

Antidepressiva en risico op bloedingen: een literatuuroverzicht

M. KÜÇÜKAYCAN, F. VAN DEN EEDE, T. MOREELS, B.G.C. SABBE

ACHTERGROND Antidepressiva kunnen in theorie door blokkade van het serotonine-transportersysteem leiden tot bloedingen. Hoe groot het bloedingrisico is en de klinische betekenis ervan blijven echter onduidelijk.

DOEL Nagaan hoe groot het bloedingrisico is en wat de klinische betekenis ervan is.

METHODE Literatuurstudie met de trefwoorden ‘antidepressants’ en ‘bleeding’ tot maart 2011 met als vraag het risico op bloedingen bij antidepressivagebruik.

RESULTATEN Er voldeden 34 studies aan de selectiecriteria. De meeste studies handelen over hoge gastro-intestinale bloedingen en hemorragische cerebrovasculaire accidenten (CVA's). Bij gebruik van antidepressiva met een hoge serotonineaffiniteit is de kans op hoge gastro-intestinale bloedingen licht verhoogd. Antidepressiva verhogen niet de kans op een hemorragisch CVA. Over de andere types van bloedingen zijn de gegevens zeer beperkt.

CONCLUSIE Uit deze systematische review blijkt dat antidepressiva wat betreft bloedingen relatief veilig zijn. Bij risicopatiënten kunnen voorzorgsmaatregelen getroffen worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 225-234]

TREFWOORDEN antidepressiva, bloedingen

Bij een bloeding wordt in het lichaam een beschermend mechanisme geactiveerd dat het bloedverlies moet tegengaan, hemostase genaamd. Hemostase is een samenwerking van bloedvaten, bloedplaatjes en de stollingscascade. De bloedvaten gaan contraheren en de bloedplaatjes gaan samenklonteren (bloedplaatjesaggregatie). Gelijktijdig wordt via de stollingscascade fibrinogeen omgezet in fibrine dat een netwerk vormt waarin bloedcellen blijven hangen. Bloedplaatjes maken bij dit proces allerlei stoffen vrij, onder andere serotonine. Deze is een krachtige vasoconstrictor en versterkt bovendien de bloedplaatjesaggregatie, zij het op een zwakke manier (Angiolillo e.a. 2010; Lopez-Vilchez e.a. 2009).

Serotonine kan niet door de bloedplaatjes geproduceerd worden en dient derhalve via een

serotoninetransporter door de bloedplaatjes opgenomen te worden. De serotoninetransporter van het bloedplaatje is dezelfde als die in de hersenen (Lesch e.a. 1993). Serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn dan ook in staat om de concentratie van serotonine in bloedplaatjes te reduceren (Maurer-Spurej e.a. 2004; Ross e.a. 1980). De vraag is of deze iatrogeen veroorzaakte serotoninedepletie in de bloedplaatjes een verhoogd risico op bloedingen kan veroorzaken.

De eerste studie waarin men het gevaar op bloedingen bij het gebruik van antidepressiva heeft onderzocht, dateert van 1999 (De Abajo e.a.). Sindsdien is een aantal studies verschenen waarin bloedingen in verband werden gebracht met het gebruik van antidepressiva, terwijl andere studies geen relatie konden aantonen.

De praktijkwaarschuwing voor een verhoogde bloedingsneiging wordt gestuurd door studies met een lage *number needed to harm* (NNH). NNH is een getal dat aangeeft hoeveel personen men met antidepressiva moet behandelen om één bloeding te veroorzaken. Een hoge NNH is uiteraard goed. Echter, de NNH's zijn in de verschillende studies inconsistent; zo was de NNH 244 in de studie van Van Walraven e.a. (2001) en 2000 in de studie van De Abajo e.a. (2008).

Vanuit het argument dat de NNH's inconsistent zijn, verrichtten wij een literatuurstudie met enerzijds de vraagstelling hoe groot het risico is op spontane bloedingen bij antidepressivagebruik en anderzijds welke organen meer risico lopen. De eerste studie van De Abajo e.a. (1999) maakte onderscheid in de affiniteit van het antidepressivum tot de serotoninetransporter. Dit gegeven vormde het uitgangspunt om daarnaast ook specifiek de mate van affiniteit tot de serotoninetransporter in de beschouwing te betrekken.

