



www.DirectieveTherapie.nl

Dank voor uw download

U kunt er natuurlijk uit citeren, graag zelfs, maar dan wel met bronvermelding. U mag dit artikel ook ruimhartig verspreiden mits het niet voor commerciële doeleinden is. In die gevallen pas na onze schriftelijke toestemming.

Opname in bloemlezingen en readers moedigen wij aan, maar wel graag eerst even overleggen.

Alle rechten van de artikelen liggen bij
de Stichting Cognitie en Psychose.

Voor alle vragen:
info@gedachtenuitpluizen.nl

Farmacotherapie van erectiele disfunctie en vroegtijdige zaadlozing

Marcel Waldinger *

SAMENVATTING Erectiestoornissen en vroegtijdige zaadlozing kunnen met medicijnen effectief worden behandeld. Deze medicijnen oefenen hun werking uit door interactie met processen in het centraal zenuwstelsel of de penis zelf. Hierbij speelt bij de erectie het PDE-5-enzym en bij de zaadlozing het serotonine-metabolisme een essentiële rol. Farmacotherapie van deze bij de man optredende seksuele disfuncties is een waardevolle vervanging of aanvulling op bestaande psychotherapeutische behandelmethoden.

Inleiding

De ontdekking van Penfield en Boldery (1937) in de jaren dertig van de vorige eeuw dat elektrische prikkeling van een bepaald gebied in de hersenen (de lobulus paracentralis) seksuele sensaties in de geslachtsorganen veroorzaakte, was een van de eerste aanwijzingen dat seksuele functies gebonden zijn aan een neurobiologisch substraat. Aanwijzingen hierover kwamen ook uit neurologische gevalbeschrijvingen. Zo bleek dat het gevoel de coitus te bedrijven ook door een epileptisch focus in de hersenen veroorzaakt kon worden (Erickson, 1945).

Vanaf de jaren zestig ontstond een toename in kennis over de neuroanatomie en de farmacologie van de seksuele functies bij proefdieren. Met name in het afgelopen decennium is het seksueel gedragsfarmacologisch onderzoek bij de mannetjesrat in een stroomversnelling geraakt. De kennis die hierdoor is verkregen, heeft echter slechts ten dele de klinische praktijk bereikt. De ontdekking van sildenafil (Viagra) als middel tegen erectiestoornissen, alsmede de bevinding dat sommige moderne antidepressiva een goede behandeling vormen tegen ejaculatio praecox (vroegtijdige zaadlozing), zijn eerder een gevolg van toeval geweest dan het resultaat van een farmaceutische onderzoeksvraagstelling. Zo was het aanvankelijk de bedoeling sildenafil als medicijn tegen angina pectoris, een hartkwaal, op de markt te brengen, maar bleek dit middel in de onderzoeksfase in sterke mate erecties te bevorderen. De effectiviteit van sildenafil heeft in korte tijd geleid tot een verandering in het denken over ontstaan en behandeling van erectiestoornissen. Het heeft tevens ertoe geleid dat seksueel-farmacologisch dieronderzoek voor de kliniek belangrijker is geworden en dat sommige farmaceutische bedrijven de ontwikkeling van geneesmiddelen ten behoeve van andere seksuele disfuncties hoog op de agenda hebben gezet.

Seksueel-farmacologisch onderzoek heeft zich van oudsher voornamelijk beziggehouden met de mannelijke seksualiteit. Het is pas sinds kort dat farmacologisch onderzoek

* DR. M.D. WALDINGER, neuropsychiater, is hoofd van de afdeling Psychiatrie en de polikliniek Neuroseksuologie van het Ziekenhuis Leyenburg in Den Haag. Hij is tevens als universitair hoofddocent in de Seksuele Psychofarmacologie verbonden aan de disciplinegroep Psychofarmacologie van de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Correspondentieadres: Ziekenhuis Leyenburg, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag; e-mail: md@waldinger.demon.nl.

naar seksuele problemen van vrouwen internationaal op gang is gekomen. Dit heeft echter nog niet geleid tot de ontwikkeling van geneesmiddelen. In dit artikel zal de aandacht derhalve vooral gericht zijn op de huidige stand van zaken betreffende de farmacotherapie van mannelijke seksuele disfuncties.

De seksuele respons

De seksuele respons kan onderscheiden worden in libido (zin in seks), seksuele opwindning (zich bij de man uitend in een erectie en bij de vrouw in het vochtig worden van de vagina), ejaculatie, orgasme en seksuele bevrediging. Elk van deze fasen kan gestoord raken. De zin kan verhoogd of verlaagd zijn, een erectie kan verminderd of juist versterkt zijn (priapisme), de ejaculatie of het orgasme kan te vroeg (vroegtijdige zaadlozing), te laat (ejaculatio retardata) of zelfs helemaal niet (anejaculatie, anorgasmie) plaatsvinden.

Neuroanatomie

Voor een beter begrip van de werking van medicijnen is enige kennis van het centraal zenuwstelsel vereist.

Het centraal zenuwstelsel omvat de hersenen en het ruggenmerg. De zenuwen die uit het ruggenmerg naar de geslachtsorganen lopen, behoren tot het perifeer zenuwstelsel. Het perifeer zenuwstelsel bestaat enerzijds uit het autonoom zenuwstelsel met sympathische en parasympathische zenuwen en anderzijds uit somatosensorische en somatomotorische zenuwen die zorgen voor tast, pijn en het waarnemen van temperatuur, en spieren en organen in beweging brengen. Sympathische activiteit is belangrijk voor de zaadlozing en het vochtig worden van de vagina (lubricatie). Parasympathische activiteit is vooral van belang voor het krijgen en vasthouden van een erectie.

