Rischio di emorragia gastroenterica con gli SSRI e SRNI

Data 29 marzo 2009
Categoria gastroenterologia

Gli antidepressivi che inibiscono in maniera rilevante il meccanismo di reuptake della serotonina aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Negli ultimi anni, sono emerse nuove evidenze sul rischio di gravi emorragie in associazione all'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Tale evento avverso sarebbe conseguenza della inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dagli SSRI tramite deplezione della serotonina all'interno delle piastrine (de Abajo FJ et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 304-10). Nel 1999, gli autori di questo stesso articolo avevano già dimostrato che gli SSRI possono aumentare il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (de Abajo FJ et al. BMJ 1999; 319: 1106-109), come confermato in successive analisi che hanno utilizzato differenti popolazioni e disegni di studio. Tuttavia, sull'argomento rimangono ancora pareri discordanti (vedi SIF-Farmaci in evidenza n.7 del 01.02.2008 e n. 8 del 15.02.2008). L'ampio utilizzo di questa classe di farmaci richiede ulteriori analisi volte a fornire stime di rischio più accurate, identificare altri fattori che potrebbero ulteriormente aumentare tale rischio ed, in particolare, determinare se il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore possa essere ridotto grazie all'utilizzo di farmaci inibitori della secrezione acida. Inoltre, riveste notevole importanza anche valutare l'associazione tra tale rischio e l'uso di venlafaxina, un nuovo antidepressivo simile agli SSRI che è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento in alcuni case report individuali. Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di chiarire questiaspetti.

Lo studio è parte di una ricerca più vasta finalizzata ad analizzare il rischio di emorragia gastrointestinale associato a diversi farmaci, in particolare ai FANS. La fonte dati è stata la banca dati di medicina generale Inglese THIN (The Health Improvement Network).
Nel periodo Gennaio 2000-Dicembre 2005, è stato condotto uno studio caso-controllo annidato in una coorte di soggetti con età compresa tra 40 e 84 anni e presenti nella banca dati da almeno un anno rispetto alla prima prescrizione di farmaco registrata nella banca dati stessa. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che erano affetti da epatopatia, storia clinica di tumore, coagulopatia, sindrome di Mallory-Weiss, varici esofagee o patologie alcol-correlate all'ingresso nella coorte. Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno avuto un follow-up dalla data di ingresso fino alla prima data di uno dei seguenti end point: 85 anni di età, occorrenza del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore o di uno qualunque dei criteri di esclusione, decesso o fine dello studio.

Un'ampia ricerca nella banca dati ha portato ad una prima identificazione di 5.869 casi "potenziali" di emorragia del tratto gastrointestinale superiore. Tra di essi, sono stati definiti casi tutti quei soggetti che non presentavano alcun criterio di esclusione nei 2 mesi successivi alla data di identificazione del caso potenziale e che non erano stati dimessi dall'ospedale nel mese precedente, nei quali il sito specifico del sanguinamento o della perforazione era lo stomaco o il duodeno ed in cui la diagnosi clinica della lesione sottostante era erosione, ulcera peptica o infiammazione della mucosa gastrica o duodenale.
In totale, alla fine, sono stati identificati 1.561 casi di cui il 97% è stato validato tramite questionario inviato al medico di medicina generale. I casi sono stati matchati per randomizzazione a 10.000 controlli per età, sesso, anno di calendario dell'annoindice.
La data indice dei casi era la data dei primi sintomi correlati all'evento in studio mentre quella dei controlli era assegnata per selezione randomizzata.

Riguardo all'esposizione ai farmaci, ogni soggetto dello studio è stato classificato come utilizzatore corrente, utilizzatore pregresso e non utilizzatore di antidepressivi, se tali farmaci erano rispettivamente utilizzati alla data indice o venivano sospesi nei 30 giorni precedenti, venivano sospesi prima dei 30 giorni precedenti alla data indice o non erano mai stati prescritti prima della data indice.
Gli antidepressivi sono stati suddivisi in 4 gruppi sulla base della loro azione inibitrice sul meccanismo del reuptake della serotonina: a) Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI); b) Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina (SNRI); c) antidepressivi triciclici con azione predominante sulla ricaptazione della noradrenalina ed altri antidepressivi senza alcun effetto di rilevo sulla ricaptazione della serotonina; d) antidepressivi triciclici con effetto inibitorio sulla ricaptazione della serotonina.
Non è stata considerata una classificazione sulla base della affinità per il trasportatore della serotonina poichè, secondo gli autori, una maggiore affinità non si tradurrebbe necessariamente in un maggiore effetto biologico, soprattutto in virtù delle potenziali differenze nel dosaggio utilizzato tra i vari antidepressivi in studio.
Negli utilizzatori correnti è stato studiato anche l'effetto della dose e della durata d'uso degli antidepressivi sul rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.
Per calcolare il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore sono state condotte regressioni logistiche non condizionali in cui i non utilizzatori sono stati considerati come categoria di riferimento rispetto agli utilizzatori correnti. Tutte le stime di rischio sono state aggiustate per una serie di variabili, identificate come potenziali fattori di confondimento (es. fumo di sigaretta, uso di alcol, disturbi gastrointestinali ed uso concomitante di altri farmaci potenzialmente associati ad un incremento del rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore). L'uso concomitante di farmaci inibitori della secrezione acida (inibitori di pompa protonica e anti-H2) è stato testato come

potenziale modificatore di effetto, stratificando le stime di rischio per questo fattore.

