

## Amenorrhoe als bijwerking van SSRI's

Bij gebruik van SSRI's wordt in de geraadpleegde literatuur [1,2,3,4] amenorrhoe als bekende bijwerking beschreven. Amenorrhoe kan, evenals galactorrhoe, een symptoom zijn van hyperprolactinemie en serotonine speelt een rol bij de regulering van prolactine. Er zijn aanwijzingen dat een door SSRI's verhoogde prolactinespiegel of verhoogde gevoeligheid voor prolactine een dosisafhankelijke bijwerking is.

Bij personen met deze vermoede SSRI-bijwerking blijkt de prolactinespiegel vaak toch binnen normale waarden te liggen. Amenorrhoe werd bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb inmiddels gemeld als vermoede bijwerking van venlafaxine, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine [5].

Binnen de groep van SSRI's zijn naast amenorrhoe verscheidene andere menstruatiestoornissen bij Lareb gemeld als vermoedelijke bijwerking: hypomenorrhoe, doorbraakbloedingen, menorrhagie en metrorrhagie.

Overigens kan het afhankelijk van de specifieke, individuele omstandigheden van uw patiënte aangewezen zijn om vast te stellen of een zwangerschap/ het intreden van de postmenopauze de amenorrhoe kan verklaren.

### Andere oorzaken uit de NHG-standaard amenorrhoe) [6]

- Diverse psychische en lichamelijke factoren van invloed zijn op de menstruele cyclus. Veel voorkomende oorzaken zijn stress, een laag lichaamsgewicht of recente vermagering en intensieve sportbeoefening, maar de oorzaak is lang niet altijd duidelijk. Amenorrhoe is onschadelijk en behoeft geen behandeling, ook niet als deze is ontstaan in aansluiting op pilgebruik. De ervaring leert dat de menstruele cyclus zich na verloop van tijd vrijwel altijd spontaan herstelt. Desgewenst kan de intensiteit van de sportbeoefening verminderd worden. Voorts betekent het hebben van amenorrhoe niet dat men niet zwanger kan worden, zodat het raadzaam is indien nodig voorbehoedmiddelen te (blijven) gebruiken. Amenorrhoe vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van orale anticonceptiva.
- Amenorrhoe kan wijzen op het intreden van de postmenopauze, hetgeen waarschijnlijker wordt als er tevens climacteriële klachten zijn. Zekerheid ontstaat pas als de menstruatie meer dan een jaar uitblijft.

### Bupropion

Micromedex vermeldt hierover:

*Menstrual complaints were experienced in 3.6% more patients receiving bupropion than patients receiving placebo during clinical trials. A significant increase in menstrual disturbances was associated with bupropion therapy. The authors felt this adverse effect was associated with bupropion's mild dopaminergic effect. Menstrual irregularities associated with bupropion treatment were reported in 2 patients treated with doses ranging from 225 to 450 milligrams/day. The mechanism of this effect is unclear but may be related to the drug's effect on the dopaminergic system in the tuberoinfundibular dopamine tracts (Prod Info Wellbutrin(R), 2002; Halbreich et al, 1991; Othmer et al, 1983).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe .

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

In de 1B-tekst van Zyban® wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe

## Citalopram

Micromedex vermeldt hierover:

*Amenorrhoea has been frequently reported with therapeutic use of citalopram (Prod Info Celexa(TM), 2004).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt alleen *dysmenorrhoe* (= pijnlijke menstruatie) vermeldt.

In het Farmacotherapeutisch Kompas worden alleen *dysmenorrhoe* en *galactorrhoe* vermeldt.

