

Fosfodiësteraseremmers: effectiviteit en nieuwe toepassingen

M.F.van Driel

- Anno 2006 zijn er 3 verschillende fosfodiësterase-5-remmers (PDE-5-remmers) voor de behandeling van erectiele disfunctie: sildenafil, vardenafil en tadalafil.
- De verschillen tussen deze 3 zijn beperkt. Tadalafil springt eruit qua lange werkingsduur en vardenafil heeft als voordeel dat het effect relatief snel na inname optreedt.
- Diverse onderzoeken wijzen uit dat het seksuele leven van partners van mannen met erectiele disfunctie die een PDE-5-remmer gebruiken, verbetert.
- De introductie van PDE-5-remmers heeft geleid tot een hernieuwde belangstelling voor PDE-remmers in het algemeen, ook voor de toepassing ervan bij andere ziekten, zoals pulmonale hypertensie.
- Verwacht mag worden dat PDE-5-remmers in de nabije toekomst gebruikt zullen worden bij de behandeling van onder andere chronisch obstructief longlijden, prostaathyperplasie, hypertensie en coronairlijden.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1613-6

De afgelopen 30 jaar hebben er diverse ontwikkelingen plaatsgevonden op het gebied van de behandeling van erectiestoornissen, ook wel erectiele disfunctie genoemd. Te denken valt aan het operatief inbrengen van erectieprothesen, de toepassing van zelfinjecties met vasoactieve stoffen rechtstreeks in de corpora cavernosa penis, het gebruik van vacuümapparatuur en het plaatsen van een zetpilletje met prostaglandine in het uiteinde van de urethra. Verreweg het belangrijkste was echter de introductie van de erectiepil met sildenafil in 1998. Nog nooit werd een nieuw geneesmiddel in de eerste periode na introductie ervan zo frequent voorgeschreven. Het middel kreeg een enorme naamsbekendheid. Ook in dit tijdschrift werd in de afgelopen jaren ruime aandacht aan de erectiepil besteed.¹⁻⁵

Anno 2006 zijn er in Nederland 3 remmers van het enzym fosfodiësterase type 5 (PDE-5) geregistreerd. Dit zijn sildenafil, vardenafil en tadalafil. In dit artikel ga ik in op verrichte voorkeurstudies en op de vraag in hoeverre vrouwen gediend zijn met het gebruik van een PDE-5-remmer door hun seksuele partner met erectiele disfunctie. Allereerst geef ik een korte beschouwing over de PDE-iso-enzymen en over PDE-remmers in het algemeen.

PDE-ISO-ENZYMEN EN PDE-REMMERS

Tot nu toe zijn er 2 biochemische reactieketens bekend die beide via verlaging van de vrije Ca^{++} -ionenconcentratie glad spierweefsel uiteindelijk doen verslappen. Dit gebeurt enerzijds via de vorming van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) en anderzijds via de vorming van cyclisch adeno-

sinemonofosfaat (cAMP). Op basis van dierexperimenteel onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen 11 PDE-iso-enzymen (tabel). Deze werken via het cAMP of het cGMP, en enkele via beide. Vrijwel alle iso-enzymen hebben verschillende subtypen, maar in de tabel worden alleen die van PDE-5 genoemd.

Achteraf gezien behoorden coffeïne en theofylline tot de eerste als zodanig geïdentificeerde PDE-remmers.⁶ In de jaren tachtig van de vorige eeuw werden de PDE-3-remmers milrinon en amrinon experimenteel onderzocht vanwege hun mogelijk positief-inotrope werking bij patiënten met hartfalen. De PDE-4-remmer cilostazol werd toegepast bij de behandeling van claudicatio intermittens en rolipram, eveneens een PDE-4-remmer, werd onderzocht op het voorkomen van restenotering na percutane angioplastiek.⁷

Van de plaatjesaggregatieremmer dipyridamol is bekend dat het niet alleen de iso-enzymen PDE-8 en PDE-9 remt, maar ook PDE-5. De PDE-4-remmer roflumilast wordt momenteel onderzocht op mogelijke toepasbaarheid bij de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Overig onderzoek naar de toepassing van nieuwe PDE-remmers is gericht op diabetes mellitus type 2, coronairlijden, hypertensie en op mogelijke anti-inflammatoire, antiastmatische, antitrombotische en antidepressieve eigenschappen.^{7, 8} Sildenafil zal worden geregistreerd voor gebruik bij pulmonale hypertensie.