In de hersenen zijn grofweg drie gebieden van belang voor de seksualiteit: de temporaalkwab, de parietaalkwab en het limbisch systeem met daarin de hypothalamus en de hypofyse. Aanraking van de geslachtsorganen wordt in het middengedeelte van de parietaalkwab (de lobulus paracentralis) geregistreerd. Informatie uit de geslachtsorganen gaat via gespecialiseerde vezels (sensibele neuronen) door het ruggenmerg naar een regelcentrum (de thalamus) in de hersenen en vervolgens naar andere gebieden van de hersenen waaronder de lobulus paracentralis.

Wanneer wij fantaseren over seksualiteit dan maken we gebruik van onze frontaalkwab. Om onze fantasieën en gedachten te laten leiden tot daadwerkelijke seksuele gevoelens is echter de medewerking nodig van gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij de regulering van gevoelens, emoties en seksuele opwindning. Het gaat dan om het limbisch systeem dat uit verschillende componenten is opgebouwd. Een belangrijke component is de hypothalamus, die uit verschillende gespecialiseerde kernen bestaat. De mediaal preoptische kern (MPOA) in de hypothalamus bevat dopamine en heeft een functie bij de zaadlozing; de paraventriculaire kern (PVN) bevat ook dopamine, maar heeft vooral een functie bij de erectie. Vanuit de hypothalamus gaan zenuwen naar een gebied net boven de hersenstam (het peri-aqueductale grijs) waar emotionele informatie

omgezet wordt in mechanische informatie die naar verschillende delen van het ruggenmerg loopt.

Farmacologie

De vele structuren in het centraal zenuwstelsel kunnen pas iets doen als de zenuwen erin actief worden. Deze activiteit bestaat uit elektrische impulsen die de ene zenuw aan de andere doorgeeft. Op de plaats waar zenuwen elkaar aanraken (de synaps) bevinden zich stoffen (neurotransmitters) die impulsen van de ene zenuw overbrengen naar de andere zenuw. De neurotransmitters die bij seksualiteit een belangrijke rol spelen zijn dopamine en serotonine. De mate waarin de neurotransmitters van de ene zenuw naar de andere gaan (neurotransmissie) heeft invloed op de verschillende seksuele functies. Maar een nog veel belangrijker rol spelen receptoren. Een receptor is een specifieke plaats op een zenuw, waar neurotransmitters tijdelijk een verbinding mee aangaan. Belangrijk zijn de receptoren aan de andere kant van de synaps (de postsynaptische receptoren). Er zijn verschillende typen serotonine- (5-hydroxytryptamine; 5-HT) en dopaminereceptoren. De erectie staat vooral onder controle van de dopamine D2-receptor (Melis, Argiolas, & Gessa, 1987). De zaadlozing daarentegen valt vooral onder de serotonine 5-HT_{2C}- en 5-HT_{1A}-receptor (Waldinger, Berendsen, Blok, Olivier, & Holstege 1998a).

Farmacologisch onderzoek heeft in de afgelopen jaren nog veel andere neurotransmitters aan het licht gebracht die bij seksualiteit een rol spelen. Verder onderzoek naar deze neurotransmitters opent nieuwe wegen voor de ontwikkeling van verschillende typen medicijnen voor de behandeling van seksuele disfuncties.

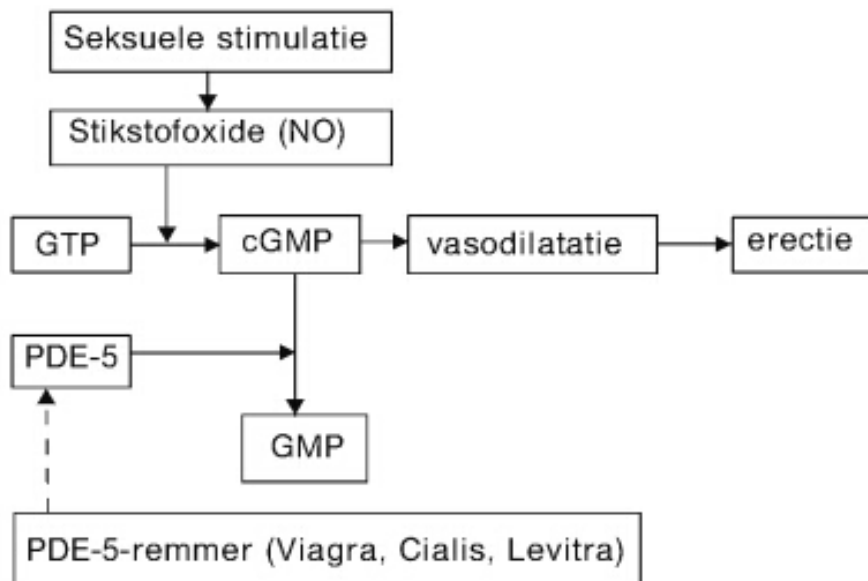
De prevalentie van erectiestoornissen

In Nederland zijn drie grote onderzoeken naar de prevalentie van erectiestoornissen uitgevoerd: het Krimpen-onderzoek (mannen van 50-75 jaar; Bosch & Blanker, 1999), de Boxmeer-studie (mannen van 40-70 jaar; Meuleman, 2001), en de Enigma-studie (alle mannen ouder dan 18 jaar; Boer et al., in druk). De resultaten verschilden aanzienlijk. Tussen 13 en 35 procent van de mannen rapporteerde erectieproblemen. Met toenemende leeftijd wordt de kans groter en boven de 60 à 70 jaar heeft bijna de helft van de mannen een erectiestoornis. Ook de ernst van de erectiestoornis neemt toe op hogere leeftijd. Bij jongeren treedt de milde vorm het meest op en bij ouderen de complete vorm.

