

Priapisme bij gebruik van zuclopentixol en de keuze voor een alternatief

F.H.A. Corsten, B. Meijer, S. Vreugdenhil, E.H. Horwitz

Samenvatting Een 29-jarige man met schizofrenie kreeg priapisme na de (her)start van zuclopentixol. In de dagen voor herstart was er sprake van fors alcoholgebruik, mogelijk in combinatie met het gebruik van amfetamine en cannabis. Priapisme is een zeldzame, maar ernstige bijwerking van verschillende psychofarmaca en genotsmiddelen, leidend tot permanent verlies van erectiele functie bij niet tijdige behandeling. In deze casus werd de bijwerking laat ontdekt, waardoor de gelegenheid om deze curatief te behandelen gepasseerd was. In de acute fase dient het uitlokkende middel indien mogelijk te worden gestaakt. Een heldere leidraad voor de keuze van een alternatief antipsychoticum ontbreekt vooralsnog, maar de voorkeur lijkt uit te gaan naar een middel met lage alfa-adrenerge affiniteit. Om erectiele disfunctie ten gevolge van priapisme te voorkomen is bewustwording van de ernst ervan – bij zowel arts als patiënt – essentieel.

Priapisme is een erectie die langer dan 4 uur aanhoudt en niet te relateren is aan seksuele opwinding of stimulatie.¹ Het kan op verscheidene wijzen ontstaan, maar is in de meeste gevallen het gevolg van medicatie, in het bijzonder psychofarmaca.² Ischemisch priapisme is een medisch spoedgeval dat – indien dit niet tijdig herkend en adequaat behandeld wordt – leidt tot permanent verlies van de erectiele functie.²

Wij beschrijven het ontstaan van priapisme na het herstarten van een antipsychoticum dat de patiënt voorheen langere tijd gebruikt had. De bijwerking kwam pas laat aan het licht waardoor deze alleen nog symptomatisch te behandelen was. De bespreking is erop gericht om behandelaren de nodige handvatten aan te reiken om in dergelijke gevallen adequaat met deze medische spoedsituatie om te gaan.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 29-jarige man met schizofrenie en middelengebruik, werd sinds het stellen van de diagnose langdurig medicamenteus behandeld. Enkele maanden voor de opname werd het depot zuclopentixol (400 mg/2 weken) afgebouwd en (tijdelijk) gestaakt. Daarop volgde een toename van psychotische symptomen in een mate die opname noodzaakte. In de dagen voor opname was er sprake van fors alcoholgebruik, mogelijk in combinatie met amfetamine- en cannabisgebruik.

Op dag één van de opname werd gestart met zuclopentixol (tablet, 25 mg 1 dd 1). Op dag drie van de opname deed de patiënt psychotische uitspraken waarbij hij terloops naar zijn kruis greep en meldde dat ‘het’ helemaal hard was. Tijdens het daaropvolgende gesprek reageerde

hij bij navraag naar voorgenoemde echter ontkennend. Ook de rest van de dag meldde hij geen vergelijkbare klachten. Wegens een aanhoudend ‘niet-pluis’-gevoel werd op dag vier aangedrongen op lichamelijk onderzoek; hierbij zagen we een deels paars verkleurde penis in volledige erectie. Bij doorvragen bleek dat de erectie al sinds de herstart met zuclopentixol bestond en erg pijnlijk was. Plassen ging moeizaam en lukte slechts nog staande onder de douche. We concludeerden dat het ging om priapisme dat reeds 48-72 uur bestond, waarop de patiënt met spoed werd ingestuurd naar de uroloog. Op de spoedeisende hulp werd gepoogd het priapisme te draineren (aspiratie van de corpora cavernosa) en werd geïnjecteerd met fenylefrine, echter zonder succes. De patiënt werd doorverwezen naar een academisch centrum. Aldaar zorgde aspiratie wel voor verlichting van de pijnklachten, maar de erectie persisteerde. Er werd geen shunt aangelegd, temeer omdat dit het plaatsen van een eventuele erectieprothese in de toekomst complexer zou maken. Er werden antibiotica voorgeschreven (amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg 3 dd 1 gedurende 14 dagen). Tevens werd geadviseerd de zuclopentixol te staken om zo de oorzakelijke en mogelijk onderhoudende factor te elimineren. Er werd op korte termijn een poliklinische controleafspraak gepland bij de uroloog om de opties voor een erectieprothese te bespreken.

