

Blutungsneigung unter Escitalopram

Kasuistik aus dem Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ e. V. (AMSP)

Michael Schneider, Timo Greiner, Martin Heinze, Rüdersdorf/Neuruppin, Detlef Degner, Göttingen, Renate Grohmann, München, und Sermin Toto, Hannover

Vermehrte Blutungsereignisse stellen eine mögliche Nebenwirkung einer Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) dar. Im folgenden Fall führte die Einnahme und Aufdosierung von Escitalopram bei einer Patientin zu einem vermehrten Auftreten von Hämatomen sowie einer verstärkten und verlängerten Regelblutung. Escitalopram, das S-Enantiomer des Racemats Citalopram, gilt als eines der Standardmedikamente in der Behandlung der Depression, generalisierter Angststörungen, Panikstörungen und weiterer Indikationen und wird wegen seiner guten Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil als Erstlinientherapie breit eingesetzt. Der vorliegende Fall wurde im Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) dokumentiert und im Rahmen des Auswertungsprozesses bei regionalen und überregionalen Konferenzen beurteilt. AMSP beobachtet seit 1993 systematisch das Auftreten schwerer, neuer und ungewöhnlicher Arzneimittelnebenwirkungen von Psychopharmaka in der Behandlung stationärer Patienten [6].

Schlüsselwörter: Escitalopram, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI, Blutung, Blutungsneigung, AMSP

Psychopharmakotherapie 2018;25:36–9.

Kasuistik

Die tagesklinische Aufnahme der 37-jährigen Patientin erfolgte unter den Diagnosen generalisierte Angststörung, Panikstörung sowie einem begleitenden schwer depressiven Syndrom (F41.1, F41.0, F32.2). Die Aufnahme wurde vom ambulant behandelnden Psychotherapeuten dringend empfohlen, da die Frequenz der Panikattacken zugenommen hatte und die Lebensqualität der Betroffenen unter den als massiv beschriebenen Ängsten stark eingeschränkt war.

Zuvor war die Patientin seit etwa zwei Jahren in der psychiatrischen Institutsambulanz in Behandlung, ein Jahr nach Beginn wurde ein erster tagesklinischer Aufenthalt unter den oben genannten Diagnosen eingeleitet. An somatischen Begleiterkrankungen waren eine Hyperlipidämie, behandelt mit Atorvastatin, eine substituierte Hypothyreose und eine atopische Dermatitis mit Putzmittelallergie dokumentiert. In der

Medikamentenanamnese waren Promethazin bei Bedarf, in Krisensituationen Lorazepam und Opipramol mit vorübergehender Wirksamkeit sowie eine 4-tägige Sertralin-Gabe mit unklarem Therapieabbruch beschrieben (**Abb. 1**). Während des ersten tagesklinischen Aufenthalts wurden Escitalopram mit einer morgendlichen Zieldosis von 20 mg und Pregabalin mit einer abendlichen Dosis von 100 mg eingesetzt. Zwischenzeitig konnte im Verlauf eine Verbesserung der Stimmung und ein Rückgang der ängstlichen Symptomatik erreicht werden. Im ambulanten Setting mit begleitender Psychotherapie wurde die Escitalopram-Dosis auf 15 mg/Tag reduziert. In der Akte der psychiatrischen Institutsambulanz (PIA) ist zum Zeitpunkt der Reduktion die Schilderung einer Schlafstörung als mögliche UAW der Medikation dokumentiert, ein Hinweis auf ein Blutungsereignis fand sich nicht. Im weiteren Verlauf kehrten die Panikattacken und

die depressive Verstimmung schrittweise zurück, sodass nach einem Jahr eine erneute Aufnahme in die Tagesklinik veranlasst wurde.

Während des zweiten Aufenthalts in der Tagesklinik wurde das von der Patientin als unwirksam erlebte Pregabalin schrittweise abgesetzt. Escitalopram wurde erneut auf 20 mg Tagesdosis auf-

Dr. med. Michael Schneider, Dr. rer. nat. Timo Greiner, Prof. Dr. Martin Heinze, Hochschulklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Immanuel Klinik Rüdersdorf, Seebad 82/83, 15562 Rüdersdorf bei Berlin, Medizinische Hochschule Brandenburg, Fehrbelliner Straße 38, 16816 Neuruppin, E-Mail: m.schneider@immanuel.de
Prof. Dr. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen, E-Mail: ddegner@gwdg.de
Dr. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Dr. Sermin Toto, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