Erectiestoornissen zijn niet alleen gebonden aan leeftijd, maar ook aan andere risicofactoren dan gemiddeld voor de leeftijd gebruikelijk is. Deze risicofactoren zijn medische aandoeningen (diabetes mellitus, hypertensie, hart- en vaatziekten, hypercholesterolemie, neurologische ziekten, bestraling of operaties in het bekken), psychische aandoeningen (depressie, angst, burn-out, relatieproblemen, rouw, *life events*), leefstijlfactoren (roken, alcohol), en sommige geneesmiddelen (antihypertensiva, anxiolytica, antidepressiva, antipsychotica, antiandrogenen en chemotherapeutica).

Fysiologie van de erectie

Bij stijf worden (tumescentie) van de penis komt er meer bloed in en zwelt het sponsachtige weefsel (de twee corpora cavernosa en het corpus spongiosum) van de penis. Bij slap worden (detumescentie) vloeit het bloed weer weg uit de penis naar bloedvaten in de buikholte. Stijf worden en verslappen worden gecontroleerd door het centraal en perifeer zenuwstelsel. In het brein worden zintuiglijke (visuele, auditieve, geur en tast) erotische prikkels, gedachten en fantasieën via de cortex, thalamus en hypothalamus naar het onderste (lumbosacrale) ruggenmerg vervoerd. Activatie van het parasympathisch zenuwstelsel en in mindere mate sympathische activiteit bewerkstelligt vervolgens een erectie (Waldinger, 2002a).



Figuur 1 Fysiologie van de erectie. Door het enzym PDE-5 te remmen wordt de afbraak van cGMP tot GMP geremd waardoor de concentratie cGMP wordt verhoogd. Hierdoor ontstaat een vasodilatatie die noodzakelijk is voor het krijgen van een erectie.

In de afgelopen paar jaar hebben microbiologen inzicht gekregen in hetgeen in de penis gebeurt bij seksuele prikkeling. Bij seksuele stimulatie (bijvoorbeeld doordat de partner de penis aanraakt) blijkt stikstofoxide (NO) vrij te komen uit zenuwuiteinden in de gladde spiercellen van het zwelweefsel (de corpora cavernosa) van de penis. Dit stikstofoxide stimuleert het in de gladde spiercellen aanwezige enzym guanylaatcyclase dat GTP (guanosinetriphosfaat) omzet in cGMP (cyclisch guanosinemonofosfaat). Dit cGMP op zijn beurt bewerkstelligt een ontspanning van de gladde spiercellen, waardoor bloedruimten zich kunnen verwijden (vasodilatatie) en er meer bloed de penis kan instromen. De penis zwelt (tumescentie) tot een erectie. Voor het vasthouden van een erectie is een continue aanwezigheid van cGMP van belang. Echter, het cGMP wordt door het enzym PDE-5 (fosfodiësterase type 5) snel afgebroken tot het inactieve GMP, waardoor een erectie dreigt te verslappen. Door de afbraak van cGMP tot GMP nu te remmen door middel van een PDE-5-remmer kan een erectieverslapping worden

tegegegaan (Boolell, Allen, & Ballard, 1996). Sildenafil (Viagra) is zo'n PDE-5-remmer en daarmee een medicijn om een erectie op te wekken (mits er voldoende seksuele prikkeling aanwezig is) en vast te houden.

Indien er geen seksuele prikkeling van de penis plaatsvindt, wordt er te weinig NO vrijgemaakt. Dan wordt te weinig cGMP geproduceerd en ontstaat er geen erectie. Dit is de reden waarom bij gebruik van PDE-5-remmers ook altijd seksuele stimulatie moet plaatsvinden.

Medicijnen tegen erectiestoornissen

Er zijn in Nederland vier middelen geregistreerd voor de orale behandeling van erectiestoornissen, te weten apomorfine en drie PDE-5-remmers (Gresser & Gleiter, 2002). Apomorfine SL (Uprima) is een geneesmiddel dat de erectie stimuleert via activatie van de dopamine D2-receptor in de PVN-kern in de hypothalamus (Chen, Chan, & Chang, 1999). Hoewel wetenschappelijke studies in geselecteerde populaties van mannen met een erectiestoornis er veelbelovend uitzagen, blijkt het effect van apomorfine SL in de praktijk toch tegen te vallen. Hierover zijn echter nog geen studies gepubliceerd. Verbetering van erectiestoornissen door middel van activatie van D2-receptoren blijft een interessante optie.

PDE-5-remmers werken niet via een direct effect op de hersenen, maar via een direct effect op het sponsachtige weefsel van de penis. De bekendste PDE-5-remmer is sildenafil (Viagra). Sinds kort zijn ook tadalafil (Cialis) en vardenafil (Levitra) in Nederland geregistreerd. De drie PDE-5-remmers zijn, vergeleken met placebo, effectief en veilig gebleken in de behandeling van een erectiestoornis (Gresser & Gleiter, 2002). Er zijn echter geen vergelijkende studies met deze middelen gepubliceerd, waardoor het moeilijk is een uitspraak te doen over de onderlinge verschillen in effectiviteit en over bijwerkingen.

