

# Tossicità' da FANS



## Giovanni Addolorato

Direttore UOC «Medicina Interna e Patologie alcol-relate»

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche

Fondazione Policlinico Universitario Gemelli

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

# Definizione e Classificazione dei FANS

# Farmaci anti-infiammatori si dividono in:

- Steroidei – Glucocorticoidi
- Non steroidei, o Aspirino-simili

# Accumunati dai medesimi effetti:

- Analgesici
- Antinfiammatori
- Antipiretici

# Per questo sono anche chiamati:

Analgesici non-narcotici, non-oppiacei, aspirino-simili

# Definizione

I FANS sono una classe di farmaci dalle diverse caratteristiche chimiche (oltre 70 molecole diverse in uso) accomunati dalle proprietà antiinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche.

# Classificazione in base a struttura chimica

I FANS sono una classe di farmaci dalle diverse caratteristiche chimiche (oltre 70 molecole diverse in uso) accomunati dalle proprietà antiinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche.

| <b>Acidi Carbossilici</b> |                                                                            |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Salicilati                | Acido acetilsalicilico o ASA                                               |
| Acidi acetici             | Indometacina, tolmetin, sulindac, diclofenac                               |
| Acidi fenamici            | Acido flufenamico, acido mefanamico                                        |
| Acidi proprionici         | Ibuprofene, ketoprofene, naprossene                                        |
| <b>Acidi enolici</b>      |                                                                            |
| Pirazolonici              | Fenilbutazone, aminofenazone, feprazone, Ossifenilbutazone, noramidopirina |
| Ossicamici                | Piroxicam, meloxicam                                                       |
| <b>Altri</b>              |                                                                            |
|                           | Nimesulide, nabumetone                                                     |

# Classificazione in base al meccanismo di azione

## Inibitori non selettivi

- Derivati dell'acido salicilico (aspirina)
- **Derivati del para-aminofenolo** (paracetamolo)
- Acido indolo e indene acetici (indometacina)
- Acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)
- Acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)
- Acidi antranilici (fenamati)
- Acidi enolici (oxicami: piroxicam, pirazolidindioni: fenilbutazone)
- Alcanoni (nabumetone)

## Inibitori selettivi delle COX-2

- Furanoni diaril sostituiti (rofecoxib)
- Pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)
- Sulfanilidi (nimesulide)

# Meccanismo di azione

# Farmacologia

Tutti i FANS condividono la capacità di inibire la sintesi delle prostaglandine (PG):

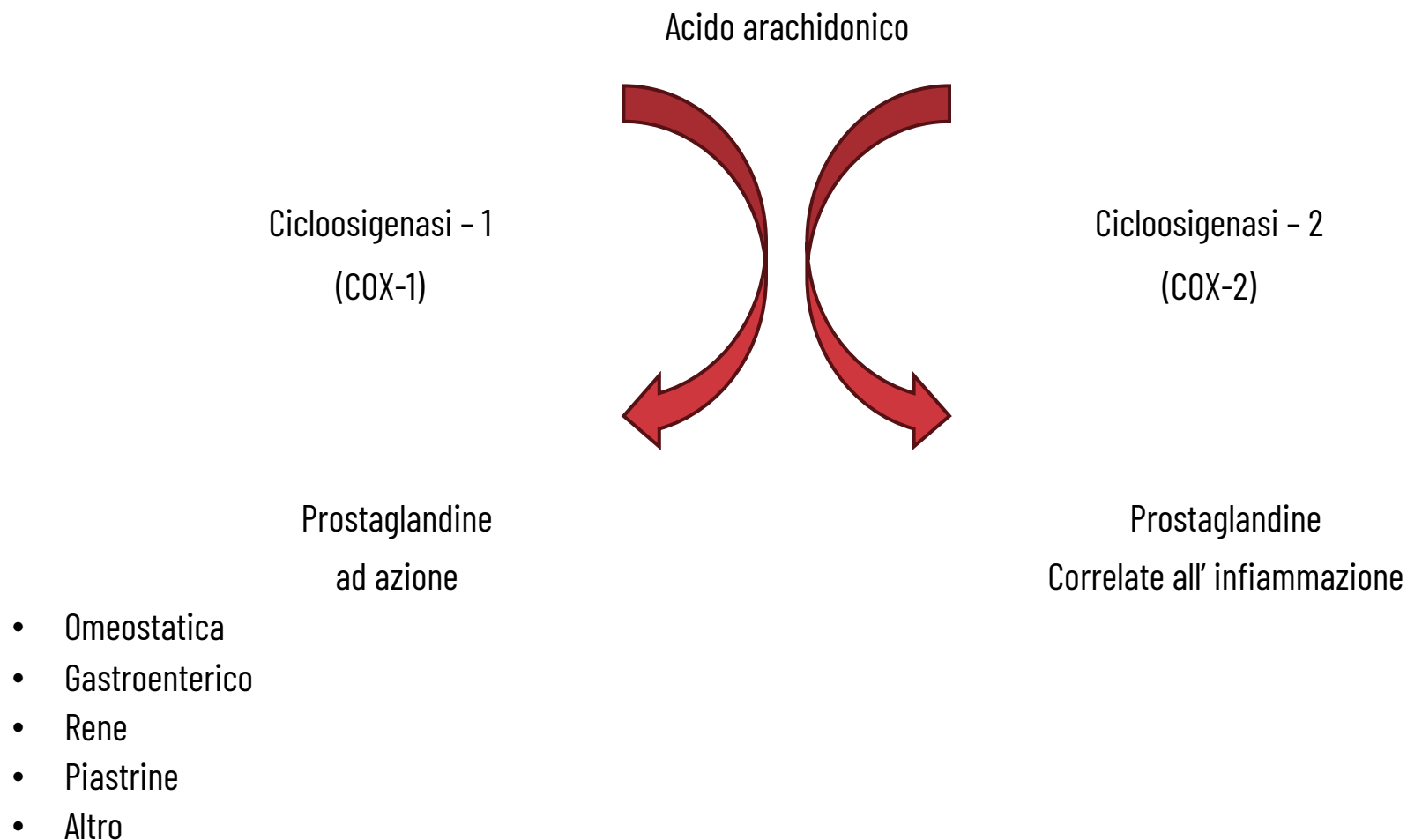
- La sintesi delle PG inizia con l'attivazione delle fosfolipasi (comunemente, fosfolipasi A2) che scindono i fosfolipidi nella membrana cellulare per formare acido arachidonico (AA).
- L'AA viene metabolizzato dalle cicloossigenasi (COX) per formare molti eicosanoidi, tra cui PG e prostanoidi, prostaciclina (PGI2) e trombossano (TXA2)

L'enzima COX responsabile della produzione di PG esiste in due isoforme denominate COX-1 e COX-2:

- La COX-1 è espressa costitutivamente praticamente da tutte le cellule del corpo, ma è l'unica isoforma che si trova all'interno delle piastrine. Questo enzima produce eicosanoidi che regolano le funzioni di "pulizia", tra cui l'omeostasi vascolare, la citoprotezione gastrica e il flusso sanguigno renale.
- La COX-2, d'altra parte, è rapidamente indotta (entro 1-3 ore) nel tessuto infiammatorio producendo PG coinvolte nella risposta infiammatoria.

# Figura 1

## Azione delle Ciclooossigenasi



Alcuni FANS (per es., nimesulide) inibiscono preferenzialmente la COX-2 rispetto alla COX-1; altri sono stati specificamente progettati per inibire selettivamente la COX-2 (coxib).

- Gli inibitori della COX-2 hanno la capacità di inibire la PGI<sub>2</sub> di derivazione endoteliale, ma combinata con la loro relativa incapacità di inibire il TXA<sub>2</sub> attivante le piastrine (un effetto prevalentemente della COX-1), possono spostare l'equilibrio verso la formazione di trombi.
- Molti degli inibitori selettivi della COX-2 (p.es., valdecoxib e rofecoxib) sono stati rimossi dal mercato a causa del loro aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi.

# Farmacocinetica e tossicocinetica

La maggior parte dei FANS sono acidi organici con un esteso legame proteico (>90%) e piccoli volumi di distribuzione.

- L'assorbimento orale della maggior parte dei FANS avviene rapidamente, con conseguente biodisponibilità superiore all'80%.
- Il tempo di picco delle concentrazioni plasmatiche raggiunto dai FANS può differire notevolmente. L'emivita sierica con dosaggio terapeutico varia da 1 a 2 ore per diclofenac e ibuprofene a 50-60 ore per oxaprozin e piroxicam.
- I FANS differiscono per quanto riguarda i loro siti di azione e accumulo all'interno del corpo. Ad esempio, concentrazioni sinoviali significative sono raggiunte da indometacina, diclofenac, ibuprofene e piroxicam.
- La maggior parte dei FANS subisce il metabolismo epatico con escrezione renale di metaboliti. Mentre il diclofenac subisce un ampio metabolismo di primo passaggio, dal 10% al 20% dell'indometacina viene escreto immodificato nelle urine.

# Tossicità Gastro-Duodenale

# Meccanismi di protezione gastro-duodenale delle PG endogene

Effetto principale: ipocloridria

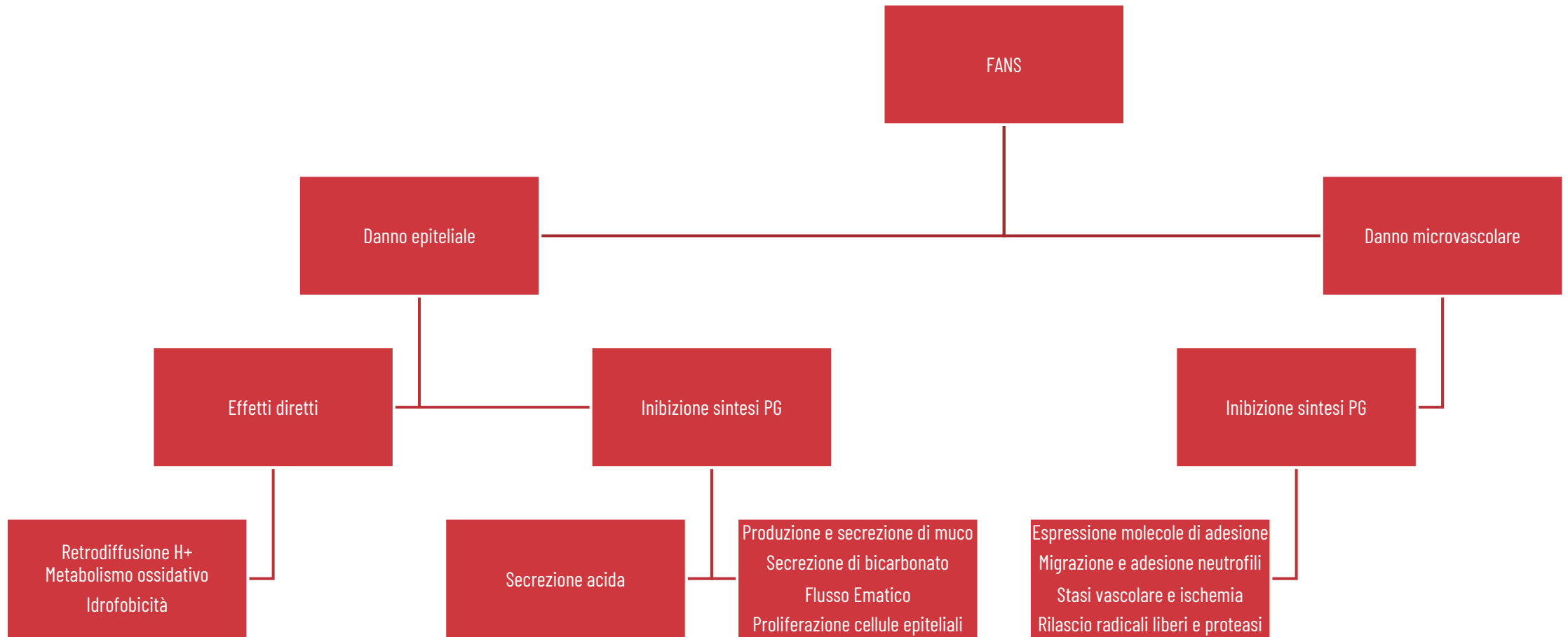
Altri meccanismi citoprotettivi:

- Stimolazione della secrezione di glicoproteine (mucina) da parte delle cellule epiteliali
- Stimolazione della secrezione di bicarbonato e fosfolipidi
- Incremento del flusso ematico a livello di mucosa e del trasporto di ossigeno alle cellule epiteliali tramite vasodilatazione locale
- Incremento della migrazione di cellule epiteliali verso la superficie luminale (restituzione dell'integrità di superficie)
- Incremento della proliferazione delle cellule epiteliali

Il danno da FANS si instaura quando le funzioni protettive vengono compromesse.

