

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN:

**SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI SERVIZI
-Ultrasonologia in medicina umana e veterinaria-**

Ciclo 26°

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico disciplinare: MED/09

TITOLO TESI:

***Dati preliminari dello studio multicentrico caso –controllo:
Grave danno epatico acuto indotto da farmaci***

Presentata da: Dott.ssa Carolina Tiani

Coordinatore Dottorato

Prof. Nicola Rizzo

Relatore

Prof. Marco Zoli

Esame finale anno 2013-2014

INDICE

Introduzione	Pag. 3
Obiettivi	Pag. 10
Disegno dello studio	Pag. 11
Risultati	Pag. 18
Discussione e Conclusioni	Pag. 28
Bibliografia	Pag. 33

INTRODUZIONE

Le reazioni avverse da farmaci (ADRs, acronimo di Adverse Drug Reactions) rappresentano un rilevante problema di salute pubblica. Complessivamente, secondo alcuni Autori, il 5-10% dei pazienti trattati con farmaci manifesta una reazione avversa, circa il 5% dei ricoveri ospedalieri sono dovuti ad ADRs, mentre in Ospedale l'incidenza di ADRs è superiore al 10%. Una quota non piccola delle reazioni avverse è particolarmente grave e può portare anche alla morte del paziente (1-5).

Il danno epatico acuto indotto da farmaci (DILI, acronimo di Drug-Induced Liver Injury), che è una complicanza potenziale di quasi tutti i farmaci, si inserisce in questo contesto. Il fegato infatti, per le sue caratteristiche anatomiche e fisiologiche, rappresenta uno dei principali organi bersaglio della tossicità da farmaci (1,2).

Le epatiti gravi da farmaci sono eventi rari (l'incidenza riportata è compresa tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti) ma potenzialmente fatali. Il 20-30% dei casi di insufficienza epatica acuta, associata ad un alto grado di mortalità, sembra essere correlata all'uso di farmaci (1).

Nella maggior parte dei casi le manifestazioni cliniche di una sofferenza epatica da farmaci sono in genere assenti o estremamente lievi in quanto il danno è quasi sempre minimo. Pertanto il riscontro di un'ipertransaminasemia e/o di un rialzo delle gamma - GT è spesso occasionale o qualche volta ricercato in soggetti che assumono in

cronico farmaci potenzialmente lesivi (statine, valproato, amiodarone, isoniazide, ecc.) soprattutto nei primi mesi di assunzione (1-3).

Come le altre reazioni avverse anche quelle a carico del fegato possono essere suddivise in reazioni prevedibili, dose dipendenti, ad alta incidenza (tipo A) e reazioni non prevedibili, dose-indipendenti, a bassa incidenza (tipo B). Le reazioni di tipo B possono presentarsi con diversi quadri clinici: necrosi acuta epatocellulare, epatite acuta, steatosi, colestasi con o senza epatite, epatite cronica attiva, fibrosi e cirrosi, colestasi cronica, epatiti granulomatose, sindrome di Budd-Chiari, tumori epatici (6,7).

Tranne poche eccezioni, la maggior parte delle forme di epatotossicità da farmaci sono idiosincrasiche.

Una buona parte sono altresì determinate da interazione tra diverse molecole farmacologiche.

Ciò fa di questo capitolo della medicina un problema tutt'oggi irrisolto e di grande importanza clinica.

Nel fegato avviene la maggior parte delle trasformazioni metaboliche dei farmaci attraverso il citocromo P-450. Questo citocromo è suddiviso in superfamiglie con oltre 100 diversi tipi di enzimi; tuttavia pochi sono i responsabili della maggior parte delle biotrasformazioni.

Questi sistemi enzimatici sono anche soggetti a polimorfismo genetico, rendendo alcuni pazienti particolarmente suscettibili a interazioni farmacologiche.

Molti farmaci sono sostanze lipofile che vengono trasformate in idrofile nel passaggio attraverso il citocromo P-450 con frequente formazione di metaboliti intermedi che, prima dell'accoppiamento con acido glucuronico e conseguente aumento dell'idrofilia, sono composti fortemente polari, a elevata reattività.

L'età avanzata, la pre-esistenza di malattie epatiche, l'induzione/inibizione enzimatica, le varianti genetiche, la tensione

locale di O₂, ma soprattutto le caratteristiche intrinseche della molecola stessa, condizionano l'evento dannoso (8-10).

La scarsa conoscenza dei meccanismi di tossicità e la rarità del danno epatico da farmaci, rendono difficoltosa l'identificazione di una potenziale tossicità epatica in fase di sviluppo pre-clinico e, pertanto, gli studi post-marketing, in particolare la segnalazione spontanea, rappresentano un valido strumento per l'identificazione di tali tipi di reazioni avverse a farmaci (8,9).

Tuttavia tali studi non forniscono informazioni conclusive ed esaustive circa la reale incidenza dell'evento in questione (a causa, per esempio, della sottosegnalazione) né spiegano il meccanismo che sottende lo stesso; questo limite, in aggiunta alla scarsa disponibilità di dati presenti ad oggi in letteratura, rende necessaria una migliore conoscenza del fenomeno sia dal punto di vista epidemiologico che da quello farmacologico-molecolare (9,10).

Data la gravità dell'evento, peraltro difficile da prevedere, l'epatotossicità iatrogena è una delle cause principali del ritiro dal commercio di molti farmaci.

La diagnosi di danno epatico da farmaci è spesso di esclusione.

Molto importante è il criterio cronologico (intervallo tra assunzione del farmaco e comparsa dell'ipertransaminasemia, rapidità di regressione della stessa con la sospensione del farmaco, ricomparsa dell'ipertransaminasemia in occasione di assunzione accidentale).

Utilissimi sono anche i criteri clinici (esclusione di tutte le altre cause di danno epatico, anamnesi positiva per politerapia o assunzione di farmaco noto per epatotossicità). Alcuni score e alcune tabelle sulle reazioni avverse (figura I) possono aiutare a decifrare il sospetto (11,12).

figura I: Algoritmo di Naranjo

		Si	No	Non so
1.	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0
2.	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3.	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4.	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5.	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6.	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7.	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8.	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9.	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo a un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10.	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0

Interpretazione: ≤ 0: dubbia; 1-4: possibile; 5-8: probabile; ≥ 9: certa.

