# Sichere Therapie mit SSRI

## Blutungsrisiko unter SSRI

* SSRI erhöhen gering das Risiko für ICB: adjusted RR = 1,5
* SSRI erhöhen dosisunabhängig das Risiko für GI-Blutung: OR = 2,4
* bei Kome­dikation mit Thrombozytenaggre­gationshemmern 5,2 – 7,2
* bei Komedikation mit NSAR OR = 6,3 (2,9 – 15,6)
* Blutungsneigung nimmt bis zu 25 Wochen nach Therapiebeginn zu

### Maßnahmen

* vor Beginn einer SSRI-Therapie explizit nach vorange­gangenen GI - Blu­tungsereignissen, Störungen der Blutgerinnung oder Thrombozyten­funktion und einer bestehenden Medikation fragen.
* bei Vormedikation mit Cumarin-Präparat SSRI mit geringer CYP2D6 Inhibi­tion, z.B. Citalopram wählen. Enzyminhibition kann in­nerhalb von 2 bis 3 Tagen entstehen, engma­schige Kontrolle der INR-Werte zu Beginn.
* bei initial erhöhtem Blutungsrisiko oder nach GI – Blutungsereignis unter SSRI Einsatz von Protonenpumpenhemmer und AD mit geringer 5HT – Wiederaufnahmehemmung (z. B. Mirtazapin, Bupropion, Doxepin)
* Patienten sind auf die Ge­fährdung durch OTC – NSAR hin­zuweisen
* falls Kombination von entzündungshemmender Therapie und SSRI unumgänglich Coxibe anstelle von NSAR einsetzen
* nach Blu­tungsereignis unter SSRI-Monotherapie hämatologische Untersuchung auf eine Gerinnungsstörung durchführen
* Blutungen unter SSRI 🡺 schwere AMSP UAW

**UAW Dokumentation** – **ÖAMSP Projekt**AMSP-Formular je UAW Fall ausfüllen und mit fortlaufender Nr. abspeichern auf
🡺 Laufwerk Psychiatrie$ auf „wkhifs01“ \ Bibliothek \ AMSP \ aktuelle Fälle \ Station

### Risiko für Hyponatriämie

* 1 in 200 Patienten / Jahr, meist binnen 3 Wochen
* Inzidenz 4,7 – 6,3 / 1000 Patientenjahre
* Auftreten median 13,5 (Range 4 -64)Tage nach Therapiebeginn

### Risikofaktoren

* Risikofaktoren
* weibliches Geschlecht (BMI!)
* niederige Na+ Werte vor Therapiebeginn
* Alter

### Maßnahmen

* Na+ Kontrollen vor E
* regelmäßige Na+ Kontrollen ambulant

### SSRI und Knochendichte

* reduzierte Knochendichte 3,9 – 5 ,9% unter SSRI bei älteren Männern
* nicht unter Trazodon oder TZA
* erhöhte Frakturrate bei Pat. > 50a OR = 2,2

### Maßnahmen

* bei Risikopatienten ev. Knochendichtemessung vor Beginn einer Langzeittherapie

### SSRI und Herzrhythmusstörungen

* Dosis abhängig erhöhtes Risiko für Torsade de Pointes Arrhythmie unter Citalopram bei Patienten mit kongenitalen long-QT Syndrom, angeborenen Herzfehlern, Bradyarrhythmie, Prädisposition für Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie

### Maßnahmen

* EKG-Kontrollen vor / bei Tagesdosis über 40 mg
* Bei älteren Patienten Dosis nicht über 40 mg
* CAVE Kombination mit QT-verlängernden Medikamenten

### SSRI und Tamoxifen

* 30 % aller Tamoxifen-Patientinnen erhalten antidepressive Therapie. Unter Tamoxifen – Paroxetin Kombination kommt es, abhängig von der Behandlungsdauer, zu erhöhter Sterblichkeit an Brustkrebs.
* pharmakokinetische Interaktion zwischen Tamoxifen und SSRI mit CYP 2D6 Inhibition. Die Prodrug Tamoxifen wird durch CYP 2D6 in die Wirksubstanz Endoxifen metabolisiert. CYP 2D6 Inhibitoren wie Paroxetin (irreversibler Inhibitor!) , Fluoxetin und (geringer) Sertralin führen zu einer Senkung der Endoxifen – Konzentration führen und können die Wirksamkeit der Tamoxifen-Therapie erheblich beeinträchtigen.

### Maßnahmen

* keine AD mit CYP 2D6 Inhibition bei Tamoxifen Therapie !
* falls SSRI unbedingt nötig: Escitalopram, (Reserve: Fluvoxamin)
* Alternative: Venlafaxin

Kelly CM et al: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010 Feb 8;340:.

