

Blijvende seksuele functiestoornissen na staken van een SSRI?

G.C. EKHART, E.P. VAN PUIJENBROEK

ACHTERGROND Er zijn aanwijzingen dat bij sommige patiënten seksuele functiestoornissen, veroorzaakt door het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (ssri's), niet direct herstellen na staken van deze geneesmiddelen.

DOEL Inventariseren van meldingen van blijvende seksuele functiestoornissen na staken van ssri's bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

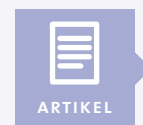
METHODE De database van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb werd onderzocht op meldingen van seksuele functiestoornissen bij gebruik van ssri's waarbij de seksuele klacht niet hersteld was na staken van het geneesmiddel.

RESULTATEN In totaal werden 19 meldingen ontvangen van patiënten die twee maanden tot drie jaar gestopt waren met de ssri en rapporteerden dat ze nog niet hersteld waren. De meest gerapporteerde seksuele functiestoornissen betroffen een verminderd libido, erectiele disfunctie en orgasmestoornis. Naast de farmacologische eigenschappen van ssri's valt niet uit te sluiten dat ook psychologische factoren een rol spelen.

CONCLUSIE Hoewel voorheen werd aangenomen dat seksuele functiestoornissen herstellen kort na staken van een ssri lijkt dit in de praktijk in zeldzame gevallen niet het geval te zijn.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)5, 336-340

TREFWOORDEN blijvende seksuele functiestoornissen, selectieve serotonineheropnameremmers



ARTIKEL



Tijdens het gebruik van ssri's kunnen stoornissen van de seksuele functie optreden. Zo zijn selectieve serotonineheropnameremmers (ssri's) geassocieerd met verminderd libido, erectiele disfunctie, ejaculatiestoornissen, vertraagd orgasme en anorgasmie (Rosen e.a. 1999). De gerapporteerde frequentie van seksuele functiestoornissen verschilt met de gebruikte methode om deze informatie te verkrijgen. In registratiestudies van diverse ssri's werden seksuele functiestoornissen bij minder dan 10% van de patiënten gerapporteerd, terwijl in post-marketingstudies frequenties tot 52% genoemd worden (Csoka e.a. 2008; Williams e.a. 2010). De klachten zijn het gevolg van het farmacologisch effect van deze middelen. Zolang de medicatie wordt gebruikt, blijven de seksuele functiestoornissen in de regel bestaan. Deze stoornissen herstellen vrijwel altijd na staken van de therapie. Er zijn echter geen

specifieke studies gedaan naar de vraag of en zo ja tot welk niveau het seksueel functioneren weer herstelt bij patiënten die ssri's hebben gebruikt (Bahrick 2008).

Uit meldingen aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en op basis van gepubliceerde casuïstische mededelingen lijkt het mogelijk dat in zeldzame gevallen de seksuele functiestoornissen ook aanhouden na staken van de ssri.

METHODE

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verzamelt en analyseert vermoedens van mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen die zowel door zorgverleners als patiënten kunnen worden gemeld. Hierdoor kunnen nog onbekende bijwerkingen van geneesmiddelen worden opgespoord. De database van het Nederlands Bijwerkingen

Centrum Lareb bevat momenteel meer dan 140.000 meldingen.

De meldingen worden voorzien van een MedDRA-codering (MedDRA v15.1). Dit is een bijwerkingsterminologie die gebruikt wordt voor de analyse van de ontvangen meldingen en de uitwisseling van gegevens. Iedere melding wordt beoordeeld door een hiertoe opgeleide arts of apotheker waarbij onder meer een uitspraak gedaan wordt over de mate van waarschijnlijkheid dat de gemelde verschijnselen inderdaad een bijwerking betreffen. Tot slot ontvangt de melder een terugkoppeling naar aanleiding van de melding.

De database werd onderzocht op meldingen van seksuele functiestoornissen bij gebruik van ssri's waarbij specifiek werd aangegeven dat de seksuele klacht niet hersteld was na staken van het geneesmiddel. Hierbij was eerst geselecteerd op meldingen die in de groep 'Seksuele functie en voortplantingsstoornissen' vallen van de MedDRA-terminologie en waarbij als mogelijke oorzaak het gebruik van een middel uit de groep ssri's vermoed werd. Vervolgens werden de meldingen geselecteerd waarbij het geneesmiddel weliswaar gestaakt was, maar de melder aangaf dat ten tijde van de melding de klachten nog niet hersteld waren.

RESULTATEN

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving tussen 2002 en 2012 19 meldingen van patiënten die al enige tijd gestopt waren met de ssri en rapporteerden dat ze nog niet hersteld waren van de seksuele functiestoornissen. Deze meldingen waren met name gerapporteerd door patiënten zelf (n = 15). Verder door de huisarts (n = 2), de apotheker (n = 1) en via de farmaceutische industrie (n = 1).

