

Ulcus Pepticum: Serotonerge antidepressiva (SSRI's, SNRI's, trazodon)

Afkorting: MD: maagdarm, SSRI: serotonineheropnameremmer, SNRI: serotonine-noradrenalineheropnameremmer, UGB: upper gastrointestinal bleeding

Datum literatuursearch: 12-02-2024

CONCLUSIE – Serotonerge antidepressiva (SSRI's/SNRI's/trazodon)

Conclusie serotonerge antidepressiva (SSRI's, SNRI's, trazodon) 2024

Niet bewaken. Er is geen relevante nieuwe literatuur gevonden. Op basis van het nieuwe kader, waarin een MD-bloeding niet wordt beschouwd als een klinisch relevante uitkomstmaat, en op basis van het bestaande bewijs is de conclusie om serotonerge antidepressiva (SSRI's/SNRI's/trazodon) niet te bewaken bij ulcus pepticum. Er zijn geen nieuwe studies die een significant verhoogd risico op een klinisch relevante uitkomstmaat, zoals het vaker optreden van een ulcus pepticum, een ulcus perforatie, een ulcusbloeding of een stenose beschrijven. Van de al eerder beschreven studies beschrijft alleen de studie van Dall 2010 een verhoogd risico op een ongecompliceerd ulcus pepticum bij SSRI gebruik (adjOR 1.50 95% BI 1.18-1.90), maar mogelijk hebben de hogere aanwezigheid van bekende risicofactoren en co-morbiditeiten bij de cases t.o.v. de controles en de bias van frequent artscontact de resultaten beïnvloed. Bovendien wordt in de NHG-Behandelrichtlijn 'Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik' van maart 2021 benoemd dat het risico op maagbloeding bij gebruik van serotonerge antidepressiva in combinatie met antitrombotica of in aanwezigheid van andere risicofactoren onbekend is en dat bij gebruik van serotonerge antidepressiva als monotherapie het risico op maagbloeding zo laag is dat preventief PPI-gebruik niet is geïndiceerd.

Conclusie SSRI's 2021

De meeste studies voldeden niet aan de PICO (voornamelijk MD-bloeding als uitkomstmaat of geen placebocontrole), maar er lijkt toch voldoende reden om te bewaken.

Een grote meta-analyse liet een significant verhoogd risico op MD-bloedingen zien bij gebruik van SSRI's, maar vertoonde een hoge mate van heterogeniteit. Door het uitvoeren van een subgroep analyse werd deze heterogeniteit weggenomen, met behoud van het significante resultaat, maar een kleinere studiepopulatie. [Anglin 2014] Een tweede meta-analyse vond daarentegen geen significant verhoogd risico op MD-bloedingen door SSRI's. [Oka 2014]

Daarnaast zijn er studies die een factor 1.1-3.0 verhoogd risico op een MD-bloeding of ulcus laten zien [De Abajo, Walraven, Lewis, Dall,], maar ook die dit effect niet zien [Venerito, Laurens, Itatsu, Pouwels]. Het is echter lastig om bij deze onderzoeken consequent voor alle andere aanwezige risicofactoren te corrigeren (roken, comedatie, co-morbiditeit). SSRI lijken daarom zelf het risico op MD-bloedingen niet aanzienlijk te verhogen, maar zouden wel kunnen bijdragen aan het ontstaan of verergeren van een ulcus bij aanwezigheid van andere risicofactoren.

Conclusie SNRI's, trazodon 2021

Farmacologisch gezien zouden SNRI's en trazodon kunnen bijdragen aan MD-bloedingen en zijn er aanwijzingen voor een dergelijk verhoogd risico in de literatuur.

Een case-controlestudie uit 1999 liet een significant verhoogd risico met een factor 2.9 op een MD-bloeding zien bij gebruik van duloxetine en venlafaxine. [de Abajo 2008] Ook een andere case-controlestudie liet voor venlafaxine een verhoogd risico zien, zij het in mindere mate (factor 1.85). [Opatrny 2008] Ook voor trazodon is er een verhoogd risico gezien waarbij het risico met een factor 8.6 significant toenam. [de Abajo 1999]

Er is echter ook een case-controlestudie die geen significant verhoogd risico liet zien bij gebruik van duloxetine en een case-report voor trazodon. [Li 2014, Chan 2011] Ook ontbreken studies die voldeden aan de PICO of grote meta-analyses.

