



Placebo-effect van fosfodiësterase-type-5-remmers bij mannen met erectiele dysfunctie?

Referentie

Stridh A, Pontén M, Arver S, et al. Placebo responses among men with erectile dysfunction enrolled in phosphodiesterase 5 inhibitor trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e201423. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1423

Duiding

Arthur Vander Stichele en Jan Elshout, Urologie Sint-Andriesziekenhuis Tielt

Erectiele dysfunctie kan in verband worden gebracht met een matige tot slechte algemene gezondheid, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, iatrogene oorzaken zoals ingrepen ter hoogte van het klein bekken en/of radiotherapie, ongewenste effecten van geneesmiddelen, maar ook psychologische aandoeningen (stress, relatieproblemen, depressie) kunnen aan de oorsprong liggen van het probleem (1). In 2005 bespraken we in Minerva een RCT die aantoonde dat een niet-medicamenteuze aanpak bestaande uit dieet en meer lichaamsbeweging de potentie kan verbeteren (2,3). Voor de medicamenteuze behandeling van erectiele dysfunctie worden fosfodiësterase-type-5 (PDE5)-remmers naar voor geschoven (1). In een duiding van een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie over sildenafil wezen we er echter op dat ook een vrij hoge percentage deelnemers in de placebogroep een verbetering van de potentie ondervond (4,5).

Een recente systematische review en meta-analyse onderzocht de placeborespons van fosfodiësterase-type-5-remmers bij mannen met een erectiele dysfunctie (6). Voor alle duidelijkheid: een placeborespons is het effect dat een patiënt waarneemt na toediening van een placebo. Pas wanneer er een causaal verband bestaat tussen de toediening en het effect spreken we van een (werkelijk) placebo-effect (7). Men zocht in MEDLINE, Embase, Cochrane Library en Web of Science naar Engelstalige dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies (gepubliceerd tussen 1 januari 1998 en 31 december 2018) die het effect onderzochten van fosfodiësterase type 5-remmers versus placebo bij mannen met een erectiele dysfunctie. Studies die geen gebruik maakten van de **International Index of Erectile Function (IIEF)** voor het meten van de uitkomst, zonder afzonderlijke resultaten voor de interventie- en de placeboarm en met onvolledige studiegegevens werden geëxcludeerd. Van de oorspronkelijke 2 215 publicaties selecteerden twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar 63 RCT's. Het ging in totaal om 12 564 mannen (gemiddelde leeftijd 55 (SD 7) jaar) met erectiele dysfunctie van uiteenlopende etiologie, die gedurende gemiddeld 14 (variërend van 4 tot 104) weken in behandeling waren. De studies hadden een gemiddelde **Jadadscore** van 3,6 (SD 0,88) voor methodologische kwaliteit. Een funnel plot kon geen publicatiebias aantonen. Men stelde een kleine tot matige verbetering vast van erectiele functie in de placeboarm (**Hedges' g [SE]** 0,35 [0,03]; $I^2=70,48$; $p<0,001$) tegenover een sterke verbetering met PDE5-remmers (**Hedges' g [SE]** 1,25 [0,07]; $I^2=93,34$; $p<0,001$). In een aparte analyse van 4 studies die het effect van PDE5-remmers onderzochten bij patiënten met erectiele dysfunctie na prostaatheekunde of radiotherapie zag men geen statistisch significant verschil tussen placebo en PDE5-remmers ($p=0,08$). Dat kan het gevolg zijn van het feit dat het werkingsmechanisme van PDE5-inhibitoren niet correleert met de onderliggende oorzaak bij deze patiënten, namelijk een beschadiging van de bezenuwning van de penis. Uit een vooraf geplande subgroepanalyse bij patiënten met een post-traumatische stressstoornis bleek dat de effectgrootte van placebo niet klein tot matig, maar wel sterk was (**Hedges' g [SE]** 0,77 [0,32]; $I^2=76,15$; $p=0,02$) en bovendien minder sterk verschilde van de effectgrootte van de interventiegroep (**Hedges' g [SE]** 1,12 [0,39]; $I^2=77,79$; $p=0,004$). Erectiele dysfunctie is bij veel patiënten multifactorieel en deze vaststelling zou er kunnen op wijzen dat psychologische factoren aan de basis liggen van een belangrijk placebo-effect. We wisten al langer dat we naast het aanbieden van medicatie bij deze patiënten voldoende aandacht moeten besteden aan psychologische ondersteuning (8). Ook zag men in deze subgroep een matig sterke respons van placebo in het IIEF-domein 'tevredenheid met betrekkingen' (**Hedges' g [SE]** 0,52 [0,05]; $p<0,001$) wat meer gelinkt is met psychologische factoren. Behalve psychologische factoren halen de auteurs neurologische factoren aan die een placebo-effect kunnen verklaren, zoals de activatie van het dopaminerge systeem dat in verband gebracht wordt met seksuele opwinding (9). Door de afwezigheid van een niet-behandelde groep in de RCT's kunnen we evenwel niet uitsluiten dat de geobserveerde placeborespons eerder geassocieerd is met spontane verbeteringen in erectiele functie of het fenomeen van **regressie naar het gemiddelde** dan met een werkelijk placebo-effect (10). De inclusie van een