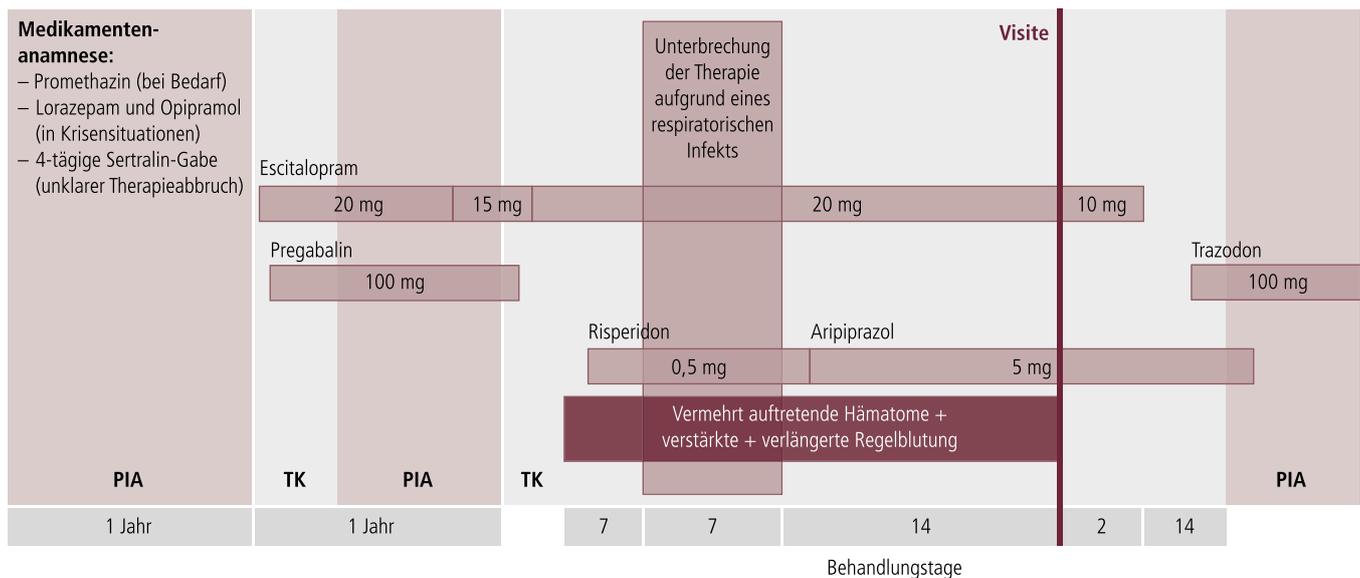


Abb. 1. Übersicht zum Verlauf der medikamentösen Behandlung im dargestellten Fall; TK: Tagesklinik; PIA: psychiatrische Institutsambulanz

dosiert. Aufgrund starker Grübelneigung und gedanklich negativistischem Haften erhielt die Patientin für zehn Tage 0,5 mg Risperidon. Aufgrund eines akuten respiratorischen Infekts wurde die Behandlung für eine Woche unterbrochen. Nach Wiederaufnahme wurde Risperidon auf Wunsch der Patientin abgesetzt und durch Aripiprazol 5 mg/Tag ersetzt, welches sie bei guter Wirksamkeit zunächst tolerierte. In der Visite zwei Wochen später berichtete die Patientin von seit mindestens vier Wochen vermehrt auftretenden Hämatomen am ganzen Körper, deren Herkunft sie sich nicht erklären konnte. Nach Aufforderung zeigte die Patientin an den Extremitäten deutlich sichtbare, multiple Hämatome. Klinisch waren ältere von frischen Hämatomen unterscheidbar. Die Läsionen stellten sich flächig bis maximal pflaumengroß dar. Auf Nachfrage berichtete die Patientin von zuletzt deutlich verstärkter und verlängerter Regelblutung. Die Herstellung eines möglichen Zusammenhangs mit der Medikation irritierte die Patientin nachhaltig, in den Folgetagen wurde sie vom Behandler team angespannter und ängstlicher erlebt. Sie fühlte sich in ihrer Alltagsbewältigung eingeschränkt und entwickelte eine deutliche Angst vor Verletzungen, beispielsweise beim Umgang und beim Spielen mit ihren drei Kindern. Eine vergleichbare

Symptomatik sei ihr vorher unbekannt gewesen.