Questo determina:

- La formazione di ulcere gastriche o duodenali
- Complicazioni delle ulcere stesse, quali sanguinamenti, perforazioni o ostruzioni



# Trattamento della tossicità gastro-duodenale da FANS

Interrompere l'assunzione di FANS!

In caso di malattia ulcerosa:

- È necessario iniziare una terapia con IPP
- Il trattamento con IPP deve essere effettuato a dosaggio elevato da almeno 4 (ulcera duodenale) a 8 settimane (ulcera gastrica)
- Il monitoraggio endoscopico per valutare la risoluzione dell'ulcera non è indicato in caso di ulcera duodenale
- Necessario campionamento biptico dell'ulcera gastrica per escludere una neoplasia.

# Prevenzione secondaria delle ulcere da FANS

Per i pazienti che devono continuare la terapia con FANS:

- Proseguire l'IPP per tutta la durata dell'assunzione di FANS
- Valutare lo stato di infezione da H. pylori  
Se presente, va eradicato

# Tossicità Intestinale

# Tossicità a livello di intestino tenue e colon

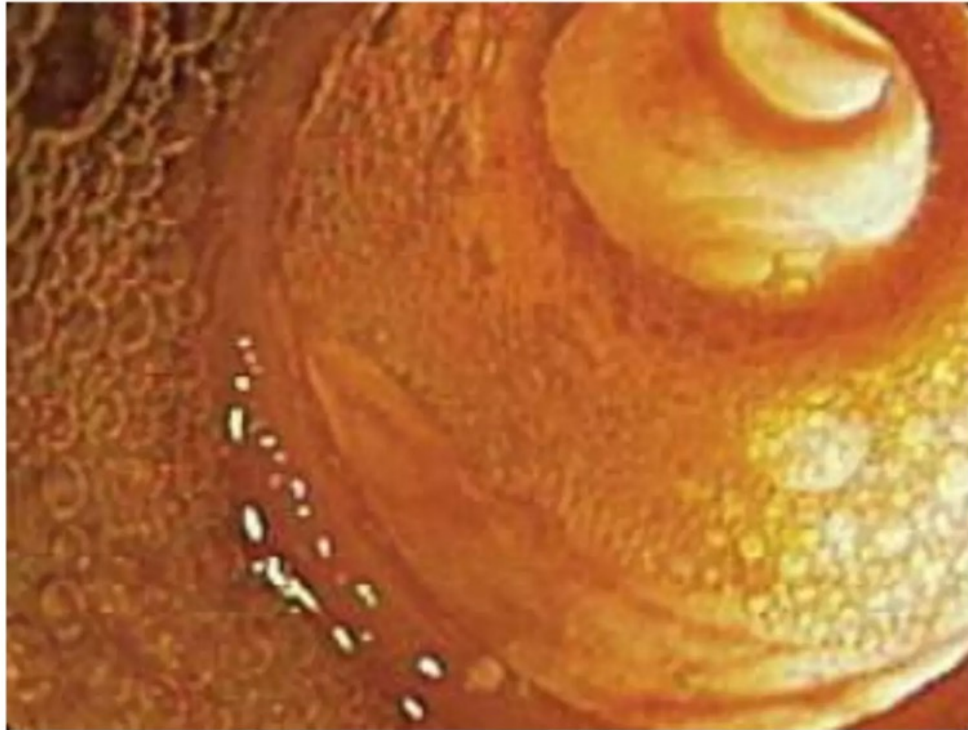
Anche l'intestine tenue distale ed il colon sono suscettibili di effetti tossici dei FANS

La regione ileo-ciecale è il sito più frequentemente interessato, con possibilità di comparsa di:

- Ulcere
- Sanguinamenti (micro - e macro -)
- Perforazioni
- Formazione di diaframmi secondari a reazioni cicatriziali
- Restringimenti e Ostruzioni
- Esacerbazione di Malattie Infiammatorie Croniche (IBD)

# Meccanismo di danno

La causa principale del danno a livello ileo-ciecale è da cercare nella creazione e utilizzo di FANS incapsulati con rivestimento gastro-resistente, a lento rilascio o a rilascio prolungato!



Intraoperative enteroscopy of a patient with capsule retention showed multiple ring-like NSAID-induced strictures (diaphragm disease).

Intestinal diaphragms: pathognomic of NSAID injury

Scarring reaction to ulcerative injury.

Thin, multiple, concentric, diaphragm - like septa with pinhole - size lumen

Mid - intestine, ileum and colonm

Colorectal Dis 2012; 14:804

# Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla?

La tossicità gastrointestinale attribuibile ai FANS, malgrado la disponibilità di nuovi farmaci, rimane una causa importante di morbidità e mortalità in tutto il mondo.

Ad essa sono attribuibili circa 7000 decessi all'anno negli Stati Uniti, e circa un migliaio tra gli anziani in Inghilterra.

Sempre in Inghilterra, l'uso di FANS provoca ogni anno circa 2400 casi di ulcere gastriche complicate (perforazione, sanguinamento e ostruzione).

# Quale farmaco con minore tossicità?

Tabella 1.

Odds ratio per sanguinamento e perforazione del tratto gastrointestinale o emorragia acuta gastrointestinale.

|                     | Ratio (IC 95%)  | Ratio (IC 95%)  |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| Ibuprofene          | 2,9 (1,8-5,0)   | 2,0 (1,4-2,8)   |
| Naproxene           | 3,1 (1,7-5,9)   | 9,1 (5,5-15,1)  |
| Diclofenac          | 3,9 (2,3-6,5)   | 4,2 (2,6-6,8)   |
| Ketoprofene         | 5,4 (2,6-11,3)  | 23,7 (7,6-74,2) |
| Indometacina        | 6,3 (3,3-12,2)  | 11,3 (7,1-26,3) |
| Piroxicam           | 18,0 (8,2-39,6) | 13,7 (7,1-26,3) |
| <b>Totale</b>       | 4,7 (3,8-5,7)   | 4,5 (3,6-5,6)   |
| Dosaggio basso      | 2,6 (1,8-3,8)   | 2,5 (1,7-3,8)   |
| Dosaggio intermedio | ---             | 4,5 (3,3-6,0)   |
| Dosaggio elevato    | 7,0 (5,2-9,6)   | 8,6 (5,8-12,6)  |

# Quali pazienti ad alto rischio?

Diversi fattori sono associati con un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale e complicazioni da FANS.

✓ Un ruolo importante è giocato dalla durata della terapia

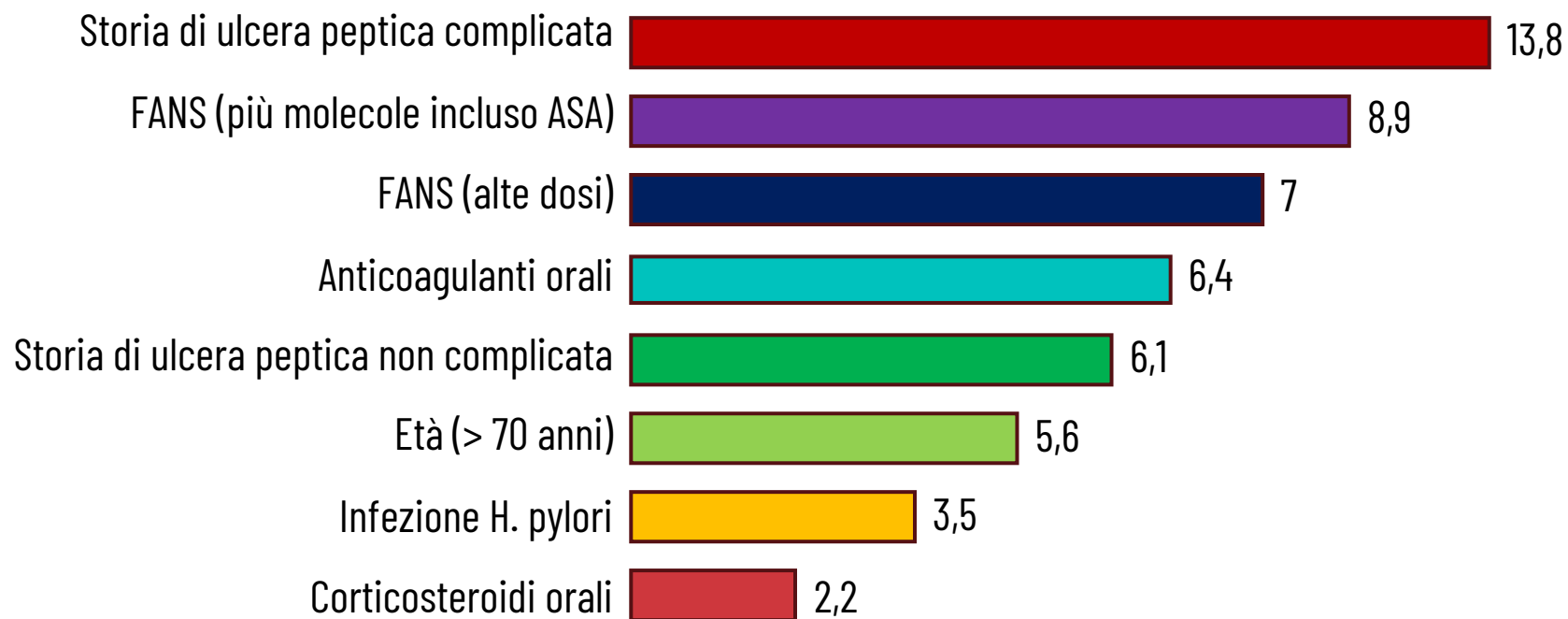
- La somministrazione di FANS per un breve periodo (ad es, <1 Settimana) è difficilmente correlabile a tossicità gastro-duodenale.
- Molto comune l'insorgenza di complicanze nei primi 3 mesi di terapia

**Altri fattori di rischio includono:**

- L'età avanzata (> 65 anni) è un fattore di rischio primario significativo per tossicità gastrointestinale; il rischio aumenta linearmente con l'età e rimane costante a lungo;
- L'uso dei dosaggi più elevati, facendo attenzione che alcuni farmaci sono in commercio con una posologia già massimale, per es. piroxicam;
- L'impiego di due o più FANS contemporaneamente – FANS + ASA;
- una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale;
- L'impiego concomitante di farmaci quali i corticosteroidi e gli anticoagulanti;
- Il consumo eccessivo di bevande alcoliche;
- Anche la presenza di malattie concomitanti (scompenso cardiaco, diabete mellito) va tenuta in considerazione.

