

Medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van erectiele disfunctie

# PDE-5-remmer, vacuümpomp en prothese helpen man aan erectie

Erectiele disfunctie ontstaat door diverse lichamelijke en psychische oorzaken. Ook geneesmiddelen als anti-androgenen, antidepressiva en antihypertensiva zijn sterk geassocieerd met deze aandoening. Welke mogelijkheden zijn er om een erectiestoornis te behandelen?

Uitgebreide studies hebben aangetoond dat tussen het veertigste en het zeventigste levensjaar de prevalentie van complete erectiele disfunctie (ED) stijgt van 5,1% naar 15%. Matige disfunctie neemt toe van 17% naar 34% en milde disfunctie blijft relatief constant op ongeveer 17%. Tussen het zeventigste en het tachtigste levensjaar is de prevalentie gestegen tot 50-70%. Wereldwijd lijdt 20% van de volwassen mannen aan erectiele disfunctie [1].

Algemene risicofactoren voor ED zijn matige tot slechte algemene gezondheid, diabetes, hart- en vaatziekten, maar ook psychiatrische aandoeningen en andere urogenitale ziekten, zoals de ziekte van Peyronie en prostaat-hypertrofie.

De sociaal-economische status is ook van belang: een lagere status geeft een tweevoudig verhoogd risico op ED. Bijzondere risicofactoren zijn roken, medicatiegebruik en hormonale verstoringen: testosteron-deficiëntie, hypogonadisme en metabool syndroom.

## Fysiologie normale erectie

De gepaarde corpora cavernosa (CC) binnen de penis bepalen de rigiditeit van de erectie. Deze komt op gang door een hemodynamisch proces, waarbij meer bloed in de zwellichamen stroomt dan eruit. Het erectiele weefsel binnen de CC bestaat uit een netwerk van vasculaire sinusoiden, waarvan de wand uit glad spierweefsel en endotheel bestaat.

Kleine arteriën verzorgen de instroom van bloed, venulen de uitstroom.

Bij relaxatie van de gladde spiercellen worden de sinusoiden wijder en houden meer bloed vast (tumescentie of zwelling). Tijdens de detumescentie contraheren de gladde spiercellen. Het molecuul stikstofoxide (NO) speelt een hoofdrol in het tot stand komen van deze relaxatie. De parasympathische cholinerge zenuwuiteinden binnen de CC produceren verschillende relaxerende neurotransmitters, voornamelijk acetylcholine en NO. Gladde spiercellen binnen de CC contraheren als de intracellulaire calciumconcentratie stijgt (detumescentie) en relaxeren als de concentratie daalt (tumescentie).

NO passeert de celmembraan en stimuleert guanylcyclase (GC). GC zet het enzym guanosinetrifosfaat (GTP) om in cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Dat zorgt voor een lagere intracellulaire calciumconcentratie, waarna relaxatie van de cel plaatsvindt. cGMP wordt omgezet in het inactieve GMP door de werking van fosfodiësterase (PDE), waarna de calciumconcentratie binnen de cel weer afneemt.

Indien de werking van PDE binnen de cel wordt verhinderd, zal er minder inactief GMP ontstaan en wordt tumescentie (erectie) gefaciliteerd. In totaal zijn er 11 PDE-enzymen bekend die hun werking op diverse plaatsen in het lichaam uitoefenen. In de gepaarde CC heeft PDE-5 verreweg de hoogste concentratie [2].

Auteur **Herman Bakker**

21

Pharm Weekbl 5 september 2014;1:49-36

**WERELDWIJD  
LIJDT 20% VAN  
DE VOLWASSEN  
MANNEN AAN  
ERECTIELE  
DISFUNCTIE**

## Geneesmiddelen die ED kunnen geven

antihypertensiva	thiaziden, niet-selectieve bètablokkers
antidepressiva	TCA's en SSRI's
antipsychotica	fenothiazinen
anti-androgenen	flutamide, cyproteronacetaat, gonadoreline-agonisten en -antagonisten
antacida	histamine-H2-receptorantagonist (cimetidine)
cytotoxische stoffen	cyclofosfamide, methotrexaat
analgetica	morfine, methadon, codeïne
anti-epileptica	fenobarbital, fenytoïne
digitalisglycoside	digoxine
diuretica	chloortalidon, hydrochloorthiazide en furosemide

ED ontstaat meestal door lichamelijke of psychische oorzaken. Aangenomen wordt dat bij 30% van de patiënten met ED de oorzaak puur organisch is, bij 20% psychisch en 50% gemengd.