PDE-remmers staan momenteel volop in de belangstelling. Al in 1992 was bekend dat in de corpora cavernosa penis de PDE-iso-enzymen 2, 3, 4 en 5 vóórkomen.⁹ Recenter moleculairbiologisch onderzoek wees uit dat het in totaal om 14 verschillende PDE-enzymvormen uit de iso-enzymgroepen 1 tot en met 10 gaat.¹⁰ PDE-5 speelt echter een allesoverheersende rol in de penis.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Urologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
Hr.dr.M.F.van Driel, uroloog en seksuoloog (m.f.van.driel@uro.umcg.nl).

iso-enzym	substraatspecificiteit	locatie
PDE-1	cAMP	hersenen, longen, hart
PDE-2	cAMP/cGMP	hersenen, bijnierschors, lever, vetweefsel, reukzenuw
PDE-3	cAMP	gladde spieren, bloedplaatjes, hart, lever
PDE-4	cAMP	zeer veel organen en weefsels
PDE-5	cGMP	type A1/A2: hersenen, longen, hart, nier, urineblaas, prostaat, urethra, penis, uterus, skeletspieren type A3: hart, urineblaas, prostaat, urethra, penis en uterus
PDE-6	cGMP	retina
PDE-7	cAMP	skeletspieren, T-lymfocyten
PDE-8	cAMP	testes, ovaria, tractus gastro-intestinalis
PDE-9	cGMP	hersenen, milt, tractus gastro-intestinalis
PDE-10	cAMP/cGMP	hersenen, testes, schildklier
PDE-11	cAMP/cGMP	gladde spieren, hart, prostaat, testes, hypofyse, speekselklieren, lever, nieren, skeletspieren

cAMP = cyclisch adenosinemonofosfaat; cGMP = cyclisch guanosinemonofosfaat.

VERSCHIL IN PATIËNTVOORKEUR VOOR DE VERSCHILLENDE PDE-5-REMMERS BIJ ERECTIELE DISFUNCTIE

De rol van PDE-5-remmers bij de behandeling van patiënten met erectiele disfunctie is anno 2006 niet meer weg te denken. Niet alleen sildenafil, maar ook vardenafil en tadalafil zijn bij een groot aantal patiënten effectief en zijn ook bij grootschalig gebruik veilig gebleken.¹¹⁻¹³ Het vergelijken van de effectiviteit en de veiligheid van sildenafil, vardenafil en tadalafil op basis van de literatuur in termen van voor- en nadelen van de ene of de andere stof is echter niet goed mogelijk.¹⁴ Tot op heden zijn er namelijk geen vergelijkende studies gepubliceerd waarin de werkzaamheid en de veiligheid van de 3 PDE-5-remmers onder gelijke omstandigheden in een klinische setting zijn bestudeerd.

Voorkeurstudies wijzen uit dat de meerderheid van de patiënten tadalafil of vardenafil verkiest boven sildenafil.¹⁵⁻¹⁹ Vardenafil heeft als voordeel dat het effect relatief snel na inname optreedt. Voor tadalafil geldt dat de lange plasmahalfwaardetijd ten opzichte van sildenafil en vardenafil door veel patiënten als een voordeel wordt gezien. De voorkeurstudies dienen vanwege 'confounding' en bias echter met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.²⁰ Confounding en bias treden onder andere op door uiteenlopende demografische kenmerken van de deelnemers aan de diverse studies, het ontwerp van de studies, verschillen in gebruikte doses medicijnen en behandelingsduur, het wel of niet includeren van eerdere non-responders, de verschillende criteria op grond waarvan de voorkeur voor een bepaalde PDE-5-remmer wordt uitgesproken en verschillen in statistische bewerkingen.