METHODE

Om deze vraagstellingen te beantwoorden zochten wij in Web of Knowledge en PubMed tot maart 2011 en zonder beperking van taal naar relevante literatuur aan de hand van de volgende trefwoorden: 'antidepressants' en 'bleeding'. Dit leverde 400 artikelen op. De abstracts van de afzonderlijke artikelen werden gelezen en geïnccludeerd werden publicaties met een origineel patiënt-controleonderzoek, cross-sectionele bevolkingsstudie, historisch en prospectief cohortonderzoek of meta-analyses. Geëxcludeerd werden gevalbeschrijvingen, ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA's) en studies waarin alle deelnemers ook bloedverdunners innemen. Tevens zochten we in de literatuurlijsten van de geselecteerde publicaties. Dit leverde uiteindelijk 34 effectstudies en één meta-analyse op, die alle opgenomen zijn in de literatuurlijst.

Er werd gebruikgemaakt van cohortstudies en patiënt-controlestudies. In de studies werd de relatie tussen de determinant 'antidepressivum-

gebruik' en de uitkomstvariabele 'bloeding' onderzocht. Bij cohortstudies wordt een vergelijking gemaakt tussen een groep met antidepressivagebruik en een groep zonder dit gebruik. In de patiënt-controleonderzoeken gaat men uit van een groep met en een groep zonder bloedingen (controlegroep). Het antidepressivumgebruik in de beide groepen wordt vergeleken. Er is in de studies sprake van antidepressivuminname als de database een inname meldt op het moment van de klinische diagnose van een bloeding.

RESULTATEN

Gastro-intestinale bloedingen

Vijftien studies handelen over hoge gastro-intestinale (GI) bloedingen en drie over het gehele GI stelsel (zie tabel 1). Met uitzondering van twee artikelen (Dunn e.a. 2000; Vidal e.a. 2008) tonen vrijwel al deze publicaties aan dat het gebruik van antidepressiva het risico op een hoge GI bloeding licht verhoogt ten opzichte van niet-gebruikers. Het relatieve risico (RR) bedraagt tussen 1,2 en 3,6. Bij de nieuwere studies is het risico lager. Van deze 15 artikelen was er een waarin men ook keek naar de lage GI tractus en men vond geen relatie tussen bloedingen in dit gebied en antidepressivaminname (Wessinger e.a. 2006). Deze auteurs vonden wel een verhoogd risico op algemene GI bloedingen. In drie artikelen werd het hele GI stelsel onderzocht en in één werd een licht verhoogd risico vastgesteld op GI bloedingen bij serotonerge antidepressiva (Barbui e.a. 2009), terwijl in de twee andere de auteurs geen verband konden aantonen tussen antidepressivagebruik en GI bloedingen (Schalekamp e.a. 2008; Ziegelstein e.a. 2007). Een meta-analyse van zes studies toonde een verhoogde kans op hoge GI bloedingen met een RR van 2,36 (1,44-3,85) (Loke e.a. 2008). In het algemeen werden de studies gecorrigeerd voor confounders. Concrete en duidelijke informatie over de dosering, de gebruiksduur en de bloedingstijden werd in de betreffende studies niet teruggevonden.