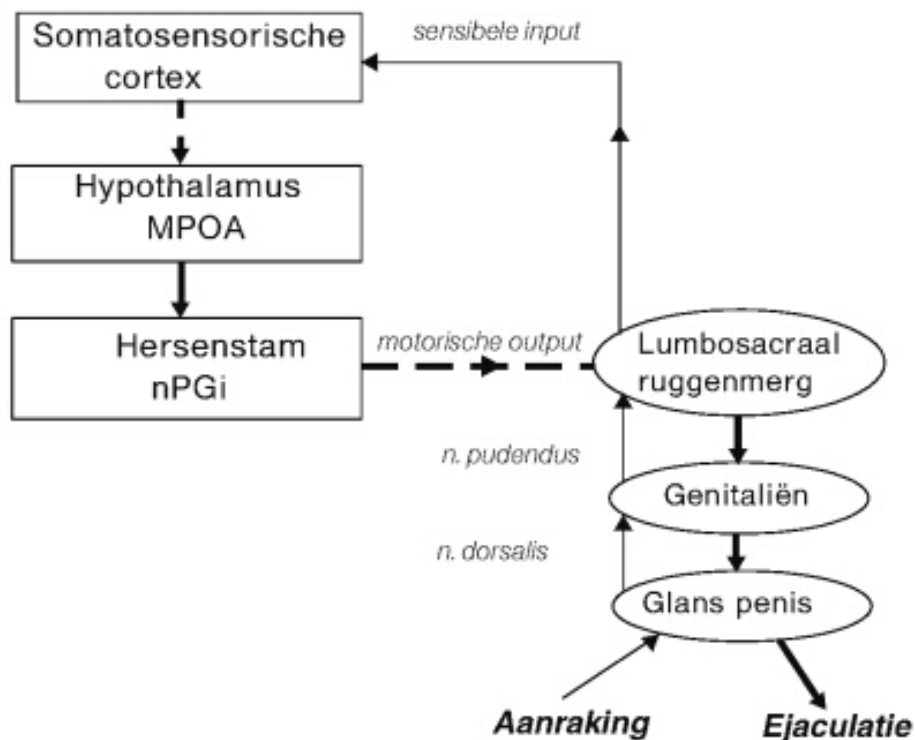
De middelen moeten ongeveer een uur voor de coïtus ingenomen worden. Sildenafil en vardenafil kunnen tot drie à vier uur na inname werkzaam zijn. Tadalafil kan nog enkele dagen na inname een erectie bevorderen. Aangezien sildenafil en vardenafil ook een effect hebben op het PDE-6-enzym in het netvlies van het oog, kan inname gepaard gaan met wazig zien en het zien van een blauwe waas. Deze bijwerking wordt in het algemeen als niet erg storend ervaren. De bijwerkingen van PDE-5-remmers zijn in het algemeen mild en kunnen bestaan uit hoofdpijn, flushing, dyspepsie (een spijsverteringsstoornis) en verstopte neus.

De belangrijkste contra-indicatie vormt het gelijktijdig gebruik van medicijnen die nitraten bevatten. Deze medicijnen worden voornamelijk door hartpatiënten gebruikt. De combinatie met nitraten kan een ernstige en soms fatale bloeddrukdaling veroorzaken en moet daarom absoluut worden vermeden. Aangezien PDE-5-remmers en ook apomorfine een lichte bloeddrukdaling kunnen geven, is het beter deze middelen niet voor te schrijven aan patiënten met een zeer lage bloeddruk. Indien orale geneesmiddelen geen goed resultaat geven of indien er contra-indicaties voor bestaan, kan in overleg met de man en zijn partner bekeken worden of caverneuze auto-injectie van een vasoactieve stof, papaverine/fentolamine (Androskat) of alprostadil (Caverject)

een alternatief kan zijn (Boer, 2003). Als blijkt dat psychische problemen de erectiestoornis veroorzaken of instandhouden, kan psychotherapie worden geadviseerd.

Prevalentie van zaadlozingsstoornissen

Vroegtijdige zaadlozing is waarschijnlijk het meest voorkomende seksuele probleem bij mannen. Het grote verschil in gerapporteerde prevalentie (5 tot 40 procent) is afhankelijk van de gehanteerde definitie en van de meetmethode. De primair vertraagde zaadlozing, anejaculatie en ejaculatie zonder bijkomend orgasmegevoel komen waarschijnlijk minder vaak voor, maar echt goede epidemiologische studies hierover zijn niet uitgevoerd.



Figuur 2 Fysiologie van de zaadlozing. Aanraking van de penis wordt waargenomen in de somatosensorische cortex. Indien zenuwen uit de hypothalamus remmend werken op de zenuwen in de nPGi, dan wordt de normaal aanwezige remming op de zenuwen in de motoneuronen van het ruggenmerg opgeheven. Daardoor wordt geen remming meer uitgeoefend op de daarvoor de zaadlozing verantwoordelijke zenuwen en kan een zaadlozing plaatsvinden.

