



Ente Ospedaliero Cantonale

# Farmaci e fegato tra odio e amore

## Epatotossicità indotta da farmaci (*DILI*)

Corso di aggiornamento OMCT - Epatologia

16 febbraio 2017



PD Dr. med. Alessandro Ceschi, FEAPCCT

FMH Farmacologia e tossicologia clinica

FMH Medicina interna generale

[Alessandro.Ceschi@eoc.ch](mailto:Alessandro.Ceschi@eoc.ch)

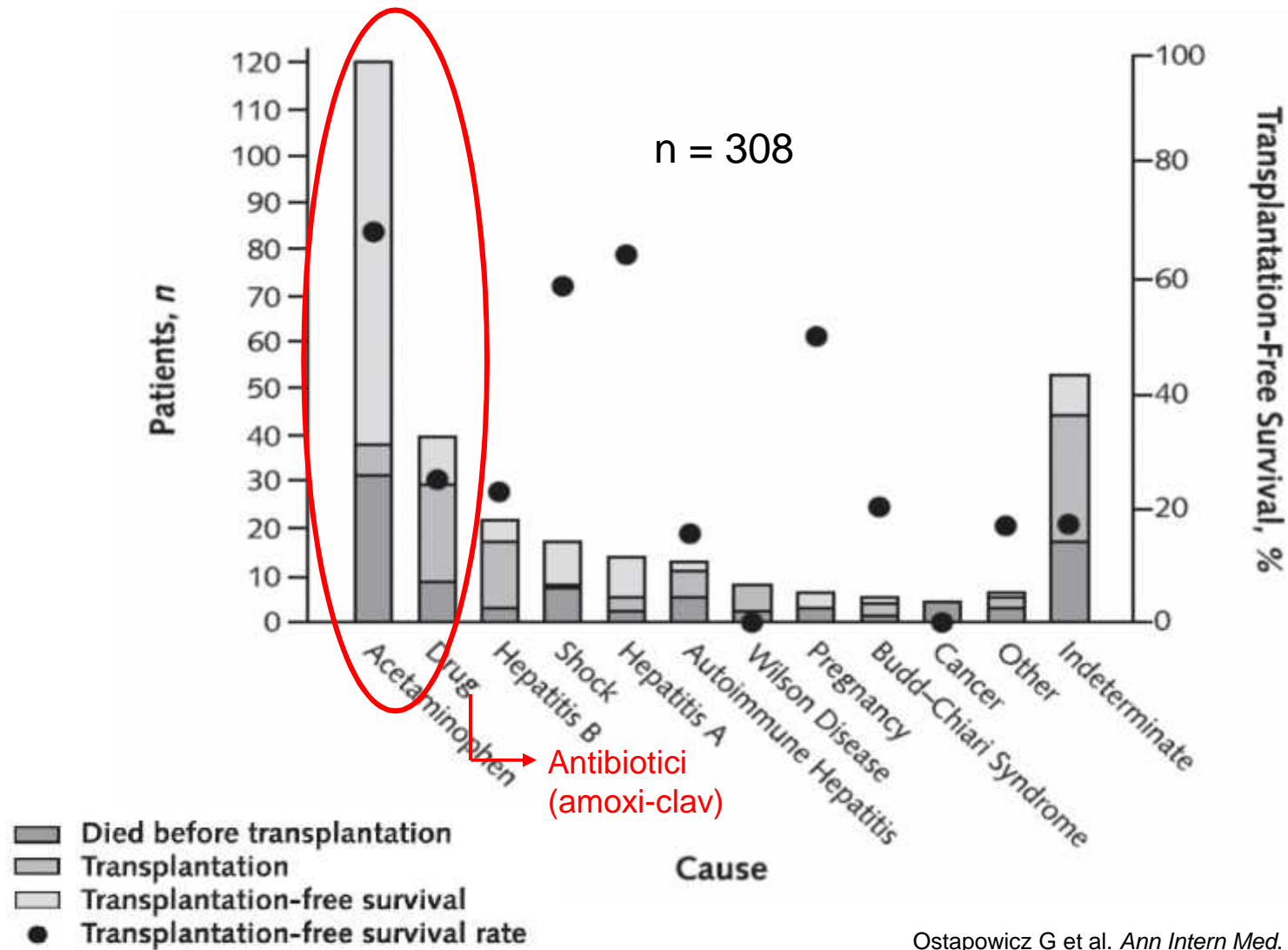