Gedurende de daaropvolgende dagen vond dagelijks inspectie van de penis plaats en werden mictieklachten uitgevraagd. Bij toename van pijn en zwelling of aanwijzingen voor necrose zou opnieuw overleg met de uroloog plaatsvinden. Rond dag 14 van de opname namen de pijn en de behoefte aan analgetica af, urineren lukte inmiddels weer zittend. De penis was nog deels rigide.

AUTEURS

Freek Corsten, arts in opleiding tot psychiater, GGZ Friesland.

Boaz Meijer, uroloog-androloog, ACIBADEM International Medical Center Amsterdam, afd. Urologie, Amsterdam.

Sanne Vreugdenhil, arts in opleiding tot uroloog, UMC Groningen, afd. Urologie, Martini ziekenhuis, afd. Urologie, Groningen.

Ernst Horwitz, psychiater, A-opleider, GGZ Friesland.

Correspondentie

Freek Corsten (freek.corsten@ggzfriesland.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-8-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(1):42-45

Ondanks de persisterende aanwezigheid van psychotische klachten konden we niet starten met een alternatief antipsychoticum omdat het moeizaam bleek de patiënt daartoe te motiveren na het optreden van deze ernstige bijwerking. Daarbij speelden het gebrek aan ziektebesef bij de patiënt, en ontoereikende kennis bij de arts over priapisme en de risico's van starten met een alternatief antipsychoticum een belangrijke rol. In de daaropvolgende weken was er een geleidelijke afname van rigiditeit van de penis.

Na overplaatsing naar een afdeling voor voortgezette behandeling werd gestart met olanzapine (10 mg 1 dd 1), waarbij het risico op priapisme als laag wordt beschreven. Er trad geen recidief op. De patiënt besloot onverwachts af te zien van de geplande controleafspraak bij de uroloog omdat 'alles weer zou werken als normaal'. Daarbij zou zelfs sprake zijn van spontaan optredende erecties. De psychotische klachten stabiliseerden, maar bleven in enige mate aanwezig.

Twee jaar na het optreden van de complicatie meldde patiënt dat hij nog altijd spontane erecties had, hetgeen medisch gezien hoogst uitzonderlijk is. Het zouden gedeeltelijk rigide erecties betreffen, waarbij masturbatie mogelijk was. Deze erecties werden echter nooit geobjectiveerd.

Een belangrijk knelpunt bij het optreden van deze bijwerking was de keuze voor een alternatief antipsychoticum. Welk middel gestart kon worden zonder risico op persisterende rigiditeit en dientengevolge schade aan de zwellichamen was niet duidelijk. Wat deze specifieke afweging zo complex maakt, werken we in de bespreking nader uit.

BESPREKING

Priapisme

In januari 2022 doorzochten we de PubMed-database, gebruikmakend van de zoektermen [antipsychotic OR zuclopenthixol] AND priapism. Van de 178 resultaten

werden er 19 op basis van titel en abstract relevant bevonden. De volledige tekst was van 11 artikelen beschikbaar in het Engels of Nederlands, die we alle lazen. Overige artikelen werden gevonden via het nazoeken van de referenties.

Priapisme is een relatief zeldzaam fenomeen. De jaarlijkse incidentie van aan priapisme gerelateerde klachten in de huisartsenpraktijk is 1,5 per 100.000 personen.³ Er zijn drie verschillende vormen van priapisme: de ischemische, de niet-ischemische en de intermitterende. De ischemische (*low-flow*) vorm komt het vaakst voor: in meer dan 95% van de gevallen. Hierbij ontstaat er een compartimentsyndroom van de zwellichamen (*corpora cavernosa*), waarbij het zwelweefsel wordt blootgesteld aan ischemisch bloed door persisterend hoge druk in de *corpora cavernosa*. De veneuze afvoer – en secundair de circulatie – wordt hierdoor gecompriëerd, hetgeen resulteert in (uiteindelijk irreversibele) schade van het zwelweefsel.^{2,4} Deze vorm gaat vrijwel altijd gepaard met pijn.

