Erectiele disfunctie in de eerste lijn: therapeutische opties, hun beperkingen en de nood aan alternatieven

Bart Pauwels (Universiteit Gent)

Promotor: Prof. dr. Peter Pype (Universiteit Gent)

Masterproef Master-na-Master Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2021– 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Erectiele disfunctie is een frequent voorkomende aandoening in onze huidige maatschappij. Door de toenemende vergrijzing en onze westerse levensstijl verwacht men dat de prevalentie in de komende jaren nog zal toenemen. De taak van de huisarts bestaat in de eerste plaats uit het doorbreken van het taboe om zo het onderwerp bespreekbaar te maken. Op heden bestaan er weinig therapeutische mogelijkheden in de (huisartsen)praktijk. Bovendien hebben de beschikbare opties elk hun beperkingen. In deze masterproef wordt de noodzaak aan alternatieve behandelingsopties verduidelijkt en wordt een overzicht gegeven van mogelijke alternatieven. Bijkomend onderzoek blijft echter nog steeds noodzakelijk vooraleer bijkomende behandelingen van erectiele disfunctie op de markt zullen komen in de toekomst.

Inhoudstafel

1. Introductie 5

2. Fysiologie 5

3. Pathofysiologie 7

4. Epidemiologie 8

5. Therapeutische mogelijkheden 9

6. Beperkingen huidige behandelingen 11

7. Alternatieve therapieën 13

7.1. *Bevorderen van gladde spiercelrelaxatie* 13

7.1.1. Toename NO 13

7.1.2. Toename cGMP 13

7.1.3. Relaxatie onafhankelijk van NO-cGMP 14

7.2. *Inhiberen van gladde spiercelcontractie* 15

7.3. *Regeneratieve geneeskunde* 15

7.3.1. Groeifactoren en platelet rich plasma 15

7.3.2. Stamceltherapie 16

7.3.3. Weefseltransplantatie 16

7.3.4. Lage intensiteit extracorporale shockwave therapie 17

7.4. *Beïnvloeden van het centraal zenuwstelsel* 17

7.5. *Alternatieve geneeskunde* 17

7.6. *Oximes* 18

8. Besluit en toekomstperspectieven 20

9. Referenties 21

10. Bijlagen 24

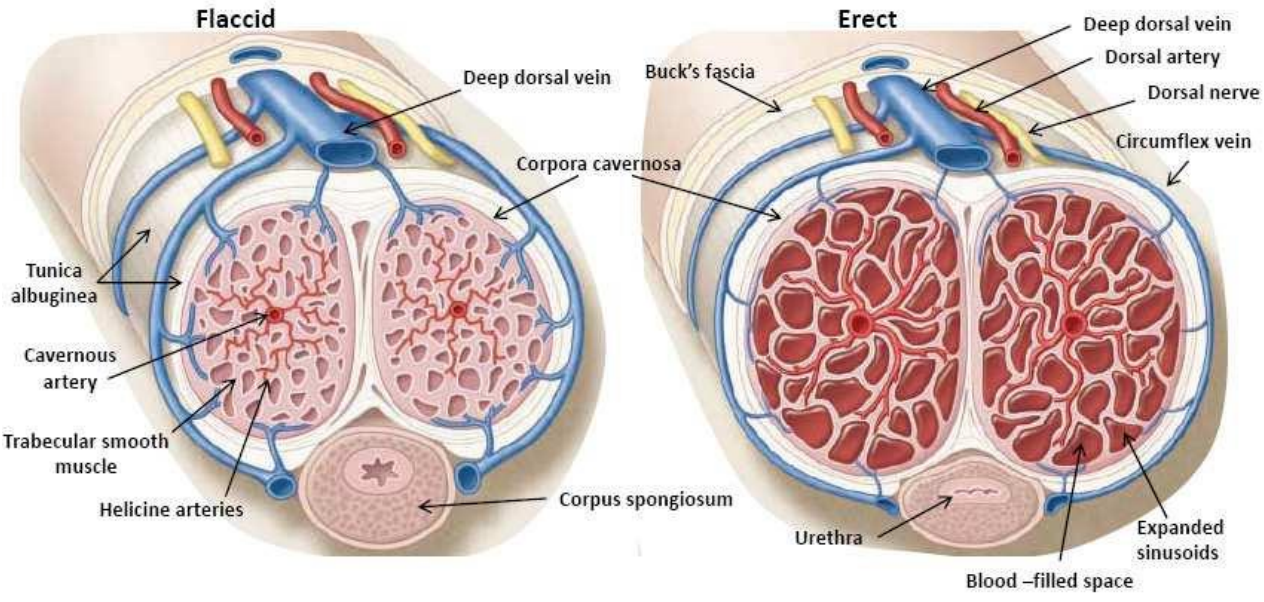
1. Introductie

In 2016 heb ik mijn doctoraatsproefschrift met de titel “Preklinische studies over het effect van nieuwe NO-vrijstellende moleculen op de vasculaire en erectiele tonus” ingediend en verdedigd op de faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Universiteit Gent. Mijn doctoraatsonderzoek kaderde in het effect van bepaalde moleculen op de vasculaire en erectiele tonus. Mijn masterproef zal bestaan uit een vertaalslag van dit onderzoek naar de huisartsgeneeskunde met focus op de noodzaak aan alternatieve behandelingsopties voor erectiele disfunctie gezien de beperkte therapeutische mogelijkheden (voor huisartsen) op dit moment. Om het belang hiervan ten gronde te kunnen toelichten, zal ik, bij wijze van achtergrondinformatie, in de eerste plaats een overzicht geven van de fysiologie van erectie en de pathofysiologie van erectiele disfunctie gevolgd door de epidemiologie en therapeutische mogelijkheden in de huidige (huisarts)praktijk.

2. Fysiologie

Het mechanisme van erectie wordt in hoofdzaak bepaalt door de gladde spiercellen in de zwellichamen (corpora cavernosa) van de penis alsook in de wand van de arteriën die de penis van bloed voorzien. De gladde spiercellen reguleren op een dynamische manier de tonus van deze arteriën en bijgevolg ook de bloedtoevoer naar de zwellichamen. Het evenwicht tussen contractie en relaxatie van de gladde spiercellen bepaald uiteindelijk de functionele toestand van de penis. [1]

