

- <sup>7</sup> Gershony G, Basta L, Hagan AD. Correction of subclavian artery stenosis by percutaneous angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;21:165-9.
- <sup>8</sup> Mathias KD, Luth I, Haarmann P. Percutaneous transluminal angioplasty of proximal subclavian artery occlusions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16:214-8.

- <sup>9</sup> Marques KMJ, Ernst SMPG, Mast EG, Bal ET, Suttorp MJ, Plokker HWM. Percutaneous transluminal angioplasty of the left subclavian artery to prevent or treat the coronary-subclavian steal syndrome. *Am J Cardiol* 1996;78:687-90.

Aanvaard op 2 juli 1999

---

## Capita selecta

# Seksuele bijwerkingen van antidepressiva

M.D. WALDINGER

Een depressie gaat vaak gepaard met seksuele stoornissen, in het bijzonder een verminderde libido en erectiestoornissen.<sup>1 2</sup> Ongeveer eenderde van niet met antidepressiva behandelde patiënten met een depressie ervaart seksuele problemen.<sup>3</sup> Deze door een depressie veroorzaakte seksuele disfuncties kunnen een gevolg zijn van een bij een depressie behorende gestoorde seksuele neurofysiologie of van secundaire, niet-seksuele factoren, zoals een verminderde belangstelling of geringe zelfwaardering.

Aangezien seksuele stoornissen ook vóórkomen bij niet-depressieve mannen en vrouwen in de algemene bevolking is het van belang te weten of de seksuele stoornissen bij een depressie aanwezig waren vóór het manifest worden van de depressie, het gevolg zijn van de depressie, of een bijwerking zijn van antidepressiva of van andere medicatie.

Een probleem bij de medicamenteuze behandeling van een depressie is dat de meeste antidepressiva seksuele stoornissen als bijwerking kunnen hebben. Een vertraagde, retrograde of pijnlijke zaadlozing, anorgasmie, een verminderde libido, erectiestoornissen, priapisme, een verminderde lubricatie, en vaginale of peniele gevoelloosheid kunnen door antidepressiva veroorzaakt worden.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen tasten de kwaliteit van leven aan en kunnen leiden tot een vaak niet-herkenbare verminderde therapietrouw, hetgeen een risico vormt voor een recidief van de te behandelen stoornis, zoals een depressie, angststoornis of obsessief-compulsieve stoornis.

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven over seksuele bijwerkingen zoals die bij verschillende groepen antidepressiva gerapporteerd zijn en de mogelijkheden tot behandeling. Aangezien zich verscheidene problemen voordoen bij de interpretatie van de resultaten, zal ik hier eerst op ingaan.

### FREQUENTIE

Over de frequentie van door antidepressiva veroorzaakte seksuele stoornissen bestaat onduidelijkheid, ener-

---

### SAMENVATTING

– De meeste antidepressiva geven in meer of mindere mate seksuele bijwerkingen. Deze zijn een gevolg van een verhoogde serotonine neurotransmissie in het centrale zenuwstelsel, een stimulerend effect op postsynaptische serotoninereceptoren en effecten op het perifere zenuwstelsel.

– De door antidepressiva veroorzaakte seksuele stoornissen kunnen leiden tot verminderde therapietrouw.

– Van seksuele bijwerkingen zijn tot nog toe vooral casuïstische beschrijvingen gepubliceerd en maar weinig dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Hierdoor wordt generalisatie van bevindingen bemoeilijkt.

– De beste behandeling is het geven van een ander antidepressivum dat vermoedelijk geen of nauwelijks seksuele bijwerkingen geeft. Er bestaat dan wel de kans op verminderde antidepressieve werking en op niet-seksuele bijwerkingen.

– De ernst van seksuele bijwerkingen van de verschillende serotonineheropnameremmers lijkt onderling te verschillen.

– Weinig tot geen seksuele bijwerkingen geven de meer noradrenerg en dopaminerg werkende antidepressiva (sommige tricyclische antidepressiva, bupropion), evenals antidepressiva met een postsynaptische receptorblokkerende werking (nefazodon en mirtazapine).