Nell'analisi finale sono stati inclusi 1.321 casi con emorragia del tratto gastrointestinale superiore che sono stati matchati a 10.000 controlli. Rispetto ai controlli, una proporzione maggiore di casi era fumatrice o assuntrice di alcol, era affetta da pregressi disturbi gastrointestinali ed assumeva, al momento dell'occorrenza dell'evento in studio, farmaci inibitori della secrezione acida, FANS, antiaggreganti piastrinici, corticosteroidi per via sistemica ed anticoagulanti orali.
Riguardo l'uso di antidepressivi, la percentuale di utilizzatori correnti di SSRI (5,3% vs 3,0%) e SNRI (1,1% vs 0,3%) era significativamente più alta nei casi rispetto ai controlli. Rispetto alla categoria di riferimento dei non utilizzatori di antidepressivi, è stato calcolato un OR aggiustato pari a 1,6 (95% CI 1,2-2,1) per gli SSRI ed a 2,9 (95% CI 1,5-5,6) per gli SNRI.
Per quanto concerne i singoli antidepressivi per cui era possibile una stima di rischio, venlafaxina (OR 2,9; 95% CI 1,5-5,7) e sertralina (OR 2,3; IC 95%1,0-5,1) riportavano il rischio più alto, seguiti da citalopram o escitalopram (OR: 2.0; IC 95%: 1,2-3,2).
Non è stato identificato alcun effetto dose risposta né alcun specifico cut-off nella durata d'uso di antidepressivi associato ad un rischio più alto, sebbene l'effetto sul rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore sembrava più consistente in corrispondenza di un impiego degli antidepressivi superiore ai 3 mesi.
Nei pazienti in trattamento con SSRI, l'uso concomitante sia di FANS (OR 4,8; 95% CI 2,8-8,3) che di corticosteroidi per via sistemica (OR 4,0; 95% CI 1,3-12,3) era associato ad un rischio superiore a quello risultante dalla somma dei due effettiindipendenti.

Riguardo i farmaci inibitori della secrezione acida, la loro prevalenza d'uso era l'11,2% nei controlli e il 19,5% nei casi, suggerendo cosi un importante effetto di confondimento, dovuto all'indicazione, rispetto ai non utilizzatori di tali farmaci. Il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di SSRI/SNRI era più basso nei pazienti che assumevano in maniera concomitante anche gastroprotettori (OR 1,4 95% CI 0,8-2,3), rispetto a chi invece non aveva mai assunto o aveva assunto in passato tali farmaci (OR 2,0; 95% CI 1,5-2,8).
L'uso corrente di farmaci inibitori della secrezione acida riduceva sostanzialmente l'effetto combinato di SSRI/SNRI e FANS: OR 9,1 (95% CI 4.8-17.3) nei non utilizzatori verso OR 1.1 (95% CI 0,3-3,4) negli utilizzatori correnti.
Assumendo che nella popolazione generale vi sia un rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore pari a 0,5 per 1.000 anni-persona ed in virtù di un OR di 2,0 associato all'uso concomitante di SSRI/SNRI e farmaci inibitori della secrezione gastrica, rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi, 2.000 pazienti dovrebbero essere trattati per un anno con SSRI/SNRI al fine di potere attribuire all'uso di tali farmaci un caso di emorragia del tratto gastrointestinale superiore. Con l'uso concomitante di FANS, basterebbe trattarne 250 per 1 anno per avere un caso attribuibile all'uso concomitante di FANS e SSRI/SNRI.

Gli autori escludono la possibilità che in questo studio siano presenti i bias che comunemente possono distorcere le stime di rischio negli studi caso-controllo. Inoltre, sottolineano come siano altamente improbabili errori sistematici nell'accertamento dei casi così come dell'esposizione, in virtù di un'attenta revisione e validazione dei dati disponibili nella banca dati.

Gli antidepressivi che inibiscono in maniera rilevante il meccanismo di reuptake della serotonina aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. Tale rischio può essere ulteriormente aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci gastrolesivi, in particolare di FANS. Dall'altro lato, lo studio evidenzia che l'uso di farmaci inibitori della secrezione acida possa limitare il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

Dottor Dott. Gianluca Trifirò

Riferimentobibliografico

de Abajo FJ, García-Rodríguez LA.. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 795-803.

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