

# Vaak seksuele functiestoornissen door antipsychotica, vooral bij prolactineverhoging. Resultaten van een aantal vergelijkende onderzoeken

Rikus Knegtering, Stynke Castelein, Richard Bruggeman

Cluster Psychosen, Academisch Ziekenhuis Groningen

---

## Samenvatting

Seksuele functiestoornissen treden frequenter op bij de behandeling met antipsychotica dan tot nog toe werd aangenomen. In dit artikel wordt een aantal studies beschreven waarin het optreden van seksuele functiestoornissen bij de verschillende antipsychotica systematisch werd geëvalueerd. Deze klachten treft men vooral bij antipsychotica die gepaard gaan met een sterke prolactinestijging. Ook bij langdurig gebruik lijken de seksuele functiestoornissen te blijven bestaan. Mannen en vrouwen ervaren seksuele functiestoornissen ongeveer even vaak. Verder wordt ingegaan op de rol van de prolactineverhoging bij tot het optreden van seksuele functiestoornissen bij antipsychotica. Bij klachten kan men kiezen voor een ander antipsychoticum, dat minder prolactineverhoging geeft, zoals clozapine, olanazinen of quetiapine. Men kan ook eerst de dosis verlagen. De plaats van sildenafil hierbij wordt nog geëvalueerd. Tenslotte, klachten over seksuele problemen worden door patiënten, die antipsychotica gebruiken, zelden spontaan gemeld aan hun behandelaar. Artsen dienen gericht en systematisch naar ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, te vragen en hun patiënten hierover te informeren.

---

**M**ensen die lijden aan schizofrenie of een manie hebben doorgemaakt worden vaak behandeld met een antipsychoticum; dikwijls gedurende langere tijd, soms jaren. Vooral bij langdurig gebruik is het van groot belang dat er zo min mogelijk onaangename effecten optreden. Ongewenste effecten van antipsychotica beïnvloeden niet alleen de kwaliteit van leven, maar hebben ook een negatieve invloed op de therapietrouw. Het voortijdig staken van antipsychotica kan weer leiden tot een nieuwe psychose of manie.

In de literatuur over antipsychotica wordt veel aandacht besteed aan bijwerkingen, vooral aan bewegingsstoornissen (parkinsonisme en motorische onrust), toegenomen eetlust en gewichtstoename, sedatie en emotionele vervlakking. Over seksuele functiestoornissen bij antipsychotica is (tot 2000) opvallend weinig geschreven. Toch kunnen seksuele bijwerkingen een belangrijk reden zijn om met medicatie te stoppen.

Sinds enkele jaren wordt er in het Academische Ziekenhuis Groningen onderzoek gedaan naar de vragen hoe vaak en in welke mate seksuele problemen voorkomen bij mensen die behandeld worden met antipsychotica. Daarbij worden ook de verschillende antipsychotica met elkaar vergeleken in de hoop inzicht te krijgen in de oorzaken van deze seksuele functiestoornissen. Uiteindelijk doel is het verbeteren van de begeleiding van mensen met psychosen, ook waar het gaat om seksuele bijwerkingen van antipsychotica.

Inmiddels is op onze afdeling een aantal klinische studies met dit onderwerp afgerond en recent in een proefschrift verschenen. In deze bijdrage worden hieruit de belangrijkste bevindingen beschreven.

## Schizofrenie, seksueel functioneren en behandeling met antipsychotica, een literatuur onderzoek

Aan de hand van bestaande literatuur (Medline, PubMed search en kruisreferenties; tot 2001) kan men proberen de vragen te beantwoorden óf en zo ja, hoe vaak mensen met schizofrenie problemen hebben in het seksueel functioneren. Het blijkt dat seksuele behoeften bij mensen met schizofrenie weinig verschillen van mensen die niet lijden aan schizofrenie (Verhulst & Schneidman, 1981, Fortier, Trudel, Mottard & Piché,

2000, zie voor een overzicht Knegtering, van der Moolen, Castelein, Kluitert & van den Bosch, 2003). Wel hebben mensen met schizofrenie, vooral mannen, minder vaak een partner en is er wat vaker sprake van een verminderde libido. Voor veel mensen met schizofrenie is masturbatie een belangrijke seksuele uitingsvorm (Aizenberg, Zemishlany, Dorfman-Etrog & Weizman, 1995, Fortier e.a., 2000).