---

zijds omdat patiënten meestal niet geneigd zijn hierover te praten en anderzijds omdat relatief weinig methodologisch goed opgezette dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken hiernaar zijn verricht. De aandacht voor seksuele bijwerkingen is van recente datum. In de jaren tachtig werden bij farmacologische interventiestudies seksuele bijwerkingen alleen bij spontane melding van een patiënt genoteerd. De methode van spontane melding leidt echter tot een onderrapportage van deze bijwerkingen. Bij het gebruik van specifieke vragenlijsten en actief vragen van de onderzoeker worden meer seksuele bijwerkingen gerapporteerd. Van 344 met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) behandelde patiënten, bleek 58% (200 van de 344) bij gebruik van een vragenlijst seksuele stoornissen te hebben, terwijl bij die groep aanvankelijk slechts 14% (28 van de 200) dit spontaan had gemeld.<sup>5</sup> Niet alleen patiënten zijn terughoudend in het praten over seksualiteit, ook veel artsen zijn weinig geneigd om naar seksuele bijwerkingen te informeren.

---

Ziekenhuis Leyenburg, afd. Psychiatrie en Polikliniek Neuroseksuologie, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag.  
Dr.M.D.Waldinger, neuropsychiater.

#### BEPERKINGEN IN ONDERZOEKSMETHODEN

Seksueel farmacologisch onderzoek bij de mens heeft een aantal beperkingen. Een onderzoeker is volledig afhankelijk van wat de patiënt over seksualiteit, waaronder de coïtus, meedeelt. Het gaat meestal om subjectieve belevingen. Bij onderzoeken ontbreken vaak uitgangsmetingen van de seksuele functies, zowel voor het ontstaan van de depressie als tijdens de depressie, is de rol van de partner niet onderzocht, en worden patiënten geïnccludeerd die al seksuele stoornissen hebben, bijvoorbeeld ten gevolge van een depressie of andere medicatie. Bij onderzoeken naar seksuele bijwerkingen moet derhalve met een aantal methodologische overwegingen rekening worden gehouden.

Het is van belang dat van de verschillende seksuele functies goede operationele definities bestaan, er objectieve maten worden gehanteerd en objectieve meetinstrumenten worden gebruikt.<sup>6</sup> Bovendien moeten, aangezien seksuele bijwerkingen dosisafhankelijk zijn,<sup>7</sup> bij vergelijkende farmacologische onderzoeken equivalente doseringen van de antidepressiva met elkaar worden vergeleken.

Vanwege de beperkingen van de tot nog toe toegepaste onderzoeksmethoden is het op dit moment moeilijk om de verschillende antidepressiva van elkaar te differentiëren ten aanzien van hun profiel van seksuele bijwerkingen.

#### DE ANTIDEPRESSIVA

Antidepressiva kunnen op basis van hun farmacologische werking onderverdeeld worden in tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), SSRI's en een groep overige moderne antidepressiva met verschillende werkingsmechanismen. Daarnaast worden lithiumzouten als antidepressivum gebruikt.

*Tricyclische antidepressiva.* De seksuele bijwerkingen van TCA's zijn nooit goed onderzocht. Gegevens over seksuele bijwerkingen bij vergelijkende onderzoeken tussen de TCA's ontbreken, omdat er vaak niet naar werd gevraagd. De meeste gegevens hierover komen van gevalbeschrijvingen. Vrijwel alle seksuele stoornissen, zoals een vertraagd optredend orgasme, een verminderde libido en erectiestoornissen, zijn bij de verschillende TCA's beschreven.<sup>4</sup> Vooral van clomipramine zijn seksuele bijwerkingen beschreven.<sup>8</sup> Klinische onderzoeken waarbij clomipramine werd vergeleken met SSRI's tonen een lagere frequentie van seksuele stoornissen met fluoxetine en fluvoxamine, een vergelijkbare frequentie met citalopram en een hoger percentage met paroxetine.<sup>9-12</sup> Deze onderzoeken waren niet placebogecontroleerd. Bovendien waren de gevonden verschillen niet statistisch significant.