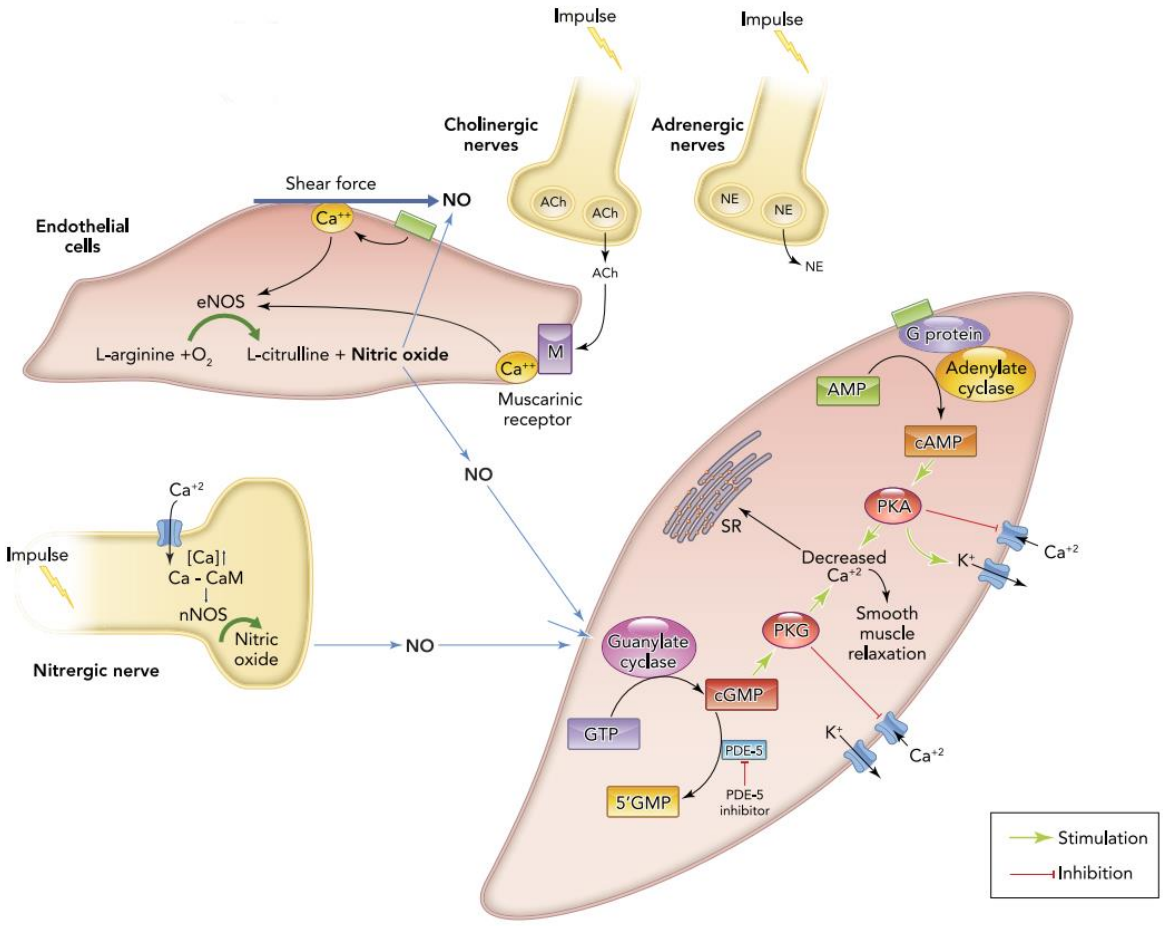
In normale omstandigheden is er een continue minimale bloedvoorziening die nodig is om te voldoen aan de nutritionele behoeften. De gladde spiercellen trekken op dat moment samen o.a. onder invloed van noradrenaline, vrijgesteld door de adrenerge zenuwen, wat ervoor zorgt dat de penis in slappe toestand blijft (figuur 1 en 2). [1]



Figuure 1: Anatomie en hemodynamiek van erectie [2].

In geval van seksuele stimulatie relaxeren de gladde spiercellen wat aanleiding geeft tot een toename van de bloedvoorziening naar de zwellichamen. Expansie van de zwellichamen veroorzaakt een mechanische druk op de afvoerende venen van de penis. Samen met de beperkte elasticiteit van het bindweefselmembraan rond de zwellichamen neemt hierdoor de druk in de penis snel toe met een erectie tot gevolg (Figuur 1). Gladde spiercelrelaxatie treedt op onder invloed van stikstofmonoxide (NO), vrijgesteld door niet-cholinerge parasympatische zenuwvezels die de penis bezenuwen en door de endotheelcellen die de binnenwand van de arteriën in de penis bekleden. NO bindt op het oplosbaar guanlyaat cyclase (sGC) in het cytoplasma van de gladde spiercellen met de vorming van het cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). cGMP zal als tweede boodschappermolecule op zijn beurt een cascade activeren die uiteindelijk leidt tot gladde spiercel relaxatie (Figuur 2). Het neurogeen vrijgestelde NO is van belang voor het initiëren van de gladde spiercelrelaxatie, daar waar het endotheliale NO het verkrijgen en vooral behouden van een erectie vergemakkelijkt. [1-4]

Afname van een erectie en dus terugkeer naar basale omstandigheden gebeurt voornamelijk door de afbraak van he cGMP met behulp van fosfodiësterasen. Er bestaan verschillende types van fosfodiësterasen in het lichaam waarbij in de penis type 5 de voornaamste vorm is. [5]



Figuur 2: Regeling van de gladde spiercelrelaxatie via stikstofmonoxide (NO) vrijgesteld door de zenuwvezels en endotheelcellen met binding op het oplosbaar guanylaat cyclase (sGC) en de vorming van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) [aangepast van 4].

3. Pathofysiologie

Erectiele disfunctie wordt normaliter gedefinieerd als de onmogelijkheid een erectie te bekomen of te behouden voor bevredigende geslachtsgemeenschap. [6] Daarenboven beschrijft de DSM-5 meer in detail dat er pas sprake is van erectiele disfunctie indien de klachten reeds 6 maanden bestaan, waarbij het voorkomt in tenminste 75% van de seksuele contacten én dat er eveneens hinder of lijden aanwezig moet zijn. [7]

Het mechanisme van erectie is een complex neurovasculair proces dat gebaseerd is op een nauw evenwicht tussen fysiologische, hormonale, neurologische, vasculaire en peniele factoren. Bijgevolg zal een verandering in één of meerdere van deze factoren en mechanismen aanleiding geven tot erectiele disfunctie. Lang geleden werd erectiele disfunctie louter beschouwd als een psychologisch probleem. De dag van vandaag wordt het echter gelinkt aan verschillende vasculaire, neurologische, endocriene en psychische aandoeningen. [1] Het is inderdaad zo dat stress, depressie en angst een invloed kunnen hebben op het seksueel functioneren en kunnen leiden tot een zekere vorm van psychogene erectiele disfunctie. Opvallend hierbij zijn het plotse optreden van de klachten, goede spontane erecties, ingrijpende levensgebeurtenissen of eerdere psychologische problemen, te meer bij jonge patiënten zonder bijkomende cardiovasculaire, neurogene of medicamenteuze risicofactoren. Daarenboven zullen vaak ook relationele factoren hierbij een rol spelen. Niettegenstaande dat erectiele disfunctie niet levensbedreigend is, mag men de impact op sociale interacties, het algemene welzijn en de levenskwaliteit van de patiënt niet onderschatten. [9]

Ondanks eventuele faciliterende psychologische factoren wijst onderzoek uit dat in meer dan 80% van de gevallen een organische oorzaak aan de basis ligt van erectiele disfunctie, met erectiele disfunctie van vasculaire origine als veruit de meest frequente vorm. Bij vasculaire erectiele disfunctie is er veelal onderliggend een disfunctie van het endotheel van de bloedvaten. Bijgevolg is dit meestal geassocieerd met de klassieke (cardio)vasculaire risicofactoren zoals hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, obesitas en roken. [10] In geval van neurogene erectiele disfunctie treedt er een verstoring op in de zenuwgeleiding naar de zwellichamen wat secundair kan optreden bij diabetes mellitus, de ziekte van Parkinson, multiple sclerose, discuslijden, hersentrauma's, ruggenmergtrauma's of iatrogeen na bekkenchirurgie zoals bij een radicale prostatectomie. Andere iatrogene oorzaken van erectiele disfunctie zijn eerder medicatie gerelateerd zoals bij thiazidediuretica, bètablokkers, bepaalde psychofarmaca, anti-androgenen, opiaten en digoxine. Hierbij is het evenwel moeilijk te achterhalen of de erectiele disfunctie een rechtstreeks gevolg is van de medicatie dan wel van de onderliggende pathologie waarvoor ze initieel voorgeschreven werden. Tot slot zijn er ook een aantal endocrinologische oorzaken van erectiele disfunctie waaronder hypogonadisme aangezien androgenen beschouwd worden als de belangrijkste hormonale regulator in de ontwikkeling en fysiologie van de penis. Het belang van hypogonadisme in het ontstaan van erectiele disfunctie blijft echter tot op heden controversieel. [9]

