

Paracetamolo sotto i riflettori: è così sicuro come si pensava?

Il paracetamolo rappresenta il primo gradino della scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e attualmente è raccomandato come terapia farmacologica di prima scelta in una serie di linee guida internazionali per molte condizioni dolorose acute e croniche^{1,2}.

Il paracetamolo, di per sé, è sempre stato considerato un farmaco 'sicuro'. Tuttavia si possono verificare casi di sovradosaggio accidentale in quanto i pazienti, non riconoscendo i principi attivi presenti nelle diverse confezioni farmaceutiche, possono assumere inconsapevolmente in contemporanea più prodotti che contengono paracetamolo. La sua tossicità deriva in particolare dal fatto che viene metabolizzato principalmente a livello epatico e che uno dei suoi metaboliti citotossici viene inattivato dalla coniugazione col glutatione. In caso di sovradosaggio le riserve di glutatione si esauriscono, determinando un accumulo del metabolita citotossico, con conseguente epatotossicità.

Eventi avversi associati a paracetamolo

Al di là del rischio epatotossico già noto, il paracetamolo potrebbe essere associato anche ad altri problemi di tollerabilità. Nel 2015 sugli *Annals of the Rheumatic Diseases* è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura condotta da alcuni ricercatori³ con l'obiettivo di determinare il profilo degli eventi avversi associati a paracetamolo.

Dopo un attento processo di selezione, solo 8 studi di coorte sui 1888 studi esaminati incontravano i criteri prestabiliti di inclusione. È emerso quanto segue.

- **Mortalità:** in due studi^{4,5} è stato riscontrato un aumento del rischio totale di mortalità nei soggetti che assumevano paracetamolo rispetto ai non esposti. In uno studio il tasso di mortalità standardizzato era pari ad 1,9 (IC 95%: 1,88-1,94) nei soggetti che assumevano paracetamolo. L'altro studio ha mostrato un rischio complessivo di 1,28 (IC 95%: 1,26-1,30), rispetto ai non utilizzatori, nonché un aumento dose-risposta del tasso relativo di mortalità da 0,95 (IC 95%: 0,92-0,98) alle dosi più basse fino a 1,63 (IC 95%: 1,58-1,68) alla massima esposizione.
- **Eventi avversi cardiovascolari:** in quattro studi^{4,6-8} è stata osservata una correlazione dose-risposta. Uno studio⁶ ha dimostrato un aumento dose-risposta del rischio di tutti gli eventi cardiovascolari da 1,19 (IC 95%: 0,81-1,75) alle dosi più basse fino a 1,68 (IC 95%: 1,10-2,57) alla massima esposizione. In un altro studio⁴ è stato osservato un aumento dose-risposta nel tasso dei nuovi casi di infarto miocardico e stroke. Gli altri due studi^{7,8} hanno evidenziato un aumento del rischio re-

lativo di nuovi casi di ipertensione nei soggetti trattati con paracetamolo rispetto ai non esposti a questo farmaco.

- **Eventi avversi gastrointestinali:** in uno studio⁴ è stata riscontrata una correlazione dose-risposta con un aumento del tasso relativo di eventi avversi gastrointestinali o sanguinamento che passava da 1,11 (IC 95%: 1,04-1,18) a 1,49 (IC 95%: 1,34-1,66).
- **Eventi avversi renali:** in quattro studi^{4,9-11} è stata osservata una correlazione dose-risposta. Uno studio⁹ ha riportato un aumento dell'odds ratio della riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata passando da 1,40 (IC 95%: 0,79-2,48) a 2,19 (IC 95%: 1,4-3,43). Un altro studio ha riportato un aumento dose-risposta nel numero di nuovi casi di insufficienza renale acuta⁴; in un altro studio¹¹ ancora è stata osservata una correlazione dose-risposta dell'incremento della creatinina serica di >0,3 mg/dl e della riduzione dell'eGFR di ≥ 30 ml/min/1,73 m². Infine, il quarto studio non ha riportato una correlazione dose-risposta nel tasso di progressione dell'insufficienza renale cronica e nell'inizio della terapia renale sostitutiva¹⁰.

La sicurezza e il rapporto rischio-beneficio

Uno studio australiano pubblicato su *Lancet* nel 2014¹² ha riportato che l'efficacia del paracetamolo non è superiore a quella del placebo in pazienti affetti da lombalgia acuta, né sono stati osservati miglioramenti nella qualità del sonno o nella qualità di

CONSIGLI PER LA PRATICA CLINICA

Per valutare se un paziente necessita realmente di un trattamento a base di paracetamolo è opportuno:

- verificare se assume altri antidolorifici (inclusi FANS e oppioidi), comprendendo anche i prodotti da banco, per ottenere un quadro completo dell'uso di analgesici;
- tenere in considerazione che molti pazienti utilizzano paracetamolo a lungo termine per il dolore muscolo-scheletrico, soprattutto gli anziani con mal di schiena e dolori articolari di tipo osteoartritico e che non tollerano altri farmaci (per esempio, acido acetilsalicilico e ibuprofene);
- rivalutare i benefici dell'assunzione del farmaco, ad esempio sospendendolo per un paio di giorni, per vedere se il paziente nota molte differenze nella percezione del dolore;
- chiedere ai pazienti se stanno seguendo i consigli che migliorano efficacemente i dolori articolari senza effetti collaterali (esercizi per il rafforzamento muscolare, attività fisica, dieta equilibrata, perdita di peso) dimostratisi utili, ad esempio, nei casi di dolore al ginocchio. Tali attività sono certamente più efficaci e più sicure rispetto alle terapie farmacologiche³.

