapporterad effekt [17]. I kliniska prövningar krävs objektiva effektmått för att få ett preparat registrerat.

När det gäller erektil dysfunktion är det uppenbart att också patientens synpunkter på resultatet av behandlingen är viktiga. Det är patienten och hans partner som bäst kan värdera behandlingsresultatet [18]. Av detta skäl borde patientrapportering vara etablerad standardmetod vid utvärdering av behandling för erektil dysfunktion.

Med detta som utgångspunkt och för att försöka svara på frågan hur man gör i klinisk verksamhet för att ge den enskilde mannen den PDE-5-hämmare som passar honom bäst har vi genomfört en osponrad klinisk observationsstudie, där patienten fått möjlighet att pröva alla de tre tillgängliga preparaten och därefter fått ange sin preferens.

PDE-5-hämmare, tre preparat finns

Som nämnts finns det i dagsläget tre PDE-5-hämmare: sildenafil [19, 20], vardenafil [21] och tadalafil [22, 23] (Tabell I). Sildenafil och vardenafil har liknande kemiska uppbyggnad [24]. Tadalafil har en annan molekylär struktur och inte samma farmakokinetiska egenskaper. Sildenafil var den första tillgängliga PDE-5-hämmaren. Biverkningarna är få och lindriga, och omkring två tredjedelar av dem som påbörjar en behandling är nöj-

TABELL I. Farmakokinetiska egenskaper för de tillgängliga PDE-5-hämmarna [9, 11, 12 och bipacksedel].

PDE-5-hämmare	Tid till effekt, minuter	Effekt-duration, timmar	Biverkningar
Sildenafil (Viagra)	30–60	4–6	Huvudvärk, flush, dyspepsi
Vardenafil (Levitra)	10–25	3–4	Huvudvärk, flush, rinit
Tadalafil (Cialis)	15	18–36	Huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta

da med resultatet [19]. En signifikant del av patienterna slutar dock trots detta behandlingen [25]. Orsakerna är flera, allt från att man återfått »normal« erektionsförmåga till att man slutar på grund av sjunkande intresse för sexuell aktivitet. Det är däremot få som avbryter behandlingen på grund av biverkningar [25].

Behandlingsresultaten med de nya PDE-5-hämmarna är i princip samma som för sildenafil [24]. Det finns emellertid skillnader mellan de tre preparaten i tid till verkan, duration och till viss del i biverkningsprofil (Tabell I). Tadalafil är mer långverkande än de övriga. Vardenafil och tadalafil har snabbare insättande effekt än sildenafil. En gemensam kontraindikation för samtliga PDE-5-hämmare är samtidig användning av nitrater, vilket kan ge akut blodtrycksfall [2].

Att tadalafil är mer långverkande och att absorptionen inte är beroende av födointag är egenskaper som kan bidra till en mer spontan sexuell aktivitet [2, 24]. Att tadalafil och vardenafil har snabbare insättande effekt än sildenafil (Tabell I) kan vara en fördel. Det finns dock studier som visat att hur behandlingen

SAMMANFATTAT

PDE-5-hämmare – sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) och tadalafil (Cialis) – är det i särklass vanligaste läkemedlet vid erektionssvikt.

Studier av patientens preferens för de tre preparaten är motsägelsefulla och ger klinisk dåligt stöd.

Får patienten pröva alla tre preparaten visar det sig att:

- ungefär lika många föredrar ett långverkande preparat

(tadalafil) som ett mer kortverkande (sildenafil eller vardenafil)

- 20 procent vill ha tillgång till mer än ett preparat
- tendensen att byta preparat är hög om man får möjlighet att göra det
- snabbt insättande effekt inte värderas speciellt högt.

tolereras, hur pålitlig och säker den är värderas mer än både hur snabbt tillslaget är och hur lång durationen är [26].

