

Sildenafil (Viagra) voor de behandeling van erectiestoornissen

e.j.h.meuleman, j.th.h.van berkel, p.rabsztyń en l.damen

De impotente man wordt in de literatuur omschreven als 'de meest tragische figuur op het podium van het menselijk drama'.¹ De recente ophef rondom de introductie van sildenafil (Viagra) onderstreept deze notie en bewijst dat seksualiteit een essentieel aspect van de kwaliteit van leven is. De hier bedoelde impotentie, liever 'erectiestoornis' (impotentia erigendi), is in de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM)-IV voor psychische stoornissen en gedragsstoornissen gedefinieerd als een blijvend of terugkerend onvermogen om een adequate erectie te krijgen of te behouden tot aan de voltooiing van de seksuele activiteit.² Niet ieder falen van de erectie dient echter beschouwd te worden als een stoornis. Men spreekt daarvan pas als de afwijking het de man onmogelijk maakt deel te nemen aan de seksuele (inter)actie zoals hij dat zou willen en als de afwijking duidelijk lijden of relatieproblemen veroorzaakt.³

Een erectiestoornis is een veelvoorkomende klacht, vooral bij oudere mannen. In de literatuur zijn de cijfers over de prevalentie verwarrend, omdat deze enerzijds sterk afhankelijk zijn van de gehanteerde definitie van erectiestoornis (alleen falen van de erectie of een falen dat gepaard gaat met duidelijk lijden of relatieproblemen) en anderzijds van de wijze van vragen bij het bevolkingsonderzoek. Zo blijkt uit Amerikaans onderzoek dat bijna 6% van de mannen in de leeftijd van 18 tot 55 jaar wel eens een erectiestoornis ervaart.⁴ Bij mannen boven de 65 is dit zelfs 60-70%. Recent Nederlands onderzoek daarentegen wees uit dat 'slechts' 9,4% van de mannen onafhankelijk van leeftijd wel eens een seksueel probleem ervaart: ejaculatiestoornis bij 4,8%, erectiestoornis bij 2,7% en een libidostoornis bij 1,9%.⁵ Kennelijk ervaart lang niet iedereen een erectiestoornis als een probleem. Bovendien is het opvallend dat niet de erectiestoornis, maar een ejaculatiestoornis in Nederland het frequentst ervaren seksuele probleem is en dat de erectiestoornis als ervaren probleem met het stijgen van de leeftijd niet toeneemt. Gezien het feit dat slechts 2 promille van de mannen die per jaar hun huisarts consulteren als klacht 'erectiestoornis' naar voren brengt, is een groot deel van de ouder wordende populatie bereid om een verminderde erectie te accepteren of men heeft er moeite mee daarover te praten.⁶ Wellicht speelt het

Zie ook de artikelen op bl. 2332, 2333 en 2348.

samenvatting

- Erectiestoornis is een veelvoorkomende, maar ondergerapporteerde klacht. Het ligt in de verwachting dat het aantal hulpvragen wegens erectiestoornis met de komst van sildenafil (Viagra), het eerste effectieve orale erectiebevorderende middel, zal stijgen.
- Sildenafil is een remmer van het enzym fosfodiësterase type 5. Het veroorzaakt erectie van de penis, doordat het relaxatie van het gladde spierweefsel van het zwellichaam instandhoudt.
- De eerste klinische resultaten laten zien dat de behandeling met sildenafil veilig en effectief is, mits voorgeschreven door een seksuologisch bekwam arts.
- Erectiestoornis is en blijft een symptoom dat primair een causale behandeling behoeft.

feit dat de huidige somatische behandelingsvormen invasief zijn (zoals injectietherapie) en vooral in de tweede lijn toegepast worden, een belangrijke rol in deze onderrapportage en zal de komst van sildenafil het aantal hulpvragen in de eerste lijn doen toenemen.

