

# Antipsychotica en seksueel functioneren bij mensen met psychosen

H. KNEGTERING, R. BRUGGEMAN, S. CASTELEIN, D. WIERSMA

**ACHTERGROND** Seksuele functiestoornissen die optreden tijdens antipsychoticagebruik zijn relatief weinig onderzocht. Toch zijn er de laatste tien jaar veel nieuwe en klinisch bruikbare gegevens beschikbaar gekomen.

**DOEL** Het geven van inzicht in de frequentie, aard en pathogenese van seksuele functiestoornissen bij antipsychoticagebruik, waarbij handreikingen worden gegeven voor de klinische praktijk.

**RESULTATEN** Antipsychoticagebruik gaat in 30-60% van de gevallen gepaard met seksuele functiestoornissen zoals libidoverlies, erectie- en/of lubricatieproblemen, orgasmestoornissen en ejaculatiestoornissen. Zonder gericht uitvragen door behandelaars is er sprake van onderrapportage. Antipsychotica met een relatief hoge antagonistische affiniteit voor dopaminereceptoren en/of antipsychotica die sterke prolactineverhoging veroorzaken, geven het vaakst seksuele functiestoornissen. De seksuele functiestoornissen zijn waarschijnlijk geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven en lagere therapietrouw. Mogelijke mechanismen van de invloed van antipsychotica op seksualiteit worden besproken, evenals potentiële interventies die gericht zijn op het verminderen van seksuele functiestoornissen.

**CONCLUSIE** Bij behandeling met antipsychotica treden, afhankelijk van het voorgeschreven antipsychoticum, frequent seksuele functiestoornissen op. Indien de clinicus actief aandacht besteedt aan het mogelijk optreden daarvan, is door middel van voorlichting, wisselen van antipsychoticum, verlagen van de dosering dan wel het geven van gerichte comediatie vaak een oplossing voor de problemen te vinden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)10, 733-742]

**TREFWOORDEN** antipsychotica, bijwerkingen, dopamine, prolactine, seksuele functiestoornissen

De belangrijkste gewenste effecten van antipsychotica bestaan volgens patiënten uit: zich rustiger of minder verward voelen, zich wat vlakker voelen, opgewekter en meer 'zichzelf' zijn. Vrijwel alle patiënten rapporteren ook ongewenste effecten, zoals bewegingsstoornissen, eetlust- en gewichtstoename, sedatie, emotionele vervlakking en duizeligheid (Wolters e.a. 2003). Hoe langer een geneesmiddel wordt gebruikt, des te groter het nadeel van

ongewenste effecten voor de patiënt wordt.

Seksuele functiestoornissen als ongewenste effecten van antipsychoticagebruik zijn opvallend weinig onderzocht. Recent onderzoek laat zien dat ongewenste effecten op het seksueel functioneren wel degelijk en ook frequent optreden, dat ze waarschijnlijk van belang zijn voor het al dan niet blijven gebruiken van antipsychotica en dat ze mogelijk de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden

(Knegtering e.a. 2003a; Zhu e.a. 2004).

Dit artikel beoogt een overzicht te geven van de belangrijkste bevindingen uit deze onderzoeken waarbij de consequenties voor de klinische praktijk centraal staan.

#### ANTIPSYCHOTICA EN SEKSUELE FUNCTIESTOORNISSEN

Dat er relatief weinig onderzoek naar ongewenste effecten van antipsychoticagebruik op het seksueel functioneren is gedaan, hangt onder meer samen met het feit dat behandelaars en patiënten weinig spreken over seksuele bijwerkingen (Peuskens e.a. 1998). Andere factoren die een rol spelen bij het rapporteren van de seksuele functiestoornissen zijn onder meer de ziekte schizofrenie, de nauwkeurigheid waarmee patiënten in staat zijn vragen over seksualiteit te beantwoorden en de leeftijd (Knegtering e.a. 2003b). Toch blijken ongewenste effecten op het seksueel functioneren in de beleving van patiënten soms even ernstig te zijn als de oorspronkelijke psychotische symptomen (Finn e.a. 1990). Bovendien wegen in de beoordeling van de patiënt de voordelen van een behandeling niet noodzakelijkerwijs op tegen de nadelen hiervan (Zhu e.a. 2004).

De meeste onderzoeken naar de ongewenste effecten van antipsychoticagebruik op het seksueel functioneren betreffen open, meestal niet-gerandomiseerde onderzoeken, voornamelijk onder mannen die klassieke antipsychotica gebruikten. Sinds 2001 zijn er enige onderzoeken gepubliceerd over de nieuwe antipsychotica zoals risperidon, olanzapine, quetiapine en sertindol.

