

Galactorroe en het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers

A.M. WESSELS-VAN MIDDENDORP, L. TIMMERMAN

SAMENVATTING Een patiënte werd wegens depressieve klachten behandeld met de selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) citalopram. Zij ontwikkelde galactorroeklachten, die verdwenen na het staken van de citalopram. Oorzaak is volgens de internist een hyperprolactinemie bij ondersuppletie van schildklierhormoon en dientengevolge een hypothyreoïdie. Psychiaters zien galactorroe meestal bij patiënten met antipsychoticagebruik. Dat ook door het gebruik van SSRI's galactorroe kan ontstaan, is minder bekend. Bij bilaterale galactorroeklachten, waarbij in het laboratoriumonderzoek een hyperprolactinemie wordt gevonden en er sprake is van SSRI-gebruik, moet naast aanvullend onderzoek het staken van het SSRI overwogen worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 229-234]

TREFWOORDEN galactorroe, hyperprolactinemie, selectieve serotonineheropnameremmers

Het bijwerkingenprofiel van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) wordt gekenmerkt door serotoninepotentiëring, met daarmee geassocieerde bijwerkingen als maag-darmklachten, (migraineachtige) hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid en verhoogde bloedingsneiging (College voor Zorgverzekeringen 2003). Minder bekend is dat zowel SSRI's als tricyclische antidepressiva extrapiramidale bijwerkingen kunnen geven (Van Ermen e.a. 1996). Recentelijk nog werd het vóórkomen van bewegingsstoornissen als acathisie, dystonie en parkinsonisme bij SSRI-gebruik beschreven (Costa & Van 2004). Verder is de toename van klachten van de ziekte van Parkinson beschreven bij gebruik van fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine (Jiménez-Jiménez e.a. 1994; Keppel Hesselink 1992; Meco e.a. 1994; Steur 1993). Deze bijwerking wordt niet altijd als zodanig herkend en soms aangeduid als onrust of agitatie. Geneesmiddelen met een serotonerg effect kunnen via een indirect mechanisme een prolactinestij-

ging veroorzaken. Mogelijk stijgt de prolactinespiegel door stimulatie van de (hypothalamische) postsynaptische serotoninereceptoren of doordat serotonine de dopamineproductie remt via presynaptische serotoninereceptoren (Damsa e.a. 2004).

Gegevens over galactorroe tijdens SSRI-gebruik zijn spaarzaam. Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Landelijke registratie en evaluatie bijwerkingen) is 44 keer een melding gedaan van galactorroeklachten bij patiënten die behandeld werden met een SSRI. Bij een aantal gevallen was de relatie met SSRI-gebruik niet zeker vanwege (eventueel) verklarende comorbiditeit. Daarnaast is er waarschijnlijk sprake van onderreportage, zodat er geen nauwkeurige incidentiecijfers gegeven kunnen worden.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 33-jarige vrouw gebruikte enkele maan-

den 40 mg citalopram per dag wegens depressieve klachten. Zij gebruikte daarvoor gedurende 6 weken 20 mg citalopram per dag, met onvoldoende effect op de klachten. Enkele jaren geleden heeft zij last gehad van hyperthyreoïdie, waarvoor zij behandeld werd met propylthiouracil en radioactief jodium, waarna zij een hypothyreoïdie ontwikkelde. Ze kwam op het spreekuur en meldde galactorroe (bilateraal), amenorroe en hoofdpijn.

Laboratoriumonderzoek liet een verhoogde prolactinespiegel zien van 123,0 µg/l (normaalkaarde 0,0-25,0 µg/l), alsmede een TSH (thyroidstimulating hormone) van 51,30 mU/l (0,20-4,20 mU/l) en een FT₄ (vrij thyroxine) van 6 pmol/l (10-25 pmol/L). Een aantal maanden eerder toonden de schildklierhormoonwaarden geen bijzonderheden.

Citalopram werd gestaakt en de dosering levothyroxine opgehoogd naar 1 dd 200 µg in plaats van 175 µg per dag. In afwachting van het effect van het staken van citalopram werd geen ander antidepressivum gegeven. Na 3 weken was de galactorroe verdwenen. Laboratoriumonderzoek toonde een normalisatie van het FT₄ met een onderdrukt TSH (0,08 mU/l). De prolactineconcentratie was genormaliseerd naar 5,9 µg/l en de laboratoriumwaarde van het groeihormoon bleek normaal. De gemaakte CT-hersenscan liet geen afwijkingen zien. Vervolgens gebruikte patiënte 45 mg mirtazapine per dag, waarbij de depressieve klachten afnamen en de galactorroeklachten niet meer zijn voorgekomen.