*MAO-remmers.* De meeste meldingen van seksuele bijwerkingen van MAO-remmers zijn beperkt tot casusbeschrijvingen. Uiteenlopende seksuele functiestoornissen zijn hierbij beschreven. Zo kan de klassieke MAO-remmer fenelzine een vertraagde ejaculatie, anorgasmie, erectiestoornissen en een verminderde libido veroorzaken. Hoewel goed wetenschappelijk onderzoek

hierover ontbreekt, zijn er aanwijzingen dat de MAO-A-remmer moclobemide waarschijnlijk weinig seksuele bijwerkingen geeft.<sup>13</sup>

*SSRI's.* De SSRI's kunnen erectie- en libidostoornissen veroorzaken, maar geven vooral een vertraging van de zaadlozing bij de man en anorgasmie bij de vrouw. De seksuele bijwerkingen van SSRI's zijn dosisafhankelijk en lijken onderling wat betreft frequentie en ernst te verschillen. In een vergelijkend prospectief onderzoek met de SSRI's fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine en sertraline varieerde de prevalentie van erectiestoornissen van 9,5% (fluvoxamine) tot 34,1% (paroxetine), van libidostoornissen van 40,5% (fluvoxamine) tot 57,6% (paroxetine) en van anorgasmie van 30,9% (fluvoxamine) tot 48,2% (paroxetine).<sup>5</sup> De frequenties van anorgasmie en erectiestoornissen waren statistisch significant verhoogd ten opzichte van de andere SSRI's bij de gebruikers van paroxetine; dat is de enige SSRI die anticholinerge eigenschappen bezit. De resultaten in dit onderzoek waren echter niet met die bij een placebogroep vergeleken. Een ander prospectief onderzoek toonde bij 25 chronisch depressieve patiënten aan dat SSRI's vooral een vertraging van de zaadlozing of het orgasme veroorzaken.<sup>14</sup> Vergelijkende placebogecontroleerde onderzoeken met de primaire vraagstelling naar seksuele bijwerkingen waarbij equivalente doseringen zijn gebruikt, zijn vooralsnog niet voorhanden. Een placebogecontroleerd onderzoek is wel uitgevoerd bij niet-depressieve mannen met ejaculatio praecox. Hierbij bleek dat paroxetine en fluoxetine de sterkste, sertraline een middelmatige, en fluvoxamine een minimale vertraging van de zaadlozing geven.<sup>15</sup> Het vertragende effect van placebo op de zaadlozing was vrijwel nihil. Recentelijk is het geringe effect van fluvoxamine wat betreft uitstel van de zaadlozing ook aangetoond in een placebogecontroleerd dierexperimenteel vergelijkend onderzoek met paroxetine.<sup>16</sup> Tot nog toe bestaan geen vergelijkende onderzoeken met SSRI's ten aanzien van de seksuele bijwerkingen van citalopram en het in lage dosering serotonerg werkende venlafaxine. Het is echter bekend dat zowel citalopram als venlafaxine een vertraging van de zaadlozing en het orgasme kan geven.<sup>17</sup>

Hoewel priapisme een zeldzame bijwerking van SSRI's is, is het beschreven bij gebruik van fluoxetine, paroxetine en sertraline.<sup>18-20</sup> Goede voorlichting hierover aan een patiënt is van belang vanwege het risico van een irreversibele erectiestoornis indien een man door onwetendheid te laat aan zijn priapisme wordt geholpen.

*Overige moderne antidepressiva.* Trazodon is het antidepressivum dat het beruchtst is om het optreden van priapisme.<sup>21</sup> Van nefazodon en mirtazapine zijn tot nog toe geen bijzondere seksuele bijwerkingen beschreven. In een dubbelblind onderzoek bij 160 depressieve patiënten bleek dat nefazodon (100-600 mg/dag) bij slechts 7% een vertraging van het orgasme gaf en de SSRI sertraline (50-200 mg/dag) bij 37%.<sup>22</sup> In beide groepen werd overigens geen statistisch significante afname van de erectiele functie gerapporteerd. Er bestaan nog geen andere vergelijkende onderzoeken naar de seksuele bijwerkingen van mirtazapine, TCA's en SSRI's.

*Lithiumzouten.* Hoewel hiernaar vrijwel geen systematisch onderzoek is verricht, kan gesteld worden dat lithiumzouten libido- en erectiestoornissen kunnen veroorzaken. Vergelijkende onderzoeken met een lithiumzout, TCA's en SSRI's naar de frequentie en de ernst van deze stoornissen zijn tot nog toe niet uitgevoerd.