De vragenlijsten die gebruikt worden bij onderzoek naar seksuele functiestoornissen bij antipsychoticagebruik zijn, op een enkele uitzondering na, niet onderzocht op hun betrouwbaarheid, validiteit en onderlinge vergelijkbaarheid. Dit bemoeilijkt het beoordelen en onderling vergelijken van de onderzoeken. Ondanks deze beperkingen in de kwaliteit van de beschikbare onderzoeken komt duidelijk naar voren dat klassieke antipsychotica vaak (in 30-60% van de gevallen) seksuele

functiestoornissen veroorzaken (Knegtering e.a. 2003a; Peuskens e.a. 1998; Windgassen e.a. 1996). Deze bestaan uit libidovermindering, problemen met het krijgen of houden van een erectie, orgasmestoornissen (kwalitatief en kwantitatief) en een vermindering van het ejaculaat (droge ejaculatie). Verminderde vaginale vochtigheid bij seksuele activiteit tijdens antipsychoticagebruik is nauwelijks onderzocht. Recent onderzoek suggereert dat vermindering van vaginale vochtigheid wellicht even vaak optreedt als erectiestoornissen (Knegtering e.a. 2004).

In Groningen zijn in de afgelopen jaren de aard en frequentie van seksuele functiestoornissen bij antipsychoticagebruik systematisch onderzocht. Er zijn twee open gerandomiseerde onderzoeken (olanzapine versus risperidon en quetiapine versus risperidon) uitgevoerd, met daarnaast open naturalistisch onderzoek. Steeds werd na zes weken antipsychoticabehandeling geïnformeerd naar de aard en de frequentie van door patiënten gemelde veranderingen in het seksueel functioneren. Patiënten werden geïnterviewd met de *Antipsychotic and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ)*, een semigestructureerde vragenlijst (Knegtering & Castelein 2001; Knegtering e.a. 2003b). Dit interview werd afgenomen door onafhankelijke onderzoeksassistenten die blind waren voor de gegeven medicatie. Na zes weken behandeling met antipsychotica werden tevens prolactine- en plasmaspiegels van het antipsychoticum bepaald. Voor de methodiek en resultaten wordt verwezen naar de oorspronkelijke publicaties (Knegtering e.a. 2002, 2003a, 2004, 2006). In tabel 1 zijn de gegevens uit deze onderzoeken samengevat. De getallen geven aan hoe vaak patiënten in reactie op de vragenlijst dachten een seksuele functiestoornis te ervaren die werd toegeschreven aan de gebruikte antipsychotica.

Mensen die risperidon gebruikten meldden na 6 weken behandeling met dit antipsychoticum (significant) het vaakst seksuele functiestoornissen (libido 50%; orgasme 46%), gevolgd door mensen die klassieke antipsychotica gebruikten (libido 36%; orgasme 16%). Bij clozapine, olanzapine en

TABEL 1 Aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen meldde na behandeling met antipsychotica gedurende zes weken

	Mannen en vrouwen		Mannen	
	Libido	Orgasme	Erectie	Ejaculatie
	n/n totaal (%)	n/n totaal (%)	n/n totaal (%)	n/n totaal (%)
Risperidon	52/105 (49,5)	41/ 89 (46,1)	28/78 (35,9)	27/67 (40,3)
Klassiek	15/42 (35,7)	6/37 (16,2)	8/29 (27,6)	5/25 (20,0)
Clozapine	3/19 (15,8)	1/14 (7,1)	1/11 (9,1)	2/11 (18,2)
Olanzapine	7/43 (16,3)	1/39 (2,6)	6/30 (20,0)	2/27 (7,4)
Quetiapine	4/29 (13,8)	1/25 (4,0)	2/19 (10,5)	2/16 (12,5)

Aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen meldt die gerelateerd zijn aan antipsychoticagebruik (n) versus het aantal patiënten dat in staat was de vraag te beantwoorden (n totaal), en het corresponderende percentage (%)

quetiapine meldde minder dan 17% van de patiënten libidovermindering en minder dan 8% orgasmestoornissen (zie tabel 1). Wat betreft libidoverlies en orgasmestoornissen waren er geen significante frequentieverschillen tussen mannen en vrouwen. Over de vraag of bij clozapinegebruik seksuele functiestoornissen minder vaak optreden dan bij gebruik van klassieke antipsychotica zoals dit onderzoek doet vermoeden, bestaat enige controverse (Hummer e.a. 1999). Eerder onderzoek laat namelijk zien dat sommige klassieke antipsychotica zoals thioridazine mogelijk wat vaker seksuele functiestoornissen geven dan clozapine en de andere klassieke middelen.