DE ROL VAN DE PARTNER

Erectiele disfunctie met als belangrijke bijdragende factor een gebrek aan libido bij een vrouwelijke seksuele partner kan niet worden verholpen met een PDE-5-remmer. Een vrouw op leeftijd met teruglopende libido zal niet automatisch positief reageren op het herstel van het erectievermogen van haar partner. Mede om die reden dient de indicatiestelling tot het gebruik van de PDE-5-remmer zorgvuldig te gebeuren.² Dat betekent dat men bij iedere man met erectiele disfunctie moet nagaan wat de aard en de ernst van de klachten zijn, of er andere seksuele disfuncties zijn, of er oorzaken zijn die al dan niet medicamenteus kunnen worden behandeld, wat de psychische betekenis van de stoornis is voor de betrokkene, welke rol de partner en de relatie bij het probleem spelen en wat de verwachtingen van de patiënt en diens partner zijn. Als men daarnaast somatische contra-indicaties heeft uitgesloten en waar nodig voorlichting heeft gegeven over de negatieve invloed van tabaksgebruik en van overgewicht op de erectie, kan men behandeling met een PDE-5-remmer overwegen. Ook wanneer de orale medicatie effectief is, kan echter blijken dat psychische of relationele problemen een bevredigend seksleven in de weg staan. In dergelijke gevallen is een tweesporenbeleid te verkiezen, dat wil zeggen een PDE-5-remmer in combinatie met een seksuologische behandeling.

De dagelijkse praktijk leert dat het niet altijd mogelijk is de partner bij de behandeling te betrekken. Dat betekent niet dat behandeling met een PDE-5-remmer tot mislukken gedoemd is of dat de erectiele disfunctie voor de betrokken partner van geen enkele betekenis is. Recent werd nagegaan in hoeverre erectiele disfunctie gevolgen had voor het seksueel functioneren van de partner.²¹ Hierbij waren 293 vrouwen bereid een lijst met 65 vragen over hun seksuele functioneren in te vullen. De onderzoekers concludeerden dat er bij

de partners in vergelijking met de situatie vóór het optreden van de erectiele disfunctie een significante afname was van de libido, de opwinding, het orgasme en de bevrediging. Enkele recente onderzoeken wezen uit dat een succesvolle behandeling van patiënten met erectiele disfunctie door middel van een PDE-5-remmer de kwaliteit van het seksuele leven en de seksuele bevrediging van de partner ten goede kwam zonder dat de desbetreffende partner op enigerlei wijze in de behandeling was betrokken.²²⁻²⁵ De uitkomsten van meer seksuologisch georiënteerd onderzoek gaven echter een genuanceerder beeld:²⁶ vrouwen van wie de mannelijke partners met succes met sildenafil behandeld werden, meldden weliswaar een verbetering van het plezier en de bevrediging in hun seksuele leven, maar geen wezenlijke veranderingen van de libido, de opwinding of het orgasme.

CONCLUSIE EN TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

In 1998 stelde Lycklama à Nijeholt in dit tijdschrift de vraag of de introductie van de erectiepill tot een wezenlijke sprong voorwaarts zou leiden.¹ Deze vraag kan bijna 8 jaar later met 'ja' worden beantwoord. Bij de PDE-5-remmers hebben niet alleen een groot aantal mannen met erectiele disfunctie en hun partners baat, maar bijvoorbeeld ook patiënten met pulmonale hypertensie. Het ligt in de lijn der verwachting dat erectiele disfunctie in de toekomst als een chronische aandoening zal worden beschouwd en dienovereenkomstig zal worden behandeld. In de praktijk zal dit waarschijnlijk neerkomen op het dagelijks slikken van een PDE-5-remmer en niet langer met de frequentie 'zo nodig'. Men mag gevoelig aannemen dat men voor de bestaande PDE-5-remmers nieuwe indicaties zal vinden. Mogelijk kunnen met tadalafil door de selectieve werking ervan op het iso-enzym PDE-11 in de prostaat klachten ten gevolge van fibromusculaire hyperplasie behandeld worden. Verwacht mag worden dat in de nabije toekomst PDE-remmers ook bij andere aandoeningen gebruikt zullen gaan worden, onder andere bij chronisch obstructief longlijden, bij hypertensie en bij coronairlijden.

Belangenconflict: de auteur treedt tegen een financiële vergoeding maximaal 2 keer per jaar op als spreker voor Lilly Nederland. Financiële ondersteuning: de auteur kreeg van Lilly Nederland 500 euro ten behoeve van diens bezoek aan een congres over onder andere PDE-5-remmers.