Patientens preferens kan mätas på flera sätt

Det enklaste sättet att mäta patientens preferens är att låta honom pröva tillgängliga preparat och sedan tala om vilket han föredrar. Det kan tyckas vara en bra och robust metod, men det finns felkällor. Den ordning i vilken medicinerna tas kan påverka resultatet, liksom om patienten måste betala själv för medicinen, om den är subventionerad eller kostnadsfri som vid läkemedelsprövningar [18]. Ett annat enkelt sätt är att med en patientlogg registrera antalet tillfredställande erektioner [18].

Receptförnyelse har använts som ett mått på patientens preferens [27]. Patienter som avbryter sin behandling jämförelsevis med dem som inte förnyar sitt recept på medicinen. Metoden anses avspegla verkligheten bättre än vad kliniska prövningar gör. I en studie av denna typ med en median uppföljning på 18 månader avbröt 45 procent (n=317) av alla patienterna sin behandling med sildenafil [27]. Inga liknande studier finns presenterade för vardenafil och tadalafil.

Skalor för erektil dysfunktion är värdefulla

International Index of Erectile Function (IIEF) är ett frågeformulär med vars hjälp fem domäner kring erektil funktion kartläggs. Det används ofta i en förkortad, validerad version, IIEF-5, för att exklusivt värdera erektionsförmågan [28, 29]. Maximalt kan man få 25 poäng; 21 poäng eller mindre betraktas som erektil dysfunktion [29]. Resultatet avspeglar indirekt patientens preferens: en hög poängsumma indikerar en bra erektion. Resultatet avspeglar däremot egentligen inte hur nöjd patienten är med behandlingen. PDE-5-hämmarna är effektiva enligt IIEF-5-skolorna.

Studier som jämför de tre PDE-5-hämmarna

Det finns ett flertal nyligen genomförda studier där patientpreferensen för de tre PDE-5-hämmarna värderas. I en internationell multicenterstudie med dubbelblind korsdesign (sponsrad av läkemedelsbolag) randomiserades 219 män till 50 mg sildenafil eller 20 mg tadalafil [8]. Studiens design har kritiserats, och resultatet, att flertalet föredrog tadalafil, är därför svårt att applicera i den kliniska verksamheten.

Tre öppna multicenterstudier som jämför tadalafil och sildenafil (alla sponsrade av ett läkemedelsbolag) har genomförts, och alla visade en statistiskt signifikant preferens för tadalafil. I den första fick män som behandlades med sildenafil (oberoende av dos) pröva tadalafil 20 mg i åtta veckor [9]. Av dessa 2 453 föredrog 82 procent tadalafil. Avgörande för valet var lång verkningsstid och förbättrad sexuell självkänsla. I den andra studien evaluerades 2 762 män som bytte från sildenafil (25–100 mg) till tadalafil (20 mg) beträffande preferens och inverkan på relationen till partnern [10]. Av de 2 762 männen föredrog 83 procent tadalafil. Orsakerna till utfallet var att männen upplevde mindre tidspress, större spontanitet och bättre sexuell självkänsla. I den tredje studien deltog 147 patienter som använde sildenafil (25, 50 eller 100 mg) och som bytte till 20 mg tadalafil. Nio av tio föredrog tadalafil före sildenafil [11].

Det finns också ett antal studier som inte sponsrats av läkemedelsindustrin. I en studie från Korea fick patienter med erektil dysfunktion testa alla tre preparaten (sildenafil, vardenafil och tadalafil) i ekvivalenta doser vid minst tre tillfällen. Av de 59 män som inkluderades föredrog 58 procent (n=34) sildenafil, framför allt på grund av att preparatet upplevdes ge en bättre erektion [13]. I en tysk studie [14] inkluderades 72 män som under tolv veckor prövade de tre preparaten. Alla tre upplevdes vara lika effektiva. Man noterade emellertid, som i andra

studier, att yngre män tenderade att föredra tadalafil på grund av dess längre duration och att äldre män tycktes föredra vardenafil. I den tredje studien inkluderades 418 patienter utan tidigare PDE-5-behandling. De fick pröva alla tre preparaten vid minst fyra tillfällen. Man fann ingen skillnad i patientpreferens eller i IIEF-5-poäng mellan de tre preparaten [15]. Yngre män med lindrig erektil dysfunktion tenderade emellertid att föredra tadalafil, och äldre män, oftare med svårare erektil dysfunktion, föredrog sildenafil eller vardenafil.