Om een indruk te krijgen óf en in hoeverre seksuele functiestoornissen na enige tijd minder worden (tolerantieontwikkeling), vergeleken wij de gegevens van de kortetermijnonderzoeken (6 weken) met de gegevens van een groep patiënten die gedurende ten minste 6 maanden werd behandeld met clozapine of depotmedicatie. Uiteraard is met deze methode slechts een globale indicatie te geven. Immers: de populatie kortdurende klassieke antipsychoticagebruikers en clozapinegebruikers

is wat betreft onder meer ernst, ziekteduur en leeftijd significant verschillend van de groepen langdurig behandelde. Mensen die 6 weken, en mensen die vele jaren antipsychotica gebruikten blijken nauwelijks te verschillen in aard en frequentie van seksuele functiestoornissen (tabel 2) (Beintema e.a. 2006; Castelein e.a. 2004). Dit lijkt overeen te komen met bevindingen van Lingjaerde e.a. (1987) die bij de meeste ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, geen tolerantieontwikkeling bespeurden.

Ten slotte: bij verschillende antipsychotica wordt priapisme (aanhoudende erectie) als bijwerking genoemd. In de praktijk gaat het om een zeldzame, maar ernstige bijwerking (zie verderop). In onze onderzoeken werden geen gevallen van priapisme gevonden.

OORZAKEN

Een aantal eigenschappen van antipsychotica kan in verband gebracht worden met een vermindering van het seksueel functioneren. Het gaat

TABEL 2 Aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen rapporteert na zes weken antipsychoticagebruik versus aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen rapporteert na jaren antipsychoticagebruik, uitgesplitst naar klassieke (eventueel depot) antipsychotica en clozapine

	Mannen en vrouwen				Mannen			
	Libido		Orgasme		Erectie		Ejaculatie	
	6 weken	jaren	6 weken	jaren	6 weken	jaren	6 weken	jaren
Klassieke antipsychotica	36%	34%	16%	28%	28%	25%	20%	25%
Clozapine	16%	34%	7%	4%	9%	0%	18%	15%

De mediane duur van antipsychoticumgebruik van het huidige antipsychoticum was bij de langdurige antipsychoticagebruikers voor klassieke (depot)antipsychotica 4 jaar en voor clozapine 7 jaar.

hier om de interferentie met neurotransmitter-systemen zoals die van dopamine, noradrenaline, acetylcholine en histamine (Meston & Frohlich 2000). Maar ook hormonale veranderingen zoals een verhoging van het prolactine in het bloed of (waarschijnlijk secundair aan de prolactineverhoging) de verlaging van testosteron en andere hormonen spelen een rol (Dickson & Glazer 1999; Giuliano & Allard 2001; Meston & Frohlich 2000).

Het dopaminesysteem heeft een belangrijke functie bij het initiëren van gedrag (libido) en bij het ervaren van beloning (orgasme). Zo is bij dier-experimenteel onderzoek een duidelijk verhoogde afgifte van dopamine gemeten tijdens orgasmen. Het is dan ook waarschijnlijk dat dopamineblokkade een belangrijke oorzaak is van een deel van de door antipsychotica veroorzaakte seksuele functiestoornissen. In overeenstemming hiermee is de bevinding dat vooral bij antipsychotica met een hoge affiniteit voor het dopaminesysteem relatief vaak seksuele functiestoornissen zoals libidovermindering en orgasmestoornissen worden gerapporteerd (Knegtering e.a. 2003a; 2003b).

Noradrenaline speelt een rol bij het bevorderen van een orgasme en ejaculatie. De balans tussen parasympathische en sympathische invloeden uit het autonoom zenuwstelsel zijn van belang bij erectie. Noradrenerge (sympathische) en cholinerge (parasympathische) invloeden spelen een rol bij het (parasympathisch) tot stand komen en het (sympathisch) beëindigen van een erectie. Noradrenerge ( $\alpha$ -blokkerende) en/of anticholinerge eigenschappen van antipsychotica kunnen bijdragen aan een disbalans en zich uiten in een verminderd vermogen om een erectie te krijgen dan wel in een te langdurige erectie (priapisme).

Mogelijkerwijs speelt de  $\alpha_1$ -blokkade ook een rol in het verminderen of afwezig zijn van ejaculaat tijdens het orgasme van de man, de zogenaamde 'droge ejaculatie', ook wel beschreven als 'retrograde ejaculatie' (Loh e.a. 2004). De term retrograde ejaculatie verwijst naar het ontbreken van ejaculaat bij het orgasme door het lozen van semen in de blaas. Het is echter omstreden of dit mechanisme bij antipsychotica de verminderde

ejaculatie verklaart. Opvallend was, dat in een analyse waarin niet- $\alpha_1$ -blokkerende antipsychotica werden vergeleken met wel- $\alpha_1$ -blokkerende, niet de voorspelde relatie werd gevonden met een verminderde hoeveelheid ejaculaat (Knegtering 2003b).