Op 27 maart 1998 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration sildenafil geregistreerd en inmiddels loopt de registratieprocedure voor Europa (waaronder Nederland). Welke plaats zal sildenafil bij de behandeling van erectiestoornis in Nederland innemen en hoe moet de arts ermee omgaan?

pathofysiologie van de erectie

Aan een erectiestoornis kunnen globaal 3 mechanismen ten grondslag liggen: (a) verstoring van de prikkeloverdracht in of vanuit het centrale zenuwstelsel (neurogene/psychogene stoornis); (b) onvoldoende drukopbouw in het zwellichaam door een falende bloedtoevoer (arteriogene stoornis); (c) disfunctie van het zwellichaam ten gevolge van degeneratie of door een lokaal falende prikkeloverdracht (venocaverneuze stoornis).⁷

Leeftijd, chronische ziekte en het gebruik van geneesmiddelen zijn de belangrijkste oorzakelijke factoren voor erectiestoornis.^{8,9} Veelvoorkomende specifieke factoren zijn hypertensie, roken, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, nierinsufficiëntie, hypogonadisme, neurologische of psychiatrische ziekten en urogenitale ingrepen. Naast medische kunnen ook relationele factoren een belangrijke rol spelen. Meestal is een erectiestoornis het gevolg van een combinatie van factoren.

De erectie maakt integraal deel uit van de seksuele cyclus. Deze cyclus wordt bij de man in 4 fasen onderver-

Academisch Ziekenhuis St. Radboud, afd. Urologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.E.J.H.Meuleman, uroloog-androloog; J.Th.H.van Berkel, assistent-geneeskundige; P.Rabsztyń, seksuoloog; mw.L.Damen, verpleegkundige.

Correspondentieadres: dr.E.J.H.Meuleman.

deeld: libidofase; opwindings- en erectiefase; orgasme- en ejaculatiefase; relaxatie- en decongestiefase. Bancroft vat deze processen samen met de term 'psychosomatische cirkel van seks'.¹⁰ Dat het een vaste sequentie van psychische en fysiologische processen betreft, geeft aan dat stoornissen in elk der fasen tot problemen in andere kunnen leiden. Zo zijn sommige vormen van erectiestoornis het gevolg van een opwindingsstoornis ten gevolge van een afwezige of verminderde libido. Andere vormen zijn het gevolg van premature ejaculatie. Verminderde libido kan het gevolg zijn van een erectiestoornis of van een ejaculatiestoornis.

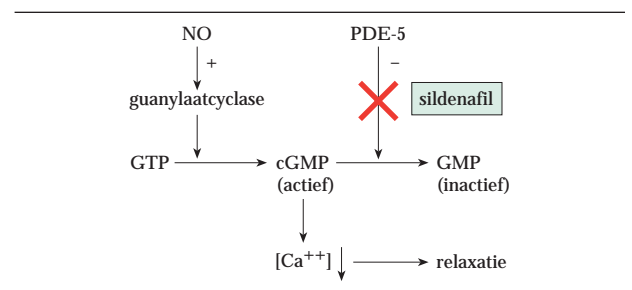
Seksueel gedrag. Seksueel gedrag is van twee processen afhankelijk: de seksuele motivatie en het eigenlijke seksuele gedrag, dat door de motivatie wordt bepaald. Beach sprak van de tweeledige aard van seksuele opwinding en seksuele handeling.¹¹ In de etnologische literatuur spreekt men van 'appetitive' en van consumptieve elementen van seksueel gedrag. Seksuele motivatie ontstaat door integratie van sensorische prikkels (visus, reuk, tast, gehoor en smaak) in hogere hersencentra onder de bij de mens obligate invloed van androgenen.¹² Vertaling in feitelijk seksueel gedrag vindt plaats door modulatie (stimulatie of inhibitie) van centrale en perifere neurale centra, waarbij verschillende neurotransmitters betrokken zijn.¹³

