

XXIII Seminario Nazionale  
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA  
Istituto Superiore di Sanità  
9 dicembre 2014

# **CASE-CONTROL STUDY ON ACUTE SERIOUS DRUG-INDUCED LIVER INJURY**

**Prof. Roberto Leone  
Dott.ssa Monia Donati**



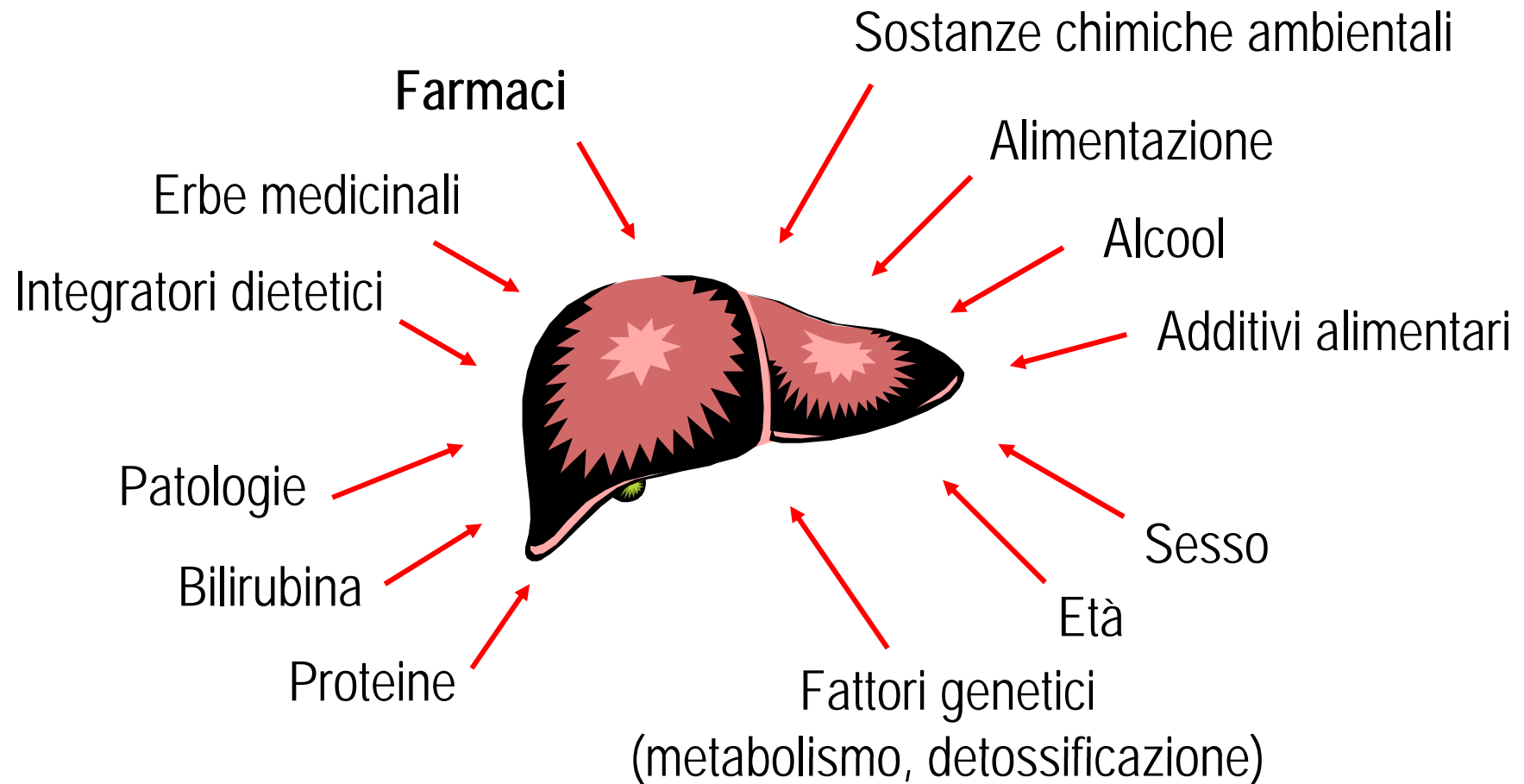
***Ricerca promossa dall'AIFA. Finanziata nel Bando Ricerca Indipendente 2008***