4. Epidemiologie

Het is moeilijk om de prevalentie van erectiele disfunctie te bepalen door de verschillende manieren waarop erectiele disfunctie gedefinieerd wordt. In de context van erectiele disfunctie worden doorgaans twee grote epidemiologische studies aangehaald zijnde de Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) in Amerika en de European Male Ageing Study (EMAS) in Europa. In de MMAS werd een globale prevalentie van 52 % gerapporteerd, gaande van lichte tot zeer ernstige erectiele disfunctie bij mannen van 40 tot 69 jaar. [11] De totale incidentie over alle leeftijdsgroepen heen bedroeg 26 per 1000 mannen. [12] In de EMAS werd bij ongeveer 30 % van de mannen tussen 40 en 79 jaar een zekere vorm van erectiele disfunctie gemeld. [13] Een recente review beschrijft een wereldwijde prevalentie van erectiele disfunctie tussen 3 en 76% met vooral een zeer grote spreiding in de Europese studies. In deze review werden alle Engelstalige studies samengebracht die gebaseerd zijn op de vragenlijsten van de MMAS alsook de International Index of Erectile Function (IIEF). In tegenstelling tot de MMAS en EMAS werden hierbij ook data opgenomen van mannen jonger dan 40 jaar met toch wel een opvallend hoge prevalentie van ± 30 %. Bij deze jonge mannen moet in de eerste plaats een organische oorzaak uitgesloten worden. Toch zou deze relatief hoge prevalentie eerder het gevolg kunnen zijn van psychologische factoren zoals (faal)angst gerelateerd aan seksuele onervarenheid of stressoren in de dagelijkse leven eigen aan deze leeftijdsgroep. [14]

Wanneer men kijkt naar de Belgische context is er één studie gepubliceerd in 2002 bij 799 mannen tussen 40 en 70 jaar uit Gent en Charleroi. In deze studie bedroegen de voor leeftijd gecorrigeerde prevalenties 26.6%, 24.7% en 10.1% voor respectievelijk milde, matige en ernstige erectiele disfunctie. Deze resultaten waren in overstemming met andere epidemiologische studies. [15]

In Nederland gaf 8-10% van de mannen aan erectieproblemen te hebben in een online vragenlijst met betrekking tot seksuele disfuncties. De incidentie in huisartsenpraktijk bedraagt daarentegen slechts 1 per 1000 mannelijke patiënten per jaar. Als mogelijke verklaring voor deze discrepantie tussen beiden suggereert men de drempel (zowel bij patiënten als bij huisartsen) die er nog heerst om seksuele klachten bespreekbaar te maken. Daarnaast zouden de afwezigheid van een hoge lijdensdruk (cf. de DSM-5 criteria) en het niet registreren als afzonderlijke aandoening (bv. beschouwen als onderdeel van het cardiovasculaire risicoprofiel of diabetesmanagement) een rol kunnen spelen. [16]

Gezien leeftijd een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van erectiele disfunctie kan men verwachten dat de prevalentie in de toekomst nog zal toenemen in onze ouder wordende populatie. Naast leeftijd vindt men in de verschillende epidemiologische studies o.a. een correlatie met cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie en diabetes. Mede dankzij onze Westerse levensstijl zijn deze aandoeningen steeds prominenter aanwezig in onze gezondheidszorg waardoor ook de prevalentie van erectiele disfunctie verder zal stijgen. [11-15]

5. Therapeutische mogelijkheden

Op vandaag zijn er, voornamelijk in de eerste lijn, weinig therapeutische opties voor handen en zijn deze opgenomen in een eerder algemene NHG-richtlijn met betrekking tot seksuele klachten. [16]

Zoals eerder aangegeven is er een zekere discrepantie tussen de prevalentie van erectiele disfunctie en het voorkomen van erectiele disfunctie in de huisartspraktijk. Het is dus in de eerste plaats de taak van de huisarts om het onderwerp bespreekbaar te maken. Hierbij kan de 'onder 4 ogen'-methode (O4O) als handig hulpmiddel toegepast worden om seksuele gezondheid, en in het bijzonder ook erectiele disfunctie, proactief bespreekbaar te maken. Deze methode wordt in Vlaanderen bij huisartsen reeds geïmplementeerd via de Lokale Kwaliteitsgroepen (LOK) en via de huisartsenopleiding. Hierbij zal het voornamelijk van belang zijn om goed de ideeën, bezorgdheden en verwachtingen (ICE) van de patiënt te bevragen. Daarnaast kan men nagaan of er eerder een psychische dan wel organische oorzaak de klachten zou kunnen verklaren. [17]

Gezien bij het merendeel van de patiënten erectiele disfunctie optreedt als gevolg van een organische oorzaak van vasculaire origine is het, zeker bij mannen ouder dan 40 jaar, nuttig om een cardiovasculair risicoprofiel op te stellen. Levensstijladviezen bij erectiele disfunctie kaderen dan ook binnen het algemeen cardiovasculair risicomanagement met nadruk op niet roken, voldoende beweging, gezonde voeding, BMI <25 kg/m² en het beperken van alcohol. [16] In een overkoepelende review van meta-analyses met betrekking tot de risicofactoren en de behandeling van erectiele disfunctie stelt men voor om bij alle mannen boven de leeftijd van 40 jaar die zich presenteren met een aantal gezondheidsproblemen (bv. overgewicht, roken, diabetes), ook navraag te doen naar de seksuele gezondheid/erectiele problemen. Te meer wanneer patiënten worden behandeld voor chronische cardiovasculaire aandoeningen. [18] Hetzelfde geldt voor patiënten met diabetes waarbij het risico op erectiele disfunctie 3.5x groter is in vergelijking met gezonde controle patiënten. Zodoende dat screening voor erectiele disfunctie bij diabetespatiënten deel zou moeten uitmaken van de bepaling van hun globaal cardiovasculair risico. [19]

Omgekeerd is erectiele disfunctie vanuit klinisch standpunt interessant omdat het vaak cardiovasculaire incidenten voorafgaat en dus kan gebruikt worden als merker om mannen met een hoog risico op ernstige cardiovasculaire aandoeningen vroegtijdig te identificeren. [9] Erectiele disfunctie is immers geassocieerd met een licht verhoogd cardiovasculair risico. Erectiele disfunctie kan op zich een eerste symptoom zijn van cardiovasculaire schade en vormt op die manier een risicofactor voor de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit alsook de sterfte door alle oorzaken (all-cause moratality). [14]

Voor de medicamenteuze behandeling van (organische) erectiele disfunctie zijn fosfodiësterase type 5-remmers (PDE-5-remmers) eerste keus (en enige keus als huisarts). Deze middelen remmen de fosfodiësterasen ter hoogte van de penis met een verminderde afbraak van cGMP tot gevolg (figuur 2). In geval van seksuele stimulatie relaxeren de gladde spiercellen hierdoor (meer) en neemt de doorbloeding in de penis toe, wat uiteindelijk leidt tot een (betere) erectie. [20]

Bij contra-indicaties voor PDE-5-remmers of bij onvoldoende effect van PDE-5-remmers kan men de patiënt doorverwijzen naar een uroloog. Deze kan een vacuümpomp voorschrijven om op een mechanische manier de bloedtoevoer naar de penis te bevorderen. Daarnaast zijn intracavernosale injecties of intraurethrale applicatie van prostaglandines (Alprostadil®) een optie. Prostaglandine zorgt voor gladde spiercelrelaxatie via de cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) pathway (figuur 2). Urologisch advies is tevens aangewezen indien chirurgie wordt overwogen (bv. bij standsafwijkingen van de penis) met mogelijkheid tot heelkundige correctie of zelfs implantatie van een penisprothese. [16;20]