SNRI's zouden farmacologisch gezien zelf geen ulcerogene werking hebben, maar kunnen wel bijdragen aan het ontstaan of verergeren van een ulcus bij aanwezigheid van andere risicofactoren.

Werkgroep 2021: de werkgroep heeft besloten dat hier GEEN sprake is van een contra-indicatie. SSRI's/SNRI's/trazodon zijn op zichzelf niet ulcerogeen. SSRI's/SNRI's/trazodon worden ook niet meer in de herziene versie van de NHG-standaard Maagschade 2021 beschreven als directe risicofactor bij Ulcus Pepticum enkel als geneesmiddel met maagbijwerkingen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

SSRI's: citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline

SNRI's: duloxetine, venlafaxine

SSRI's/SNRI's zouden ook de heropname van serotonine in trombocyten remmen. De werking van de trombocyten neemt door een tekort aan serotonine af waardoor het risico op bloedingen (of de ernst daarvan) zou toenemen. SSRI's/SNRI's zijn in die zin dus niet ulcerogeen, maar zouden het risico op MD-bloedingen kunnen verhogen of een ulcus kunnen verergeren. Studies die MD-bloedingen als uitkomstmaat hebben werden in 2023 echter niet meer als relevante uitkomstmaat gezien en daarom niet geïncorporeerd in dit rapport.

Trazodon heeft het minste effect op de serotonineheropname, maar heeft daarentegen wel een antagonistische werking voor de 5-HT₂-receptor. Deze receptor zou van belang zijn bij plaatjesaggregatie [de Abajo 1999]

Studies waarbij SSRI-gebruik werd vergeleken bij gebruikers van NSAID's of laag ASA t.o.v. patiënten die geen NSAID of laag ASA gebruikten zijn geëxcludeerd, omdat dit als interactie reeds bewaakt wordt. Ook studies die beschrijven over een mogelijk risico bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan zijn geëxcludeerd, omdat de ulcus die hierbij gezien werd mogelijk een andere pathofysiologie hebben dan een ulcus pepticum. De effecten van een h. pylori infectie zijn buiten beschouwing gelaten.

PICO

P(atient)	Ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	SSRI/SNRI/trazodon
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, maagbloeding, perforatie en stenose.

Zoektermen:

PUBMED: ((peptic ulcer OR peptic ulcer hemorrhage) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding OR GI bleeding OR perforation)) AND (SSRI OR citalopram OR dapoxetine OR escitalopram OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline OR SNRI OR duloxetine OR venlafaxine OR trazodone)

EMBASE: 'peptic ulcer'/mj AND ('serotonin uptake inhibitor'/mj OR 'citalopram'/mj OR 'dapoxetine'/mj OR 'escitalopram'/mj OR 'fluoxetine'/mj OR 'fluvoxamine'/mj OR 'paroxetine'/mj OR 'sertraline'/mj OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/mj OR 'duloxetine'/mj OR 'venlafaxine'/mj OR 'trazodone'/mj)