# DRUG-INDUCED LIVER INJURY (DILI)

*Insieme di disturbi clinici che si sviluppano a livello epatico e che si presentano generalmente tra i 5 ed i 90 giorni successivi all'assunzione di un farmaco*

- Quadro clinico variabile, da un lieve e transitorio aumento dei livelli degli enzimi epatici, fino all'insufficienza epatica acuta ed eventuale morte del paziente [*Tajiri K, Shimizu Y. World J Gastroenterol 2008*]
- Prima causa di morte per insufficienza epatica acuta e responsabili dello 0.1-3% dei ricoveri ospedalieri [*Lazerow et al. Curr Opin Gastroenterol 2005*]
- Ragione più frequente del ritiro di un farmaco dal commercio [*Lee NEJM 2003*]
- Incidenza difficile da stimare
  - ✓ Islanda: 19.1 casi per 100,000 abitanti [*Bjornsson et al. Gastroenterology 2013*]
  - ✓ Francia: 13.9 casi per 100,000 abitanti [*Sgro et al. Hepatology 2002*]

# FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DI DANNO EPATICO DA FARMACI



# DANNO EPATICO DA FANS

*BMJ* 2003;327:18–22

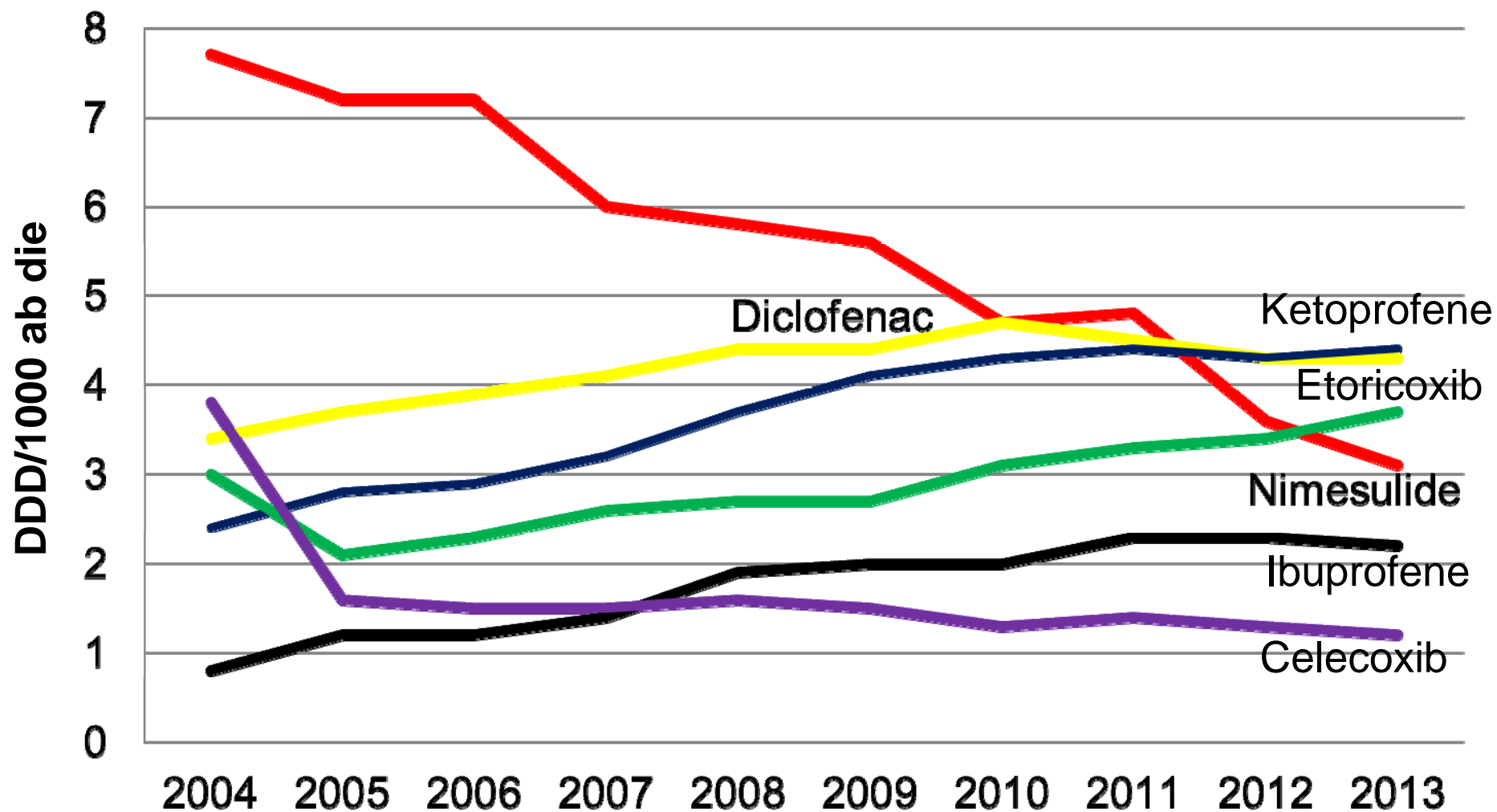
## Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs

Giuseppe Traversa, Clara Bianchi, Roberto Da Cas, Iosief Abraha, Francesca Menniti-Ippolito, Mauro Venegoni

### Conclusion

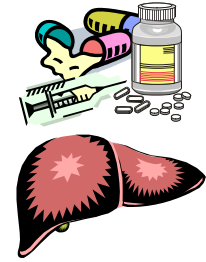
The risk of hepatopathy among patients taking non-steroidal anti-inflammatory drug is small. Despite its withdrawal in Finland and Spain because of reported hepatotoxicity, nimesulide was associated with only a small increased risk. The main risk factor for hepatotoxicity is age.

# Andamento delle prescrizioni dei FANS in Italia





## OBIETTIVO PRIMARIO DELLO STUDIO



Valutare il rischio di danno epatico associato all'uso di nimesulide e confrontare tale rischio con quello relativo ad altri FANS

### Obiettivi secondari dello studio

Determinare:

- ❖ la distribuzione delle covariate (demografiche e cliniche) nella popolazione in studio e valutare il loro ruolo nel danno epatico;
- ❖ il rischio relativo di danno epatico indotto da farmaci con una prevalenza d'uso nella popolazione italiana maggiore o uguale al 6%;
- ❖ i rischi relativi di danno epatico indotti da amoxicillina da sola e in associazione ad acido clavulanico;
- ❖ il rischio relativo di danno epatico indotto da macrolidi, antidepressivi e statine.

# METODI

## Studio Caso-Controllo Multicentrico



# METODI

## Criteri di inclusione

### CASI

Pazienti di età superiore o uguale a 18 anni che entravano in ospedale con diagnosi di  
**DANNO EPATICO ACUTO**

- pazienti sintomatici o asintomatici con aumento di 2 volte del limite superiore della norma di alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST)
- 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

*I test epatici o gli eventuali sintomi non dovevano essere stati effettuati o essere comparsi più di 60 giorni prima del ricovero*

### CONTROLLI

Pazienti di età superiore o uguale a 18 anni che entravano in ospedale con diagnosi di  
**EVENTO ACUTO**

- disturbi clinici di tipo acuto non riconducibili a patologie epatiche e senza specifiche controindicazioni nei confronti dell'uso di FANS

**A CIASCUN CASO SONO STATI APPAIATI 10 CONTROLLI**

(sesso, età  $\pm 5$  anni, ospedale di provenienza, data di ammissione)