**Altri fattori di rischio includono:**

- L'età avanzata (> 65 anni) è un fattore di rischio primario significativo per tossicità gastrointestinale; il rischio aumenta linearmente con l'età e rimane costante a lungo;
- L'uso dei dosaggi più elevati, facendo attenzione che alcuni farmaci sono in commercio con una posologia già massimale, per es. piroxicam;
- L'impiego di due o più FANS contemporaneamente – FANS + ASA;
- una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale;
- L'impiego concomitante di farmaci quali i corticosteroidi e gli anticoagulanti;
- Il consumo eccessivo di bevande alcoliche;
- Anche la presenza di malattie concomitanti (scompenso cardiaco, diabete mellito) va tenuta in considerazione.



Odds ratio (RR corretto)

Figura 1.

Fattori di rischio per sanguinamento dal tratto digestivo superiore associato all'uso di FANS

# Stratificazione rischio tossicità gastrointestinale da FANS

**Fattori coinvolti** (in rosso quelli utilizzati per il calcolo dello score)

1. **Dosaggi elevati e durata prolungata terapia**
2. Infezione da H. pylori
3. **Età > 65 anni**
4. Pregressi sanguinamenti da FANS
5. **Storia di Ulcera Peptica**
6. **Concomitante assunzione di corticosteroidi, anticoagulanti, antiaggreganti, SSRI**

3 o più fattori: **RISCHIO ALTO**

1-2 fattori: **RISCHIO MODERATO**

Nessun fattore: **RISCHIO BASSO**

Raccomandazioni e livelli di evidenza per il singolo paziente con diversi livelli di rischio che necessitano di FANS (da Lanas e HUNT, 2006, mod).

| Fattori di rischio GI                                  | Fattori di rischio CV | Raccomandazione               | Grado di evidenza | Livello di raccomandazione |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------|----------------------------|
| No                                                     | No                    | FANS                          | 1a                | A                          |
| No                                                     | Si                    | FANS + IPP/MSP<br>Coxib + IPP | 2b                | B                          |
| Si                                                     | No                    | Coxib<br>FANS + IPP/MSP       | 1a<br>1c/1b       | A                          |
| Si                                                     | Si                    | FANS + IPP/MSP<br>Coxib + IPP | 3b                | B                          |
| Storia di sanguinamento da ulcera                      | No                    | Coxib + IPP<br>Hp test/treat  | 2b<br>2a          | B<br>B                     |
| Storia di sanguinamento da ulcera                      | Si                    | No FANS/coxib                 | 5                 | D                          |
| Storia di sanguinamento del tratto digestivo inferiore | No                    | Coxib                         | 2b                | B                          |
| Storia di sanguinamento del tratto digestivo inferiore | Si                    | Coxib                         | 5                 | D                          |

GI: gastrointestinali; CV: cardiovascolare; IPP: inibitore di Pompa Protonica; MSP: misoprostolo; HP: Helicobacter pylori.

# Ruolo dell'infezione da H. pylori

- Il rischio di malattia da ulcera peptica è significativamente maggiore in pazienti con infezione da H. pylori
- Il riscontro di ulcere gastriche e soprattutto duodenali è più comune in pazienti con infezione da H. pylori rispetto ai pazienti Hp negativi, a prescindere dall'utilizzo di FANS

Consensus Maastricht IV: *Helicobacter pylori* (Hp), aspirina e FANS".

| N. | Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Livello Evidenza | Grado Raccomandazione |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|
| 7  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'infezione da Hp è associata con un rischio aumentato di ulcera gastroduodenale non complicata e complicata negli utilizzatori di FANS e ASA a basse dosi</li> <li>• L'eradicazione riduce il rischio di ulcere gastroduodenali non complicate e complicate associate sia ai FANS sia all'ASA a basse dosi</li> </ul>                                                                       | 2a               | B                     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1b               | A                     |
| 8  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'eradicazione dell'Hp è vantaggiosa prima di iniziare un trattamento con FANS. È obbligatoria in pazienti con storia di ulcera peptica</li> <li>• Comunque la sola eradicazione dell'Hp non riduce l'incidenza di ulcere gastroduodenali in pazienti già in trattamento da lungo tempo con FANS. Questi richiedono un trattamento continuativo con IPP e l'eradicazione dell' Hp</li> </ul> | 1b               | A                     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1b               | A                     |
| 9  | L'infezione da Hp dovrebbe essere sempre ricercata in pazienti in trattamento con ASA e storia di ulcera gastroduodenale. In questi pazienti, dopo l'eradicazione, l'incidenza di sanguinamento da ulcera peptica è bassa anche in assenza di trattamento gastroprotettivo                                                                                                                                                            | 2b               | B                     |

# Gestione del sanguinamento intestinale da Fans

# SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

## Epidemiologia

**Tasso di incidenza** stimato **UGIB** (sanguinamento gastrointestinale superiore) varia da 15,0 a 172,0/100.000 persone per anno (3500/anno)

**Tasso di incidenza** stimato **LGIB** (sanguinamento gastrointestinale inferiore) varia da 20,5 a 87,0/100.000 persone per anno (1800/anno)

**Tasso di mortalità** associato a **UGIB** compreso tra 0,9 e 9,8/100.000 persone per anno (200/anno)

**Tasso di mortalità** associato a **LGIB**, compreso tra 0,8 e 3,5/100.000 persone per anno (80/anno)

**Tasso di ospedalizzazioni** per sanguinamento digestivo stimato in Europa è di 122 casi/100.000 persone per anno (4880/anno)

**Tasso di incidenza** stimato di sanguinamenti digestivi da **FANS** è di 13,6 casi/1.000 persone persone per anno (52.000/anno)

**\*stimato per il Lazio**

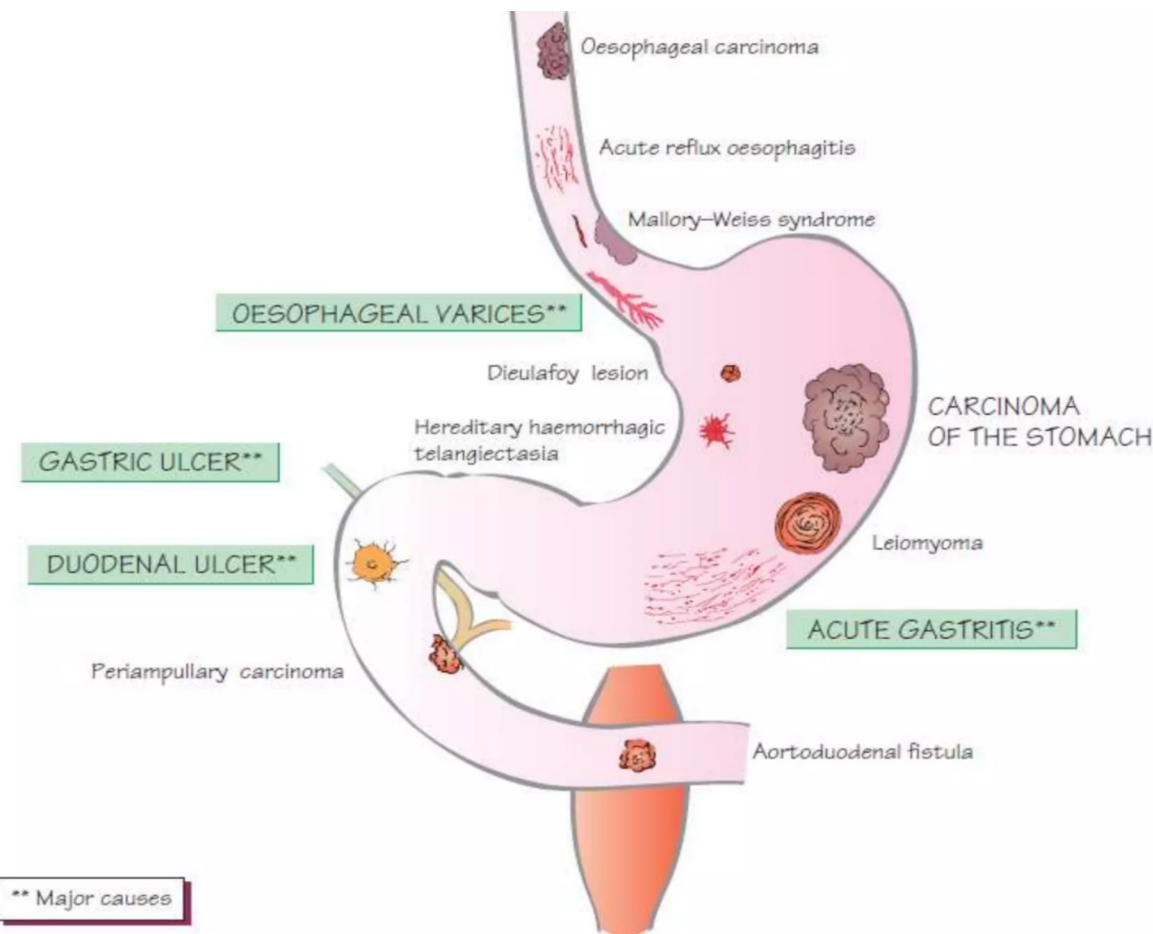
# SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE

## Eziologia

FANS

**Table 1. Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding**

| Diagnosis                       | Distinguishing features                                                                                                                                                                                                   | Frequency (%) |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Peptic ulcer bleeding           | History of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with abdominal pain, food consumption reduces pain, nocturnal symptoms, history of peptic ulcer bleeding or <i>Helicobacter pylori</i> infection | 62            |
| Gastritis and duodenitis        | Same as peptic ulcer bleeding                                                                                                                                                                                             | 8             |
| Esophageal varices              | History of cirrhosis and portal hypertension                                                                                                                                                                              | 6             |
| Mallory-Weiss tear              | History of repeated retching or vomiting                                                                                                                                                                                  | 4             |
| Gastrointestinal malignancy     | History of weight loss, smoking, or alcohol consumption; more common in Asians                                                                                                                                            | 2             |
| Arteriovenous malformations     | Painless bleeding in older patients (older than 70 years), history of iron deficiency anemia                                                                                                                              | 10            |
| Esophagitis or esophageal ulcer | Heartburn, indigestion, or dysphagia                                                                                                                                                                                      |               |
| Dieulafoy ulcer                 | Painless bleeding, more common in men                                                                                                                                                                                     |               |
| No identifiable source          | —                                                                                                                                                                                                                         | 8             |

