

Priapisme en atypische antipsychotica

M.H.C.M. LAAN, J.W. HUMMELEN

SAMENVATTING Een 35-jarige man ontwikkelde priapisme bij het gebruik van quetiapine, ná het staken van paroxetine en ná het gebruik van alcohol. Priapisme wordt geassocieerd met antipsychoticagebruik en is tevens beschreven bij het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Bij behandeling met antipsychotica en SSRI's is het risico van het ontstaan van priapisme mogelijk het grootst in het begin van de behandeling, bij verandering van de dosering, bij het combineren van de twee middelen en/of bij het staken van de behandeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 175-179]

TREFWOORDEN atypische antipsychotica, priapisme, selectieve serotonineheropnameremmers

Priapisme is een pijnlijke en aanhoudende erectie die niet is geassocieerd met seksuele stimuli. Er is bij priapisme sprake van een verstoring van de normale regelmechanismen van de stijfheid van de penis. In 50% van de gevallen is de oorzaak ervan niet te achterhalen. In 30% van de gevallen ontstaat priapisme door farmacagebruik. Priapisme wordt in 15-26% in verband gebracht met antipsychoticagebruik (Salado e.a. 2002).

Bij het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn seksuele bijwerkingen bekend, zoals een verminderd libido, ejaculatie- en erectiestoornissen. Maar ook is priapisme beschreven bij monotherapie met een SSRI. Bij alle SSRI's zijn gevallen gemeld van geïnduceerd priapisme. Van de antidepressiva is trazodon het meest geassocieerd met priapisme.

De hiernavolgende gevalsbeschrijving betreft het ontstaan van priapisme bij een patiënt die werd behandeld met het atypische antipsychoticum quetiapine in combinatie met de SSRI paroxetine. Deze beschrijving laat zien dat men niet alleen bij de klassieke, maar ook bij de atypische antipsychotica attent moet zijn op het optreden van priapisme.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt is een 35-jarige man, die werd opgenomen in verband met een ernstige Angststoornis Niet Anderszins Omschreven (NAO) en een narcistische persoonlijkheidsstoornis. Tevens was hij bekend met excessief alcoholgebruik. De patiënt gebruikte in verband met zijn angstklachten sinds een jaar paroxetine (40 mg per dag). De angst bleek samen te hangen met psychotische belevingen. Er was sprake van bizarre lichamelijke belevingen waarbij hij het gevoel had dat zijn achterhoofd losliet. Ook ervoer hij soms moeilijkheden bij het zich afgrenzen van anderen. Uiteindelijk werd een Psychotische stoornis NAO gediagnosticeerd. Patiënt gebruikte alcohol, mogelijk als anxiolyticum, tijdens de weekeinden als hij met verlof was van de kliniek.

Er werd een antipsychoticum (quetiapine) toegevoegd, dat in enkele weken werd opgebouwd tot 500 mg per dag. De paroxetine werd gestaakt omdat er geen aanwijzingen meer waren voor een angststoornis, waarmee de indicatie voor een SSRI kwam te vervallen.

Vier dagen ná het staken van de paroxetine en

na het gebruik van alcohol ontstond er bij patiënt priapisme. Patiënt gebruikte inmiddels twee maanden quetiapine. Pas na drie dagen meldde de patiënt zijn klachten bij zijn behandelend arts. Voor de patiënt was de aanleiding om zijn klachten te uiten met name de toenemende pijn. De avond voor het ontstaan van het priapisme had hij circa vijf eenheden alcohol gebruikt. De patiënt was eerder al geïnformeerd over de risico's van het gelijktijdig gebruik van medicatie en alcohol. Vóór het ontstaan van priapisme had hij nooit eerder klachten gehad van langdurige, pijnlijke erecties.

De directe oorzaak van het priapisme is niet bekend. Gezien het moment van ontstaan zijn er aanwijzingen dat het staken van de paroxetine hierin een grote luxerende rol heeft gespeeld. Een combinatie van factoren, het antipsychoticagebruik, het staken van de paroxetine en het alcoholgebruik is echter niet uitgesloten.

