

SSRI under graviditet kan ge blödningskomplikationer



BERTIL EKSTEDT, docent, informationsläkare, Läkemedelskommittén i Västerbotten
bertil.ekstedt@vll.se
MOJGAN PAKBAZ, bitr överläkare, kvinnokliniken

OLA GÄRSKOG, ST-läkare, öronkliniken
ULF HÖGBERG, professor, överläkare, kvinnokliniken; samtliga vid Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Vid behandling med serotoninåterupptagshämmare (SSRI) finns ökad risk för blödning. Vi vill med denna fallbeskrivning fästa uppmärksamhet på denna risk vid graviditet. Vid behandling med paroxetin fick vår patient, som var gravid i vecka 25, kraftig näsblödning, varvid Hb sjönk till 59 g/l som lägst, och hon behövde blodtransfusion. I samband med förlossningen i vecka 38 hade hon blödningsbenägenhet och sjunkande Hb.

Fallet

En 36-årig förstföderska medicinerades sedan fem år tillbaka med SSRI på grund av depression. Hon stod vid inskrivningen i mödravården på behandling med paroxetin 40 mg per dag och buspiron 60 mg per dag. I samråd med behandlande psykolog och psykiater fortsatte hon med medicineringen, och mot slutet av graviditeten skulle lägre dos övervägas.

Under hela graviditeten besvärades hon av illamående. Hon hade graviditetsanemi (Hb 94–115 g/l) och behandlades från vecka 11 med 100 mg Fe²⁺, 1–7 tabletter per vecka. Patienten fick näsblödning i vecka 25. Hon sökte på andra dygnet, och blödningen tamponerades. Trombocyterna låg på 144 × 10⁹/l vid ankomsten. Under natten fick hon på nytt en blödning, som stannade spontant. Hb var som lägst 59 g/l. Hon fick två enheter blod, och trombocyterna låg efter detta på 89 × 10⁹/l. De steg sedan till 136 × 10⁹/l (referensvärde 150–400 × 10⁹/l). Bloddifferentialräkning, PK och APT-tid var utan anmärkning.

Från vecka 33 minskades paroxetin till 20 mg per dag.

Från vecka 35 noterades lätt proteinuri, lätt blodtrycksstegring och relativ trombocytopeni (<150 × 10⁹/l). Hon lades in vecka 37 + 5 på grund av illamående och kräkningar. Hon hade proteinutsöndring i urin (1 g/dygn) men inga subjektiva symptom på preeklamsi. Transaminaserna var utan anmärkning, och trombocyterna låg på 88–110 × 10⁹/l.

Man satte in behandling med pindolol 10 mg/dag på grund av blodtrycket, Venofer på grund av anemin och cefadroxil 1 g × 2 på grund av positivt niturtest. Med anledning av kräkningarna fick hon parenteral vätska.

Induktionsförsök utfördes vecka 38 + 1 på indikationen lätt preeklamsi och blödningsdiates. Blodstatus visade: Hb 91 g/l, trombocyter 97 × 10⁹/l, blödningstid enligt Ivy 1 080 sekunder (referensvärde 120–480), APT-tid 34,3 sekunder, PK INR <0,9.

Förlossningen kom inte igång, och induktionsförsöket avbröts på andra dygnet. Man konstaterade pannbjudning och gjorde sectio. Preoperativ behandling gavs med trombocytkoncentrat, färskfrusen plasma och desmopressin. Den peroperativa blödningen var 500 ml. Barnet mådde bra. Den postoperativa blödningen uppskattades till 700 ml. Hb var postoperativt 49

g/l, och patienten fick två enheter blod. Post partum var förloppet sedan utan anmärkning. Medicineringen med paroxetin sattes ut endast under förlossningsdygnet och återupptogs post partum.

SSRI och gastrointestinal blödningsrisk

Behandling med SSRI har i flera studier visats ge ökad risk för blödningskomplikationer [1–3]. Framför allt har man studerat gastrointestinal blödning, där man sett en riskökning på 1,5 till 3,6 gånger [1–4]. I en stor dansk kohortstudie var ökningen av den absoluta risken för gastrointestinal blödning med SSRI 3,1 per 1 000 personår, vilket motsvarar ett NNH (number needed to harm) på 323 per år [3]. Denna risk potentiades vid samtidig behandling med ASA eller NSAID. För kombination SSRI–ASA fann man i undersökningen att risken var 5,2 gånger så stor som utan något av dessa, och vid kombinationen SSRI–NSAID var risken 12,2 gånger så stor.