#### PATHOFYSIOLOGIE

De werking van antidepressiva op het perifere zenuwstelsel kan seksuele stoornissen tot gevolg hebben. Parasympatholytische (anticholinerge) en sympatholytische effecten van vooral de TCA's zijn respectievelijk erectiestoornissen en een vertraagde zaadlozing.

De SSRI's daarentegen die, behoudens paroxetine, vrijwel geen effect hebben op het perifere zenuwstelsel, veroorzaken seksuele stoornissen door een verstoring van het serotoninemetabolisme in het centrale zenuwstelsel. In onderzoeken bij de mannelijke rat blijkt dat een verhoogde neurotransmissie van serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) in de synaps van neuronen in het centrale zenuwstelsel (in de hersenen, de hersenstam en het ruggenmerg) het copulatiegedrag van de rat vertraagt. Verder spelen verschillende postsynaptische 5-HT-receptoren een specifieke rol bij de seksualiteit.<sup>23-24</sup> Stimulatie van 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren geeft een vroegere zaadlozing terwijl stimulatie van 5-HT<sub>1B</sub>- en 5-HT<sub>2C</sub>-receptoren een vertraging ervan veroorzaakt. Het is echter nog niet eenduidig aangetoond dat deze receptoren dezelfde functie vervullen bij de humane zaadlozing. Uit het vrijwel ontbreken van een vertragend effect op de ejaculatie bij patiënten die mirtazapine of nefazodon gebruiken, zou men indirect kunnen afleiden dat blokkade van 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- of 5-HT<sub>3</sub>-receptoren bij de humane zaadlozing een rol speelt. In dierexperimenteel onderzoek is het effect van de 5-HT<sub>2A</sub>-receptor op de seksualiteit echter nog niet aangetoond. De mediale preoptische kern in de hypothalamus en de nucleus paragigantocellularis in de hersenstam zijn nauw betrokken bij de zaadlozing.<sup>25</sup> Aangezien de laatstgenoemde kern serotoninereceptoren bevat, wordt vermoed dat de bijwerkingen van SSRI's op de zaadlozing een gevolg zijn van hun effecten op deze kern.<sup>26</sup> Echter, ook de werking van de SSRI's op lagere delen van het ruggenmerg zou deze bijwerkingen kunnen geven.

#### REVERSIBILITEIT

Het antidepressieve effect van de SSRI's wordt meestal 3-6 weken na eerste inname manifest. Deze periode lijkt samen te hangen met adaptatiemechanismen in de postsynaptische 5-HT-receptor. Het effect van de SSRI's op de ejaculatie en het orgasme treedt echter al 4-6 uur na inname van een SSRI op. Hieruit kan voorzichtig geconcludeerd worden dat adaptatie van de postsynaptische receptor voor deze seksuele bijwerkingen een minder belangrijke rol speelt.

Hoewel men lange tijd veronderstelde dat de ernst van de seksuele bijwerkingen op den duur minder wordt, heeft geen enkel onderzoek dit kunnen aantonen. Integendeel, het lijkt er eerder op dat de seksuele bijwer-

kingen van antidepressiva alleen reversibel zijn bij dosisvermindering of staken van gebruik. In een follow-uponderzoek bij 156 patiënten met door SSRI's geïnduceerde seksuele bijwerkingen had 19% na 4-6 maanden een matige tot volledige remissie van seksuele stoornissen.<sup>5</sup>

#### BEHANDELING

Naar de behandeling van seksuele bijwerkingen zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. In casuïstische beschrijvingen zijn hierover wel suggesties gedaan, maar aangezien dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken op dit punt ontbreken, moet men voorzichtig zijn met de in de literatuur geopperde behandelmethoden.<sup>27</sup>