Eine zeitnahe Blutentnahme war organisatorisch nicht möglich. Escitalopram wurde zwei Tage in halbiertes Dosis eingenommen und dann beendet. Nach ausführlicher Aufklärung wurde Trazodon angesetzt und innerhalb weniger Tage auf 100 mg/Tag aufdosiert. In den nachfolgenden Visiten berichtete die Patientin keine neuen Blutungsereignisse mehr. Nach zwei weiteren Behandlungswochen konnte die Patientin mit ausreichender Stabilisierung entlassen werden. Ambulant wurde kurz nach Entlassung von der Patientin Aripiprazol wegen Unruhe beendet. Im weiteren Verlauf wurden bei weiterbestehenden Panikattacken Promethazin und Opipramol mit moderater Wirksamkeit verordnet, Blutungsereignisse traten nicht mehr auf. Der Patientin wurde eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik zur Abklärung möglicher Gerinnungsstörungen oder Thrombozytenfunktionsstörungen empfohlen.

Diskussion

Seit Einführung der antidepressiven Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern in den 80er-Jahren wurde auf ein mögliches erhöhtes Blutungsrisiko hingewiesen und die klinische Relevanz teilweise kontrovers

beurteilt. Grundlage ist der Wirkungsmechanismus am Serotonin-Transporter SERT in der Thrombozytenmembran. Dieser sorgt für eine Aufnahme von Serotonin aus dem Blut und macht somit eine Akkumulation im Thrombozyten überhaupt erst möglich, da der Thrombozyt selbst kein Serotonin herstellen kann. Im Aktivierungsfall wird das Serotonin ausgeschüttet und ermöglicht eine Thrombozytenaggregation, begleitend wird eine Vasokonstriktion eingeleitet. Die Vorgänge der primären Hämostase sind komplex und werden von mehreren Signalstoffen (z. B. ADP, Thromboxan, Serotonin) und ineinandergreifenden Signalwegen ermöglicht, die Ausschüttung von Serotonin stellt hierbei nur einen Teilaspekt dar. In-vitro-Experimente zeigten einen konzentrationsabhängigen linearen Trend der Hemmung der Plättchenaggregation für Citalopram, Sertralin und Reboxetin, während der Effekt bei Venlafaxin deutlich schwächer auftrat [7]. Gleichzeitig vermuteten die Autoren einen möglichen weiteren Effekt der Medikation auf die Hämostase als nur die postulierte SERT-Hemmung und eine daraus folgende niedrige Serotinkonzentration im Thrombozyten. Vielmehr könnte auch ein intrazellulärer Signalweg zur Thrombozytenaktivierung durch SSRI gehemmt werden. Andrade et al. benennen in einem Review 2010 und einem

Update 2016 als mögliche weitere Mechanismen einer verzögerten primären Hämostase Interaktionen von SSRI mit dem Glykogen-IIb/IIIa-Rezeptor sowie eine Up-Regulation der Glykogen-Synthase-Kinase 3, beschrieben für die Langzeitgabe von Sertralin [1, 2]. Zur klinischen Relevanz finden sich in der Literatur eine Vielzahl an Fallberichten sowie Übersichtsarbeiten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko bestätigen. Auffällig hierbei ist eine Häufung oberer gastrointestinaler Blutungen (GIB). In einer Metaanalyse hierzu fanden sich Odds-Ratios von 1,3 für Fluoxetin bis 2,45 für Escitalopram [9]. Bei einer GIB kommt noch ein weiterer möglicher Pathomechanismus hinzu: Unter SSRI sinkt der pH-Wert der Magensäure, dies könnte einen ulzerogenen Effekt mit dem erhöhten Risiko einer GIB nach sich ziehen [1].

Das Risiko einer Blutung erhöht sich naheliegenderweise nochmals deutlich bei begleitender Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Antikoagulanzen. Abermals für eine GIB berechneten Dall et al. 2009 für die alleinige SSRI-Gabe ein Odds-Ratio von 1,7; die additive Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ergab ein Odds-Ratio von 8 und eine Dreifachgabe von SSRI, NSAR und Acetylsalicylsäure ein Odds-Ratio von 28 für schwere GIB [5].

Im Review von Andrade et al. 2016 wird ein insgesamt niedriges Risiko für das Auftreten von Blutungen beschrieben, die Autoren geben eine Number needed to harm (NNH) für Nicht-Risikopatienten von 3177 pro Jahr an, für Risikopatienten mit GIB in der Vorgeschichte, NSAR- oder ASS-Einnahme eine NNH von 881 pro Jahr. In der AMSP-Datenbank finden sich für den Zeitraum von 1993 bis 2015 insgesamt 13 Fälle, davon sechs für Citalopram und vier für Escitalopram bei insgesamt etwa 22000 mit Citalopram und etwa 13000 mit Escitalopram behandelten Patienten. Abseits der diskutierten GIB finden sich nur wenige Berichte hinsichtlich anderer Blutungsart und -ereignisse. Bei Operationen fand sich ein erhöhter Transfusionsbedarf, aber keine

erhöhte Rate an Nachoperationen durch Blutungen. Auch bei Zahnoperationen fand sich kein erhöhtes Risiko. Diese Befunde könnten allerdings dadurch verzerrt werden, dass SSRI häufig bei Eingriffen pausiert werden [2].