Nessun conflitto di interessi

## Epatotossicità indotta da farmaci (*DILI*)...

- è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta e trapianto epatico in USA e la più frequente causa di mortalità indotta da medicinali

# Cause di insufficienza epatica acuta negli USA



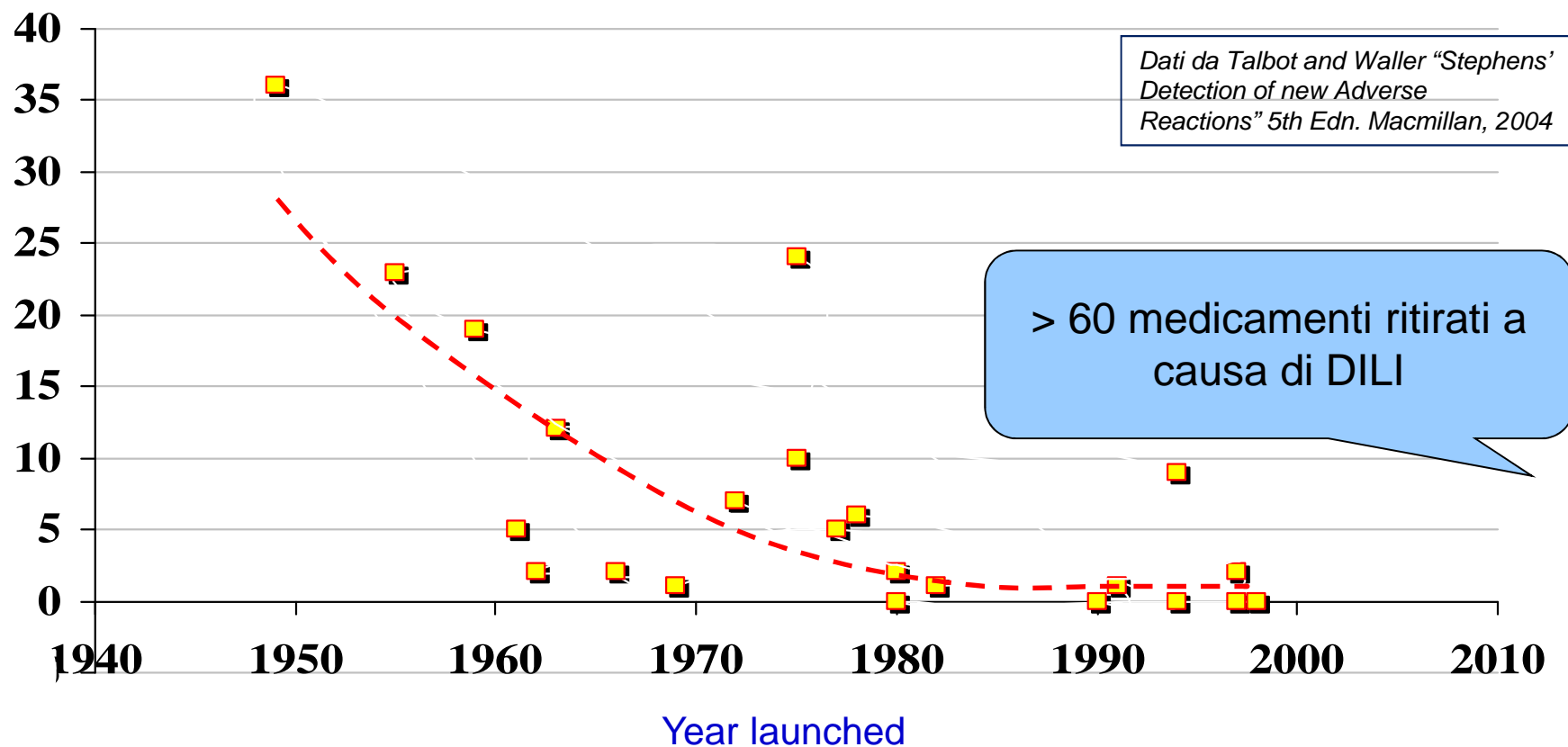
Ostapowicz G et al. *Ann Intern Med.* 2002