Naar seksuele bijwerkingen van antipsychotica is maar weinig onderzoek gedaan. Dit komt onder andere doordat artsen en patiënten – ook in de psychiatrie - weinig over seksuele bijwerkingen spreken (Peuskens, Sienaert & De Hert, 1998). Toch blijkt, in tegenstelling tot wat veel artsen denken, dat mensen het optreden van seksuele bijwerkingen een groot probleem vinden, soms zelfs even hinderlijk als hun psychotische symptomen zelf (Finn, Baily, Schultz & Faber, 1990).

Een groot methodologisch probleem is dat er steeds verschillende vragenlijsten worden gebruikt, die niet zijn onderzocht op betrouwbaarheid en validiteit. Dit bemoeilijkt het beoordelen en onderling vergelijken van de onderzoeken. De beschikbare onderzoeken tonen wel, dat klassieke antipsychotica vaak (in 30-60% van de gevallen) seksuele functiestoornissen veroorzaken (voor een overzicht zie Windgassen, Wesselmann & Schulze Monking, 1996, Peuskens e.a., 1998, Knegtering e.a., 2003c). Het gaat hierbij om libidovermindering, problemen met het krijgen of houden van een erectie, orgasmestoornissen (kwalitatief en kwantitatief) en in een aantal gevallen een vermindering van de hoeveelheid ejaculaat.

Uit de literatuur van vóór 2001 wordt niet duidelijk of mannen en vrouwen even vaak seksuele functiestoornissen ervaren. Evenmin is bekend of antipsychotica bij vrouwen ook specifieke klachten, zoals bijvoorbeeld minder vochtafscheiding tijdens seksuele activiteit, veroorzaken.

Alle onderzoeken tot 2001 zijn open, niet-vergelijkende studies, voornamelijk verricht bij mannen die zogenaamde “klassieke” antipsychotica gebruikten. In deze literatuur wordt regelmatig gesuggereerd dat bij sommige van deze klassieke antipsychotica (ook wel neuroleptica genoemd) zoals thioridazine mogelijk wat vaker seksuele functiestoornissen voorkomen dan bij andere neuroleptica en ook wat vaker dan bij het atypische antipsychoticum clozapine. Onder klassieke antipsychotica verstaat men die antipsychotica, die vooral getypeerd worden door hun motorische Parkinsonachtige bijwerkingen. Haloperidol is hiervan het bekendste voorbeeld. Clozapine en een aantal nieuwere middelen (risperidon, olanzapine en quetiapine) hebben deze typerende bijwerkingen (nagenoeg) niet en worden daarom wel atypische (atypical) antipsychotica genoemd. Of bij clozapine gebruik meer seksuele functiestoornissen op zouden treden dan bij klassieke antipsychotica is al enige tijd onderwerp van controverse (Hummer, Kemmler, Kurz, Kurzhaler, Oberbauer & Fleischhacker, 1999).

Ook over de wijze waarop antipsychotica seksuele functiestoornissen zouden veroorzaken is nog veel onduidelijk. Vooral op grond van dierexperimenteel onderzoek, worden verschillende eigenschappen van antipsychotica genoemd als redenen voor het optre-

Tabel 1. Demografische en diagnostische gegevens per behandelgroep en geslacht

	Alle antipsychotica		Clozapine		Olanzapine		Quetiapine		Risperidone		Klassiek	
	vrouw	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw	man
Aantal patiënten	88	186	6	13	14	35	12	22	39	75	15	30
Mediane leeftijd (±SD)	28±8	26±6	28±11	23±4	29±10	26±5	24±5	27±5	29±9	25±6	29±8	28±8
Diagnose n (%)												
Kortdurende psychoses	7 (8)	12 (6)			2 (14)	4 (11)	2 (16)	3 (14)	2 (5)	3 (4)	1 (7)	2 (7)
Schizofreniforme stoornissen	9 (10)	24 (13)			1 (7)	4 (11)	2 (9)		6 (15)	12 (16)	2 (13)	6 (20)
Schizofrenie	46 (52)	126 (68)	5 (83)	12 (92)	7 (50)	22 (63)	8 (66)	15 (68)	16 (41)	49 (65)	8 (53)	16 (53)
Schizoaffectieve stoornis	5 (6)	3 (2)	1 (8)		1 (3)		1 (8)	1 (5)	4 (10)		1 (3)	
Waanstoornis	2 (1)						1 (5)		1 (1)			
Andere psychose	21 (24)	19 (10)	1 (17)		4 (28)	4 (11)	1 (8)		11 (30)	10 (13)	4 (26)	5 (17)