Un danno epatico da farmaci dovrebbe essere sospettato se in un soggetto che ha iniziato un nuovo trattamento farmacologico nelle ultime settimane o mesi si rilevano alterazioni dei test di funzionalità epatica (l'evento più frequente è l'alterazione del rapporto AST/ALT ma anche incremento della fosfatasi alcalina e bilirubina totale), spesso senza sintomi o con sintomi specifici (nausea, dispepsia, malessere generale). In una parte di questi casi le alterazioni dei test di funzionalità epatica sono associate alla comparsa di ittero ovvero l'aumento della bilirubina totale > 3 mg/dl, con più del 50% di bilirubina diretta. L'ittero può essere isolato o associato a sintomi (nausea, dispepsia malessere generale), e – in certi casi, a manifestazioni extraepatiche (*rash*, linfadenopatia, eosinofilia, piastrinopenia, neutropenia, insufficienza renale con ipercreatininemia). Una presentazione rara e drammatica è la rapida comparsa di dolore addominale severo e ascite, con o senza sindrome da ipoperfusione sistemica con ipotensione, tachicardia, fino allo shock. Questa presentazione è specifica della trombosi delle vene sovraepatiche (sindrome di Budd-Chiari) ed è spesso correlata all'uso di estroprogestinici, in genere in donne con predisposizione

alla trombofilia da cause ereditarie (la più frequente è la mutazione del fattore V di Leiden) o acquisite (più frequentemente le sindromi mieloproliferative) (13-16).

Tipi principali di DILI:

1. *Epatitico*: aumento prevalente delle transaminasi AST e/oALT, con o senza ittero. L'aumento delle transaminasi AST e/oALT può essere moderato ($3,5 \times N$ o comunque $> 2 \times N$) o notevole ($50-100 \times N$). Può coesistere un modesto aumento della Fosfatasi Alcalina. La diagnosi differenziale si pone con le epatiti da virus A, B o C, più raramente da virus di Epstein-Barr; in soggetti con immunodepressione da patologia associata o iatrogena, la diagnosi differenziale si pone principalmente con l'epatite da CMV.

Il DILI epatitico è tipicamente associato con isoniazide (che può dare anche epatite cronica),pirazinamide, alotano, troglitazone.

2. *Colestatico*: aumento della Fosfatasi Alcalina $> 2 \times N$ senza aumento o con aumento moderato delle transaminasi AST e/o ALT, e spesso aumento della gamma-glutamilttransferasi (gammaGT) e della bilirubina. La diagnosi differenziale si pone con gli itteri da ostruzione meccanica, ma nel danno epatico da farmaci l'ecografia non mostra dilatazione delle vie biliari intraepatiche e/o del coledoco.

Il DILI colestatico è tipicamente associato a estrogeni, tamoxifene, steroidi anabolici, ciclosporina, azatioprina.

3. *Misto*: aumento associato delle transaminasi AST e/o ALT e Fosfatasi Alcalina, con o senza ittero; può essere presente prurito. La diagnosi differenziale si pone con la patologia spontanea di tipo epatico e/o di tipo colestatico, in relazione con la presentazione clinica prevalente.

Il DILI misto è tipicamente associato con amoxicillina-acido clavulanico, antidepressivi triciclici, fenotiazine, FANS.

4. *Insufficienza epatica acuta*: i DILI del tipo epatite acuta o misto possono avere caratteristiche di gravità ed evolvere in insufficienza epatica acuta. I criteri precoci di gravità sono: la presenza e l'intensità dell'ittero; l'associazione di manifestazioni extraepatiche e, particolarmente, di ipercreatininemia; la riduzione rapida dell'attività protombinica. Il rischio di insufficienza epatica acuta è associato soprattutto al DILI da alotano e da paracetamolo ma è presente con minor frequenza praticamente con tutti i DILI acuti epatitici o misti (nimesulide).

5. *Trombosi delle vene sovra epatiche (sindrome di Budd-Chiari)*: è la forma più grave di DILI. Questa presentazione clinica esige ricovero immediato in un ospedale attrezzato dove poter posizionare uno shunt portocavale transgiugulare, TIPS. Dopo la sospensione del farmaco può non regredire ed evolvere in una sindrome di ipertensione portale cronica. (13-16)

Il paracetamolo rappresenta la causa più comune di DILI, seguito da antibiotici, FANS e farmaci antitubercolari. In particolare, i FANS sono una delle classi di farmaci maggiormente impiegate in terapia. Numerosi case report descrivono pazienti che hanno sviluppato danno epatico fatale durante il trattamento con FANS; molti di questi farmaci sono stati ritirati dal commercio in seguito a gravi reazioni avverse a carico del fegato. L'ultimo segnale di epatotossicità indotto da FANS è associato alla nimesulide; in alcuni paesi europei come la Finlandia, la Spagna e l'Irlanda, la nimesulide è stata sospesa dalla commercializzazione perché associata ad un'alta frequenza di epatotossicità, mentre in Italia, sulla base dei dati disponibili fino a questo momento, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha recentemente concluso che i benefici del farmaco sono superiori ai rischi; un possibile aumento del rischio di epatotossicità associato a nimesulide rimane tuttavia un capitolo aperto di cui ancora molto si dibatte. (13-16)

Ciò premesso appare evidente che l'indagine farmaco-epidemiologica che meglio si adatta allo studio di tali reazioni avverse è lo studio caso-controllo; infatti tale studio risulta particolarmente adatto per indagare fenomeni rari, poiché si possono selezionare tutti i casi incidenti in un determinato territorio per un intero periodo di osservazione. Inoltre, contrariamente agli studi descrittivi, lo studio caso-controllo ha valore probante riguardo all'associazione causale tra esposizione e rischio di insorgenza della patologia in studio. I risultati del presente studio potranno fornire dati importanti circa la reale stima dell'incidenza delle epatiti gravi da farmaci ed evidenziare categorie di pazienti a più alto rischio di epatiti da farmaci.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono stati i seguenti:

- Valutare e confrontare il rischio relativo di DILI associato all'uso di nimesulide, altri FANS, antibiotici, statine e altri.
- Descrivere la distribuzione delle covariate (demografiche, cliniche, legate alle caratteristiche di esposizione al farmaco) della popolazione oggetto dello studio e valutare il loro ruolo nell'induzione di DILI
- Descrivere le caratteristiche clinico-laboratoristiche-ecografiche (e,ove disponibile, istopatologiche) del DILI (colestasi, steatosi epatica, epatite, altro).

Poiché lo studio si è recentemente concluso e i dati sono ad oggi in via di elaborazione, presenteremo in questa tesi alcuni dati preliminari.

DISEGNO DELLO STUDIO

E' stato disegnato uno studio osservazionale multicentrico caso-controllo approvato dall'AIFA che ha interessato pazienti ricoverati in nove ospedali del Nord e del Sud d'Italia al fine di reclutare, nello stesso periodo di tempo, dall'ottobre 2010 all'ottobre 2013, casi di possibile DILI, secondo criteri di inclusione specifici, confrontandoli ciascuno con più controlli di analoga età, sesso, origine e data di ospedalizzazione.