De quetiapine werd direct gestaakt. De patiënt werd verwezen naar de afdeling urologie, waar gecoaguleerd bloed werd gepuncteerd uit beide corpora cavernosa en fenylefrine werd ingespoten. Dit sorteerde onvoldoende effect. Daarom werd een shunt aangelegd tussen de corpora cavernosa en het corpus spongiosum. Laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. Ter uitsluiting van andere oorzaken voor het priapisme werd een CT-scan van het bekken gemaakt, die ook geen afwijkingen liet zien. Na een jaar blijkt de erectiele functie niet geheel hersteld. Bij een echo duplex bleken de shunts spontaan gesloten te zijn.

BESPREKING

Hemodynamisch kan priapisme worden onderverdeeld in twee subtypen. Bij medicamenteus geïnduceerd priapisme is er sprake van de ischemische *low-flow*-vorm. Deze vorm wordt veroorzaakt door obstructie van de veneuze afvoer van de corpora cavernosa. Door de druk in de corpora cavernosa vermindert de arteriële bloedtoevoer, met als gevolg dat er ischemie optreedt en uiteindelijk fibrose. *Low-flow*-priapisme vraagt om directe interventie, om blijvende schade zoals fibrose en

impotentie te voorkomen. Medicatie die mogelijk tot het priapisme heeft geleid, moet direct gestaakt worden. Bij iedere erectie die langer dan zes uur duurt, moet urologische consultatie plaatsvinden (Reeves & Mack 2002). *High-flow*-priapisme is de niet-ischemische zeldzame vorm van priapisme als gevolg van een ongereguleerde afvoer naar de corpora cavernosa waardoor een niet pijnlijke, slappe erectie ontstaat (Koers 1999).

Eerder is priapisme beschreven bij het gelijktijdig gebruik van het klassieke antipsychoticum zuclopentixol en paroxetine (Koers 1999). Deze auteur wijst op een mogelijke stijging van de incidentie van priapisme door het toenemend gebruik van psychofarmaca. Dit geldt in het bijzonder voor het gebruik van moderne antidepressiva. Ook is benoemd dat urologisch ingrijpen nog wel eens wordt vertraagd doordat patiënten geen melding van hun klachten maken. Hierbij kan een rol spelen dat patiënten zich niet bewust zijn van de ernst van de complicatie. Ook kan schaamte of een verstoorde lichaamsbeleving, zoals bij de hier beschreven patiënt, *patient's delay* veroorzaken.

In de literatuur is één keer eerder bij quetiapine priapisme beschreven na een overdosering (Pais & Ayvazian 2001). Verder is het optreden van priapisme beschreven bij het gebruik van andere antipsychotica, waaronder risperidon, olanzapine, clozapine en fenothiazinen.

Er zijn aanwijzingen dat priapisme in de helft van de gevallen vooraf gegaan wordt door eerdere langdurige erecties (Ankem e.a. 2002). Tevens vormt het gebruik van middelen, waaronder cocaïne, ecstasy en alcohol, met name in combinatie met medicatie, een risico van het ontstaan van priapisme (Compton & Miller 2001). Het optreden van priapisme is niet dosisafhankelijk en is ook niet gerelateerd aan de duur van het psychofarmacagebruik (Kuperman e.a. 2001).

Er bestaan diverse verklaringen voor het optreden van priapisme bij het gebruik van antipsychotica. Een hypothese is dat (klassieke) antipsychotica een sterke *perifere* affiniteit hebben met α -1- en α -2-adrenerge receptoren. De door deze antipsychotica tot stand gebrachte α -1-blokkade

leidt tot een directe arteriële dilatatie, met als gevolg instroom van bloed in de corpora cavernosa. Door de arteriële druk is de uitstroom van veneus bloed verminderd, met als gevolg hemostase. Verder wordt van α -2-receptorantagonisten verondersteld dat zij een op stikstoflijkende stof afgeven die een erectie potentiëren door innervatie van de afferente arteriolen en de corpora cavernosa (Ankem e.a. 2002; Matthew & Dimsdale 2001).