TABEL 1 Onderzoeken naar samenhang antidepressivagebruik en gastro-intestinale bloedingen				
1ste auteur	Bloeding	Studieopzet	Populatie	Effect ten opzichte van geen antidepressivagebruikers (95%-BI)
Jaar				
De Abajo 1999	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: 40-79 j	RR SSRI: 3,0 (2,1-4,4)
	GI	Retrospectief	1651 bloedingen 10000 controlepersonen	RR non-SSRI: 1,4 (1,1-1,9) RR andere AD; 0,8 (0,2-2,4)
Dunn 2000	Bovenste	Cohort	Algemene praktijk:	RR SSRI hele GI: 1,24 (0,91-1,70)
	GI / hele GI	Retrospectief	237609 patiëntenmaanden	RR SSRI bovenste GI: 1,30 (0,75-2,27)
Van Walraven 2001	Bovenste	Cohort	Algemene praktijk: > 65 j	10,7 % gemiddelde stijging van risico per hogere
	GI	Retrospectief	317824 personen	inhibitiegroep (3 groepen: lage, intermediaire en hoge affiniteit voor serotonine: zie tabel 2 voor de groepsindeling)
Dalton 2003	Bovenste	Cohort	Algemene praktijk: 16-105 j	O/E SSRI: 3,6 (2,7-4,7)
	GI	Retrospectief	26005 AD gebruikers	O/E Non-SSRI: 2,3 (1,5-3,4) O/E AD: 1,7 (0,8-3,1)
Tata 2005	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: > 17 j	OR SSRI: 2,38 (2,08-2,72)
	GI	Retrospectief	11261 bloedingen 53156 controlepersonen	OR Non-SSRI: 2,3 (1,5-3,4) OR andere AD: 1,7 (0,8-3,1)
Wessinger 2006	Bovenste	Case-control	Ziekenhuis: gemiddeld 66 j	OR SSRI GI totaal: 1,5 (1,2-2,0)
	en onderste GI	Retrospectief	579 bloedingen 1000 controlepersonen	OR SSRI bovenste GI: 1,8 (1,2-2,8) OR SSRI onderste GI: 1,3 (0,83-1,9)
Helin-Salmivaara 2007	Bovenste	Case-control	Ziekenhuis: 32% > 75 j	OR SSRI: 1,30 (1,13-1,50)
	GI	Retrospectief	9191 bloedingen 41780 controlepersonen	
Lewis 2008	Bovenste	Case-control	Ziekenhuis: 22-80 j	OR lage serotonerge affiniteit non-SSRI: 1,0 (0,4-2,3)
	GI	Retrospectief	359 bloedingen 1889 controlepersonen	OR gemiddelde serotonerge affiniteit SRI: 2,0 (1,1-3,6) OR hoge serotonerge affiniteit SRI: 2,1 (1,3-3,3)
Vidal 2008	Bovenste	Case-control	Ziekenhuis: > 18 j	OR SSRI: 1,23 (0,90-1,68)
	GI	Retrospectief	2813 bloedingen 7193 controlepersonen	OR Non-SSRI: 0,83 (0,45-1,55) OR andere AD: 0,79 (0,33-1,89)
De Abajo 2008	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: 40-85 j	OR SSRI: 1,6 (1,2-2,1)
	GI	Retrospectief	1321 bloedingen 10000 controlepersonen	OR SNRI: 2,9 (1,5-5,6) OR TCA: 1,3 (0,9-1,7) OR andere AD: 1,3 (0,7-2,7)
Opatrny 2008	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: > 18 j	OR SSRI: 1,33 (1,09-1,62)
	GI	Retrospectief	4028 bloedingen 40171 controlepersonen	OR SNRI: 1,04 (0,83-1,30) OR Venlafaxine: 1,85 (0,9-1,7)
Dall 2009	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk:	OR SSRI: 1,70 (1,49-1,95)
	GI	Retrospectief	gemiddeld 72 j 3652 bloedingen 36502 controlepersonen	OR TCA: 1,15 (0,89-1,47)
Targownik 2009	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: > 18 j	OR SSRI: 1,43 (1,09-1,95)
	GI	Retrospectief	1552 bloedingen 68590 controlepersonen	
Dall 2010	Bovenste	Case-control	Algemene praktijk: > 18 j	OR SSRI: 1,50 (1,18-1,90)
	GI	Retrospectief	4862 bloedingen 19448 controlepersonen	OR TCA: 0,94 (0,65-1,35)
Verdel 2011	Bovenste	Case-control	Ziekenhuis: 24 % > 79 j	OR SSRI: 1,39 (1,19-1,63)
	GI	Retrospectief	9239 bloedingen 15605 controlepersonen	OR TCA: 1,29 (1,03-1,61) OR andere AD: 1,25 (0,95-1,65) OR AD: 1,36 (1,20-1,53)

Ziegelstein 2007	GI en andere bloedingen	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: coronair lijden 26-92 j 158 SSRI 1096 non-SSRI	OR SSRI GI bloeding: 2,55 (0,49-13,34) OR SSRI algemene bloeding: 1,65 (1,02-2,66) OR non-SSRI algemene bloeding: 1,04 (0,6-1,3) OR non-SSRI algemene bloeding: 1,04 (0,6-1,3)
Barbui 2009	GI en andere bloedingen	Case-control Retrospectief	Algemene praktijk: > 18 j 11025 bloedingen 21846 controlepersonen	OR SSRI GI bloeding: 1,31 (0,91-1,88) OR TCA GI bloeding: 0,96 (0,45-2,06) OR andere AD GI bloeding: 1,74 (1,04-2,93) OR AD GI bloeding: 1,34 (1,01-1,80) OR SSRI algemene bloeding: 0,99 (0,89-1,10) OR TCA algemene bloeding: 0,89 (0,70-1,12) OR andere AD algemene bloeding: 1,07 (0,90-1,27) OR AD algemene bloeding: 0,99 (0,90-1,08)
Schale-kamp 2008	GI en andere bloedingen	Case-control Retrospectief	Algemene: gemiddeld 73 j 1848 bloedingen 5818 controlepersonen	OR SSRI voor niet-GI bloeding: 1,7 (1,1-2,5) OR SSRI voor GI bloeding: 0,8 (0,4-1,5) OR non-SSRI voor niet-GI bloeding: 1,1 (0,3-4,0)