Aanvaard op 22 maart 2006

Literatuur

- 1 Lycklama à Nijeholt AAB. De erectiepill. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:2332-3.
- 2 Hengeveld MW. Somatisering van erectiestoornissen door de komst van sildenafil. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:2333-6.
- 3 Meuleman EJH, Berkel JThH van, Rabsztyń P, Damen L. Sildenafil (Viagra) voor de behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:2337-40.
- 4 Grootheest AC van, Straus SMJM, Heeringa M. Bijwerkingen van sildenafil: resultaten van twee jaar praktijkervaring. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001;145:526-9.
- 5 Incrocci L, Hop WCJ, Slob AK. Gunstig effect van sildenafil op erectiele disfunctie bij patiënten na radiotherapie voor prostaatkanker; gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en gekruist onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003;147:1687-90.
- 6 Butcher RW, Sutherland EW. Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine. *J Biol Chem.* 1962;237:1244-50.
- 7 Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2005;96:257-80.
- 8 Rotella DP. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:674-82.
- 9 Taher A, Stief CG, Raida M, Jonas U, Forsmann WG. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in human cavernous smooth muscle and the effect of various selective inhibitors. *Int J Impot Res.* 1996;4 (Suppl 2):11.
- 10 Kütthe A, Wiedenroth A, Mägert HJ, Ückert S, Forstmann WG, Stief CG, et al. Expression of different phosphodiesterase genes in human cavernous smooth muscle. *J Urol.* 2001;165:280-3.
- 11 Jackson G, Kloner RA, Costigan TM, Warner MR, Emmick JT. Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. *J Sex Med.* 2004;1:161-7.
- 12 Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Jünemann K-P, Moncada I, Valiquette L, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2004;45:339-44.
- 13 Van Ahlen H, Zumbé J, Stauch K, Landen H. The real-life safety and efficacy of vardenafil: an international post-marketing surveillance study – results from 29358 German patients. *J Int Med Res.* 2005;33:337-48.
- 14 Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature. *Eur J Med Res.* 2002;7:435-46.
- 15 Govier F, Potempa AJ, Kaufman J, Denne J, Kovalenko P, Ahuja S. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patient preference for tadalafil 20 mg or sildenafil citrate 50 mg during initiation of treatment for erectile dysfunction. *Clin Ther.* 2003;25:2709-23.
- 16 Stroberg 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. *Clin Ther.* 2003; 25:2724-37.
- 17 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; 45:499-507.
- 18 Porst H, Kleingarn M, Arnds S. The three PDE5 inhibitors sildenafil, tadalafil and vardenafil – results of a comparative preference trial in 222 patients with erectile dysfunction. *J Urol.* 2004;171(Suppl 4): 315.
- 19 Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int.* 2005;96: 1323-32.
- 20 Mulhall JP. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol.* 2004;14:367-73.

- 21 Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med.* 2005;2:675-84.
- 22 Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, et al. Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med.* 2005;2:699-708.
- 23 Goldstein I, Fisher WA, Sand M, Rosen RC, Mollen M, Brock G, et al. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2005;2:819-32.
- 24 Ichikawa T, Takao A, Manabe D, Saegusa M, Tanimoto R, Aramaki K, et al. The female partner's satisfaction with sildenafil citrate treatment of erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2004;11:755-62.
- 25 Montorsi F, Althof SE. Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology.* 2004;63:762-7.
- 26 Heiman JR, Talley DR, Bailen JL, Shumel B, Pace CR, Creanga DL, et al. Female partners of men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate report greater satisfaction and enjoyment from sexual intercourse. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol.* 2005;173:S5.

Abstract

Phosphodiesterase inhibitors: effectiveness and new applications

- Three different phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors are currently available for the treatment of erectile dysfunction: sildenafil, vardenafil and tadalafil.
- The differences between these 3 are limited: tadalafil has a long duration of action, while vardenafil has a rapid onset of action after intake.
- Various studies have suggested that there is an improvement in the partners' sex lives when men use a PDE5 inhibitor for erectile dysfunction.
- The introduction of PDE5 inhibitors has renewed the interest in PDE inhibitors in general, for example in the treatment of pulmonary hypertension.
- In the near future PDE inhibitors may be used for various disorders as chronic obstructive pulmonary disease, benign prostatic hyperplasia, hypertension and coronary heart disease.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1613-6