Een andere hypothese betreft het ontstaan van priapisme als gevolg van de serotonerge werking van psychofarmaca. Serotonine (5-hydroxytryptamine (5-HT)) kan via het centrale zenuwstelsel zowel een faciliterende als een remmende invloed hebben op een erectie, afhankelijk van welk type serotoninereceptor is betrokken (Dent e.a. 2002). Een mogelijk mechanisme in het ontstaan van priapisme is centrale stimulatie van de 5-HT_{2C}-receptor (Angulo e.a. 2001). Uit onderzoek bij ratten blijkt dat SSRI's bij kortetermijngebruik een agonistische werking op 5-HT_{2C}-receptoren hebben, met als gevolg versterking van de erectiele respons en een risico op het ontstaan van priapisme (Laakso e.a. 1996; Millan & Perrin-Monneyron 1997). Het chronisch gebruik van SSRI's leidt tot een antagonistisch effect op de 5-HT_{2C}-receptoren. Als gevolg van 'upregulatie' van de 5-HT_{2C}-receptoren vindt er binding van niet-actieve metabolieten van de SSRI's plaats, waardoor er functioneel een antagonistisch effect ontstaat (Labbate e.a. 1998; Palvimaki e.a. 1996).

Wellicht is vanwege de agonistische werking op korte termijn het risico op het ontstaan van priapisme het grootst direct na het starten van een SSRI. Een andere vergroting van het risico wordt mogelijk gevormd door verlaging van de dosering als gevolg van een rebound-effect. In plaats van het antagonistische effect zou er dan mogelijk weer een agonistisch effect kunnen optreden door het wegvallen van metabolieten.

Op grond van het gegeven dat atypische antipsychotica minder affiniteit hebben met α -1- en α -2-receptoren dan de klassieke antipsychotica, zou men mogen verwachten dat priapisme bij het gebruik van de atypische middelen minder of niet

zou voorkomen. Uit de literatuur zijn geen gegevens bekend over de relatieve frequentie van priapisme bij atypische en klassieke antipsychotica om deze verwachting te kunnen bevestigen of weer spreken. In elk geval is duidelijk dat priapisme wel degelijk kan optreden bij het gebruik van atypische antipsychotica, zoals ook blijkt uit de voorliggende gevalbeschrijving. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat bij de atypische antipsychotica het optreden van priapisme minder door de perifere beïnvloeding van de α -receptoren plaatsvindt, zoals bij de klassieke antipsychotica, maar meer door de sterke beïnvloeding van 5-HT₂-receptoren (Ankem e.a. 2002). Priapisme zou bij deze middelen langs hetzelfde mechanisme kunnen ontstaan als bij de SSRI's met hun sterke serotonerge werking.

Mogelijk leidt het gelijktijdig gebruik van atypische antipsychotica en SSRI's in aanvang tot versterking van de erectiele respons en vormt daarmee met name in het begin van de behandeling een vergroot risico op het ontstaan van priapisme. Ook bij het staken of bij verandering van de dosering van een van deze middelen moet men bedacht zijn op het risico van het ontstaan van priapisme (Laakso e.a. 1996).


CONCLUSIE

Niet alleen bij klassieke antipsychotica, maar ook bij de atypische middelen en SSRI's moet men rekening houden met het optreden van priapisme. Het lijkt dat het risico van het ontstaan van priapisme relatief groot is bij het starten van serotonerg werkende middelen, terwijl het weer afneemt bij chronisch gebruik en mogelijk weer toeneemt bij het staken. Mogelijk leidt ook het gelijktijdig gebruik van SSRI's en atypische antipsychotica tot een vergroot risico van het ontstaan van priapisme.

Priapisme is een zeldzame bijwerking waarbij het gaat om een acuut urologisch ziektebeeld met een reële kans op restverschijnselen. Het verdient daarom aanbeveling om voor het starten van atypische antipsychotica en SSRI's de patiënt op

de hoogte te brengen van deze mogelijke bijwerking en te wijzen op mogelijke risicofactoren, met name middelengebruik.