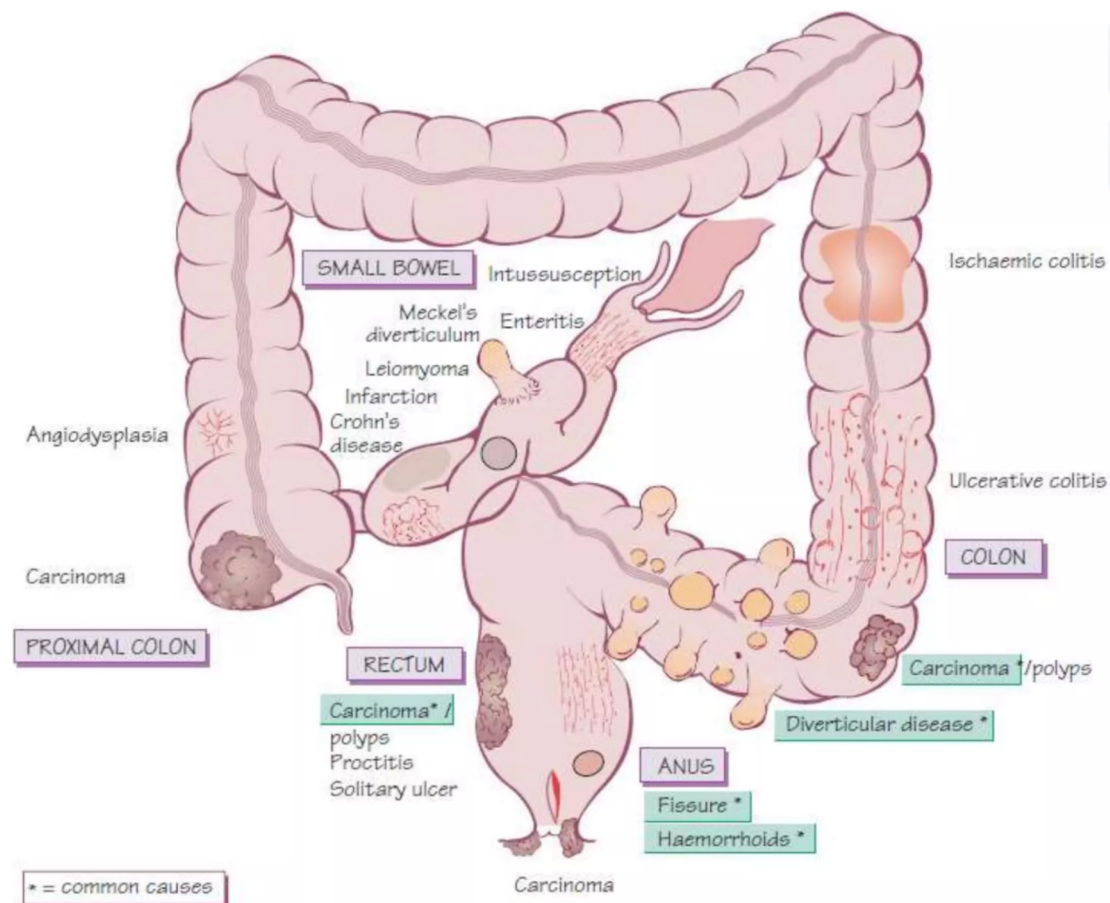


# SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE INFERIORE

## Eziologia

**Table 1. Causes of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in Adults.\***

| Cause                          | Percentage of Cases |
|--------------------------------|---------------------|
| * Diverticulosis               | 30–65               |
| Ischemic colitis               | 5–20                |
| * Hemorrhoids                  | 5–20                |
| Colorectal polyps or neoplasms | 2–15                |
| * Angioectasias                | 5–10                |
| * Postpolypectomy bleeding     | 2–7                 |
| * Inflammatory bowel disease   | 3–5                 |
| Infectious colitis             | 2–5                 |
| Stercoral ulceration           | 0–5                 |
| Colorectal varices             | 0–3                 |
| * Radiation proctopathy        | 0–2                 |
| * NSAID-induced colopathy      | 0–2                 |
| Dieulafoy's lesion             | Rare                |



\*associato ai FANS

# SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE OSCURO

## Eziologia

Con il termine «**sanguinamento gastrointestinale oscuro**» si indica una perdita ematica, dal tratto gastrointestinale, persistente o ricorrente, in assenza di una chiara eziologia individuabile, tramite l'esecuzione di **gastroscopia** e **colonscopia** ed uno **studio radiologico dell'intestino tenue**.

- ***rappresentano il 10% dei sanguinamenti gastrointestinali***
- ***in oltre il 75% dei casi la fonte si localizza nell'intestino tenue***
- ***i sanguinamenti da lesioni tenuali sono **frequentemente correlati all'assunzione di FANS (>60% dei casi)*****

# Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale indotto da FANS

Ricerca ed eradicazione infezione da **H. pylori**

Scelta del FANS più idoneo in base al rapporto rischio-beneficio

Riduzione al minimo di **dosaggio** e **durata** della terapia con FANS

Associazione di un **gastroprotettore** (non protettivo in caso di sanguinamenti tenuali)

Nei pazienti ad alto rischio prediligere, se possibile, **altre strategie terapeutiche** (**paracetamolo**, oppiacei minori etc..).

# FANS e Tossicità epatica

# Qual è l'incidenza del problema?

L'aumento delle transaminasi è comunemente associato all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); tuttavia, l'insufficienza epatica è piuttosto rara.

In particolare:

- L'aumento di AST e ALT è per lo più asintomatico; il rischio complessivo di danno epatico clinicamente evidente è stimato a circa 1-8/100 000 pazienti all'anno.
- I FANS sono responsabili di circa 11-12 % dei ricoveri legati ad ADR farmaco-correlate.
- Registri europei di DILI: quota FANS 6-15 %; incidenza globale 3,7/100 000 utilizzatori (1,1/100 000 prescrizioni).

Danno prevalentemente epatocellulare.

# Quali molecole sono più coinvolte?

## Sulindac

Unico FANS con un rischio sostanzialmente maggiore rispetto a quello del gruppo FANS complessivo--> 27 casi di epatotossicità per 100000 prescrizioni.

La maggior parte degli eventi sono state reazioni di ipersensibilità idiosincratice!

Alert--> prevalenza nel sesso femminile e nei pazienti con più di 50 anni.

## Diclofenac

FANS più frequentemente imputato (>50 % dei casi di NSAID-DILI).

# E il paracetamolo?

Innocuo a basse dosi; è causa di insufficienza epatica acuta a dosi elevate (dose  $\geq$  4 grammi al giorno)

Chidiac AS, et al Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(5):297-317

Larson AM, et al., Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States Multicenter, Prospective Study. Hepatology 2005; 42: 1364-72

- Terapia cronica (dose  $\geq$  4 grammi al giorno) --> aumenti transitori delle transaminasi, generalmente a partire da 3 a 7 giorni, con valori di picco che superano di oltre 3 volte quelli normali nel 39% dei soggetti. Aumenti asintomatici e si risolvono rapidamente con l'interruzione della terapia o la riduzione del dosaggio.
- Gravi reazioni di ipersensibilità, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). Entrambe queste sindromi possono essere potenzialmente letali e possono essere accompagnate da segni di danno epatico.
- ALERT! Overdose Acuta: 7.5 g (sovente >15 g): necrosi epatica, generalmente dopo 24-48 ore  $\rightarrow$  ALT >2000 U/L, ittero, encefalopatia, coma, morte.

Fattori predisponenti: alcohol use disorder, digiuno, epatopatia preesistente.

# E il paracetamolo?

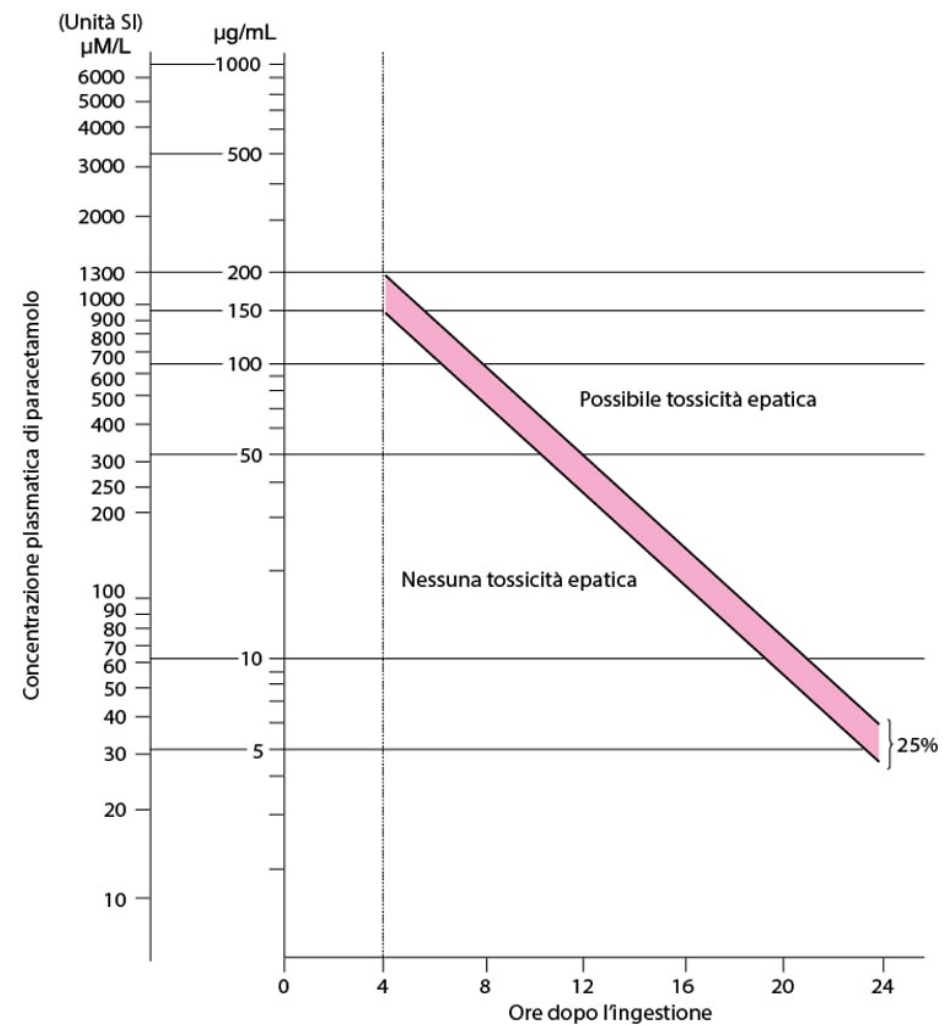
- 90% acetaminophen → metaboliti innocui → secreto nelle urine.
- ~5% → CYP450 → NAPQI (N-acetil-p-benzochinoneimina, tossico!) → rapidamente coniugato a glutathione ridotto, detossificato e secreto.



Se il glutathione è ridotto o la via metabolica è sovraccaricata → NAPQI si accumula e determina NECROSI EPATOCITARIA.

Fattori che aumentano il metabolismo del paracetamolo attraverso il sistema P450 (alcuni farmaci, consumo cronico di alcol) o che riducono la disponibilità di glutathione (digiuno, malnutrizione, alcohol use disorder) possono predisporre alla tossicità del paracetamolo.

Nomogramma di  
Rumack-Matthew → valutazione rischio tossico acuto.



# Quando?

Onset tipico 6-12 settimane.

Risoluzione 4-8 settimane dopo la sospensione.