Als behandeling heeft men voorgesteld het antidepressivum te staken en te vervangen door een ander antidepressivum. De moeilijkheid hierbij is echter dat een ander antidepressivum misschien wel minder seksuele bijwerkingen kan geven, maar als antidepressivum weer minder effectief kan blijken te zijn of andere niet-seksuele bijwerkingen kan veroorzaken. Men kan ook proberen de dosis te verlagen, maar dan bestaat het risico dat de depressie of de angststoornis in hevigheid zal toenemen. Wachten op spontaan herstel is, zoals gezegd, geen optie. Een andere strategie is volgens een enkeling het antidepressivum enkele dagen te staken ('drug holiday'), in welke periode de patiënt dan seksueel contact zou kunnen hebben.<sup>28</sup> Bij de SSRI's met een korte halfwaardetijd, zoals sertraline en paroxetine, ervoer 50-60% van de patiënten een verbetering van het orgasme en de libido na een onderbreking van 3 dagen.<sup>28</sup> Een advies voor een dergelijke onderbreking lijkt echter niet goed, omdat de onderliggende psychiatrische ziekte weer manifest kan worden en men in feite de patiënt aanzet tot slechte therapietrouw. Bovendien heeft het geen effect bij een SSRI met een lange halfwaardetijd, zoals bij fluoxetine, en bestaat altijd het risico van SSRI-onttrekingsverschijnselen.<sup>28</sup>

Als laatste strategie kan comediatie gegeven worden, waarbij met andere medicijnen als antidotum getracht wordt de seksuele bijwerkingen te doen verdwijnen. Dit kan op verschillende manieren. Zo kan bij seksuele bijwerkingen van TCA's het parasympathicomimeticum (cholinergomimeticum) bethanechol worden gegeven.<sup>29</sup> Bij seksuele bijwerkingen van TCA's en SSRI's zouden de dopaminergica amantadine, dexamfetamine, methylfenidaat overwogen kunnen worden.<sup>30-32</sup> Tegen de serotonerge werking van de SSRI's, TCA's en MAO-remmers kan echter ook de serotonineantagonist cyproheptadine worden gegeven.<sup>33</sup> Er bestaan enkele casuïstische mededelingen van het positieve effect over toevoeging van het noradrenerg werkende yohimbine.<sup>34</sup> Soms heeft toevoeging van de partiële 5-HT<sub>1A</sub>-receptoragonist buspiron een goed effect.<sup>35</sup> In een niet-gecontroleerd onderzoek is verder bij 9 van de 15 onderzochte mannen met SSRI-geïnduceerde seksuele bijwerkingen een afname hiervan gerapporteerd bij dagelijks gebruik van mianserine 15 mg.<sup>36</sup> Het in Nederland niet geregistreerde dopaminerg werkende antidepressivum

bupropion geeft niet alleen vrijwel geen seksuele bijwerkingen, maar lijkt ook effectief te zijn als comedica-tie bij seksuele bijwerkingen die door andere antide-pressiva worden veroorzaakt.<sup>37</sup>

Er zijn slechts twee open onderzoeken uitgevoerd naar het effect van sildenafil op door antidepressiva ver-oorzaakte erectiestoornissen.<sup>38, 39</sup> Sildenafil had hierbij een gunstig effect op de erectiestoornissen. Om vast te stellen of medicatie op een veilige manier gecombi-neerd kan worden met antidepressiva zal echter eerst ge-controlleerd dubbelblind onderzoek hiernaar moeten worden uitgevoerd.

#### CONCLUSIE

De aandacht voor seksuele stoornissen als bijwerking van antidepressiva is pas van recente datum. Vanwege methodologische tekortkomingen kan op dit moment nog niet eenduidig gezegd worden hoe antidepressiva onderling verschillen in de mate waarin ze seksuele bij-werkingen veroorzaken. Wel kan men stellen dat de serotonerg werkende antidepressiva (sommige TCA's, de MAO-remmers, de SSRI's) seksuele bijwerkingen kunnen geven en bestaan er aanwijzingen dat de SSRI's hierin ook onderling verschillen. Weinig tot geen sek-suele bijwerkingen geven de meer noradrenerg en do-paminerg werkende antidepressiva (sommige TCA's, bupropion), evenals antidepressiva met een postsynap-tische receptorblokkerende werking (nefazodon en mirtazapine). Ook de MAO-A-remmer moclobemide lijkt weinig seksuele bijwerkingen te geven.

De door antidepressiva veroorzaakte seksuele bijwer-kingen tasten de kwaliteit van leven aan en kunnen lei-den tot een vermindering van de therapietrouw. Deze is weliswaar begrijpelijk, maar is toch funest voor de voort-gezette behandeling van een depressie, angststoornis of obsessief-compulsieve stoornis. Het is van belang dat de huisarts of de specialist die antidepressiva voorschrijft de patiënt zo vroeg mogelijk informeert over het moge-lijk ontstaan van seksuele bijwerkingen, niet wacht tot dat patiënt er zelf over begint, maar op een bepaald mo-ment tijdens de behandeling zelf het initiatief neemt en er navraag naar doet. De beste behandeling lijkt voor-alnog het proberen van een antidepressivum dat geen of minimale seksuele bijwerkingen veroorzaakt.