## Antidepressiva und Thrombozyten

Antidepressiva (AD) können die Funktion der Thrombozyten beeinflussen. Dies gilt vor allem für Medikamente mit Serotonin – Wiederaufnahme hemmenden Eigenschaften wie den Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI), einigen trizyklischen AD (TZA) aber auch dualen AD wie Venlafaxin.

|  |
| --- |
| **Affinität zum Serotonintransporter**  |
| Hoch | Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Clomipramin |
| Mittel | Fluvoxamin, Citalopram, Venlafaxin, Amitriptylin, Imipramin |
| Niedrig | Mirtazapin, Bupropion, Doxepin, Moclobemid, Nefazodon, Maprotilin |

Das in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinal (GI) – Traktes synthetisierte Serotonin (5HT) ist zu über 99% in Thrombo­zyten gespeichert. Nach einer Throm­bozytenaktivierung kommt es zur Aus­schüttung von 5HT, welches über 5HT2A – Rezeptoren auf der Thrombozy­tenmembran weitere Thrombozyten stimuliert. Selbst nur schwacher Thrombozytenakti­vator, poten­ziert 5HT die von anderen Faktoren (Adenosin­diphosphat, Thrombin, Adrenalin, Kollagen) ver­mittelte Thrombozytenaktivierung.

SSRIs führen zu einer langsamen 5HT-Depletion in Thrombozyten, dadurch kommt es zu verminderter Ausschüttung von 5HT nach Thrombozytenaktivierung mit konsekutiv verminderter Thrombozytenaggregation.

Das Blutungsrisiko unter neuen AD mit zumindest partiell hemmender Wirkung auf die 5HT - Wiederauf­nahme ist ebenfalls erhöht, beim SNRI Venlafaxin sogar stärker als unter SSRI. Auch für Clomipramin (TZA mit hoher Affinität zum 5HT-R) finden sich Hinweise für erhöhtes Blutungsrisiko, wäh­rend AD mit geringer 5HT ­- Rezeptoraffinität wie Nefazodon, Mirtazapin oder Maprotilin keine gestei­gerte Blutungsneigung bewirken

Die erhöhte Blutungsneigung unter SSRI sind inner­halb der üblicherweise therapeutisch ver­ordneten Mengen (z. B. Fluoxetin 20–60 mg/Tag) nicht dosisabhängig. Bereits bei einer Tagesdosis von 20 mg Fluoxetin kommt es zu einer 88%igen Redukti­on von 5HT im Thrombozyten. Blutungen treten häufig erst 25 Wochen nach Therapiebeginn auf.

### Risikoraten für Blutungen

**SSRI Monotherapie**erhöht relatives Risiko für ICB um 1,5 (von 24.6 auf 34.6 / 100,000 Personen/Jahr)
erhöht Risiko für obe­re GI – Blutung um den Faktor 1,5 bis 3,6,
Metaanalyse (vier große Beobachtungsstudien) 🡺 OR von 2,4.
NNH (Patientenjahre) 323
erhöht Risiko für postpartale Blutung gering: OR SSRI: 1,3 (andere AD: 1,1)

Das klinische Ausmaß der erhöh­ten Blutungsneigung unter SSRI ist substanziell. Eine OR von 2,4 entspricht et­wa 18.000 SSRI – induzierten oberen GI-Blutungen in USA und UK pro Jahr.

**SSRI + ASS Kombination**erhöht Risiko für obere GI – Blu­tung um den Faktor 5,2 bis 7,2.
Behandlung mit ASS allein erhöht Risiko um den Faktor 2,5

**SSRI + NSAR Kombination**erhöht Risiko für obere GI – Blutung auf relatives Risiko von 2,9 bis 15,6, Metaanalyse 🡺 6,3
NNH (Patientenjahre) 62
NSAR Monotherapie: OR 3,2

Vergleicht man die Einnahme unter­schiedlicher AD in Kombina­tion mit NSAR, so zeigen sich unter SSRI + NSAR 5-mal so häufig GI-UAW wie unter TZA + NSAR.