Bij een overwegend psychische oorzaak of in geval van een organische oorzaak met faciliterende of onderhoudende psychische en relationele problemen, zal men de patiënt best stimuleren om het onderwerp bespreekbaar te maken met de partner. Hierbij zal de focus liggen op de seksuele/relationele aspecten die wel nog goed gaan. Men kan zo nodig doorverwijzen naar een psycholoog/seksuoloog voor bijkomend advies en begeleiding. [16]

6. Beperkingen huidige behandelingen

In de eerste lijn vormen PDE-5-remmers de eerste keuze medicamenteuze therapie waarbij de voorkeur uitgaat naar een lage dosis sildenafil of tadalafil met betrekking tot effectiviteit en veiligheid. [21] Recente data bevestigen nog steeds de werkzaamheid, aanvaarbaarheid en veiligheid van PDE-5-remmers in de behandeling van erectiele disfunctie. [22] Het gebruik van PDE-5-remmers wordt echter gelimiteerd door de aanwezigheid van een aantal contra-indicaties (nitraten, α1-blokkers, molsidomine, hypotensie, instabiel angor, recent cerebrovasculair accident of myocardinfarct, ischemische optische neuropathie en sikkelcelanemie) en het optreden van bijwerkingen (hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea, hypotensie, priapisme, myocardinfarct). [20] Daarenboven ziet men dat 30-40% van de patiënten niet of onvoldoende reageert op de ingestelde therapie. Bij deze patiënten kan men in de eerste plaats proberen de effectiviteit te verhogen door middel van levensstijlaanpassingen (gewichtsreductie, voldoende beweging, gezonde voeding, beperken alcohol gebruik), instructies omtrent het correct gebruik van de PDE-5-remmer (inname 45 tot 120 min voor seksuele stimulatie, inname 2 tot 3 uur na een vetarme maaltijd, de noodzaak en het belang van seksuele stimulatie zowel visueel als fysiek onder de vorm van voorspel, kussen en knuffelen), switchen van type PDE-5-remmer of dagelijkse inname van een lage dosis PDE-5-remmer. [23]

Tot de groep van de zogeheten non-responders behoren echter ook patiënten met diabetes, ernstig vasculair lijden en uitgesproken neurologische schade (zoals bv. na een radicale prostatectomie of andere klein bekken chirurgie). Aangezien NO de belangrijkste molecule is in het mechanisme van endotheel afhankelijke gladde spiercelrelaxatie, is erectiele disfunctie vaak het gevolg van een verstoorde werking van NO. Er is immers een minimale hoeveelheid NO nodig vanuit het endotheel en/of de autonome zenuwuiteinden voor de activatie van GC met productie van cGMP alvorens de afbraak van deze laatste door PDE-5-remmers kan verhinderd worden. Bepaalde omstandigheden, waaronder veroudering, vasculaire en metabole aandoeningen alsook degeneratieve of traumatische aantasting van de zenuwbanen, kunnen aanleiding geven tot een verminderde vorming, vrijstelling en/of biologische beschikbaarheid van NO vanuit het endotheel, de autonome zenuwen of beiden. Dit maakt dat bij sommige patiënten(groepen) PDE-5-remmers minder effectief zijn en dus een alternatieve aanpak noodzakelijk is. [24]

Een vacuümpomp is een goed en veilig alternatief voor PDE-5-remmers. Men ziet echter dat tot 30% van de patiënten het gebruik (al dan niet in combinatie met een penisring) vroegtijdig staakt door kneuzing, hematoomvorming, verminderd orgasme, pijn en gewijzigde gevoeligheid van de penis. Daarnaast is de toepasbaarheid beperkt in geval van uitgesproken abdominaal vet of een verborgen penis. Rekening houdend met het risico op kneuzing en hematoomvorming is voorzichtigheid geboden bij patiënten die anticoagulantia innemen. [25]

Intracavernosale injectie of intraurethrale toediening van prostaglandines is dan weer een goed alternatief voor PDE-5-remmers omdat het een erectogeen effect uitoefent onafhankelijk van NO. Het feit dat patiënten zichzelf moeten injecteren in de penis of iets urethraal moeten toedienen vormt wel een zekere drempel in vergelijking met orale medicatie. Bovendien is een grondige training noodzakelijk om de techniek onder de knie te krijgen. Het stopzetten van deze enigszins invasieve behandelingsmethode is daarenboven gelinkt aan pijn, priapisme en op langere termijn fibrose in de penis. Deze methode mag absoluut niet toegepast worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico of idiopathisch priapisme. De ziekte van Peyronie vormt een relatieve contra-indicatie als gevolg van het verhoogde risico op fibrosevorming. [25-27]

De meest invasieve behandelingsmethode van erectiele disfunctie is de heelkundige implantatie van een penisprothese. Hierbij vormen bloedingen, hematoomvorming, slechte wondgenezing en uitgesproken pijn de meest voorkomende complicaties op korte termijn, terwijl extrusie van de cilinder, mechanisch falen en veranderingen in penislengte behoren tot de lange termijncomplicaties. Infectie vormt nog steeds de meeste ernstige complicatie die typisch optreedt in de eerste 3 maanden. Gelukkig ondergingen de heelkundige technieken meerdere veranderingen over de jaren heen met een daling van het risico op complicaties en een gunstiger resultaat tot gevolg. [28]

7. Alternatieve therapieën

Omwille van het beperkte aanbod aan therapeutische mogelijkheden (in de eerste lijn) en de eerder vermelde beperkingen van de huidige behandelingsopties, is men nog steeds op zoek naar alternatieven. Gezien het belang van de NO-sGC-cGMP pathway in het mechanisme van erectie vormt dit nog steeds een belangrijk aangrijpingspunt voor nieuwe moleculen. Echter elke verstoring van het evenwicht tussen gladde spiercelcontractie en -relaxatie kan bijdragen tot het optreden van erectiele disfunctie en bijgevolg een mogelijk doelwit zijn voor nieuwe therapeutische strategieën. Een aantal alternatieven werden zelfs al uitgetest in humane (pre)klinische studies maar zijn op heden nog steeds niet commercieel beschikbaar. [29]

7.1. *Bevorderen van gladde spiercelrelaxatie*

7.1.1. Toename NO

Zoals reeds aangehaald is erectiele disfunctie geassocieerd aan een verstoring van de NO-gemedieerde gladde spiercelrelaxatie als gevolg van een verminderde endotheliale en/of neuronale productie alsook verminderde respons ten aanzien van NO. Logischerwijze werden in tal van studies methoden uitgetest om de beschikbare hoeveelheid NO te verhogen. In normale omstandigheden wordt NO gevormd vanuit L-arginine door middel van NO-synthase enzymen. De toediening van L-arginine of L-citrulline (dat door de nieren omgezet wordt tot L-arginine) zorgt voor een toename van de beschikbare hoeveelheid substraat voor vorming van NO met een gunstig effect op de erectiele functie tot gevolg. Het effect van chronische inname is echter nog onvoldoende onderzocht. Daarnaast zijn de NO-synthasen een belangrijk doelwit in diverse experimenten waarbij men de activiteit van deze enzymen onder andere probeert te verhogen door het opheffen van de blokkerende werking van bepaalde inhibitoren om op die manier de NO-productie te verhogen. [25, 30]

Vrije zuurstof radicalen (reactive oxygen species) interageren met NO en zorgen zo voor een verminderde NO beschikbaarheid. Oxidatieve stress met een verhoogde productie van deze vrije zuurstofradicalen in bepaalde aandoeningen zoals diabetes en hypertensie is gerelateerd aan een verhoogd risico op het ontwikkelen van erectiele disfunctie. [31] Bijgevolg tracht men als alternatieve behandelingsmethode de erectiele functie te bevorderen door het verbeteren van de oxidatieve status hetzij met behulp van antioxidanten hetzij door het remmen van de enzymen die vrije zuurstof radicalen genereren. [30]

7.1.2. Toename cGMP

Naast het verhogen van de NO concentratie, werd het effect van stimulatoren en activatoren verderop in de NO-sGC-cGMP cascade uitgebreid bestudeerd als veelbelovende therapeutische optie in de behandeling van erectiele disfunctie door het versterken van de cGMP productie.