De voornaamste organische oorzaken van erectiele disfunctie zijn: vasculaire problematiek (40%), diabetes (30%), medicatiegebruik (15%), neurologische aandoeningen (10-19%), operaties en bestralingen in het kleine bekken 6%, hormonale stoornissen 3% en onbekend 1%. Arteriosclerose is de bekendste oorzaak van vasculaire ED. Indirect zijn ook roken, hyperlipidemie, hypertensie en diabetes mede-oorzaken. Er bestaat een hoge prevalentie van ED bij mannen met coronair, cerebraal en perifeer vaatlijden. ED is vaak een voorbode voor de ontwikkeling van symptomatische coronairsclerose of het ontstaan van myocardinfarctering [3].

In de hersenen zijn bekende oorzaken van erectiele disfunctie: ziekte van Parkinson, cerebrovasculair accident, encefalitis, temporaalkwabepilepsie, ziekte van Alzheimer en hersentumor. In het ruggenmerg zijn dwarslaesie, spina bifida, hernia, syringomyelie en multipele sclerose beruchte aandoeningen waarbij ED voorkomt.

De voornaamste hormonale oorzaak voor ED is primair en vooral secundair hypogonadisme, waarbij het testosterongehalte in het bloed te laag is. Hierdoor kunnen libidoverlies en ED optreden, maar ook extragenitale klachten als neerslachtigheid, geheugen- en concentratiestoornissen,

afname van spierkracht en op termijn osteoporose.

Op oudere leeftijd zijn vaak meerdere oorzaken aanwezig zoals diabetes, hart- en vaatziekten en medicatiegebruik. Geneesmiddelen die sterk met ED zijn geassocieerd zijn anti-androgenen, antidepressiva en anti-hypertensiva (zie kader).

### Medicamenteuze behandeling

In 1998 kwam de fosfodiësterase-5-remmer (PDE-5-remmer) sildenafil (Viagra) voor het eerst op de markt, gevolgd door vardenafil (Levitra) en tadalafil (Cialis) in 2003. Deze PDE-5-remmers blokkeren de werking van PDE-5, dat cGMP neutraliseert tot het onwerkzame GMP. De PDE-5-remmers faciliteren een erectie maar induceren deze niet. De inductie van de tumescentie vereist het vrijkomen van NO uit de caverneuze zenuwuiteinden en het endotheel onder invloed van seksuele stimulatie. De hoge concentratie van PDE-5 in het caverneuze gladde spierweefsel zorgt voor selectiviteit van de respons. Sildenafil en vardenafil hebben een geringe kruisreactie met PDE-6 – dat voornamelijk in de retina voorkomt – wat de soms optredende visuele afwijkingen kan verklaren. De PDE-5-remmers hebben in 70% van de gevallen voldoende werking om adequaat een coïtus te kunnen volbrengen. De werking van sildenafil en vardenafil duurt ongeveer vier tot vijf uur en wordt sterk gestoord door vlak voor gebruik zwaar te tafelen. Dat geldt ook voor tadalafil, maar deze stof heeft een langere werkingsduur (36 uur) [4].

### Contra-indicatie

Een contra-indicatie voor het gebruik van PDE-5-remmers is simultaan nitraatgebruik, wegens het ontstaan van oncontroleerbare hypotensie (sublinguale nitroglycerine en isosorbidedinitraat). Er bestaat geen farmacologisch antidotum om de interactie tussen PDE-5-remmers en nitroglycerine te remmen.

Als bijwerkingen worden gemeld hoofdpijn (15-16%), dyspepsie (4-10%), flushes (4-10%), nasale congestie (3-4%) en visusstoornissen (3%). Meestal zijn deze bijwerkingen mild van karakter en verdwijnen ze vanzelf.

De laatste jaren zien we het gebruik van ille-

**ARTERIO-  
SCLEROSE**

**IS DE**

**BEKENDSTE**

**OORZAAK VAN**

**VASCULAIRE ED**

gale erectiebevorderende middelen via internet toenemen, zo blijkt ook uit een rapport van het RIVM. Het zijn vaak goedkopere experimentele geneesmiddelen, waarvan de acute gezondheidsrisico's tot nu toe klein lijken te zijn. Eventuele risico's op langere termijn zijn nog onbekend.

Een ander preparaat dat soms wordt voorgeschreven is yohimbine (Yocon). Dit indoolalkylaminepreparaat zou als alfa-2-adrenoceptorantagonist een centraal effect hebben. Het heeft in de regel een matig resultaat en wordt meestal alleen bij psychogene ED gegeven [5].