Centri Partecipanti

Centro coordinatore: Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, sezione di Farmacologia, Università di Verona

Altri centri:

- Dipartimento di Farmacologia , Università di Bologna
- Dipartimento di Farmacologia , Università di Firenze
- Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia- Centro di Rilevanza Regionale, II Università di Napoli

Ospedali partecipanti:

Durante il periodo dello studio 7 Monitor debitamente addestrati hanno giornalmente frequentato i reparti di nove ospedali del Nord e Sud Italia raccogliendo interviste da pazienti possibilmente candidabili come casi e controlli. In particolare, ciascun Monitor ha operato in ciascuno dei seguenti Ospedali (per la Campania ciascun Monitor era incaricato di seguire due Ospedali):

- N° 2 ospedali nel Veneto: Ospedale Civile Maggiore di Borgo Trento e Ospedale Giambattista Rossi di Borgo Roma - Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona

- N° 1 ospedale in Emilia Romagna: Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi
- N° 2 ospedali in Toscana: Azienda Ospedaliera Universitaria Carreggi di Firenze e Nuovo Ospedale di Prato
- N°4 ospedali in Campania: Ospedale Cardarelli e Ospedale Cotugno di Napoli, Ospedale di San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno e Ospedale Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Caratteristiche e principali criteri di eleggibilità della popolazione in studio

**Definizione di caso*

1. Pazienti di età superiore o uguale a 18 anni ricoverati con diagnosi di epatite grave, ovvero epatiti che hanno determinato la morte, messo in pericolo di vita, determinato ospedalizzazione o causato disabilità gravi o permanenti o che abbiano richiesto un trapianto (es. di possibili diagnosi di ammissione epatopatia ndd; danno epatico acuto; epatite acuta ndd; screscio citolitico o colestatico ect ect) per i quali sono disponibili i risultati dei test di valutazione degli enzimi epatici. Per limitare il fenomeno del recall bias i test epatici o gli eventuali sintomi non devono essere stati effettuati o essere comparsi più di 60 giorni prima del ricovero. I pazienti devono rientrare in una delle due situazioni sotto riportate:

- a) pazienti sintomatici o asintomatici con aumento di 2 volte del limite superiore della norma di alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST)
- b) pazienti asintomatici con aumento di 1,5 volte del limite superiore della norma per fosfatasi alcalina (AP) associato ad un aumento di ALT/AST o bilirubina totale

2. Residenza nell'area dello studio (vedi apposito foglio per ciascun Ospedale)
3. Ricovero ordinario o in regime di Day Hospital
4. Possibilità di eseguire l'intervista di persona al paziente all'interno dell'Ospedale
5. Adesione allo studio tramite la firma del Modulo di Consenso Informato

Sono stati esclusi (compilando l'apposito questionario dei casi esclusi) tutti i soggetti con:

- ° un'infezione di origine virale (ottenuta attraverso la ricerca degli anticorpi IgM per epatite A, antigene di superficie per epatite B, anticorpi o RNA per epatite C);
- ° un'infezione di origine biliare (colecistite o colangite);
- ° che facciano abuso di alcoolici;
- ° con un'eventuale malattia autoimmune;
- ° alterazioni emodinamiche, quali ipotensione, shock, insufficienza cardiaca (condizioni queste ultime che possono essere la causa della tossicità epatica);
- ° disordini mieloproliferativi;
- ° disordini genetici o metabolici (innalzamento dei livelli di ferritina e di ferro, bassi livelli di cerulo plasmina o di alfa-1 antitripsina);
- ° pazienti con HIV;
- ° pazienti con neoplasia epatica accertata o metastasi epatiche da neoplasie.

**Definizione di controllo*

L'esposizione a farmaci nei pazienti affetti da epatite grave sarà confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei pazienti ricoverati presso le medesime strutture ospedaliere (centri

trapiantologici, gastroenterologia, malattie infettive, medicina interna) per altre condizioni patologiche acute. Il vantaggio principale di confrontare tra loro pazienti afferenti alle medesime strutture fa in modo che i diversi gruppi abbiano caratteristiche molto simili, a parte la condizione in studio (epatite grave). Inoltre, si può essere abbastanza confidenti che il cosiddetto "bias da ricordo" sia limitato. Questo tipo di bias o distorsione si verifica negli studi caso-controllo, quando l'esposizione a farmaci viene ricavata tramite intervista, in quanto i casi sono più portati, proprio perché malati, a ricordare tutte le possibili cause della loro condizione patologica, incluso l'uso di farmaci. Al fine di assicurare un miglior controllo del confondimento, i controlli saranno selezionati mediante appaiamento (matching) considerando la distribuzione delle variabili di confondimento sesso ed età (+ o - 5 anni).

Pertanto a ciascun caso incluso per il quale è stato compilato il "questionario per i casi" sono stati appaiati 4 controlli (per i quali si è compilato il "questionario per i controlli" che include l'intervista al paziente da effettuare entro 5 giorni dal ricovero in Ospedale) con le seguenti caratteristiche :

1. Ricovero nello stesso ospedale del caso
2. Residenza nell'area dello studio
3. Stesso sesso del caso
4. Età uguale a quella del caso \pm 5 anni (comunque di età uguale o superiore a 18 anni)
5. Data di ricovero uguale a quella del caso \pm 2 mesi
6. Ammesso in Ospedale per una delle seguenti diagnosi:
 - Trauma o frattura non correlate all'assunzione di alcool
 - Appendicite acuta
 - Polmonite acuta (primo episodio) senza pregressa bronchite cronica ostruttiva o malattia polmonare cronica ostruttiva
 - Corpo estraneo

- Colica renale (primo episodio)
 - Pneumotorace (primo episodio) senza pregressa bronchite cronica ostruttiva o malattia polmonare cronica ostruttiva
 - Nodulo eutiroideo
 - Morsi, ferite o scottature accidentali
 - Gravidanza ectopica/rottura delle tube o aborto spontaneo
 - Torsione testicolare
7. Adesione allo studio tramite la firma del Modulo di Consenso Informato

Sono stati esclusi dai controlli i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche:

1. Pazienti che presentano una delle seguenti diagnosi:
 - Epatite virale (epatite A, B, C, E)
 - Cirrosi epatica
 - Colangite sclerosante
 - Colangite autoimmune
 - Danno epatico associato a ostruzione delle vie biliari (colelitiasi, coledoco litiasi, colangite da calcoli)
 - Epatopatia autoimmune
 - Danno epatico riconducibile a disordini genetici (quali deficit alfa 1-antitripsina, ematocromatosi, tesaurismosi; malattia di Wilson)
 - Malformazioni delle vie biliari (quali fegato policistico, malattia di Caroli) confermate da indagine radiologica
 - HIV/AIDS
 - Neoplasia epatica o metastasi epatiche
 - LES
 - Intossicazione da funghi
2. Storia di abuso di alcool
3. Tossicodipendenza o trattamento disintossicante negli ultimi 3 mesi

4. Pazienti dimessi o deceduti prima che il monitor abbia effettuato l'intervista
5. Pazienti affetti da qualsiasi condizione, fisica o mentale, che possa ostacolare lo svolgimento dell'intervista da parte del monitor
6. Pazienti con insormontabili difficoltà di comunicazione date da differenze linguistiche
7. Pazienti che hanno condotto interviste non ritenute attendibili dal monitor

Accertamento dell'esposizione

L'esposizione a farmaci dei pazienti arruolati nello studio è stata rilevata tramite intervista diretta al paziente stesso su un questionario standardizzato e relativa all'assunzione del farmaco (e/o di altri prodotti concomitanti come vaccini, prodotti officinali ect ect) da parte del paziente nei 4 mesi precedenti l'inizio dei sintomi e/o segni che avevano portato alla diagnosi di epatite grave. Il questionario somministrato al paziente prevedeva anche la raccolta di dati su età, sesso, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del medico), presenza di malattie croniche e di allergie, indicazione, dose e durata dell'uso del farmaco. E' stato richiesto il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca. L'accertamento dell'esposizione è stata effettuata anche per i controlli attraverso le stesse modalità adottate per i casi.