De niet-ischemische (*high-flow*) vorm is vaak het gevolg van trauma of iatrogene schade. Bij deze vorm is er geen spoed en ze is meestal niet pijnlijk omdat er geen ischemie is.

Bij de intermitterende vorm is er herhaaldelijk optreden van priapisme ten gevolge van obstructie door hemolyse of stase van sikkelcellen. Elke episode heeft het risico over te gaan in de ischemische vorm. De meeste gevallen van priapisme zijn farmacologisch geïnduceerd, waarvan het overgrote deel een ischemische origine heeft.⁴

Invloed medicijnen en drugs

Ongeveer 50% van deze farmacologisch geïnduceerde gevallen is het gevolg van antipsychoticagebruik.² De pathofysiologie is slechts gedeeltelijk opgehelderd. Men veronderstelt dat vooral alfa-adrenerge blokkade, maar ook de dopaminerge en serotonerge receptorsystemen betrokken zijn bij het ontstaan ervan. De blokkade van alfa-1-adrenerge receptoren in de zwellichamen interfereert met de sympathisch aangestuurde detumescentie (verslapping) van de penis en leidt zo tot een aanhou-

dende erectie. Alfa-2-adrenerge blokkade zorgt voor verdere stimulatie van de erectie via de innervatie van afferente arteriolen in de corpora cavernosa. Middelen met sterkere affiniteit voor alfa-adrenerge blokkade zijn geassocieerd met verhoogd voorkomen van priapisme.⁵ Aanvankelijk veronderstelde men dat het risico op het ontstaan van priapisme lager is bij gebruik van atypische antipsychotica, omdat deze minder affiniteit hebben voor alfa-adrenerge blokkade. Inmiddels is echter ook het optreden van ischemisch priapisme als bijwerking van deze middelen beschreven.⁶ Priapisme kan ontstaan kort na het starten, bij chronisch gebruik, bij dosisverandering of bij toevoeging van andere middelen. Er is geen relatie met de dosis of de duur van het gebruik.⁷⁻⁹ Ook antidepressiva kunnen via alfa-1-adrenerge blokkade bijdragen aan het ontstaan. Het bekendste voorbeeld hiervan is trazodon.⁴

Serotonine kan eveneens een rol spelen bij het ontstaan van priapisme, dit is het geval bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals fluoxetine en citalopram. Het risico is met name groot bij een hoge dosis of wanneer de SSRI wordt gebruikt in combinatie met alfablokkers zoals tamsulosine.⁴ Serotonine heeft zowel een faciliterende als een remmende werking op het ontstaan van erecties (afhankelijk van het type serotonine-receptor). Priapisme kan ontstaan door centrale stimulatie van de 5-HT_{2C}-receptor. Initieel is er een agonistische werking, wat zorgt voor een verhoogd risico ten tijde van het starten met een SSRI. Op lange termijn is er juist een antagonistische werking. Het risico op priapisme is daardoor vergroot bij het verlagen van de dosering, ten gevolge van een *reboundeffect*.^{10,11}

Middelen als methylfenidaat of atomoxetine kunnen door hun stimulerende invloed op dopamine bijdragen aan het ontstaan van priapisme.^{4,12} Meestal gebeurt dit wanneer ze gecombineerd worden met gebruik van antipsychotica of antidepressiva, met name bij verandering van dosis of na tijdelijk dan wel permanent staken van het middel.⁴

Verschillende genotsmiddelen (cocaïne, ecstasy, marihuana en alcohol) kunnen een rol spelen bij het ontstaan van priapisme. Bij langdurig gebruik van cocaïne kan depletie van norepinefrine in sympathische zenuwuiteinden leiden tot het ontstaan van priapisme. Bij ecstasy is er waarschijnlijk sprake van afgenomen seksuele inhibitie ten gevolge van serotoninedepletie, gecombineerd met toegenomen seksuele motivatie door toegenomen dopamineafgifte. Bij marihuana speelt de cannabinoïdgemoduleerde parasymphatische activiteit een rol bij de tumescentie (toename zwelling) van de penis. Ook alcohol wordt genoemd, al zijn er geen specifieke casusbeschrijvingen of artikelen waarin men het mechanisme beschrijft. Een combinatie van verschillende genotsmiddelen verhoogt het risico door een synergistisch effect.⁴

