

Folia Pharmacotherapeutica december 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

SSRI + anticoagulans: rappel van het verhoogde bloedingsrisico

Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) **verhogen het risico van bloedingen**. Het bloedingsrisico **neemt toe** bij associëren van het SSRI met andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen zoals antitrombotische middelen, NSAID's (zie Folia april 2005 en april 2024) of acetylsalicylzuur (zie Repertorium 10.3.1.1.).

Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ vestigt de aandacht op dit risico en verwijst naar een recent gepubliceerd case-control onderzoek² dat het **verhoogde risico op bloedingen bevestigt wanneer SSRI's worden gecombineerd met een direct oraal anticoagulans (DOAC) of een vitamine K antagonist**. Het onderzoek was gebaseerd op een grote database met gegevens van meer dan 2 000 Britse huisartspraktijken. Patiënten die werden behandeld met een oraal anticoagulans (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban of warfarine) omwille van voorkamerfibrillatie werden geselecteerd. De blootstelling aan SSRI's bij patiënten met majeure bloeding (gedefinieerd als bloedingen met ziekenhuisopname of overlijden tot gevolg) (n=42 190, de "cases", gemiddelde leeftijd 74,2 jaar) werd vergeleken met de blootstelling aan SSRI's bij patiënten zonder majeure bloeding (1 156 641, de "controles", gemiddelde leeftijd 74,2 jaar).

De belangrijkste resultaten:

- **Het risico van majeure bloeding was ongeveer 30% hoger bij patiënten behandeld met een oraal anticoagulans + SSRI ten opzichte van patiënten behandeld met een oraal anticoagulans alleen:** incidence rate ratio van 1,3 (95%-BI van 1,2 tot 1,4).
- De analyse gebeurde voor de DOAC's en warfarine apart.
 - Risico van majeure bloeding met DOAC + SSRI ten opzichte van DOAC alleen: incidence rate ratio van 1,25 (95%-BI van 1,12 tot 1,40). Er was geen analyse voor elke DOAC afzonderlijk.
 - Risico van majeure bloeding met warfarine + SSRI ten opzichte van warfarine alleen: incidence rate ratio van 1,36 (95%-BI van 1,25 tot 1,47).
- Analyse van de types bloedingen toonde een risicotoename van intracranieële bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en "andere" majeure bloedingen.
- Het risico was het grootst in de eerste 30 dagen van de gelijktijdige behandeling (incidence rate ratio van 1,7; 95%-BI van 1,4 tot 2,2). De risicotoename daalde nadien maar bleef gedurende 6 maanden statistisch significant verhoogd.

De verhoging van het bloedingsrisico is waarschijnlijk te verklaren door het cumulatief bloedingsrisico van het SSRI en het oraal anticoagulans. Daarenboven kunnen fluoxetine en fluvoxamine de afbraak van warfarine inhiberen door inhibitie van CYP1A2 (fluoxetine en fluvoxamine) en CYP2C9 (fluoxetine), en kunnen ze zo de plasmaspiegels van warfarine verhogen (zie Tabel Ic in Inl.6.3.). Fluoxetine en fluvoxamine kunnen de afbraak van apixaban en rivaroxaban inhiberen door inhibitie van CYP3A4, en kunnen zo de plasmaspiegels van apixaban en rivaroxaban verhogen (zie Tabel Ic in Inl.6.3.).

Voor de praktijk: indien mogelijk wordt het gelijktijdig gebruik van een SSRI en een ander geneesmiddel dat bloedingen bevordert, zoals een anticoagulans, een NSAID of acetylsalicylzuur, vermeden. Als de combinatie toch noodzakelijk is, is voorzichtigheid geboden, vooral in de eerste maanden en bij risicopatiënten (bijv. ouderen of personen met antecedenten van bloedingen). Er is ook een bloedingsrisico met de antidepressiva die behoren tot de klasse van de serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's): duloxetine en venlafaxine.

Specifieke bronnen

¹ Antidépresseurs IRS et anticoagulants oraux : hémorragies. *La Revue Prescrire* 2024;489:511

² Rahman AA et coll. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major

bleeding. *Jama Network Open* 2024;7(3):e243208 (doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3208), ook besproken in *Drug and Therapeutics Bulletin* (2024;62:164 (doi:10.1136/dtb.2024.000061))

Specialiteitsnamen:

- AODs: apixaban (Repertorium), dabigatran (Repertorium), edoxaban (Repertorium), rivaroxaban (Repertorium)
- Warfarine (Repertorium)
- ISRS: citalopram (Repertorium), escitalopram (Repertorium), fluoxetine (Repertorium), fluvoxamine (Repertorium), paroxetine (Repertorium), sertraline (Repertorium)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.