Motsägelsefulla resultat – inte till mycket hjälp

Resultaten från studier som sponsrats av läkemedelsindustrin skiljer sig, som framgår, från resultaten som inte sponsrats av industrin. Att industrin har sponsrat så många av de kliniska preferensstudierna är ett problem. Även om en studie genomförs i enlighet med god klinisk praxis (GCP) och/eller med hjälp av »unrestricted grant« kan företaget vara involverat i såväl studiens frågeställning som tolkning och presentation av resultaten.

Studiens design är inte sällan så komplex att resultaten kan vara svårtolkade. Till följd av bristen på konsensus, baserat på »head to head«-jämförelser mellan preparaten, blir därför läkarens roll att ge behandlingsinstruktioner, förklara verkningsmekanismer och ge patienten (och hans partner) realistiska förväntningar på behandlingen. Det är emellertid svårt att avgöra vilken PDE-5-hämmare som är mest lämplig för den enskilde patienten (eller paret) [30].

Ett pragmatiskt sätt att undvika detta dilemma borde vara att låta patienten pröva samtliga preparat och själv avgöra vilket som passar honom bäst. För att värdera denna terapimodell i klinisk rutinsjukvård har vi genomfört en osponsrad observationsstudie, där patienter med erektil dysfunktion gavs möjlighet att pröva alla tre PDE-5-hämmarna för att själva kunna välja den för dem bästa behandlingen.

METOD

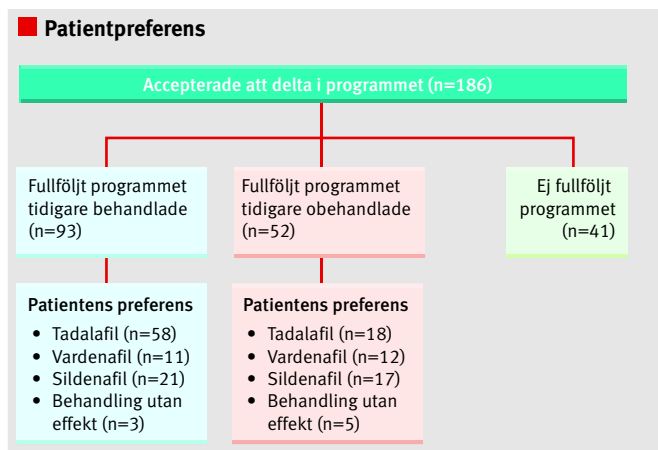
Patienter med erektil dysfunktion (IIEF-5 <21), både tidigare behandlade och obehandlade, lämpliga för PDE-5-hämmare, erbjöds att få recept på åtta tabletter med kortverkande preparat (fyra tabletter sildenafil 100 mg och fyra tabletter vardenafil 20 mg) samt åtta tabletter av ett långverkande preparat (tadalafil 20 mg). Dessa doser anses som likvärdiga [2, 7]. Männen rekommenderades att påbörja behandlingen med de korttidsverkande preparaten och att inte blanda de olika preparaten utan testa varje grupp för sig. Uppföljning av behandlingen ägde rum var tredje månad under nio månader med ett telefonsamtal eller ett mottagningsbesök.

Patienter som tagit mindre än åtta doser över tre månader exkluderades från evaluering. När en patient avslutat »programmet« registrerades respons och preparatpreferens. För statistisk bearbetning av resultaten användes enkla korstabeller och χ^2 -test.

RESULTAT OCH DISKUSSION

Av totalt 243 patienter som erbjöds att delta deltog 186 (77 procent), medelåldern var 58 år (28–75 år) och medel-IIEF-5 11 poäng (5–20). Erektionssvikten bedömdes som organisk hos 33 procent, som psykogen hos 17 procent och ha blandad etiologi hos 50 procent. Patienterna hade haft sin erektila dysfunktion från 6 månader upp till 30 år.

