

USO DI ANTIDEPRESSIVI E RISCHIO DI FRATTURE

A cura del Dott. Raffaele Gaetano

Le fratture rappresentano una delle principali cause di disabilità e mortalità nella popolazione geriatrica con costi diretti ed indiretti molto elevati (1). La prevenzione primaria rappresenta pertanto uno dei principali obiettivi di politica sanitaria mondiale. Una delle principali cause di aumentato rischio di fratture è la riduzione della densità minerale ossea, in parte legata all'età ed ai cambiamenti ormonali che seguono ad essa, in parte legata a fattori iatrogeni (2). **Alcuni dati di letteratura suggeriscono un aumentato rischio di fratture nei pazienti in trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).**

I meccanismi eziopatogenici sono molteplici e talora discordanti (3, 4). Alcuni autori hanno ipotizzato la possibile induzione di sincope ed ipotensione ortostatica in pazienti in trattamento con SSRI che però risulta molto meno frequente rispetto ad altre classi di farmaci antidepressivi come i triciclici (TCA) (5). L'unico dato che emerge per TCI è una tendenza ad aumento del rischio di frattura nei primi giorni di trattamento. È stata inoltre ipotizzata una relazione diretta legata all'attività sul trasportatore della serotonina e sul recettore serotoninergico potenzialmente presenti su osteoblasti ed osteociti che indurrebbe un maggiore turnover della matrice ossea, una riduzione della densità di matrice ossea aumentando, di fatto, il rischio di fratture (6).

Allo stato attuale, pertanto, non esistono robusti livelli di evidenza che possano controindicare l'impiego di questi farmaci in popolazioni maggiormente esposte al rischio di frattura. Tuttavia la buona pratica clinica suggerisce una corretta valutazione anamnestica farmacologica e un'attenta valutazione del profilo farmacodinamico e farmacocinetico dell'antidepressivo da utilizzare oltre che una corretta valutazione delle possibili interazioni in caso di politerapie.

STUDIO	CAMPIONE	VARIABILI	OUTCOME
VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA ASPECIFICA			
Ensrud, (2003) ⁽⁷⁾	8127 donne di cui 501 con AD	stile di vita, età, livello di funzionamento globale, funzione cognitiva, cambiamento di peso, velocità di deambulazione, incapacità di salire sulla sedia, fratture collo femorale confermate da radiografia	aumentato rischio di fratture con TCA: HR 1.83 (95% CI 1.08-3.09); con SSRI: HR = 1.54 (95% CI 0.62-3.82).
French, (2005) ⁽⁸⁾	2212 pazienti e 2212 controlli	controlli accoppiati per sesso ed età, nessun aggiustamento per fattori confondenti	rischio due volte maggiore negli utilizzatori di SSRI e TCA rispetto ai controlli
Vestergaard, (2006) ⁽⁹⁾	124655 pazienti e 373962 controlli	controlli abbinati per età e sesso, adeguati per morbilità psichiatrica, giorni trascorsi in ospedale nell'anno precedente, storia delle fratture	SSRI: aumentato rischio di qualsiasi frattura dose-dipendente TCA: incremento di rischio di fratture vertebrali ad alte dosi.
Lewis, (2007) ⁽¹⁰⁾	5876 uomini	segnalazione di frattura tramite questionario triennale e verificato dagli investigatori; pz seguiti per 4 anni, fratture confermate dalla radiografia	275 (4,7%) fratture SSRI: HR 1.65 (95% CI 0.92-2.94) TCA: HR 2.39 (95% CI 1.27-4.50)
Bolton, (2008) ⁽¹¹⁾	15792 pazienti e 47289 controlli	controlli abbinati per età, sesso, etnia, comorbilità, e adeguati per i farmaci, le condizioni fisiche, i disturbi mentali	rischio maggiore con SSRI. OR: 1.45 (95% CI 1.32-1.59)