Analisi statistica

Gli Odds Ratio (OR) grezzi e i relativi Intervalli di Confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati con il software EPI6 confrontando l'esposizione a farmaci nei casi con quella del gruppo di controllo. Il controllo del confondimento, e quindi la stima di OR "aggiustati", verrà effettuato tramite modelli di regressione logistica con il software SPSS (v. 11.00).

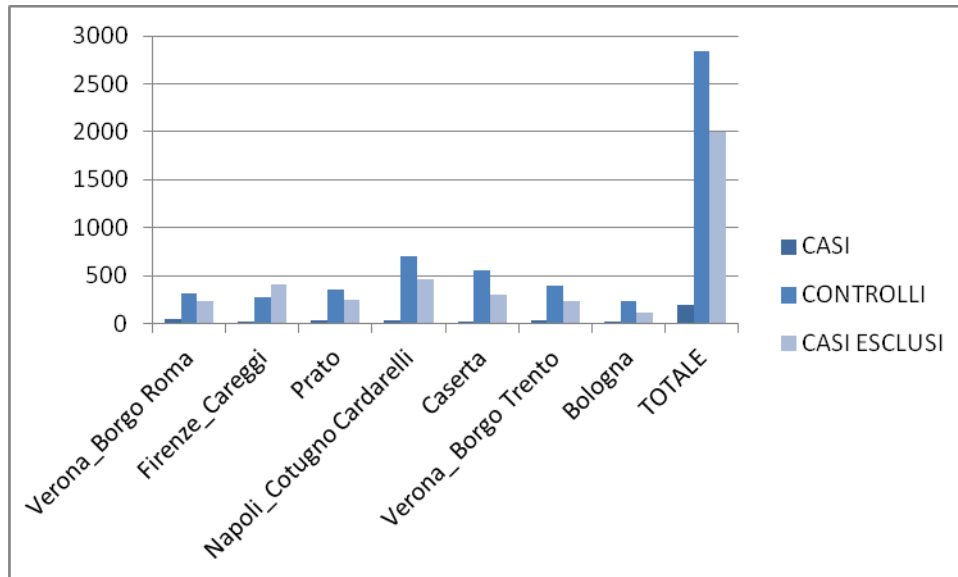
Stima del campione dello studio

Mancano in letteratura elementi per definire il sample size e la valutazione statistica.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra l'ottobre 2010 e l'ottobre 2013 sono stati complessivamente arruolati 5032 pazienti di cui 197 casi, 2837 controlli e i restanti 1998 casi esclusi, così suddivisi a seconda dei centri partecipanti:

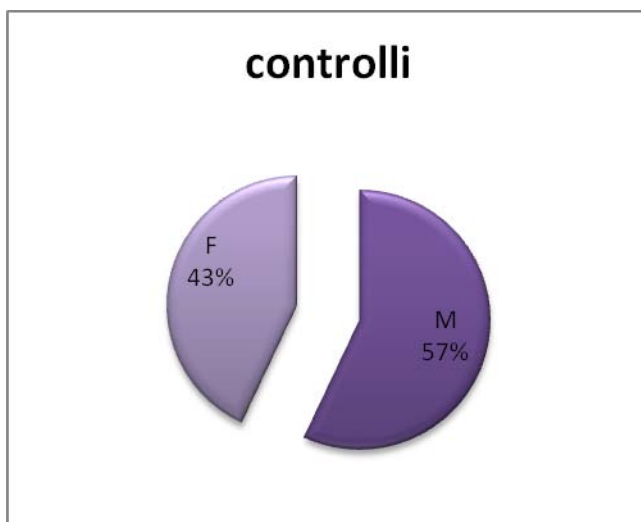
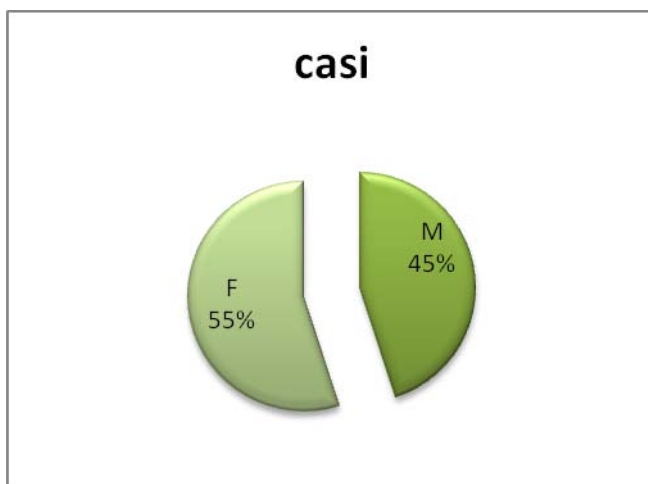
CENTRO PARTECIPANTE	CASI	CONTROLLI	CASI ESCLUSI
Verona_Borgo Roma	47	317	231
Firenze_Careggi	20	269	414
Prato	37	360	243
Napoli_Cotugno Cardarelli	28	705	459
Caserta	17	554	301
Verona_Borgo Trento	28	394	238
Bologna	20	238	112
TOTALE	197	2837	1998



Il 45% dei casi erano maschi e il 55% femmine con un età media di 54,2 anni. Il 57% dei controlli erano maschi e il 43% femmine con una età media di 52,2 anni.

CASI		
M	F	ETA MEDIA
88 (45%)	109 (55%)	54,2

CONTROLLI		
M	F	ETA MEDIA
1624 (57%)	1213 (43%)	52,2



Il 28,4% dei casi non riferiva consumo di alcolici; il 35% riferiva di assumere una quantità di alcolici al massimo di una unità (8-10 g di alcol) nella giornata; in totale quindi il 63,4% dei soggetti avevano un'assunzione di alcolici minore o uguale ad 1 unità al dì. La restante percentuale di casi (36,6%) assumeva quantità modiche di alcolici (2-2,5 unità al dì).

In media i casi erano soggetti in modico sovrappeso con un BMI medio di $26,4 \pm 3,9$ (range 16,4-43,1). Più specificatamente però il 38,9% dei soggetti era normopeso (BMI < 25), il 43,1% in sovrappeso (BMI 25-30), il 15,1% presentava obesità di I grado (BMI 30-35) ed il 2,6% presentava obesità di grado superiore al primo (BMI > 35).