Tabel 2. Aantal behandelde patiënten, mediane dosis en standaarddeviatie van de gebruikte antipsychotica

Antipsychotica	Aantal patiënten	Dosis (mg/dag) mediaan	(SD)
<i>Klassieke antipsychotica</i>			
Broomperidol	1	9.0	( - )
Haloperidol	5	4.0	(2.55)
Perphenazine	3	11.7	(2.89)
Penfluridol	1	4.3	( - )
Pimozide	19	7.1	(5.23)
Sulpiride	3	300	(50)
Zuclopentixol	13	55.1	(89.7)
<i>Atypische antipsychotica</i>			
Clozapine	19	351.3	(112.6)
Olanzapine	49	10.7	( 4.05)
Quetiapine	34	558.8	(207.6)
Risperidone	114	3.8	( 1.8 )
Sertindole	3	17.3	( 2.3 )

den van bepaalde seksuele functiestoornissen. Voorbeelden hiervan zijn: dopamine (D2) blokkade, serotonine (5HT) blokkade, noradrenerge ( $\alpha 1$ ) blokkade, cholinerge blokkade en hormonale veranderingen zoals de verhoogde afgifte van prolactine of de verlaging van bijvoorbeeld testosteron en andere hormonen (Giuliano & Allard, 2001, Meston & Frohlich, 2002, Dickson & Glazer, 1999).

### Antipsychotica en hormonale veranderingen, bevindingen uit recent onderzoek

In samenwerking met andere instellingen, zoals het Psychosencluster in Assen, Parnassia in Den Haag en Adhesie in Deventer, zijn wij begonnen met open naturalistisch onderzoek. Vervolgens zijn ook twee open, maar wel gerandomiseerde studies (olanzapine versus risperidone en quetiapine versus risperidone) uitgevoerd.

In al deze onderzoeken werd zes weken na het begin van een antipsychoticum een semi-gestructureerd

interview, de Antipsychotic Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ) afgenomen. (voor details: zie Knegtering & Castelein, 2001; Knegtering, Castelein, Teske, Bous, Kluiters & van den Bosch, 2003). Met dit instrument wordt gekeken naar de aard en de frequentie van door patiënten gemelde veranderingen in het seksueel functioneren.

Aangezien de populatie karakteristieken uit de verschillende onderzoeken sterk met elkaar overeen komen, ontstaat de mogelijkheid de invloed op seksueel functioneren onderling te vergelijken van zowel klassieke antipsychotica, als ook clozapine, risperidone, olanzapine en quetiapine.

In deze bijdrage richten we ons vooral op de analyse van deze gecombineerde gegevens uit de diverse studies (Zie verder Knegtering, Castelein, van der Linde & Bous, 2002; Knegtering e.a., 2003b, 2003c; Knegtering, Castelein, Bous, van der Linde, Brugeman, Kluiters & van den Bosch, 2004).

Tabel 1 laat de demografische kenmerken van de verschillende groepen zien. In tabel 2 staat het medicatiegebruik nader uitgewerkt. Van belang is dat er bij aanvang van de studies geen statistisch significante verschillen waren tussen de behandelgroepen.

### Seksuele functiestoornissen

Uit deze gegevens komt naar voren dat mensen die risperidone gebruikten het meest frequent seksuele functiestoornissen melden (libido 50%; orgasme 46%), gevolgd door mensen die klassieke antipsychotica gebruiken (libido 36%, orgasme 16%). Bij gebruik van clozapine, olanzapine en quetiapine vermeldde minder dan 17% libidovermindering en minder dan 8% orgasmestoorissen (zie tabel 3). Wat betreft libidoverlies en orgasmeverlies waren er geen significante frequentieverschillen tussen mannen en vrouwen.

