SRRI assieme ai cumarinici aumentano rischio di sanguinamento

Data 21 settembre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

Nei pazienti in trattamento con cumarinici che ricevono contemporaneamente una terapia con SSRI aumenta il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non-gastrointestinale.

Gli anticoagulanti cumarinici sono farmaci efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle malattie tromboemboliche Tuttavia il loro uso clinico è complicato dal ristretto range terapeutico e da una particolare predisposizione per le interazioni con altri farmaci. Molte di queste interazioni determinano un aumento del rischio di sanguinamento, l'effetto avverso di maggiore rilevanza clinica di questi farmaci.
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono impiegati di norma in psichiatria per il trattamento di varie patologie quali depressione e disturbo ossessivo-compulsivo.
In diversi studi osservazionali, l'uso di SSRI è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore ed in generale a fenomeni emorragici importanti, favoriti dalla inibizione della ricaptazione della serotonina a livello piastrinico. Alcuni SSRI (fluoxetina e fluvoxamina) sono inoltre noti inibitori del CYP2C9, il citocromo principalmente responsabile del metabolismo delle cumarine. La possibilità di una interazione tra cumarine e SSRI è, pertanto, sostenibile da un punto di vista farmacocinetico. A fronte di queste considerazioni teoriche, un recente studio caso-controllo non ha rilevato un'associazione tra impiego di SSRI e aumento del rischio di ospedalizzazione da emorragie del tratto gastrointestinale superiore in pazienti trattati con warfarin (Kurdyak PA et al. J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 561-4.)

Questo studio caso-controllo, basato sulla popolazione, si pone l'obiettivo di verificare la possibile associazione tra l'uso contemporaneo di SSRI e cumarine e lo sviluppo di eventi emorragici maggiori.
Lo studio ha impiegato un sistema informatizzato olandese per la correlazione di dati prescrittivi, ottenuti da quelli derivanti dalla dispensazione in farmacia, e da dati clinici, ottenuti da registri ospedalieri con un bacino di utenza di 2 milioni di abitanti. Sono stati inclusi tutti i pazienti nuovi utilizzatori (ovvero tutti i pazienti per i quali era accertabile il non uso di questi farmaci da almeno 1 anno) delle due cumarine autorizzate per l'uso clinico in Olanda (acenocumarolo e fenprocumone*), di età >18 anni che avevano ricevuto la loro prima prescrizione tra il 1 gennaio 1991 e il 31 Dicembre 2004. I soggetti inclusi non avevano storia di ricovero ospedaliero per eventi maggiori di sanguinamento. Non sono disponibili informazioni sul dosaggio dei farmaci.

I pazienti sono stati seguiti fino al verificarsi dei seguenti eventi: ospedalizzazione per eventi emorragici maggiori, fine della raccolta dei dati, morte o interruzione della terapia con cumarine, a prescindere da quale di essi si sia verificato per primo. "Casi" sono stati considerati tutti i pazienti con prima ospedalizzazione per eventi di sanguinamento (identificati mediante ICD-9) durante la terapia con cumarine, utilizzando la data dell'evento come data indice. Per ciascun caso sono stati selezionati, in maniera randomizzata, 4 controlli non ospedalizzati, mediante campionamento basato su un set finito di rischio. I controlli sono stati selezionati con criteri di matching che comprendevano sesso, età (± 5 anni), tipo di cumarina assunta, tempo dall'inizio del trattamento con cumarine (± 90 giorni) e regione geografica. A ciascun controllo è stata assegnata come data indice quella del corrispondente "caso". Per ciascun paziente è stata valutata l'esposizione ai seguenti SSRI: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina. L'impiego è stato definito concomitante quando la finestra d'uso dell'SSRI (calcolato sul numero delle unità posologiche a partire da una data di dispensazione, aumentata del 10%) terminava alla data indice o oltre la data indice.
Il trattamento concomitante con altre classi di farmaci (definito allo stesso modo di quello degli SSRI) è stato valutato come possibile fattore di confondimento (farmaci pro-emorragici) e per identificare co-morbidità.
Sulla base dei criteri di arruolamento, sono stati identificati 1848 casi (605 con sanguinamento gastrointestinale, 1243 con sanguinamento non-gastrointestinale) e 5818 controlli. L'età media dei pazienti era di 72,7 anni e il 90% di essi utilizzava acenocumarolo. Gli utilizzatori di SSRI mostravano un rischio maggiore di ospedalizzazione per sanguinamento non gastrointestinale (OR: 1.7; 95%CI 1.1-2.5) ma non per sanguinamento gastrointestinale (OR 0.8; 95%CI: 0-4-1.5). Il rischio di sanguinamento non-gastrointestinale era simile a quello individuato per gli utilizzatori di FANS (OR 1.7; 95%CI: 1.3-2.2). Una valutazione specifica per i singoli SSRI non ha identificato differenze significative per il rischio di sanguinamento sia gastrointestinale che non-gastrointestinale.

In conclusione, in questo studio è stato osservato un aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non-gastrointestinale in pazienti in trattamento con cumarinici che ricevono contemporaneamente una terapia con SSRI.

Nella valutazione del beneficio di una terapia con SSRI in pazienti utilizzatori di cumarinici, dovrebbe essere tenuto in considerazione l'aumento del rischio di sanguinamento legato all'interazione tra questi farmaci.

I limiti dello studio (possibile errata classificazione degli utilizzatori di cumarine legata al modo in cui sono stati desunti i dati relativi alla durata del trattamento; mancanza di dati relativi ai dosaggi dei farmaci e sulle patologie concomitanti quali insufficienza epatica e/o renale; possibili ospedalizzazioni per sanguinamento precedenti all'inserimento nel registro di dispensazione utilizzato dallo studio) non consentono di suggerire una controindicazione d'uso per gli SSRI in

pazienti in trattamento con cumarinici. Tuttavia è opportuno considerare terapie alternative agli SSRI in questi pazienti e, quando si decida di impiegarli comunque, è raccomandabile un attento monitoraggio.

* Non disponibile in Italia

Dottor Marco Tuccori

Fonte: Arch Intern Med 2008; 168: 180-5.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]