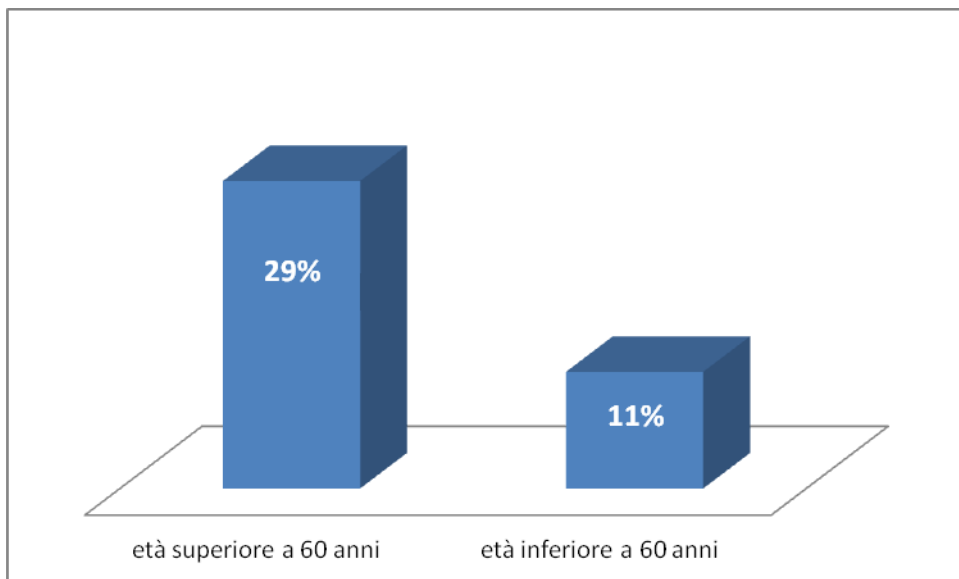
Per quanto riguarda le comorbidità attuali o pregresse, le più significative sono risultate le seguenti:

- Insufficienza renale cronica (18,2%)
- Diabete mellito (26,3%)
- Malattie cardiovascolari (40%)
- Malattie gastrointestinali (45%)
- Malattie polmonari (16,2%)
- Malattie cerebrovascolari (13,7%)
- Altro (patologie endocrinologiche, reumatologiche, pregresse neoplasie, pregressi interventi chirurgici) (71%)

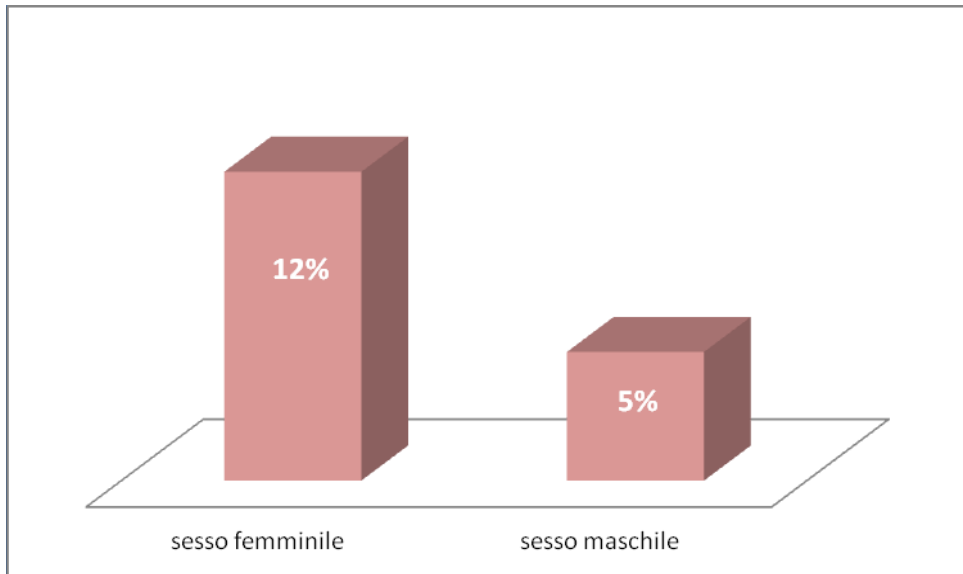
Il danno epatico è risultato più grave (intendendo come grave un danno epatico con rialzo delle transaminasi oltre 5 volte il limite superiore della norma, o causa di severa insufficienza epatica, grave disabilità o morte) nei casi che presentavano le seguenti caratteristiche:

- Età più avanzata (il 29% dei casi con età superiore a 60 anni presentava un danno epatico grave)

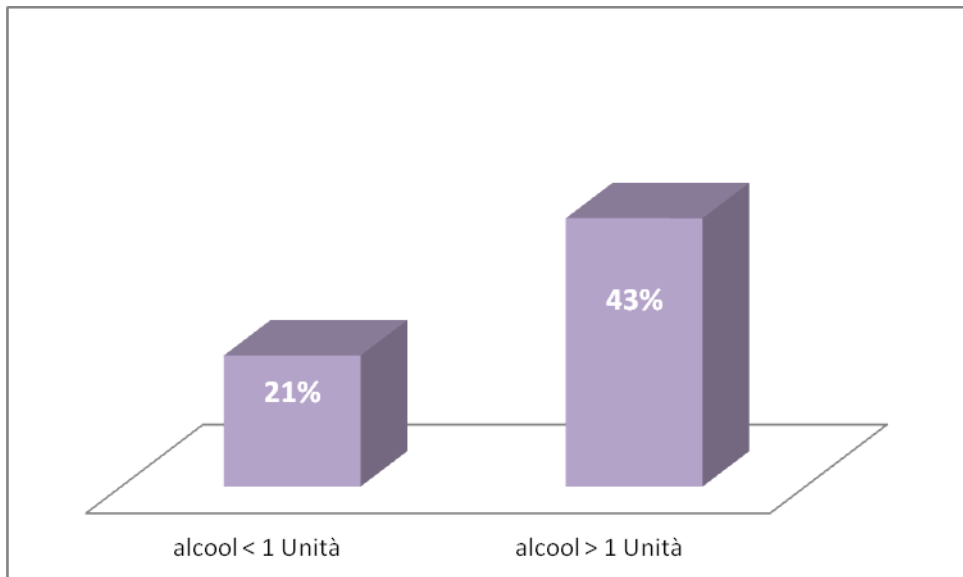
- Sesso femminile (il 12% dei casi di sesso femminile presentava un danno epatico grave)
- Consumo di alcoolici superiore all'unità (il 43% dei casi che assumeva più di una unità alcolica giornaliera presentava un danno epatico grave)
- BMI elevato (il 55% dei casi con obesità presentava un danno epatico grave)
- Nei soggetti affetti da insufficienza renale e/o diabete mellito



