



## L'iceberg dell'epatotossicità da farmaci

Data 24 luglio 2006  
Categoria epatologia

L'epatotossicità da farmaci è un serio problema di sanità generale ed è in aumento; le regole per prevenirla, riconoscerla e gestirla.

Un recente lavoro comparso sul New England Journal of Medicine (1) definisce l'epatotossicità in base ai seguenti criteri:

- **livelli di alanina-aminotrasferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma**
- **livelli di fosfatasi alcalina (ALP) superiori di 2 volte il limite superiore della norma**
- **oppure livelli di bilirubina totale (TBL) superiori di 2 volte il limite superiore della norma con aumento dei livelli di ALT o ALP**

I Farmaci che inducono epatotossicità in base al tipo di danno sono:

**Epatocellulare** (E' presente un aumento iniziale predominante di ALT, 3 volte oltre il limite superiore della norma)

Acarbose, Acido valproico, Allopurinolo, Amiodarone, Antiretrovirali, Baclofen, Bupropione, Erbe medicinali (es. camedrio, kava kava), FANS, Fluoxetina, Isoniazide, Ketoconazolo, Lisinopril, Losartan, Metotrexato, Omeprazolo, Paracetamolo, Paroxetina, Pirazinamide, Rifampicina, Risperidone, Sertralina, Statine, Tetraciclina, Trazodone

**Colestatico** (E' presente un aumento iniziale predominante di ALP, 2 volte il limite superiore della norma)

Amoxicillina + acido clavulanico, Antidepressivi triciclici, Clopidogrel, Clorpromazina, Contraccettivi orali, Eritromicina, Estrogeni, Fenotiazine, Irbesartan, Mirtazapina, Steroidi anabolizzanti, Terbinafina

**Misto** (E' presente un aumento sia di ALT che di ALP, 2 volte il limite superiore della norma)

Amitriptilina, Azatioprina, Captopril, Carbamazepina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Enalapril, Fenitoina, Fenobarbital, Flutamide, Nitrofurantoina, Sulfonamidi, Trazodone, Trimetoprim + sulfametossazolo, Verapamil

L'epatotossicità iatrogena viene raramente segnalata, ma è difficile determinarne la reale incidenza, in quanto essa spesso non viene riconosciuta o, se riconosciuta, non viene segnalata e non c'è un adeguato follow-up. In Francia un gruppo di medici addestrato per riconoscere e segnalare l'epatotossicità iatrogena, ha riscontrato un tasso di incidenza di circa 14/100.000 abitanti/anno, che è 16 volte quello riportato spontaneamente in Francia, con il 12% di pazienti che sono stati ospedalizzati ed il 6% che sono deceduti (3). Nella maggior parte dei casi non esiste un trattamento efficace se non quello di sospendere la terapia con il farmaco sospettato ed effettuare una terapia generale di supporto. Le uniche eccezioni sono rappresentate dall'N-acetilcisteina utile nell'overdose da paracetamolo (4) e la somministrazione endovenosa di carnitina nel danno mitocondriale da valproato (5). Negli Stati Uniti l'epatotossicità iatrogena è la causa principale di insufficienza epatica acuta fra i pazienti che necessitano di un trapianto di fegato, considerato che il farmaco più spesso implicato è il paracetamolo spesso per overdose sia intenzionale che non intenzionale (6). Gli elementi chiave per effettuare una diagnosi differenziale sono:

- l'esposizione al farmaco deve precedere l'insorgenza di danno epatico, tenendo presente che il periodo di latenza compreso tra l'assunzione del farmaco e insorgenza della reazione è molto variabile.
- escludere altre possibili cause, tra cui i farmaci concomitanti.

- il danno epatico può migliorare quando il farmaco viene sospeso (dechallenge), anche se all'inizio ci può essere un peggioramento. Inoltre nei casi più gravi la riduzione dei livelli enzimatici può essere indice di evoluzione verso l'insufficienza epatica e non di miglioramento.

- il danno epatico si può ripresentare più rapidamente e in modo più severo quando il farmaco viene assunto nuovamente (rechallenge), soprattutto se l'origine è di tipo immunologico. Talvolta però può svilupparsi tolleranza.