## Quale tipo di danno?

Prevalente il pattern epatocellulare (rapporto R (ALT/ALP) > 5);

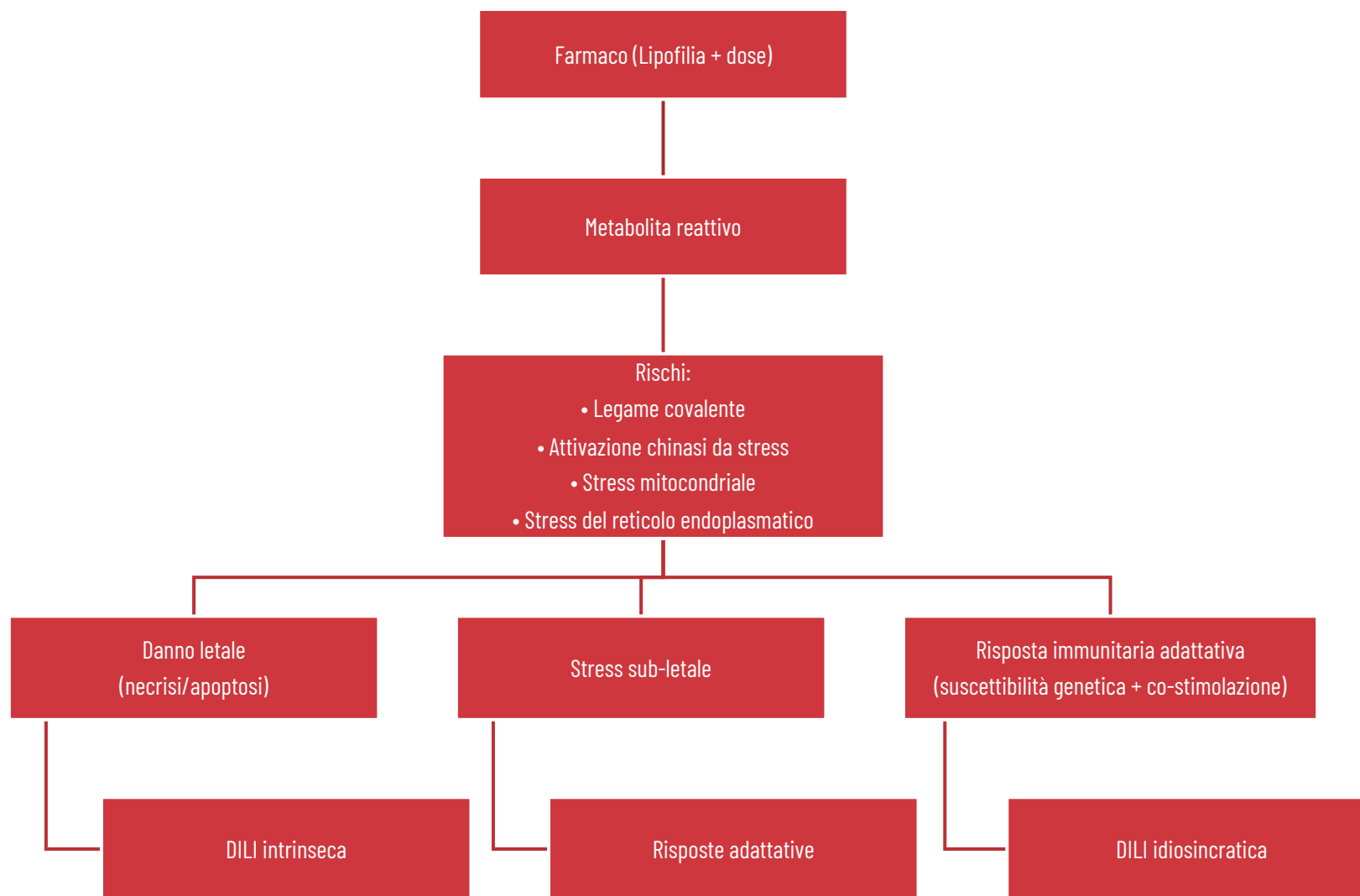
Colestatico/misto ~25 % ---> soprattutto nella popolazione anziana!



# Meccanismi fisiopatologici

| Meccanismo patogenetico                                   | Processo molecolare                                                       | Effetto finale sul parenchima epatico               |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Metaboliti reattivi (acyl-glucuronidi)                    | Formano legami covalenti con proteine → ↑ stress ossidativo               | Necrosi centrolobulare (zona 3)                     |
| Disfunzione mitocondriale                                 | Deplezione di ATP + apertura del poro di transizione mitocondriale (mPTP) | Necrosi/apoptosi degli epatociti                    |
| Inibizione COX-1/COX-2                                    | ↓ sintesi di prostaglandine epatoprotettive                               | Maggior suscettibilità a danno ischemico/ossidativo |
| Risposta immuno-allergica (varianti HLA, es. HLA-B*35:03) | Attivazione linfocitaria CD8 <sup>+</sup> contro epitopi farmaco-proteina | Epatite autoimmune-like, possibile andamento severo |

# Perché avvengono le reazioni avverse?



# Fattori di rischio clinico-farmacologico

Dose cumulativa elevata  
(>14 gg; diclofenac  
>100 mg/die)

Sesso femminile

Età >55 aa

Polimorfismo CYP2C9\*3

Abuso alcolico, NAFLD o  
epatiti croniche virali.

Malattie reumatiche attive  
(AR, JIA)

Terapie concomitanti  
epatotossiche.

# E nei pazienti con cirrosi epatica?

Perfusione renale  
prostaglandina-dipendente: FANS  
aumentano rischio di AKI/HRS.

Albumina bassa → maggiore frazione  
libera del farmaco e tossicità.

Rischio emorragico (varici) per  
coagulopatia + inibizione piastrinica.

Controindicati in Child-Pugh B/C;  
alternative: paracetamolo  $\leq 2$  g/die

# Presentazione clinica

Latenza 1-8 settimane

Sintomi: astenia, anoressia, nausea, dolore in ipocondrio destro, ittero  $\pm$  rash/eosinofilia (soprattutto con sulindac).

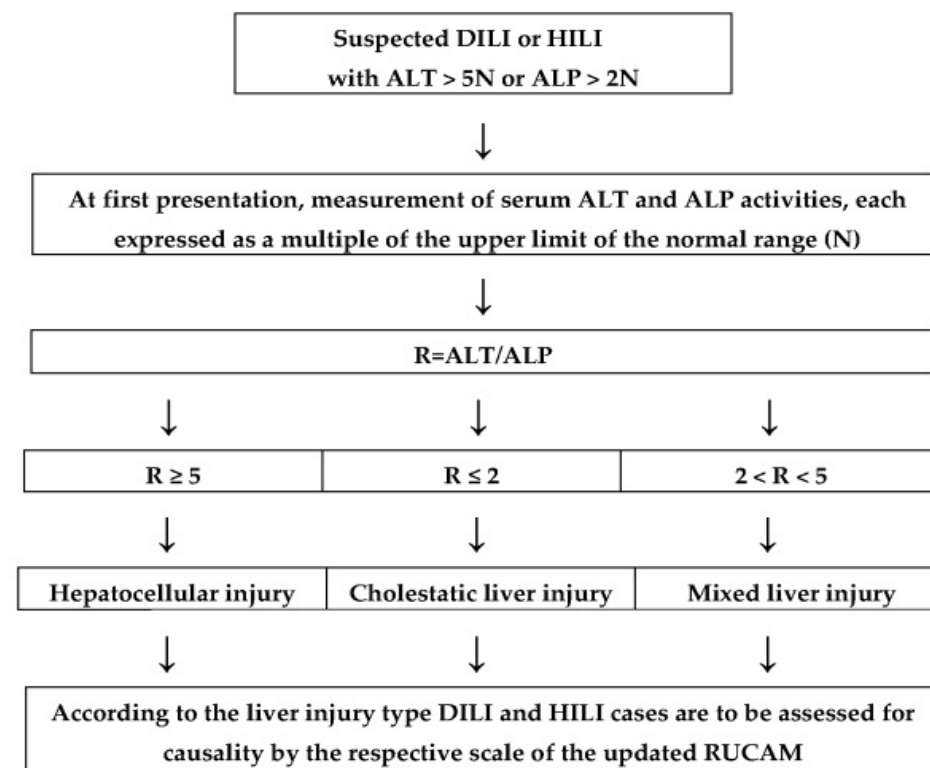
Laboratorio: ALT/AST  $>5\times$ ULN; Bt  $>2\times$ ULN; INR  $\uparrow$  nei casi severi.

# Diagnosi e monitoraggio

RUCAM: score per valutare la probabilità che un farmaco abbia causato un danno epatico indotto da farmaci.

Il primo passo nella valutazione RUCAM

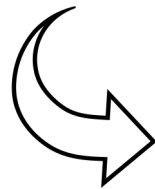
è definire se il danno epatico è "epatocellulare", "misto" o "colestatico"-  
calcolo del "rapporto R".



# RUCAM

Il punteggio totale è costituito dai seguenti fattori:

- (1) tempo di insorgenza (+1 o +2);
- (2) decorso (-2, 0, +1, +2 o +3);
- (3) fattori di rischio (2 punteggi: 0 o +1 ciascuno);
- (4) farmaci concomitanti (0, -1, -2 o -3);
- (5) cause non farmacologiche di danno epatico (-3, -2, 0, +1 o +2);
- (6) informazioni precedenti sull'epatotossicità del farmaco (0, +1 o +2);
- (7) risposta alla rechallenge (-2, 0, +1 o +3).



L'interpretazione del punteggio finale è la seguente:

0 o meno --> il farmaco è "escluso" come causa;

da 1 a 2 --> "improbabile";

da 3 a 5 --> "possibile";

da 6 a 8 --> "probabile";

maggiore di 8 --> "altamente probabile".

## RUCAM

| Items for Hepatocellular Injury                                                                                                                                                                               | Score            | Result           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 1. Time to onset from the beginning of the drug/herb                                                                                                                                                          |                  |                  |
| • 5–90 days (rechallenge: 1–15 days)                                                                                                                                                                          | +2               | □                |
| • <5 or >90 days (rechallenge: >15 days)                                                                                                                                                                      | +1               | □                |
| Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb                                                                                                                                                    |                  |                  |
| • ≤15 days (except for slowly metabolized chemicals: >15 days)                                                                                                                                                | +1               | □                |
| 2. Course of ALT after cessation of the drug/herb                                                                                                                                                             |                  |                  |
| Percentage difference between ALT peak and N                                                                                                                                                                  |                  |                  |
| • Decrease ≥ 50% within 8 days                                                                                                                                                                                | +3               | □                |
| • Decrease ≥ 50% within 30 days                                                                                                                                                                               | +2               | □                |
| • No information or continued drug use                                                                                                                                                                        | 0                | □                |
| • Decrease ≥ 50% after the 30th day                                                                                                                                                                           | 0                | □                |
| • Decrease < 50% after the 30th day or recurrent increase                                                                                                                                                     | -2               | □                |
| 3. Risk factors                                                                                                                                                                                               |                  |                  |
| • Alcohol use (current drinks/d: >2 for women, >3 for men)                                                                                                                                                    | +1               | □                |
| • Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤3 for men)                                                                                                                                                    | 0                | □                |
| • Age ≥ 55 years                                                                                                                                                                                              | +1               | □                |
| • Age < 55 years                                                                                                                                                                                              | 0                | □                |
| 4. Concomitant drug(s)/herb(s)                                                                                                                                                                                |                  |                  |
| • None or no information                                                                                                                                                                                      | 0                | □                |
| • Concomitant drug/herb with incompatible time to onset                                                                                                                                                       | 0                | □                |
| • Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset                                                                                                                                           | -1               | □                |
| • Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset delete marking right side above                                                                                  | -2               | □                |
| • Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)                                                                                                      | -3               | □                |
| 5. Search for alternative causes                                                                                                                                                                              | Tick if negative | Tick if not done |
| Group I (7 causes)                                                                                                                                                                                            |                  |                  |
| • HAV: Anti-HAV-IgM                                                                                                                                                                                           | □                | □                |
| • Hepatobiliary sonography / colour Doppler                                                                                                                                                                   | □                | □                |
| • HCV: Anti-HCV, HCV-RNA                                                                                                                                                                                      | □                | □                |
| • HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA                                                                                                                                                                    | □                | □                |
| • Hepatobiliary sonography / colour Doppler sonography of liver vessels / endosonography / CT / MRC                                                                                                           | □                | □                |
| • Alcoholism (AST / ALT ≥ 2)                                                                                                                                                                                  | □                | □                |
| • Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)                                                                                                                                 | □                | □                |
| Group II (5 causes)                                                                                                                                                                                           |                  |                  |
| • Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases | □                | □                |
| • Infection suggested by PCR and titer change for                                                                                                                                                             |                  |                  |
| • CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| Evaluation of groups I and II                                                                                                                                                                                 |                  |                  |
| • All causes—groups I and II—reasonably ruled out                                                                                                                                                             | +2               | □                |
| • The 7 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                           | +1               | □                |
| • 6 or 5 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                          | 0                | □                |
| • Less than 5 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                     | -2               | □                |
| • Alternative cause highly probable                                                                                                                                                                           | -3               | □                |
| 6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb                                                                                                                                                                   |                  |                  |
| • Reaction labelled in the product characteristics                                                                                                                                                            | +2               | □                |
| • Reaction published but unlabelled                                                                                                                                                                           | +1               | □                |
| • Reaction unknown                                                                                                                                                                                            | 0                | □                |
| 7. Response to unintentional reexposure                                                                                                                                                                       |                  |                  |
| • Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure                                                                                                                           | +3               | □                |
| • Doubling of ALT with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction                                                                                                                        | +1               | □                |
| • Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration                                                                                                                      | -2               | □                |
| • Other situations                                                                                                                                                                                            | 0                | □                |
| Total score for the case                                                                                                                                                                                      |                  | □                |

