

Augustus 2000

## SSRI's en galactorroe

### 1. Inleiding

De selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) worden ook wel de tweede generatie antidepressiva genoemd. Fluvoxamine (Fevarin<sup>®</sup>) is in 1985 als eerste SSRI in Nederland geregistreerd. Momenteel zijn daarnaast fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>), paroxetine (Seroxat<sup>®</sup>), sertraline (Zoloft<sup>®</sup>) en citalopram (Cipramil<sup>®</sup>) geregistreerd. De meest voorkomende bijwerkingen van SSRI's zijn maagdarfstoornissen, hoofdpijn, agitatie, slapeloosheid en tremor.[1] Stichting Lareb heeft aanwijzingen dat ook galactorroe kan optreden als bijwerking van SSRI's.

Galactorroe kan optreden als symptoom van bepaalde endocrinologische stoornissen. Echter, galactorroe kan ook optreden als bijwerking van geneesmiddelen. [2] Om, in geval van een bijwerking, overbodig diagnostisch onderzoek te voorkomen is het daarom van belang dat de voorschrijvend arts bekend is met de mogelijkheid van galactorroe als bijwerking van geneesmiddelen.

Galactorroe is een bekende bijwerking van stoffen met een directe of indirecte oestrogene werking, zoals gonadotrope hormonen, orale anticonceptiva, anti-androgenen en van stoffen die de afbraak van oestrogenen remmen zoals cimetidine. Daarnaast kunnen stoffen die een prolactinesijting veroorzaken gepaard gaan met galactorroe. Voorbeelden hiervan zijn antihypertensiva, anti-epileptica en antipsychotica.

### 2. Meldingen

Stichting Lareb ontving tot 1 juli 2000 29 meldingen van galactorroe als vermoede bijwerking van een SSRI. Van de 29 meldingen werd paroxetine 19 keer als verdacht geneesmiddel genoemd, terwijl fluvoxamine en fluoxetine ieder 5 keer gemeld werden.

Eén maal trad galactorroe op bij een mannelijke patiënt van 41 jaar, 3 maanden na aanvang van paroxetinegebruik in een dosering van 30 mg per dag. De overige meldingen hadden betrekking op vrouwelijke patiënten. De leeftijd van de vrouwen varieerde van 17 tot 64 jaar. Zeven vrouwen waren jonger dan 30 jaar, 18 vrouwen (65%) waren tussen 30 en 50 jaar en 3 vrouwen waren ouder dan 50.

De latentietijd varieerde van 2 weken tot 3 jaar na aanvang van de SSRI's. Bij 6 meldingen was de afloop na staken van de SSRI bekend. Bij 4 van deze meldingen was sprake van een positieve dechallenge.

In 11 gevallen was een prolactinespiegel bepaald. Deze was bij 4 patiënten verhoogd en bij 7 patiënten normaal. Bij 4 meldingen is ons bekend dat de galactorroe enkelzijdig optrad. In alle overige gevallen was sprake van tepelvloed uit beide borsten of is ons niet bekend of de galactorroe één- of tweezijdig was.

### 3. Overige gegevens

#### *Literatuur*

De literatuur bevat goed gedocumenteerde casuïstiek van galactorroe in samenhang met zowel fluoxetine, paroxetine, sertraline als fluvoxamine [3-9]. De klachten ontstonden enkele weken na aanvang van het gebruik van de SSRI en verdwenen na staken of dosisverlaging. In een aantal, maar niet alle gevallen, ging galactorroe gepaard met stijging van de prolactinespiegels [10]. Bij gezonde vrijwilligers bleek geen stijging van prolactinespiegels door sertraline, maar wel is casuïstiek bekend van galactorroe in samenhang met deze SSRI [9,11]. Er is geen casuïstiek bekend van galactorroe in samenhang met citalopram. In een placebo-gecontroleerd onderzoek veroorzaakte citalopram wel een significante stijging in de prolactinespiegels [12].

#### *Databanken*

De Stichting Lareb ontving tot op heden 29 maal melding van galactorroe in vermoede samenhang met SSRI's van de in totaal 1284 meldingen op SSRI's (d.w.z. 2,3%). In totaal bevat de Lareb databank 70 meldingen van galactorroe.

Deze bijwerking wordt statistisch significant meer gemeld op SSRI's dan op andere geneesmiddelen in de databank, met een reporting odds ratio van 14,7 (95% betrouwbaarheidsinterval: 9,1-23,7).