### Prolactinespiegels

Prolactinespiegels (bepaald in de ochtend) waren het hoogst bij mensen (mannen en vrouwen) behandeld

Tabel 3. Aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen meldt na behandeling met antipsychotica gedurende 6 weken

	Mannen en vrouwen				Mannen			
	Libido n/n totaal	%	Orgasme n/n totaal	%	Erectie n/n totaal	%	Ejaculatie n/n totaal	%
Risperidone	52/105	49.5	41/ 89	46.1	28/78	39.4	27/67	40.3
Classical	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	8.3	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, gerelateerd aan antipsychotica gebruik (n) versus het aantal patiënten dat in staat was de vraag te beantwoorden (n totaal), en het corresponderende percentage (%)

-N.B.: patiënten rapporteren bij risperidonegebruik significant vaker libido en orgasmestoorissen dan bij andere antipsychotica.

Tabel 4. Mediane serumprolactinespiegels bij mannen en vrouwen na 6 weken behandeling met antipsychotica

	Mediane serum prolactin spiegels (mE/L* $\pm$ SD)
Risperidon	1101 ( $\pm$ 770)
Klassieke Antipsychotica	738 ( $\pm$ 703)
Clozapine	223 ( $\pm$ 127)
Olanzapine	401 ( $\pm$ 368)
Quetiapine	236 ( $\pm$ 231)

\*Sommige laboratoria gebruiken ng/ml om de hoogte van prolactinespiegel aan te duiden; dit is als volgt om te rekenen 1 ng/ml » 20mE/L

-NB 1: Om didactische redenen zijn mannen en vrouwen in deze tabel samen genomen, echter vrouwen hebben onder fysiologische omstandigheden een bijna twee keer zo hoge prolactine spiegel als mannen. De invloed van prolactine verhogende geneesmiddelen is ook sterker bij vrouwen. Bij uitsplitsing van bovenstaande gegevens naar sexe blijven de conclusies echter gelijk.

-NB 2: Bij paarsgewijze vergelijking van (ln-getransformeerde) prolactinespiegels (t-test) blijkt dat risperidon prolactine significant meer verhoogt in vergelijking met alle andere gemeten groepen.

met risperidon, gevolgd door de groep behandeld met klassieke antipsychotica. Olanzapinegebruikers toonden een geringe prolactineverhoging, bij clozapine en quetiapine bleven prolactinewaarden binnen de norm (tabel 4). De rol van dosering, hoeveelheid medicijn in het bloed en prolactine werd geanalyseerd met verschillende statistische methoden (verschillende groepen vergeleken met ordinale regressie). De hoeveelheid prolactine in het bloed leek de belangrijkste factor te zijn bij veranderingen in libido, orgasme en zaadlozing (8-24% van de verklaarde variantie; zie Knegtering e.a., 2003b).

Andere factoren die mede een rol spelen bij het rapporteren van de seksuele functiestoornissen zijn waarschijnlijk o.a. de ziekte schizofrenie zelf, de nauwkeurigheid waarmee patiënten in staat zijn vragen over seksualiteit te beantwoorden, leeftijd en dosering van het voorgeschreven medicijn.

### Duur van de behandeling

Vaak wordt gedacht dat bijwerkingen na enige tijd verdwijnen (ontwikkeling van tolerantie). Kennis hierover is van belang om patiënten adequaat te informeren. Om een indruk te krijgen in hoeverre voor seksuele functiestoornissen tolerantieontwikkeling optreedt werden gegevens uit bovenstaande korte termijn (6 weken) onderzoeken vergeleken met een groep clozapinegebruikers en (depot) antipsychoticagebruikers die gedurende meer dan 6 maanden (gemiddeld vele jaren) antipsychotica gebruikten. Uiteraard is met deze methode slechts een globale indicatie te geven, immers de populatie kortdurende klassieke antipsychotica gebruikers en clozapine gebruikers is wat betreft o.a. ernst, ziekte duur en leeftijd significant verschillend van de groepen langdurig behandelenden. Toch bleken mensen die 6 weken of vele jaren antipsychotica gebruikten nauwelijks te verschillen in met de ASFQ gemeten seksuele functiestoornissen (tabel 5). Dit lijkt overeen te komen met bevindingen van Lingjaerde en collega's die bij de meeste, ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, evenmin tolerantieontwikkeling zagen optreden (Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker, & Elgen, 1987).

Twee bevindingen uit alle bovengenoemde (deel) onderzoeken zijn wellicht nog apart het vermelden waard.