# METODI

## Criteri di esclusione

Pazienti che presentavano 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
- Epatopatia autoimmune
- Danno epatico riconducibile a disordini genetici
- Malformazioni delle vie biliari
- HIV/AIDS
- Neoplasia epatica o metastasi epatiche
- LES
- Intossicazione da funghi
- Storia di abuso di alcool
- Tossicodipendenza o trattamento disintossicante negli ultimi 3 mesi
- Incapacità di sostenere l'intervista

# METODI

## Raccolta dei dati

Sette monitor impegnati nella raccolta dei dati

**Questionario per i Casi**

*Da compilarsi a cura del monitor*

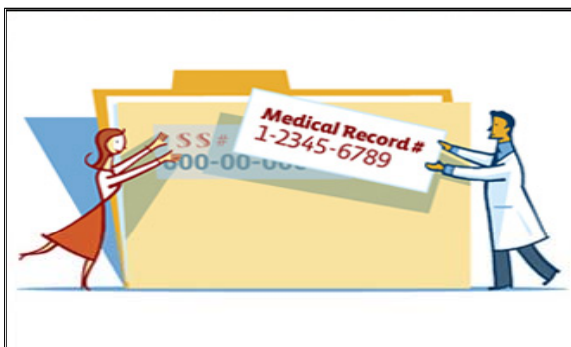
Codice ospedale inviante: \_\_\_\_\_ Codice monitor\*: \_\_\_\_\_

Numero identificativo (numerare in progressione) del caso:

\*Se per qualche motivo l'intervista non è stata effettuata dal monitor previsto, indicare il nome dell'intervistatore: \_\_\_\_\_

Giorno Indice: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

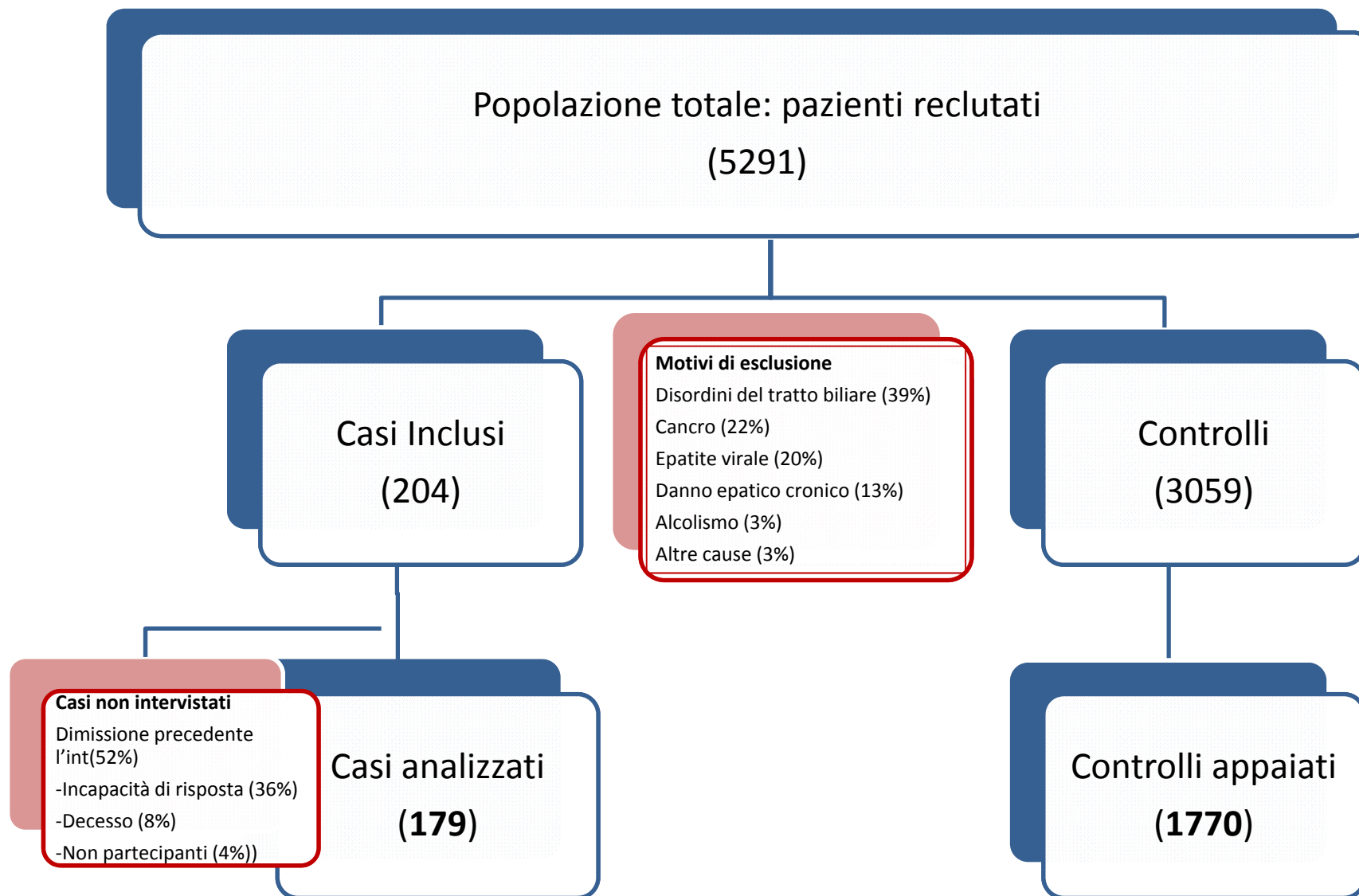
- dati demografici
- diagnosi di ricovero, sintomatologia
- storia clinica del paziente
- abitudini di vita (alcool, fumo, ecc..)
- anamnesi farmacologica
- diagnosi di dimissione



