

FORUM: HET ZESDE WERELDCONGRES VAN DE INTERNATIONALE VERENIGING VOOR IMPOTENTIE ONDERZOEK^o

Peter A. Vrugink¹ en Luca Incrocci²

Van 12 tot en met 16 september 1994 vond in het Shangri-La Hotel te Singapore de zesde "World Meeting on Impotence" en het negende "Symposium on Corpus Cavernosum Revascularisation" plaats, onder voorzitterschap van gynaecoloog Prof.dr. S.S. Ratnam. Sinds haar oprichting in 1982 organiseert de International Society for Impotence Research (ISIR) iedere twee jaar dit wereldcongres. De ISIR stelt zich de bevordering van onderzoek en kennisoverdracht van met name organische aspecten van erectiele dysfunctie (ED) ten doel.

Het congres in Singapore werd bijgewoond door ongeveer 600 deelnemers. Er werden 4 state of the art lectures, 72 voordrachten, 243 discussieposters, 116 posters, 25 video's en 15 symposiumlectures gepresenteerd. Verrassend, maar voor menigeen ietwat storend voor de maaltijd, was de "lunch-cum-talk", de dagelijkse lezing tijdens de lunch. Zo waren wij gegarandeerd van een uitgebreid assortiment aan wetenswaardigheden, waaruit vaak moeilijk een keuze te maken was omdat de meeste posterdiscussies en voordrachten in parallelsessies waren ondergebracht. Wij zullen hieronder proberen om binnen die hoeveelheid van informatie uit het vaak wat minder wetenschappelijke kaf, het interessante en goed onderbouwde koren van onderzoek op het gebied van ED samen te vatten.

Fysiologie van de erectie

Het totstandkomen van een erectie berust op de werking van vier mechanismen: het (autonome) zenuwstelsel geeft een prikkel aan de gladde spiercellen van het zwellichaam (corpora cavernosa) in de penis, die ontspannen en zorgen voor verwijding van de peniele bloedvaten. Hierdoor vult de penis zich met bloed (tumescentie) en zorgt afsluiting van de afvoerende vaten tegen het kapsel van het zwellichaam (tunica albuginea) uiteindelijk voor rigiditeit. Aandoeningen van zenuwen, van aanvoerende of afvoerende bloedvaten, of van het zwellichaam kunnen daarom leiden tot erectieproblemen. Op dit moment richten de onderzoeken zich met name op prikkeloverdracht van zenuwen naar glad spierweefsel van de bloedvaten van de penis. Het is bekend dat β -adrenoreceptoren verantwoordelijk zijn voor ontspanning van het spierweefsel en α -adrenoreceptoren voor contractie (de-tumescentie). Ook zijn andere receptoren gevonden, zoals choline- en prostaglandinereceptoren. Zo blijken de in het lichaam aanwezige stoffen prostaglandine (PGE_1) en vasoactive intestinal peptide (VIP) een erectie te

¹ Drs. P.A. Vrugink, psycholoog NIP/seksuoloog NVVS. Vakgroep Inwendige Geneeskunde, Faculteit der Geneeskunde, Vrije Universiteit Amsterdam en Afdeling Urologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

² Drs. L. Incrocci, arts. Afdeling Urologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

^o Geaccepteerd voor publicatie 1 februari 1995.

kunnen opwekken wanneer ze worden toegediend via intracaverneuze injectie. Blokkering van de α -receptor door orale toediening van trazodone (een anti-depressivum), ketanserine of yohimbine of intracaverneuze injectie met papaverine, kan eveneens een erectie veroorzaken. Ook op het niveau van het centraal zenuwstelsel zijn stoffen gevonden die zowel faciliterende als inhiberende effecten op de erectie hebben, afhankelijk van de soort en de locatie van de receptoren. Een voorbeeld van deze stoffen is serotonine. Met name de mediale pre-optische area (MPOA) in de hypothalamus lijkt een belangrijk gebied voor de centrale regulatie van het erectiemechanisme.

Een recent en snelgroeiend terrein van onderzoek vormt het stikstofmonoxide (nitric oxide, NO), dat de neurotransmitter blijkt te zijn van de niet-adrenerge, niet-cholinerge (NANC) prikkeloverdracht van zenuw naar gladde spiercel. Het NO blijkt ook door het endotheel geproduceerd te kunnen worden en is waarschijnlijk de belangrijkste "endothelium derived relaxing factor" (EDRF). Wellicht vormt een NO-deficiëntie door neuropathie en/of gestoorde endotheelfunctie (als gevolg van diabetes mellitus, uraemie of hypertensie) een belangrijke oorzaak van erectiele dysfunctie.