### Vacuümpomp

Patiënten die niet of onvoldoende reageren op orale geneesmiddelen, komen in aanmerking voor tweedelijns therapie: de vacuümpomp of intracaverneus toegediende stoffen als papaverine, alprostadil en fentolamine. De vacuümpomp werkt via een negatieve druk die rondom de penis in een plastic cilinder wordt opgewekt. Door de negatieve druk wordt het veneuze bloed in de zwellichamen gezogen, waarbij een erectie-effect optreedt. Als de penis voldoende is opgezwollen, wordt een knellende ring om de basis aangebracht om wegvloeiën van het veneuze bloed te voorkomen.

De tevredenheidsscore van beide partners bij gebruik van de vacuümpomp varieert van 24 tot 68%. Ejaculatie vindt bij deze onnatuurlijke methode niet plaats omdat de urethra is dichtgedrukt door de constringerende ring [6].

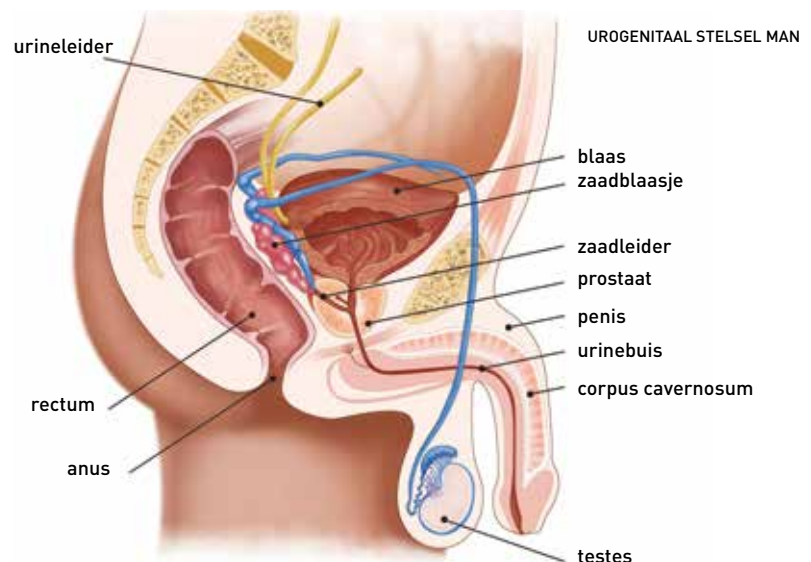
### Injectie

Bij de intracaverneuze-injectietherapie wordt gebruik gemaakt van stoffen – alprostadil en Androskat – die relaxatie van de caverneuze gladde musculatuur veroorzaken. Alprostadil (prostaglandine E1) bindt zich aan specifieke receptoren op de gladde spierwand, waarna het het intracellulaire adenylyclase activeert. Dit op zijn beurt produceert cAMP, zodat uitstroom van calcium optreedt en het systeem relaxeert. Het is succesvol bij 70-80% van de patiënten die het gebruiken. Wel moet worden gewaarschuwd voor het ontstaan van priapisme (1-5%) bij een te hoge dosis. Androskat bestaat uit papaverine en fentolamine. Papaverine is een niet-specifieke

## Need to now

- Algemene risicofactoren van erectiele disfunctie (ED) zijn matige tot slechte algemene gezondheid, diabetes en hart- en vaatziektes.
- Bijzondere risicofactoren voor ED zijn roken, medicatiegebruik en hormonale factoren: testosterondeficiëntie, hypogonadisme en metabool syndroom.
- Bij 30% van de patiënten met ED is de oorzaak puur organisch, bij 20% psychisch en bij 50% gemengd.
- Geneesmiddelen die sterk met ED zijn geassocieerd: anti-androgenen, antidepressiva en antihypertensiva
- PDE-5-remmers hebben in 70% van de gevallen voldoende werking om adequaat een coïtus te kunnen volbrengen.
- Patiënten die niet of onvoldoende reageren op orale geneesmiddelen komen in aanmerking voor de vacuümpomp of intracaverneus toegediende stoffen als papaverine, alprostadil en fentolamine.

PDE-remmer die de afbraak van zowel cAMP als cGMP verhindert en daarom relaxatiebevorderend werkt. Het risico op priapisme is hier hoger dan bij alprostadil (tot 35%). Een nadeel van de caverneuze injectietherapie is verder het op de lange duur ontstaan van corporele fibrose (1-33%). Intracaverneuze-injectietherapie is gecontra-indiceerd bij psychogene instabiliteit, verhoogd risico op priapisme, coagulopathie en instabiel hartlijden. De vasoactieve stoffen kunnen ook via urethrale applicatie worden toegediend. De absorptie verloopt via kleine verbindende



vaatjes tussen corpus spongiosum en corpus cavernosum. De werking via deze transmucosale intra-urethrale route is beduidend minder dan via de intracaverneuze route.

Muse (*medicated urethral system for erection*) gebruikt alprostadil als vasoactieve stof; tevredenheidsscore 30-40%.

