

ANTI-DEPRESSIVI E RISCHIO FRATTURATIVO: UN LINK?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

I farmaci possono essere una concausa di fragilità ossea per interferenza sul metabolismo della vitamina D (tab. 1).

Tab. 1: Farmaci interferenti sulla vitamina D	
Aumento del catabolismo epatico	Anti-epilettici Rifampicina Glucocorticoidi Anti-retrovirali Anti-rigetto
Riduzione dell'assorbimento intestinale	Colestiramina Lassativi Orlistat Glucocorticoidi

Negli ultimi anni si è valutato se i farmaci anti-depressivi, molto utilizzati nella popolazione anziana, abbiano un ruolo nel determinare il rischio di frattura, per riduzione della densità minerale ossea nel trattamento a lungo termine (effetto modulante degli effetti scheletrici del PTH da parte della serotonina?) e/o per maggiore frequenza di cadute nel periodo iniziale del trattamento (iponatremia e disturbi emodinamici indotti dal farmaco?)(1,2).

Uno studio norvegese pubblicato nel febbraio del 2013 (3) ha valutato l'associazione fra assunzione di anti-depressivi e rischio di frattura di femore nella popolazione anziana. Gli autori hanno condotto uno studio prospettico a livello nazionale, che ha arruolato 906.422 pazienti nati in Norvegia prima del 1945 (età media 72.8 anni, 56% F). I dati relativi alla prescrizione di anti-depressivi tra il 2004 e il 2010 (153.301 pazienti - pari al 17% - avevano avuto almeno una prescrizione di farmaci anti-depressivi) e quelli relativi alle fratture di femore tra il 2005 e il 2010 sono stati ottenuti, rispettivamente, dal *Norwegian Prescription Database* e dal *Norwegian Hip Fracture Registry*.

I risultati dello studio hanno dimostrato che complessivamente 39.938 pazienti (pari al 4.4% del totale) sono andati incontro a una frattura femorale (età media di comparsa della frattura pari a 83 anni) e che **il rischio di frattura era aumentato nei pazienti che assumevano anti-depressivi**, rispetto a coloro che non ne facevano uso, indipendentemente dalla classe di anti-depressivi prescritti (*standardised incidence ratio* -SIR- 1.7, IC 95% 1.7-1.8).

Valutando poi la classe di anti-depressivi, il rischio è risultato maggiore per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (SIR 1.8, IC 95% 1.7-1.8) rispetto agli anti-depressivi triciclici (SIR 1.4, IC 95% 1.3-1.5) e alle altre classi di farmaci anti-depressivi (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina) (SIR 1.6, IC 95% 1.5-1.7). **Il rischio di frattura di femore era più elevato per i farmaci con attività serotoninergica alta/intermedia** (tab. 2).

Tab. 2: Stratificazione degli anti-depressivi in relazione all'attività serotoninergica	
Attività intermedia/alta	SSRI: tutti Triciclici: clomipramina e amitriptilina Altri: mianserina, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina
Attività bassa/assente	Triciclici: nortriptilina, doxepina, trimipramina Altri: mocloperamide, bupropione, reboxetina

Il rischio di frattura di femore attribuibile all'assunzione di un qualsiasi anti-depressivo è stato stimato del 4.7% (0.3% per i triciclici, 3.6% per gli SSRI, 1% per gli altri anti-depressivi).

Gli autori concludono che esiste un aumentato rischio di frattura di femore nei pazienti che assumono anti-depressivi, soprattutto nei pazienti che assumono SSRI e farmaci con attività serotoninergica alta/intermedia (come mirtazapina, venlafaxina) e che tale rischio è maggiore nel periodo iniziale del trattamento farmacologico.

Il principale **limite dello studio** è rappresentato dalla mancanza di informazioni cliniche relative allo stato depressivo (certezza della diagnosi, prescrizione del farmaco per patologia diversa dalla depressione, come dolore cronico e sintomi neuro-psichiatrici in ambito di demenza), comorbilità, fragilità, concomitante assunzione di altri farmaci e stile di vita.

Vi sono **altri dati** a favore della relazione fra uso di anti-depressivi e rischio fratturativo, che provengono da una meta-analisi del 2013 (4), che ha dimostrato che sia gli SSRI che i triciclici sono associati con un aumento moderato e clinicamente significativo del rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e di femore. Uno studio prospettico pubblicato nel 2013 (5) ha dimostrato come l'assunzione di anti-depressivi (sia SSRI sia triciclici) non induca una perdita di massa ossea (lombare e femorale, valutata alla DXA) in donne di età ≥ 42 anni (nessuna differenza significativa nella perdita di massa ossea tra donne che assumono anti-depressivi e quelle che non ne assumono).

In conclusione, i dati confermano un'**associazione fra utilizzo di anti-depressivi e rischio fratturativo**, ma quelli relativi a una possibile azione sfavorevole sulla densità minerale ossea sono più deboli e contraddittori.

Bibliografia

1. Richards JB, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med [2007, 167: 188-94](#).
2. Haney EM, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? Bone [2010, 46: 13-7](#).
3. Bakken MS, et al. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. Age Ageing [2013, 42: 514-20](#).
4. Rabenda V, et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int [2013, 24: 121-37](#).
5. Diem SJ, et al. Rates of bone loss among women initiating antidepressant medication use in midlife. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 4355-63](#).