Diagnostiek

In een state of the art lecture besprak Lue de "op de patiënt en het doel gerichte diagnostiek van ED". Deze benaderingswijze wordt de laatste jaren steeds meer toegepast en is ook terug te vinden in de nieuwe beslisboom inzake ED die de Nederlandse Vereniging voor Impotentie Onderzoek (NVIO) in 1994 heeft opgesteld. De gedachte achter de doel-gerichte diagnostiek is dat enerzijds vaak geen verband wordt gevonden tussen uitgebreide en vaak invasieve diagnostische testen en de resultaten van daarop afgestemde (chirurgische) behandeling. Aan de andere kant blijken de meeste mannen met ED te kunnen worden geholpen met een beperkt aantal betrekkelijk non-invasieve en symptoomgerichte middelen (intracaverneuze zelf-injectie, vacuümpomp, yohimbine en sekstherapie).

De diagnostische fase kan volgens Lue (en de NVIO) in eerste instantie beperkt blijven tot een grondige medische en psychoseksuologische anamnese en uitgebreid lichamelijk onderzoek, eventueel aangevuld met bloedbepalingen. Hierna worden met de patiënt (en partner) de behandelingsopties besproken en een keuze gemaakt. Indien de behandeling niet succesvol is of als er ernstige afwijkingen aan het licht komen, wordt nadere diagnostiek geadviseerd.

Neurologisch onderzoek

Corpus cavernosum electromyografie (cc-EMG) is een nog jong onderzoeksveld in de diagnostiek van ED, gericht op het meten van elektrische signalen afkomstig van de gladde spieren van het zwellichaam. Via plakelelectroden op de huid of naaldelectroden in het zwellichaam wordt verondersteld informatie te verkrijgen over caverneuze autonome activiteit en de kwaliteit van het gladde spierweefsel. Fabra en collega's vonden met behulp van plakelelectroden een verschil in elektrische potentialen tussen mannen zonder en met ED. Toch waarschuwen zij ervoor dat deze techniek niet zonder meer klinisch kan worden toegepast, omdat er veel intra-individuele variabiliteit in respons optreedt en de gemeten signalen moeilijk te onderscheiden zijn van andere signalen uit bijvoorbeeld de huid. Stief en collega's

introduceren computerondersteunde cc-EMG om de interpretatie van signalen en zuivering van artefacten te vergemakkelijken. Ook Hatzinger en collega's bespraken nieuwe software voor cc-EMG data-analyse. In hun studie was het mogelijk om met behulp van die software de neurogene van de (niet-neurogeen) organische en niet-organische patiënten met ED te discrimineren. Toch bestaan er nog veel vragen en onduidelijkheden omtrent cc-EMG, vooral omdat de validiteit van de methode (meet het wat het beoogt te meten) nog niet bekend is.

Vasculair onderzoek

Op dit moment wordt de farmacologische duplex-ultrasonografie (FDU), een echografisch onderzoek van de peniele bloedvaten na inspuiting van een vaso-actieve stof (papaverine/fentolamine, prostaglandine E1, of een combinatie), het meest gebruikt om de kwaliteit van de peniele vaten te beoordelen. Lewis en King presenteerden een omvangrijke studie bij 648 patiënten met ED, waaruit de waarde van FDU bleek voor detectie van vasculaire oorzaken. Het beoordelen van het veneuze afsluitmechanisme (veno-occlusie) levert echter nog vaak problemen op. De mate van occlusie wordt berekend met de resistance index (RI). Vaak wordt tijdens het onderzoek geen erectie bereikt door psychologische inhibitie, ten gevolge van stress en/of angst bij de patiënt door de onderzoekssituatie. In een discussie hierover werd voorgesteld om daarom combinaties van preparaten toe te dienen tijdens het onderzoek. Wellicht biedt het toevoegen van visuele erotische stimulatie tijdens FDU ook een mogelijkheid om de erectierespons in de onderzoekssituatie te faciliteren, door niet zozeer de arteriële respons verder te stimuleren, maar de psychologische inhibitie te verlagen. Vrugink en collega's vonden dat bij 67% van de mannen die geen rigiditeit ontwikkelden tijdens FDU, wel een goede erectie werd gemeten op een combinatie van intracaverneuze injectie en visuele erotische stimulatie. Dosis en preparaat waren in beide onderzoekssituaties gelijk.