## Epatotossicità indotta da farmaci (*DILI*)...

- è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta e trapianto epatico in USA e la più frequente causa di mortalità indotta da medicinali
- è difficilmente prevedibile e molto rara per la maggior parte dei singoli medicinali (chimicamente eterogenei) sul mercato
- è tra le cause più importanti di non-approvazione di medicinali e di ritiro dal mercato

# Time to withdrawal of medicines from UK or EU market because of hepatotoxicity (1949-2003)

Years on market before withdrawal



# Ximelagatran (Exanta®)

SPORTIF V trial: 409 centri USA, 3922 pazienti con FA non-valvolare e ulteriori fattori di rischio per stroke; warfarin [INR 2.0 - 3.0] vs. ximelagatran 2 x 36 mg/d

Adverse Event	No. (%)	Warfarin (n = 1953)
Total No. of patients		1834 (93.9)
Purpura	428 (21.9)	428 (21.9)
Dizziness	312 (16.0)	312 (16.0)
Diarrhea	242 (12.4)	242 (12.4)
Edema	207 (10.6)	247 (12.6)
Fatigue	229 (11.7)	222 (11.4)
Epistaxis	151 (7.7)	282 (14.4)
Chest pain	107 (10.1)	224 (11.5)
Hypertransaminasemia†	117 (6.0)	15 (0.8)
Hematuria	109 (5.6)	105 (5.4)



*„Hy's law“*

*Patients with severe hepatocellular DILI that develop jaundice have ~10% fatality*

Hyman J. Zimmerman, MD  
1914-1999

ALAT > 3 ULN + bilirubina > 2 ULN

bilirubina > 2 ULN  
in 9 casi

1 caso di epatotossicità  
fatale documentata e 1  
caso suggestivo

Albers GW et al. JAMA. 2005

## Epatotossicità indotta da farmaci (*DILI*)...

- è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta e trapianto epatico in USA e la più frequente causa di mortalità indotta da medicinali
- è difficilmente prevedibile e molto rara per la maggior parte dei singoli medicinali (chimicamente eterogenei) sul mercato
- è tra le cause più importanti di non-approvazione di medicinali e di ritiro dal mercato
- può somigliare clinicamente e istologicamente ad epatopatia di ogni altra origine