Dit is een herziening van een rapport uit 2021. Er is daarom gezocht vanaf oktober 2020. Er werden geen relevante nieuwe publicaties gevonden, daarom is relevante literatuur uit het eerdere rapport opgenomen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van SSRI's, SNRI's en trazodon op het ontstaan van een ulcus pepticum of ulcusbloedingen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of <i>Helicobacter pylori</i> infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018 Jun;47(11):1464-1471. Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Retrospectieve cohortstudie onder 1719 patiënten met een ulcusziekte, waarvan er 978 een ulcusbloeding ontwikkelde. • Het gebruik van een SSRI verhoogde het risico op het ontwikkelen van een ulcusbloeding onder patiënten met een ulcusziekte, deze is niet significant (adjOR 1.54 95% BI 0.64-3.68). Er werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Opmerking SHB • Het is niet bekend of de ulcusbloeding de eerste episode was of dat ging om een recidief.
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. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Dec;32(11-12):1383-91 Case controlstudie	Resultaten • Case controlstudie onder 4862 cases met een eerste diagnose ongecompliceerde ulcus pepticum en 19448 controles zonder ulcus pepticum. • Het huidig gebruik van een SSRI (n=357) verhoogde het risico op een ulcus pepticum significant (adjOR 1.50 95% BI 1.18-1.90). Recent gebruik (afgelopen 3 maanden) of gebruik in het verleden verhoogde het risico niet significant (respectievelijk adjOR 1.56 95% BI 0.98-2.49 of 1.32 95% BI 1.08-1.61). Er werd gecorrigeerd voor o.a. het gebruik van ASA, NSAID's, PPI's en corticosteroïden en een eerder MD-bloeding, maar niet voor hartfalen. • De 'number needed to harm' bedroeg 2300 (95% BI 1300-6400). • Bij SSRI-gebruikers die ook een PPI gebruikten werd geen significante associatie gevonden (OR 0.76 95% BI 0.46–1.25). Opmerking auteurs • Patiënten die een antidepressivum gebruiken hebben hoogstwaarschijnlijk vaker contact met hun arts dan gezonde mensen. Dit kan ertoe hebben geleid dat een ulcus eerder of vaker wordt opgemerkt, wat de resultaten kan hebben beïnvloed.
Li H, Cheng Y, Ahl J, Skljarevski V. Observational study of upper gastrointestinal tract bleeding events in patients taking duloxetine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control analysis. <i>Drug Healthc Patient Saf.</i> 2014 Oct 29;6:167-74 Case-controlstudie	Resultaten • Case-control studie met 33.571 patiënten met een ziekenhuisopname voor bovenste MD-bloeding of peptische ulcus ziekte en 335.710 controles. • Het gebruik van duloxetine verhoogde het risico op het ontstaan van een MD-bloeding of peptische ulcus ziekte niet t.o.v. controles (OR 1.06, 95% BI 0.89-1.25). Opmerking auteurs • Er was sprake van selectiebias, maar verdere data-analyse wees uit dat dit geen invloed had op de resultaten.

	Opmerking SHB - Patiënten werden als casus opgenomen als sprake was van een ziekenhuisopname wegens UGB of maagzweer, inclusief perforatie. De ICD-9-CM-codes die werden gebruikt waren: gastric ulcer, duodenal ulcer, peptic ulcer, gastrojejunal ulcer en hematemesis. Sommige van deze case-identificatiecodes (bijv. hematemesis) zijn niet 100% corresponderend voor een MD-bloeding of peptisch ulcus. - Er is niet gecorrigeerd voor andere risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, comedatie of andere comorbiditeiten.
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 Jul;65(7):795-803. Case-controlstudie	Resultaten - Case-controlstudie onder 240 patiënten met een maag- of duodenumperforatie en 10.000 controles. - Huidig gebruik van SRI's* verhoogde het risico op een maag- of duodenumperforatie niet significant (adjOR 1.4 95% BI 0.8-2.6). Opmerking SHB - Er werd gecorrigeerd voor o.a. geschiedenis van een MD-aandoening, alcohol, roken en risicovolle medicatie. - Onduidelijk hoeveel cases/controles duloxetine gebruikten en hoezeer het gevonden risico alleen op basis van venlafaxine is. De auteurs verwachten echter eenzelfde risico bij duloxetine als bij venlafaxine op basis van mechanisme. - De uitkomstmaat in deze studie is een upper GI-perforatie (maag- of duodenumperforatie). Het is onduidelijk of dit alleen naar ulcusperforaties verwijst, of ook naar perforaties door andere factoren. *SRI's (SSRI's+SNRI's): sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, escitalopram, venlafaxine en duloxetine
Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. Drug Saf. 2008;31(2):159-68. Case-controlstudie	Resultaten - Case-controlestudie onder 2813 patiënten met een ziekenhuisopname voor bovenste MD-bloeding (o.a. veroorzaakt door ulcusbloeding) en 7193 controles (regressieanalyse onder 2783 cases en 7058 controles). - Fluoxetine (adjOR 1.02 95% BI 0.54-1.93), paroxetine (adjOR 1.23 95% BI 0.72-2.08), sertraline (adjOR 1.75 95% BI 0.69-4.41), citalopram (adjOR 1.13 95% BI 0.47-2.71) en venlafaxine (adjOR 0.82 95% BI 0.22-3.10) hadden geen significant effect op het risico op een MD-bloeding. Er werd gecorrigeerd voor onder andere comorbiditeit, risicovolle comedatie, alcoholgebruik en roken. Er werd ook gecorrigeerd voor het hebben van een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis. - Het risico voor fluvoxamine en trazodon kon niet worden bepaald. Opmerking SHB - Het specifieke risico van venlafaxine werd bepaald a.d.h.v. slechts 6 cases en 13 controles.
de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ. 1999 Oct 23;319(7217):1106-9. Case-controlestudie	Resultaten - Case-controlestudie onder 1651 patiënten met een MD-bloeding, 248 met een ulcusperforatie t.o.v. 10.000 controles. - Geen van de groepen antidepressiva was geassocieerd met ulcusperforatie (selective serotonin reuptake inhibitors: RR 1.3 95% BI 0.4-3.7; non-selective serotonin reuptake inhibitors: RR 0.4 95% BI 0.2-1.1; others: RR 1.3 95% BI 0.2-10.1).