Vid behandlingsprogrammets start var 34 procent (n=64) tidigare obehandlade och 66 procent (n=123) hade en pågående behandling för erektil dysfunktion sedan i medeltal 2,8 år (3 mån–9 år). På fem patienter (3 procent) saknas uppföljningsdata. Genomsnittstiden för att slutföra behandlingsprogrammet



Figur 1. Patientpreferens bland de 186 män som fick prova alla de tre nu tillgängliga PDE-5-hämmarna.

och använda alla 16 tabletterna var 18 veckor (6–34 veckor, median 17 veckor). Medelkonsumtionen var cirka en tablett per vecka.

Totalt svarade 165 (91 procent) på den perorala behandlingen även om man inte fullföljde hela behandlingsprogrammet. De vanligaste orsakerna till att programmet inte fullföljdes var låg användning av studiemedicinerna (<8 tabletter) eller att erektion förbättrats (Tabell II). 145 (78 procent) fullföljde hela programmet: 52/64 (81 procent) av de obehandlade och 93/123 (76 procent) av tidigare behandlade. 7/145 (5 procent) hade ingen effekt av behandlingen. Av dem som svarade på behandlingen föredrog 55 procent (n=76/138) det långtidsverkande tadalafil och 44 procent (n= 61/138) de korttidsverkande preparaten, sildenafil 27 procent eller vardenafil 17 procent (Figur 1). Skillnaden mellan långtids- och korttidsverkande preparat var inte signifikant ($P < 0,3$).

Många vill ha både kort- och långtidsverkande preparat

Nästän var femte patient, 19 procent (n=28), önskade få både ett långverkande och ett kortverkande preparat. I gruppen med tidigare behandlade patienter bytte drygt hälften (56 procent) av dem som tidigare använt kortverkande till långverkande preparat, och 10 procent bytte från långverkande till kortverkande. Endast var fjärde patient (26 procent) fortsatte efter genomgången behandlingsprogram med samma behandling som innan.

Snabbt insättande effekt inte så viktigt

Sildenafil och vardenafil valde man därför att de upplevdes ha bäst effekt och tadalafil på grund av att det var långtidsverkande. Tadalafil var det preparat som stod för den största nyförskrivningen, sannolikt beroende på att det var det enda preparatet med lång duration. Ingen patient angav god effekt som skäl för att föredra tadalafil. Detta antyder att det finns skillnader inte bara i effektduration utan också i effekten på erektionskvaliteten (Tabell III). Samma slutsatser har man dragit i tidigare studier [13, 15]. Få (9 procent) grundade sitt val på att preparatet hade snabbt insättande effekt.

Över 90 procent svarade på behandlingen

Resultaten visar att det i klinisk verksamhet är möjligt att med ett enkelt behandlingsprogram, där patienterna får prova alla tillgängliga PDE-5-hämmare, uppnå att över 90 procent svarar på behandlingen. Ungefär lika många män föredrog ett långverkande som ett mer kortverkande preparat. Val av behandling

TABELL II. Orsaker till att man inte genomförde programmet och prövade de tre PDE-5-hämmarna.

Orsak	Antal patienter (n=36)
Mindre än 8 doser på 9 månader	7
Återfått normal erektionsförmåga	6
Hade inget behov av långverkande preparat	4
Prövade endast tadalafil	3
Prövade ingen medicin	3
Allvarlig sjukdom	3
Sjukdom hos partnern	2
Hade inte råd med behandlingen	2
Biverkningar	2
Brist på effekt	2
Partnern motsatte sig behandling	2

TABELL III. Primär orsak till val av behandling (i procent) bland de 137 män som svarade på behandlingen.

	Alla patienter	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Effekt	36	87	74	0
Få biverkningar	9	13	18	4
Snabb effekt	2	0	9	0
Lång effektduration	53	0	0	96
Antal patienter	137	38	23	76

styrts framför allt av durationens längd och hur effektiv den är. Detta stämmer med resultaten från andra studier [13-15, 26]. En av fem patienter önskade både ett kortverkande och ett långverkande preparat. Tre av fyra bytte sin tidigare behandling när de fick möjlighet.

