

Het gebruik van actieve placebo's bij dubbelblindstudies: een 'immorele noodzaak'? Sildenafil (Viagra™) als case.

Frederik Feys, Jean-Luc Mommaerts

Private praktijk, Antwerpen

Samenvatting

Het doel van dit artikel is de lezer een kritische kijk te geven op de methodologische problemen bij geneesmiddelenstudies die kunnen leiden tot een onderschatten van het placebo-effect en het overschatten van de werkzaamheid van medicatie. Het placebo-effect zou weleens een substantieel belangrijkere dan momenteel vermoede verklaring kunnen zijn voor de werking van medicatie. We passen deze stelling toe op sildenafil, een veelgebruikt en tot de verbeelding sprekend middel voor de behandeling van erectiele disfunctie.

Studies rond antidepressiva wijzen erop dat de farmacologische werkzaamheid bij vergelijking met een actief placebo veel geringer uitvalt dan bij vergelijking met een passief placebo. Dit is mogelijk ook het geval bij veel andere types van geneesmiddelen. Dit zou op zich enorme gevolgen kunnen hebben voor de geloofwaardigheid van medicatie en andere therapeutische handelingen waarbij het placebo-effect een grote rol kan spelen. We nemen in dit artikel als voorbeeld sildenafil (Viagra™), een veelgebruikte farmacologische therapie bij de behandeling van erectiele disfunctie. Is sildenafil het zoveelste afrodisiacum in de rij? Om een zo goed mogelijk idee te verkrijgen over de farmacologische werking van sildenafil is een studie met actief placebo nodig. Een PubMed zoekopdracht levert echter twaalf jaar na de lancering van Viagra™ geen enkele gepubliceerde studie op die de werking van sildenafil vergelijkt met een actief placebo. Dit is alarmerend, gezien er bij inname van sildenafil

nevenwerkingen optreden bij 31,6% tot meer dan 100% (gecumuleerd) van de patiënten, naargelang de geraadpleegde bron. Deze nevenwerkingen kunnen zorgen voor een bijkomend placebo-effect. Ook staat het domein van het 'mannelijke kunnen' onder sterke suggestieve invloed, een reden te meer alle placebo-bogene factoren van sildenafil onder de aandacht te brengen.

Het gebruik van actieve placebo's werpt ethische bedenkingen op. 'Primum non nocere' geldt in beide richtingen. Namelijk: is het moreel juist mensen in studies te onderwerpen aan een procedure die schade toebrengt zonder voordeel op gezondheidvlak voor diezelfde personen? Versus: is het moreel juist geneesmiddelen op de markt te brengen die mogelijk een veel geringere dan momenteel vermoede werking hebben, zodoende heel veel mensen schade toe te brengen (bijwerkingen) bij ongekend farmacologisch voordeel?

Werking van medicatie

Moderne wetenschappelijke studies bestuderen de farmacologische werkzaamheid van medicatie. Hiervoor gebruikt men een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie, ook wel gerandomiseerde klinische trial of RCT genaamd. Eén studiegroep krijgt een passief placebo (= een inactieve stof die geen farmacologische werking heeft), de andere groep krijgt een

actief middel (bv. sildenafil). Noch de artsen, noch de deelnemers weten wie welk product krijgt. Het verschil in werkzaamheid tussen beide groepen geeft een beeld van de farmacologische werking.

Dat is de theorie, want wat als deelnemers wél 'weten' (bewust en/of onbewust) in welke groep ze zitten? Wat als de nevenwerkingen van het actieve middel ook een placebo-effect genereren? Hoe groot is dan het totale placebo-aandeel? Wat is dan nog strikt te verklaren vanuit de farmacologische werking?