GI = gastro-intestinaal; RR = relatief risico; SSRI = serotonineheropnameremmer; non-SSRI = antidepressiva met een lage serotonineaffiniteit (zie tabel 4); AD = antidepressiva; TCA = tricyclische antidepressiva; andere AD = bijvoorbeeld MAO-inhibitoren en tetracyclische AD; BI = betrouwbaarheidsinterval; O/E = ratio geobserveerd-verwacht; OR = oddsratio; CVA = hemorragisch cerebrovasculair accident; CABG = coronaire bypassoperatie; allerlei = meerdere soorten bloedingen, zoals in de huid, vaginaal, GI, nasaal, enz.

TABEL 2 Onderzoeken naar samenhang antidepressivagebruik en hemorragisch cerebrovasculair accident				
1ste auteur Jaar	Bloeding	Studieopzet	Populatie	Effect ten opzichte van geen antidepressivagebruikers (95%-BI)
De Abajo 2000	CVA	Case-control Retrospectief	Ziekenhuis: gemiddeld 59 j 65 CVA 247 controlepersonen	OR SSRI: 0,9 (0,4-2,4) OR andere AD: 0,8 (0,4-1,6)
Søren 2002	CVA	Case-control Retrospectief	Ziekenhuis: > 19 j 4765 CVA's 40000 controlepersonen	OR intracerebraal SSRI: 1,0 (0,6-1,6) OR intracerebraal SNRI: 0,5 (0,1-1,9) OR intracerebraal andere AD: 1,5 (0,8-2,8)
Kharofa 2007	CVA	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: 500 intracerebraal 416 met subarachnoïdaal	OR intracerebraal SSRI: 1,1 (0,7-1,8) OR subarachnoïdaal SSRI: 0,6 (0,4-1,0) OR totaal SSRI: 0,8 (0,5-1,2)
Chen 2008	CVA	Case-control Retrospectief	Algemeen: 11% > 79 j 1086 CVA's 6515 controlepersonen	OR SSRI: 1,18 (0,64-2,16) OR TCA: 1,18 (1,54-2,59) OR andere AD: 1,51 (0,82-2,87)
Chen 2009	CVA	Case-control Retrospectief	Algemeen: 10% > 79 j 92 CVA's 552 controlepersonen	OR lage inhibitie SSRI: 0,38 (0,11-1,41) OR gemiddelde inhibitie SSRI: 0,93 (0,37-2,31) OR hoge inhibitie SSRI: 0,82 (0,44-1,55)
Dauglas 2011	CVA	Case-control Retrospectief	Algemeen: > 18 j 357 CVA's 1631 controlepersonen	OR SSRI: 1,11 (0,82-1,50) OR TCA: 0,73 (0,52-1,02)
Verdel 2011	CVA	Case-control Retrospectief	Ziekenhuis: 24 % > 79 j 5651 bloedingen 9498 controlepersonen	OR SSRI: 1,39 (1,13-1,70) OR TCA: 1,35 (1,03-1,78) OR andere AD: 1,46 (1,03-2,05) OR AD: 1,41 (1,21-1,64)

Afkortingen zie tabel 1.

