

## Bijlage Preventie antidepressiva bijwerkingen Seksuele functiestoornissen

### Literatuur conclusies

| Bewijs   | Conclusie  |
|----------|--|
| niveau 1 | Het is aangetoond dat mirtazapine en bupropion een lager risico hebben op seksuele disfunctie dan paroxetine, escitalopram en sertraline.<br>A1: Reichenpfader   |
| niveau 1 | Het is aangetoond dat fluoxetine en venlafaxine een lager risico hebben op seksuele disfunctie dan paroxetine.<br>A1: Reichenpfader 2014   |
| niveau 1 | Het is aangetoond dat fluoxetine een lager risico heeft op seksuele disfunctie dan escitalopram.<br>A1: Reichenpfader 2014   |
| niveau 1 | Het is onduidelijk of vortioxetine een lager risico heeft op seksuele disfunctie dan duloxetine.<br>A2: Jacobsen 2015  |
| niveau 2 | Het is aannemelijk dat agomelatine een lager risico heeft op seksuele disfunctie dan paroxetine, venlafaxine of escitalopram.<br>A2: Montejo 2015; Guiana 2013; Kennedy 2008<br>B: Montejo 2010                    |
| niveau 3 | Er zijn enkele aanwijzingen dat imipramine en clomipramine, maar niet amineptine, een hoger risico hebben op seksuele disfunctie dan placebo. Onderlinge vergelijkingen tussen TCAs ontbreken.<br>C: Serretti 2009 |
| niveau 3 | Er zijn enkele aanwijzingen dat fenelzine, maar niet selegiline of moclobemide, een hoger risico heeft op seksuele bijwerkingen dan placebo. Onderlinge vergelijkingen tussen MAOIs ontbreken.<br>C: Serretti 2009 |

### Overige overwegingen

De werkgroep Antidepressiva van de module Bijwerkingen kwam tot de volgende overwegingen bij de gevonden literatuur:

- De zoekactie haalde 2 relevante systematische reviews naar boven: Reichenpfader et al. (2014) en Serretti et al. (2009). De werkgroep heeft ervoor gekozen de eerste als uitgangspunt te nemen, aangezien deze netwerk meta-analyse van randomized controlled trials (RCT's) antidepressiva onderling vergelijkt en zodoende een preciezer antwoord geeft op de uitgangsvraag hoe antidepressiva onderling verschillen in het risico op seksuele bijwerkingen. Serretti et al. (2009) vergelijkt antidepressiva ten opzichte van placebo, maar doet dat op basis van uiteenlopende onderzoeksopzetten waarin ook observationeel onderzoek is geïncludeerd. Voor de middelen die niet door Reichenpfader zijn onderzocht, of waarvoor geen recentere RCT's bestaan die antidepressiva onderling vergelijken, is de review van Serretti et al. (2009) als uitgangspunt genomen voor literatuurconclusies. Dit betreft TCA's en MAO-remmers.
- Zoals Reichenpfader et al. (2014) zelf opmerken is de algemene sterkte van bewijs van deze meta-analyse laag door onder andere indirecte vergelijkingen (Discussie p10) en wijde betrouwbaarheidsintervallen. Bij meer onderzoek zouden meer vergelijkingen significant kunnen verschillen. Ook is niet gecorrigeerd voor dosisverschillen, waardoor onbekend is of het bij gevonden verschillen om gelijkwaardige doseringen gaat.
- De definitie van seksuele disfunctie zoals gehanteerd door Reichenpfader (2014) includeert alle gerapporteerde subtypes zoals verminderd libido, gebrek aan libido, anorgasmie, abnormaal orgasme, vertraagde ejaculatie, ejaculatiestoornis/-failure, erectiestoornis.
- Priapisme, een zeer langdurige (>4uur) erectie die onafhankelijk van seksuele prikkels ontstaat, wordt gerapporteerd als mogelijke bijwerking bij trazodon. Deze bijwerking wordt door Reichenpfader niet vermeld, mogelijk vanwege het zeldzame voorkomen. De algemene prevalentie, los van medicatiegebruik, wordt door de European Associations of Urology Guidelines on Priapism geschat op 1 geval per 111.111 tot 200.000 persoonsjaren (Salonia et al. 2013).
- Daarnaast bestaat een kleine kans dat de seksuele disfunctie blijft bestaan, ook na staking van de SSRI (post-SSRI seksuele functiestoornis; Lareb kwartaalbericht3, 2012). Er bestaat te weinig evidentie om advies te geven over de preventie hiervan.
- Het is onbekend of er sprake is van man-vrouw verschillen in de effecten van antidepressiva op seksueel functioneren. Vanwege weinig studies die sekse-specifieke aantallen leveren konden Reichenpfader et al. (2014) geen gestratificeerde analyses doen. Een review over sekseverschillen en medicatie bijwerkingen beschrijft op basis van een studie dat paroxetinegebruik voor depressie vaker samenging met seksuele functiestoornissen bij mannen dan bij vrouwen (Gartlehner 2010 o.b.v. Kennedy 2006).

