

in de vorm van levodopa. Het is belangrijk om te weten dat levodopa niet wordt omgezet in dopamine in het centrale zenuwstelsel, maar pas na het overgaan op de dopaminerge therapie.

De werking van levodopa wordt verbeterd door de combinatie met een decarboxylase-inhibitor. Het is belangrijk om te weten dat levodopa niet wordt omgezet in dopamine in het centrale zenuwstelsel, maar pas na het overgaan op de dopaminerge therapie.

De werking van levodopa wordt verbeterd door de combinatie met een decarboxylase-inhibitor. Het is belangrijk om te weten dat levodopa niet wordt omgezet in dopamine in het centrale zenuwstelsel, maar pas na het overgaan op de dopaminerge therapie.

Samenvatting

Hyperseksualiteit is een zeldzaam bijverschijnsel van Parkinson's ziekte. Het wordt veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de striatum van de hersenen. De behandeling bestaat uit het gebruik van levodopa.

In de meest voorkomende vorm wordt hyperseksualiteit veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de striatum van de hersenen. De behandeling bestaat uit het gebruik van levodopa. Het is belangrijk om te weten dat levodopa niet wordt omgezet in dopamine in het centrale zenuwstelsel, maar pas na het overgaan op de dopaminerge therapie.

Hyperseksualiteit wordt veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de striatum van de hersenen. De behandeling bestaat uit het gebruik van levodopa.

Hyperseksualiteit tijdens gebruik van levodopa

R.A.J. VAN DEELEN, M.K. ROMMERS, J.G. EERENBERG EN A.C.G. EGBERTS

Bij het voorschrijven van antiparkinsonmedicatie moet men bedacht zijn op het optreden van gedragsstoornissen als gevolg van de therapie, bijvoorbeeld hyperseksualiteit. Het betreft een niet frequent voorkomende bijwerking van dopaminerge therapie. De volgende casus

TweeSteden Ziekenhuis, Postbus 90.107, 5000 LA Tilburg.
Afd. Geriatrie: R.A.J. van Deelen, assistent-geneeskundige.
Afd. Ziekenhuisapotheek: mw.M.K. Rommers, apotheker; prof.dr. A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker (tevens: Universiteit, faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht).
Afd. Neurologie: mw.J.G. Eerenberg, neuroloog.
Correspondentieadres: prof.dr. A.C.G. Egberts (aegberts@zamb.tz.nl).

beschrijft een patiënt die tijdens levodopagebruik seksueel ontremd gedrag is gaan vertonen.

De patiënt is een 71-jarige man met een langdurige diagnose Parkinson's ziekte. Hij wordt behandeld met levodopa. Tijdens de behandeling ontwikkelt hij hyperseksualiteit. Dit wordt veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de striatum van de hersenen. De behandeling bestaat uit het gebruik van levodopa.

De patiënt is een 71-jarige man met een langdurige diagnose Parkinson's ziekte. Hij wordt behandeld met levodopa. Tijdens de behandeling ontwikkelt hij hyperseksualiteit. Dit wordt veroorzaakt door een tekort aan dopamine in de striatum van de hersenen. De behandeling bestaat uit het gebruik van levodopa.

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

beschrijft een patiënt die tijdens levodopagebruik seksueel ontremd gedrag is gaan vertonen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 71-jarige alleenstaande man, was door de huisarts verwezen naar de multidisciplinair werkende geheugenpolikliniek met de vraagstelling: 'Er zijn geheugenklachten en gedragsproblemen; is hier sprake van een dementiesyndroom?' De voorgeschiedenis vermeldde dat patiënt sinds zijn 44e de

SAMENVATTING

Een 71-jarige alleenstaande man, die wegens de ziekte van Parkinson werd behandeld met levodopa, viel met enige regelmaat zijn omgeving lastig met seksueel intimiderend gedrag, als gevolg waarvan de thuiszorghulp werd beëindigd. De familie had het erg moeilijk met de houding van patiënt. Deze bleek meer levodopa te gebruiken dan was voorgeschreven, hetgeen de oorzaak kon zijn van zijn hyperseksueel gedrag. Na uitleg over deze bijwerking en de aanschaf van een medicijndoos die door de familie werd gevuld, vertoonde patiënt geen ontreemd gedrag meer en liet het parkinsonbeeld geen verslechtering zien. Hyperseksualiteit is een bekende, maar niet zo vaak herkende, bijwerking van dopaminerge antiparkinsontherapie, voornamelijk met levodopa. Het is geen ernstige levensbedreigende bijwerking, maar kan wel een grote impact op het leven van de patiënt, zijn of haar eventuele partner en omgeving hebben. Het mechanisme van de bijwerking moet men waarschijnlijk zoeken in farmacologische effecten van dopamine.