Uit recent onderzoek is duidelijk geworden dat neuronen in het limbische systeem in verbinding met de basolaterale amygdala en het ventrale striatum een rol spelen in seksuele motivatie, terwijl het mediale preoptische gebied en het voorste deel van de hypothalamus een rol spelen in de consumptieve aspecten van het mannelijke seksuele gedrag.¹⁴ Op het niveau van het mesencefalon en de medulla oblongata spelen de periaqueductische grijze stof en de nucleus paragigantocellularis een modulerende, voornamelijk inhiberende rol. Op het niveau van het ruggenmerg worden de seksuele motorische patronen gegenereerd in sympathische (niveau: T11-L2), parasympathische (niveau: S2-S4) en somatische (niveau: S2-S4) neurale netwerken. Deze netwerken worden geactiveerd (men spreekt van psychogene erectie) of geïnhibeerd door de afdalende vezels uit de hogere centra of door de somatosensorische input van de glans penis (men spreekt van reflex-erectie).¹⁵

Fysiologie van de erectie. De penis is dus zowel sympathisch, parasympathisch als somatisch geïnnerveerd. De somatische innervatie verloopt via de N. dorsalis penis, een eindtak van de N. pudendus, die samengesteld is uit motorische vezels voor het dwarsgestreepte spierweefsel van de bekkenbodem en uit sensibele vezels voor de glans penis, de penishuid en de scrotale huid. De autonome zenuwoverdracht verloopt via het pelviene ganglion en de pelviene plexus, dorsaal van de blaas gelokaliseerd, waar de sympathicus en de parasympathicus een netwerk vormen. Vandaaruit wordt het zwellichaam door talloze zenuwtakjes (de Nn. erigentes) geïnnerveerd. Erectie komt tot stand door de parasympathische output van de Nn. erigentes in het zwellichaam. Hierbij komen verschillende neurotransmitters vrij, waarvan stikstofmonoxide (NO) de belangrijkste is.¹⁶ NO komt

zowel aan de zenuw-spiersynaps als aan het caverneuze endotheel vrij. NO diffundeert zonder tussenkomst van een receptor vlot door de membraan van de caverneuze gladde spiercel, waardoor deze relaxeert (figuur).

Relaxatie van het caverneuze spierweefsel vormt de basis van de erectie. Microscopisch bestaat het corpus cavernosum uit een labyrint van caverneuze ruimten (sinussen), die gevormd worden door fibromusculaire trabekels, bekleed met endotheel. De aanvoer van bloed geschiedt via de gepaarde A. pudenda interna, die ontspringt aan de A. iliaca interna. De A. cavernosa, een eindtak van de A. pudenda interna, voorziet het corpus cavernosum van bloed via de kurkentrekervormige Aa. helicinae die in de sinussen uitmonden en gekenmerkt zijn door een dikke musculaire wand, waarmee de bloedtoevoer wordt gereguleerd. In de periferie van het zwellichaam, onder de tunica albuginea, zijn de afvoerende venen gelokaliseerd. Door relaxatie van de gladde spiercellen treedt dilatatie van de Aa. helicinae en de sinussen op, waardoor de bloedstroom naar het zwellichaam toeneemt. Hierdoor stijgt de intracaverneuze druk en wordt de veneuze afvoer door het uitrekken van de afvoerende venen onder de tunica albuginea afgeknepen. Dit leidt tot een afname van de veneuze afvoer met rigiditeit (stijfheid) als gevolg. In erectie is de intracaverneuze druk de resultante van de druk in de A. cavernosa en de weerstand in de gecompriëerde venen. Het zwellichaam is hiermee een arterioveneuze shunt, waar in rust een veneuze bloeddruk en in erectie een arteriële bloeddruk heerst. In rust is de totale bloedstroom in de A. cavernosa circa 4 ml/min. Onmiddellijk in het begin van erectie verzesvoudigt de bloedstroom tot 24 ml/min, om in volle erectie weer op uitgangsniveau terug te keren. Erectiedruk boven het niveau van de systemische bloeddruk ontstaat door contractie van de somatisch geïnnerveerde M. bulbocavernosus en M. ischiocavernosus. Deze spelen ook een rol bij de emissie van semen uit de urethra bij de ejaculatie.