Het continueren van het medicijn of genotsmiddel dat priapisme veroorzaakte, kan het ontstaansmechanisme onderhouden en daarmee de kans op detumescentie (door eventuele behandeling) kleiner maken. De kans

op irreversibele weefselschade wordt steeds groter naarmate het ischemisch priapisme langer persisteert en het continueren van de oorzakelijke factor draagt daaraan bij. Het heeft derhalve de voorkeur het middel te staken tijdens een actieve periode van ischemisch priapisme, tenzij staken van het middel gepaard gaat met acuut gevaar of ernstig nadeel voor de patiënt of diens omgeving.^{2,6,7} Idealiter wordt pas voorzichtig herstart – of overgegaan op een alternatief middel – wanneer de episode van priapisme helemaal voorbij is.

Verschillende middelen kunnen dus via verschillende routes tot een aanhoudende erectie leiden. Antipsychotica hebben affiniteit voor een breed scala aan receptorsystemen.² Aangezien de pathofysiologie nog niet geheel opgehelderd is, blijft het onduidelijk op basis van welk receptoraangrijpingspunt een antipsychoticum geselecteerd zou moeten worden wanneer men recidief van priapisme wil voorkomen. Er is geen specifiek middel dat de voorkeur heeft bij hoog-risico patiënten, maar het lijkt raadzaam om er een te kiezen met lage alfa-adrenerge affiniteit.² Voorbeelden van middelen met een lage alfa-adrenerge activiteit zijn olanzapine, lurasidon en aripiprazol.¹³ Echter, zelfs het gebruik van relatief veilige middelen gaat gepaard met enig risico op ontstaan van priapisme.⁵

Doordat het een zeldzame bijwerking betreft, is de beschreven incidentie per psychofarmakon gebaseerd op gevalsbeschrijvingen en meldingen van geneesmiddelenreacties. Hiermee is deze sterk afhankelijk van lokaal voorschrijfbeleid en beschikbaarheid van een bepaald middel op de markt.² De beschreven incidentie verschilt per geraadpleegde bron – de data van het Farmacotherapeutisch Kompas, het Lareb en specifieke geneesmiddelenbijsluiters komen niet overeen – en deze biedt zodoende beperkt houvast bij de keuze voor een (relatief) veilig alternatief.

Urologische behandeling

Een door antipsychotica geïnduceerd (ischemisch) priapisme is een urologisch spoedgeval dat resulteert in een ernstige erectiestoornis als de patiënt niet tijdig wordt behandeld.⁴ De diagnose kan bevestigd worden met bloedgasanalyse van bloed uit de corpora cavernosa.¹ De primaire behandeling bestaat uit drainage van de zwellichamen (aspiratie met een naald). Indien deze niet tot onvoldoende werkt, is de volgende stap in de behandeling intracavernosale injectie van een sympathicomimeticum (fenylefrine).¹⁴ Met deze behandeling is bij een belangrijk deel van de patiënten voldoende verslapping te bereiken (72,7% in een populatie van het UMC Groningen).¹⁴ Volgens de recentste literatuur is deze behandeling niet tot nauwelijks effectief bij priapisme > 24-36 uur.^{1,14-16} Behandeling dient derhalve zo snel mogelijk te worden gestart.

De volgende optie is het chirurgisch aanleggen van een shunt (tussen de corpora cavernosa en het corpus spongiosum of de V. saphena magna). Als een shunt < 24 uur na het ontstaan van priapisme wordt aangelegd, zijn de

resultaten gunstig, hoewel 50% van de succesvol behandelde patiënten alsnog erectiele disfunctie krijgt. Na > 48 uur lukte het meestal niet om verslapping te bewerkstelligen, laat staan erectiele disfunctie te voorkomen. Als een ischemisch priapisme > 48 uur bestaat, kan vroege implantatie van een erectieprothese worden overwogen.¹⁴ Het is van belang niet al te lang te wachten met het implanteren van een prothese omdat door fibrosing van de necrotische zwellichamen een verkorting van de penis kan ontstaan. Adequate voorlichting en begeleiding zijn belangrijk bij patiënten met priapisme; het hoge risico op een permanente erectiestoornis dient altijd besproken te worden.^{1,14-16}