De farmacologische werkzaamheid van sildenafil is in talloze studies aangetoond. Tests op dieren en in vitro onderzoek toont effecten van sildenafil op het gladde spierweefsel. Een door ons verrichtte PubMed search resulteert in 371 RCT's uitgevoerd bij mensen. Hoe groot is nu de farmacologische effectiviteit van sildenafil? Een studie uitgevoerd door Goldstein en collega's rapporteert 69% mannen (bij een getitreerde dosis behandeling¹) die erin slagen minstens 60% van de tijd een erectie te krijgen, voldoende voor 'geslaagde seksuele gemeenschap'. Voor placebo is dit 22% (Goldstein, Lue, Padma-Nathan, Rosen, Steers, Wicker, 1998). Een meta-analyse van Moore en collega's (Moore, Edwards & McQuay, 2002) met ook ongepubliceerde studies van Pfizer, komt uit op respectievelijk 48% en 11%. Deze cijfers zijn betrouwbaar zolang studies daadwerkelijk dubbelblind zijn. Maar is dit zo?

Nevenwerkingen verhogen placebo-effect

Medicatie heeft naast een farmacologische werking ook een werking via een placebo-effect. Ook zijn er steeds nevenwerkingen. Een placebo heeft enkel een placebo-effect. Dit is belangrijk omdat deelnemers én artsen van studies mede doorgaans goed kunnen inschatten wie welke medicatie krijgt, eenvoudigweg door -al dan niet bewust- gevoelde nevenwerkingen. Ook kan informatie over de aard van nevenwerkingen opgepikt worden uit bronnen zoals een 'informed consent'-verklaring. Dit document vermeldt uitvoerig de mogelijke nevenwerkingen. Soms doorbreken patiënten en artsen in dubbelblindstudies louter door het studie-opzet het 'blind' karakter: in cross-over studies, waarbij eenzelfde patiënt zowel in de placebo- als in de medicatiegroep zit, 'leren' ze welke nevenwerkingen er zijn en raden dikwijls zowat alle deelnemers in welke groep ze zitten (Margraf et al., 1991). 'Meer nevenwerkingen' verhoogt de kans dat

men in de actieve medicatiegroep zit. Dit kan bepaalde verwachtingen creëren en dus zorgen voor een bijkomend placebo-effect. Het omgekeerde is ook waar: de patiënt reageert minder gunstig als hij door gebrek aan nevenwerkingen vermoedt dat hij in de placebogroep zit (Kirsch & Sapirstein, 1998). Greenberg en collega's vonden dat fluoxetine (een antidepressivum) beter werkte als deelnemers meer nevenwerkingen hadden (Greenberg, Bornstein & Zborowski, 1994). Er ontstaat dus een bijkomend placebo-effect door de nevenwerkingen. Ook artsen kunnen door het herkennen van nevenwerkingen en het geloof in de efficiëntie van de medicatie verwachtingen versterken bij de patiënt (Flaten, Simonsen & Olsen, 1999).

Sildenafil kent heel wat nevenwerkingen, die gelukkig zelden ernstig van aard zijn. De nevenwerkingen kunnen verklaard worden doordat PDE5-enzym niet enkel aanwezig is in het corpus cavernosum. Het is ook aangetoond ondermeer in de bloedplaatjes, de longen, de hersenen (vooral in de Purkinje neuronen) en de gladde spiercellen van vena saphena en arteria mesenterica (Wallis, Corbin, Francis & Ellis, 1999; Bender & Beavo, 2006). Dit resulteert in de volgende meest gerapporteerde nevenwerkingen: blozen, hoofdpijn, hartkloppingen, neusverstopping, dyspepsie en zichtstoornissen (Fink, Mac Donald, Rutks, Nelson & Wilt, 2002; Dündar, Koçak, Dündar & Erol, 2001; Moreira et al., 2000). Exacte cijfers omtrent de prevalentie van nevenwerkingen verschillen sterk naargelang de geraadpleegde bron: 31,6% tot een cumulatief percentage van meer dan 100%.

