



## SSRI aumentano rischio emorragia gastrointestinale

**Data** 01 marzo 2008  
**Categoria** gastroenterologia

Gli inibitori del reuptake della serotonina ad alta e moderata affinità aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

La serotonina, oltre ad essere un importante neurotrasmettitore a livello del SNC, interviene nel processo dell'emostasi ed, in modo particolare, nel meccanismo di aggregazione piastrinica. Poiché gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) possono inibire la captazione e l'accumulo della serotonina nelle piastrine, il loro uso può, teoricamente, predisporre i pazienti ad un maggiore rischio di emorragie.

Alcuni studi osservazionali hanno preso in esame i sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore da SSRI, ma le evidenze su tale argomento sono ancora piuttosto controverse. Diversi autori suggeriscono che il rischio di sanguinamento sia dose-dipendente e correlato alla diversa affinità di legame con il recettore per la ricaptazione della serotonina dei singoli SSRI.

Gli studi pubblicati, la maggior parte dei quali basati su dati amministrativi, hanno mostrato comunque risultati contraddittori, non prendendo tra l'altro in considerazione importanti fattori di confondimento, quali uso di farmaci antinfiammatori da banco o aspirina, razza, consumo di alcool e fumo. Non esistono, inoltre, chiare evidenze circa il potenziale effetto sinergico di FANS e SSRI sull'insorgenza di emorragie dell'apparato gastrointestinale.

E' stata effettuata un'analisi caso-controllo sui dati del Delaware Valley Case-Control Network con lo scopo di valutare il rischio di ospedalizzazione per grave tossicità gastrointestinale a livello del tratto superiore (sanguinamento acuto, perforazione, ostruzione gastrica di nuova diagnosi con eziologia benigna) ed ulcera peptica correlato all'impiego di SSRI ad affinità recettoriale alta (costante di dissociazione  $<1$  nmol) e moderata (costante di dissociazione compresa tra 1 e 10 nmol), assunti singolarmente o in associazione a FANS ad alte dosi.

Sono stati reclutati 359 soggetti, ricoverati in 28 ospedali situati a Filadelfia e nelle regioni circostanti per grave tossicità gastrointestinale, estrapolando i criteri di inclusione dalle cartelle cliniche. Sono stati selezionati 1889 controlli mediante randomizzazione dalla popolazione di riferimento, utilizzando l'intervista diretta ai pazienti per determinare l'esposizione ai fattori di rischio.

Tutte le valutazioni sono state effettuate in maniera retrospettiva rispetto ad una data indice che, per i casi corrispondeva al giorno dell'ospedalizzazione e per i controlli alla data dell'intervista telefonica.

Per determinare il grado di esposizione ai farmaci, sia per i casi che per i controlli, sono state effettuate interviste telefoniche strutturate, nelle quali venivano richieste informazioni circa l'eventuale uso di farmaci per disturbi psichiatrici, disturbi del sonno, cessazione del fumo o controllo del dolore nella settimana precedente alla data indice e di altri farmaci utilizzati fino ad 8 settimane prima. L'intervista è stata suddivisa in 3 fasi, in modo da permettere ai pazienti di fornire indicazioni accurate e particolarmente dettagliate.

Le stime di Odds Ratio (OR) ed i corrispondenti intervalli di confidenza (CI 95%) sono stati calcolati per valutare l'associazione tra l'uso degli SSRI ed il rischio di sanguinamento gastrointestinale. L'analisi statistica dei dati, mediante regressione logistica multivariata, ha considerato inoltre i potenziali fattori di confondimento quali età, sesso, origine etnica, status socioeconomico, consumo di alcool e tabacco, pregressi episodi di ulcera peptica e reflusso gastroesofageo, altre patologie concomitanti (cirrosi, ipertensione, asma, enfisema, bronchite cronica, diabete, sindrome del colon irritabile, infiammazioni intestinali, insufficienza renale, patologie cardiache, artrite, gotta, e cancro).

La terapia con SSRI ad alta e moderata affinità è stata associata, dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, ad un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale del tratto superiore (OR aggiustato 2.0; CI 95% 1.4-3.0), contrariamente alla terapia con SSRI a bassa affinità o con altri antidepressivi.

Quando gli SSRI erano impiegati in concomitanza a FANS ad alto dosaggio, il rischio aumentava ulteriormente (OR aggiustato 3.5; CI 95% 1.9-6.6). L'effetto indipendente di inibizione del reuptake della serotonina non risultava comunque modificato dalla presenza o assenza degli antinfiammatori.

Risultati analoghi sono stati evidenziati per il rischio di ospedalizzazione da ulcera peptica. Non è stato documentato un aumento del rischio emorragico proporzionale all'incremento dell'affinità di legame con il recettore per la ricaptazione della serotonina degli SSRI.

In conclusione, i dati di questo studio mettono in evidenza che la terapia con SSRI ad alta e moderata affinità è stata associata ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e che l'entità del rischio risulta comparabile a quello indotto dagli antinfiammatori (sebbene tali eventi insorgano con meccanismi di azione differenti) e non dovrebbe quindi essere sottovalutato.

**Fonte:** Lewis JD et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 10 .

### Commento



Alcune limitazioni dell'analisi, basata sulla raccolta dei dati direttamente dai pazienti, potrebbero essere ascrivibili ad una partecipazione allo studio differenziata tra i casi ed i controlli ("selection bias") e ad una diversa completezza delle informazioni raccolte, influenzata dalla tipologia degli eventi insorti nei due diversi sottogruppi ("recall bias").

È possibile, inoltre, che i pazienti depressi possano essere maggiormente predisposti, indipendentemente dall'uso degli SSRI, ad eventi gastrointestinali ("indication bias").

Gli autori affermano che i risultati dello studio permettono di escludere l'influenza di tali variabili sui dati raccolti e che i due sottogruppi di pazienti risultano comparabili per fattori di rischio ed uso di farmaci.

**Dottorssa Paola Cutroneo**

vedi anche : <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3800>

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