Fysiologie van de zaadlozing

In de afgelopen tien jaar is inzicht verkregen in de neurofysiologie van de zaadlozing en van vroegtijdige zaadlozing (Waldinger, 1999; 2002b; 2003a). Men onderscheidt hierbij sensorische input- en motorische outputbanen. De input begint met aanraking van de penis waarbij tactiele prikkels via perifere zenuwen (de nervus dorsalis penis en de nervus pudendus) naar het onderste (sacrale) deel van het ruggenmerg worden geleid. Van hieruit gaan de impulsen via opstijgende banen naar de somatosensorische cortex alwaar de tastprikkel worden geregistreerd. De output begint voor zover dat nu bekend is in de mediaal preoptische kern (MPOA) van de hypothalamus, waar met name activatie van dopamine D1-receptoren een zaadlozing in gang zet. De hypothalamus heeft een remmende invloed op een belangrijke kern in de hersenstam, de nucleus paragigantocellularis (nPGi). Deze kern remt op zijn beurt weer de gebieden (motoneuronen) in het onderste deel van het ruggenmerg waar de perifere zenuwen ontspringen. Indien de nPGi door de hypothalamus geremd wordt, valt zijn eigen remming op de motoneuronen weg, waardoor een zaadlozing kan ontstaan (Marson & McKenna, 1990; Yells, Prendergast, Hendricks, & Nakamura, 1994).

Op het niveau van de geslachtsorganen bestaat de zaadlozing uit twee fasen. Tijdens de eerste fase, de emissie, wordt zaad en vocht uit de testikels en zaadblaasjes (vesica seminalis) via samentrekking van de vas deferens naar het achterste deel van de urinebaas (urethra) gestuwd. De drukopbouw door deze hoeveelheid zaad wordt als prettig ervaren en leidt tot de tweede fase, de expulsie, waarbij na een krachtige samentrekking van de bekkenspieren het zaad via de urethra naar buiten wordt gestoten.

Dierstudies, die voornamelijk zijn uitgevoerd bij de mannelijke rat, hebben aangetoond dat activatie van de 5-HT_{2C}-receptor de zaadlozing remt en dat activatie van de 5-HT_{1A}-receptor de zaadlozing versnelt (Waldinger et al., 1998). De plaats waar dit in het centraal zenuwstelsel gebeurt is echter nog niet bekend.

Vroegtijdige zaadlozing

Neurose en aangeleerd gedrag

In de eerste dertig jaar na haar eerste beschrijving in de medische literatuur werd vroegtijdige zaadlozing opgevat als een opmerkelijk maar voor de man hinderlijk fenomeen (Gross, 1887). Deze opvatting veranderde na een publicatie van Karl Abraham in 1917 (Abraham, 1917). Hij stelde dat vroegtijdige zaadlozing, door hem aangeduid als ejaculatio praecox, een uiting is van een psychische stoornis. Deze opvatting leeft tot op de dag van vandaag voort. Aanvankelijk werd gemeend dat het snel klaarkomen een uiting was van een neurose en van narcistische problematiek, sinds midden jaren zestig wordt in de seksuologie gedacht dat mannen zich de snelle zaadlozing hebben aangeleerd. Deze laatste gedachte werd met name door Masters en Johnson (Masters & Johnson, 1970) naar voren gebracht. De behandeling zou volgens hen moeten bestaan uit de knijptechniek, waarbij een man door te knijpen in de eikel op een moment van dreigende zaadlozing geleidelijk leert de zaadlozing uit te stellen. Noch de psychoanalytische opvatting van Abraham, noch de mening van Masters en Johnson dat vroegtijdige zaadlozing aangeleerd gedrag is, werd door de auteurs wetenschappelijk onderbouwd. Tot op heden zijn er behoudens twee methodologisch gebrekkig opgezette

studies (De-Amicis, Goldberg, LoPiccolo, Friedman, & Davies, 1985; Hawton, Catalan, Martin, & Fagg, 1986) geen studies gepubliceerd die de effectiviteit van de knijpmethode op basis van een goede methodologie aantonen (Waldinger, 2004).

Biologische variabiliteit en genetische gevoeligheid

Met afwijzing van het door Masters en Johnson geopperde ziektemodel van vroegtijdige zaadlozing, stelt Waldinger (Waldinger, 1999; 2003a; Waldinger, Hengeveld, Zwinderman, & Olivier, 1998; Waldinger, 2002b) dat de levenslang aanwezige (primaire), vroegtijdige zaadlozing geen aangeleerd gedrag is, maar deel uitmaakt van een normaal in de natuur aanwezige biologische variabiliteit. Waarschijnlijk bestaat er een continuüm van mannen die tijdens hun leven altijd snel klaarkomen, zijn er mannen die een gemiddelde of normale zaadlozingstijd hebben en zijn er mannen die heel moeilijk en zelfs helemaal niet tot een zaadlozing komen. De oorzaak van dit continuüm zou te herleiden zijn tot een genetische kwetsbaarheid (Waldinger, Rietschel, Nothen, Hengeveld, & Olivier, 1998c). Volgens deze dynamische visie is vroegtijdige zaadlozing geen ziekte of stoornis, maar een lot van de natuur. In hoeverre mannen en hun seksuele partners de snelle zaadlozing storend vinden is een secundaire psychologische kwestie, die mogelijk ook cultureel bepaald is. Er zijn mannen die het snel klaarkomen geen probleem vinden, maar er zijn ook mannen voor wie de vroegtijdige zaadlozing tot een obsessie kan worden.

In tegenstelling tot de primaire vorm, is de verworven (secundaire) vorm van ejaculatio praecox meestal een gevolg van aandoeningen in de geslachtsorganen (bijvoorbeeld een prostatitis), maar kan deze ook worden veroorzaakt door psychologische problematiek (relatieproblematiek, rouwproblematiek na scheiding of overlijden van een partner; Waldinger, 2003a).