ziekte van Parkinson had. Op 68-jarige leeftijd was hij opgenomen op de afdeling Neurologie wegens een gedecompenseerde ziekte van Parkinson met hallucinaties. Na medicatiesanering was de betrokkene ingesteld op levodopa-carbidopa. Een jaar later was door zijn behandelend neuroloog pergolide aan de medicatie toegevoegd. Nog een jaar later waren er klachten van fluctuaties in motorisch functioneren door kortere levodopa-effectiviteit ('end-of-dose deterioration'), die verbeterden door omzetting naar een levodopa-carbidopa-bevatend preparaat met gereguleerde afgifte. Met zijn parkinsonbeeld ging het sindsdien goed. Vanaf zijn 69e had patiënt diverse malen verschillende thuiszorgmedewerksters seksueel geïntimideerd: men voelde zich ongewenst bekeken en benaderd. Patiënt zocht bij herhaling lichamelijke toenadering en liep de hulpverlensters in zijn huis achterna; hij was hierin niet te corrigeren.

Op het moment dat de patiënt op de geheugenpolikliniek door ons werd gezien, gebruikte hij de volgende medicatie: levodopa-carbidopa 100-25 mg 1 dd 1, levodopa-carbidopa met gereguleerde afgifte 200-50 mg 3 dd 1 en pergolide 0,25 mg 3 dd 2.

Bij de auto-anamnese meldde patiënt dat het prima ging met zijn parkinsonziekte. Geheugenklachten had hij niet. Zijn karakter was wat veranderd, hij was wat vrijer geworden, lossier in het spreken en wat uitgelatener. Er waren problemen geweest met de thuiszorg, die in zijn beleving overdreven waren, want er was niets bijzonders gebeurd. Hij vond niet dat er ongewenste intimiteiten waren geweest. Hij woonde alleen in een bejaardenwoning en was volledig zelfstandig ten aanzien van algemene dagelijkse levensverrichtingen.

Uit de heteroanamnese, die werd verstrekt door de schoondochter en de coördinator van de thuiszorg, kwam naar voren dat er recidiverende seksuele intimidaties waren geweest in de richting van diverse thuiszorgmedewerksters. Wegens het aanhouden van ongewenste intimiteiten was de hulpverlening uiteindelijk beëindigd. De familie had het erg moeilijk met het gedrag van de patiënt. Zij begrepen het ook niet. In het verleden hadden de inmiddels overleden echtgenote en zijn ex-vriendin aangegeven dat patiënt impotent zou zijn.

Bij het onderzoek werden geen evidente geheugenproblemen waargenomen, wel lichte oordeel- en kritiekstoornissen. In de onderzoekkamer vertoonde patiënt in de richting van de polikliniekassistenten verbaal ontreemd gedrag. Er werden geen verschijnselen van tremor, rigiditeit, bewegingsarmoede, traagheid of houdingsinstabiliteit waargenomen. Klinimetrisch

onderzoek toonde een ongestoorde 'Mini-mental state examination'-score van 30/30 en een cognitieve 'Cambridge examination for mental disorders'-score van 97/107 (ruim boven de afkapwaarde).

De werkhypothese luidde 'hyperseksualiteit, mogelijk ten gevolge van de levodopatherapie; geen aanwijzingen voor een dementiesyndroom'. Met toestemming van patiënt werd de medicatiehistorie van de apotheek opgevraagd. Hieruit bleek dat er meer levodopa was gebruikt dan was voorgeschreven: medicatie verstrekt voor 4 weken was regelmatig na ongeveer 3 weken op. Bij het tweede bezoek gaf patiënt aan op eigen initiatief meer levodopa-carbidopa te gebruiken. Hij voelde zich dan veel prettiger.

Er werd een medicijnweekdoos aangeschaft die door de schoondochter werd gevuld. Patiënt en familie gaven bij het volgende polikliniekbezoek na vier weken aan dat de situatie duidelijk verbeterd was en dat er zich geen ontreemd gedrag meer had voorgedaan. Het parkinsonbeeld liet geen verslechtering zien.

BESCHOUWING

Hyperseksualiteit is een eerder beschreven, maar niet algemeen bekende en herkende bijwerking van dopaminerge therapie, bijvoorbeeld met levodopa, bij de ziekte van Parkinson. Deze bijwerking is niet in de bijsluiting opgenomen.