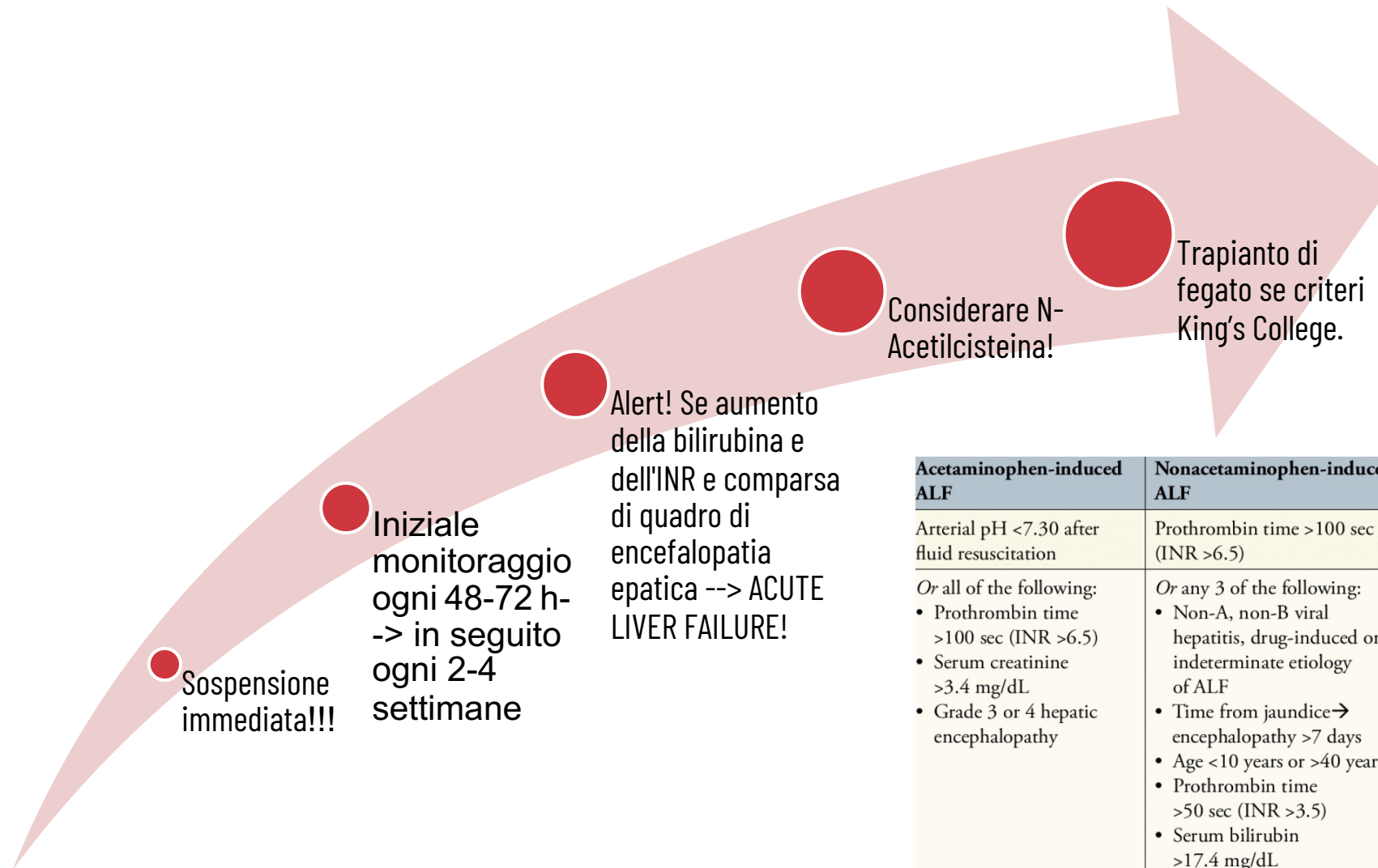
| Items for Cholestatic or Mixed Liver Injury                                                                                                                                                                   | Score            | Result           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 1. Time to onset from the beginning of the drug/herb                                                                                                                                                          |                  |                  |
| • 5–90 days (rechallenge: 1–90 days)                                                                                                                                                                          | +2               | □                |
| • <5 or >90 days (rechallenge: >90 days)                                                                                                                                                                      | +1               | □                |
| Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb                                                                                                                                                    |                  |                  |
| • (except for slowly metabolized chemicals: ≤30 days)                                                                                                                                                         | +1               | □                |
| 2. Course of ALP after cessation of the drug/herb                                                                                                                                                             |                  |                  |
| Percentage difference between ALP peak and N                                                                                                                                                                  |                  |                  |
| • Decrease ≥ 50% within 180 days                                                                                                                                                                              | +2               | □                |
| • Decrease < 50% within 180 days                                                                                                                                                                              | +1               | □                |
| • No information, persistence, increase, or continued drug/herb use                                                                                                                                           | 0                | □                |
| 3. Risk factors                                                                                                                                                                                               |                  |                  |
| • Alcohol use current drinks/d: >2 for women, >3 for men)                                                                                                                                                     | +1               | □                |
| • Alcohol use (current drinks/d: ≤2 for women, ≤3 for men)                                                                                                                                                    | 0                | □                |
| • Pregnancy                                                                                                                                                                                                   | +1               | □                |
| • Age ≥ 55 years                                                                                                                                                                                              | +1               | □                |
| • Age < 55 years                                                                                                                                                                                              | 0                | □                |
| 4. Concomitant use of drug(s)/herb(s)                                                                                                                                                                         |                  |                  |
| • None or no information                                                                                                                                                                                      | 0                | □                |
| • Concomitant drug/herb with incompatible time to onset                                                                                                                                                       | 0                | □                |
| • Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset                                                                                                                                           | -1               | □                |
| • Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset                                                                                                                  | -2               | □                |
| • Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)                                                                                                      | -3               | □                |
| 5. Search for alternative causes                                                                                                                                                                              | Tick if negative | Tick if not done |
| Group I (7 causes)                                                                                                                                                                                            |                  |                  |
| • HAV: Anti-HAV-IgM                                                                                                                                                                                           | □                | □                |
| • HBV: HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA                                                                                                                                                                           | □                | □                |
| • HCV: Anti-HCV, HCV-RNA                                                                                                                                                                                      | □                | □                |
| • HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA                                                                                                                                                                    | □                | □                |
| • Hepatobiliary sonography / colour Doppler sonography of liver vessels / endosonography / CT / MRC                                                                                                           | □                | □                |
| • Alcoholism (AST / ALT ≥ 2)                                                                                                                                                                                  | □                | □                |
| • Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)                                                                                                                                 | □                | □                |
| Group II (5 causes)                                                                                                                                                                                           |                  |                  |
| • Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases | □                | □                |
| • Infection suggested by PCR and titer change for                                                                                                                                                             |                  |                  |
| • CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| • VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)                                                                                                                                                                            | □                | □                |
| Evaluation of group I and II                                                                                                                                                                                  |                  |                  |
| • All causes—groups I and II—reasonably ruled out                                                                                                                                                             | +2               | □                |
| • The 7 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                           | +1               | □                |
| • 6 or 5 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                          | 0                | □                |
| • Less than 5 causes of group I ruled out                                                                                                                                                                     | -2               | □                |
| • Alternative cause highly probable                                                                                                                                                                           | -3               | □                |
| 6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb                                                                                                                                                                   |                  |                  |
| • Reaction labelled in the product characteristics                                                                                                                                                            | +2               | □                |
| • Reaction published but unlabelled                                                                                                                                                                           | +1               | □                |
| • Reaction unknown                                                                                                                                                                                            | 0                | □                |
| 7. Response to unintentional reexposure                                                                                                                                                                       |                  |                  |
| • Doubling of ALP with the drug/herb alone, provided ALP below 2N before reexposure                                                                                                                           | +3               | □                |
| • Doubling of ALP with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction                                                                                                                        | +1               | □                |
| • Increase of ALP but less than N in the same conditions as for the first administration                                                                                                                      | -2               | □                |
| • Other situations                                                                                                                                                                                            | 0                | □                |
| Total score for the case                                                                                                                                                                                      |                  | □                |

# Diagnosi

Imaging per escludere cause  
ostruttive

Biopsia se diagnosi incerta o  
sospetta AIH overlap.

# Gestione terapeutica

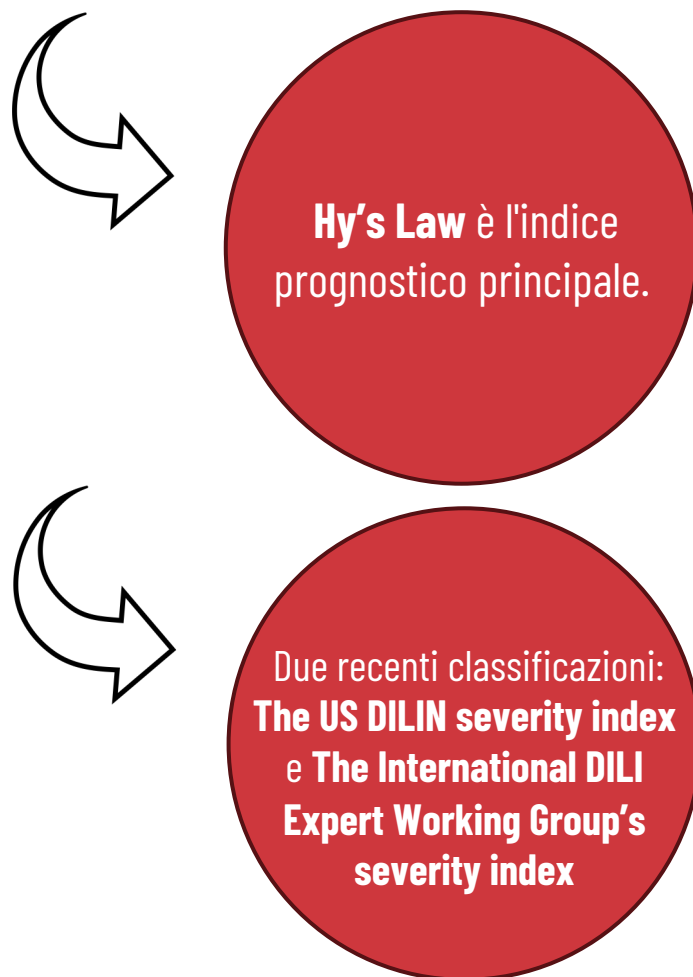


| Acetaminophen-induced ALF                                                                                                                                                               | Nonacetaminophen-induced ALF                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arterial pH <7.30 after fluid resuscitation                                                                                                                                             | Prothrombin time >100 sec (INR >6.5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Or all of the following:                                                                                                                                                                | Or any 3 of the following:                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothrombin time &gt;100 sec (INR &gt;6.5)</li> <li>• Serum creatinine &gt;3.4 mg/dL</li> <li>• Grade 3 or 4 hepatic encephalopathy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-A, non-B viral hepatitis, drug-induced or indeterminate etiology of ALF</li> <li>• Time from jaundice → encephalopathy &gt;7 days</li> <li>• Age &lt;10 years or &gt;40 years</li> <li>• Prothrombin time &gt;50 sec (INR &gt;3.5)</li> <li>• Serum bilirubin &gt;17.4 mg/dL</li> </ul> |

King's College Criteria for Poor Prognosis in ALF

# Prognosi

Il solo aumento degli enzimi epatici non è sufficiente a definire la gravità del danno epatico!