Sildenafil veroorzaakt erectie van de penis, doordat het de relaxatie van het gladde spierweefsel van het zwellichaam in standhoudt. Deze relaxatie veroorzaakt erectie, doordat de bloedstroom naar het zwellichaam toeneemt. De parasympathische neurotransmitter stikstofmonoxide (NO) stimuleert het enzym guanylaatcyclase om guaninetriofosfaat (GTP) om te zetten in cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). cGMP is een intracellulaire chemische boodschapper die de concentratie van Ca⁺⁺ verlaagt, hetgeen tot de benodigde relaxatie leidt. Het geproduceerde cGMP wordt in de cel geïnactiveerd tot GMP door het enzym fosfodiësterase type 5 (PDE-5). Dat enzym wordt geremd door sildenafil, zodat de relaxatie aanhoudt.

Na het orgasme, in de relaxatiefase, treedt onder invloed van de sympathische output van de Nn. erigentes constrictie op van de Aa. helicinae en van de sinussen door tonusverhoging van de gladde spiercellen. Het resultaat is een afname van arteriële bloedstroom, samenvallen van de sinussen, decompressie van de venen en toename van de veneuze afvloed: de penis verslapt.

sildenafil

Sildenafil is een methylpiperazinecitraat met de moleculaire formule $C_{29}H_{37}O_{11}N_6S$ en een molecuulmassa van 666,7. Het is een specifieke remmer van het enzym fosfodiësterase type 5 (PDE-5). Er zijn 6 isovormen van PDE bekend, waarvan in het zwellichaam vooral de typen 2, 3 en 5 voorkomen.¹⁷ Het vrijkomen van de neurotransmitter NO in het zwellichaam is de aanzet voor het ontstaan van een erectie. In de gladde spiercel van het zwellichaam activeert NO het enzym guanylaatcyclase, dat guanosinetrifosfaat omzet in cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). cGMP verlaagt de Ca^{++} -concentratie in de cel, waardoor relaxatie optreedt.

Sildenafil remt PDE-5 en daardoor de omzetting van cGMP in het inactieve GMP (zie de figuur).¹⁸ Het wordt na orale inname snel geresorbeerd en is na gemiddeld 19 min werkzaam. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1 h bereikt. Meer dan 95% is aan plasma-eiwit gebonden en de halfwaardetijd bedraagt 3-5 h. Sildenafil wordt afgebroken in de lever.¹⁹

De werking van sildenafil verschilt wezenlijk van die van de thans gangbare medicamenteuze erectiebevorderende middelen, omdat het niet de vorming van cGMP activeert, maar de werking ervan potentieert. Hierdoor werkt het alleen bij patiënten in staat van seksuele opwinding.

Uitgevoerde klinische onderzoeken. Voordat sildenafil in april 1998 in de USA werd geïntroduceerd, hadden 4500 patiënten deelgenomen aan 71 klinische trials.²⁰ Recentelijk beschreef de Sildenafil Study Group de belangrijkste resultaten van verschillende onderzoeken.²¹ In een dosis-responsonderzoek gaf 74% van de patiënten een verbetering van de erectie aan bij een dosering van 50 mg. Dit liep op tot 82% bij een dosering van 100 mg, terwijl dat in een vergelijkbare placebogroep bij slechts 22% het geval was. Van de 92% van de patiënten die in een ongeblindeerd onderzoek doorgingen, melde 69% een positieve respons, zodat de uiteindelijke respons op 63,5% ligt. Deze resultaten werden ook gezien bij patiënten met een organische stoornis van de erectie, zoals diabetes mellitus of een dwarslaesie. De optimale dosering moet nog bepaald worden; wel is duidelijk dat de effectiviteit toeneemt bij hogere doseringen, maar ook de bijwerkingen. In de Nederlandse registratieaanvraag is de aanbevolen startdosis 50 mg; die kan naar behoefte naar boven (maximaal 100 mg) of naar beneden (minimaal 25 mg) worden bijgesteld. Deze aanbeveling is overigens niet opgenomen in de nieuwe beslisboom 'Diagnostiek en behandeling van erectiestoornissen', die momenteel in voorbereiding is (zie onder 'beschouwing'). In deze richtlijn is de aanbevolen

startdosis 25 mg, die naar behoeven naar boven (50 mg en 100 mg) kan worden bijgesteld.