**SSRI + Cumarine**kein erhöhtes Risiko für GI-Blutungen im Vergleich zu Cumarin-Monotherapie

**Assoziation SSRI und Blutung als OR / RR (95%-CI)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Design** | **Fallzahl** | **SSRI allein** | **SSRI + NSAR** | **SSRI + ASS** |
| AD Therapie | 26005 | 3,6 (2,7–4,7) | 12,2 (7,1–19,5) | 5,2 (3,2–8,0) |
| GI Blutung | 579 | 1,5 (1,2–2.0) | k.A. | k.A. |
| Metaanalyse | 48305 | 2,4 (1,4–3,9) | 6,3 (3,4–11,8) | k.A. |
| GI Blutung | 1651 | 2,6 (1,7–3,8) | 15,6 (6,6–36.5) | 7,2 (3,1–17,1) |
| GI Blutung | 11261 | 2,6 (2,2–3,1) | 2,9 (2,3–3,8) | k.A. |
| GI Blutung | 2783 | 1,1 (0,8–1,4) | k.A. | k.A. |
| GI Blutung | 4028 | 1,3 (1,1–1,6) | k.A. | k.A. |

Das erhöhte Blutungsrisiko un­ter SSRI wird durch vorbestehende Gewebs­defekte vermittelt. Diese sind u.a. bei gastrointestinalen Erosionen oder perioperativ gegeben. Tatsächlich zeigten sich für Patienten unter SSRI ein 3,7 fach erhöhtes Risiko, im Rahmen ei­ner orthopädischen OP eine Bluttransfu­sion zu bekommen oder nach einer Brustkrebs-OP ein 7,2 fach (gegen 2,6 für Pat. ohne SSRI) erhöhtes Risiko für Reoperation wegen postoperativer Blutung. Besonders Naproxen, Piroxicam und Indometacin hemmen ausgeprägt die Plättchenaggregation und führen zu Schleimhautläsionen im gesamten GI-Trakt

Umgekehrt besteht kein Zusam­menhang zwischen SSRI und intrazere­bralen Blutungen, wo Blutungsquel­len selten vorkommen. Die Notwendigkeit eines Gewebsdefektes wäre eine Erklä­rung für die deutlich erhöhte Blutungs­neigung unter der Kombination SSRI + NSAR.
Diese Ergebnisse sind auch aufgrund des zunehmenden Einsatzes von SSRI bei
Post-stroke-Depression von Bedeutung, da sie nahe legen, dass die kein erhötes Blutungsrisiko nach zerebralem Insult unter Komedikation von SSRI + ASS bzw. Cumarin-Präpara­te zu keinem erhöhten Blutungsrisiko führt. Durch diese Daten wird die Verwendung von SSRI bei Patienten nach vorangegangenem kardiovasku­lären Ereignis und depressiver Er­krankung erleichtert, zumal Studien die positive Wirkung von SSRI in dieser Patientengruppe dokumentiert

**pharmakody­namische Effekte**additive Wirkung: gleichzeitige Gabe von Medikamenten die ei­ne Erhöhung der Blutungsneigung her­vorrufen, z. B. Thrombozytenaggregati­onshemmer und Heparinpräparate oder SSRI und NSAR, zu berücksichtigen. Da­bei sollte die Indikation jedes einzelnen Medikamentes überprüft werden.

**pharmakokinetische Effekte**Fluoxetin, Fluvoxamin, in geringerem Ma­ße auch Sertralin und Paroxetin können über CYP2C9 den Abbau von Cumarinen hemmen. Da die Mehrzahl der NSAR ebenfalls über CYP-2C9 metabo­lisiert wird, ist durch diese SSRI eine wei­tere Erhöhung der Blutungsneigung infol­ge der Wirkungsverstärkung von NSAR zu erwarten.

|  |
| --- |
| **Interaktionsrisiko von Antidepressiva mit Cumarinen** |
| Hoch | Fluoxetin (Inhibition von CYP2C9 und CYP3A4)Fluvoxamin (Inhibition von CYP2C9 und CYP3A4) |
| Mittel | Paroxetin (schwache Inhibition von CYP2C9)Sertralin (Substrat von CYP2C9 und CYP3A4) |
| Niedrig | Citalopram (Substrat von CYP3A4 und CYP2C19)Trizyklische Antidepressiva (Substrat von CYP3A4 und CYP2C19)Venlafaxin (Substrat von CYP2D6) |

**SSRI in der Gravidität**

SSRI Behandlung im 2 oder 3 Trimenon erhöht das Risiko für Autismus Spektrum Störungen beim Kind bis zum Alter von 10 Jahren. (HR: 2.17; 95% CI: 1.20 - 3.93)

Unbehandelte mütterliche Depression erhöht das Risiko für Autismus Spektrum Störungen beim Kind bis zum Alter von 10 Jahren. (HR: 1.75; 95% CI: 1.03-2.97)

SSRI Therapie im letzten Trimenon erhöht gering das Risiko für pulmonale Hypertension beim Neugeborenen. Wegen der möglichen ernsten Folgen für das neugeborene muss über dieses seltene Risiko trotzdem aufgeklärt werden. Maßnahmen: Dosisreduktion > 2 Wochen vor Entbindung.