controlegroep die geen behandeling krijgt, zou in de toekomst kunnen leiden tot een betere inschatting van het (werkelijke) placebo-effect.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij erectiele dysfunctie moet men in de anamnese aandacht hebben voor mogelijke onderliggende aandoeningen en uitlokkende medicatie (1). Diabetes en hypertensie dienen zo goed mogelijk behandeld te worden. Er wordt aanbevolen om te stoppen met roken en alcohol te vermijden. Verdachte geneesmiddelen vervangt men best door andere. Als de disfunctie 2 tot 3 maanden na deze interventies niet verbeterd is (of wanneer de patiënt de medicatie onmiddellijk wil proberen, zonder de follow-upperiode) worden volgende onderzoeken uitgevoerd: serumtestosteron of vrije testosteron in alle gevallen, aangevuld met serumprolactine (als de serumtestosteronconcentratie verlaagd is en er naast de erectiele disfunctie ook minder seksueel verlangen bestaat). Jonge mannen (onder de 40-50 jaar oud) zonder systemische ziekten worden na deze eerste onderzoeken doorverwezen naar een uroloog. Een proeftherapie met een fosfodiësterase-5-remmer kan bij oudere mannen wel meteen overwogen worden.

Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse van 63 RCT's van gemiddeld matige methodologische kwaliteit, die het effect onderzocht van fosfodiësterase type 5-remmers versus placebo bij personen met erectiele dysfunctie kon een kleine tot matige placeborespons aantonen. Op basis van de resultaten van een subgroepanalyse komen psychologische factoren het meest naar voren als mogelijke oorzaak van een (werkelijk) placebo-effect. Nieuwe studies met een controlegroep zonder behandeling zijn echter noodzakelijk om dit verder te onderzoeken.

Productnaam

- sildenafil: Viagra®

Referenties

1. Erectiele disfunctie (impotentie). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 23/05/2017. Laatste contextnazicht: 28/05/2018.
2. Avonts D. Veranderen van leefstijl verbetert erectiele functie bij obese mannen. *Minerva* 2005;4(4):59-61.
3. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84. DOI: 10.1001/jama.291.24.2978
4. Oosterlinck W. Sildenafil (Viagra). *Minerva* 1999;28(1):30-2.
5. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404. DOI: 10.1056/NEJM199805143382001
6. Stridh A, Pontén M, Arver S, et al. Placebo responses among men with erectile dysfunction enrolled in phosphodiesterase 5 inhibitor trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e201423. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1423
7. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
8. Melnik T, Abdo CH. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches. *J Sex Marital Ther* 2005;31:243-55. DOI: 10.1080/00926230590513465
9. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506-33. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x
10. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.