Bijwerkingen. De route $NO \rightarrow$ guanylaatcyclase \rightarrow cGMP \leftarrow PDE speelt als chemisch boodschappersysteem een rol in talrijke fysiologische processen. Farmacologische beïnvloeding daarvan geeft bijwerkingen, ondanks het feit dat sildenafil selectief voor PDE-5 is. Bij een dosering van 100 mg ervaart 10-20% van de patiënten bijwerkingen. Die zijn het gevolg van de aanwezigheid van PDE en met name PDE-5 in andere weefsels dan caverneus weefsel (met name bloedplaatjes en vasculair glad spierweefsel). In de klinische onderzoeken waren de bijwerkingen mild en van tijdelijke aard. Deze omvatten hoofdpijn, opvliegers, dyspepsie, neusverstopping en visusstoornis. In tegenstelling tot recente publicaties in de media kan sildenafil in de klinische onderzoeken niet in verband gebracht worden met een systematisch verhoogde kans op fatale cardiovasculaire aandoeningen. Er is wel een casuïstische mededeling van een acuut myocardinfarct bij een 65-jarige man, dat werd toegeschreven aan sildenafilgebruik.²² Ook is duidelijk dat juist bij oudere mannen met een erectiestoornis de kans op ischemische hartziekten hoger is,²³ en dat seksuele activiteit gepaard kan gaan met een aanzienlijke belasting van het cardiovasculaire systeem. Bovendien kan de interactie tussen sildenafil en organische nitraten, zoals nitroglycerine in pleisters en sublinguale tabletten, tot scherpe bloeddrukdalingen leiden. Derhalve geldt het gebruik van nitraten als een contra-indicatie voor het gebruik van sildenafil. Uit de 'Massachusetts male aging study' blijkt dat ongeveer 5% van de mannen met een erectiestoornis nitraten gebruikt.² In overleg met de behandelende arts kan de patiënt eventueel overschakelen op een ander middel. Behalve in combinatie met nitraten zijn er geen contra-indicaties voor sildenafil.

beschouwing

Ofschoon er nog geen langetermijnresultaten bekend zijn, lijkt sildenafil een effectieve en veilige behandeling voor mannen met een erectiestoornis. De arts moet, zoals bij elke medicamenteuze behandeling van erectiestoornis, bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek aandacht hebben voor 5 kernvragen: (a) wat is de klacht? (b) wat is de ontstaansgeschiedenis? (c) wat verwachten de patiënt en diens partner? (d) wat is voor deze patiënt de beste behandeling, en (e) wat zijn daarvan de risico's? Hierbij dient de arts de patiënt vooral te wijzen op de cardiale risico's die verbonden zijn aan seksuele inspanning.

De in 1995 geïntroduceerde beslisboom voor diagnostiek en behandeling van erectiestoornissen,²⁴ en de brochure *Zelfinjectietherapie bij erectiestoornissen in de huisartsenpraktijk*, die werd uitgegeven ter ondersteuning van een landelijk nascholingsprogramma waaraan in 1997 in totaal 1000 van de 7000 Nederlandse huisartsen deelnamen, kunnen daarbij hulp bieden.²⁵ Momenteel is een nieuwe beslisboom, waarin orale erectiebevorderende medicatie als behandelingsmogelijkheid is opgenomen, in voorbereiding. De arts die zich laat ver-

leiden om klakkeloos recepten uit te schrijven zonder naar 'de man achter de penis' te kijken,²⁶ loopt het gevaar om behandelbare aandoeningen of achterliggende fysieke, seksuele en relationele factoren over het hoofd te zien.