Deze meldingen betroffen diverse ssri's: paroxetine (n = 5), citalopram (n = 4), sertraline (n = 4), venlafaxine (n = 4), fluoxetine (n = 2), fluvoxamine (n = 1) en escitalopram (n = 1). Sommige patiënten gebruikten meerdere ssri's na elkaar, waardoor dit aantal boven de 19 uitkwam.

Gerapporteerde seksuele functiestoornissen waren verminderd libido (n = 9), erectiele disfunctie (n = 5), orgasme-toornis bij de vrouw (n = 3), ejaculatiestoornis (n = 2), vertraagde ejaculatie (n = 2) en anorgasmie bij de man (n = 2). Patiënten rapporteerden soms meerdere bijwerkingen op één middel.

Van de meldingen betroffen 13 mannelijke patiënten en 6 meldingen betroffen vrouwelijke patiënten. De mediane leeftijd van deze patiënten was 30 jaar (uitersten: 20-59 jaar). De gerapporteerde tijd tussen start van de ssri en het begin van de seksuele functiestoornissen varieerde van dagen tot jaren, maar in de meeste gevallen begonnen de klachten na enkele dagen ssri-gebruik. De meeste patiënten gebruikten de medicatie enkele maanden tot twee jaar

AUTEURS

CORINE EKHART, apotheker, wetenschappelijk medewerker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

EUGÈNE VAN PUIJENBROEK, arts-klinisch farmacoloog, hoofd afdeling Analyse, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; tevens bijzonder hoogleraar Geneesmiddelenbewaking en Geneesmiddelenveiligheid, Rijksuniversiteit Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. E.P. van Puijenbroek, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

E-mailadres: e.vanpujenbroek@lareb.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-11-2013.

(uitersten: 9 dagen-10 jaar). De tijd na staken van de ssri en aanhouden van de seksuele functiestoornissen varieerde van 2 maanden tot 3 jaar. Drie patiënten meldden expliciet dat er geen sprake was van relationele problemen en dat de depressie succesvol behandeld was.

De meeste patiënten gebruikten geen comedicatie (n = 16). Drie patiënten rapporteerden het gebruik van zolpidem, oxazepam, lorazepam, sildenafil of levothyroxine in de comedicatie. De patiënt die sildenafil als comedicatie had, gebruikte dit al vijf jaar. Enkele dagen na start van sertraline kreeg hij klachten van vertraagde ejaculatie, die een half jaar na staken van sertraline nog niet waren hersteld.

DISCUSSIE

Andere casuïstische beschrijvingen

Blijvende seksuele functiestoornissen na staken van een ssri zijn slechts enkele malen beschreven in de literatuur. Csoka e.a. (2008) beschrijven drie patiënten met persisterende seksuele functiestoornissen na staken van een ssri. Deze patiënten betreffen een 29-jarige man met blijvende erectiele disfunctie na vier maanden gebruik van fluoxetine 20 mg, een 44-jarige man met verlies van libido, anorgasmie en erectiele disfunctie na 18 maanden gebruik van citalopram 20 mg en een 28-jarige man met blijvend verlies van libido en anorgasmie na 2 jaar gebruik van diverse ssri's. In alle gevallen werd gemeld dat de psychiatrische klachten waarvoor de medicatie was gestart met succes behandeld waren. Tevens waren ook andere oorzaken zoals verlaagd testosteron, verhoogd prolactine of aanwezigheid van diabetes uitgesloten.

Andere patiënten beschreven in de literatuur betreffen een 24-jarige man met verminderd libido en anorgasmie na twee jaar gebruik van citalopram 20 mg. Staken van dit middel leidde niet tot verbetering van de symptomen. Een 27-jarige vrouw beschrijft een totaal verlies van libido na gebruik van 20 mg fluoxetine. Na 7 maanden therapie besluit ze te stoppen met de fluoxetine. De klachten van verlies van libido herstellen niet. Serumspiegels testosterone en estradiol zijn niet afwijkend. Een 30-jarige man heeft een ernstig verlies van seksueel verlangen, erectiele disfunctie en anorgasmie na gebruik van 50 mg sertraline. Na vijf weken stopt hij met de medicatie, maar de klachten persisteren. Pogingen om de seksuele functiestoornissen te herstellen met sildenafil en testosteron hadden geen effect (Csoka & Shipko 2006).

Kaufmann en Murdock (2007) beschrijven een 32-jarige vrouw met een ernstige depressie die aanvankelijk behandeld werd met citalopram, maar ze wisselde naar nefazodon na vier weken in verband met verlies van libido en problemen met het krijgen van een orgasme. Deze symptomen bleven tijdens het gebruik van nefazodon bestaan en duren nu al meer dan een jaar na het staken van beide antidepressiva. Haar depressie is wel met succes behandeld.