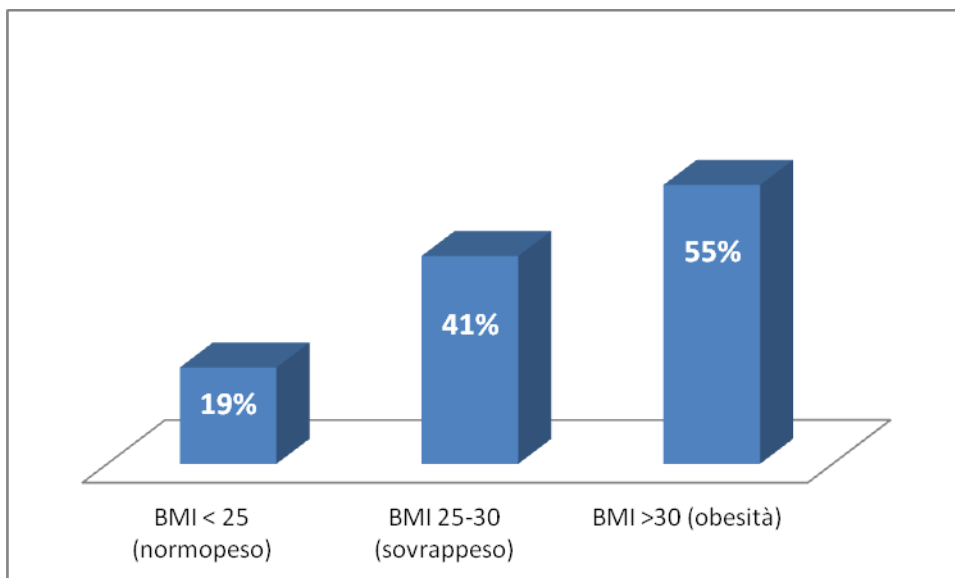
percentuale di casi con danno epatico grave in base all'età



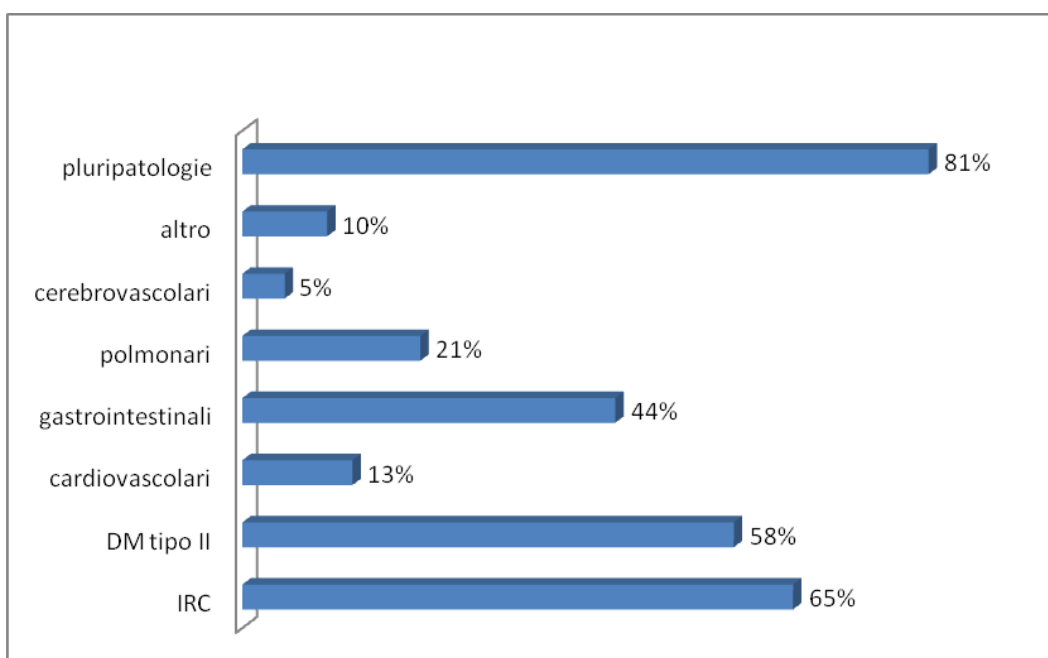
percentuale di casi con danno epatico grave in base al sesso:



percentuale di casi con danno epatico grave in base all'assunzione di alcolici:



percentuale di casi con danno epatico grave in base al BMI:



percentuale di casi con danno epatico grave in base alle comorbidità:

La percentuale dei pazienti con danno epatico grave (danno epatico con rialzo delle transaminasi oltre 5 volte il limite superiore della norma) è risultata di 79 casi su 197 (40% circa) con 2 casi ad esito letale (l'1% del totale).

L'eziologia del danno epatico è risultata in 127 casi legata a un solo farmaco, nei restanti 70 casi l'eziologia è stata attribuita all'uso combinato di più farmaci con una relazione di casualità certa nel 56,6% , probabile nel 19,7% e possibile nel restante 23,7% dei casi,

I principali farmaci implicati sono risultati essere:

- 59 casi: FANS (di cui 24 da nimesulide)
- 55 casi : inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine)
- 47 casi: antibiotici
- 12 casi: paracetamolo
- 24 casi: altro (antiepilettici, antiaritmici, ace inibitori, inibitori di pompa protonica ect ect).

La tabella seguente mostra i principali gruppi farmacologici (ATC IV livello) e, di ciascun gruppo, i principali principi attivi (con almeno 5 segnalazioni) implicati nelle reazioni avverse epatiche classificati in ordine decrescente di numero di casi, con i relativi valori di controlli, OR e intervallo di confidenza al 95%.

La classe farmacologica che presenta il maggior numero di casi è rappresentata dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Considerando i singoli principi attivi vi è una notevole disparità tra casi e controlli riportati per la nimesulide (OR: 2,90 95% IC: 2,14-3,94), mentre nel caso del ketoprofene e dell'ibuprofene il dato non risulta statisticamente significativo. Subito dopo i FANS, i farmaci maggiormente implicati nello sviluppo di danno epatico da farmaci risultano gli inibitori dell'HMG CoA reduttasi, con un maggior

numero di casi per la fluvastatina e a seguire la atorvastatina e la simvastatina.

Per quanto riguarda gli antibiotici, dati significativi si sono ottenuti per l'uso della claritromicina (classe dei macrolidi), mentre gli altri appartenenti alle altre classi (fluorochinoloni e betalattamici) non mostrano valori di OR significativi.

Un valore significativo di OR è stato ottenuto anche per il paracetamolo.

<i>Classe farmacologica (ATC IV)</i>	<i>N° casi</i>	<i>N° controlli</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>
FANS	59	652	2,8	2,1- 3,7
nimesulide	24	276	2,9	2,14-3,94
ketoprofene	12	62	2,04	n.s.
ibuprofene	6	113	1,2	n.s.
inibitori dell'HMG-CoA reduttasi	55	478	2,9	2,4-3,5
fluvastatina	19	102	2,85	2,35-3,46
atorvastatina	11	258	5,12	4,98-8,45
simvastatina	8	279	1,92	1,26- 2,91
antibiotici	47	703	1,7 (1,2 -2,3)	
claritromicina	15	101	1,81	1,16-2,8
levofloxacina	11	89	0,97	n.s.
ciprofloxacina	6	132	1,1	n.s.
ceftriaxone	6	96	0,69	n.s.
amoxicillina-ac clavulanico	7	44	1,2	n.s.
paracetamolo	12	174	2,21	1,8-3,1

Tutti i 197 casi descritti sono stati sottoposti a esami laboratoristi e strumentali, in particolari tutti hanno eseguito almeno una ecografia addominale per lo studio del fegato; 19 casi sono inoltre stati sottoposti a biopsia epatica.