Een erectiestoornis is en blijft een symptoom dat primair een causale behandeling behoeft. Bij de therapie-keuze hebben de patiënt en diens partner na het bespreken van de therapeutische opties het laatste woord, waarbij het voor de hand ligt dat voor de minst ingrijpende en effectiefste behandeling gekozen wordt. Binnenkort wordt fenotolamine als oraal erectiebevorderend middel in de USA geregistreerd en inmiddels zijn klinische onderzoeken gestart naar het effect van sildenafil op vrouwelijke seksualiteit,²⁷ en naar de werkzaamheid van langwerkende preparaten, die dagelijks en dus onafhankelijk van geplande seksuele activiteit ingenomen kunnen worden. Het voordeel van deze laatste preparaten boven de sildenafilpil, die 1 uur vóór de coïtus moet worden ingenomen, lijkt dat seksuele activiteit niet gepland hoeft te worden en dus spontaan wordt.

Betekenen deze ontwikkelingen de doodssteek voor de thans gangbare tweedelijnsbehandelingen, zoals seksuologische counseling, zelfinjectietherapie,²⁸ vacuümtherapie,²⁹ vasculair reconstructieve therapie³⁰ of implantatie van een erectieprothese?³¹ Zeker zal een groot deel van de mannen met een erectiestoornis met orale therapie in de eerste lijn geholpen kunnen worden. Bij een aantal zal de behandeling gecombineerd moeten worden met seksuologische begeleiding of andere erectieondersteunende therapie. De mannen met de ernstiger vasculaire of cavernuze aandoeningen zullen onvoldoende reageren op orale therapie en blijven aangewezen op de thans gangbare behandelingen.

Wij danken W.L. Diemont, internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, voor zijn commentaar op het manuscript.

Dr. E.J.H. Meuleman is lid van de adviesraad van Pfizer ten behoeve van de introductie van Viagra in Nederland.

abstract

– Erectile dysfunction is a common but underreported condition. It is to be expected that the number of patients consulting their physician with the complaint of erectile dysfunction will increase considerably with the introduction of sildenafil (Viagra), the first oral drug that enhances penile erection.
– Sildenafil is an inhibitor of the enzyme phosphodiesterase type 5. It causes erection of the penis by allowing the relaxation of the smooth musculature of the cavernous body to persist.
– The first clinical results indicate that the treatment with sildenafil is safe and effective in the hands of a sexologically qualified physician.
– An erection disorder is essentially not more than a symptom which primarily requires causal therapy.

literatuur

- 1 Geciteerd in: Kaplan JH. Impotence introduction. *Postgrad Med* 1983;74:181.
- 2 American Psychiatric Association. *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-VI*. 4e druk. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1998.