Men moet extra op zijn hoede zijn voor het optreden van priapisme bij patiënten waarbij tijdens het gebruik van atypische antipsychotica en SSRI's sprake is van langdurige en pijnlijke erecties. In het bijzonder moet men hiervoor aandacht hebben bij patiënten met een verstoorde lichaamsbeleving waardoor lichamelijke disfuncties makkelijker kunnen worden geloofd.

 Met dank aan drs. G. de Weerd (apothek Gelre ziekenhuizen) voor zijn commentaar en suggesties.

LITERATUUR

- Angulo, J., Peiró, C., Sanchez-Ferrer, C.F., e.a. (2001). Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *British Journal of Pharmacology*, 134, 1190-1194.
- Ankem, M.K., Ferlise, V.J., Han, K.R., e.a. (2002). Risperidone-induced priapism. *Scandinavian Journal of Urology Nephrology*, 36, 91-92.
- Compton, M.T., & Miller, A.H. (2001). Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 362-366.
- Dent, L.A., Brown, W.C., & Murney, J.D. (2002). Citalopram-induced priapism. *Pharmacotherapy*, 22, 538-541.
- Koers, H. (1999). Priapisme bij gelijktijdig gebruik van zuclopenthixol en paroxetine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 208-210.
- Kuperman, J.R., Asher, I., & Modai, I. (2001). Olanzapine-associated priapism. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 247.
- Laakso, A., Palvimaki, E.P., Kuoppamaki, M., e.a. (1996). Chronic citalopram and fluoxetine treatments upregulate 5-HT_{2c} receptors in the rat choroid plexus. *Neuropsychopharmacology*, 15, 143-151.
- Labbate, L.A., Grimes, J., Hines, A., e.a. (1998). Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 24, 3-12.
- Matthews, S.C., & Dimsdale, J.E. (2001). Priapism after a suicide attempt by ingestion of olanzapine and gabapentin. *Psychosomatics*, 42, 280-281.
- Millan, M.J., & Perrin-Monneyron, S. (1997). Potentiation of fluoxe-

tine-induced penile erections by combined blockade of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors. *European Journal of Pharmacology*, 321, R11-R13.

- Pais, V.M., & Ayvazian, P.J. (2001). Priapism from quetiapine overdose: first report and proposal of mechanism. *Urology*, 58, 462.
- Palvimaki, E.P., Roth, B.L., Majasuo, H., e.a. (1996). Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology*, 126, 234-240.
- Reeves, R.R., & Mack, J.E. (2002). Priapism associated with two atypical antipsychotic agents. *Pharmacotherapy*, 22, 1070-1073.
- Salado, J., Blázquez, A., Diaz-Simon, R., e.a. (2002). Priapism associated with zuclopenthixol. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36, 1016-1018.

AUTEURS

M.H.C.M. LAAN is werkzaam als psychiater in opleiding bij Spatie, Centrum voor geestelijke gezondheid te Apeldoorn.

J.W. HUMMELEN is werkzaam als psychiater en A-opleider bij Spatie, Centrum voor geestelijke gezondheid te Apeldoorn. Hij is tevens werkzaam op de Afdeling Psychiatrie, UMC St. Radboud te Nijmegen.

Correspondentieadres: M.H.C.M. Laan, GGZ Spatie, Postbus 928, 7301 BD Apeldoorn.

E-mail: M.Laan@spatie.nl.

Strijdige belangen: J.W. Hummelen heeft in 2002 een lezing verzorgd die gesponsord werd door AstraZeneca.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-11-2004.

SUMMARY

Priapism and atypical antipsychotic agents: a case study – M.H.C.M. Laan, J.W. Hummelen –

A 35-year-old man with a severe anxiety and personality disorder was being treated with quetiapin. He developed priapism, just after paroxetine treatment had been stopped and after he had been taking alcohol. Priapism is associated not only with antipsychotic agents but also with SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors). The risk of developing priapism is probably greatest when treatment begins, when the dosage is changed, when two drugs are combined and/or treatment is terminated.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 175-179]

KEY WORDS antipsychotic agents, priapism, serotonin uptake inhibitors