Psychofysiologisch onderzoek

Het psychofysiologisch onderzoek neemt de laatste jaren een steeds prominenter plaats in bij het beoordelen van de erectiecapaciteit van de man met ED. Vanaf de jaren 70 was dit onderzoek gericht op het meten van de toename in omtrek van de penis tijdens nachtelijke erecties (NPT). Aan de hand hiervan werd gediscrimineerd tussen organische en psychologische oorzaken van ED. De laatste jaren is bij dit onderzoek meer nadruk gelegd op meting van de rigiditeit, als uiting van functionerend veno-occlusief mechanisme, in plaats van omtrek en zijn de "zwart-wit" interpretaties van de meetresultaten aan de kant gezet. Barbará en collega's introduceerden daarom met veel trots een nieuw instrument voor het meten van de axiale penis rigiditeit, de Digital Inflection Rigidometer (DIR), die toch veel gelijkenis vertoont met de tonometer zoals beschreven, beproefd en genormeerd door Karacan in 1985. Met deze rigidometer wordt tijdens de slaap, bij visuele erotische stimulatie, of thuis tijdens seksuele activiteit door de onderzoeker, de patiënt zelf of de partner, op de glans penis gedrukt tot de penis buigt. Zo wordt dan de "buckling force" bepaald, die volgens de onderzoekers boven de 400 gram drukkracht moet liggen om vaginaal te kunnen penetreren. Het is wel belangrijk om in dit soort normerend onderzoek ook de conditie van de vagina (grootte, vochtigheid) te betrekken. Door Levine en Carroll werd de nieuwe software voor de RigiScan®, een draagbaar meetapparaat voor continue registratie van de radiale rigiditeit van de penis, geïntroduceerd. Twee nieuwe indices voor kwantificering van omtrek en rigiditeit staan centraal: de tumescence activity unit (TAU) en rigidity activity unit (RAU). Hiermee worden omtrek en rigi-

diteit gekoppeld aan duur en intensiteit. Zij presenteerden een normogram van nachtelijke metingen bij 44 mannen zonder ED, een interessante nieuwe ontwikkeling die nader dient te worden onderzocht bij mannen met ED. Sohn en collega's wijzen erop dat geïsoleerde NPT-metingen onvoldoende zijn om organische ED uit te sluiten, omdat slaapstoornissen, depressie en medicatie de REM-slaap en daarmee het optreden van nachtelijke erecties kunnen verstoren. Zij stellen voor om bij patiënten met slaapstoornissen of depressie EEG-metingen parallel aan NPT te verrichten.

Op het gebied van erectiemetingen tijdens visuele erotische stimulatie (VES) was het aantal bijdragen helaas beperkt, en die kwamen voornamelijk uit Nederland. Onderzoek in Nijmegen (Vrugink en collega's) en Rotterdam (Incrocci en collega's) liet zien dat een combinatie van intracaverneuze injectie met VES een erectie kon uitlokken in 66 tot 82% van de mannen met ED. Van de groep mannen die in de kliniek geen erectie kreeg, rapporteerde 23% alsnog na het onderzoek een erectie op de meegegeven post-investigation questionnaire (PIQ; Vrugink en collega's). Deze gegevens zijn van belang voor het selecteren van mannen voor auto-injectie therapie. Ook het toevoegen van vibrotactiele stimulatie aan VES geeft een duidelijke verbetering van de erectierespons in de kliniek. De Amsterdamse onderzoeksgroep (Janssen en collega's) rapporteerden bevindingen van de Waking Erectile Assesment (WEA) procedure bij patiënten met een chronische nierziekte en een controlegroep van patiënten met reumathoïde arthritis. Zij vonden geen verschil in erectierespons tussen patiënten met of zonder ED en concludeerden dat erectieproblemen bij nierpatiënten niet primair door organische factoren hoeven te worden veroorzaakt.

Behandeling

Auto-injectie therapie

Voor de behandeling van ED wordt auto-injectie therapie (AIT) het meest gebruikt. Hierbij kan de man, indien een erectie wordt gewenst, zichzelf injecteren met een vaso-actieve substantie. De discussie ging in Singapore dan ook hoofdzakelijk over de te gebruiken stof, de effecten daarvan en vooral ook de bijwerkingen en complicaties. Een belemmering in de toepassing van die middelen vormt nog dat ze in veel landen nog niet zijn geregistreerd als therapeuticum. In Nederland is sinds juni 1994 Androskat[®] (een combinatiepreparaat van papaverine en fentolamine) geregistreerd voor de diagnostiek en therapie van ED en wordt volledig vergoed. Prostaglandine E₁ wordt momenteel als het meest aangewezen middel beschouwd voor AIT, omdat het effectief is voor het verkrijgen van een erectie en nauwelijks leidt tot een langdurige erectie of littekenvorming van het zwellichaam (Saenz de Tejada). Nader onderzocht wordt of de drievoudige combinatie PGE₁, papaverine en fentolamine nog effectiever is en minder bijwerkingen kent voor AIT bij een ongeselecteerde groep mannen met ED. Het probleem van pijn na injectie met PGE₁ bij sommige patiënten, veroorzaakt door de zuurgraad van de stof (pH 4.14), kan worden verminderd door 1% lidocaïne aan de injectievloeistof toe te voegen.