De klachten zijn volgens de internist veroorzaakt door een hyperprolactinemie bij ondersuppletie van schildklierhormoon en dientengevolge hypothyreoïdie. Hij houdt er geen rekening mee dat de galactorroe een bijwerking van citalopram kan zijn.

PATHOFYSIOLOGIE

Er is sprake van galactorroe als er uitvloed van melk of vocht is uit een of beide borsten, wat zowel bij mannen als bij vrouwen op kan treden. Bij vrouwen spreekt men van galactorroe wanneer er

geen verband bestaat met een voorafgaande zwangerschap of wanneer de melkafscheiding langer dan zes maanden na spenen aanhoudt (non-puerperale melksecretie). Galactorroe moet worden onderscheiden van pathologische tepelvroed, die vaak anders van samenstelling is, unilateraal, intermitterend en secundair aan lokale mammopathologie (Commissie Aanvullende Diagnostiek van het CVZ 2003a).

Galactorroe wordt veroorzaakt door een verhoogde spiegel van het prolactine, een hormoon dat wordt afgegeven door de hypofyse. De prolactinesecretie wordt gereguleerd door verschillende remmende en stimulerende factoren. Dopamine is de belangrijkste prolactin-inhibiting factor (PIF), en thyrotrophin-releasing hormone (TRH) en oxytocine zijn bekende prolactin-releasing factors (PRF). Talloze andere neurotransmitters en hormonen hebben effect op de dopaminesecretie via het tuberoinfundibulaire dopaminerge systeem (TIDA) en beïnvloeden zo indirect de prolactinesecretie (Commissie Aanvullende Diagnostiek van het CVZ 2003b; Freeman e.a. 2000).

OORZAKEN VAN GALACTORROE

De oorzaken van galactorroe kunnen worden onderverdeeld in neurogene, hypothalamische of hypofysaire, endocriene, door farmaca geïnduceerde, of idiopathische oorzaken. In tabel 1 staan de oorzaken schematisch weergegeven (Assies 2000).

Neurogene oorzaken Prolactinesecretie wordt gestimuleerd door neuronale impulsen afkomstig uit de borst(wand), onder meer na thoracotomie, mastectomie en verbranding van de borstkas. Manipulatie van de tepels is een van de krachtigste vormen van stimulatie van de prolactinesecretie (Assies 1990, 2000). Ook stress, zowel fysiek als psychologisch, kan een verhoging van de prolactinespiegel bewerkstelligen, maar de mate van verhoging is echter zeer beperkt en treedt vooral bij vrouwen op (Abrahamson & Snyder 2004).

TABEL 1 Oorzaken van galactorroe*

Neurogene oorzaken	thoracotomie mastectomie plastische borstoperaties verbranding van de borstwand herpes zoster manipulatie van de tepels stress
Hypothalamische of hypofysaire oorzaken	prolactinoom sarcoïdose plaques van multipele sclerose histiocytose craniofaryngioom meningioom bestraling
Endocriene oorzaken	stimulatie door oestrogenen (anticonceptiva, oestrogeensubstitutie postmenopauzaal) hypothyreïdie oestrogeen- of prolactinesecernerende tumoren chronische nierinsufficiëntie levercirrose
Farmacologische oorzaken	stoffen met een directe of indirecte oestrogene werking (gonadotrofe hormonen, orale anticonceptiva, suppletiepreparaten, anti-oestrogenen, anti-androgenen, stoffen die de afbraak van oestrogenen remmen) stoffen met een prostagene werking stoffen die prolactinestijging veroorzaken door een antidopaminerge werking (bijvoorbeeld antipsychotica, tricyclische antidepressiva, mono-amino-oxidaseremmers, serotonineheropnameremmers, antihypertensiva, anti-epileptica en H ₂ -remmers) overige stoffen (bijvoorbeeld ritodrine, lithiumzouten, cannabis, cocaïne en opioïden)
Overig	idiopathische oorzaken

* naar Assies 2000

Hypothalamische of hypofysaire oorzaken Hypofysetumoren, met name prolactinomen, zijn de meest voorkomende oorzaken van hypofysaire galactorroe (Assies 1990). Bij prolactinomen is sprake van een autonome toename van de prolactineproductie door de lactotrofe cellen. Prolactinomen worden op grond van hun afmeting onderscheiden in microprolactinomen (< 10 mm) en macroprolactinomen (> 10 mm). De macroadenomen kunnen door compressie van de hypofyse insufficiëntie van andere hormonale assen veroorzaken. Suprasellaire uitbreiding kan leiden tot compressie van het chiasma opticum en dientengevolge tot visusdaling en gezichtsveldbeperking (Assies 2000; Commissie Aanvullende Diagnostiek van het CVZ 2003a).