TABEL 3 Onderzoeken naar samenhang antidepressivagebruik en andere bloedingen				
1ste auteur	Bloeding	Studieopzet	Populatie	Effect ten opzichte van geen antidepressivagebruikers (95%-BI)
Jaar				
Salkeld 2008	Post partum	Case-control Retrospectief	Algemeen: vrouwen 16-45 j 2460 bloedingen 23943 controlepersonen	OR SSRI: 1,30 (0,98-1,72) OR non-SSRI: 1,12 (0,62-2,01)
Gartner 2010	Operatief borstkanker	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: 16% < 40 j 14464 vrouwen	OR SSRI: 2,3 (1,4-3,9)
Andreasen 2006	Post CABG	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: 23-86 j 3454 CABG's	OR SSRI: 1,1 (0,9-1,3) OR non-SSRI: 0,9 (0,6-1,3) OR andere AD: 1,0 (0,7-1,5)
Kim 2009	Post CABG	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: 25% > 69 j 1076 SSRI 304 non-SSRI	OR SSRI ten opzichte van non-SSRI= 0,93 (0,50-1,76)
Movig 2003	Orthopedie	Case-control Retrospectief	Ziekenhuis: gemiddeld 68 j 59 bloedtransfusie versus 461 geen bloedtransfusie	OR serotenerge AD: 3,71 (1,35-10,18) OR non-serotenerge AD: 0,74 (0,10-5,95)
Van Haelst 2010	Orthopedie	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: > 18 j 95 AD 1407 geen AD	OR serotenerge AD: 1,5 (0,7-3,3) OR non-serotenerge AD: 1,4 (0,5-4,1)
Verdel 2011	Vrouwelijke genitale tractus	Cohort Retrospectief	Ziekenhuis: 24% > 79 j 9239 bloedingen 15605 controlepersonen	OR SSRI: 2,30 (2,01-2,64) OR TCA: 2,12 (1,69-2,66) OR andere AD: 2,50 (1,95-3,20) OR AD: 2,37 (2,12-2,64)
Layton 2001	Allerlei	Cohort Retrospectief	Algemeen: gemiddeld 49 j 50150 AD 50488 geen AD	RR SSRI: 1,38 (0,82-2,34)
Meijer 2004	Allerlei	Case-control Retrospectief	Algemeen: 196 bloedingen 972 controlepersonen	OR lage serotenerge affiniteit: referentie OR gemiddelde serotenerge affiniteit: 1,9 (1,1-3,5) OR hoge serotenerge affiniteit: 2,6 (1,4-4,8)

Afkortingen: zie tabel 1.

Hemorragisch CVA

In totaal vonden we 7 artikelen over hemorragisch CVA (tabel 2). Vijf studies toonden geen verhoogde kans op een hemorragisch CVA bij antidepressivagebruik. Twee onderzoekers vonden wel een mogelijk verband tussen hemorragisch CVA en antidepressiva-inname, maar de oddsratio bedroeg rond 1,4 (Chen e.a. 2008; Verdel 2011). In 2009 publiceerden Chen e.a. opnieuw, maar zij vonden ditmaal echter geen verband tussen hemorragisch CVA en antidepressivagebruik.

Andere bloedingen

Over de andere types van bloedingen zijn de gegevens beperkt: we vonden 9 artikelen (tabel 3). Er werd geen verhoogde kans op bloedingen bij antidepressivagebruik gevonden na een coronaire omleidingsoperatie (Andreasen e.a. 2006; Kim e.a. 2009) en post partum (Salkeld e.a. 2008). Daarentegen was er een verhoogde kans op nabloedingen bij borstkankerchirurgie (Gartner e.a. 2010), in de vrouwelijke genitale tractus (Verdel e.a. 2011) en op perioperatieve orthopedische bloedingen (Movig e.a. 2003; Van Haelst e.a. 2010). Tot slot, in twee studies waarin men het risico op diverse bloedingen

(zoals in de huid, vaginaal, GI, nasaal) onderzocht, kon er in de ene studie geen relatie tussen bloedingen en antidepressiva (Layton e.a. 2001) aangetoond worden, terwijl in de andere studie wel een mogelijke relatie gevonden werd (Meijer e.a. 2004).

DISCUSSIE

Effectstudies

Het best gedocumenteerd zijn studies over bloedingen in de hoge GI tractus en hemorragische CVA's. Over de andere types van bloedingen zijn de gegevens beperkt. De studies tonen aan dat antidepressiva de kans op hoge GI bloedingen (zowel ulcus- als varicesbloedingen) licht kunnen verhogen, met name bij antidepressiva met een hogere serotonineaffiniteit (tabel 4). Serotonineaffiniteit wordt ingedeeld op grond van de dissociatieconstante. Deze constante geeft aan hoe snel een antidepressivum de serotoninetransporter loslaat. Een hoge dissociatieconstante betekent dat het antidepressivum de serotoninetransporter snel loslaat en dus minder affiniteit heeft voor de serotoninetransporter.