In de, met name oudere, literatuur zijn vooral casuïstische mededelingen van hyperseksualiteit bij levodopatherapie te vinden,¹⁻⁶ soms in combinatie met andere dopaminerge therapie,⁷ en een enkel onderzoek waarin specifiek de bijwerkingen van parkinsonmedicatie zijn bestudeerd.^{8,9} De frequentie is niet goed bekend; het gemelde percentage patiënten dat last heeft van toegenomen seksualiteit varieert van 0,9 tot 8%.^{4-6,12} Dit verschil berust vooral op verschillen in de gehanteerde definitie (hyperseksualiteit, parafilie en/of herstel van de seksuele activiteit) en de wijze van detectie van deze complicatie (spontane rapportage, actief vragen, enzovoort).⁷ De ziekte van Parkinson gaat juist vaak gepaard met een verminderde libido.

Hyperseksualiteit veroorzaakt door levodopa kan zich op verschillende manieren uiten, zoals door een toename van de libido,^{1,4,6,7,13} seksuele toespelingen richting de omgeving, bijvoorbeeld de verpleging,^{1,2,5,14} masochisme,^{3,7} seksueel getinte dromen,^{4,14} extreme seksuele interesse,^{4,5} toename van masturbatie (soms in het openbaar),^{2,4,5,15} frequenter spontane erecties,^{2,4,6} lastigvallen van de echtgeno(o)t(e),^{2,15} en toename van de frequentie van geslachtsgemeenschap.⁵ Ongeveer 80% van de casuïstische meldingen betreft mannen, onder wie ook voorheen impotente mannen.^{5,7,9,13,15} Er bestaat geen duidelijke relatie met de duur van de levodopatherapie, de duur van de ziekte van Parkinson, seksuele historie vóór de levodopatherapie en psychische toestand.

De seksuele responscyclus bestaat uit vier fasen: het verlangen (libido), de opwinding, het orgasme en de resolutie. Deze fasen worden gekenmerkt door zowel psychische als fysiologische veranderingen, met uitzondering van de fase van het verlangen, die alleen uit psychische kenmerken bestaat. Seksuele disfuncties, waaronder men hyperseksualiteit kan rekenen, worden onder andere gekenmerkt door aanhoudende of recidi-

verende stoornissen in het psychofysiologische proces van de seksuele responscyclus.¹⁵⁻¹⁷

In het algemeen kunnen geneesmiddelen via vier verschillende mechanismen seksuele disfuncties veroorzaken: (a) via niet-specifieke effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals sedatie, wat kan leiden tot een algemene afname van seksuele interesse en functioneren; (b) via specifieke effecten op het CZS, zoals beïnvloeding van neurotransmitters (serotonine, dopamine), wat kan leiden tot een verminderde seksuele prikkeling en functioneren; (c) via perifere effecten van het medicament die de neurotransmitterconcentratie (noradrenaline) bij het orgaan kunnen beïnvloeden – een voorbeeld is het gebruik van een α -blokker en de kans op priapisme; en (d) via hormonale effecten.¹⁸

Levodopa is een precursor van het endogene dopamine en nog steeds, ondanks de beperkingen ervan, de hoeksteen van de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson. Levodopa passeert de bloed-hersenbarrière (in tegenstelling tot dopamine zelf, dat niet de bloed-hersenbarrière kan passeren) en wordt door dopadecarboxylase omgezet in dopamine.¹⁹

Voorheen werd gedacht dat het optreden van hyperseksualiteit een onderdeel was van een hypomanisch syndroom, dat als bijwerking gerapporteerd was van levodopa. Dit bestaat onder andere uit grootheidswaan, gedachtevlucht, pseudo-euforie en een verminderd beoordelingsvermogen en komt bij ongeveer 1,5% van de patiënten met levodopa voor.^{1, 7, 10} Herstel van seksuele activiteit en hyperseksualiteit werden ook toegeschreven aan een algemeen herstel van de motorische functie, tewegegebracht door levodopa.^{1, 5, 9} Hyperseksualiteit treedt echter ook op bij afwezigheid van motorisch herstel.^{2, 4, 5, 13, 14}