#### ABSTRACT

##### *Sexual side effects of antidepressant drugs*

– Most antidepressant drugs have some sexual side effects. These side effects are caused by an increased neurotrans-mission of serotonin in the central nervous system, a stimulating effect at postsynaptic serotonin receptors and effects on the pe-ripheral nervous system.

– Antidepressant-induced sexual disorders may impair patient compliance.

– Publications on sexual side effects are mainly case reports and few double blind placebo-controlled trials. This hampers ge-neralisation of findings.

– The best treatment consists of prescribing another antide-pressant which probably has hardly any or no sexual side ef-fects. However, this entails the risks of reduced antidepressant effects and of non-sexual side effects.

– The extent of sexual side-effects among the serotonin reup-take inhibitor seems to differ.

– Antidepressants with few or no sexual side effects include those with noradrenergic and dopaminergic action (some tri-cyclic antidepressants, bupropion), as well as antidepressants with a postsynaptic receptor blocking action (nefazodone and mirtazapine).

#### LITERATUUR

- Casper RC, Redmond jr DE, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorder. Presence and relationship to the classification of depression. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1098-104.
- Thase ME, Reynolds 3d CF, Jennings JR, Frank E, Howell JR, Houck PR, et al. Nocturnal penile tumescence is diminished in depressed men. Biol Psychiatry 1988;24:33-46.
- Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Tricyclic side effects with-out tricyclics in depression. Psychopharmacol Bull 1980;16:58-60.
- Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. J Psychoactive Drugs 1992;24:1-40.
- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex Marital Ther 1997;23:176-94.
- Waldinger MD, Olivier B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. Int Clin Psychopharmacol 1998;13 Suppl 6:S27-33.
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation-re-tarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized, dose-response study. Br J Urol 1997;79:592-5.
- Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. Br J Psychiatry 1987;151:107-12.
- Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, Grover GN, Hill JL, Tolliver TJ, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behavioral and bio-logical results. Arch Gen Psychiatry 1990;47:926-32.
- Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, par-allel group comparison. J Clin Psychiatry 1994;55:301-5.
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry 1997;170: 549-53.
- Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A dou-ble-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anx-iety. Paroxetine Study Group. J Clin Psychiatry 1997;58:112-8.
- Philipp M, Kohlen R, Benkert O. A comparison study of moclo-bemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. Int Clin Psychopharmacol 1993; 7:149-53.
- Piazza LA, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Miller NL, et al. Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressants: a pilot study. Am J Psychiatry 1997;154:1757-9.
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. J Clin Psychopharmacol 1998;18:274-81.
- Waldinger MD, Plas A van de, Oorschot R van, Veening J, Olivier B. SSRIs and sexual behavior in male rats: differential effects of paroxetine and fluvoxamine. New Research Abstract. Washington: American Psychiatric Association; 1999. p. 270.
- Keller Ashton A, Hamer R, Rosen RC. Serotonin reuptake inhibi-tor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. J Sex Marital Ther 1997;23:165-75.
- Murray MJ, Hooberman D. Fluoxetine and prolonged erection [let-ter]. Am J Psychiatry 1993;150:167-8.