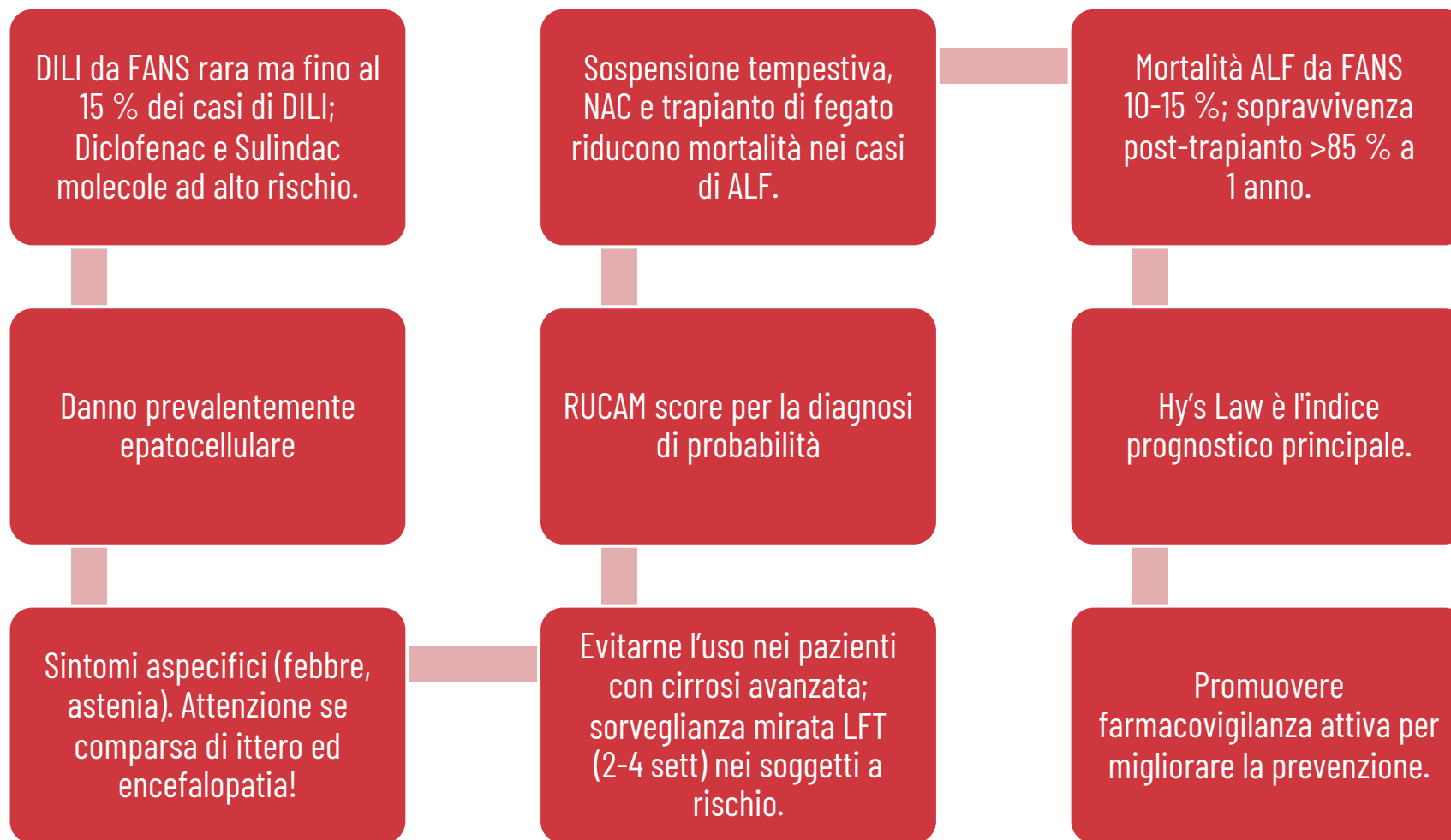


**I pazienti con danno epatocellulare associato a ittero presentano peggiore prognosi, con una mortalità/necessità di trapianto superiore al 10%.**

| Category                                                     | Severity              | Description                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>US Drug-Induced Liver Injury Network<sup>110</sup></b>    |                       |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1                                                            | Mild                  | Elevated ALT and/or ALP but TBL <2.5 mg/dl and INR <1.5                                                                                                                                                                                             |
| 2                                                            | Moderate              | Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl or INR ≥1.5                                                                                                                                                                                              |
| 3                                                            | Moderate-severe       | Elevated ALT, ALP, TBL and/or INR and hospitalization or ongoing hospitalization prolonged due to DILI                                                                                                                                              |
| 4                                                            | Severe                | Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl and at least 1 of the following criteria:<br>- Hepatic failure (INR >1.5, ascites or encephalopathy)<br>- Other organ failure due to DILI                                                                |
| 5                                                            | Fatal                 | Death or liver transplantation due to DILI                                                                                                                                                                                                          |
| <b>International DILI Expert Working Group<sup>160</sup></b> |                       |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1                                                            | Mild                  | ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL <2 × ULN                                                                                                                                                                                                                   |
| 2                                                            | Moderate              | ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis                                                                                                                                                                                         |
| 3                                                            | Severe                | ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis and 1 of the following criteria:<br>- INR ≥1.5<br>- Ascites and/or encephalopathy, disease duration <26 weeks, and absence of underlying cirrhosis<br>- Other organ failure due to DILI |
| 4                                                            | Fatal/transplantation | Death or liver transplantation due to DILI                                                                                                                                                                                                          |

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; INR, international normalized ratio; TBL, total bilirubin, ULN, upper limit of normal.

# Take-Home Messages



# FANS e Tossicità renale

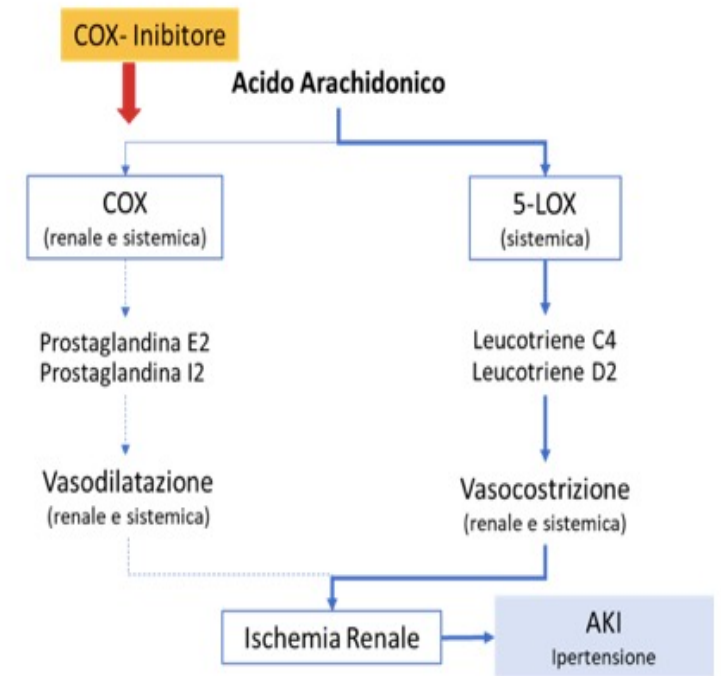
# Fans e rene

**MECCANISMO D'AZIONE:** inibiscono la sintesi dei **prostanoidi** ad opera degli enzimi ciclossigenasi (**COX**) a partire dall'**acido arachidonico**.

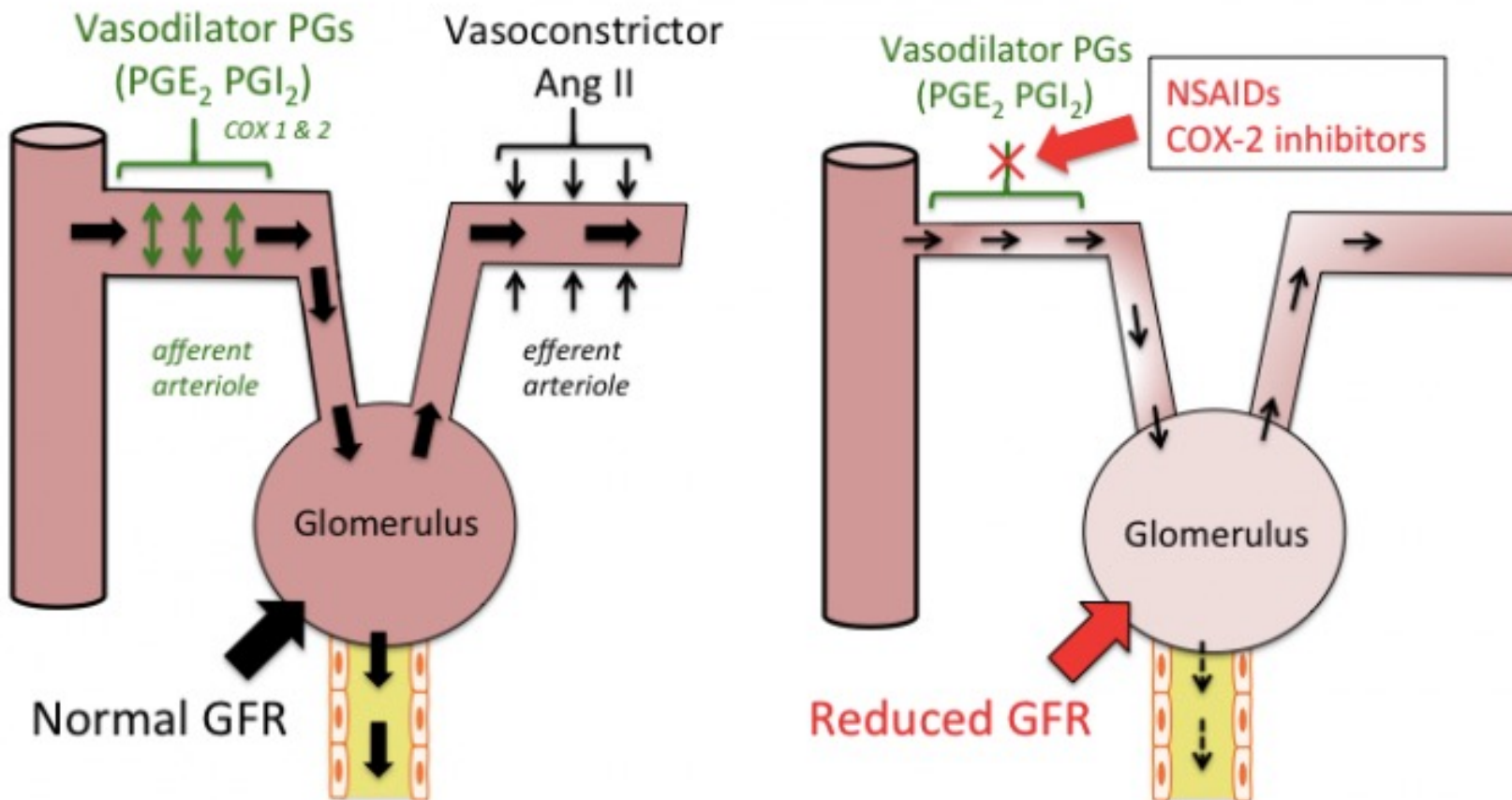
Tutti i maggiori prostanoidi sono sintetizzati nel rene:

- PGE<sub>2</sub>: il più rappresentato. Effetto VASODILATATORE. Regola l'escrezione dei sali e dell'acqua + la produzione di renina.
- PGI<sub>2</sub>: potente VASODILATATORE. Regola il flusso ematico renale.