- diagnosi di ricovero
- diagnosi di dimissione
- test di funzionalità epatica
- eventuali esami strumentali
- Interventi chirurgici

*ESPOSIZIONE  
A FARMACI E ALTRE  
SOSTANZE NEI  
**90 GIORNI**  
PRECEDENTI IL  
GIORNO INDICE*

# RISULTATI: popolazione studiata



## RISULTATI: distribuzione casi per Centri Clinici

Ospedale	N. Casi	%
Verona_Policlinico	42	23,5
Prato	31	17,3
Verona Maggiore	22	12,3
Bologna	20	11,2
Napoli_Cotugno	20	11,2
Firenze	19	10,6
Caserta	14	7,8
Napoli_Cardarelli	6	3,4
Salerno	5	2,8
	<b>179</b>	<b>100</b>

## **RISULTATI: caratteristiche pazienti inclusi**

<b>Caratteristiche Pazienti</b>	<b>Casi (n=179)</b>	<b>Controlli (n=1770)</b>
<b>Maschi, n</b>	75 (42%)	750 (42%)
<b>Femmine, n</b>	104 (58%)	1020 (58%)
<b>Età (anni), media <math>\pm</math> DS</b>	52,8 $\pm$ 19,4	53,3 $\pm$ 19,3
<b>Scolarità (anni), <math>\bar{X}</math> <math>\pm</math> DS</b>	10,5 $\pm$ 4,8	10,5 $\pm$ 5,2
<b>BMI <math>\bar{X}</math> <math>\pm</math> sd</b>	24,8 $\pm$ 4,6	25,3 $\pm$ 4,4
<b>Alcool</b>		
<b>Bevitore abituale, n</b>	102 (57%)	1072 (61%)
<b>Ex bevitore, n</b>	8 (4%)	67 (4%)
<b>Non bevitore, n</b>	69 (39%)	628 (35%)
<b>Fumo</b>		
<b>Fumatore abituale, n</b>	45 (25%)	445 (25%)
<b>Ex fumatore, n</b>	26 (15%)	311 (18%)
<b>Non fumatore, n</b>	108 (60%)	1012 (57%)
<b>Co-morbidità</b>		
<b>Patologie epatiche, n</b>	26 (14%)	202 (11%)
<b>Patologie cardiache, n</b>	30 (17%)	289 (16%)