- <sup>19</sup> Ahmad S. Paroxetine-induced priapism [letter]. *Arch Intern Med* 1995;155:645.
- <sup>20</sup> Mendelson WB, Franko T. Priapism with sertraline and lithium [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:434-5.
- <sup>21</sup> Thompson jr JW, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:430-3.
- <sup>22</sup> Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 2:53-62.
- <sup>23</sup> Olivier B, Oorschot R van, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 Suppl 6:S9-14.
- <sup>24</sup> Waldinger MD, Berendsen HHG, Blok BFM, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-8.
- <sup>25</sup> Marson L, McKenna KE. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res* 1990;515: 303-8.
- <sup>26</sup> Yells DP, Prendergast MA, Hendricks SE, Nakamura M. Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behavior: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:121-7.
- <sup>27</sup> Waldinger MD. Use of psychoactive agents in the treatment of sexual dysfunction. *CNS Drugs* 1996;6:204-16.
- <sup>28</sup> Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1514-6.
- <sup>29</sup> Jager J. Bethanechol chloride can reverse erectile and ejaculatory dysfunction induced by tricyclic antidepressants and mazindol: case report. *J Clin Psychiatry* 1986;47:210-1.
- <sup>30</sup> Balogh S, Hendricks SE, Kang J. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine [letter]. *J Clin Psychiatry* 1992;53: 212-3.
- <sup>31</sup> Gitlin MJ. Treatment of sexual side effects with dopaminergic agents [letter]. *J Clin Psychiatry* 1995;56:124.
- <sup>32</sup> Roeloffs C, Bartlik B, Kaplan PM, Kocsis JH. Methylphenidate and SSRI-induced sexual side effects [letter]. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:548.
- <sup>33</sup> McCormick S, Olin J, Brotman AW. Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:383-4.
- <sup>34</sup> Hollander E, McCarley A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry* 1992;53:207-9.
- <sup>35</sup> Norden MJ. Bupirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression* 1994;2:109-12.
- <sup>36</sup> Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z, Granek M, Jeczmiern P, Weizman A. Mianserin, a 5-HT<sub>2a/2c</sub> and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:210-4.
- <sup>37</sup> Labbate LA, Pollack MH. Treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction with bupropion: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:13-5.
- <sup>38</sup> Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998;67:328-31.
- <sup>39</sup> Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, Parker LM, Keith SJ. Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:33-5.

Aanvaard op 23 juni 1999

## *Chronische hepatitis-B-virusinfecties: nieuwe mogelijkheden voor antivirale therapie*

R.A.DE MAN, P.HONKOOP, H.L.A.JANSSEN EN S.W.SCHALM

Ondanks grootschalige vaccinatiecampagnes wordt geschat dat nog steeds 5% van de wereldbevolking drager is van het hepatitis-B-virus (HBV), hetgeen resulteert in 1 miljoen doden op jaarbasis. De sterfte als gevolg van een chronische infectie met HBV wordt vooral bepaald door de complicaties van cirrose: falen van de leversynthese functie, hepatocellulair carcinoom en complicaties van portale hypertensie.<sup>1</sup> Bij een chronische infectie is het HBV-oppervlakte-eiwit, HBsAg, in het serum aanwezig. Indien er actieve virusvermenigvuldiging is, is ook het virale DNA (HBV-DNA) aantoonbaar met tests met een gevoeligheid van 10<sup>6</sup> genoomequivalenten (geq)/ml, en meestal kan het hepatitis-B-e-antigeen (HBeAg) worden aangetoond. Indien er tevens immunologische reactiviteit van de gastheer bestaat, zullen er

### SAMENVATTING

– De mogelijkheden voor antivirale behandeling van een patiënt met een chronische hepatitis-B-virus(HBV)-infectie zijn de laatste jaren aan het veranderen. Naast interferon alfa krijgen orale nucleosideanalogen een plaats.

– De behandeling concentreert zich op de groep patiënten met actieve virusvermenigvuldiging (hepatitis-B-e-antigeen (HBeAg) en HBV-DNA zijn aantoonbaar), gestoorde waarden van leverenzymen en histologisch aangetoonde ontstekingsactiviteit in de lever.

– Voor de individuele patiënt moet een afweging gemaakt worden tussen langdurige virusremming door middel van een oraal toegediende nucleosideanaloog als lamivudine, immunostimulatie met injecties interferon alfa of een combinatie hiervan.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Dr.R.A.de Man en prof.dr.S.W.Schalm, gastro-enterologen; dr.H.L.A. Janssen, internist.

Ikazia Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam.

Dr.P.Honkoop, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: dr.R.A.de Man (e-mail devlaming@inw2.azr.nl).

biochemische en histologische kenmerken van ontstekingsactiviteit gevonden worden: verhoogde serumtransaminaseactiviteit en ontstekingsinfiltraten in het leverbiopt.

Op basis van de gegevens verkregen bij virologisch onderzoek en onderzoek van de leverenzymen komen alle patiënten bij wie de tests voor HBsAg en HBeAg