Ten slotte kan sedatie ten gevolge van sterke histamineblokkade de seksualiteitsbeleving negatief beïnvloeden (Meston & Frohlich 2000).

## HORMONALE VERANDERINGEN

Binnen ons onderzoek werden naast het uitvragen van de seksuele functiestoornissen na zes weken ook de plasmaspiegels van het betreffende antipsychoticum en het prolactinegehalte bepaald.

Prolactinespiegels, bepaald in de ochtend, bleken het hoogst bij behandeling met risperidon, gevolgd door klassieke antipsychotica. Olanzapinegebruikers toonden een geringe prolactineverhoging, bij clozapine- en quetiapinegebruik bleven de prolactinewaarden binnen de norm (tabel 3). De rol van dosering, hoeveelheid antipsychoticum in het bloed en prolactine werden geanalyseerd met de geëigende statistische methoden. De hoeveelheid prolactine in het bloed bleek de belangrijkste factor te zijn voor veranderingen in libido, orgasme en zaadlozing (8-24% van de verklaarde variantie) (Knegtering e.a. 2003b).

Er is gesuggereerd dat seksuele functiestoornissen gerelateerd aan prolactineverhoging gedeeltelijk worden veroorzaakt door een secundaire verlaging van (vrij)testosteron en/of oestrogenen. In lang niet alle onderzoeken worden echter duidelijke relaties tussen prolactine, testosteron en oestrogenen gevonden (Carani e.a. 1996; Howes e.a. 2007).

## PROLACTINE EN SEKSUELE FUNCTIESTOORNISSEN?

Een intrigerende vraag is waarom juist prolactineverhogende antipsychotica de meeste seksuele functiestoornissen zouden veroorzaken. Een

TABEL 3 Gemiddelde serumprolactinespiegels bij mannen en vrouwen na zes weken behandeling met antipsychotica

	mE/l (SD)
Risperidon	1101 (770)
Klassieke antipsychotica	738 (703)
Clozapine	223 (127)
Olanzapine	401 (368)
Quetiapine	236 (231)

SD = standaarddeviatie

Ter vereenvoudiging zijn mannen en vrouwen in deze tabel samengenomen, echter, vrouwen hebben onder fysiologische omstandigheden een bijna twee keer zo hoge prolactinespiegel als mannen.

Bij paarsgewijze vergelijking van (ln-getransformeerde) prolactinespiegels (t-test) blijkt dat risperidon de prolactinespiegel significant meer verhoogt dan alle andere gemeten groepen.

aantal mogelijke verklaringen is denkbaar. Dopamine heeft in de hypothalamus/hypofyse de belangrijkste inhiberende invloed op de prolactineafgifte in de hypofyse. Dopamine speelt daarnaast een belangrijke rol bij (seksuele) motivatie en orgasme (Guiliano & Allard 2001; Pfaus e.a. 1990; Pfaus & Phillips 1989). Alle antipsychotica zijn dopamineantagonisten, maar zij verschillen in de mate waarin. Het ligt dus in de lijn der verwachting dat antipsychotica die dopamine in sterke mate blokkeren ook de meeste prolactineverhoging en de meeste seksuele functiestoornissen veroorzaken. In deze visie hoeft prolactineverhoging geen causale rol te spelen in het optreden van seksuele functiestoornissen, maar kan zij gezien worden als een epifenomeen. Hier staat echter tegenover dat bij patiënten met een prolactinoom (een hypofysetumor waarbij een sterke prolactineverhoging in het bloed optreedt zonder direct effect op de dopaminhuishouding) ook vaak seksuele functiestoornissen optreden die goed reageren op prolactineverlagende interventies.

Prolactineverhoging blijkt ook een belangrijke rol te spelen bij het ervaren van seksuele verzadiging en bij het minder kunnen fantaseren over seks (Haake e.a. 2002). Daarnaast lijkt prolactine belangrijk voor het bevorderen van zorggedrag bij een groot aantal zoogdieren en vogels. Bij het ontbreken van prolactine kunnen sommige zoogdieren geen zorggedrag meer laten zien (Ziegler 2000).

Niet alleen blijken dopaminerge mechanismen het prolactinegehalte in het bloed te beïnvloeden, omgekeerd blijkt prolactine te interfere-

ren met dopamine in limbische en striatale hersengebieden en met neurogenese in het reuksysteem (Cruz-Casallas e.a. 1999). In dierproeven blijkt onder meer dat neurogenese in het reuksysteem betrokken is bij het herkennen van eigen nakomelingen (Shingo e.a. 2003). Men zou kunnen veronderstellen dat een sterke verhoging van prolactine een gedragswisseling bevordert van inhibitie van seksueel gedrag naar een stimulatie van zorggedrag (Knegtering 2003; Shingo e.a. 2003). Op deze manier zouden sommige antipsychotica door hun prolactineverhogend effect ongewild deze gedragswisseling bewerkstelligen en daarmee leiden tot een inhibitie van seksueel gedrag. Het feit dat mannen met een aan prolactineverhoging gerelateerde erectiestoornis wel ochtenderecties hebben maar een verminderd vermogen hebben om erecties te krijgen bij seksuele fantasieën en seksuele activiteit lijkt deze hypothese te ondersteunen (Carani e.a. 1996).