Definitie van vroegtijdige zaadlozing

Seksuologen zijn het nooit eens geworden over de definitie van vroegtijdige zaadlozing. Masters en Johnson wezen een definitie in termen van ejaculatielijd resoluut af. Zij meenden dat vroegtijdige zaadlozing gedefinieerd moest worden in termen van de seksuele respons van de partner. Een man had volgens hen een vroegtijdige zaadlozing als zijn vrouw in meer dan 50 procent van geslachtsgemeenschap geen orgasme kreeg (Masters & Johnson, 1970). Uiteraard is deze definitie inadequaar omdat deze veronderstelt dat een vrouw vrijwel altijd een orgasme behoort te krijgen en indien dat niet het geval is de man een ejaculatio praecox wordt toegedicht.

Verschillende auteurs hanteerden zelfgekozen *cut-off points* bij de definitie van ejaculatio praecox. Zo variëren de definities van de ejaculatielijd van 1 tot 7 minuten.

Teneinde ejaculatio praecox empirisch te definiëren, vroegen Waldinger et al. (1998b) 110 mannen met klachten van vroegtijdige zaadlozing om thuis tijdens de coïtus de ejaculatielijd met een stopwatch te meten. De stopwatch werd gehanteerd door hun vrouwelijke partner. Uit deze studie bleek dat 90 procent van de mannen binnen 1 minuut na vaginale penetratie tot een ejaculatie kwam, 10 procent binnen 1 tot 3 minuten, en 80 procent binnen 30 seconden. Op basis van deze studie concludeerden Waldinger et al. (1998b) dat vroegtijdige zaadlozing betekent dat de zaadlozing in meer dan 90 procent van de geslachtsgemeenschap binnen 1 minuut plaatsvindt.

Medicijnen tegen vroegtijdige zaadlozing

In de geneeskunde heeft men altijd naar medicijnen gezocht die de zaadlozing vertragen. Aanvankelijk gebruikte men zalven met verdovende stoffen die de eikel minder gevoelig maakten voor aanraking (Schapiro, 1943). In 1973 publiceerde Eaton (Eaton, 1973) de opmerkelijke ejaculatie vertragende werking van clomipramine. Vanwege de sterk afwijzende houding van seksuologen ten aanzien van medicatie werd clomipramine in de volgende twintig jaar echter nauwelijks voorgeschreven. Een geheel nieuwe fase breekt aan met de introductie van de serotonine heropnameremmers (SSRI's). In 1994 publiceren Waldinger, Hengeveld en Zwinderman de eerste studie over het ejaculatie vertragend effect van paroxetine. Inmiddels zijn alle SSRI's bij vroegtijdige zaadlozing onderzocht. Meerdere gecontroleerde stopwatchstudies hebben bij herhaling aangetoond dat paroxetine 20-40 mg/dag, clomipramine 10-30 mg/dag en sertraline 50-100 mg/dag een klinisch relevante vertraging van de zaadlozing bewerkstelligen (Althof, Levine, Corty, Risen, & Stern, 1995; Kara, Aydin, Agargun, Odabas, & Yilmiz, 1996; Novaretti, Pompeo, & Arap, 2002; Waldinger et al, 1998d; Waldinger, Zwinderman, & Olivier, 2001a; 2001b). Clomipramine 20-50 mg kan ook enkele uren voor de coïtus worden ingenomen om dan circa twintig uur een vertraging van de zaadlozing te geven (Segraves, Saran, Segraves, & Maguire, 1993).

De opmerkelijke vertraging van de zaadlozing die sommige SSRI's veroorzaken, treedt onafhankelijk op van hun effect op de stemming. Dit valt af te leiden uit het feit dat de zaadlozing door SSRI's al binnen een tot drie dagen wordt vertraagd, terwijl het effect van SSRI's op de stemming pas na vier tot zes weken manifest wordt. Mogelijk is dit het gevolg van het feit dat de zaadlozing en de stemming door twee verschillende serotonerge systemen worden gereguleerd (Waldinger et al., 1998a). Bovendien leidt farmacologische beïnvloeding van de serotonineoverdracht in bepaalde gebieden van het centraal zenuwstelsel binnen enkele uren tot veranderingen in de snelheid van de zaadlozing, terwijl bij stemming en angst na manipulatie van het serotonerge systeem nog allerlei andere processen in neuronale circuits moeten veranderen, alvorens na enkele weken een verbetering van de stemming en angst wordt bereikt (Waldinger, 2003b).

Bijwerkingen van SSRI'S en clomipramine

Het gebruik van SSRI's kan leiden tot bijwerkingen op korte en langere termijn. De bijwerkingen op de korte termijn zijn niet gevaarlijk, maar kunnen wel hinderlijk zijn. Meestal bestaan de klachten uit moeheid, gapen, wat dunnere ontlasting en een weeïg gevoel in de maag, en soms wat versterkte transpiratie. Deze bijwerkingen verdwijnen meestal vanzelf na twee of drie weken. Indien de bijwerkingen te sterk zijn, bijvoorbeeld als men enkele dagen erg misselijk is of diarree heeft, dient het advies te zijn de medicatie te staken. Clomipramine heeft zelfs in lage dosering (10-20 mg) een grotere kans op misselijkheid, droge mond en wazig zien.