De WHO databank bevat in totaal 771 meldingen van galactorroe in vermoede samenhang met SSRI's. De meeste van de meldingen, 410, betroffen galactorroe in samenhang met fluoxetine (van in totaal 71446, d.w.z. 0,5%). Ook op de andere SSRI's werd galactorroe gemeld: paroxetine 171 maal (van in totaal 31461, d.w.z. 0,5%), fluvoxamine 39 (van in totaal 9440, d.w.z. 0,4%), sertraline 97 (van in totaal 22182, d.w.z. 0,4%) en citalopram 19 (van in totaal 4540, d.w.z. 0,4%). Het aandeel van de galactorroe meldingen op het totale aantal meldingen verschilt dus niet per SSRI.

#### *Mechanisme*

Een van de mechanismen die ten grondslag kan liggen aan galactorroe is een stijging van de prolactinespiegel [9]. Zowel uit de literatuur als uit de Lareb-meldingen blijkt galactorroe zowel op te treden met als zonder stijging van de prolactinespiegel. Op welke wijze galactorroe optreedt zonder verhoogde prolactinespiegel is niet exact bekend. Mogelijk berust dit op een verhoogde gevoeligheid van de melkklieren voor prolactine. [13]

Een voorbeeld van geneesmiddelen die galactorroe kunnen veroorzaken via een stijging van de prolactinespiegel zijn dopamine antagonisten, zoals antipsychotica. De afgifte van prolactine wordt voortdurend geremd door de dopaminerge projectie vanuit hypothalamus. Blokkade van dopamine D2 receptoren kan dus resulteren in hyperprolactinemie en galactorroe. Overigens kunnen ook geneesmiddelen met een serotonerge werking gepaard gaan met een stijging van de prolactinespiegel. Dit effect is bijvoorbeeld bekend van het serotonerge fenfluramine. Serotonine kan de afgifte van dopamine remmen via presynaptische serotonerge receptoren. Serotonine agonisten kunnen dus gezien worden als "indirecte dopamine antagonisten".

#### **4. Beschouwing en conclusie**

Het optreden van galactorroe bij gebruik van SSRI's kan zowel gepaard gaan met als zonder verhoogde prolactinespiegel. Het alleen vermelden van hyperprolactinemie in de bijsluiters van SSRI's is dan ook niet voldoende.

Galactorroe wordt niet vermeld in de meeste 1B-teksten van SSRI's. In de 1B-tekst van fluoxetine staat alleen hyperprolactinemie vermeld. In de 1B-tekst van paroxetine staat daarentegen zowel hyperprolactinemie als galactorroe vermeld. De 1B-tekst van fluvoxamine vermeld galactorroe, maar in de 1B-teksten van zowel cipramil als sertraline ontbreekt een vermelding van deze bijwerking. Echter, de huidige ziektegeschiedenissen, samen met de gegevens uit de literatuur en de databank van de WHO, doen sterk vermoeden dat galactorroe kan optreden als bijwerking van alle in Nederland geregistreerde SSRI's.

#### Referenties

1. KNMP/WINAp. Informatorium Medicamentorum 1999: 723-4.
2. Meyboom RHB, Assies J, van den Bemt PMLA, de Koning GHP. Galactorroe and gynecomastie als bijwerking van geneesmiddelen Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:2498-50.
3. Iancu I, Ratzoni G, Weitzman A, Apter A. More fluoxetine experience. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;31:755-6.
4. Bonin B, Vandel P, Vandel S. Fluvoxamine and galactorrhea. A case report. Therapie 1994;49:149-51.
5. Lesaca TG. Sertraline and galactorrhea. J Clin Psychopharmacol 1996;16:333-4.
6. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. Drug Saf 1999;20:277-87.
7. Arya DK, Taylor WS. Lactation associated with fluoxetine treatment. Aust N Z J Psychiatry 1995;29:697.
8. Bonin B, Vandel P, Sechter D, Bizouard P. Paroxetine and galactorrhea. Pharmacopsychiatry 1997;30:133-4.

9. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhoea induced by sertraline. *Am J Psychiatry* 1993;150:1269-70.
10. Egberts ACG, Meyboom RHB, De Koning GHP, Bakker A, Leufkens HGM. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:277-81.
11. Gordon C, Whale R, Cowen PJ. Sertraline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;137:201-2.
12. Seifritz E, Baumann P, Muller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U, Hatzinger M, Chardon F, Holsboer-Trachsler E. Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males. A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:253-63.
13. Ziekenfondsraad. *Diagnostisch Kompas* 1999/2000: 164-165, 602-603.