Hyperprolactinemie onderdrukt de cyclische secretie van de hypofysaire gonadotrofe hormonen

luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH). De trias die het meest met prolactinomen gepaard gaat, bestaat uit primaire of secundaire amenorroe, galactorroe en hyperprolactinemie (Assies 1990).

Endocriene oorzaken De belangrijkste endocriene oorzaak van galactorroe is de stimulatie door oestrogenen, en dan vooral de onttrekking van oestrogenen na voorafgaande stimulatie. Galactorroe ontwikkelt zich waarschijnlijk het meest in samenhang met (beëindiging van) het gebruik van middelen als orale anticonceptiva of oestrogeensubstitutie (postmenopauzaal). Hypothyreïdie kan bijdragen aan het ontstaan van een hyperprolactinemie. Het hypothalamische TRH stimuleert de secretie van zowel TSH als prolactine door de hypofyse. In zeldzame geval-

len kunnen tumoren oestrogenen of prolactine secretoren en daardoor galactorroe veroorzaken. Chronische nierinsufficiëntie en levercirrose kunnen ook samengaan met galactorroe, waarschijnlijk door de toegenomen oestrogene activiteit waarmee deze aandoeningen gepaard gaan (Assies 2000).

Farmacologische oorzaken Door farmaca geïnduceerde galactorroe komt veelvuldig voor (Meyboom e.a. 1993). Alle farmaca die de werking van dopamine blokkeren kunnen leiden tot hyperprolactinemie en galactorroe (Abrahamson & Snyder 2004).

BESPREKING

Galactorroe bij antipsychoticagebruik komt vaak voor (Young e.a. 2004). Hyperprolactinemie en secundaire galactorroe kunnen ook voorkomen bij SSRI-gebruik. Met een gerichte anamnese, lichamenlijk onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek zal het doorgaans goed mogelijk zijn de oorzaak van de galactorroe vast te stellen.

Bij een patiënt met galactorroe moet achterhaald worden in hoeverre sprake is van enig symptoom dat een hypothalamische en/of een hypofysaire aandoening doet vermoeden, zoals hoofdpijn, visusklachten en amenorroe. Verder moet aandacht besteed worden aan het gebruik van orale conceptiva of oestrogenen, farmaca (denk ook aan SSRI-gebruik), menstruatiestoornissen, voorafgaande zwangerschap en elke vorm van fysieke of psychische stress. Ook moet worden gevraagd naar overmatige tepelstimulatie, thoraxtrauma, symptomen van hypothyreoïdie en chronische nier- of leverziekten (Assies 2000).

Bij lichamenlijk onderzoek is een nauwkeurig onderzoek van de borst het belangrijkste. Na inspectie volgt palpatie. Onderzocht moet worden of er aanwijzingen zijn voor een tumor. Vraag patiënt de galactorroe te demonstreren en let dan op kleur, consistentie, en of deze spontaan optreedt of na borstmassage. Als de palpatie van de borsten normaal is en de afscheiding helder of melkachtig,

levert mammografie geen additionele bijdrage aan de diagnostiek. Bij bloederige afscheiding moet verder onderzoek worden verricht naar het bestaan van een mammacarcinoom (onder meer mammografie, cytologie, biopsie). Bij bloederige afscheiding of afwijkingen bij palpatie is een snelle verwijzing geïndiceerd.

Andere relevante punten bij het lichamenlijk onderzoek zijn afhankelijk van de anamnese, zoals palpatie van de schildklier bij aanwijzingen voor een hypothyreoïdie. Wanneer de anamnese een hypofysetumor doet vermoeden, kunnen de gezichtsvelden met de confrontatiemethode worden bepaald en moet er gelet worden op tekenen van hypofyse-insufficiëntie, met name atrofie van secundaire geslachtskenmerken (Assies 2000).

Bij vrouwen met galactorroe wordt eerst een zwangerschapstest gedaan (HCG (humaan choriongonadotrofine) in de urine). Bij een niet-zwangere zal het (ochtend)prolactinegehalte in het serum bepaald worden; bij een matig verhoogde waarde moet het later op de ochtend opnieuw bepaald worden vanwege de invloed van stress en dag-nachtritme op de hoogte van de spiegel.