In de 1B-tekst van citalopram wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe. (wel : *dysmenorrhoe* is als incidenteel voorkomende bijwerking waargenomen)

## Fluoxetine zie ook bij paroxetine onder MM

Micromedex vermeldt hierover:

*The following have been associated with fluoxetine therapy, although infrequently: amenorrhoea and menorrhagia (Prod Info Prozac(R), 2001).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

In de 1B-tekst van fluoxetine wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe. (wel : *hyperprolactinemie met galactorrhoe*)

## Fluvoxamine zie ook bij paroxetine onder MM

Micromedex vermeldt hierover:

*Galactorrhea and amenorrhoea associated with fluvoxamine were reported in a 38-year-old woman with refractory bipolar affective disorder; this patient had been treated for over a decade with several psychotropic agents (Jeffries et al, 1992). The patient had been maintained for an undetermined length of time on loxapine 150 milligrams (mg) daily, oxazepam 30 mg three times daily, and zopiclone 7.5 mg at bedtime. Fluvoxamine was prescribed for depression, and the dose was titrated to 150 mg daily while the loxapine dosage was decreased to 75 mg daily. Six weeks after starting fluvoxamine, she complained of amenorrhoea followed soon by galactorrhea. Thorough evaluation ruled out an underlying organic etiology; however, the serum prolactin level was 80 mcg/L (normal, 4 to 30 micrograms/liter (mcg/L)). Galactorrhea resolved 3 weeks after stopping fluvoxamine, and menstruation resumed a week later. The temporal relationship between fluvoxamine and the onset of galactorrhea and amenorrhoea suggests a possible etiologic role for fluvoxamine. The probable mechanism for serotonin-reuptake inhibitor (SSRI)-induced galactorrhea is an increase in serum prolactin. This may result from direct stimulation of post-synaptic serotonin receptors in the hypothalamus or presynaptic serotonin receptor mediated inhibition of dopamine release (Bronzo & Stahl, 1993).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe (wel: *galactorrhoe zelden (< 0,1%)*).

In de 1B-tekst van fluvoxamine wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe. (wel : *galactorrhoe is als incidentele bijwerking waargenomen*)

## Nefazodon

Micromedex 2005 vermeldt hierover niets meer - echter in in 2003:

*Post-marketing voluntary reports of galactorrhea, gynecomastia, and increased prolactin have been documented; the events were temporally associated with nefazodone use; however, a casual relationship has not been established (Prod Info Serzone(R), 2001). Oral nefazodone [50 to 200 milligrams (mg)] was associated with dose-related increases in plasma prolactin levels in one study involving healthy male volunteers. The drug did not significantly alter levels of corticotropin (ACTH), although a trend toward elevation of cortisol levels was reported (Walsh et al, 1993).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt *niets* vermeldt over *nefazodon*.  
In de 1B-tekst van nefazodon wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe.

## **Paroxetine** fluvoxamine, fluoxetine

Micromedex vermeldde in 2003:

*Over a 10-year period, the Netherlands Pharmacovigilance Foundation received 38 reports of non-puerperal lactation related to medications of which 15 cases were attributed to antidepressants primarily the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The odds ratio for the risk of galactorrhea due to all antidepressants versus other medications was 8.3 (95% confidence interval (CI), 4.3 to 16.1). The odds ratio for SSRIs was 12.7 (95% CI, 6.4 to 25.4) versus 1.6 (95% CI, 0.2 to 11.6) for other antidepressants. Of the 15 reports, 5, 4, and 4 were related to fluvoxamine, fluoxetine, and paroxetine, respectively. Women developing galactorrhea were significantly younger (mean age, 33 years) than women without galactorrhea (mean age, 51 years). Galactorrhea developed from 2 weeks to 2 years after starting the SSRI. In all cases, galactorrhea resolved with continuation of the SSRI, a reduction in the dose, or discontinuation of the SSRI. Several patients were taking other medications, which have caused galactorrhea, concurrently with the SSRI but galactorrhea only developed after adding the SSRI. While this is not a serious adverse reaction, increased awareness may prevent unnecessary diagnostic procedures (Pers Comm, 1994).*

*The probable mechanism for selective serotonin reuptake inhibitor-induced galactorrhea is an increase in serum prolactin. This may result from direct stimulation of post-synaptic serotonin receptors in the hypothalamus or presynaptic serotonin receptor mediated inhibition of dopamine release (Bronzo & Stahl, 1993).*

In het Informatorium Medicamentorum worden alleen symptomen die lijken op hyperprolactinemie of galactorrhoe vermeldt.

In het Farmacotherapeutisch Kompas worden symptomen die lijken op hyperprolactinemie of galactorroe als zelden optredende bijwerking vermeldt.