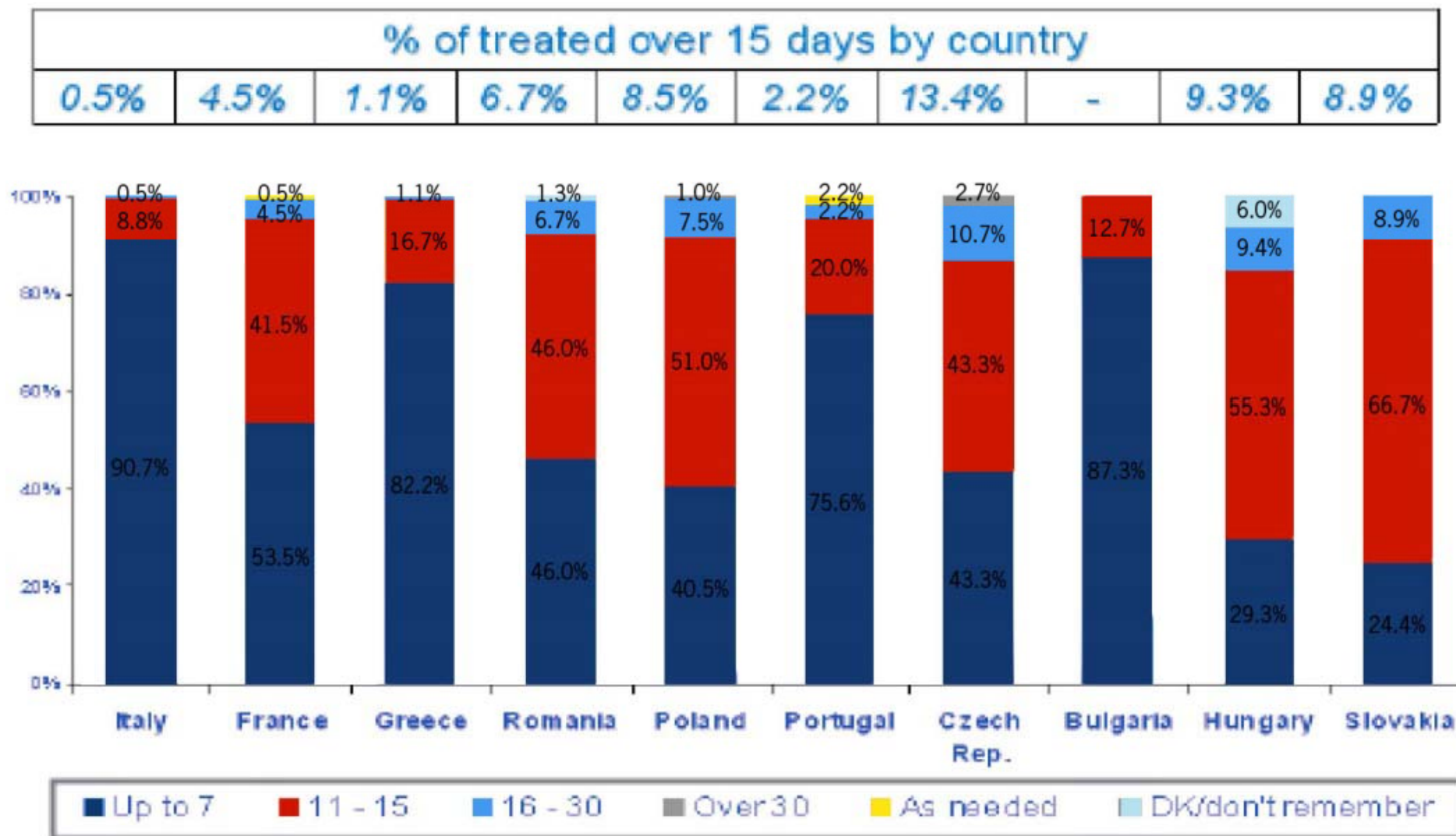
## RISULTATI: rischio danno epatico FANS e paracetamolo