- 3 World Health Organization. De ICD-10 classificatie van psychische stoornissen en gedragsstoornissen. Klinische beschrijvingen en diagnostische richtlijnen. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1994.
- 4 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
- 5 Diemont WL, Vrugink PA, Doesburg W, Meuleman EJH. Prevalence of sexual problems in the Dutch population. *Int J Impotence Res* 1996;8:201.
- 6 Broekman CPM. Patiënten met erectieproblemen bij de huisarts. NISSO studies nr 9. Delft: Eburon, 1991.
- 7 Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med* 1989;321:1648-59.
- 8 Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am* 1995;22:711-26.
- 9 Forman R, Gilmour-White S, Forman N. *Drug-induced infertility and sexual dysfunction*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- 10 Bancroft J. The biological basis of human sexuality. In: Bancroft J, editor. *Human sexuality and its problems*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:12-88.
- 11 Everitt BJ. Neuroendocrine mechanisms underlying appetitive and consummatory elements of masculine sexual behaviour. In: Bancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1995:15-31.
- 12 O'Carroll RE, Shapiro C, Bancroft J. Androgens, behaviour and nocturnal erection in hypogonadal men: the effects of varying the replacement dose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;23:527-38.
- 13 Sachs BD. Context-sensitive variation in the regulation of erection. In: Bancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1995:97-108.
- 14 Baum MJ. Reassessing the role of medial preoptic area/anterior hypothalamic neurons in appetitive aspects of masculine sexual behavior. In: Bancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1995:133-55.
- 15 McKenna KE. Central control of penile erection. *J Impot Res* 1998;10 Suppl 1:S25-S34.
- 16 Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
- 17 Jeremy JY, Ballard SA, Naylor AM, Miller MAW, Angelini GD. Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br J Urol* 1997;79:958-63.
- 18 Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, 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.
- 19 Eardly I, Brook J, Yates PK, Wulff MB, Boolell M. Sildenafil (Viagra™), a novel oral treatment with rapid onset of action for penile erectile dysfunction. *Br J Urol* 1997;79(Suppl 4):66.
- 20 The FDA's clinical review of the studies, approval letter and labeling: 'Joint clinical review' for NDA - 20-895, internet at: www.fda.gov/cder/news/viagra.htm.
- 21 Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
- 22 Feenstra J, Drie-Pierik RJHM van, Laclé CF, Stricker BHCh. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet* 1998;352:957-8.
- 23 Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997;9:123-6.
- 24 Meuleman EJH, Drenth J, Driel MF van, Lycklama à Nijeholt AAB. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1874-9.
- 25 Zelf injectietherapie bij erectiestoornissen in de huisartsenpraktijk. Round table conference, 22 augustus 1997. Zeist: Medicom Excel, 1997.
- 26 Hengeveld MW. Somatisering van erectiestoornissen door de komst van sildenafil. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2333-6.
- 27 Meijer van Putten JB. Twee maanden Viagra [buitenlands nieuws]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1576.
- 28 Deventer CP van, Meuleman EJH, Bierkens PB, Sabbe BGC, Smals AGH. Ervaringen met intracaverneuze auto-injectie ter behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:408-12.

²⁹ Meuleman EJH. Ervaringen met een vacuümapparaat bij de behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:412-6.

³⁰ Leliefeld HHJ, Peulen GJA. Cavernoveneuze lekkage, een chirurgisch behandelbare oorzaak van impotentia erigendi. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:1265-7.

³¹ Tuyn EA, Meuleman EJH, Sabbe BGC, Bierkens PB. Ervaringen van patiënten met de hydraulische erectieprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:518-22.

Aanvaard op 29 september 1998

Endoscopische behandeling van de Barrett-oesofagus

p.hinnen, j.dees, f.w.m.de rooij, r.van hillegersberg, h.w.tilanus, j.h.p.wilson en p.d.siersema

Bij de Barrett-oesofagus is er sprake van een verworven aandoening waarbij metaplastisch cilinderepitheel (Barrett-epitheel) ontstaat als reactie op gastro-oesofageale reflux. In de loop van de tijd kunnen in Barrett-epitheel dysplastische veranderingen ontstaan, die volgens de sequentie laaggradige dysplasie-hooggradige dysplasie-intramucosaal carcinoom kunnen leiden tot de vorming van een invasief adenocarcinoom.¹ Het risico op het ontstaan van een adenocarcinoom in de oesofagus is 30 tot 125 maal verhoogd bij patiënten met een Barrett-oesofagus in vergelijking met de normale bevolking.²⁻⁴ De incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus is de laatste 20 jaar sterk toegenomen.^{3, 5} De oorzaak hiervan is niet duidelijk, maar een samenhang met Barrett-oesofagus lijkt waarschijnlijk, aangezien ook de incidentie hiervan in het laatste decennium is toegenomen.⁶

Een consensus over het beleid na het vaststellen van hooggradige dysplasie in Barrett-epitheel is er niet.^{7, 8} Vaak wordt besloten een oesofagusresectie te verrichten. Dit wordt gerechtvaardigd door retrospectieve onderzoeken waarin is vastgesteld dat bij hooggradige dysplasie de kans op het eveneens aanwezig zijn van een occult adenocarcinoom ongeveer 50% is.⁹ Dit betekent echter dat de andere 50% van de patiënten een profylactische operatie ondergaat met een substantiële morbiditeit en sterfte.^{10, 11}