- Met name mirtazapine, bupropion en agomelatine onderscheiden zich mechanistisch van de overige antidepressiva. Dit draagt bij aan de geloofwaardigheid van de gevonden verschillen in risico op seksuele bijwerkingen.
- Agomelatine is nog niet lang op de markt. Ook is de effectiviteit voor depressie behandeling bij dit middel nog niet onomstotelijk aangetoond. Dit maakt dat de werkgroep zeer voorzichtig is in het aanbeveling van agomelatine als antidepressivum waarmee seksuele bijwerkingen voorkomen zouden kunnen worden.
- In tegenstelling tot wat Reichenpfader et al. 2014 vinden, staat fluoxetine bekend om een remmende werking op seksuele functie. Daarom wordt fluoxetine ook geïndiceerd bij premature ejaculatie. Dit is voor de werkgroep een reden om fluoxetine niet te willen aanbevelen als een beter alternatief voor paroxetine en escitalopram wanneer het gaat om seksuele bijwerkingen.
- De werkgroep is van mening dat het beschikbare bewijs voor vortioxetine onvoldoende is om een aanbeveling met betrekking tot seksuele risicoverschillen op te baseren. De studies naar vortioxetine, beschreven door Jacobsen et al., 2015, komen voor het grootste deel (5 van de 7 publicaties) uit één onderzoeksgroep, gesponsord door farmaceuten Takeda en Lundbeck. Dit doet af aan de geloofwaardigheid van de resultaten. Bovendien zijn de uitkomsten van verschil met duloxetine afhankelijk van de dosering (5-10 vs 15-20mg). Een dergelijk niveau van detail ontbreekt voor de overige antidepressiva, waarmee de bevindingen in het geheel (vergeleken met Reichenpfader 2014) onvergelijkbaar worden.
- De werkgroep is van mening dat het beschikbare bewijs voor TCAs en MAOIs onvoldoende is om een aanbeveling met betrekking tot seksuele risicoverschillen op te baseren. De conclusies zijn allen gebaseerd op zeer kleine studies (minder dan 30 deelnemers). Bovendien wordt amineptine niet in Nederland voorgeschreven, en is selegiline in Nederland niet geregistreerd als antidepressivum (maar voor behandeling parkinson).

#### Referenties:

- Gartlehner G, Chapman A, Strobelberger M, Thaler K. Differences in efficacy and safety of pharmaceutical treatments between men and women: an umbrella review. *PLoS One*. 2010 Jul 30;5(7):e11895.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 17;(12):CD008851.
- Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr*. 2016 Oct;21(5):367-378.
- Lareb kwartaalbericht 3, 2012 'SSRIs and persistent sexual dysfunction'; [http://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB\\_2012\\_3\\_Ssri.pdf](http://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB_2012_3_Ssri.pdf), accessed October 21, 2016.
- Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, Naval S, Parra DG, Gabriel C, Mocaër E, Portolés A. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol*. 2010 Jan;24(1):111-20.
- Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R, Harmer C, Meyniel F, Jabourian A, Gabriel C, Gruget C, Klinge C, MacFayden C, Milligan H, Mullings E, Goodwin G. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*. 2015 Oct;29(10):1119-28.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):329-33.
- Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, Van Noord M, Lux L, Gaynes BN. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf*. 2014 Jan;37(1):19-31.
- Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, Wespes E, Hatzimouratidis K; European Association of Urology. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):480-9
- Serretti A1, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.