Net zoals hemoglobine bevat het een enzym sGC heemgroepen. In de zoektocht naar alternatieven voor de PDE-5-remmers zijn er sGC stimulatoren ontwikkeld die in staat zijn de werking van sGC te bevorderen door interactie met deze heemgroepen. Daarenboven potentiëren deze stimulatoren het effect van NO op sGC. Echter in een toestand van oxidatieve stress zullen deze moleculen alsook NO hun effect op sGC (gedeeltelijk) verliezen door oxidatie van de heemgroep. Daarom heeft men sGC activatoren uitgetest die onafhankelijk van NO en van de heemgroep, de cGMP productie doen toenemen. [30, 32]

Heem oxygenase is een enzym dat de afbraak van heem katalyseert met de vorming van biliverdine, ijzer en koolstofmonoxide (CO). Onderzoek heeft aangetoond dat dit enzym tevens aanwezig is het endotheel van de zwellichamen in de penis en dat CO, net als NO, als gasvormige signaalmolecule een relaxerend effect heeft op de gladde spiercellen. Om controle te hebben over de farmacokinetiek werden er moleculen ontwikkeld die in staat zijn om CO vrij te stellen, de zogenaamde CO-releasing molecules (CORMs). [30,33]

Daar waar NO bindt op het enzym sGC met de vorming cGMP, zullen natriuretische peptiden zoals het atriaal natriuretisch peptide (ANP), B-type natriuretisch peptide (BNP) en C-type natriuretisch peptide alsook guanyline peptiden interageren met een membraangebonden variant van het enzym nl. pGC. Activatie van pGC relaxeert de penis onafhankelijk van NO waardoor het een mogelijk farmacologisch doelwit vormt in de behandeling van erectiele disfunctie. [30, 32]

7.1.3. Relaxatie onafhankelijk van NO-cGMP

De adenylaat cyclase (AC)-cAMP pathway vormt een alternatief voor de NO-sGC-cGMP pathway en kent reeds zijn toepassing via de intracavernosale injectie of intraurethrale toediening van alprostadil. Rond het gebruik van dergelijke prostaglandine agonisten in de behandeling van erectiele disfunctie bestaat reeds voldoende evidentie. Bijkomend werd er onderzoek verricht naar het vasointestinaal polypeptide (VIP) en adenosine die net als prostaglandines een relaxerend effect hebben op de gladde spiercellen van de penis via cAMP. [30]

Naast NO en CO is er nog een derde gasvormige molecule die de contractiele tonus kan beïnvloeden nl. waterstofsulfide (H_2S). In het lichaam wordt H_2S gevormd vanuit L-cysteïne of L-methionine door middel van twee enzymen: cystathionine β-synthase (CBS) en cystathionine γ-lyase (CSE). Toediening van H_2S lokt erectie uit bij diermodellen wat betekent dat de H_2S-pathway een interessant aangrijpingspunt kan zijn voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die niet alleen de zwellichamen relaxeren maar daarenboven de vorming van fibrose in de penis zouden kunnen verminderen. [30]

7.2. *Inhiberen van gladde spiercelcontractie*

De erectiele tonus is een continue balans tussen contractie en relaxatie van de gladde spiercellen. Men kan dus met andere woorden de behandeling van erectiele disfunctie ook gaan benaderen vanuit het perspectief van gladde spiercelcontractie. Zodoende zijn in de literatuur tal van experimenten beschreven waarbij men heeft getracht de verschillende contractie pathways te inhiberen met hoopgevend resultaat.

RhoA houdt, via het enzym Rho-kinase, de penis in slappe toestand door het verhogen van de noradrenerge tonus. Een verhoogde RhoA/Rho-kinase activiteit draagt daarom bij in de pathogenese van bepaalde vormen van erectiele disfunctie. Studies bij ratten hebben aangetoond dat onder andere intracavernosale injectie of topische applicatie van Rho-kinase inhibitoren een blokkerende werking hebben op de contractie van de gladde spiercellen in de zwellichamen. Dit resulteerde in een toegenomen bloedtoevoer naar de penis met uiteindelijk een erectie tot gevolg wat maakt dat Rho-kinase inhibitoren eventueel een nieuwe geneesmiddelengroep kunnen zijn in de behandeling van erectiele disfunctie. [30, 32, 34]

Met betrekking tot gladde spiercelcontractie in de penis zijn tevens studies uitgevoerd naar de bijdrage van endotheline-, angiotensine- en adrenerge receptoren en de mogelijkheden om via deze receptoren een erectiel effect te bekomen. Zo wordt endotheline-1 vrijgesteld door de vasculaire endotheelcellen waarbij het voor contractie zorgt via de ET_A receptor maar interactie met de ET_B receptor aanleiding geeft tot vasodilatatie via de vrijstelling van NO. Angiotensine-II zorgt dan weer via de AT_1 receptor voor vasoconstrictie, proliferatie, fibrose en oxidatieve stress waardoor het mogelijks bijdraagt tot het ontwikkelen van erectiele disfunctie. Dit verklaart dan ook (gedeeltelijk) het erectiel effect van angiotensine conversie enzym inhibitoren en angiotensie receptor blokkers. α-blokkers worden reeds lange tijd gebruikt in de behandeling van plasklachten bij mannen (lower urinary tract symptoms, LUTS) en/of benigne prostaat hypertrofie. Er werd echter ook een bijkomend voordeel aangetoond wanneer beide aandoeningen gepaard gaan met erectiele dysfunctie. Daarnaast werd ook de het stimuleren van β-adrenerge receptoren gesuggereerd als mogelijke behandelingsoptie. [30]

Tot slot zijn ion kanalen van belang in het contractiemechanisme met in de eerste plaats calcium- en kaliumkanalen. Derhalve maken deze als potentieel doelwit ook deel uit van het onderzoek naar alternatieve behandelingsstrategieën. [25, 30, 32]

7.3. *Regeneratieve geneeskunde*

7.3.1. Groeifactoren en platelet rich plasma

Verschillende studies met betrekking tot erectiele disfunctie hebben zich geconcentreerd op het bevorderen van zenuwregeneratie en angiogenetische factoren onder de vorm van groeifactoren. Net zoals in vele andere takken van de geneeskunde is het gebruik van platelet rich plasma (PRP) naar voor geschoven als een mogelijke nieuwe therapeutische optie. PRP is autoloog bloedplasma met een hoge

concentratie aan bloedplaatjes (vier keer meer dan fysiologisch serum) en is rijk aan groeifactoren waaronder de platelet-derived groeifactor (PDGF), de inusline-like groeifactor (IGF) de fibroblast groeifactor (FGF) en de vasculair endotheliale groeifactor (VEGF). Deze laatste is vooral gekend om zijn angiogenetische capaciteit en lijkt de erectiele functie te verbeteren via de NO pathway. In proefdierexperimenten zou PRP ook een regeneratief effect hebben op zenuwschade ter hoogte van de penis. Er werden reeds beperkte humane studies uitgevoerd, maar het ontbreekt voorlopig aan grootschalige gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies vooraleer PRP ooit zou geaccepteerd kunnen worden als nieuwe therapie. [30, 35, 36]