Interne, vaak onbewuste cues kunnen verwachtingen creëren: een neurofysiologische nevenwerking van sildenafil is de verhoging van sympathische zenuwactiviteit en een verhoogde concentratie catecholamines in het bloed bij rust. Beide effecten nemen nog verder toe bij inspanningen, zoals bij seks (Phillips et al., 2000). Dit effect ziet men ook bij seksuele opwinding zonder sildenafil. Het is dus mogelijk dat na de inname van sildenafil de hersenen dit eerder geleerde onbewuste 'opwindings'-patroon associëren met de verwachting van seksuele opwinding. Doordat sildenafil enige tijd voor het liefdesspel moet ingenomen worden, creëert de patiënt ook bijkomende verwachtingen rond zijn erectie. Vervolgens overtuigen de fysiologische effecten (zoals de nevenwerkingen) de patiënt dat de medicatie krachtig is. Deze hypothese werd opgeworpen bij onderzoek naar de

¹ Getitreerde dosis: de arts begint met een lage dosis en zoekt progressief naar de optimaal werkzame dosis voor de patiënt.

klinische werking van antidepressiva en kan in principe voor elke medicatie (Thomson, 1982) gelden, dus ook sildenafil.

Actief placebo

De theoretische oplossing om een betere kijk te krijgen op de farmacologische meerwaarde van medicatie ligt in het gebruik van een actief placebo bij RCTs. Een actief placebo bootst enkele van de nevenwerkingen van de te testen actieve stof na. Actief placebo kan dan dienen als controle op de verwachtingen die voortvloeien uit het ervaren van nevenwerkingen. In de praktijk is het een hele uitdaging een passend actief placebo te vinden, want het moet niet alleen gelijkaardige effecten hebben als de medicatie onder studie, maar mag geen specifieke farmacologische werking hebben op het te behandelen symptoom. Wat leren studies met actief placebo ons? Thomson bestudeerde placebogecontroleerde trials bij tricyclische antidepressiva (TCA). Studies uitgevoerd met een actief placebo toonden minder vaak een substantieel werkingsverschil met TCA aan dan studies uitgevoerd met een passief placebo. Een meta-analyse van Moncrief et al. vergeleek een passief met een actief placebo. Alle studies, behalve één, toonden een klein en verwaarloosbaar verschil tussen antidepressiva en actief placebo (Moncrieff, Wessely & Hardy, 1998). In een gelijkaardige studie voor de Cochrane Review groep kwam Moncrief et al. ook uit op een niet statistisch relevant verschil in werkzaamheid tussen actief placebo en antidepressiva (Moncrieff, Wessely & Hardy, 2004).

Het verschil in resultaten naargelang men actief versus passief placebo gebruikt, ziet men onder andere ook bij vergelijking van twee studies die de behandeling van premenstrueel syndroom met clonidine onderzoeken: een recente studie met actief placebo vond geen significant verschil met clonidine (Bunevicius, Hinderliter, Light, Pedersen & Girdler, 2005), een oudere studie met passief placebo wel (Giannini, Sullivan, Sarachene & Loiselle, 1988).

Om exacter te weten wat de farmacologische werking is van sildenafil, kan men ook een actief placebo gebruiken. Dit kan bijvoorbeeld een vaatverwijdend middel zijn, zonder specifieke werking op het corpus cavernosum dat enkele van de meest voorkomende nevenwerkingen (blozen, hoofdpijn en dyspepsie) van sildenafil nabootst. Actief placebo kan dienen als controle op de verwachtingen die voortvloeien uit het ervaren van nevenwerkingen. Een door ons verrichte zoekopdracht in Pubmed, Cochrane Library, PsychINFO met de zoektermen "active placebo" [all fields] AND "sildenafil" [all fields], "active placebo"

[all fields] AND "viagra" [all fields], "active placebo" [all fields] AND "UK-92,480" [all fields] leverde echter geen zoekresultaten. Tot op vandaag blijft er dus onduidelijkheid in hoeverre de farmacologische werkzaamheid van sildenafil uiteindelijk bewezen is.