Een belangrijke vraag is in hoeverre er blijvende veranderingen zouden kunnen ontstaan door langdurige en/of sterke prolactineverhoging. In het algemeen keren prolactinespiegels binnen enkele uren terug naar normale waarden als de bloedspiegels van een antipsychoticum zijn gedaald. Met uitzondering van de erectiestoornissen na een onbehandeld priapisme zijn seksuele functiestoornissen bij antipsychotica voor zover bekend reversibel. Echter, als mensen al vóór of in de puberteit langdurig sterk prolactineverhogende (en mogelijk secundair testosteron- en oestrogeenverlagende) geneesmiddelen gebruiken is het, hoewel niet aangetoond, denkbaar dat dit de sek-

suele ontwikkeling beïnvloedt (Pfaff 1999; Siimes e.a. 1993).

#### EVALUATIE VAN SEKSUELE FUNCTIESTOORNISSEN

Er dient gericht en systematisch naar ongewenste effecten van antipsychotica te worden gevraagd. Open vragen naar bijwerkingen leiden tot een sterke onderschatting van optredende ongewenste effecten. Bij seksuele functiestoornissen kan een taboesfeer de kans op het niet identificeren van deze bijwerkingen nog vergroten. Uit onderzoek blijkt dat seksuele functiestoornissen slechts door 10 procent van de patiënten spontaan worden gemeld.

Seksuele functiestoornissen zouden een integraal onderdeel moeten zijn van routinematig te evalueren ongewenste effecten. Uit vele onderzoeken blijkt dat geprotocolleerd evalueren van symptomen de grootste kans geeft om inderdaad problemen te identificeren. In een eerder artikel in dit tijdschrift worden suggesties voor zulke gestructureerde vragenlijsten aangedragen (Knegtering & Bruggeman 2004). Artsen dienen hierbij gericht en systematisch naar ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, te informeren. Speciaal voor seksuele functiestoornissen staat ook een aantal vragenlijsten ter beschikking, onder andere gecomputeriseerde vragenlijsten, semigestructureerde interviews en een aantal vragenlijsten om zelf in te vullen (Byerly e.a. 2006; Knegtering e.a. 2003b; www.kenniscentrumschizofrenie.nl).

Interviewers die aan wetenschappelijk on-

derzoek meewerkten meldden dat het inleiden van het onderwerp seksualiteit voor hen behulpzaam was. Het blijkt klinisch handig om een variant van de volgende inleidende zinnen te gebruiken: 'Veel mensen merken bij het gebruik van antipsychotica een verandering in hun seksualiteit, sommigen een verbetering, anderen een verslechtering. Heeft u sinds het gebruik van middel A de afgelopen maand een verandering in seksueel functioneren gemerkt?' Na deze inleidende zinnen kunnen de vier dimensies van seksualiteitsbeleving worden genoemd (zie tabel 4).

Het is van belang om steeds te spreken over een duidelijk afgegrensde periode, bijvoorbeeld de laatste maand of de laatste zes weken. Het is van belang telkens na iedere verandering in aard of dosis van een antipsychoticum, de verandering voldoende tijd te geven (minstens vier tot zes weken) om te evalueren of de interventie werkt. Deze tijdsduur is nodig, niet alleen om bloedspiegelveranderingen de kans te geven, maar vooral ook om de patiënt voldoende tijd te gunnen om veranderingen in seksualiteit bij zichzelf goed te evalueren.

Uit recent onderzoek blijkt dat de vraag 'Hebben uw medicijnen u problemen gegeven in het recente seksuele functioneren?' goed de eventuele seksuele problemen ten gevolge van medicatie uitvraagt (Byerly e.a. 2006). Deze vraag zou als oriënterende vraag kunnen dienen, waarbij indien bevestigend wordt geantwoord in detail dient te worden doorgevraagd.