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard Maagklachten, maart 2021	<u>Geneesmiddelen met maagbijwerkingen</u> Veel geneesmiddelen kunnen als bijwerking maagklachten veroorzaken. Dit geldt onder andere voor antibiotica, antidepressiva, metformine, calciumantagonisten, nitraten, spironolacton, sommige DOAC's en NSAID's. <u>Anamnese</u> Factoren die maagklachten kunnen beïnvloeden: • geneesmiddelen met maagbijwerkingen, zoals NSAID's (ook zelfmedicatie), bisfosfonaten, kaliumchloride, corticosteroïden, antibiotica, antidepressiva, metformine, calciumantagonisten, nitraten, spironolacton en sommige DOAC's <u>Medicamenteus beleid bij andere maagklachten dan refluxklachten</u> Als de klachten blijven bestaan na het niet-medicamenteuze beleid en veel last blijven geven en PPI's onvoldoende werken, kan een proefbehandeling met een tricyclisch antidepressivum (offlabel) worden overwogen.
NHG-Behandelijsrichtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik, maart 2021	<u>Kernboodschappen</u> Bij SSRI's, venlafaxine en duloxetine is het risico op maagcomplicaties veel kleiner dan bij NSAID's, wees bij deze middelen terughoudend met behandelingen ter voorkoming van maagcomplicaties. <u>Geneesmiddelen met een hoger risico op maagcomplicaties:</u> Serotonerge antidepressiva (SSRI's, venlafaxine, duloxetine, trazodon) Serotonerge antidepressiva remmen de opname van serotonine door trombocyten zodat het (maag)bloedingsrisico toeneemt. Dit risico stijgt in aanwezigheid van andere risicofactoren, zoals gebruik van antitrombotica of NSAID's. Het risico op maagbloeding bij gebruik van serotonerge antidepressiva of spironolacton in combinatie met antitrombotica of in aanwezigheid van andere risicofactoren (zie PPI bij gebruikers van een klassieke NSAID) is echter niet bekend. SSRI's geven zeer vaak maagklachten (> 10%), maar een maagbloeding is zeer zeldzaam (< 0,01%). Bij gebruik van serotonerge antidepressiva of spironolacton als monotherapie is het risico op maagbloeding zo laag dat preventief PPI-gebruik niet is geïndiceerd. <u>Serotonerge antidepressiva</u> • De werkgroep acht het risico op maagbloeding bij serotonerge antidepressiva of spironolacton als monotherapie zo klein dat preventief PPI-gebruik niet wordt geadviseerd. • Indien bij een serotonerg antidepressivum of spironolacton een NSAID wordt gebruikt, volgt de werkgroep de CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, aangevuld met eigen overwegingen (zie Wijzigingen ten opzichte van de CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade). • In de situatie dat bij een serotonerg antidepressivum of spironolacton geen NSAID wordt gebruikt, is de vraag of maagbescherming zinvol is als er wel andere factoren aanwezig zijn die mogelijk het risico op een maagcomplicatie vergroten, zoals andere medicatie (antitrombotica, systemische corticosteroïden, hoge leeftijd, ulcus in de voorgeschiedenis of ernstige comorbiditeit zoals invaliderende artritis, hartfalen of diabetes). Gegevens over de mate van risicoverhoging hierbij zijn niet bekend. Evenmin is duidelijk of een PPI een eventueel verhoogd risico kan verlagen.