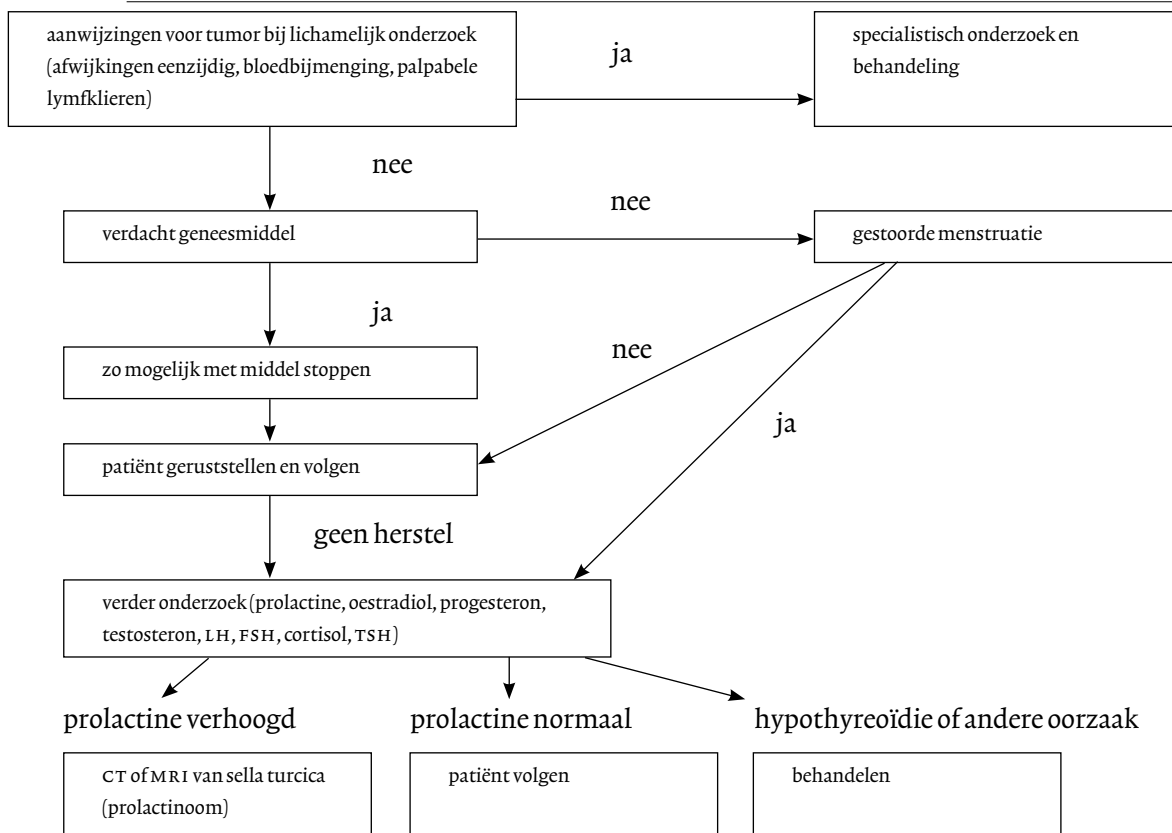
Indien sprake is van hyperprolactinemie en het gebruik van farmaca en/of oestrogenen is uitgesloten, dan is de diagnostiek er verder op gericht aan te tonen of er al dan niet sprake is van een prolactinoom. CT of MRI zijn het meest geschikt om een microadenoom aan te tonen. Deze methoden kunnen een microadenoom met een diameter van minder dan 1,5 millimeter niet aantonen (Assies 2000; Meyboom e.a. 1993). Voor een schematische weergave van het onderzoek van vrouwen met galactorroe, zie figuur 1 (Meyboom e.a. 1993).

CONCLUSIE

Er zijn vele oorzaken voor galactorroe ten gevolge van hyperprolactinemie. Psychiaters zien galactorroe meestal bij patiënten met antipsychoticagebruik. Ook door het gebruik van SSRI's kan galactorroe ontstaan, hoewel in de literatuur tot op heden weinig casuïstiek hierover te vinden is.

Bij de hier beschreven patiënte bestaat een

FIGUUR 1 Diagnoseschema voor het onderzoek van vrouwen met galactorroe



* Naar Meyboom e.a. 1993
 LH = luteïniserend hormoon
 FSH = follikelstimulerend hormoon
 TSH = thyroïd stimulerend hormoon

opvallende relatie tussen het staken van de behandeling met citalopram en afname van de galactorroe. Vrijwel gelijktijdig met het staken van de citalopram werd de hypothyreoïdie adequaat gesuppleerd, waardoor een definitieve oorzaak van de galactorroe niet met zekerheid is vast te stellen.

