

# Uso di farmaci per l'asma nella popolazione pediatrica e rischio di danno epatico: uno studio caso-controllo su registri sanitari

C. Ferrajolo<sup>1,2</sup>, M. Engelkes<sup>2</sup>, K.M.C. Verhamme<sup>2</sup>, G. Trifirò<sup>2,3</sup>, C. Giaquinto<sup>4</sup>, C. Cricelli<sup>5</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, M.C.J.M. Sturkenboom<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Regione Campania, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Seconda Università di Napoli, Italia;

<sup>2</sup>Dipartimento di Informatica Medica, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinico-Sperimentale e Farmacologia, Università di Messina, Messina, Italia

<sup>4</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italia

<sup>5</sup>Società Italiana di Medicina Generale, Firenze, Italia

<sup>6</sup>Dipartimento di Epidemiologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

**Introduzione:** L'uso di farmaci antiasmatici è stato raramente associato al rischio di danno epatico. Alcuni casi di epatotossicità sono stati riportati per l'uso di farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni (*Leukotriene Receptor Antagonists*, LTRA) negli adulti. Da una recente analisi dei segnali di sicurezza dei farmaci per uso pediatrico, è emersa una nuova potenziale associazione tra uso di flunisolide, un corticosteroide inalatorio, e rischio di danno epatico. Il presente studio ha stimato l'associazione tra uso di farmaci per il trattamento dell'asma e rischio di danno epatico nella popolazione generale pediatrica.

**Metodi:** Lo studio caso-controllo è stato condotto in tre banche-dati europee di medicina generale e pediatria: *The Integrated Primary Care Information database* (IPCI) in Netherlands, PEDIANET e *Health Search/CSD Longitudinal Patient Database* in Italia. Nel periodo 2000-8 sono stati identificati tutti i casi di danno epatico nella popolazione di età inferiore a 18 anni. Dopo attenta revisione di tutti i casi di danno epatico selezionati, sono stati esclusi quelli dovuti ad altre cause note (es: epatiti virali, da citomegalovirus, ecc.). Ogni caso è stato matchato per età e sesso fino ad un massimo di 100 controlli, selezionati alla stessa data indice dell'evento del corrispondente caso. L'uso del farmaco antiasmatico è stato definito *current* se la durata della prescrizione del farmaco terminava nei 60 giorni precedenti la data indice.

**Risultati:** I 938 casi di danno epatico selezionati all'interno della popolazione pediatrica in studio sono stati matchati a 93.665 controlli. Sono emerse associazioni significative (non corrette) tra la comparsa di danno epatico e l'uso inalatorio di farmaci agonisti  $\beta_2$ -adrenergici (Odds Ratio, OR 2,3; 95% CI 1,6-3,4), corticosteroidi (2,3; 1,7-3,2), cromoni (3,3; 1,1-10,6) e l'uso orale di antagonisti dei recettori dei leucotrieni (2,6; 1,1-5,8), rispetto al non uso. Dall'analisi corretta per uso concomitante di antibiotici, tali associazioni rimanevano significative per l'uso di  $\beta_2$ -agonisti adrenergici e di corticosteroidi ma non per antagonisti dei recettori dei leucotrieni, nonostante un rischio di danno epatico quasi di 2 volte maggiore rispetto al non uso (OR corretto 1,8; 0,8-4,0).

**Conclusioni:** Lo studio fornisce le prime evidenze sulla sicurezza epatica dei farmaci per l'asma quando utilizzati nei bambini. I risultati evidenziano un aumento significativo del rischio di danno epatico associato all'uso di  $\beta_2$ -agonisti adrenergici e corticosteroidi inalatori. È necessario, invece, realizzare studi su popolazioni pediatriche più ampie al fine di ottenere una potenza statistica che consenta di verificare lo stesso rischio associato agli antagonisti dei recettori dei leucotrieni.