STUDIO	CAMPIONE	VARIABILI	OUTCOME
VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA CON SSRI O TCA			
Ray,(1991) ⁽¹²⁾	4501 pazienti e 24014 controlli	età > 65 anni con prima ospedalizzazione per frattura; controlli abbinati per anno di nascita, sesso, data di ricovero	utilizzo continuo: OR 1,6 (95% CI 1.3-1.9) utilizzo sporadico: 0.7 (95% CI 0.5-1.0)
Liu, (1998) ⁽¹³⁾	8239 pazienti	pz diagnosticata con frattura dell'anca identificata dal database di dimissione ospedaliera; i dati prescritti derivanti dal programma farmaco Ontario; i controlli sono stati abbinati all'esposizione al farmaco, all'età, al sesso	aumentato rischio con utilizzo TCA: OR 2.2 (95% CI 1.8-2.8) SSRI: OR 2.4 (95% CI 2.0-2.7)
Hubbard,(2003) ⁽¹⁴⁾	16341 pazienti di cui: 2908 con TCA e 955 con SSRI	pz diagnosticata con frattura individuata attraverso il database di assistenza primaria; l'analisi del caso di controllo ha stimato l'impatto del trattamento iniziato con SSRI o TCA; l'analisi della serie di casi ha misurato l'incidenza della frattura dell'anca con gli antidepressivi	rischio per i TCA: OR 3.73 (95% CI 1.88-7.42); SSRI: 8.59 (95% CI 2.42-30.48)
Vestergaard,(2008) ⁽¹⁵⁾	124655 casi 373962 controlli	rapporti tra frattura e uso di prescrizione ottenuti dal registro nazionale; 3 controlli casualmente selezionati per ogni caso, abbinati per età e sesso	TCA e SSRI presentano un maggior rischio di fratture, non le altre classi di antidepressivi
Richards, (2007) ⁽¹⁶⁾	5008 pazienti di cui: 137 con SSRI	i partecipanti intervistati per valutare i fattori di rischio correlati alla frattura; informazioni dettagliate sull'utilizzo di SSRI	aumentato rischio con utilizzo SSRI: HR 2.1 (95% CI 1.3-3.4)
Diem,(2007) ⁽¹⁷⁾	2722 donne di cui: 198 con SSRI e 118 con TCA	in 2 visite cliniche, le donne hanno completato un questionario e sono state valutate per la densità ossea, per la depressione, e per l'utilizzo di farmaci	riduzione della media annua della densità ossea più marcata con utilizzo SSRI con p < 0.01 tra SSRI e non utilizzatori
Ziere,(2008) ⁽⁴⁾	7983 pazienti	tipo e uso della prescrizione determinate da registrazioni farmacologiche, fratture documentate tramite sistema informatico da parte di medici generici, livello di densità ossea misurata a livello femorale	15% di aumento del rischio di fratture; SSRI: HR 2.35 (95% CI 1.32-4.18); TCA: HR 1.69 (95% CI 0.97-2.93) altri antidepressivi: HR 0.47 (95% CI 0.15-1.46)
Haney,(2007) ⁽¹⁸⁾	5995 uomini di cui: 160 con SSRI, 99 con TCA e 52 con trazodone	uomini > 65 anni valutati per i farmaci e per i cambiamenti nella densità ossea per oltre 2 anni	riduzione del 3,9% di densità ossea negli utilizzatori di SSRI; nessuna differenza tra utilizzatori di TCA e trazodone e non utilizzatori

TCA, antidepressivi triciclici; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; HR, Hazard Ratio; OR, Odds Ratio.

Bibliografia

- 1) Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):592-602.
- 2) Black DM, Rosen CJ. Clinical practice: postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(3):254-262.
- 3) Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:384-91.
- 4) Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:411-7.
- 5) Pacher P, Ungvari Z. Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Med Hypotheses* 2001; 57:469-71.
- 6) Warden SJ, Bliziotis MM, Wiren KM, Eshleman AJ, Turner CH. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) *Mol Cell Endocrinol* 2005;242:1-9.
- 7) Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003; 163:949-57.
- 8) French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Foulis P. Outpatient medications and hip fractures in the US: a national veterans study. *Drugs Aging* 2005; 22:877-85.
- 9) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17:807-16.
- 10) Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: The MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:211-9.
- 11) Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:384-91.
- 12) Ray WA, Griffin MR, Malcolm E. Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med* 1991; 151:754-6.
- 13) Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351:1303-7.
- 14) Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2003; 158:77-84.
- 15) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:92-101.
- 16) Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167:188-94.
- 17) Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167:1240-5.
- 18) Haney EM, Chan BK, Diem SJ, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167:1246-51.