Hämning av serotoninupptag i trombocyter

Mekanismen bakom den ökade blödningsrisken med SSRI bedöms vara hämning av upptaget av serotonin i trombocyterna [4, 5]. Serotonin tas upp i trombocyterna av samma transportprotein som i nervcellerna. Vid stimulering aktiverar serotonin normalt trombocyterna, vilket leder till att dessa aggregeras. När transportproteinet blockeras av SSRI blir serotoninhalten låg i trombocyterna, och trombocyttaggregeringen hämmas.

Den ökade blödningsbenägenheten med SSRI bedöms vara en klasseffekt [1]. Man har försökt korrelera risken hos de olika SSRI-preparaten med affiniteten till transportproteinet över membranerna, men det går inte att dra några säkra slutsatser av detta. Man har även studerat andra faktorer i koagulationssystemet men inte kunnat finna att dessa påverkas av SSRI [6–8]. I dessa studier har man inte heller sett någon förändring av trombocytantalet.

Det är oklart vilken effekt trombocytkoncentrat har på blödningen så länge SSRI finns kvar i blodet. Som antidot vid andra typer av blödningar som orsakats av funktionsdefekter av trombocyter har man använt desmopressin [9], men detta är ännu

SAMMANFATTAT

Vid behandling med SSRI är risken för olika former av blödning ökad.

Bäst studerad är risken för gastrointestinal blödning, med en riskökning på 1,5 till 3,6 gånger, motsvarande omkring 3 fall per 1 000 behandlade per år.

I denna fallbeskrivning behandlades en 36-årig gravid kvinna med paroxetin under hela graviditeten. Hon fick kraftig näsblödning, varvid Hb

gick ned till 59 g/l, och fick därför blodtransfusion. I samband med förlossningen sjönk Hb till 49 g/l.

Den ökade blödningsbenägenheten med SSRI anses bero på blockering av transportproteinet för serotonin över trombocytmembranen och därigenom inhibering av trombocyttaggregeringen.

Vi vill fästa uppmärksamhet på den ökade blödningsrisken även vid graviditet.

inte vetenskapligt utvärderat specifikt för blödningar förorsakade av SSRI.

Läkemedelsbiverkning möjlig

Läkemedelsverkets regionala biverkningsenhet har bedömt näsblödningen hos den aktuella patienten som en möjlig biverkning till behandlingen med paroxetin. Till Svenska biverkningsregistret Swedis har totalt 77 fall av olika typer av blödningar rapporterats, där sambandet med SSRI-medicinering bedömts möjligt [9]. Av dessa utgörs 15 fall av näsblödning. Inget fall av blödning i samband med graviditet återfinns dock i registret. I rapporterade fall har restitution av hemostas erhållits relativt snart efter utsättning av preparatet [9, 10].

I registret finns även sex fall av trombocytopeni med möjligt samband med SSRI-behandling.

Vår patient hade en förlängd blödningstid till 1 080 sekunder och som lägst trombocyter på $89 \times 10^9/l$, dvs en måttlig trombocytopeni. Det kan inte uteslutas att trombocytopenin var en biverkning av paroxetin, men det är inte sannolikt att denna nivå skall ha förorsakat blödningen eller den förlängda blödningstiden. Blödning i samband med SSRI-behandling inträffar även med normalt trombocytantal. Man får därför tolka det som att blödningen orsakats av den nedsatta aggregationsförmågan hos trombocyterna.

Även om den absoluta risken för blödning i samband med behandling med SSRI-preparat är låg bör man ha den i åtanke, speciellt vid samtidigbehandling med andra läkemedel som ger

ökad risk för blödning, såsom ASA och NSAID. Även vid graviditet bör denna risk uppmärksammas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Paton C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2005; 331:529-30.
2. de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):304-10.
3. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen 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(1):59-64.
4. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams IJ. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001; 323(7314):655-8.
5. Belfrage B, Vitols S. SSRI och blödning vid kirurgi. *Läkemedelsnytt*. Nordöstra och nordvästra läkemedelskommitteerna 2006(3):2-3.
6. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(4):435-42.
7. Berk M, Jacobson BF, Hurler E. Fluoxetine and hemostatic function: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(1):14-6.
8. Laine-Cessac P, Shoaay I, Garre JB, Glud V, Turcant A, Allain P. Study of haemostasis in depressive patients treated with fluoxetine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998;7 Suppl:S54.
9. Powner DJ, Hartwell EA, Hoots WK. Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. *Neurosurgery*. 2005; 57: 823-31.
10. Biverkningsregistret. Swedis. Läkemedelsverkets databas; 2006.

halvsides liggande annons