Conclusie en bedenkingen

Natuurlijke afrodisiaca, d.w.z. voortkomend uit een plant of dier, worden door de wetenschap beschouwd als werkend volgens de suggestiviteit van het placebo-effect. Er bestaat een enorme commerciële industrie rond afrodisiaca, los van enig bewijs van hun farmacologische werkzaamheid. Ook sildenafil krijgt al van bij z'n introductie in 1998 veel aandacht en creëert grote verwachtingen.

We wijzen er echter op dat 12 jaar na de goedkeuring van sildenafil (Viagra™) door FDA er geen enkele in PubMed gepubliceerde studie bestaat die de werkzaamheid onderzoekt van sildenafil ten opzichte van een actief-placebo controlegroep. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van studies met actief placebo kan zijn dat meer dan de helft van de trials die bij de FDA ingediend worden ter staving van de werkzaamheid van medicatie, ongepubliceerd blijven (Lee, Bacchetti & Sim, 2008). Het is daarom bij een volgend onderzoek interessant om een meer volledige, representatieve dataset te gebruiken. Bij de FDA kunnen data opgevraagd worden omtrent alle trials waarbij de werkzaamheid van sildenafil ten opzichte van actief placebo wordt onderzocht.

Het gebruik van actieve placebo's (wel bijwerkingen, geen farmacologisch voordeel) werpt ethische bedenkingen op. We vragen ons echter af: is het moreel juist geneesmiddelen op de markt te brengen die mogelijk een veel geringere dan momenteel vermoede werking hebben? Dit is een moeilijke maar heel belangrijke kwestie. Een bijkomende bedenking is: als het grootste deel van de werking van sildenafil zou berusten op placebo, dan is het des te interessanter meer onderzoek te verrichten naar het werkingsmechanisme achter placebo, in de hoop klinische technieken te ontwikkelen om dit mechanisme te gebruiken zonder placebo. Op het suggestieve domein van seksualiteit kan dit een revolutie teweegbrengen in de behandeling van allerlei seksuele stoornissen, waaronder erectiele disfunctie.