In diverse studies worden risicofactoren gesuggereerd die de kans op GI bloedingen kunnen verhogen: alcoholafhankelijkheid, patiënten met GI bloedingen in de voorgeschiedenis, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), antistollingsmiddelen en hogere leeftijd (Andrade 2010; De Abajo e.a. 2008; Loke e.a. 2008). Eensgezindheid hieromtrent ontbreekt echter.

De gegevens over de NNH in de studies worden niet consistent weergegeven. De vermelde NNH's geven wel aan dat de frequentie van hoge GI bloedingen relatief laag is. Van Walraven e.a. (2001) berekenden dat de NNH in hun onderzoek 244 was als antidepressiva met hoge serotonineaffiniteit vergeleken worden met antidepressiva met een lage serotonineaffiniteit. Er moeten dus 244 patiënten behandeld worden met een antidepressivum met hoge serotonineaffiniteit om 1 hoge GI bloeding te induceren vergeleken met antidepressiva met een lage serotonineaffiniteit. In het onderzoek van Loke e.a. (2008) bedroeg de NNH 411. Dall e.a. (2009) rekenden uit dat de NNH 718 personen jaren is. De Abajo e.a. (2008) rekenen zelfs uit dat ongeveer 2000 patiënten behandeld moeten worden met antidepressiva met een hoge serotonineaffiniteit om 1 hoge GI te veroorzaken. In de praktijk vallen de ernstige GI bloedingen dus wel mee.

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor een verhoogde kans op een hemorragisch CVA. Dit is een belangrijke bevinding, omdat deze patiënten niet zelden antidepressiva gebruiken. De gegevens over andere bloedingen zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

Beperkingen van de verschillende studies

Confounders Als bij bloedingen meer antidepressivagebruikers gevonden worden dan nietgebruikers, dan impliceert dit niet automatisch dat er een causaal verband bestaat tussen antide-

TABEL 4 Antidepressiva ingedeeld naar affiniteit voor serotoninetransporter (naar Tatsumi e.a. 1997), verkrijgbaar in België en Nederland

Hoge affiniteit: dissociatieconstante < 1	Gemiddelde affiniteit: dissociatieconstante 1 - 10	Lage affiniteit: dissociatieconstante > 10
clomipramine	amitriptyline	agomelatine
duloxetine	citalopram	bupropion
fluoxetine	dosulepine	doxepine
paroxetine	escitalopram	maprotiline
sertraline	fluvoxamine	mianserine
	imipramine	mirtazapine
	venlafaxine	moclobemide
		nortriptyline
		trazodon

pressiva en bloedingen. Het is mogelijk dat een onafhankelijke factor de uitkomst van een onderzoek beïnvloedt, een *confounder* genaamd.

Bij studies moeten we derhalve rekening houden met confounders die zowel biologische factoren als situationele factoren kunnen zijn. De studies werden alle gecorrigeerd voor confounders, zoals kanker, leverziekte en slokdarmvarices. Sommige confounders zijn duidelijk te achterhalen, zoals ras, leeftijd en geslacht. Echter, andere zijn veel minder duidelijk, zoals rookgewoonten, gebruik van (zelf)medicatie, kruiden, interactie van medicatie, alcoholconsumptie, socio-economische status of infecties zoals die met *Helicobacter pylori* (De Abajo e.a. 2008; Tachjian e.a. 2009). Deze (potentiële) confounders zijn dan ook niet systematisch in de studies meegenomen. Het is ook mogelijk dat depressie zelf een negatief effect heeft op de bloedplaatjesfunctie (Ziegelstein e.a. 2009).

Selectiebias De onderzoekers maken gebruik van een database. Het is mogelijk dat slechts de patiënten met ernstige bloedingen die in het ziekenhuis terechtkomen, worden geïncludeerd, terwijl degenen met minder ernstige bloedingen niet in de studies worden opgenomen. Dit veroorzaakt een selectiebias.

Serotonineaffiniteit In de meeste studies maakt men een tweedeling in SSRI's tegenover niet-SSRI's. In andere studies is er een driedeling op grond van de serotonineaffiniteit (De Abajo e.a. 1999). In de berekening van de NNH is hiermee geen rekening gehouden en dat kan wellicht de inconsistenties verklaren.