CONCLUSIE

Mensen met een psychiatrische stoornis lopen door gebruik van antipsychotica, antidepressiva en psychostimulantia risico op het ontstaan van priapisme. Dit risico wordt groter in combinatie met genotsmiddeleengebruik. De precieze pathofysiologie is nog niet geheel opgehelderd, maar alfa-adrenerge blokkade, centrale serotonine- en dopaminestimulatie worden verondersteld een rol te spelen. Een heldere leidraad voor de keuze van een alternatief antipsychoticum ontbreekt, maar middelen met een lage alfa-adrenerge affiniteit lijken vooralsnog de voorkeur te hebben. Luxerende factoren bij onze casus zijn vermoedelijk het herstarten van medicatie en het gebruik van genotsmiddelen. Ondanks zeer late herkenning van de bijwerking is er mogelijk enige resterende erectiele functie, hetgeen uitzonderlijk zou zijn. Het benoemen van de kans op een zeer zeldzame seksuele bijwerking kan een afschrikkend effect hebben en zo farmacotherapie belemmeren. Omdat priapisme kan voorkomen bij verschillende veelgebruikte psychofarmaca adviseren wij een patiëntspecifieke afweging te maken, maar de patiënt in ieder geval in te lichten wanneer het risico door een combinatie van factoren verhoogd is. Ten slotte doen we de volgende aanbevelingen:

AANBEVELINGEN

- Wees bedacht op het optreden van priapisme bij het gebruik van antipsychotica, antidepressiva en psychostimulantia.
- Licht uw patiënt voor wanneer het risico op priapisme door een combinatie van factoren verhoogd is; bij dosiswijziging, polyfarmacie en de combinatie met gebruik van genotsmiddelen (cocaïne, amfetamine, marihuana en alcohol).
- Neem aanwijzingen voor de aanwezigheid van priapisme serieus.
- Verwijs direct naar de uroloog in geval van priapisme.
- Zoek ter preventie van recidieven samenwerking met de uroloog en apotheker bij de keuze voor een alternatief antipsychoticum.

LITERATUUR

- 1 Salonia A, Eardley I, Giuliano F, e.a. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014; 65: 480-9.
- 2 Hwang T, Shah T, Sadeghi-Nejad H. A review of antipsychotics and priapism. *Sex Med Rev* 2021; 9: 464-71.
- 3 Eland IA, Van der Lei J, Stricker BHC, e.a. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001; 57: 970-2.
- 4 Scherzer ND, Reddy AG, Le TV, e.a. Unintended consequences: a review of pharmacologically-induced priapism. *Sex Med Rev* 2019; 7: 283-92.
- 5 Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, e.a. Priapism associated with antipsychotics: Role of $\alpha 1$ adrenoceptor affinity. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 68-71.
- 6 Wang CS, Kao WT, Chen CD, e.a. Priapism associated with typical and atypical antipsychotic medications. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 245-8.
- 7 Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 9-17.
- 8 Baños JE, Bosch F, Farré M. Drug-induced priapism its aetiology, incidence and treatment. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 46-58.
- 9 Doufik J, Otheman Y, Khalili L, e.a. Priapisme sous antipsychotiques et défis de prise en charge: À propos d'un cas. *Encephale* 2014; 40: 518-21.
- 10 Dent LA, Brown WC, Murney JD. Citalopram-induced priapism. *Pharmacother* 2002; 22: 538-41.
- 11 Laan MHCM, Hummelen JW. Priapisme en atypische antipsychotica. *Tijdschr Psychiatr* 2005; 47: 175-9.
- 12 Eiland LS, Bell EA, Erramouspe J. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1350-5.
- 13 Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021.
- 14 Vreugdenhil S, De Jong IJ, Van Driel MF. Priapisme is een spoedgeval. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 162: 1-8.
- 15 Montague DK, Jarow J, Broderick GA, e.a. American urological association guideline on the management of priapism. *J of Urol* 2003; 170: 1318-1324.
- 16 Muneer A, Alnajjar HM, Ralph D. Recent advances in the management of priapism. *F1000Res* 2018; 7: 37.