7.3.2. Stamceltherapie

Stamcellen zijn cellen met de unieke eigenschap van ongelimiteerde proliferatie, eeuwigdurende zelfvernieuwing en de mogelijkheid tot differentiatie in verschillende celtypes. Transplantatie van dergelijke cellen in de penis zou met andere woorden kunnen zorgen voor een aanvulling van de aangetaste endotheel cellen en/of gladde spiercellen in de zwellichamen. Op heden zijn het voornamelijk mesenchymale stamcellen die aangewend worden omwille van de onmiddellijke beschikbaarheid, het beperkter tumorverwekkend vermogen en de afwezigheid van ethische bezwaren in vergelijking met embryonale stamcellen. Deze mesenchymale stamcellen zouden echter niet zozeer zorgen voor de vervanging van cellen maar eerder optreden als een lokaal depot met vrijstelling van groeifactoren en cytokines. In verscheidene preklinische studies werden stamcellen gebruikt afkomstig van beenmerg, vetweefsel of spieren met een gunstig effect op de erectiele functie. Ook een beperkt aantal klinische studies bij mensen (minder dan 100 patiënten in totaal) werd uitgevoerd met een verbetering van het erectie vermogen zeker in combinatie met PDE-5-remmers . Bijkomend onderzoek blijft noodzakelijk om het exacte werkingsmechanisme uit te klaren alsook om de lange termijneffecten, optimale dosis en dosisinterval en mogelijk afweerreacties verder te onderzoeken. Daarenboven vormt het gebruik van stamcellen in de geneeskunde nog steeds belangrijk voer voor ethische discussies. [25, 30, 35-38]

7.3.3. Weefseltransplantatie

Een andere mogelijkheid om de aangetaste cellen in de penis te gaan vervangen is door middel van weefseltransplantatie. Men heeft reeds met succes celculturen van endotheelcellen en gladde spiercellen uit de penis kunnen ontwikkelen en men probeert via verschillende manieren tot volledig functioneel lichaamsweefsel te komen. Om het zenuwherstel te bevorderen onderzoekt men ook het gebruik van humaan amnion/chorion membranen als implanteerbare bron van cytokines en zenuwstimulerende factoren. [30, 35]

7.3.4. Lage intensiteit extracorporale shockwave therapie

Begin jaren ’80 werd extracorporale shockwave therapie voor het eerst gebruikt in de behandeling van nierstenen. Later heeft men gezien dat lage intensiteit extracorporale shockwave therapie (Li-ESWT) gebruikt kan worden voor zachte weefsels. In 2010 is men Li-ESWT gaan onderzoeken in de context van erectiele disfunctie als nieuwe, minimaal invasieve behandelingsmethode. Een shockwave is een korte geluidsgolf die een hoge druk genereerd waardoor het aanleiding geeft tot microtraumata. Deze stimuleren op hun beurt de vrijstelling van angiogenetische factoren en leiden bijgevolg tot neovascularisatie van het behandelde weefsel. Li-ESWT heeft de dag van vandaag zijn nut al bewezen in de behandeling van erectiele disfunctie in ideale testomstandigheden, maar het potentieel van Li-ESWT in klinische studies is twijfelachtig. Bovendien is nog niet duidelijke welke patiëntenpopulatie het meeste baat zou hebben bij deze therapie en wat de ideale technische parameters zijn voor de toepassing van Li-ESWT (aantal schokken, energieniveau, locatie, aantal sessies, …). Vooraleer Li-ESWT kan goedgekeurd worden door de gezondheidsautoriteiten als waardig alternatief zijn bijkomende kwaliteitsvolle studies noodzakelijk. [25, 30, 36, 39, 40]

7.4. *Beïnvloeden van het centraal zenuwstelsel*

De mannelijke seksualiteit kan ook beïnvloed worden op niveau van het centraal zenuwstelsel. Zo zorgt clavulaanzuur voor een verminderde vrijstelling van glutamaat waardoor het een invloed heeft op de serotonine en dopamine vrijstelling met uiteindelijk een effect op het libido, de erectie en de ejaculatie van mannen. Daarnaast zijn er dopamine receptor agonisten die selectief inwerken op de D4 receptor waarbij de combinatie met een perifeer werkende molecule zoals PDE-5-remmers een voordeel biedt in de behandeling van erectiele disfunctie. Melanocortine receptor agonisten werden initieel getest als therapie om de huidpigmentatie bij patiënten te verhogen. Deze agonisten bleken echter bijkomend in staat een erectie te induceren door ter hoogte van het centraal zenuwstelsel de seksuele opwinding en erectiemechanismen te versterken via de vrijstelling van dopamine. [25, 30, 32]

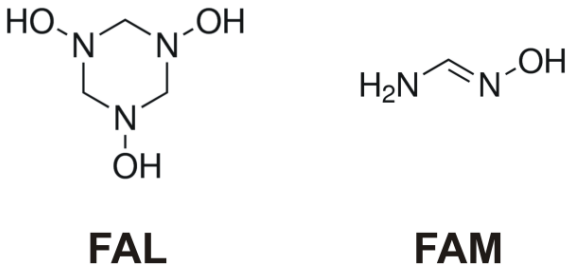
7.5. *Alternatieve geneeskunde*

De laatste decennia neemt de populariteit van alternatieve geneeskunde steeds toe. Veel van deze zaken zijn overgewaaid vanuit Azië waar bijvoorbeeld ook het gebruik van bepaalde kruiden en toxines in de behandeling van erectiele disfunctie onderzocht werd. *Panax ginseng*, Pygnogenol, Prelox and *Tribulus terrestris* hebben als kruidenproducten de beste resultaten. Sommigen oefenen hun effect uit via de NO-pathway, maar harde evidentie van hun therapeutisch potentieel ontbreekt echter vaak. Toxines zoals het gif van bepaalde spinnen of schorpioenen veroorzaken priapisme en zouden dus op termijn tot nieuwe inzichten of opties kunnen leiden. [30, 41]

Het meest hoopgevende vindt men terug bij de polyfenolen. Het zijn moleculen die in de natuur voorkomen en die men terugvind in tal van voedingsmiddelen die van planten afkomstig. Ook in rode wijn vindt men de polyfenolen resveratrol en quercetine. Beide moleculen zijn in staat om de gladde spiercellen van de penis te relaxeren in diermodellen. Door hun capaciteit als antioxidant vertonen ze tevens een meerwaarde in geval van toegenomen oxidatieve stress. [30, 42, 43]

7.6. *Oximes*

Tijdens mijn doctoraatsonderzoek heb ik mij gefocust op het effect en werkingsmechanisme van oxime derivaten als mogelijke nieuwe behandelingsoptie voor erectiele disfunctie. De aanwezigheid van de chemische oxime verbinding (C=NOH) had reeds de aandacht getrokken van onderzoekers omwille van het vasorelaxerende effect. Oxime derivaten, waaronder formaldoxime (FAL) en formamidoxime (FAM), werden voorgesteld als een nieuwe groep van vasodilaterende en bloeddrukverlagende moleculen door de vrijstelling van NO (figuur 3). Deze moleculen waren echter nog niet onderzocht in de context van erectie en erectiele disfunctie. [44,45]



Figuur 3: De chemische structuur van formaldoxime (FAL) en formamidoxime (FAM).