Bolton e.a. (2006) beschrijven een 26-jarige man die last kreeg van verlies van libido en vertraagd orgasme tijdens behandeling met sertraline. Sertralinebehandeling werd 4 maanden gecontinueerd, maar daarna gestopt wegens klachten van blijvende seksuele disfunctie. Zes jaar na staken van sertraline duurden de klachten nog steeds voort. Urologische problemen en depressieve klachten zijn niet aanwezig. Bloedspiegels van prolactine, testosteron en thyroïdstimulerend hormoon waren binnen het normale bereik.

Bespreking meldingen Lareb

De beschreven meldingen suggereren dat in zeldzame gevallen de seksuele functiestoornissen langer aanhouden. Hoewel veranderingen in seksueel verlangen, seksuele prestaties en seksuele bevrediging vaak optreden bij psychiatrische ziektebeelden, laten deze meldingen zien dat gebruik van ssri's hierbij mogelijk ook een rol kan spelen. De symptomen traden kort na starten van de medicatie op en een aantal patiënten rapporteerde expliciet dat er geen sprake was van relationele problemen of seksuele functiestoornissen voor de start van de medicatie. Ook rapporteerden sommige patiënten dat de depressie succesvol behandeld was, maar dat de seksuele functiestoornis bleef bestaan.

Vermindering van de mate en/of duur van de erectie is een onderdeel van het normale, fysiologische verouderingsproces. De meldingen betroffen echter mannen met een

mediane leeftijd van 30 jaar waarbij dit in de regel nog niet speelt. Verder kunnen diabetes, hart- en vaatziekten en neurologische aandoeningen het vermogen tot het krijgen van een erectie beïnvloeden, evenals de geneesmiddelen die bij deze aandoeningen worden gebruikt (NHG-standaard Erectiele disfunctie). Bij de meldingen wordt echter geen comediatie gemeld die duidt op de aanwezigheid van een van deze genoemde aandoeningen, alhoewel dit de mogelijke aanwezigheid van deze klachten ook niet uitsluit. Wel gebruikte één patiënt al vijf jaar sildenafil, maar hij kreeg ejaculatieproblemen enkele dagen na start van sertraline.

Onderliggend mechanisme

Tot op heden is niet bekend hoe ssri's blijvende seksuele functiestoornissen kunnen veroorzaken. De seksuele responscyclus is complex en meerdere neurotransmitters zijn hierbij betrokken. Zo wordt aangenomen dat onder andere dopamine, norepinefrine, acetylcholine en serotonine van invloed zijn op de verschillende fasen van deze cyclus (Rosen e.a. 1999). De verschillende biochemische en neurochemische veranderingen die optreden tijdens gebruik van ssri's zijn verantwoordelijk voor de seksuele bijwerkingen.

Verschiedende hypothesen, waaronder blijvende endocriene en epigenetische veranderingen, zijn voorgesteld om het aanhoudende karakter van de seksuele bijwerkingen te verklaren. Dit is echter niet in evidence-based studies aangetoond. Evenmin is de hypothese onderzocht dat bij de meeste patiënten de afwijkende genexpressies weer normaliseren na staken van de ssri, maar dat bij sommige patiënten het aantal receptoren en de genexpressie minder snel terugkeren naar het oorspronkelijke niveau, waardoor de seksuele bijwerkingen blijven bestaan (Csoka e.a. 2008). Verder zijn serotonerge receptoren betrokken bij het negatieve feedbackmechanisme van de hypothalamus-hypofyse-testiculaire as. Verhoogde serotoninespiegels in de hypothalamus zouden kunnen resulteren in downregulatie van deze as, waardoor lagere vrije testosteronspiegels ontstaan. Deze veranderingen zouden bij sommige patiënten misschien niet helemaal normaliseren na staken van de ssri (Csoka & Shipko 2006).

Het herstel van een eenmaal ontstane seksuele functiestoornis is niet alleen afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van de stof die de bijwerking veroorzaakt heeft. Het is niet uit te sluiten dat bij het herstel, net als bij het ontstaan van dit type bijwerkingen, psychologische factoren een rol spelen. Een goede uitleg over het ontstaan en beloop van deze bijwerking is daarom essentieel. Ontbreekt het vertrouwen in het herstel, dan is dit niet bevorderlijk voor een positief beloop op langere termijn. Ontbreekt een goede voorlichting, dan kunnen stoornis-

sen in de seksuele functie in een vicieuze cirkel onderhouden worden (Crenshaw & Goldberg 1996).