Farmaco (Prevalenza uso)	Casi (n=179)	Controlli (n=1770)	OR (IC 95%) (n=1948)	OR <sub>AGG</sub> (IC 95%) (n=1933)
<b>FANS*</b>	97 (54%)	737 (42%)	<b>1.71</b> <b>(1.23-2.36)</b>	<b>1.69</b> <b>(1.21-2.37)</b>
<b>Nimesulide (11,1)</b>	30 (17%)	184 (10%)	<b>1.88</b> <b>(1.20-2.95)</b>	<b>1.77</b> <b>(1.10-2.85)</b>
<b>Aspirina (13,5)</b>	31 (17%)	253 (14%)	1.30 (0.85-2.00)	1.29 (0.82-2.03)
<b>Ketoprofene (10,7)</b>	19 (11%)	177 (10%)	0.98 (0.57-1.68)	0.81 (0.46-1.44)
<b>Ibuprofene (8,1)</b>	25 (14%)	170 (10%)	1.59 (0.98-2.57)	1.55 (0.94-2.56)
<b>Diclofenac (5,1)</b>	12 (7%)	85 (5%)	1.48 (0.77-2.84)	1.46 (0.58-2.28)
<b>Paracetamolo (16,7)</b>	69 (39%)	305 (17%)	<b>3.27</b> <b>(2.32-4.59)</b>	<b>2.97</b> <b>(2.09-4.21)</b>

## RISULTATI: rischio in relazione al tempo di esposizione ai FANS

FARMACO	CASI (n. %)	CONTROLLI (n. %)	OR (95% IC)	OR <sub>AGG</sub> (95% IC)
<b>NIMESULIDE</b>				
< 15 gg	25 (13.97)	176 (9.94)	1.66 (1.03-2.68)	1.60 (0.97-2.63)
15-30 gg	2 (1.12)	5 (0.28)	82. (0.92-25.34)	4.07 (0.66-25.06)
> 30 gg	3 (1.68)	3 (0.17)	16.05 (2.60-98.94)	<b>10.51 (1.45-75.87)</b>
<b>ASPIRINA</b>				
< 15 gg	7 (3.93)	76 (4.30)	0.93 (0.42-2.08)	0.83 (0.36-1.93)
15-30 gg	1 (0.56)	1 (0.06)	10.60 (0.66-169.75)	5.71 (0.34-96.82)
> 30 gg	22 (12.36)	173 (9.79)	1.40 (0.83-2.35)	1.46 (0.83-2.57)
<b>KETOPROFENE</b>				
< 15 gg	18 (10.06)	173 (9.77)	0.94 (0.54-1.64)	0.78 (0.43-1.40)
15-30 gg	1 (0.56)	2 (0.11)	4.97 (0.45-54.87)	4.04 (0.35-46.39)
> 30 gg	0 (0)	2 (0.11)	4.33e-06 (0)	2.47e-06 (0)
<b>IBUPROFENE</b>				
< 15 gg	23 (12.85)	162 (9.16)	1.52 (0.92-2.50)	1.53 (0.91-2.57)
15-30 gg	1 (0.56)	4 (0.23)	2.57 (0.29-23.05)	2.01 (0.21-19.36)
> 30 gg	1 (0.56)	3 (0.17)	3.46 (0.36-33.29)	2.10 (0.20-21.85)
<b>DICLOFENAC</b>				
< 15 gg	10 (5.59)	74 (4.19)	1.42 (0.70-2.87)	1.04 (0.49-2.20)
15-30 gg	1 (0.56)	3 (0.17)	3.47 (0.36-33.40)	2.94 (0.29-31.01)
> 30 gg	1 (0.56)	4 (0.23)	2.58 (0.29-23.13)	3.44 (0.37-32.24)