Op de vraag of mensen ongewenste effecten (of bijwerkingen) ervaren bij antipsychotica gebruik meldt minder dan 10 % seksuele functiestoornissen. Echter, bij gericht vragen (in ons geval met de ASFQ) meldt afhankelijk van het gekozen antipsychoticum - ongeveer 20 tot 60 % seksuele functiestoornissen. Bij navraag bleek verder dat geen van de ondervraagden deelname aan het onderzoek rond deze seksuele bijwerkingen onprettig te hebben gevonden. De meerderheid van de patiënten gaf in het nagesprek aan het toe te juichen dat er meer onderzoek naar bijwerkingen wordt gedaan, zoals hier de seksuele bijwerkingen.

Tabel 5. Aantal patiënten dat seksuele functiestoornissen rapporteert na zes weken antipsychotica gebruik versus jaren antipsychoticagebruik uitgesplitst naar klassieke (evt. 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 Antips.	36%	34%	16%	28%	28%	25%	20%	25%
Clozapine	16%	34%	7%	4%	8%	0%	18%	15%

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

### **Is er een verband tussen de seksuele functiestoornissen bij antipsychoticagebruik en de verhoging van de prolactine afgifte?**

Een intrigerende vraag is waarom juist bij prolactineverhogende antipsychotica de meeste seksuele functiestoornissen worden gevonden. Een aantal verklaringen is denkbaar. Allereerst blokkeren alle antipsychotica in meer of mindere mate de werking van dopamine, een belangrijke neurotransmitter. Dopamine remt vanuit de hypothalamus de prolactineafgifte in de hypofyse. Remming van dopamine, door antipsychotica, geeft daardoor 'ontremming' van prolactine: hoe sterker de dopamineblokkade, hoe hoger ook de prolactinestijging.

Dat prolactinestijging ook gepaard zou gaan met seksuele functiestoornissen wordt ondersteund door de volgende klinische gegevens. Patiënten met een prolactinoom, (een hypofysetumor waarbij een sterke prolactineverhoging in het bloed optreedt zonder verstoring van de dopaminehuishouding) hebben ook vaak seksuele functiestoornissen. De seksuele klachten bij deze patiënten reageren bovendien goed op prolactineverlagende middelen.

Prolactineverhoging speelt een belangrijke rol bij het ervaren van seksuele verzaaging en het - mogelijk hiermee samenhangend - minder goed kunnen fantaseren over seks (Haake, Exton, Haverkamp, e.a., 2002). Prolactine lijkt daarnaast ook een belangrijke factor in het bevorderen van zorggedrag (Ziegler, 2000). Men zou kunnen stellen dat een sterke prolactineafgifte als het ware een gedragsverandering bewerkstelligt: van seksueel gedrag naar zorggedrag (zie Knegtering, e.a., 2003b). In deze theorie zouden antipsychotica door hun prolactineverhogend effect ongewild een gedragsverandering bewerkstelligen, zich uitend in seksuele functiestoornissen.

Dopamine zelf speelt in de hersenen een centrale rol bij processen als beloning, genotsbeleving en motivatie; en daarmee ook bij seksuele beleving en orgasme (Pfaus & Phillips, 1989; Pfaus, Damsma, Nomikos, e.a., 1990, Guiliano & Allard, 2001). Antipsychotica die de werking van dopamine sterk blokkeren, kunnen op die manier dan ook leiden tot verminderde seksuele belevingen. In deze visie hoeft de prolactineverhoging geen causale rol te spelen in het optreden van seksuele functiestoornissen, maar kan dit worden beschouwd als een epifenomeen.

Eén antipsychoticum, risperidon, bleek de prolactine uitzonderlijk sterk te verhogen zonder dat dit samenhang met effecten die wezen op een abnormaal sterke dopamineblokkade. Nader onderzoek leerde dat de prolactineverhoging niet zozeer samenhang met de hoeveelheid risperidon in het bloed maar wel met een actieve metaboliet (afbraakproduct) van risperidon: 9-

OH-risperidon. Dit afbraakproduct heeft hogere bloedspiegels dan de moederstof. De metaboliet 9-OH-risperidon is zelf ook actief als dopamineblokker, maar de stof komt waarschijnlijk slecht door de bloed-hersen-barrière heen. Anatomisch gezien ligt de hypofyse ook buiten de bloed-hersen-barrière. De sterke prolactineverhoging bij risperidongebruik kan dan ook voor een groot deel worden toegeschreven aan de hoge 9-OH-risperidon concentraties in het bloed.