Clomipramine wordt in sommige studies tot de groep van de SSRI's gerekend, omdat het een krachtige serotonineaffiniteit heeft. Een mogelijke verhoging op de kans op bloedingen is dus geen klasseneffect: zowel SSRI's als tricyclische antidepressiva (TCA's) kunnen een verhoogde kans op bloedingen geven; niet slechts SSRI's.

Retrospectief karakter Het valt op dat de studies een retrospectief karakter hebben. Hoewel dit goed uitgevoerde onderzoeken met grote patiëntengroepen zijn om mogelijke confounders na te gaan en risicofactoren te identificeren, vormen prospectieve studies een essentiële voorwaarde om uitspraken over causaliteit te doen.

Therapietrouw Aangezien we weten dat de therapietrouw bij het gebruik van antidepressiva laag is, betekent dit dat de werkelijke effectgrootte mogelijk onderschat wordt. Het is immers vaak niet duidelijk of een patiënt antidepressiva inneemt en of hij of zij zich houdt aan de opgegeven dosis (Sawada e.a. 2009). Dit geldt dus ook voor andere medicatie, zoals NSAID's, die een verhoogde kans op bloedingen met zich meebrengen. Een patiënt kan ook suggereren dat hij of zij minder alcohol inneemt dan in werkelijkheid het geval is.

CONCLUSIE EN ADVIES

Uit dit systematisch literatuuroverzicht blijkt dat het risico op bloedingen bij het gebruik van antidepressiva minder hoog is dan vaak wordt aangenomen, maar elke bloeding is er natuurlijk een teveel. Om het risico te minimaliseren doen we de volgende aanbevelingen. Ten eerste is het zinvol om bij de inschatting van het risico een onderscheid te maken tussen hoge GI bloedingen en andere types van bloedingen, evenals een onderscheid tussen antidepressiva met een hoge en een lagere serotonineaffiniteit.

Antidepressiva met een hoge serotonineaffiniteit kunnen het risico op hoge GI bloedingen verhogen, maar dit is wellicht enkel klinisch relevant bij risicopatiënten. Een antidepressivum met een lagere serotonineaffiniteit zou bij deze patiënten een optie kunnen zijn. Hoewel dus de evidence voor bloedingen beperkt is, kan het bij gelijktijdig gebruik van een antidepressivum en een NSAID zinnig zijn om de dosis van het NSAID te verlagen (De Abajo e.a. 2000) of het NSAID te vervangen door een selectieve COX-2-remmer die wel de voordelen

een NSAID heeft, maar minder de bijwerkingen (Po 1999). Men kan verder ook opteren voor maagzuurremmende medicatie ter bescherming van de maag. We moeten wel vermelden dat op basis van de bewijsvoering (met name hoge-lage serotonineaffiniteit) de meerwaarde van deze strategieën beperkt is en de clinicus moet derhalve deze therapeutische interventies afzetten tegen de therapeutische meerwaarde van de voor bloedingen minder gunstige combinaties (De Abajo e.a. 2008; Dall e.a. 2010; Williams e.a. 2000).

Verder kan men besluiten dat antidepressiva de kans op een hemorragisch CVA niet lijken te verhogen. De wetenschappelijke gegevens over het risico voor andere types van bloedingen zijn beperkt. Verder onderzoek hiernaar is aangewezen.

LITERATUUR

- Andreasen JJ, Riis A, Hjortdal VE, Jørgensen J, Sørensen HT, Johnsen SP. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on requirement for allogeneic red blood cell transfusion following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 243-50.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010; 74: 597-607.
- Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J, e.a. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 2002; 33: 1465-73.
- Barbui C, Andretta M, De Vitis G, Rossi E, D'Arienzo F, Mezzalana L, e.a. Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 33-8.
- Chen Y, Guo JJ, Li H, Wulsin L, Patel NC. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 177-84.
- Chen Y, Guo JJ, Patel NC. Hemorrhagic stroke associated with antidepressant use in patients with depression: does degree of serotonin reuptake inhibition matter? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 196-202.
- Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1314-21.
- Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hallas J. There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1383-91.
- Dalton SO, Johansen C, Møllemejkær L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59-64.
- Douglas I, Smeeth L, Irvine D. The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 116-20.
- De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-9.
- De Abajo FJ, García Rodríguez A, Montero D. Antidepressant drugs: a potential new drug cause of upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2000; 31: 455-7.
- De Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S, Schmitz S. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 43-7.
- De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 795-803.
- Dunn NR, Pearce GL, Shakir SAW. SSRIs are no more likely than other drugs to cause such bleeding. *BMJ* 2000; 310: 1405-6.
- Gärtner R, Cronin-Fenton D, Hundborg HH, Pedersen L, Lash TL, Sørensen HT, e.a. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of re-operation due to post-surgical bleeding in breast cancer patients: a Danish population-based cohort study. *BMC Surg* 2010; 10: 3.
- Haelst IM van, Egberts TC, Doodeman HJ, Traast HS, Burger BJ, Kalkman CJ, e.a. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology* 2010; 112: 631-6.
- Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, Klaukka T, Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 403-8.
- Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, Moomaw C, Flaherty M, Kissela B, e.a. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of