⇒ Ampio spettro di meccanismi coinvolti

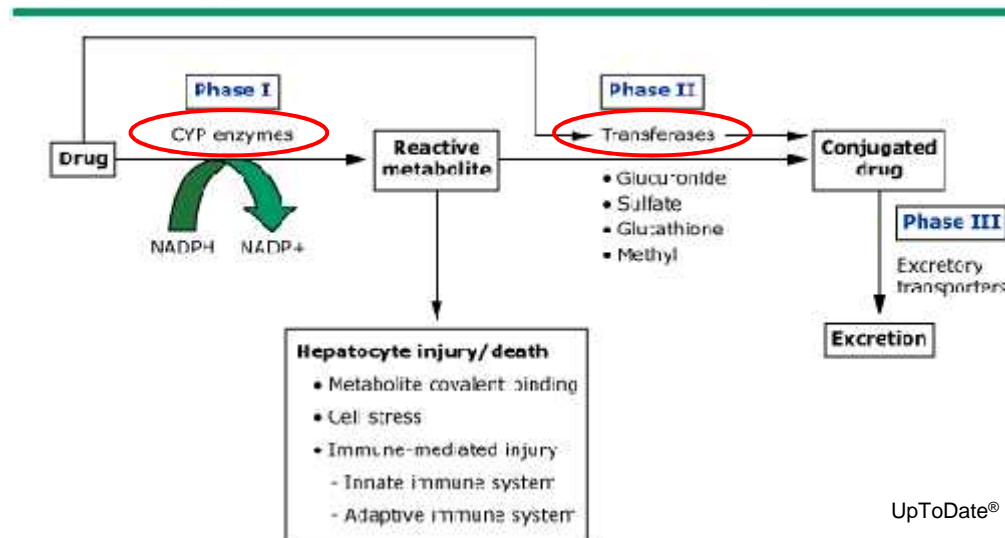
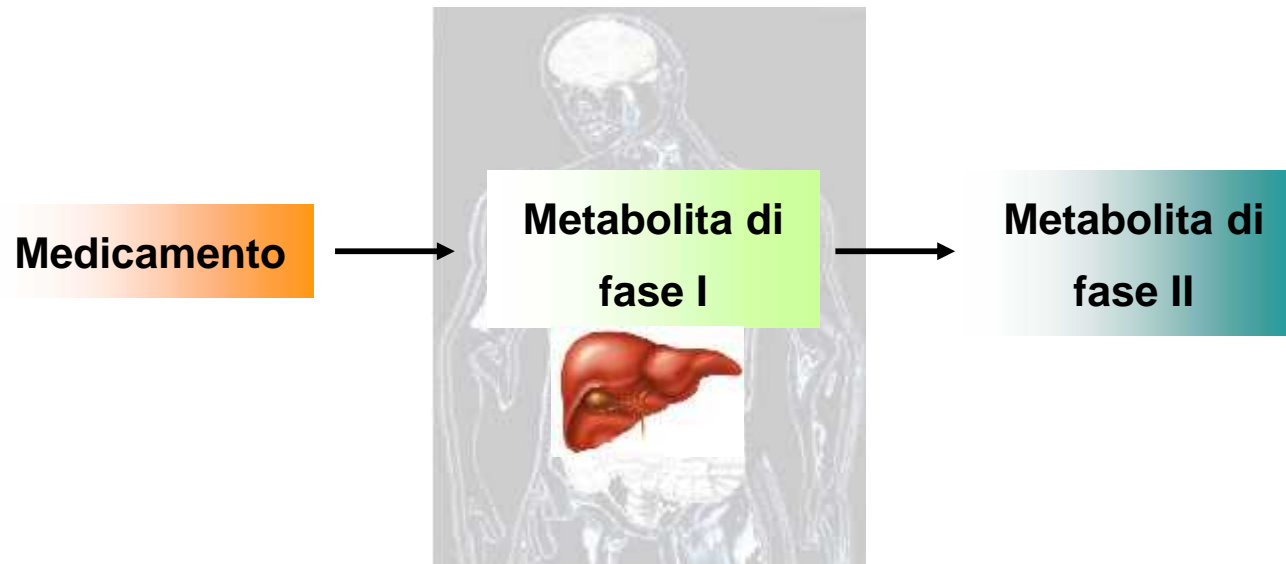
⇒ Importanza di fattori di rischio individuali