Di seguito si riporta la tabella con le caratteristiche dei 19 pazienti in cui è stato disponibile ottenere anche il dato istologico, oltre che i dati laboratoristici ed ecografici.

farmaco	età	S	mg/die (media)	Latenza media (sett)	Bil tot	GOT	GPT	Fosf alc	sintomi	Ecografia	Danno epatico
Nimesulide (n°3 casi)	85 67 42	M F F	200 200 600	2 1 1	7,6 6,4 8,9	41 250 4509	55 143 1230	302 707 879	ittero astenia, ittero, prurito astenia febbre artromialgie, ittero	nella norma ecostruttura disomogenea ecostruttura disomogenea, dilatazione vie biliari	Lieve colestasi Epatite acuta colestatica Insufficienza epatica → trapianto
Ibuprofene (n°1 casi)	64	F	600	1	5,3	199	270	341	astenia	Nella norma	Danno epatico misto
Piroxicam (n°1 casi)	57	M	20	3	3,3	120	136	370	astenia	Nella norma	Danno epatico misto
Atorvastatina (n°1 casi)	56	F	40	6	2,1	319	206	289	asintomatico	Nella norma	Danno epatocellulare
Levofloxacin (n°1 casi)	24	F	500	1	9,1	209	319	870	artromialgie, ittero,astenia	ecostruttura disomogenea, dilatazione vie biliari	Epatite acuta colestatica
Claritromicina (n°1 casi)	71	M	1000	1	1,8	192	211	276	asintomatico	Nella norma	Nella norma
amoxicillina- ac clavulanico (n°2 casi)	74 61	F F	3000 3000	1 1	1,5 4,2	1205 489	894 239	468 210	astenia, artromialgie asintomatico	nella norma epatomegalia	Epatite acuta Danno epatico misto
Paracetamolo (n°4 casi)	19 38 80	F F M	1000 3000 5000	2 1 1	3,1 9,1 6,1	299 841 2349	176 921 1209	129 541 766	Asintomatico Artralgie, febbre, nausea, dolori addominali Ittero, astenia, prurito	Ecostruttura brillante nella norma epatomegalia, dilatazione vie biliari	Epatite acuta colestatica Insufficienza epatica
Ticlopidina (n°1 casi)	63	M	500	8	8,0	128	158	137	ittero	nella norma	alterata funzione epatica
Acido valproico (n°1 casi)	44	F	900	9	1,1	926	1102	349	astenia	ecostruttura disomogenea	Epatite acuta
Amiodarone (n°1 casi)	51	M	200	9	2,3	943	690	260	asintomatico	ecostruttura disomogenea	Epatite acuta
Erbe (ma-huang decocto) (n°1 casi)	34	F		1	3,8	709 27	605	179	Artralgie, febbre	Ecostruttura brillante	Epatite acuta colestatica

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio nasce dalla volontà di chiarire l'associazione causale tra esposizione a farmaci e rischio di insorgenza di danno epatico. I risultati definitivi di questo vasto studio multicentrico potranno fornire dati importanti circa la reale stima dell'incidenza delle epatiti gravi da farmaci ed evidenziare categorie di pazienti a più alto rischio di epatiti da farmaci.

Da un'analisi preliminare dei dati abbiamo potuto evidenziare che, come riportato anche in altri studi analoghi, i soggetti di sesso femminile sono generalmente più esposti agli effetti indesiderati dei farmaci rispetto alla popolazione maschile. Il motivo potrebbe essere dovuto a molteplici fattori, primo tra tutti la diversa farmacocinetica dei principi attivi nelle femmine rispetto ai maschi. A ciò si aggiungono l'influenza degli ormoni sul metabolismo delle sostanze, il maggior consumo di farmaci nelle donne e la loro maggiore attenzione nel riferire al medico eventuali effetti indesiderati (13,14).

Sempre in linea con altri studi è il dato della maggior frequenza di eventi in pazienti di età più avanzata. In generale nei pazienti anziani l'incidenza di danno epatico da farmaci è più elevata e le reazioni più gravi. Analogamente il danno risulta essere maggiore e con maggior frequenza anche nei soggetti con moderato consumo di alcolici e maggior indice di massa corporea (13,14).

Infine ulteriore fattore di rischio di danno epatico grave è rappresentato dall'essere affetto da un maggior numero di patologie. In particolare l'insufficienza renale cronica e il diabete mellito aumentano il rischio di epatotossicità.

Questi dati sono ben comprensibili se si considera che qualsiasi fattore che danneggia gli epatociti e/o rallenta il metabolismo epatico (progressivo invecchiamento cellulare, alcol, steatosi, altre comorbidità) favorisce la tossicità epatica da farmaci e sostanze.

Tra le classe di farmaci con il maggior numero di segnalazioni le principali sono risultate essere: i FANS, le statine, gli antibiotici, il paracetamolo.

Dall'analisi è emerso che per i FANS il valore di OR è statisticamente significativo. Questo dato deriva fondamentalmente dall'elevato numero di casi legati alla nimesulide (OR = 2,90, CI 95% 2,14-3.94). E' noto che la principale tossicità da FANS riguarda il tratto gastrointestinale. Tuttavia, in letteratura sono reperibili diverse evidenze a sostegno dell'epatotossicità di alcuni rappresentanti di questa classe. In particolare una rassegna sistematica del 2004, ha evidenziato che i FANS principalmente associati a reazioni avverse epatiche, clinicamente rilevanti, sono la nimesulide e il sulindac. Ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo di tali ADR sono il sesso femminile e l'età avanzata. Il fatto che si tratti di sostanze largamente utilizzate dalla popolazione generale fa sì che il problema assuma una certa rilevanza clinica nonostante l'incidenza di danno epatico sia relativamente bassa e impone una maggiore cautela da parte dei medici (16-20).

Inoltre, nel 2002 la nimesulide era stata oggetto di una rivalutazione del profilo di sicurezza da parte dell'Autorità Sanitaria Italiana, a seguito della decisione delle Autorità finlandesi di revocare il farmaco dopo alcune segnalazioni di ADR epatiche ad esito letale. Ciò ha comportato la rivalutazione del rapporto beneficio-rischio della nimesulide, con particolare riferimento alla tossicità epatica, concludendo che la frequenza di reazioni avverse epatiche serie da nimesulide è da considerarsi molto rara. Ciò nonostante, l'Agenzia Europea del Medicinali (EMeA) ha imposto ulteriori precauzioni sull'uso della nimesulide in stretto riferimento al suo potenziale epatotossico. Non è da escludere che il clamore suscitato per un farmaco largamente utilizzato abbia contribuito ad una maggiore vigilanza e quindi anche ad un conseguente aumento del numero delle

segnalazioni. La nimesulide è oggi disponibile solo su prescrizione ed è distribuita a seguito di una ricetta medica non ripetibile (20-23).