Klinische implicaties

De frequentie van voorkomen zal naar verwachting laag zijn, zeker gezien de naar verhouding grote aantallen gebruikers van deze groep antidepressiva (gemiddeld gebruiken er in Nederland ongeveer 500.000 mensen per jaar een SSRI (www.gipdatabank.nl). Van de 140.000 meldingen in de Lareb-database zijn er 4400 meldingen op een SSRI gemeld, waarvan 19 meldingen van aanhoudende seksuele functiestoornissen.

Achtergronden vrijwillige rapportagesystemen

Voor het opsporen van nog onbekende informatie over mogelijke bijwerkingen nadat geneesmiddelen op de markt zijn gekomen, spelen spontane meldingen een belangrijke rol. Immers, vooral zeldzame bijwerkingen zullen door de relatief kleine pre-marketingtrials, die bovendien vaak gebruik maken van geselecteerde patiëntenpopulaties, niet altijd aan het licht komen.

Observaties uit de praktijk kunnen ons op het spoor zetten van een nog onbekende bijwerking. Aanvullend farmaco-

logisch en epidemiologisch onderzoek is in de regel nodig voor het leveren van het definitieve bewijs. Ook voor het bepalen van de incidentie van de bijwerking is vanzelfsprekend aanvullend epidemiologisch onderzoek noodzakelijk. Inherent aan vrijwillige rapportage zijn beperkingen zoals het ontbreken van een controlegroep waarmee de gemelde gevallen vergeleken kunnen worden, de soms sterke selectiebias en onderrapportage. Echter, kennis van het merendeel van de bijwerkingen die na het op de markt komen van een middel aan het licht komen, vindt haar oorsprong in meldingen (Raine 2007).

CONCLUSIE

Hoewel algemeen wordt aangenomen dat seksuele bijwerkingen van SSRI's herstellen na staken van het geneesmiddel, is dit in zeldzame gevallen mogelijk niet het geval. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft meerdere meldingen ontvangen van patiënten die last hebben van blijvende seksuele functiestoornissen na staken van een SSRI. Hoewel meerdere factoren kunnen bijdragen aan blijvende seksuele functiestoornissen, is een rol van SSRI's niet uit te sluiten. Verder onderzoek zal moeten bevestigen of dit inderdaad zo is.

LITERATUUR

- Bahrck AS. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medications: emerging evidence. *The Open Psychology Journal* 2008; 1: 42-50.
- Bolton JM, Sareen J, Reiss JP. Genital anaesthesia persisting six years after sertraline discontinuation. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 327-330.
- Crenshaw TL, Goldberg JP. Differential diagnosis of sexual dysfunction. In: *Sexual Pharmacology*. New York: Norton; 1996. p. 18.
- Csoka AB, Shipko S. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 187-8.
- Csoka AB, Bahrck A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008; 5: 227-33.
- Kauffman RP, Murdock A. Prolonged post-treatment genital anesthesia and sexual dysfunction following discontinuation of citalopram and the atypical antidepressant nefazodone. *The Open Women' Health Journal* 2007; 1: 1-3.
- medDRA v15.1 Data and Documentation. 2012. <http://www.meddrasso.com>
- NHG. Standaard Erectiele disfunctie. Utrecht: NHG; 2008. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGstandaard/M87_svk.htm
- Raine JM. Risk management – a European regulatory view. In: Mann RD, Andrews EB, red. *Pharmacovigilance* (2de dr). Hoboken: Wiley; 2007. p. 553-8.
- Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85.
- Williams VS, Edin HM, Hogue SL, Fehnel SE, Baldwin DS. Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 489-96.

SUMMARY

Does sexual dysfunction persist upon discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors?

G.C. EKHART, E.P. VAN PUIJENBROEK

- BACKGROUND** Cases reported in the literature suggest that in some individuals sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) may persist following the discontinuation of SSRIs.
- AIM** To find out how many reports of persistent sexual dysfunction associated with the use of SSRIs were received by the Netherlands Pharmacovigilance Centre, Lareb.
- METHOD** The database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb was searched for reports of sexual dysfunction in patients who had been using SSRIs and whose sexual functioning had not returned to normal at the time of notification.
- RESULTS** The database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb contained 19 reports of persistent sexual dysfunction in patients who had stopped using SSRIs for two months up to three years and who had not regained normal sexual functioning. The sexual disorders that were reported most frequently were reduced libido, erectile dysfunction and delayed orgasm. It seems likely that these disorders were caused not only by pharmacological effects of SSRIs but also by psychological factors.
- CONCLUSION** Although it has previously been assumed that patients always regain normal sexual functioning shortly after discontinuation of SSRIs, emerging evidence suggests that this may not be the case.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)5, 336-340

KEY WORDS persistent sexual dysfunction, selective serotonin reuptake inhibitors