Er zijn tot op heden geen klinische of laboratoriumgraadmeters gevonden die met een grote mate van zekerheid kunnen voorspellen bij welke patiënten maligne degeneratie van het Barrett-epitheel zal optreden. Het periodiek verrichten van endoscopisch onderzoek, waarbij uitgebreide weefselbiopsies worden genomen, is momenteel de meest gebruikte methode om patiënten met een Barrett-oesofagus te controleren. Toch staat de effectiviteit van dergelijke programma's vanwege een aantal redenen ter discussie.^{12, 13} Ten eerste blijkt de his-

samenvatting

– Het doel van de behandeling van Barrett-epitheel in de distale oesofagus is het verminderen of zelfs wegnemen van het verhoogde risico op maligne ontaarding hierin.

– Dit kan men bereiken door het al dan niet dysplastische Barrett-epitheel te verwijderen en te laten vervangen door normaal plaveiselepitheel.

– Medicamenteuze therapie of chirurgische antirefluxbehandeling van Barrett-epitheel beïnvloedt de lengte van het Barrett-epitheel en het ontstaan van maligniteit hierin nagenoeg niet.

– Met verschillende vormen van endoscopische ablatieve therapie (lasercoagulatie, multipolaire elektrocoagulatie, fotodynamische therapie en argonplasmacoagulatie), in combinatie met antirefluxbehandeling, is verwijdering van Barrett-epitheel met regeneratie van plaveiselepitheel mogelijk.

– Echter, er kunnen eilandjes Barrett-epitheel onder het geregenereerde plaveiselepitheel gevonden worden en ook bestaat de mogelijkheid van maligne potentie van achtergebleven pluripotente stamcellen in de oesofagus.

– Toekomstige onderzoeken zullen inzicht moeten geven in de resultaten op lange termijn, de kosten, de bijwerkingen van de verschillende therapieën en de kwaliteit van leven van patiënten tijdens en na behandeling van de Barrett-oesofagus.

tologische gradering van de ernst van de dysplasie in Barrett-epitheel onderhevig aan intra- en interwaarnersvariatie.¹⁴ Ten tweede is het vrijwel onmogelijk om bij endoscopisch onderzoek dysplastisch weefsel te onderscheiden van niet-dysplastisch Barrett-epitheel en blijken dysplastische haardjes van verschillende ernst multifocaal in Barrett-epitheel voor te komen.¹⁵ Ten slotte overlijden mensen met hooggradige dysplasie of een adenocarcinoom in de Barrett-oesofagus soms aan de gevolgen van een andere aandoening.⁴

Men heeft geprobeerd om met medicamenteuze therapie, waaronder protonpompremmers, of met chirurgische antirefluxbehandeling het Barrett-epitheel te laten verdwijnen. Er is echter geen onderzoek gepubliceerd dat aantoonde dat deze vormen van behandeling de lengte van het Barrett-epitheel of het ontstaan van maligniteit hierin verminderen of voorkómen.¹⁶ Aangezien Barrett-epitheel meestal een kort slijmvliessegment betreft, dat bovendien relatief eenvoudig en veilig endoscopisch te bereiken is, onderzoekt men momenteel de toepasbaarheid van endoscopische lasercoagulatie, multipolaire elektrocoagulatie, fotodynamische therapie en

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten (Inwendige Geneeskunde II): mw.P.Hinnen, arts-onderzoeker; J.Dees en dr.P.D.Siersema, gastroenterologen; dr.F.W.M.de Rooij, biochemicus; prof.J.H.P.Wilson, internist.

Afd. Heelkunde: dr.R.van Hillegersberg, assistent-geneeskundige; prof.dr.H.W.Tilanus, chirurg.

Correspondentieadres: dr.P.D.Siersema.