Hoewel gestructureerde interviews voor wetenschappelijk onderzoek zinvol zijn hebben ze als nadeel dat de eventueel geïdentificeerde problemen daarmee nog niet bespreekbaar zijn gemaakt

TABEL 4 De vier dimensies van seksualiteitsbeleving	
Dimensies van seksualiteitsbeleving	Mogelijke vragen
libido	Is het verlangen naar seksualiteit veranderd?
opwinding	Is het moeilijker om een erectie te krijgen of te houden? Is het moeilijker om vochtig te worden als u naar seks verlangt?
orgasme	Is het moeilijker dan voorheen om een orgasme te krijgen? Duurt het langer om een orgasme te krijgen of is de kwaliteit/het plezier van het orgasme veranderd?
voor mannen: zaadlozing	Heeft u een verandering (vermindering/afwezigheid) in de hoeveelheid zaadvocht gemerkt tijdens het klaarkomen?

in de klinische praktijk. Het klinisch interview waarin actief wordt gevraagd naar ongewenste behandel-effecten is dan ook nog steeds de beste manier om problemen te identificeren en eventuele acties te ondernemen.

#### THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Als patiënten seksuele functiestoornissen melden dient te worden nagegaan in hoeverre zij wensen dat hier ook iets aan gedaan wordt. Indien een patiënt dit wenst kan men een aantal hierna opgesomde behandelalternatieven overwegen.

Indien seksuele functiestoornissen optreden bij behandeling met een prolactineverhogend antipsychoticum, dient te worden overwogen om over te gaan naar een niet-prolactineverhogend antipsychoticum. Indien er tevens sprake is van prolactinegerelateerde amenorroe kan dat een extra argument zijn om voor een prolactinesparend antipsychoticum te kiezen. Als overgaan naar een prolactinesparend antipsychoticum om klinische redenen niet gewenst is, kan dosisverlaging worden overwogen. Indien omzetten naar een prolactinesparend antipsychoticum en dosisverlaging beide niet mogelijk zijn, valt toevoegen van een dopamineagonist als bromocriptine (5-7,5 mg/dag) of cabergoline (0,125-0,250 tot 2 mg/week) te overwegen (Cavallaro e.a. 2004; Cohen & Biederman 2001; Matsuoka e.a. 1986). De hier vermelde doseringen zijn gevonden in de genoemde literatuur, maar deze doseringen zouden in de praktijk misschien nog anders moeten zijn. Een probleem bij het geven van een dopamineagonist is dat, althans in theorie, psychotische symptomen zouden kunnen toenemen. Of zo'n psychose inderdaad optreedt, hangt onder meer af van in hoeverre de dopamineagonist in staat is de bloed-hersenbarrière te passeren en de competitie aan te gaan met de dopamineantagonistisch werkende antipsychotica.

Casuïstische mededelingen en 2 open onderzoeken bij mensen die olanzapine gebruikten suggereren dat erectiestoornissen bij antipsychoticumgebruik zouden reageren op behandeling met

sildenafil (Atmaca e.a. 2002). In een dubbelblind placebogecontroleerd crossoveronderzoek (n=32 echtparen; 2 weken behandeling of placebo) werd inderdaad bevestigd dat sildenafil bij door antipsychotica geïnduceerde erectiestoornissen effectief kan zijn (Gopalakrishnan e.a. 2006). De auteurs laten zich niet uit over de mogelijke mechanismen waarmee sildenafil door antipsychotica geïnduceerde erectiestoornissen bestrijdt.

Vermindering of wegblijven van ejaculaat tijdens een orgasme leidt regelmatig tot zorg over de (seksuele) gezondheid. Wanneer een ejaculatio-stoornis de enige klacht is kan vaak volstaan worden met het uitleggen van de relatie met antipsychoticagebruik en voorlichting over het reversibel zijn. Mocht iemand herstel van de ejaculatio-wensen dan valt dosisverlaging of wisselen van antipsychoticum te overwegen.

Voor de volledigheid volgt nog een opmerking over het zeer zeldzame priapisme bij antipsychoticagebruik. Priapisme dient altijd te worden beschouwd als een medische noodsituatie waarbij onmiddellijk insturen naar een uroloog geïndiceerd is. Late behandeling van priapisme kan leiden tot blijvende erectieproblemen.

In de genoemde onderzoeken is de prolactinebepaling doorgaans onderdeel van het zoeken naar pathogenetische mechanismen van door antipsychotica geïnduceerde seksuele functiestoornissen. In de klinische praktijk is het van belang om te weten welke antipsychotica vaak sterke prolactineverhoging induceren. Dit, in combinatie met een veelheid van andere eigenschappen, kan helpen in individuele gevallen het beste antipsychoticum te kiezen. De klachten van de patiënt zijn echter belangrijker voor het bepalen van het klinisch handelen dan de prolactinespiegels.