Sia gli **EFFETTI TERAPEUTICI** sia gli **EVENTI AVVERSI** dei FANS dipendono dalla loro capacità di inibire COX-1 e COX-2.



# Fans e rene



# FANS: effetti avversi a livello renale

Molti degli effetti avversi renali dei FANS sono mediati dalla COX-2, quindi gli inibitori della COX-2 (celecoxib, meloxicam) appaiono ugualmente nefrotossici.

L'1-5% dei soggetti che utilizzano FANS possono avere effetti avversi a livello renale:

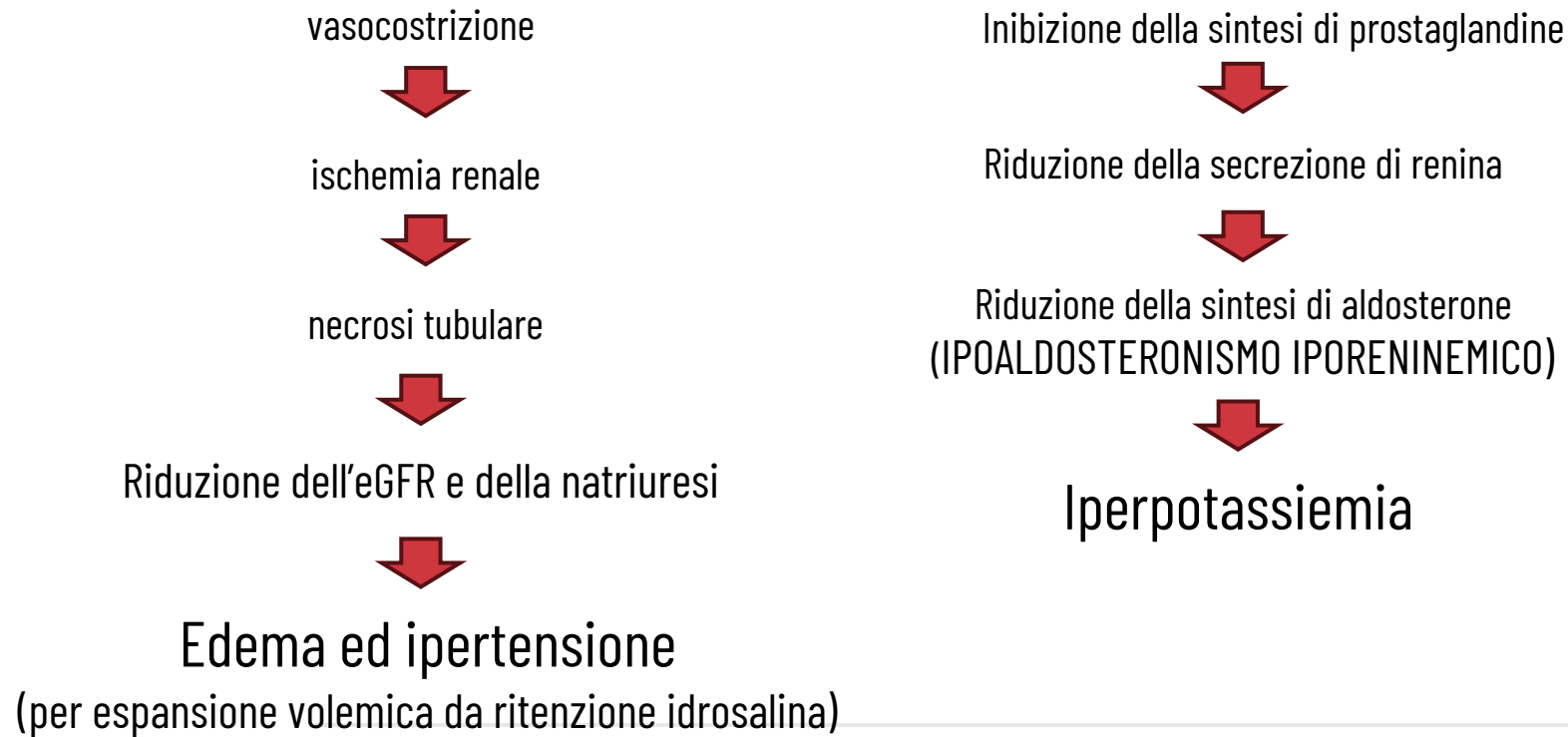
- Insufficienza renale acuta su cronica
- Necrosi papillare
- Nefropatia interstiziale acuta
- Iperpotassiemia
- Ritenzione di sodio e di acqua

I pazienti con nefropatia cronica preesistente hanno un più elevato rischio di progressione del danno renale.

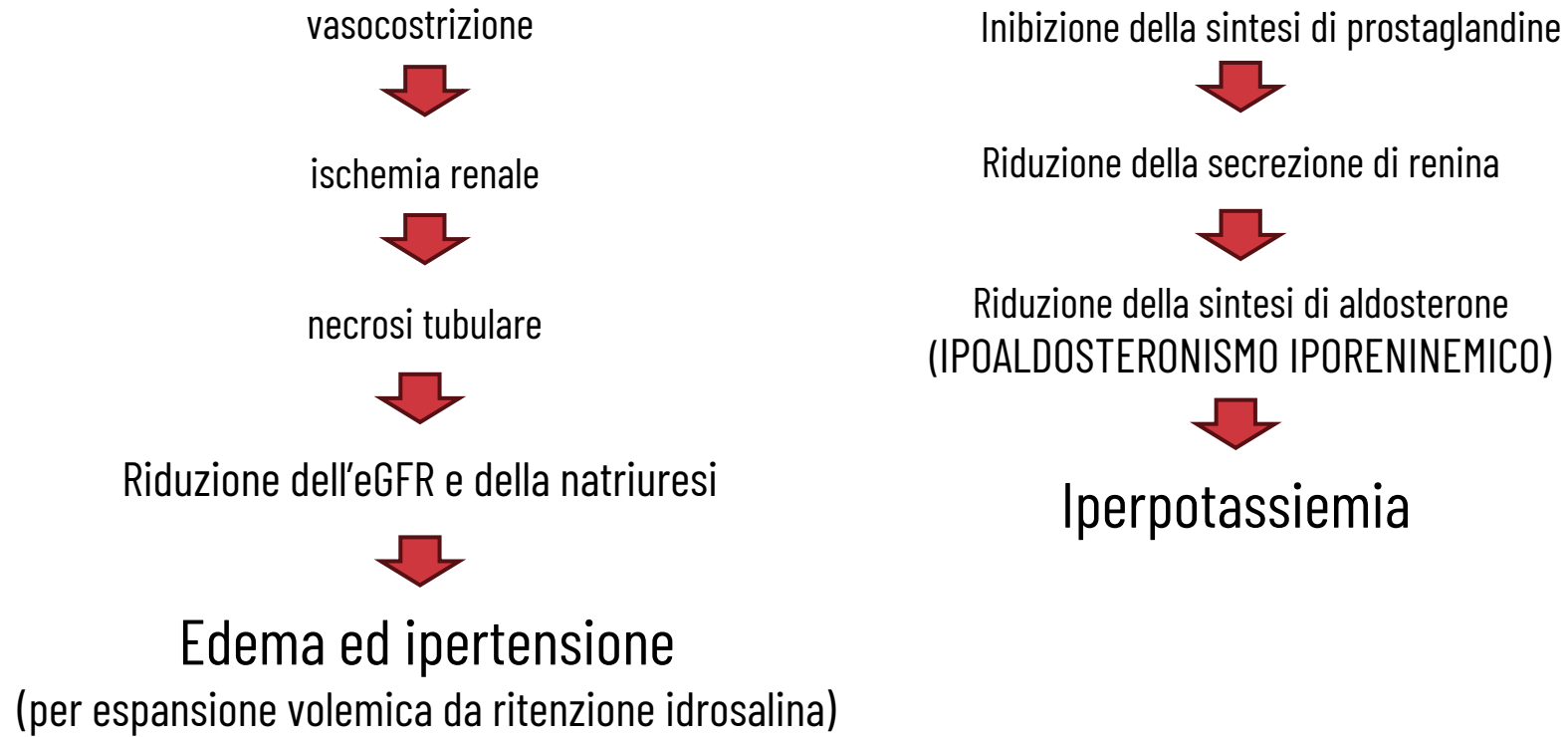
# FANS: effetti tossici a livello renale

Gli effetti tossici sul rene derivano dalla **soppressione dell'effetto protettivo** che le prostaglandine hanno sul circolo renale, **in caso di riduzione del volume circolante**.

Le catecolamine vasocostringono e non vengono antagonizzate dalle prostaglandine.



# FANS: effetti tossici a livello renale



La COX-1 funziona principalmente nel controllo dell'emodinamica renale e della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), mentre le funzioni della COX-2 riguardano principalmente l'escrezione di sale e acqua.

Il blocco di uno o di entrambi questi enzimi può quindi avere effetti diversi sulla funzione renale.

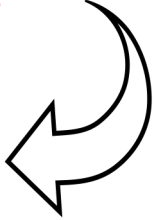
# FANS: effetti tossici a livello renale

Nelle cellule interstiziali della midollare renale, sia l'ipertonia che la carenza d'acqua promuovono la maggiore espressione di COX-2. Di conseguenza, gli inibitori selettivi della COX-2 possono rendere la regione midollare del rene più suscettibile alla morte cellulare in queste condizioni:

- deplezione di sodio
- stenosi dell'arteria renale
- coartazione aortica
- diuretici dell'ansa
- sindrome di Bartter-Gitelman
- insufficienza cardiaca congestizia

# FANS: effetti tossici a livello renale

Gli effetti tossici sul rene derivano dalla **soppressione dell'effetto protettivo** che le prostaglandine hanno sul circolo renale, in caso di riduzione del volume circolante.

- 
- Disidratazione
  - Sepsi
  - Emorragia
  - Insufficienza cardiaca
  - Insufficienza epatica / cirrosi epatica
  - Ipoalbuminemia
  - Nefropatie preesistenti (diabete mellito!)
  - Anziani con funzione renale ridotta
  - Associazione con farmaci che interferiscono con il sistema RAAS (ACE inibitori, sartani, beta-bloccanti, diuretici, antialdosteronici).

# FANS e rene: gestione del rischio

- Evitare l'uso dei FANS nei pazienti a rischio.
- Nei pazienti a rischio, sostituire i FANS con alternative a più basso rischio di danno renale.
- La restrizione dietetica del sale, la riduzione della dose di FANS, l'uso di analgesici non FANS, il trattamento con calcio-antagonisti (per ridurre la vasocostrizione renale) e/o diuretici (anche se meno efficaci in presenza di FANS) sono possibili opzioni per i pazienti che hanno sviluppato ipertensione.
- Utilizzare i FANS con cautela, alla dose più bassa efficace e per il minor tempo possibile.
- Monitorare la funzione renale.



G. Vassallo, MD; C. Tarli, MD; M. Antonelli, MD;  
A.M. Carnicelli, MD; A. Mirijello, MD; L. Sestito, MD;  
C. Mosoni, MD; M. Leo, MD



M. Antonelli, MD; C. Tarli, MD; A. Tosoni, MD; L.  
Sestito, MD; C. Mosoni, MD; M. Rando, MD; T.  
Dionisi, MD; S. D'Addio, M.D.; D. Ferrarese, PsyD;  
C. Petit, PsyD

Grazie per l' attenzione