Het mechanisme van de bijwerking hyperseksualiteit door levodopa moet men waarschijnlijk zoeken in de farmacologische effecten van dopamine. Van dopamine is aangetoond dat het seksueel gedrag bij ratten stimuleert en erecties bij zowel de rat als de mens bevordert.^{2, 4, 18} Dit effect bleek geblokkeerd te kunnen worden door centrale dopamineantagonisten, maar niet door perifere antagonisten.^{4, 18} Antipsychotica kunnen via hun dopamine-antagonistische eigenschappen leiden tot verminderde seksuele activiteit, een bekende bijwerking.¹⁶ Bij levodopa is er een omgekeerd mechanisme. Deze farmacologische redenering wordt ondersteund door het werkingsmechanisme van het recent op de markt gekomen apomorfine, als sublinguaal tablet geregistreerd voor de behandeling van erectiele disfunctie. De werking van apomorfine berust op interactie met D₂-receptoren in de hypothalamus. Deze interactie resulteert in een verhoging van het cyclisch guanosinemonofosfaat (GMP) in het corpus cavernosum via stikstofmonoxide.¹⁹ In de literatuur zijn bovendien casuïstische meldingen gedaan van hyperseksualiteit als bijwerking van apo-morfinetherapie bij de ziekte van Parkinson.¹²

Toegenomen seksuele activiteit kan ook worden uitgelokt door antiserotonerge middelen.² Levodopa heeft naast zijn dopaminerge activiteit ook een verlagend ef-

fect op de serotonineconcentratie in de postsynaptische neuronen.^{2, 4}

Een andere mogelijkheid is dat er een hormonaal effect is via prolactine, waarvan de serumconcentratie verlaagd kan worden door dopaminerge therapie.^{5, 18} Er is geen aanwijzing voor verhoging van spiegels van follikelstimulerend hormoon, luteïniserend hormoon of testosteron bij levodopatherapie.⁵ Van antipsychotica is bekend dat ze hyperprolactinemie kunnen veroorzaken, wat kan leiden tot galactorroe en amenorroe bij vrouwen en tot erectiele disfunctie bij mannen.¹⁹ Seksuele bijwerkingen bij antipsychotica zouden mogelijk vaker optreden bij hogere prolactinespiegels, en in de literatuur is terug te vinden dat incidenteel prolactinespiegels worden bepaald.¹⁸ Bij deze theorie zouden bloedspiegelbepalingen van prolactine een diagnostische rol kunnen spelen.

Een klein percentage van de patiënten ervaart hyperseksualiteit als een positief effect. Het is bekend dat de ziekte van Parkinson gepaard kan gaan met verlies van libido en impotentie, hetgeen door levodopa soms genormaliseerd wordt.^{7, 9, 11} Hyperseksualiteit wordt echter meestal als vervelend ervaren door de patiënt en diens omgeving. Het optreden daarvan is vaak gerelateerd aan een (te) hoge dosis levodopa, al dan niet door misbruik van de patiënt.^{2, 5, 7} Onze patiënt nam ook meer dan de voorgeschreven dosering levodopa, wat onder meer bleek uit de medicatiehistorie van de apotheek. Dit is in de literatuur wel toegeschreven aan de waarneming dat de patiënt zich prettiger voelt bij hogere doseringen, die leiden tot een hyperkinetische fase.² Overmatig gebruik was ook het geval in de casuïstische mededeling betreffende apomorfine en hyperseksualiteit.¹² Door vermindering van de dosering van levodopa of een andere dopaminerge component vermindert de hyperseksualiteit.^{1, 2, 5, 7}

Het is niet bekend of switchen naar een andere dopaminerge stof een zinvol beleid is. In enkele casuïstische meldingen is het gebruik van clozapine, cyproteron en medroxyprogesteron terug te vinden voor de behandeling van deze bijwerking.^{7, 15} Clozapine wordt bij de ziekte van Parkinson ook gebruikt ter bestrijding van hallucinaties. In verband met kans op agranulocytose moet dan wel regelmatig het bloedbeeld gecontroleerd worden. Het antiandrogeen cyproteron en het progestageen medroxyprogesteron zijn toegepast bij onder anderen pedofielen om hun seksuele drang te verminderen.^{20, 21} Medroxyprogesteron, maar ook cimetidine en serotonineheropnameremmers zijn incidenteel toegepast bij hyperseksualiteit bij patiënten met dementie.²⁰⁻²⁵ Het gebruik van deze middelen om hyperseksualiteit als gevolg van levodopatherapie te bestrijden, wordt echter niet aanbevolen.