vita dei pazienti. Inoltre non sono state osservate differenze nel tempo che impiegavano i pazienti a migliorare. Il tempo medio di recupero nei soggetti trattati con paracetamolo è stato pari a 17 giorni rispetto ai 16 dei pazienti esposti a placebo. Il profilo di sicurezza del farmaco si è dimostrato buono nel periodo di 4 settimane dello studio.

Nel 2015 sul *BMJ* è stata pubblicata una revisione sistematica con metanalisi di trial randomizzati controllati verso placebo¹³, in cui è stato evidenziato che, rispetto al placebo, il paracetamolo presentava un effetto modesto in pazienti affetti da osteoartrite (anca o ginocchio) fornendo solo benefici a breve termine. Inoltre, il trattamento con paracetamolo non è risultato efficace nel trattamento della lombalgia.

Decisioni delle Agenzie regolatorie

Alla luce degli articoli pubblicati in letteratura e delle segnalazioni di sovradosaggi, alcune Agenzie regolatorie negli ultimi anni hanno preso specifici provvedimenti.

Agenzia del farmaco svedese (marzo 2015)

In seguito ai dati sulle intossicazioni da paracetamolo dall'1 marzo 2015 in Svezia questo farmaco è tornato alla dispensazione esclusiva in farmacia. Prima di questo provvedimento in Svezia il paracetamolo era un farmaco da banco e dal 2009 poteva essere venduto anche nei supermercati.

FDA (gennaio 2014) - Stati Uniti

Nel gennaio 2014 l'FDA ha raccomandato di sospendere la prescrizione e la dispensazione di prodotti che contengano dosi superiori a 325 mg di paracetamolo, in modo da garantire la sicurezza dei pazienti e ridurre il rischio di sviluppare reazioni epatiche anche fatali. Già nel gennaio 2011 l'FDA aveva chiesto alle ditte produttrici di limitare la quantità di paracetamolo senza superare la dose di 325 mg in ogni compressa¹⁴.

La decisione dell'FDA è stata presa in seguito alle diverse segnalazioni pervenute di casi di epatopatia severa verificatisi in pazienti che avevano assunto una dose di paracetamolo superiore a quella prescritta nell'arco di 24 ore (dose massima raccomandata 4 g/die) oppure avevano utilizzato più di un prodotto contenente paracetamolo o ancora avevano assunto alcol durante il trattamento con paracetamolo.

AIFA - Italia (2010)¹⁵

Nel 2010 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto necessario modificare i foglietti illustrativi dei medicinali contenenti paracetamolo come singolo ingrediente e/o in associazione, introducendo uno schema posologico in rapporto al peso corporeo e alla via di somministrazione ulteriormente aggiornato nel 2013. Queste modifiche sono state realizzate allo scopo di eliminare o modificare determinate informazioni che potevano indurre ad errore terapeutico. Per alcune specialità medicinali contenenti pa-

racetamolo per uso orale (comprese, sciroppo, granulato) si è ritenuto opportuno ridurre la posologia massima di paracetamolo negli adulti a 3 g/die, lasciando invariato il dosaggio delle formulazioni per uso rettale (massimo 4 g/die). Solo nei soggetti sopra i 50 kg (ragazzi e adulti), la dose può essere una compressa (o una bustina) da 500 mg o una dose di sciroppo pari a 20 ml alla volta (corrispondenti a 480 mg di paracetamolo), da ripetere se necessario dopo 4 ore, senza superare le 6 somministrazioni al giorno. Anche alcune specialità di paracetamolo per uso endovenoso riportano lo schema posologico rapportato al peso. Inoltre l'AIFA raccomanda di non somministrare il paracetamolo per più di 3 giorni consecutivi senza consultare il medico; in precedenza erano riportati 10 giorni.

Valeria Sirna e Alessandra Russo

UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

BIBLIOGRAFIA

1. Blieden M, Paramore LC, Shah D et al: A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 3: 341-348.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al: EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.
3. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S et al: Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914.
4. de Vries F, Setakis E, Staa T-P: Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 429-438.
5. Lipworth L, Friis S, Mellemkjaer L et al: A population-based cohort study of mortality among adults prescribed paracetamol in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 796-801.
6. Chan AT, Manson JE, Albert CM et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578-1587.
7. Curhan GC, Willett WC, Rosner B et al: Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-2208.
8. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE et al: Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-608.
9. Curhan GC, Knight EL, Rosner B et al: Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1519-1524.
10. Evans M, Fore D, Bellocchio R et al: Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1908-1918.
11. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al: Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 234-244.
12. Williams CM, Maher CG, Latimer J et al: Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1586-1596.
13. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al: Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1225.
14. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>
15. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_importante.pdf