Een belangrijk punt tenslotte is de vraag in hoeverre er blijvende veranderingen zouden kunnen ontstaan door langdurige en/of sterke prolactineverhogingen. Met name als mensen al vóór of in de puberteit langdurig sterk prolactineverhogende (en mogelijk secundair testosteron- en oestrogeenverlagende) geneesmiddelen gebruiken is een invloed op de seksuele ontwikkeling denkbaar (Pfaff, 1999). Zo blijkt uit één onderzoek dat kinderen, behandeld met prolactineverhogende cytostatica, na de puberteit veel minder afspraakjes maken met mensen van de andere sekse dan kinderen die met niet-prolactineverhogende cytostatica waren behandeld (Siimes, Ropponen, Aalberg, Komulainen & Rautonen, 1993). Deze bevinding lijkt in ieder geval nader onderzoek te rechtvaardigen.

### **Wat betekent dit onderzoek voor de klinische praktijk?**

Seksuele functiestoornissen treden frequent op bij de behandeling met antipsychotica. Deze klachten treft men vooral bij prolactineverhogende antipsychotica. Ook bij langdurig gebruik lijken de seksuele functiestoornissen te blijven bestaan. Mannen en vrouwen ervaren seksuele functiestoornissen ongeveer even vaak.

Serum-prolactineverhoging draagt waarschijnlijk bij tot het optreden van seksuele functiestoornissen.

Indien patiënten seksuele functiestoornissen melden en willen dat hier iets aan gedaan wordt, kan men kiezen voor een antipsychoticum, dat minder prolactineverhoging geeft. Als alternatief kan men ook dosisverlaging overwegen. Indien een prolactineverhogend antipsychoticum om klinische redenen niet kan worden vervangen en indien dosisverlaging niet verantwoord is, kan toevoegen van een dopamine agonist als bromocriptine een optie zijn (Matsuoka, Nakai, Miyake, Hirai & Ikawa, 1986).

Er zijn casuïstische mededelingen dat erectiestoornissen bij antipsychoticumgebruik zouden reageren op behandeling met sildenafil. Dit is bevestigd in een open onderzoek met 10 patiënten met aan olanzapine-gereleerde erectiestoornissen (Atmaca, Kuloglu & Tezcan, 2002). Deze strategie wordt op dit moment in dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek verder geëvalueerd.

Tenslotte, klachten over seksuele problemen worden door patiënten zelden spontaan gemeld aan hun behandelaar. Artsen dienen gericht en systematisch te vragen naar ongewenste effecten van antipsychotica, inclusief seksuele functiestoornissen, en hun patiënten hierover te informeren.