CONCLUSIE

Hyperseksualiteit is een vanuit de literatuur bekende, maar niet zo vaak herkende, bijwerking van dopaminerge antiparkinsontherapie, voornamelijk met levodopa. Het is geen ernstige levensbedreigende bijwerking, maar kan wel een enorme impact op het leven van de patiënt,

zijn of haar eventuele partner en omgeving hebben. Patiënten met deze bijwerking kunnen op het gebied van seksualiteit zo veeleisend worden, dat zij zichzelf en hun partner of omgeving tot last zijn. Bij de patiënt is vaak niet bekend dat dit een gevolg kan zijn van de medicatie. Wordt dit wel bekend, dan voelt men zich vaak opgelucht. Opvallend is dat deze bijwerking niet terug te vinden is in de bijsluiters van levodopa. Recent is bij de Parkinson Patiënten Vereniging een brochure *Parkinson en seksualiteit* verschenen, waarin aandacht besteed wordt aan deze problematiek.²⁶

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Hypersexuality during use of levodopa. – A 71-year-old single male who was being treated for Parkinson's disease with levodopa, had several episodes of hypersexual behaviour. Home care was terminated for this reason. Family members in particular had problems with his behaviour. It transpired that he was taking more levodopa than prescribed. After explaining the side-effect to the patient and after a special medication box was purchased which could be filled by the family, the patient's hypersexuality disappeared without deterioration of Parkinson's disease. Hypersexuality is a known, though not frequently recognised side-effect of dopaminergic anti-Parkinson therapy, especially levodopa. This side-effect is not life-threatening, but can have an enormous impact on the quality of life of the patient, his or her partner and environment. The mechanism is probably related to the pharmacological action of dopamine.

LITERATUUR

- 1 Shapiro SK. Hypersexual behavior complicating levodopa (L-dopa) therapy. *Minn Med* 1973;56:58-9.
- 2 Vogel HP, Schiffer R. Hypersexuality – a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatry* 1983; 16:107-10.
- 3 Miller BL, Cummings JL, McIntyre H, Ebers G, Grode M. Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:867-73.
- 4 Harvey NS. Serial cognitive profiles in levodopa-induced hypersexuality. *Br J Psychiatry* 1988;153:833-6.
- 5 Uitti RJ, Tanner MC, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:375-83.

- 6 Jiménez-Jiménez FJ, Tallon-Barranco A, Cabrera-Valdivia F, Gallsa T, Orti-Pareja M, Zurdo M. Fluctuating penile erection related with levodopa therapy. *Neurology* 1999;52:210.
- 7 Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983;142:296-8.
- 8 Lesser RP, Fahn S, Snider SR, Cote LJ, Isgreen WP, Barrett RE. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979;29:1253-60.
- 9 Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991;33:708-16.
- 10 Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971;218:1915-20.
- 11 Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995;65:115-38.
- 12 Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:140-7.
- 13 Brown E, Brown GM, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-dopa. *Am J Psychiatry* 1978;135:1552-5.
- 14 Bowers jr MB, Woert M van, Davis L. Sexual behavior during L-dopa treatment for Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1971;127:1691-3.
- 15 Lambert D, Waters CH. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:73-7.
- 16 Hengeveld MW. Wat iedere psychiater zou moeten weten maar niet durft te vragen: de seksualiteit van de psychiatrische patiënt. *Tijdschr Psychiatrie* 1995;37:740-5.
- 17 Krueger BR, Kaplan MS. Disorders of sexual impulse control in neuropsychiatric conditions. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5: 266-74.
- 18 Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55:406-13.
- 19 Loenen AC van, redacteur. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amsterdam: College voor zorgverzekeringen; 2002.
- 20 Cooper AJ. Medroxyprogesterone acetate (MPA) treatment of sexual acting out in men suffering from dementia. *J Clin Psychiatry* 1987;48:368-70.
- 21 Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1012-30.
- 22 Kuhn DR, Greiner D, Arseneau L. Addressing hypersexuality in Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs* 1998;24:44-50.
- 23 Wiseman SV, McAuley JW, Freidenberg GR, Freidenberg DL. Hypersexuality in patients with dementia: possible response to cimetidine. *Neurology* 2000;54:2024.
- 24 Levitsky AM, Owens NJ. Pharmacologic treatment of hypersexuality and paraphilias in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:231-4.
- 25 Stein DJ, Hollander E, Anthony DT, Schneier FR, Fallon BA, Liebowitz MR, et al. Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addictions, and paraphilias. *J Clin Psychiatry* 1992;53:267-71.
- 26 Parkinson en seksualiteit. Bunnik: Parkinson Patiënten Vereniging; 2001.

Aanvaard op 10 september 2002