Im hier dargestellten Fall wurden flächige Hämatome dargestellt, hierzu gibt es einige wenige Fallberichte. Als ungewöhnlich ist der Bericht einer verlängerten und verstärkten Menses einzustufen. In der Literatur wurden bisher nur wenige Einzelfälle von Metrorrhagien sowie verlängerte postpartale Blutungen beschrieben [2].

Aus organisatorischen Gründen konnte bei der Patientin zum Zeitpunkt ihres Berichts keine Blutentnahme durchgeführt werden. Zur Auswertung lagen aufgrund zahlreicher Rettungsstellenaufenthalte mehrere Befunde von Blutentnahmen aus den Jahren 2010 bis 2017 vor, es zeigten sich keine Hinweise auf eine Thrombozytopenie oder eine Gerinnungsstörung.

Die Patientin nahm bis zehn Tage vor ihrem Bericht Risperidon 0,5 mg täglich ein. Es finden sich hierzu Einzelfallberichte über Zahnfleischbluten, Nasenbluten und oberer GIB. Mowla et al. berichteten über den Fall eines 22-jährigen schizophrenen Patienten, welcher längere Zeit unter 4 mg Risperidon gut eingestellt war und zusätzlich Fluoxetin erhielt und darunter Nasenbluten entwickelte. Die folgende alleinige Gabe von Fluoxetin war unauffällig. Eine spätere erneute Gabe der Kombination führte zum Wiederauftreten von Nasenbluten. Risperidon zeigt einen 5-HT_{2A}-Antagonismus, dies macht der Autor als additiven Effekt zu der bekannten SSRI-Wirkung verantwortlich [11]. Der zeitliche Verlauf und die niedrige Dosis sprechen in diesem Fall eher gegen einen Zusammenhang mit der Risperidon-Gabe, wobei es zu beachten gilt, dass Risperidon zwar selbst eine kurze Halbwertszeit hat, jedoch teilweise zum lang wirksamen und ähnlich wirkenden Paliperidon metabolisiert wird ($t_{1/2}$ =17–23 Stunden) [4]. Escitalopram wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert, Paliperidon überwiegend renal eliminiert.

Das Interaktionspotenzial zwischen beiden Substanzen wird als niedrig eingeschätzt [10]. Weiterhin erhielt die Patientin Aripiprazol; hierzu findet sich in PubMed ein Fallbericht bei einem Patienten mit einem substituierten Faktor-VII-Mangel [8], Interaktionen erscheinen auch hier unwahrscheinlich.

Da es sich bei Blutungsereignissen unter SSRI um seltene Ereignisse handelt, sollte keinem Patienten eine wirksame und potenziell gut verträgliche Therapie bei entsprechender Indikation vorbehalten bleiben. Als Risikofaktoren nennen Andrade et al. fortgeschrittenes Alter, die Gabe von NSAR, Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen, Leberinsuffizienz, Gerinnungsstörungen, Hämophilie, vorbestehende Läsionen des Magen-Darm-Trakts sowie kurz zurückliegende oder zukünftige Operationen, Verletzungen oder vergleichbare Ereignisse. Bei Risikopatienten können folgende Antidepressiva mit niedrigerem Blutungsrisiko eingesetzt werden: Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin, Agomelatin, Tianeptin und MAO-Hemmer [2].

Bezüglich der Frage, ob SSRI zu einer Operation abgesetzt werden sollten, wird keine einheitliche Empfehlung abgegeben. Eine retrospektive Studie mit mehr als 530000 Patienten ergab ein gering erhöhtes, aber signifikantes Blutungsrisiko (Odds-Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,04–1,15) wobei dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist [3]. Auf der anderen Seite kann es zu Absetzphänomenen oder einem Rückfall in eine Depression kommen, was den weiteren Genesungsprozess verzögern könnte. Somit wird eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten sowie eine Aufmerksamkeit für das erhöhte Blutungsrisiko im chirurgischen Behandlungskonzept empfohlen.