Gli elementi per gestire un'eventuale sospetto di epatotossicità da farmaci sono:

- la comparsa di sintomi, che vanno da una anoressia aspecifica alla stanchezza o all'ovvia comparsa di ittero, in un paziente che assume farmaci da prescrizione o da banco o erbe medicinali o supplementi dietetici, deve far sospettare una epatotossicità da farmaci;

- bisogna escludere una causa virale effettuando la ricerca degli anticorpi IgM per epatite A, antigene di superficie per epatite B, anticorpi o RNA per epatite C;

- bisogna escludere un'ostruzione o un'infezione biliare (colecistite o colangite) ed avere una immagine dell'albero biliare con ecografia seguita da TAC o NMR o colangiopancreatografia retrograda endoscopica;

- bisogna escludere una tossicità epatica di natura alcolica, interrogando accuratamente il paziente se ha recentemente assunto alcool, o misurando l'alcolemia o indagando se il rapporto AST/ALT è di 2:1;

- bisogna escludere la presenza di una malattia autoimmune, che deve essere sospettata se la tossicità epatica insorge in associazione ad anticorpi antinucleari, anti-muscolo liscio o ad aumento delle gammaglobuline;

- bisogna escludere che cause emodinamiche, quali ipotensione, shock, insufficienza cardiaca possano essere la causa della tossicità epatica,

- bisogna infine accertarsi che il paziente non abbia disordini genetici o metabolici che possano aver causato l'epatotossicità quali: innalzamento dei livelli di ferritina e di ferro, bassi livelli di ceruloplasmina o di alfa-1 antitripsina.

I consigli per riconoscere tempestivamente e prevenire il danno epatico di origine iatrogena sono i seguenti:

- non ignorare i sintomi: quando un paziente in trattamento con un farmaco lamenta sintomi anche vaghi quali nausea, anoressia, malessere, affaticamento e dolore addominale nel quadrante superiore destro, ma anche sintomi specifici quali prurito e ittero bisogna pensare alla presenza di epatotossicità. Bisogna effettuare i test di funzionalità epatica.

- effettuare un'anamnesi accurata: bisogna effettuare un'anamnesi dettagliata sull'uso di farmaci da prescrizione e da banco, erbe medicinali, specificando le date di somministrazione e la dose.



- interrompere l'agente eziologico: sospendere la terapia con i prodotti sospettati, soprattutto se sono insorti sintomi o se i test di funzionalità epatica sono alterati (aumento del livello di bilirubina o del tempo di protrombina). Stretta osservazione nel tempo di eventuali modifiche e, se necessario, consultare un epatologo o un gastroenterologo.
- dare grande importanza della presenza di ittero: l'ittero che compare in seguito a danno epatico di tipo epatocellulare suggerisce che si è di fronte ad un problema epatico grave e potenzialmente fatale. Bisogna consultare subito uno specialista.
- segnalare la reazione: è importante che nella segnalazione della reazione avversa siano specificate alcune informazioni. diagnosi differenziale, valutazione della causa, tempo intercorso tra somministrazione del farmaco e comparsa della reazione e valori normali dei parametri di laboratorio.

Fonte: A. Russo e M. A. Catania, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina; [www.farmacovilanza.org](http://www.farmacovilanza.org)