Zowel FAL als FAM waren in staat om de zwellichamen van muizen te relaxaren in in-vitro orgaanbad experimenten en dit op een concentratie-afhankelijke wijze. Door gebruik te maken van verschillende enzyminhibitoren heb ik getracht het onderliggende werkingsmechanisme op te helderen maar behoudens een (gedeeltelijke) betrokkenheid van sGC blijft het exacte mechanisme tot op heden onbekend. Opvallend was wel dat het effect onafhankelijk optrad van de aanwezigheid van NO-synthasen en intact endotheel wat een voordeel biedt bij erectiele disfunctie dat gepaard kan gaan met endotheliale disfunctie en verstoorde NO-signalisatie. Daarenboven lijken beide moleculen resistent tegen oxidatieve stress in een in-vitro model voor oxidatieve stress. [46,47]

Tijdens in-vitro experimenten probeert men de werkelijke omstandigheden van het lichaam zoveel mogelijk na te bootsen, maar het is onmogelijk om rekening te houden met alle lichaamsfactoren. Vandaar dat ik bijkomend in-vivo drukmetingen in de zwellichamen van muizen heb uitgevoerd. Hieruit blijkt dat FAL en FAM niet alleen in-vitro leiden tot gladde spiercelrelaxatie maar daarenboven in-vivo de druk in de zwellichamen toenemen en dus aanleiding geven tot erectie. Dit effect lijkt tevens (gedeeltelijk) gemedieerd via de activatie van sGC. [47]

Men zou zich kunnen afvragen waarom ik NO-vrijstellende oxime derivaten heb onderzocht als alternatieve behandelingsstrategie voor erectiele disfunctie. Van NO-donoren zoals nitraten is het immers geweten dat ze vasodilatie veroorzaken waardoor hypotensie een bijwerking zou kunnen zijn. Daarenboven moet men een nitraatvrije periode voorzien om tolerantie te vermijden. [48] Desondanks is het niet altijd zo dat moleculen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme noodzakelijk dezelfde farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen zullen vertonen. Het zal dus noodzakelijk zijn om de werkzaamheid, doeltreffendheid, doelmatigheid en veiligheid van elk van de moleculen individueel te onderzoeken. Daarnaast werd voor FAL en FAM aangetoond dat er geen tolerantie optreedt voor hun effect. [44] Tot slot zou de oxime groep perspectief kunnen bieden in de vorming van NO-hybride moleculen. Zoals al aangehaald is er een minimale hoeveelheid NO nodig vooraleer PDE-5-remmers hun effect kunnen uitoefenen. Een NO-hybride van sildenafil, nl. sildenafil nitrate (NCX-911), werd ontwikkeld om hieraan te voldoen. In tegenstelling tot sildenafil behield NCX-911 zijn relaxerend effect in de afwezigheid van endogeen NO. [49] De chemische verbinding C=NOH van de oximes zou met andere woorden ook een mogelijke kandidaat kunnen vormen als NO-vrijstellende component van een dergelijke NO-hybride molecule met als voordeel dat er geen tolerantie optreedt en dat het resistent is aan oxidatieve stress.

8. Besluit en toekomstperspectieven

De prevalentie van erectiele disfunctie zal de komende jaren alleen maar toenemen in onze steeds ouder wordende populatie. Gezien het taboe dat rond dit thema blijft bestaan, is in de huidige huisartsenpraktijk de prevalentie vele maken groter dan de incidentie. De taak van de huisarts bestaat daarom in de eerste plaats uit het verder bespreekbaar maken van deze problematiek. Hierbij staat patiënteneducatie centraal met correcte informatie omtrent de pathologie, de (beperkt) beschikbare therapeutische opties (medicamenteus en niet-medicamenteus), de te verwachten effecten en de beperkingen/nevenwerkingen. Een adequate opvolging met het actief bevragen van de effectiviteit en ongewenste effecten maakt het mogelijk om eventuele non-responders te detecteren en hen zo gewenst door te laten stromen naar de tweede lijn. Omwille van de belangrijke link met cardiovasculaire aandoeningen zal het ook belangrijk zijn om de cardiovasculaire risicofactoren mee onder controle te houden.

Mijn doctoraat bestond eerder uit fundamenteel onderzoek onder de vorm van in-vitro en in-vivo proefdierexperimenten in de context van erectiele disfunctie. Hoewel hierdoor op vrij eenvoudige wijze inzichten kunnen bekomen worden omtrent enkele basis mechanismen, is er jammer genoeg niet altijd een goede correlatie met de humane setting. Desalniettemin helpt het om stil te staan bij de limitaties van de huidige beschikbare behandelingsopties en zorgt het voor een open blik naar mogelijke alternatieven. Een groot struikelblok in het onderzoek naar alternatieven blijft het bekomen van voldoende specificiteit voor de penis. Gladde spiercellen komen immers overal in het lichaam voor met name ook in de bloedvatwand waardoor er onder andere als neveneffect vasodilatatie kan optreden met risico op hypotensie. Daarenboven ontbreekt het vaak aan grootschalige gerandomiseerde en gecontroleerde (pre)klinische studies met voldoende aandacht voor effectiviteit, veiligheid, geschiktheid (interacties, contra-indicaties, posologie, toedieningsvorm, gebruiksvriendelijkheid) en prijs. Bijkomend onderzoek is dus nog steeds noodzakelijk vooraleer bijkomende alternatieven voor de behandeling van erectiele disfunctie op de markt zullen komen.

9. Referenties

1. Andersson KE. Mechanisms of Penile Erection and Basis for Pharmacological Treatment of Erectile Dysfunction. Pharmacol Rev. 2011;63(4):811-59.
2. Nunes KP, Webb RC. Erectile Dysfunction - Disease-Associated Mechanisms and Novel Insights into Therapy: In Tech; 2012.
3. Cartledge J, Minhas S, Eardley I. The role of nitric oxide in penile erection. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(1):95-107.
4. Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda). 2013;28(4):262-9.
5. Nunes KP, Webb RC. Erectile Dysfunction - Disease-Associated Mechanisms and Novel Insights into Therpa: In Tech; 2012.
6. Lin CS, Lin G, Lue TF. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. J Sex Med. 2005;2(4):478-91.
7. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993;270(1):83-90.
8. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders(5th ed.).
9. Yafi F, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16003.
10. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. J Androl. 2003;24(6 Suppl):S17-37.
11. 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.
12. Johannes CV, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000 Feb;163(2):460-3.
13. Corona G, et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). J Sex Med. 2010; 7:1362–1380.
14. Kessler A, Sollie S, Challacombe B et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. BJU Int. 2019;124(4):587 -599.
15. Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. Eur. Urol. 2002;41:132-138 .
16. BoumaJ, De Boer JJ, De Jong J et al. NHG-Standaard: Seksuele klachten. Versie 2.0, november 2015
17. https://www.sensoa.be/praten-over-seksuele-gezondheid-de-artsenpraktijk-de-onder-4-ogen-methode
18. Allan MS, Walter EE. Erectile Dysfunction: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Risk-Factors, Treatment, and Prevalence Outcomes. JSex Med 2019;16:531-541.
19. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High Prevalence of Erectile Dysfunction in Diabetes: a Systematic Review and Meta-Analysis of 145 Studies. Diabet Med 2017; 34 (9): 1185–1192.
20. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (www.bcfi.be) – Hoofdstuk 7: Urogenitaal stelsel – 7.3 Erectiestoornissen
21. Madeira CR, Tonin FS, Fachi MM et al. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. World J. Urol 2021;39(3):953-962.
22. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2018;6(2):242-252.