Denna undersökning skall inte ses som en strikt vetenskaplig preferensstudie. En sådan studie tenderar att bli så komplex i sin struktur att resultaten blir mer vetenskapligt intressanta än kliniskt relevanta.

Nyttiga observationer

Två av studiens resultat har speciell klinisk relevans. Det första är att en av fem patienter önskade recept på två olika preparat. Detta indikerar att samlivet och behandlingen för erektil dysfunktion inte är statiska – man vill kunna anpassa sig till olika situationer.

Det andra är att tre av fyra patienter som redan använde en PDE-5-hämmare föredrog en annan behandling när programmet var avslutat. Med andra ord är det högst sannolikt att en patient som redan har behandling kommer att finna ett preparat som passar honom bättre om han får tillfälle att pröva alla, och detta trots att den först givna behandlingen är effektiv. Liknande resultat har rapporterats i andra studier [31, 32].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: P Ströberg: deltar i kliniska prövningar för Pfizer, Lilly och Bayer samt har varit och är inbjuden som talare i sponsrade seminarier för alla tre ovan nämnda*

företag. H Hedelin: tidigare medicinsk rådgivare samt deltagit i kliniska studier för Pfizer. C Ljunggren: deltar som forskningsköterska i kliniska prövningar för Pfizer, Lilly och Bayer samt har varit och är inbjuden som talare i sponsorledda seminarier för alla tre ovannämnda företagen.

REFERENSER

- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
- Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU Int* 2003;91:446-54.
- Eardley I, Wright P, Macdonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomised, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;93:1271-5.
- Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional Actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology* 2000;55:109-13.
- von Keitz A, Rajfer J, Segal S, Murphy A, Denne J, Costigan T, et al. A multicenter, randomized, double-blind crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol* 2004;45:449-509.
- McMahon CM, Kozlowski RK, Kaufman AK, Clarke PC, Kopernick V. Potential predictors for treatment preference in men with erectile dysfunction taking sildenafil and tadalafil in an open-label switch trial [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:40.
- Rubio-Aurioles E, Chen KK, Abdo CHN, Lording DW, Clarke PJ, Kopernick V. Psychological and interpersonal relationship scales for Tadalafil (Cialis) and Sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:40.
- Ströberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: Results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clinical Therapeutics* 2003;25:2724-36.
- Park NC, Park HJ, Nam JK, Kim JM. Efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil: results of open label study of patient preference in Korea [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:55.
- Zermann DH, Dreihaupt M, Schuberth J. Patient experience and satisfaction with different phosphodiesterase-5 inhibitors a comparison of sildenafil, tadalafil and vardenafil [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:55.
- Claes HIM, Van Poppel H. The use of sildenafil, tadalafil and vardenafil in clinical practice [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:42.
- Wilke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials* 2004;25:535-2.
- Mulhall JP. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol* 2004;14(6):367-73.
- Rosen RC, Kostis JB. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92 Suppl:9M-18M.
- Gonzalvo ML, Brotzman M, Trock BJ, Geringer AM, Burnett AL, Jarow JP. Clinical efficacy of sildenafil citrate and predictors of long-term response. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):503-6.
- Eardley IB, Rosen R, Fisher W, Niederberger C, Sand M. What men want: Desired attributes of ED therapy among men with ED in the males 2004 study [abstract]. *J Sex Med* 2004;1 Suppl 1:42.
- Souverein PC, Egberts ACG, Meuleman EJH, Urquhart J, Leufkens HG. Incidence and determinants of sildenafil (dis)continuation: the Dutch cohort of sildenafil users. *Int J Impot Res* 2002;14:259-65.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26.
- Hackett GI. What do patients expect from erectile dysfunction therapy? *Eur Urol* 2002;11 Suppl 1:4-11.