Un altro gruppo di farmaci largamente utilizzati nella popolazione in quanto somministrato per la prevenzione di patologie cardiovascolari sono gli Inibitori della HMG-CoA reduttasi o statine. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le statine hanno un buon profilo di sicurezza. Sebbene la comparsa di danni epatici gravi (morte, ospedalizzazione, invalidità permanente, pericolo di vita) nei soggetti trattati con statine sia un evento non comune (si tratta per lo più di reazioni idiosincrasiche o su base immunoallergica), spesso si osserva un aumento asintomatico delle transaminasi epatiche fino a tre volte il limite superiore dei valori normali. Gli aumenti sono spesso intermittenti e non si associano ad altri sintomi di tossicità epatica. Il meccanismo con cui le statine causano un aumento asintomatico degli enzimi epatici è sconosciuto. È stato ipotizzato che questo fenomeno sia dovuto alla diminuzione dei lipidi promossa dalle statine piuttosto che ad un effetto diretto delle statine sul fegato, soprattutto perché l'aumento si verifica con tutti i farmaci ipolipemizzanti (24,30,31).

La letteratura riporta che, in generale, le statine possono causare un innalzamento degli enzimi epatici in circa l'1-2% dei pazienti e che l'aumento nei livelli delle transaminasi dei pazienti trattati con statine è simile a quello osservato nei pazienti trattati con placebo (OR = 1,26, 95% CI 0.99-1.62). Sulla base di ciò è stato ipotizzato che i pazienti iperlipidemici siano soggetti a fluttuazioni spontanee nei valori degli enzimi epatici anche quando non assumono statine. I nostri dati evidenziano che l'OR delle statine risulti statisticamente significativo per fluvastatina, simvastatina e atorvastatina (30,31).

I macrolidi rappresentano una classe di farmaci largamente utilizzata nella terapia antibiotica. Nonostante i numerosi casi di danno epatico imputati ad antibiotici, solo la claritromicina ha risultato avere un OR

significativo(25-29).

Il paracetamolo è un noto farmaco epatotossico. Il meccanismo con cui induce epatotossicità è dose dipendente, infatti può causare insufficienza epatica fulminante qualora venga somministrato ad elevate dosi, ma questa reazione avversa grave può comunque verificarsi alle dosi terapeutiche in individui sensibili. Il danno epatico non è causato dal paracetamolo stesso ma dal suo metabolita attivo (n-acetil-benzochinonimmina) ad opera del citocromo P-450. Nel nostro studio il valore di OR per il paracetamolo è risultato statisticamente significativo.

I dati disponibili dai casi di danno epatico da farmaci sottoposti a biopsia epatica, ci hanno permesso di confermare che le epatiti da farmaci si manifestano generalmente in maniera paucisintomatica e con aspetti ecografici generalmente non tipici consistenti quasi esclusivamente in epatomegalia, ecostruttura epatica disomogenea o brillante (steatosi) o dilatazione delle vie biliari. Anche il dato istologico, seppur disponibile in un esiguo numero di pazienti, ha confermato che il danno epatico da farmaci, come reazione di tipo B-idiosincrasica, può presentarsi con diversi quadri clinici: necrosi acuta epatocellulare, epatite acuta, steatosi, colestasi con o senza epatite, epatite cronica attiva, fibrosi e cirrosi ect ect. (31-33)

Il nostro studio ha messo in evidenza che il danno epatico da farmaci riguarda numerose classi farmacologiche e che la segnalazione di tali reazioni risulta essere statisticamente significativa per numerosi principi attivi. Si tratta principalmente di farmaci di impiego comune, come nel caso degli antiinfiammatori (nimesulide) delle statine o di diverse classi di antibiotici. Ciò indica che il rischio di subire danno epatico grave interessa un numero estremamente elevato di soggetti.

La crescente disponibilità di informazioni sui profili di epatotossicità dei farmaci può essere di aiuto nel prevenire l'insorgenza di reazioni nocive e inattese a carico del fegato. È stato da più parti suggerito che il monitoraggio mensile della funzionalità epatica può rappresentare uno strumento valido di prevenzione, in particolare per quei farmaci noti per la loro epatotossicità, per es. statine, nimesulide ed altri. Sebbene non sia realistico ritenere di eliminare completamente i rischi potenziali connessi con l'uso dei farmaci, l'appropriata valutazione del loro rapporto beneficio-rischio potrà contribuire a minimizzare la comparsa di reazioni avverse.

BIBLIOGRAFIA

1. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Exper Opin Drug Saf* 2003;2:287-304
2. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11:272-76
3. Lazerow SK, et al. Drug-induced liver disease 2004. *Curr Opin Gastroent* 2005;21:283-92
4. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol* 2005; 33:155-164
5. Hartleb M, et al. Drug-induced liver damage: a three-year study of patients from one gastroenterological department. *Med Sci Monit* 2002;8:CR292-CR296
6. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-857. Rashid M, et al. Drugs and the liver. *Hosp Med* 2004;65:456-61
8. Li AP. A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the “multiple determinant hypothesis” for the manifestation of idiosyncratic drug toxicity. *Chem Biol Interact* 2002;142:7-23
9. Sgro C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5
10. GalanMV, et al. Hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:64-7
11. Duh MS, et al. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachusetts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:275-83
12. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:159-72

13. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-5
14. Bussieres JF, Habra M. Application of International Consensus Meeting Criteria for classifying drug-induced liver disorders. *Ann Pharmacother* 1995;29:875-8
15. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7: 401-13
16. Rabkin JM, et al. Fatal fulminant hepatitis associated with bromfenac use. *Ann Pharmacother* 1999; 33:945-7
17. McCormick PA, et al. COX-2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999; 353:40-1
18. Mabee CL, et al. Fulminant hepatic failure associated with etodolac use. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:659-61
19. Walker SL, et al. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:1108-12
20. EMEA. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Available at: www.emea.europa.eu/
21. Macia MA, et al. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:596-7
22. Traversa G, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22
23. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2006. Available at: www.agenziafarmaco.it/
24. Norris W, et al. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:287-97
25. Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol* 2007;28:28-30

26. Brinker AD, et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* 2009;49:250-7
27. Diciara AJ, et al. Ciprofloxacin-induced acute cholestatic liver injury and associated renal failure. Case report and review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54:307-15
28. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:224-33.
29. DeSanty KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2007;41:1201-11
30. Conforti A, et al. Fluvastatin and hepatic reactions. A signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf* 2006;29:1163-72
31. Rahier JF, et al. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:318-20
32. Gama H, et al. Questionnaire design and the recall of pharmacological treatments: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Dec 30
33. Motola D, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:731-8