#### Commento di Luca Puccetti

Il lavoro è di grande rilevanza. L'epatotossicità da farmaci è infatti in aumento. Non ci sono ancora dati ufficiali, ma ripetuti colloqui con molti epatologi ed internisti ci confortano in questa asserzione. Le cause sono molteplici ma alcune appaiono abbastanza evidenti. Un primo motivo è dovuto al movimento, da tempo in atto, volto a favorire la prescrizione di terapie contro il dolore. Il movimento culturale e mass-mediatico e le recenti disposizioni in materia di prescrizioni di analgesici hanno aumentato, anche se ancora non in modo adeguato rispetto alle aspettative dei propugnatori, la prescrizione di farmaci analgesici. Molti di tali farmaci contengono paracetamolo da solo od in associazione a codeina. Il secondo motivo è dovuto alla vicenda della tossicità dei coxib, poi estesasi ai FANS in generale. I rischi di eventi avversi cardiovascolari segnalati in associazione al consumo di FANS sia selettivi che non selettivi, ha sospinto alcuni medici a far ricorso più spesso al paracetamolo. Il terzo motivo è che il paracetamolo è un farmaco da banco anche in formulazioni che contengono fino ad un grammo di principio attivo. L'abuso mediante automedicazioni con formulazioni contenenti una tale quantità di principio attivo non è infrequente. Il paracetamolo è un farmaco analgesico ed antipiretico ampiamente utilizzato e considerato sicuro a dosi terapeutiche. Tuttavia, ogni anno si verificano casi di epatotossicità dovuti non solo ad overdose intenzionale o accidentale, ma anche a dosi terapeutiche (fino ad un massimo di 4 g /die). Il paracetamolo è metabolizzato soprattutto attraverso glucuronidazione e solfatazione e circa il 55% viene escreto con le urine come coniugato all'acido glucuronico ed il 30% come solfo-coniugato. Una piccola frazione è metabolizzata a reattivi intermedi, attraverso il sistema di ossidazione microsomiale mediata dall'isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, con formazione di un elettrofilo attivo, lo N-acetil-p-benzochinone (NAPQI), che è responsabile dell'epatotossicità osservata dopo ingestione eccessiva di paracetamolo (8). A dosi normali si formano solo piccole quantità di NAPQI, che vengono inattivate dal glutathione. Dopo dosi elevate di paracetamolo o quando si ha l'induzione del CYP2E1 (es. con isoniazide) si formano grandi quantità di NAPQI che non possono essere inattivate dal glutathione disponibile a livello epatico. Il NAPQI si lega così alle proteine degli epatociti e determina morte cellulare. Oltre ai farmaci induttori del CYP2E1, sono stati proposti altri fattori di rischio per la tossicità da paracetamolo quali: alcolismo (9), digiuno o scarso stato nutritivo (10). Il consumo a lungo-termine di alcool induce il sistema enzimatico CYP2E1, mentre l'assunzione a breve termine di alcool lo blocca (7). Il digiuno esaurisce le scorte di glutathione epatico ed in individui a digiuno è stata osservata epatotossicità dopo assunzione di una modesta overdose di paracetamolo (<10 g/die-1) (10). I possibili meccanismi patogenetici sono di tipo idiosincrasico o per deplezione dei fattori di detossificazione. Il digiuno, inoltre, non solo determina deplezione di glutathione, ma ha effetti sul mantenimento del glucosio epatico. Ciò può portare alla depressione del metabolismo non-tossico (glucuronidazione e solfatazione) e ad uno shift verso il metabolismo tossico e verso la formazione del NAPQI. Il digiuno riduce anche i livelli di citocromo P450, incluso il CYP2E1, che neutralizzano la formazione del NAPQI e l'epatotossicità (7). Altre cause del probabile aumento di epatotossicità sono l'aumento del consumo dei farmaci in genere in base all'andamento temporale delle DDD (10) e l'aumento di alcune categorie di farmaci in particolare come gli inibitori di pompa, le statine e gli antidepressivi (10), tutte categorie a rischio di epatotossicità iatrogena. Un recente lavoro prospettico randomizzato, in cieco singolo, ha valutato la tollerabilità epatica del paracetamolo, da solo o in associazione con codeina, somministrato a dosi fino a 4 gr/die a 145 adulti sani cui è stato somministrato placebo (n = 39), o una di tre combinazioni di paracetamolo/oppioidi (n = 80), o paracetamolo da solo (n = 26). Ogni trattamento includeva 4 gr/die di paracetamolo, la dose massima giornaliera consentita, e veniva protratto per 14 giorni. I risultati hanno dimostrato che nessuno dei 39 partecipanti trattati con placebo ha presentato un picco massimo di ALT oltre 3 volte il limite normale, che è stato invece rilevato in una percentuale variabile dal 31% al 44% nei 4 gruppi di trattamento che avevano ricevuto paracetamolo. Rispetto al gruppo placebo, coloro che avevano ricevuto paracetamolo presentavano un marcato aumento dei livelli di ALT (rapporto tra le medie: 2.78; 95% CI: 1.47-4.09; P<.001). Alla sospensione del trattamento i livelli di ALT ritornarono alla normalità. Gli Autori concludono dunque che un trattamento di 14 giorni con paracetamolo a dosi di 4 gr/die in volontari sani induce, in un numero elevato di casi, un aumento marcato, ma reversibile delle transaminasi che sembra indipendente dall'associazione con gli oppioidi (11).

#### Bibliografia

- 1) N Engl J Med 2006; 354: 731-739
- 2) Semin Liver Dis 2002; 22: 145-155.
- 3) Hepatology 2002; 36: 451-455.
- 4) Hepatology 2005; 41: 1179-1197.
- 5) Neurology 2001; 41: 1405-1409.
- 6) Lee WM. Drug-induced acute liver failure in the United State 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study Group. FDA-PhRMA-AASLD Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005.



- 7) L. Galatti ed A. P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi di Messina; [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)  
8) Chem Biol Interact 1988; 643: 267-280.  
9) Hepatology 1995; 22: 767-773.  
10) Osservatorio sui Farmaci OSMED rapporto 2004  
[http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/documenti/volume\\_definitivo\\_osmed.pdf](http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/documenti/volume_definitivo_osmed.pdf)  
11) JAMA. 2006;296:87-93.