23. Lowe G, Bahnson R. Non-invasive management of primary phosphodiesterase type 5 inhibitor failure in patients with erectile dysfunction. Ther Adv Urol. 2009;1(5):235-42.
24. De Tejada IS. Therapeutic strategies for optimizing PDE-5 inhibitor therapy in patients with erectile dysfunction considered difficult or challenging to treat. Int J Impot Res. 2004;16 Suppl 1:S40-2.
25. Kim S, Cho M C, Cho SY et al. Novel Emerging Therapies for Erectile Dysfunction. World J Mens Health. 2021;39(1):48-64 .
26. Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB et al. The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(3):467-80.
27. Belew D, Klaassen Z and Lewis R W. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review Sex Med Rev. 2015;3(1):11-23.
28. Karakus S and Burnett A L. The medical and surgical treatment of erectile dysfunction: a review and update. Can J Urol. 2020 ;27(S3):28-35.
29. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med. 2002;7(3):213-25.
30. Decaluwé K, Pauwels B, Boydens C, Van de Voorde J. Treatment of erectile dysfunction: new targets and strategies from recent research. Pharmacol Biochem Behav. 2014;121:146–57.
31. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. J Androl. 2006;27(3):335-47.
32. Albersen M, Shindel AW, Mwamukonda KB et al. The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(3):467-80.
33. Decaluwé K, Pauwels B, Boydens C, Van de Voorde J. Divergent molecular mechanisms underlay CO- and CORM-2-induced relaxation of corpora cavernosa. J Sex Med. 2012;9(9):2284–92.
34. Zewdie KA, Ayza MA, Tesfaye BA et al. A Systematic Review on Rho-Kinase as a Potential Therapeutic Target for the Treatment of Erectile Dysfunction. Res Rep Urol. 2020;12:261-272
35. Campbell JD, Milenkovic U, Usta MF et am. The good, bad, and the ugly of regenerative therapies for erectile dysfunction. Transl Androl Urol. 2020;9(Suppl 2):S252-S261.
36. Drury R, Natale C, Hellstrom WJG. Reviewing the evidence for shockwave- and cell-based regenerative therapies in the treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol. 2021;13.
37. He M, von Schwarz ER. Stem-cell therapy for erectile dysfunction: a review of clinical outcomes. Int J Impot Res. 2021;33(3):271-277.
38. Matz EL, Terlecki R, Zhang Y, Jackson J, Atala A. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2019;7(2):321-328.
39. Canguven O, Khalafalla K, Al Ansari A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction. Arab J Urol. 2021;19(3):340-345.
40. Rizk PJ, Krieger JR, Kohn TP, Pastuszak AW. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2018;6(4):624-630.
41. Leisegang K, Finelli R. Alternative medicine and herbal remedies in the treatment of erectile dysfunction: A systematic review. Arab J Urol. 2021;19(3):323-339.
42. Boydens C, Pauwels B, Decaluwé K et al. Relaxant and antioxidant capacity of the red wine polyphenols, resveratrol and quercetin, on isolated mice corpora cavernosa. J Sex Med. 2015;12(2):303-12.
43. Boydens C, Pauwels B, Vanden Daele L, Van de Voorde J. Protective effect of resveratrol and quercetin on in vitro-induced diabetic mouse corpus cavernosum. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:46.
44. Chalupsky K, Lobysheva I, Nepveu F, et al. Relaxant effect of oxime derivatives in isolated rat aorta: role of nitric oxide (NO) formation in smooth muscle. Biochem Pharmacol. 2004;67(6):1203-14.

45. Jaros F, Straka T, Dobesova Z, et al. Vasorelaxant activity of some oxime derivatives. Eur J Pharmacol. 2007;575(1-3):122-6.
46. Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K, et al. NO-Donating Oximes Relax Corpora Cavernosa Through Mechanisms Other than Those Involved in Arterial Relaxation. J Sex Med. 2014;11(7):1664-74.
47. Pauwels B, Boydens C, Brouckaert P, Van de Voorde J. Oximes induce erection and are resistant to oxidative stress. J Sex Med. 2015;12(4):906-15.
48. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate Therapy New Aspects Concerning Molecular Action and Tolerance. Circulation. 2011;123(19):2132-44.
49. Kalsi JS, Ralph DJ, Thomas P, et al. A nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor relaxes human corpus cavernosum in the absence of endogenous nitric oxide. J Sex Med. 2005;2(1):53-7.

10. Bijlagen

Goedgekeurd protocol

(Herwerking doctoraat met focus op de huisartsgeneeskunde)

Probleemstelling:

Stikstofmonoxide (NO) is een belangrijke gasvormige neurotransmitter in het menselijk lichaam die onder andere een rol speelt in het behoudt van de basale tonus van de bloedvaten alsook in de regulatie van de bloeddruk. Daarnaast treedt NO op als mediator in het mechanisme van erectie door een vasodilatatie van de bloedvaten in de penis en een relaxatie van de gladde spiercellen. Bij verschillende pathologieën waaronder hypertensie en erectiele disfunctie zijn de NO-gemedieerde relaxaties verstoord door een gebrekkige productie van NO en/of een verminderde reactie op het geproduceerde NO. De dag van vandaag zijn fosfodiësteraseremmers bv. Viagra (die de afbraak remmen van cGMP, dat gevormd wordt onder invloed van NO) de belangrijkste therapeutische optie. Echter door het optreden van tolerantie, lage biologische beschikbaarheid, ongewenste nevenwerkingen en een relatief groot aantal patiënten die geen effect ondervinden (non-responders), is onderzoek naar nieuwe, betere alternatieven nog steeds bezig.

Onderzoeksvraag:

In 2016 heb ik mijn doctoraatsproefschrift ingediend en verdedigd op de faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Universiteit Gent in kader van moleculen met een effect op de vasculaire en erectiele tonus. Mijn masterproef zal bestaan uit een kritische reflectie op mijn doctoraatsproefschrift met de titel: “Preklinische studies over het effect van nieuwe NO-vrijstellende moleculen op de vasculaire en erectiele tonus” binnen de context van de huisartsgeneeskunde.

Via een beperkt literatuuronderzoek wil ik bij wijze van introductie wat toelichting geven met betrekking tot de epidemiologische gegevens van erectiele disfunctie in de huisartspraktijk alsook de huidig beschikbare therapeutische opties en hun beperkingen. Daarop volgt een samengevatte weergave van een aantal wetenschappelijke experimenten die ik heb uitgevoerd tijdens mijn doctoraat die mogelijks een alternatief kunnen vormen voor de huidige behandeling maar waarbij ik ook botste op een aantal beperkingen en vraagtekens die nog verder onderzoek vergen.

Type masterproef: kritische reflectie doctoraatsthesis met focus op de huisartsgeneeskunde (kwantitatieve research)

Titel doctoraatsthesis: “Preklinische studies over het effect van nieuwe NO-vrijstellende moleculen op de vasculaire en erectiele tonus”

Diploma “Doctor in de Gezondheidswetenschappen “ behaald op 10 november 2016.

Ethisch comité

dossiernummer ECD 14/48 goedgekeurd op 14/07/2014 door de Ethische Comissie Dierproeven van de faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen (UGent)

UNIVERSITEIT GENT

GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Ethische Commissie Dierproeven
Voorzitter – Prof. dr. C. Cuvelier
Secretariaat – L. Verreth

GOEDKEURINGSATTEST

Project: **ECD 14/48**

Titel: **De rol van sGC in de relaxerende effecten van NO-/CO-/H2S-vrijstellende moleculen in bloedvaten en corpora cavernosa**

Proefleider: Johan VAN DE VOORDE
Gebruiker: **LA1400078**

Categorie: Terminaal en Terminaal (in vitro)

Dieren: zie bijlage

Na kennis te hebben genomen van de gegevens betreffende het project menen de leden van de Commissie dat het onderzoek kan uitgevoerd worden.

Deze goedkeuring geldt vanaf de datum van ondertekening voor een periode van 4 jaar.

De Commissie herinnert eraan dat deze goedkeuring niet betekent dat de Commissie de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt.

Voor de Commissie

Gent, 14/07/2014

Prof. dr. C. Cuvelier
Voorzitter

Leden van de Commissie :
de professoren C. Cuvelier, A. Geerts, M. Lamkanfi, R. Lefebvre, P. Meuleman, G. Van Nooten, (Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen), dr. L. Devisscher, C. Dumolyn (Faculteit Farmaceutische Wetenschappen), mevr. S. Lierman, dr. S. Van Laere (Vrije Universiteit Brussel), dr. I. Van Overbeke, (Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen)

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen – Ethische Commissie Dierproeven
3 K3 -De Pintelaan 185, 9000 Gent
www.UGent.be/GE