Literatuur

- Bender, A. T., & Beavo, J. A. (2006). Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*, 58(3), 488-520.
- Boolell, M., Allen, M. J., Ballard, S. A., Gepi-Attee, S., Muirhead, G. J., Naylor, A. M. et al. (1996). Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 8(2), 47-52.
- Bunevicius, R., Hinderliter, A. L., Light, K. C., Pedersen, C. A., & Girdler, S. S. (2005). Lack of beneficial effects of clonidine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: results of a double-blind, randomized study. *Hum Psychopharmacol*, 20(1), 33-39.
- Burls, A., Gold, L., & Clark, W. (2001). Systematic review of randomised controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction. *Br J Gen Pract*, 51(473), 1004-1012.
- Dündar, M., Koçak, I., Dündar, S. O., & Erol, H. (2001). Evaluation of side effects of sildenafil in group of young healthy volunteers. *Int Urol Nephrol*, 32(4), 705-708.
- Fink, H. A., Mac Donald, R., Rutks, I. R., Nelson, D. B., & Wilt, T. J. (2002). Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 162(12), 1349-1360.
- Flaten, M. A., Simonsen, T., & Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med*, 61(2), 250-255.
- Giannini, A. J., Sullivan, B., Sarachene, J., & Loisele, R. H. (1988). Clonidine in the treatment of premenstrual syndrome: a subgroup study. *J Clin Psychiatry*, 49(2), 62-63.
- Gilad, R., Lampl, Y., Eshel, Y., & Sadeh, M. (2002). Tonic-clonic seizures in patients taking sildenafil. *BMJ*, 325(7369), 869.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA (1998). Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*. 338(20):1397-404.
- Greenberg RP, Bornstein RF, Zborowski MJ, Fisher S, Greenberg MD (1994). A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *J Nerv Ment Dis*, 182(10):547-51.
- Kiroglu, A. F., Bayrakli, H., Yuca, K., Cankaya, H., & Kiris, M. (2006). Nasal obstruction as a common side-effect of sildenafil citrate. *Tohoku J Exp Med*, 208(3), 251-254.
- Kirsch, I. & Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment. Vol 1*(2), Jun, ArtID 2a.
- Kruuse, C., Thomsen, L. L., Jacobsen, T. B., & Olesen, J. (2002). The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral blood flow or blood velocity, but nevertheless induces headache in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22(9), 1124-1131.
- Lee, K., Bacchetti, P., & Sim, I. (2008). Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*, 5(9), e191.
- Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W. T., Clark, D. B., Sheikh, J., Agras, W. S. et al. (1991). How "blind" are double-blind studies? *J Consult Clin Psychol*, 59(1), 184-187.
- McMahon, C. G., Samali, R., & Johnson, H. (2000). Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol*, 164(4), 1192-1196.
- Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 352(9128):609-13.
- Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. (1998). Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry*, 172, 227-31; discussion 232-4.
- Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. (2004). Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD003012.
- Moore, R. A., Edwards, J. E., & McQuay, H. J. (2002). Sildenafil (Viagra) for male erectile dysfunction: a meta-analysis of clinical trial reports. *BMC Urol*, 2, 6.
- Moreira, S. G., Brannigan, R. E., Spitz, A., Orejuela, F. J., Lipshultz, L. I., & Kim, E. D. (2000). Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology*, 56(3), 474-476.
- Phillips, B. G., Kato, M., Pesek, C. A., Winnicki, M., Narkiewicz, K., Davison, D. et al. (2000). Sympathetic activation by sildenafil. *Circulation*, 102(25), 3068-3073.
- Shamloul, R. (2010). Natural Aphrodisiacs. *The journal of sexual medicine*, 7, 39-49.
- Thomson, R. (1982). Side effects and placebo amplification. *Br J Psychiatry*, 140, 64-68.
- Velásquez López, J. G., Agudelo Restrepo, C. A., Yepes Gómez, D., & Uribe Trujillo, C. A. (2007). Acute myocardial infarction associated to the Sildenafil consumption. A case report and review of the literature. *Actas Urol Esp*, 31(1), 52-57.
- Wallis, R. M., Corbin, J. D., Francis, S. H., & Ellis, P. (1999). Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol*, 83(5A), 3C-12C.
- Wysowski, D. K., Farinas, E., & Swartz, L. (2002). Comparison of reported and expected deaths in sildenafil (Viagra) users. *Am J Cardiol*, 89(11), 1331-1334.

Summary

The naked Viagra™ (sildenafil): as yet still unproven efficiency?

Sildenafil citrate (Viagra™) is a drug widely used to treat

erectile dysfunction. Side effects have been reported by 31.6% to more than 100% (cumulated) of patients, and research remains to establish to what degree side effects may be responsible to placebo effects even when using the 'active' drug. For example, patients experiencing side-effects have been found to exhibit higher expectancy towards recovery. Also, due the complexity of human sexual response, the sexual domain may be particularly sensitive to suggestive influence. This raises the question of whether sildenafil is just another aphrodisiac. To more validly control for placebo effects, studies need to be conducted that

include an active placebo (a placebo that has side effects). A PubMed search shows that 12 years after the launch of Viagra™ not a single study is published on the effects of sildenafil using active placebos. Considering placebo effects are often substantial, more research on the underlying mechanisms seems warranted. One can then develop clinical techniques where (auto) suggestion is used without the detour of a placebo. Especially in a "suggestive" domain like sexuality, this, we argue, could provoke a revolution in the treatment of sexual problems, including erectile dysfunction.