Bij bilaterale galactorroe, waarbij in het laboratoriumonderzoek een hyperprolactinemie wordt gevonden, en gelijktijdig SSRI-gebruik zal naast het in het artikel aanbevolen aanvullend onderzoek, het staken van het SSRI overwogen moeten worden.

☞ Met dank aan mevrouw M. Monster-Simons, Lareb.

LITERATUUR

Abrahamson, M.J., & Snyder, P.J. (2004). Causes of hyperprolactinemia. Database UpToDate, 12, 1-5. www.uptodate.com

Assies, J. (1990). Galactorroe. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 134, 1840-1843.

Assies, J. (2000). Galactorroe en gynaecomastie. *Bijblijven*, 16, 7-21.

College voor zorgverzekeringen. (2003). Bijwerkingen niet-tricyclische antidepressiva. In *Farmacotherapeutisch Kompas 2004* (pp. 110-111). Utrecht: College voor zorgverzekeringen.

Commissie Aanvullende Diagnostiek van het CVZ. (2003a). Klinische probleemstellingen. Galactorroe. In *Diagnostisch Kompas* (pp. 190-191). Utrecht: College voor zorgverzekeringen.

Commissie Aanvullende Diagnostiek van het CVZ. (2003b). Tekstbeschrijvingen, chemie. Prolactine. In *Diagnostisch Kompas* (pp. 728-730). Utrecht: College voor zorgverzekeringen.

Costa, R., & Van, H.L. (2004). Bewegingsstoornissen bij moderne anti-

- depressiva. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 563-567.
- Damsa, C., Bumb, A., Bianchi-Demicheli, F., e.a. (2004). 'Dopamine-dependent' side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1064-1068.
- Ermen, A.M.C. van, Ottervanger, J.P., Roisin, T., e.a. (1996). Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van selectieve serotonine heropnameremmers in België en Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 1817-1820.
- Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., e.a. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Psychological Reviews*, 80, 1523-1631.
- Jiménez-Jiménez, F.J., Tejeiro, J., Martínez-Junquera, G., e.a. (1994). Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology*, 44, 2406.
- Keppel Hesselink, J.M. (1992). Exacerbation of Parkinson's disease by fluoxetine. *Human Psychopharmacology*, 7, 411-412.
- Meco, G., Bonifati, V., Fabrizio, E., e.a. (1994). Worsening of parkinsonism with fluvoxamine: two cases. *Human psychopharmacology*, 9, 439-441.
- Meyboom, R.H., Assies, J., van den Bemt, P.M., e.a. (1993). Galactorroe en gynaecomastie als bijwerkingen van geneesmiddelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 137, 2498-2503.
- Steur, E.N. (1993). Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology*, 43, 211-213.
- Young, R.M., Lawford, B.R., Barnes, M., e.a. (2004). Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*Al allele. *The British Journal of Psychiatry*, 185, 147-151.

AUTEURS

A.M. WESSELS-VAN MIDDENDORP is arts in opleiding tot psychiater en werkzaam bij de stichting Adhesie in Deventer.

L. TIMMERMAN was ten tijde van het onderzoek als psychiater en A-opleider verbonden aan stichting Adhesie in Deventer en is thans werkzaam als psychiater in het Twenteborg ziekenhuis te Almelo.

Correspondentieadres: A.M. Wessels-van Middendorp, Nico Bolkesteinlaan 1, 7416 SB Deventer. Tel.: (0570) 639600. Fax: (0570) 639629.

E-mail: A.Wessels@adhesie.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-9-2005.

SUMMARY

Hyperprolactinaemia and selective serotonin reuptake inhibitors. A case study – A.M. Wessels-van Middendorp, L. Timmerman –

The subject of this case study is a female patient who was treated with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), citalopram, because of a depressive episode. She developed symptoms of galactorrhea; there was a time relationship between suspension of the treatment with citalopram and a reduction of the galactorrhea symptoms. The consulting internist assumed that the symptoms were due to hyperprolactinemia arising from under-supplementation of thyroid hormone and resultant hypothyroidism. Psychiatrists usually see galactorrhea in patients who are taking antipsychotics. However, few psychiatrists know that galactorrhea can also be caused by SSRIs. When a patient has symptoms of bilateral galactorrhea and has used an SSRI and when hyperprolactinemia has been found in laboratory tests it is probably advisable to stop the SSRI medication. The article mentions what additional research is needed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 229-234]

KEY WORDS galactorrhea, hyperprolactinemia, serotonin reuptake inhibitors