## Le differenze di rischio di danno epatico nei Paesi europei potrebbe essere spiegato dal tempo di esposizione?





## RISULTATI: rischio in relazione alla dose FANS

FARMACO	CASI (n. %)	CONTROLLI (n. %)	OR (95% IC)	ORA <sub>AGG</sub> (95% IC)
<b>NIMESULIDE</b>				
< 200 mg	21 (11.73)	172 (9.72)	1.41 (0.85-2.35)	1.31 (0.77-2.24)
≥ 200 mg	9 (5.03)	12 (0.68)	<b>8.03 (3.36-19.22)</b>	<b>8.95 (3.41-23.46)</b>
<b>ASPIRINA</b>				
< 500 mg	24 (13.41)	208 (11.75)	1.23 (0.76-1.99)	1.21 (0.72-2.02)
500 -1500 mg	3 (1.68)	31 (1.75)	1.00 (0.29-3.37)	0.95 (0.26-3.42)
≥ 1500 mg	4 (2.23)	14 (0.79)	3.06 (0.97-9.59)	3.37 (0.97-11.64)
<b>KETOPROFENE</b>				
< 200 mg	10 (5.62)	143 (8.15)	0.67 (0.34-1.33)	0.51 (0.25-1.06)
≥ 200 mg	8 (4.49)	18 (1.03)	<b>3.47 (1.41-8.54)</b>	<b>3.32 (1.24-8.85)</b>
<b>IBUPROFENE</b>				
< 1200 mg	20 (11.24)	155 (8.76)	1.45 (0.86-2.43)	1.39 (0.81-2.39)
1200 -1800 mg	1 (0.56)	7 (0.40)	1.59 (0.188-13.48)	1.88 (0.21-16.90)
≥ 1800 mg	3 (1.69)	8 (0.45)	3039 (0.85-13.41)	3.62 (0.87-15.07)
<b>DICLOFENAC</b>				
< 75 mg	1 (0.57)	12 (0.69)	0.92 (0.12-7.10)	0.81 (0.10-6.49)
75-150 mg	6 (3.43)	34 (1.95)	1.74 (0.70-4.23)	1.68 (0.65-4.33)
≥ 150 mg	1 (0.57)	9 (0.52)	1.11 (0.14-8.98)	0.79 (0.08-7.58)

## Conclusioni dello studio per l'obiettivo primario

- Il rischio di DILI riferito all'intera categoria dei FANS è significativo, tuttavia non è particolarmente elevato
- A questo rischio contribuisce in misura rilevante l'assunzione di nimesulide che è associata ad un rischio di epatotossicità maggiore rispetto agli altri FANS, a conferma dello studio di Traversa e collaboratori
- Esiste una relazione con il tempo di esposizione e con la dose assunta

## Principali limiti dello studio

- Difficoltà di reperire, nonostante un prolungamento di 1 anno dello studio, un più elevato numero di casi che avrebbe aumentato la potenza dello studio
- Differenze di reclutamento tra i diversi Centri Clinici

## Alcune considerazioni finali

1. E' proprio necessario mantenere in commercio un farmaco che, secondo quanto stabilito dall'EMA, dovrebbe essere utilizzato in terza linea?
2. I dati di consumo dei FANS in Italia mostrano comunque un elevato livello di prescrizione della nimesulide. Probabilmente ancora più elevato, almeno dai dati di prevalenza del nostro studio, per «under the counter».
3. Il confronto delle prescrizioni di FANS in Italia rispetto a quelle a livello mondiale pongono con forza il problema dell'appropriatezza prescrittiva e dell'educazione dei pazienti su farmaci largamente di autoprescrizione

# Lo studio è frutto del lavoro di:



Farmacologia Verona: R. Leone, A. Conforti, U. Moretti



Farmacologia Bologna: A. Vaccheri, D. Motola, M. Donati



Farmacologia Firenze: A. Vannacci, R. Bonaiuti



Farmacologia Napoli: A. Capuano, E. Parretta, L. Sportiello



Biostatistica AOUI Verona: G. Bisoffi, O. Bortolami

## Monitor:

E. Arzenton, G. Stoppa (Verona);

C. Tiani (Bologna);

M.C. Lenti, G. Benelli (Firenze, Prato);

N. Acampa, A. Vitale (Napoli, Caserta, Salerno)



## External Advisory Board:

M.G. Franzosi, N. Magrini, L. Pagliaro, G. Traversa, M. Venegoni