#### CONCLUSIE

Dopamineblokkade en prolactineverhoging spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in de pathogenese van frequent voorkomende door antipsychotica geïnduceerde seksuele functiestoornissen. Daarnaast spelen andere, deels onvoldoende

opgehelderde mechanismen een rol. De lijdensdruk en frequentie van seksuele functiestoornissen worden onderschat. Gericht uitvragen van ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, is noodzakelijk. In veel gevallen kan een strategie gevonden worden om de seksuele functiestoornissen te verminderen.

Uit een aantal in dit artikel opgeworpen vragen wordt duidelijk dat meer onderzoek nodig is. Wat is de rol van prolactineverhoging bij seksuele functiestoornissen? Wat is de beste strategie voor het bestrijden van door antipsychotica geïnduceerde seksuele functiestoornissen? Hoe kan worden bevorderd dat klinici ongewenste effecten van behandeling, inclusief seksuele functiestoornissen, systematisch evalueren? Wat is de reden dat sildenafil door antipsychotica geïnduceerde erectiestoornissen verbetert?

Beter inzicht in de pathogenese van door antipsychotica geïnduceerde seksuele functiestoornissen en de behandel mogelijkheden kan zowel voor de zorg voor mensen met psychosen als voor de pathogenese en behandeling van andere seksuele functiestoornissen belangrijke inzichten verschaffen.

 De genoemde Groningse onderzoeken werden uitgevoerd in samenwerking met collega's uit de GGZ Adhesie te Deventer, het Psychosecluster van de GGZ Drenthe en Parnassia te Den Haag.

#### LITERATUUR

Atmaca, M., Kuloglu, M., & Tezcan, E. (2002). Sildenafil use in patients with olanzapine-induced erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, *14*, 547-549.

Byerly, M.J., Nakonezny, P.A., Fisher, R., e.a. (2006). An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *81*, 311-316.

Carani, C., Granata, A.R., Fustini, M.F., e.a. (1996). Prolactin and testosterone: their role in male sexual function. *International Journal of Andrology*, *19*, 48-54.

Castelein, S., Knegtering, H., Beintema, H., e.a. (2004). The long-term

effects of depot antipsychotics or clozapine on sexual functioning. *Schizophrenia Research*, *67*(Suppl.), 181.

Cavallaro, R., Cocchi, F., Angelone, S.M., e.a. (2004). Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 187-90.

Cohen, L.G., & Biederman, J. (2001). Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *11*, 435-440.

Cruz-Casallas, P.E., Nasello, A.G., Hucke, E.E., e.a. (1999). Dual modulation of male sexual behavior in rats by central prolactin: relationship with in vivo striatal dopaminergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, *24*, 681-693.

Dickson, R.A., & Glazer, W.M. (1999). Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophrenia Research*, *35*(Suppl.), 75-86.

Finn, S.E., Bailey, J.M., Schultz, R.T., e.a. (1990). Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychological Medicine*, *20*, 843-848.

Giuliano, F., & Allard, J. (2001). Dopamine and sexual function. *International Journal of Impotence Research*, *13*, S18-S28.

Gopalakrishnan, R., Jacob, K.S., Kuruvilla, A., e.a. (2006). Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 494-499.

Haake, P., Exton, M.S., Haverkamp, J., e.a. (2002). Absence of orgasm-induced prolactin secretion in a healthy multi-orgasmic male subject. *International Journal of Impotence Research*, *14*, 133-135.

Howes, O.D., Wheeler, M.J., Pilowsky, L.S., e.a. (2007). Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 361-367.

Hummer, M., Kemmler, G., Kurz, M., e.a. (1999). Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *156*, 631-633.

Knegtering, H. (2003). General discussion. In H. Knegtering, *Antipsychotic treatment and sexual functions, role of prolactin* (pp. 158-161). Ph.D. thesis University Hospital Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>.

Knegtering, H., Boks, M., Blijd, C., e.a. (2006). A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *Journal of Sex & Marital Therapy*, *32*, 315-326.

Knegtering, H., & Bruggeman, R. (2004). Meetinstrumenten bij psychosen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *10*, 675-681.