- hemorrhagic stroke. *Stroke* 2007; 38: 3049-51.
- Kim DH, Daskalakis C, Whellan DJ, Whitman IR, Hohmann S, Medvedev S, e.a. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor in adults undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1391-5.
- Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 167-76.
- Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993; 60: 2319-22.
- Lewis JD, Strom BL, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Weinrieb RM, e.a. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 318-35.
- Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 200; 27: 31-40.
- Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, White JG, Escolar G, Galan AM. Serotonin enhances platelet procoagulant properties and their activation induced during platelet tissue factor uptake. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 309-16.
- Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004; 91: 119-28.
- Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2367-70.
- Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2354-8.
- Po AL. Antidepressants and upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 1999; 319: 1081-2.
- Opatrný L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 76-81.
- Ross SB, Aperia B, Beck-Friis J, Jansa S, Wetterberg L, Aberg A. Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67: 1-7.
- Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 230-4.
- Sawada N, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kikuchi T, Handa T, e.a. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry* 2009; 16: 38.
- Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008; 168: 180-5.
- Tachjian A, Viqar M, Arshad J. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 515-25.
- Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1475-82.
- Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJ, e.a. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 175-81.
- Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997; 340: 249-58.
- Verdel BM, Souverein PC, Meenks SD, Heerdink ER, Leufkens HG, Egberts TC. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 89-96.
- Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008; 31: 159-68.
- Walraven C van, Mamdani MM, Wells PS, Williams JL. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 313: 655-8.
- Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, e.a. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 937-44.
- Williams D. Coprescription of antiulcer drugs with SSRIs is fairly common. *BMJ* 2000; 310: 1405.

Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, Latif M, Alvarez W, Dasgupta N, e.a. Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2007; 120: 525-30.

Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J* 2009; 39: 38-43.

AUTEURS

MEHMET KÜÇÜKAYCAN was ten tijde van het schrijven van dit artikel werkzaam als psychiater in opleiding in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

FILIP VAN DEN EEDE is medisch coördinator van de dienst psychiatrie in het UZA en is tevens verbonden aan het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen Universiteit Antwerpen (UA).

TOM MOREELS is senior stafid gastro-enterologie en hepatologie in het UZA en docent aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de UA.

BERNARD SABBE is hoogleraar medische psychologie en psychiatrie aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de UA, diensthoofd van Universitair Psychiatrisch Centrum in Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus Duffel en coördinator van het CAPRI.

Correspondentieadres: dr. Mehmet Küçükaycan, Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus, Stationsstraat 22C, 2570 Duffel, België.

E-mail: Mehmet.Kuecukaycan@Emmaus.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-5-2011.

SUMMARY

Antidepressants and the risk of bleeding – M. Küçükaycan, F. Van Den Eede, T. Moreels, B.G.C. Sabbe –

BACKGROUND By blocking the serotonin transporter system antidepressants can, in theory, result in bleedings. However, we do not yet know how great the risk of bleeding is and what the clinical implications are.

AIM To assess how great the risk of bleeding is and what the clinical implications are.

METHOD Using keywords ‘antidepressants’ and ‘bleeding’ we searched the relevant literature up to March 2011 to find out what the risk of bleeding were for users of antidepressants.

RESULTS 34 studies met our selection criteria. Most studies reported upper gastrointestinal bleeding and hemorrhagic cerebrovascular accidents (CVA). Antidepressants with high serotonin affinity can slightly increase the risk of upper gastrointestinal bleeding. Antidepressants do not increase the risk for hemorrhagic CVA. Very little information is available about other types of bleeding.

CONCLUSION Our systematic review of the literature shows that antidepressants are relatively safe as far as bleeding is concerned. Precautions can be taken in the case of high risk patients.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 225-234]

KEY WORDS antidepressants, bleeding