Resultaten van alternatieve toedieningsmethoden van prostaglandines werden ook gepresenteerd. Intraurethrale toediening van 500 µg PGE₂ veroorzaakte een erectie in 6 van 10 mannen met ED in een studie van Schmidt. Sato en collega's registreerden een goede erectie en verbeterde NPT-meting in slechts 25% van hun patiënten met ED na 12 weken orale

toediening van 20 µg PGE₁ driemaal daags. Verrassend was de studie van Cavallini die bij 43 mannen met organische ED een verbetering in erectierespons rapporteerde na het toedienen van een combinatie van 2% minoxidil en 3 µM capsaïcine op de glans penis! Meer en gesystematiseerd onderzoek op dit terrein is zeker gewenst.

Vacuümtherapie

Ook het gebruik van de vacuümpomp is een goede en veilige methode in de behandeling van ED. De presentaties en discussies gingen voornamelijk over het succespercentage van de therapie, factoren van falen en slagen van de behandeling en over de rol van de partner daarin. Het drop-out percentage van deze therapie blijkt toch nog vaak hoog te liggen. In een follow-up studie van Derouet en collega's bleek dat 42% de behandeling uiteindelijk continueerde. Veel studies wezen op het belang van de betrokkenheid en acceptatie van de partner voor het slagen van en de tevredenheid met de behandeling. Soortgelijke bevindingen werden gevonden voor AIT.

Erectieprothese

Het implanteren van een erectieprothese wordt de laatste jaren steeds meer beschouwd als een behandelingsoptie die met de patiënt pas wordt besproken als andere methoden (b.v. AIT of vacuümpomp) geen succes hebben. De tevredenheid van de patiënten die een implantatie hebben ondergaan is in het algemeen hoog: 98% werd gerapporteerd door Williams. Het probleem is echter dat in onderzoek vaak niet de tevredenheid van de partner wordt betrokken, die net als bij AIT of vacuümtherapie een belangrijke rol speelt. Het implanteren leidt vaak tot onomkeerbare beschadiging van het zwellichaam, waardoor na verwijdering van de prothese bij functionele problemen of bij ontevredenheid van de patiënt vaak ernstig littekenweefsel blijft bestaan.

Psychologische behandeling

Op het congres kwamen nauwelijks presentaties voor over psychologische en seksuologische interventiemethoden bij mannen met ED. In één symposium werd ingegaan op psychologische assessment (Kok, Singapore) en behandeling van ED (Kothari, India; Ng, Hong Kong). Voor wie al vertrouwd is met de directieve seksuologische methodieken uit de jaren 70 was hier niets nieuws onder de zon.

Zeker van waarde is het groeiende besef dat de tevredenheid van behandeling, van welke aard dan ook, niet alleen samenhangt met functioneel succes of coïtusfrequentie, maar vooral gekoppeld is aan het gevoel van eigenwaarde van de patiënt en de kwaliteit van de partnerrelatie waarin de behandeling is ingebed. Zoals Lycklama á Nijeholt en collega's het verwoorden in hun onderzoek: *To restore a satisfying sex-life, more than a "perfect penis" appears to be required.*

Samenvattend

Er is in onderzoek, diagnostiek en behandeling van mannen met ED een verschuiving gaande naar een meer multidisciplinaire en doelgerichte aanpak. Met voorzichtige schreden lijkt dat

ook tijdens het congres naar voren te zijn gebracht, alhoewel de nadruk nog voornamelijk lag op de organische en functionele aanpak vanuit een medisch optiek. Daarnaast is het jammer dat bij de wetenschappelijke samenstelling van het congres geen selectie van de ingediende abstracts plaatsvond, waardoor men als congresganger zelf vaak moeilijke keuzen en selecties uit het aanbod moest maken. Het algemeen wetenschappelijk gehalte werd hierdoor ook aanzienlijk verminderd.

Een opmerkelijk en uitdagend wapenfeit is daarentegen dat de achtste World Meeting on Impotence in 1998 in Nederland zal plaatsvinden. De organisatie is in handen van de Nederlandse Vereniging voor Impotentie Onderzoek (NVIO), een multidisciplinaire vereniging, waardoor hopelijk dit internationale congres een meer multidisciplinair karakter zal krijgen.

De zevende World Meeting on Impotence wordt eerst nog georganiseerd in San Francisco in 1996. Graag tot ziens in de USA!

Dankwoord

De auteurs danken BYK Nederland voor hun bijdrage aan de kosten en de organisatie van de reis.