Warum die Gabe von 20 mg Escitalopram beim erstmaligen tagesklinischen Aufenthalt keine Blutungssymptomatik auslöste, kann nicht eindeutig erklärt werden. Eine mögliche Erklärung wären Interaktionen mit der beim zweiten tagesklinischen Aufenthalt erfolgten zeitweiligen Gabe von Risperidon und

Aripiprazol oder andere klinische Faktoren oder Ereignisse, die uns nicht bekannt sind.

Diese Kasuistik lenkt den Blick auf die möglichen Blutungsrisiken einer antidepressiven Behandlung mit SSRI. Eine erhöhte Aufmerksamkeit für Risikopatienten mit SSRI-Therapie bezüglich Blutungsereignissen kann vor allem bei internistischer und/oder chirurgischer Mitbehandlung das Behandlungsergebnis verbessern helfen.

Interessenkonflikterklärung

MS: Keine Interessenkonflikte

TG: Keine Interessenkonflikte

MH: Keine Interessenkonflikte

DD: Keine Interessenkonflikte

RG: Keine Interessenkonflikte

ST: Vortragshonorare Janssen-Cilag GmbH, Otsuka/Lundbeck und Servier, Advisory Board Otsuka

Bleeding tendency under escitalopram. Case-report from the project „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP)

Increased bleeding is a possible adverse drug reaction of treatment with serotonin-reuptake inhibitors. Here we present a case in which the introduction of escitalopram and the increasing of

the dosage led to increased occurrence of hematomas and to an intensified and prolonged period. Escitalopram, the S-enantiomer of racemic citalopram, is regarded as one of the standard medications in the treatment of depression, generalized anxiety disorder, panic disorder, and other indications. It is commonly used as first line treatment due to its effectivity while having a good side effects profile.

The presented case has been documented in the project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” (AMSP) and it has been evaluated in national conferences. Since 1993 AMSP systematically monitors the occurrence of severe, new and unusual adverse drug reactions of psychopharmaceuticals in the treatment of inpatients [6].

Key words: Escitalopram, serotonin-reuptake inhibitors, SSRI, bleeding, bleeding tendency, AMSP

Literatur

- Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565–75.
- Andrade C, Sharma E. Serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:413–26.
- Auerbach AD, Vittinghoff E, Maselli J, et al. Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery. *JAMA Intern Med* 2013;173:1075–81.
- Benkert O, Hippus H. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 11. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2017.
- Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, et al. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1314–21.
- Grohmann R, Engel RR, Rütger E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S4–11.
- Hallböck I, Hägg S, Eriksson AC, Whiss PA. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacol Rep* 2012;64:979–83.
- Hoşoğlu E, Bayram Ö, Hergüner S. Nasal and gingival bleeding during aripiprazole but not haloperidol treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:950–1.
- Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, Yu ZH, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:42–50.e3.
- mediQ.ch: Interaktionsdatenbank. https://mediq.ch/welcome_public (Zugriff am 05.12.2017).
- Mowla A, Dastgheib SA, Ebrahimi AA, Pani A. Nasal bleeding associated with fluoxetine and risperidone interaction: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:204–5.

Termine

19. bis 21. April 2018

Barcelona, Spanien

25. International Symposium on Current Issues and Controversies in Psychiatry

Information:

<http://www.ControversiasBarcelona.org>

5. bis 9. Mai 2018

New York City, USA

American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting 2018

Information:

<http://www.psychiatry.org/psychiatrists/meetings/annual-meeting>

3. bis 4. Mai 2018

Köln

20. Jahrestagung der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA)

Information:

www.noa-tagung.de

13. bis 16. Juni 2018

Fürth

54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Information:

<http://www.epilepsie-tagung.de>

16. bis 19. Juni 2018

Lissabon, Portugal

4th Congress of the European Academy of Neurology

Information: www.ean.org/lisbon2018

16. bis 19. Juni 2018

Wien, Österreich

31st CINP World Congress of Neuropsychopharmacology 2018

Information: <http://www.cinp.org/vienna>

22. bis 23. Juni 2018

Berlin

AGNP-Psychopharmakologie-Tage

Kongresse · Symposien · Workshops

Information:

<http://www.agnp.de>

1. bis 6. Juli 2018

Kyoto, Japan

WCP2018 Kyoto

18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology

Information:

<http://www.wcp2018.org/index.html>

30. Oktober bis 3. November 2018

Berlin

91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Information:

<http://www.dgnkongress.org/der-kongress/allgemein/vorschau>

Diese und weitere Veranstaltungstermine

auch unter <http://www.ppt-online.de>