Op langere termijn kunnen SSRI's gewichtstoename geven. Een vervelende bijwerking van een aantal SSRI's zijn de onttrekkingsverschijnselen die optreden bij acuut staken van de medicatie. De onttrekkingsverschijnselen kunnen bestaan uit duizeligheid, tintelingen in de ledematen en vreemde schokkerige sensaties bij het bewegen van het hoofd, alsof men naar een ouderwetse film kijkt. De onttrekkingsverschijnselen kunnen worden voorkomen door de medicatie in enkele weken langzaam af te bouwen. Manifeste onttrekkingsverschijnselen kan men het best behandelen door de man weer tijdelijk de oorspronkelijke medicatie te laten innemen en dan langzaam te laten

afbouwen. Een zeldzame bijwerking van SSRI's is bloedverdunding, die zich bijvoorbeeld kan uiten in een neusbloeding of snel optredende blauwe plekken. Een uitermate zeldzame bijwerking is priapisme, waarbij een man zonder dat hij seksueel opgewonden is, een erectie krijgt die vele uren duurt. Bij priapisme moet een man zo snel mogelijk door een uroloog behandeld worden. Een onbehandeld priapisme kan aanleiding zijn tot een levenslange erectiestoornis.

Bij het voorschrijven van SSRI's is het belangrijk de mannen goed voor te lichten over de mogelijke bijwerkingen (Waldinger, 1999). Dit houdt in dat men kan zeggen dat de man niet hoeft te schrikken van bijwerkingen, maar dat hij de voorschrijvend arts moet bellen als de bijwerkingen te sterk zijn. Het houdt echter ook in dat de arts van tevoren uitlegt dat op langere termijn gewichtsstijging en onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Ook de zeldzame bijwerkingen van bloedverdunding en priapisme, die juist vanwege hun zeldzaam optreden meestal niet in een bijsluiter vermeld staan, moet de arts noemen.

Toekomstige ontwikkelingen

In de komende jaren zullen nieuwe op serotonerge antidepressiva gelijkende middelen op de markt komen ter behandeling van vroegtijdige zaadlozing. Hierbij zal de aandacht vooral liggen op snelwerkende medicijnen die een uur voor de coitus kunnen worden ingenomen. Aangezien er geen goed opgezette studies bestaan over het effect van psychotherapie op vertraging van de zaadlozing, en men een patiënt derhalve van tevoren niet kan garanderen dat psychotherapie de zaadlozing daadwerkelijk zal doen vertragen, kan men psychotherapie alleen adviseren aan mannen bij wie ejaculatio praecox heeft geleid tot ernstige gevoelens van insufficiëntie en relatieproblematiek. Het doel van de therapie dient dan het aanleren van andere copingstrategieën te zijn en niet het leren vertragen van de zaadlozing (Waldinger, 1999; 2002a).

Dierfarmacologisch onderzoek en *brain imaging* studies bij de mens zullen in de komende jaren steeds meer de betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel bij seksuele (dis)functies aantonen en inzicht geven in het neurobiologisch substraat van de seksualiteit. Voor de primaire vorm van ejaculatio retardata (vertraagde zaadlozing) en anejaculatie (afwezige zaadlozing), die bij kindervens vaak aanleiding vormen voor het zoeken van professionele hulp, bestaat nog geen medicatie. Op basis van bekende mechanismen bij het versnellen van de zaadlozing bij dieren, zal in de nabije toekomst mogelijk ook voor deze stoornis medicatie beschikbaar komen.

Op bescheiden wijze zijn neurowetenschappers nu ook bezig meer inzicht te krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de seksuele motivatie van proefdieren. Dit kan ertoe leiden dat libidoproblematiek in de toekomst met medicatie zou kunnen worden behandeld.

Conclusie

De huidige farmacologische behandelmethoden van erectiele disfunctie en vroegtijdige zaadlozing zijn met inachtneming van de gerapporteerde bijwerkingen in meerdere gecontroleerde studies effectief en veilig gebleken. Een voortgaande ontwikkeling van

de farmacotherapie van seksuele disfuncties is een welkome vervanging of aanvulling op bestaande psychotherapeutische behandelmethoden. Met de komst van effectieve medicatie zal de rol van de huisarts bij de behandeling van seksuele stoornissen steeds belangrijker worden. Wellicht zullen huisartsen een deel van de patiënten met uitsluitend medicatie genoegzaam kunnen behandelen. Er zullen echter altijd patiënten zijn die alleen met medicatie en psychotherapie of uitsluitend met psychotherapie moeten worden behandeld. Een verantwoorde psychotherapeutische behandeling voor deze patiënten behoort evenals farmacotherapie zo veel mogelijk gestoeld te zijn op onderzoek.

Neurowetenschappelijke studies en nieuwe geneesmiddelen zullen in de komende jaren nieuwe inzichten geven en de behandelingsmogelijkheden van de seksuologie verrijken. Met name patiënten met seksuele problematiek die niet of nauwelijks via psychotherapie te behandelen zijn (bijvoorbeeld patiënten met neurologische ziekten), maar ook mensen die alleen de kwaliteit van hun seksueel leven willen verbeteren, zullen hiervan de vruchten plukken.

abstract

Drug treatment was shown to be effective in erectile disorder and premature ejaculation. These drugs interfere with processes in the central nervous system or locally in the penile tissue. Effective agents against erectile dysfunction act by inhibition of the PDE-5 enzyme in penile blood vessels whereas agents against premature ejaculation influence serotonin metabolism in the central nervous system. The pharmacotherapeutic approach of the aforementioned male sexual disorders is considered to be a valuable addition or replacement of psychotherapy.