## Literatuur

- Aizenberg, D., Zemishlany, Z., Dorfman-Etrog, P., & Weizman, A. (1995). Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, *56*, 137-141.
- Atmaca, M., Kuloglu, M., & Tezcan, E. (2002). Sildenafil use in patients with olanzapine induced erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, *14*, 547-549.
- Dickson, R.A., & Glazer, W.M. (1999). Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophrenia Research*, *35*, Suppl, S75-S86.
- Finn, S.E., Baily, J.M., Schultz, R.T., & Faber, R. (1990). Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychiatric Medicine*, *35*, 843-848.
- Fortier, P., Trudel, G., Mottard J.P., & Piché, L. (2000). The influence of schizophrenia and standard or atypical neuroleptics on sexual and sociosexual functioning: a review. *Sexuality and Disability*, *18*, 85-104.
- Ghadirian, A.M., Chouinard, G., & Annable, L. (1982). Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *170*, 463-467.
- Giuliano, F., & Allard, J. (2001). Dopamine and sexual function. *International Journal of Impotence Research*, *13*, S18-S28.
- Haake, P., Exton, M.S., Haverkamp, J., Kramer, M., Leygraf, N., Hartmann, U., Schedlowski, M., & Krueger, T.H. (2002). Absence of orgasm-induced prolactin secretion in a healthy multi-orgasmic male subject. *International Journal of Impotence Research*, *14*, 133-135.
- Hummer, M., Kemmler, G., Kurz, M., Kurzhailer, I., Oberbauer, H., & Fleischhacker, W.W. (1999). Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *4*, 631-633.
- Jacobs, P., & Bobek, S.C. (1991). Sexual needs of the schizophrenic client. *Perspectives in Psychiatric Care*, *27*, 15-20.
- Knegtering, H., & Castelein, S. (2001). *Antipsychotics and sexual functioning questionnaire (ASFQ)*. University Hospital Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry.
- Knegtering, H., Castelein, S., van der Linde, J., & Bous, J. (2002). Sexual dysfunctions and antipsychotics. *Schizophrenia Research*, *53*, No3, 167.
- Knegtering, H., Castelein, S., Teske, A. Bous, H. Kluiters, H. & van den Bosch, R. (2003a). 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.
- www.ub.rug.nl/eldoc/dis/medicine/h.knegtering/
- Knegtering, H., Castelein, S., Lok, W., Kluiters, H., Bruggeman, R., & van den Bosch, R.J. (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. www.ub.rug.nl/eldoc/dis/medicine/h.knegtering/
- Knegtering, H., van der Moolen, A.E.G.M., Castelein, S., Kluiters, H., & van den Bosch, R.J. (2003c). What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, *28*(S2), 109-123.
- Knegtering, H. (2003d). 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. www.ub.rug.nl/eldoc/dis/medicine/h.knegtering/
- Knegtering, H., Castelein, S., Bous, H., van der Linde, J., Bruggeman, R., Kluiters, H., & van den Bosch, R.J. (2004). A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*, 56-61.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *334*(Suppl), 1s-100s.
- Matsuoka, I., Nakai, T., Miyake, M., Hirai, M., & Ikawa, G. (1986). Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhoea and impotence. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, *40*, 639-646.
- Meston, C.M., & Frohlich, P.F. (2000). The neurobiology of sexual functioning. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 1012-1030.
- Peuskens, J., Sienaert, P., & De Hert, M. (1998). Sexual dysfunction and antipsychotics. *European Psychiatry*, *13* (suppl), 23s-30s.
- Pfaff, D.W. (1999). *Hormone-controlled drives in drive*. Cambridge, Massachusetts, London, Massachusetts Institute of Technology.
- Pfaus, J.G., Damsma, G., Nomikos, G.G., Wenkstern, D.G., Blaha, D.C., Phillips, A.G., & Fibiger, H.C. (1990). Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research*, *530*, 345-348.
- Pfaus, J.G., & Phillips, A.G. (1989). Differential effects of dopamine receptor antagonists on sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology*, *98*, 363-368.
- Siimes, M.A., Ropponen, P., Aalberg, V., Komulainen, J., & Rautonen, J. (1993). Prolactinemia in adolescent males surviving malignancies in childhood: impaired dating activity. *Journal of Adolescent Health*, *14*, 543-547.
- Verhulst, J., & Schneidman, B. (1981). Schizophrenia and sexual functioning. *Hospital Community Psychiatry*, *32*, 259-262.

Windgassen, K., Wesselmann, U., & Schulze Monking H. (1996). Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: Frequency and etiology. *Neuropsychobiology*, 33, 142-146.

Ziegler, T.E. (2000). Hormones associated with non-maternal infant care: a review of mammalian and avian studies. *Folia Primatologica (Basel)*, 71(1-2), 6-21.

#### Abstract

**Frequent sexual dysfunctions as side-effects of antipsychotic medication, especially those associated with increased prolactin levels: The results of several comparative studies**

Although patients rarely spontaneously report treatment-related sexual adverse events, structured questionnaires

indicate that 20% to 60% of patients receiving antipsychotic agents experience these problems. Certain antipsychotics increase the risk of sexual adverse events and hyperprolactinaemia. The mechanisms by which antipsychotics may affect sexual function are discussed, including the role of prolactin elevation. Results from recently completed randomized trials and cross-sectional studies in patients treated with antipsychotics indicate that sexual adverse events are reported by 20 – 60% of the patients and probably do not subside during prolonged treatment. Antipsychotics that produce the greatest increases in prolactin levels appear to induce the highest incidence of sexual side effects. Sexual dysfunction and hyperprolactinaemia are less likely in patients treated with clozapine, olanzapine and quetiapine. When prescribing antipsychotics, doctors should evaluate adverse events, including sexual side effects, on a regular basis and inform their patients on these matters.

---