In de 1B-tekst van paroxetine wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe. (wel : symptomen die lijken op een hyperprolactinemie of galactorroe zijn zelden waargenomen)

## **Sertraline**

Micromedex vermeldt hierover:

*Sertraline may cause infrequent dysmenorrhea, intermenstrual bleeding, amenorrhea, leukorrhea and atrophic vaginitis (Prod Info Zoloft(R), 2002).*

*Galactorrhea associated with sertraline was reported in a 37-year-old woman with a 1-year history of depression. She initially received fluoxetine 20 milligrams (mg) daily. Because intolerable nausea developed, she was switched to sertraline 50 mg daily. After 2 weeks, the dosage was increased to 100 mg daily. Galactorrhea developed approximately 5 weeks after beginning treatment. Sertraline was discontinued, and lactation ceased 21 days later. She was receiving no other medications; no other etiology for galactorrhea was identified (Bronzo & Stahl, 1993). Sixteen anecdotal cases of galactorrhea associated with sertraline have been reported during the 2 years after marketing. Elevated prolactin levels associated with sertraline have been reported in approximately 36 patients (Pers Comm, 1994).*

In het Informatorium Medicamentorum wordt *niets* specifiek vermeldt over amenorrhoe, wel menstruatiestoornissen (evenals hyperprolactinemie en galactorroe) vermeldt .

In het Farmacotherapeutisch Kompas worden hyperprolactinemie en galactorroe vermeldt.

In de 1B-tekst van sertraline wordt *niets* specifiek vermeldt over amenorrhoe, wel menstruele onregelmatigheden. (ook : Sinds de marktintroductie zijn de de volgende mogelijke bijwerkingen gemeld: hyperprolactinemie en galactorroe)

**Venlafaxine**

Micromedex vermeldt hierover: *niets*

In het Informatorium Medicamentorum wordt alleen *menorragie* vermeldt.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt alleen *menorragie* vermeldt.

In de 1B-tekst van venlafaxine wordt *niets* vermeldt over amenorrhoe. (wel : *menorragie als soms optredende bijwerking*)

Begrippen (uit de NHG-standaard amenorrhoe [6] en uit de NHG-standaard vaginaal bloedverlies [7])

*Amenorroe*: het niet optreden van periodiek menstrueel bloedverlies in de fertiele levensfase

*Primaire amenorroe*: uitblijven van de menarche (= 1<sup>e</sup> menstruatie) tot op 16-jarige leeftijd of later

*Secundaire amenorroe*: uitblijven van een aanvankelijk aanwezige menses gedurende ten minste een half jaar

*Functionele amenorroe*: amenorroe ten gevolge van een stoornis in het hormonale regulatiemechanisme van de cyclus zonder organische afwijkingen

*Overvloedig bloedverlies* (hypermenorroe, menorragie): cyclisch bloedverlies qua hoeveelheid of duur overvloedig vergeleken met wat voor de vrouw gebruikelijk is

*Onregelmatig bloedverlies* (metrorragie): niet-cyclisch bloedverlies, menstruaties niet meer afzonderlijk herkenbaar

*Tussentijds bloedverlies* (intermenstrueel bloedverlies): bloedverlies op vast of wisselend tijdstip tussen herkenbare menstruaties

*Postmenopauzaal bloedverlies*: bloedverlies later dan één jaar na laatste menstruatie (menopauze); dit is abnormaal tenzij sprake is van onttrekkingsbloeding bij gebruik van oestrogenen en progestagenen

**Geraadpleegde literatuur**

1. Farmacotherapeutisch Kompas (bijgewerkt tot 1 oktober 2004) <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>
2. Informatorium Medicamentorum januari 2005
3. Micromedex Healthcare Series: MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Vol. 123 expires 3/2005)
4. 1B tekst SSRI's via <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>
5. Lareb Nationale Bijwerkingen database
6. NHG-standaard amenorrhoe <http://nhg.artsennet.nl/standaarden/M58/start.htm>
7. NHG-standaard vaginaal bloedverlies <http://nhg.artsennet.nl/standaarden/M28/start.htm>