- Knegtering, H., & Castelein, S. (2001). Antipsychotics and sexual functioning questionnaire (ASFQ). In H. Knegtering, *Antipsychotic treatment and sexual functions, role of prolactin* (pp. 47-60). Ph.D. thesis University Hospital Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>.
- Knegtering, R., Castelein, S., Bous, H., e.a. (2004). A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 56-61.
- Knegtering, H., Castelein, S., van der Linde, J., e.a. (2002). Sexual dysfunctions and antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 53, 167.
- Knegtering, H., Castelein, S., Lok, W., e.a. (2003b). Antipsychotics and Hormonal Changes, Mechanisms influencing Sexual Performance. In H. Knegtering, *Antipsychotic treatment and sexual functions, role of prolactin* (pp. 116-141). Ph.D. thesis University Hospital Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>.
- Knegtering, H., van der Moolen, A.E., Castelein, S., e.a. (2003a). What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, 28(Suppl. 2), 109-123.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., e.a. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 334(Suppl.), 1-100.
- Loh, C., Leckband, S.G., Meyer, J.M., e.a. (2004). Risperidone-induced retrograde ejaculation: case report and review of the literature. *International Clinical Psychopharmacology*, 19, 111-112.
- Matsuoka, I., Nakai, T., Miyake, M., e.a. (1986). Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 40, 639-646.
- Meston, C.M., & Frohlich, P.F. (2000). The neurobiology of sexual function. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1012-1030.
- Peuskens, J., Sienaert, P., & de Hert, M. (1998). Sexual dysfunction and antipsychotics. *European Psychiatry*, 13(Suppl.), 23-30.
- Pfaff, D.W. (1999). *Hormone-Controlled Drives in Drive*. Cambridge/Massachusetts/London: Massachusetts Institute of Technology.
- Pfau, J.G., Damsma, G., Nomikos, G.G., e.a. (1990). Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research*, 530, 345-348.
- Pfau, J.G., & Phillips, A.G. (1989). Differential effects of dopamine receptor antagonists on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology*, 98, 363-368.
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., e.a. (2003). Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science (New York, N.Y.)*, 299, 117-120.
- Siimes, M.A., Ropponen, P., Aalberg, V., e.a. (1993). Prolactinemia in adolescent males surviving malignancies in childhood: impaired dating activity. *Journal of Adolescent Health: official publication of the Society of Adolescent Medicine*, 14, 543-547.
- Windgassen, K., Wesselmann, U., & Schulze Monkong, H. (1996). Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology*, 33, 142-146.
- Wolters, H.A., Knegtering, H., Wiersma, D., e.a. (2003). The spectrum of subjective effects of antipsychotic medication. *Acta Neuropsychiatrica*, 15, 274-279.
- Zhu, B., Faries, D.E., Jiang, Q., e.a. (2004). Long-term impact of olanzapine and risperidone on sexual dysfunction. Poster nr 597 Annual Congress of the American Psychiatric Association, New York.
- Ziegler, T.E. (2000). Hormones associated with non-maternal infant care: a review of mammalian and avian studies. *Folia Primatologica; international journal of primatology*, 71, 6-21.

## AUTEURS

H. KNEGTERING is psychiater en werkzaam als hoofd afdeling psychosen in het Universitair Medisch Centrum Groningen van de Rijksuniversiteit Groningen.

R. BRUGGEMAN is psychiater en werkzaam als coördinator wetenschappelijk onderzoek, afdeling psychosen in het Universitair Medisch Centrum Groningen van de Rijksuniversiteit Groningen.

S. CASTELEIN is als medisch socioloog verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen van de Rijksuniversiteit Groningen.

D. WIERSMA is medisch socioloog en werkzaam als hoofd van het Rob Giel onderzoekscentrum en verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen van de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: H. Knegtering, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, Postbus 30001, 9700 RB Groningen. Tel. (050) 3612132.

E-mail: h.knegtering@psy.umcg.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-5-2007.

## SUMMARY

Antipsychotics and sexual functioning in persons with psychoses – H. Knegtering, R. Bruggeman, S. Castelein, D. Wiersma –

**BACKGROUND** So far little research has been done into sexual dysfunctions that develop during the use of antipsychotics. However, over the last 10 years a great deal of new and clinically useful information has become available.

**AIM** To provide information about the frequency, nature and pathogenesis of sexual dysfunctions that arise during treatment with antipsychotics and to suggest some ways of tackling such problems in clinical practice.

**RESULTS** In 30 to 60% of cases the use of antipsychotics is linked to sexual dysfunctions such as loss of libido, erectile and/or lubrication problems and orgasm and ejaculation disorders. If sexual dysfunctions are not actively addressed by clinicians they are likely to be underreported. The most frequent sexual dysfunctions are a result of treatment with antipsychotics with a high affinity for dopamine receptors and/or that cause a marked rise in the prolactin level. Antipsychotic-induced sexual dysfunctions are probably linked to a lower quality of life and lower treatment compliance. Possible mechanisms that underlie the influence of antipsychotics on sexual functioning are discussed. Also discussed are possible interventions designed to reduce sexual dysfunction.

**CONCLUSIONS** During treatment with antipsychotics sexual dysfunctions occur frequently, depending on the type of antipsychotics prescribed. If clinicians actively address the problems of sexual dysfunction, they may often be able to arrive at a solution by giving information, by prescribing a different antipsychotic, by reducing the dose and/or by prescribing appropriate supplementary medication.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)10, 733-742]

**KEY WORDS** adverse effects, antipsychotic agents, dopamine, sexual dysfunction, prolactin