Referenties

- Abraham, K. (1917). Ueber Ejaculatio Praecox. *Zeitschrift fur Aertzliche Psychoanalyse*, 4, 171.
- Althof, S.E., Levine, S.B., Corty, E.W., Risen, C.B., & Stern, E.B. (1995). A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *Journal of clinical psychiatry*, 56, 402-407.
- Boer, B.J. (2003). Erectieproblemen: oorzaken, gevolgen, behandeling en het effect op de seksualiteit en intimiteit. *SpreekuurThuis*. Wormer: Inmerc BV.
- Boer, B.J., Bots, M.L., Lycklama, A., Nijeholt, A.A.B., Moors, J.P.C., Pieters, H.M., & Verheij, Th.J.M. (in druk). Erectile dysfunction in primary care practice: prevalence and patient characteristics. The Enigma Study.
- Boolell, M., Allen, M.J., & Ballard, S.A. (1996). Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 8, 47-52.
- Bosch, R., & Blanker, M.H. et al. (1999). Erectile dysfunction in a community based sample of men aged 50-75 years: prevalence and somatic and social risk factors. The Krimpen study. *European urology*, 35, 66.
- Chen, K.K., Chan J.Y., & Chang L.S. (1999). Dopaminergic neurotransmission at the paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *Journal of Urology*, 162, 237-42.
- DeAmicis, L.A., Goldberg, D.C., LoPiccolo, J., Friedman, J., & Davies, L. (1985). Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Archives of sexual behaviour*, 14, 467-490.
- Eaton, H. (1973). Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *Journal of international medical research*, 1, 432-434.

- Erickson, T.C. (1945). Erotomania (nymphomania) as an expression of cortical epileptiform discharge. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 53, 226-231.
- Gresser, U., & Gleiter, C.H. (2002). Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. Review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 7, 435-446.
- Gross, S. (1887). *Practical treatise on impotence and sterility*. Edinburgh: YJ Pentland.
- Hawton, K., Catalan, J., Martin, P., & Fagg, J. (1986). Long-term outcome of sex therapy. *Behaviour and research therapy*, 24, 665-675.
- Kara, H., Aydin, S., Agargun, Y., Odabas, O., & Yilmiz, Y. (1996). The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *Journal of urology*, 156, 1631-1632.
- Marson, L., & McKenna, K.E. (1990). The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain research*, 515, 303-308.
- Masters, W.H., & Johnson, V.E. (1970). Premature ejaculation. In W.H. Masters & V.E. Johnson (Eds.), *Human sexual inadequacy* (pp. 92-115). Boston MA: Little, Brown and Co.
- Melis, M.R., Argiolas, A., & Gessa, G.L. (1987). Apomorphine-induced penile erection and yawning: site of action in brain. *Brain research*, 415, 98-104.
- Meuleman, E.J.H. et al. (2001). Erectiestoornis: prevalentie en invloed op de kwaliteit van leven: het Boxmeer onderzoek. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 145, 576-581.
- Novaretti, J.P.T., Pompeo, A.C.L., & Arap, S. (2002). Selective serotonin uptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Brazilian Journal of Urology*, 28, 116-122.
- Penfield, W., & Boldery, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- Schapiro, B. (1943). Premature ejaculation: a review of 1130 cases. *Journal of urology*, 50, 374-379.
- Segraves, R.T., Saran, A., Segraves, K., & Maguire, E. (1993). Clomipramine vs placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *Journal of sex and marital therapy*, 19, 198-200.
- Waldinger, M.D. (1999). *Klaar is Kees: Een nieuwe visie op vroegtijdige zaadlozing*. Amsterdam: Uitgeverij De Arbeiderspers.
- Waldinger, M.D. (2002a). Orale behandeling van erectiestoornissen. *Modern Medicine*, 4, 233-237.
- Waldinger, M.D. (2002b). The neurobiological approach to premature ejaculation (review). *The Journal of Urology*, 168, 2359-2367.
- Waldinger, M.D. (2003a). Chapter 15: Rapid ejaculation. In S.B. Levine, C.B. Risen, S.E. Althof (Eds.), *Handbook of Clinical Sexuality for Mental Health Professionals* (pp. 257-274). Brunner-Routledge, New York.
- Waldinger, M.D. (2003b). Towards evidence based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Journal of Impotence Research*, 15, 309-323.
- Waldinger, M.D. (2004). Lifelong premature ejaculation: from authority based to evidence based medicine. *British Journal of Urology International*, 93, 201-207.
- Waldinger, M.D., Berendsen, H.H.G., Blok, B.F.M., Olivier, B., & Holstege G. (1998a). Premature ejaculation and SSRI-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behaviour and brain research*, 92, 111-118.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., & Zwinderman, A.H. (1994). Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *American journal of psychiatry*, 151, 1377-1379.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., Zwinderman, A.H., & Olivier B. (1998b). An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2, 287-293.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., Zwinderman, A.H., & Olivier, B. (1998d). Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 274-281.
- Waldinger, M.D., Rietschel, M., Nothen, M.M., Hengeveld, M.W., & Olivier, B. (1998c). Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatric Genetics*, 8, 37-40.
- Waldinger, M.D., Zwinderman, A.H., & Olivier, B. (2001a). Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 293-297.
- Waldinger, M.D., Zwinderman, A.H., & Olivier, B. (2001b). SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomised, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 556-560.

Marcel Waldinger

Yells, D.P., Prendergast, M.A., Hendricks, S.E., & Nakamura, M. (1994). Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behaviour: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacological biochemical behaviour*, 49, 121-127.