## Implantaat

Chirurgische implantatie van een erectieprothese kan worden overwogen bij patiënten die niet goed meer reageren op farmacotherapie of die een blijvende oplossing verlangen. Vooral bij mannen die de erectiele vaardigheden hebben verloren na een oncologische operatie in het bekken – waar de nervus cavernosum vaak geheel of gedeeltelijk moet worden ‘meegenomen’ – is na verloop van tijd de behoefte aan intimiteit voldoende gegroeid als de angst voor terugkeer van de kanker is verdwenen.

De prothese bestaat uit twee parallelle opblaasbare cilinders die in de CC worden ingebracht en verbonden zijn met een vochtreservoir en een pompje (foto's 2 en 3).

In rusttoestand zit het vocht voornamelijk in het reservoir, dat meestal tussen het schaambeek en de blaasvoorwand is ingebracht. Na een aantal keren knijpen in het pompje – dat in het scrotum is ingebracht – stroomt het vocht via communicerende kunstbuisjes naar de beide cilinders en ontstaat een kunstmatige erectie. Door wederom in het pompje te knijpen loopt het vocht weer uit de cilinders naar het reservoir [7].

## Vergoeding

De tevredenheidsscore bij het gebruik van deze opblaasbare prothese is hoog: 90-95% bij de patiënt en zijn partner. Nadelen zijn de hoge prijs (7200 dollar) en de kans op slijtage van protheseonderdelen: 20% na 5 jaar en 50% na 10 jaar. De kans op een infectie is 1-5%. Er zijn ook eenvoudiger protheses. Bijvoorbeeld een prothese die cilinders heeft met een geïncorporeerd reservoir of een prothese met alleen semirigide cilinders die naar beneden kunnen worden gebogen, zodat de patiënt niet voortdurend met een erectie rondloopt.

Helaas zijn de meeste ziektekostenverzekeraars anno 2014 niet genegen om de kosten van een prothese te vergoeden. Ook niet voor

patiënten die geheel buiten hun schuld impotent zijn geworden door oncologische operaties in het kleine bekken, zoals radicale prostatectomie en cystectomie en bestraling. ■

Uroloog dr. Herman Bakker is gepensioneerd en werkt in de Andros Mannenkliniek in Amsterdam. Tot 2011 was hij werkzaam in het Kennemer Gasthuis in Haarlem.

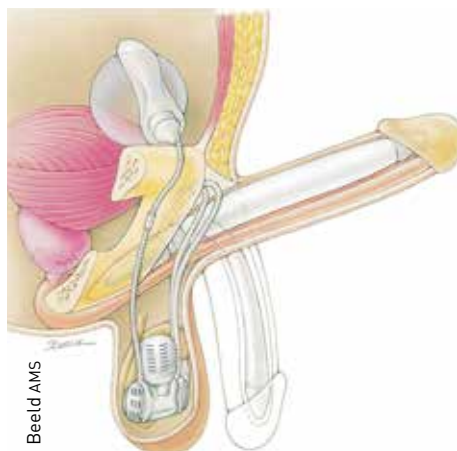
Belangenverstrengeling en financiële ondersteuning: geen gemeld.



FOTO PFIZER



Beeld AMS



Beeld AMS

IN 1998 KWAM DE FOSFODIËSTERASE-5-REMMER (PDE-5-REMMER) SILDENAFIL (VIAGRA) VOOR HET EERST OP DE MARKT.

DE PROTHESE BESTAAT UIT TWEE PARALLELE OPBLAASBARE CILINDERS DIE IN HET CORPUS CAVERNOSUM WORDEN INGEBRACHT EN VERBONDEN ZIJN MET EEN VOCHTRESERVOIR EN EEN POMPJE. DE TEVREDENHEIDSSCORE IS HOOG: 90-95% BIJ DE PATIËNT EN ZIJN PARTNER

DE PROTHESE ZOALS OPERATIEF INGEBRACHT.

- 1 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.
- 2 Andersson ke, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191-236.
- 3 Lewis rw, Fugl-Meyer ks, Bosch R at al. Epidemiology/riskfactors of sexual dysfunction. J Sex Med 2004;1:35-9.
- 4 Lin cs, Xin zc, Lin G, Lue tf. Phosphodiesterases as therapeutic targets. Urology 2003;61:685-91.
- 5 Lue T. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000;342:1802-13.
- 6 Lue T, Giuliano F, Khouri S, Rosen R. Clinclal Manual of Sexual Medicine, Sexual Dysfunctions in Man, pag. 42.
- 7 Lue T, Giuliano F, Khouri S, Rosen R. Manual of Sex. med, pag. 44-45.