

GOED OM WETEN**FLUOXETINE VOOR DEPRESSIE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN:
BLIJF KRITISCH!**

[Zie Goed om weten-bericht van 16 juni 2006 op onze website.]

Het Europese Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency* of EMEA) heeft een positief advies gegeven voor het gebruik van fluoxetine bij kinderen ouder dan 8 jaar en adolescenten ter behandeling van matig ernstige tot ernstige majeure depressie na falen van psychotherapie [zie hun persbericht van 6 juni 2006, via www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf]. Het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), het wetenschappelijk adviesorgaan van het Europese Geneesmiddelenagentschap, stelt dat de voordelen opwegen tegenover de nadelen, maar eist van de registratiehouder bijkomende studies in verband met de veiligheid van fluoxetine bij kinderen en adolescenten.

Een kritische houding blijft aangewezen. In het artikel "Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten: stand van zaken" in de *Folia* van december 2004 schreven we het volgende: "Hoewel in de Verenigde Staten fluoxetine aanvaard is voor depressie bij kinderen en adolescenten, was het besluit van een analyse op Europees niveau door het *Committee on Human Medicinal Products* [het huidige *Committee for Medicinal Products for Human Use*] (CHMP) dat de studies onvoldoende bewijzen leveren om fluoxetine voor deze indicatie te aanvaarden."

Door bepaalde landen van de Europese Unie werd een procedure gestart om deze indicatie toch op te nemen in de bijsluiters; een herevaluatie van de gegevens leidde tot het positief advies van het Europese Geneesmiddelenagentschap, dat na bekrachtiging door de Europese Commissie, bindend is voor alle lidstaten van de Europese Unie.

Wat weet men over fluoxetine bij kinderen en adolescenten? Er zijn twee kortetermijnstudies uitgevoerd in deze leeftijdsgroep, met beperkte evidentie voor een matige doeltreffendheid. Anderzijds neemt men aan dat voor geen enkel antidepressivum een verhoogd risico van zelfmoordgedachten in deze leeftijdsgroep kan uitgesloten worden [zie *Folia* december 2004 en maart 2006]. Daarenboven zijn met fluoxetine in preklinische studies bij jonge dieren negatieve effecten gezien op de seksuele ontwikkeling: het belang van deze bevinding bij de mens is onduidelijk, maar ze noopt tot voorzichtigheid, temeer dat er rapporten zijn van groeivertraging en vertraagde puberteit bij kinderen behandeld met fluoxetine omwille van depressie. Zoals in de *Folia* van december 2004 vermeld, moet de beslissing een antidepressivum te starten bij kinderen en adolescenten genomen worden door artsen met ervaring in het domein, na afwegen van de risico's en de mogelijke voordelen. Wanneer beslist wordt te behandelen met een antidepressivum, is continue psychotherapeutische begeleiding en permanente evaluatie essentieel.

In de *Lancet* van 17 juni 2006 verscheen een commentaar met als titel “How have the SSRI antidepressants affected suicide risk?”, met een korte bespreking van de beschikbare gegevens over het risico van zelfmoordgedachten door antidepressiva, zowel bij volwassenen als bij kinderen en adolescenten [*Lancet* 2006;367:1959-62]. De auteur is nogal geruststellend in verband met fluoxetine. In hetzelfde nummer van de *Lancet* [2006;367:1953] verschijnt ook een editoriaal over klinische studies bij kinderen: de auteur van dit editoriaal citeert het persbericht van 6 juni van het Europese Geneesmiddelenagentschap en benadrukt het belang van een kritische houding ten opzichte van het gebruik van fluoxetine bij kinderen en adolescenten.

CONGENITALE AFWIJKINGEN DOOR ACE-INHIBITOREN

[Zie Goed om weten-bericht van 16 juni 2006 op onze website.]

In de *New England Journal of Medicine* van 8 juni [2006;354:2443-51] verschenen de resultaten van een observationele studie naar het risico van majeure congenitale afwijkingen bij gebruik van een ACE-inhibitor in het eerste trimester van de zwangerschap. De resultaten tonen een hogere incidentie van majeure congenitale afwijkingen (vooral t.h.v. het cardiovasculaire stelsel en het centrale zenuwstelsel) bij kinderen die in het eerste trimester waren blootgesteld aan een ACE-inhibitor dan bij de kinderen die niet waren blootgesteld aan een antihypertensivum in het eerste trimester [relatief risico 2,71; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,72 tot 4,27]. Bij de kinderen die in het eerste trimester waren blootgesteld aan een ander antihypertensivum dan een ACE-inhibitor was de incidentie van majeure congenitale afwijkingen niet verhoogd. In het artikel wordt niet gezegd wat deze “andere” antihypertensiva waren, maar wordt wel duidelijk vermeld dat het bij de “andere” antihypertensiva niet ging om een sartaan: men neemt immers aan dat de risico’s voor de ACE-inhibitoren ook gelden voor de sartanen.

Dat gebruik van ACE-inhibitoren tijdens het tweede of derde zwangerschapstrimester belangrijke problemen kunnen stellen bij de foetus was goed bekend (met o.a. oligohydramnion, groeivertraging, longhyperplasie). Volgens de auteurs van bovenvermelde studie en de auteur van een bijbehorend editoriaal [*New Engl J Med* 2006;354:2498-500] is het de eerste keer dat er duidelijke evidentie is van een ongunstig effect van ACE-inhibitoren op de foetus bij gebruik in het eerste zwangerschapstrimester. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en in het artikel “Gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap” in de *Folia* van januari 2005, wordt gesteld dat het gebruik van ACE-inhibitoren gecontra-indiceerd is gedurende de ganse duur van de zwangerschap. De hierboven geciteerde studie bevestigde deze aanbeveling.

Wat zijn de praktische implicaties? Wanneer een vrouw die behandeld wordt