	Daarom is een advies over het nut van preventief PPI- gebruik niet te onderbouwen. • Omdat wel denkbaar is dat bij combinatie van meerdere factoren het risico op maagcomplicaties verhoogd is en dat een PPI-effect kan hebben, adviseert de werkgroep een PPI te overwegen. • Conclusie: - Bij gebruik van serotonerg antidepressivum of spironolacton als monotherapie is PPI-gebruik niet geïndiceerd. - Overweeg een PPI als er naast gebruik van een serotonerg antidepressivum of spironolacton meerdere factoren aanwezig zijn die het risico op een maagcomplicatie verhogen. De CBO-richtlijn vermeldt niet dat naast SSRI's ook de antidepressiva venlafaxine (in hoge dosering eveneens een SRI), duloxetine en trazodon het risico op maagbloedingen verhogen. In klinische onderzoeken is van venlafaxine aangetoond dat het het risico op maagbloedingen verhoogt, voor de twee andere 'niet-specifieke SRI's' (duloxetine en trazodon) is dit effect niet aangetoond.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Citalopram* 06-2023	4.4: Er zijn meldingen van gebruik van SSRI's waarbij sprake is van een verlengde bloedingstijd en/of abnormale bloedingen zoals gastro-intestinale en andere cutane of mucosale bloedingen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de functie van bloedplaatjes beïnvloeden, alsmede bij gebruik van andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding kunnen verhogen en in geval van patiënten met bloedingen in de anamnese (zie rubriek 4.5). 4.5: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia, geneesmiddelen die effect hebben op de functie van trombocyten, zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, dipyridamol en ticlopidine en andere geneesmiddelen (zoals atypische antipsychotica, fenothiazines en tricyclische antidepressiva) die het risico op een bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4). 4.8: Maagdarmstelselaandoeningen – Niet bekend/(Zeer) zelden/Soms – Gastro-intestinale bloeding
SPC Trazodon 09-2023	Geen relevante informatie.
SPC Venlafaxine 07-2023	4.4: Geneesmiddelen die de opname van serotonine remmen, kunnen een verminderde plaatjesfunctie veroorzaken. Bloedingen gerelateerd aan SSRI en SNRI gebruik, die varieerden van ecchymose, haematoma, epistaxis en petechiae tot gastro-intestinale en levensbedreigende haemorrhagia. SSRI's/SNRI's, inclusief venlafaxine, kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubrieken 4.6, 4.8). Het risico van haemorrhagia kan verhoogd zijn bij patiënten die venlafaxine innemen. Zoals met andere serotonine-heropnameremmers, dient venlafaxine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging, inclusief patiënten die anticoagulantia en plaatjesremmers gebruiken. 4.8: Maagdarmstelselaandoeningen – Soms – Maagdarmbloedingen
SPC Fluoxetine 10-2023	4.4: Hemorragie: Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen in samenhang met het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie op behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn slechts zelden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische

	antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen waardoor het risico van bloeding wordt vergroot, alsmede bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5). 4.5: Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia met welk werkingsmechanisme dan ook, bloedplaatjes anti-aggregantia waaronder aspirine en NSAID's): Verhoogde kans op bloedingen. Klinisch monitoring en frequentere INR-bepaling bij anticoagulantia wordt aanbevolen. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetten hiervan, kan passend zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). 4.8: Maagdarmstelselaandoeningen – Soms – Gastro-intestinale bloedingen
--	---

*Vergelijkbare vermelding in de SPC's van duloxetine, dapoxetine, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine en sertraline

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	12 april 2024