# DILI – un paio di cifre

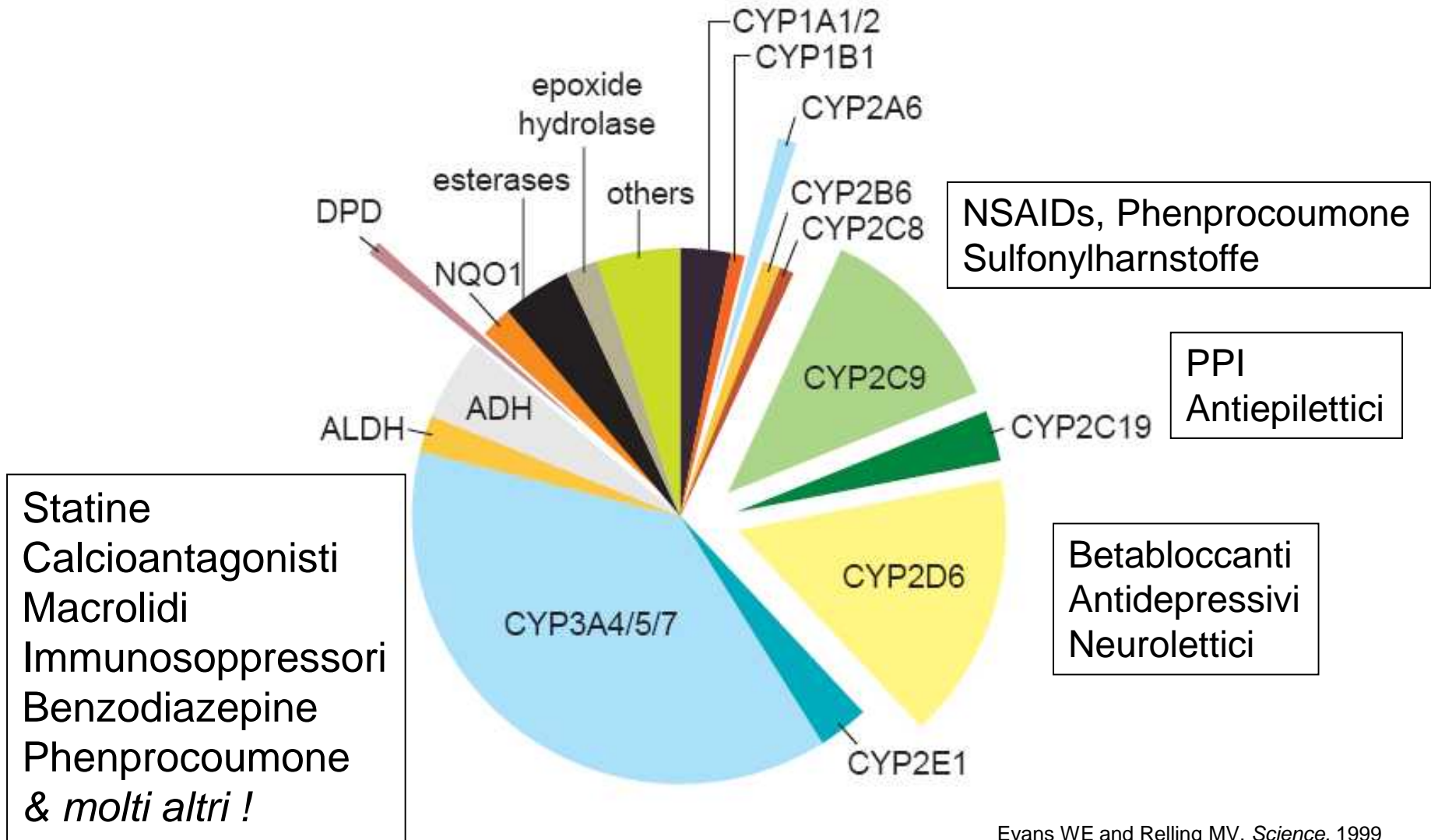
- >1000 medicinali (e piante) possono causare danni epatici
- incidenza stimata di 2.4 – 13.9 casi per 100'000 anni-persona nella popolazione generale
- 0.2 – 0.3% delle ospedalizzazioni
- 2 – 5% dei pazienti con ittero
- 30% dei pazienti con insufficienza epatica fulminante

# Metabolismo epatico dei medicinali



UpToDate® 2017

# Reazioni di fase I & specificità per substrati dei CYPs



Evans WE and Relling MV. *Science*. 1999

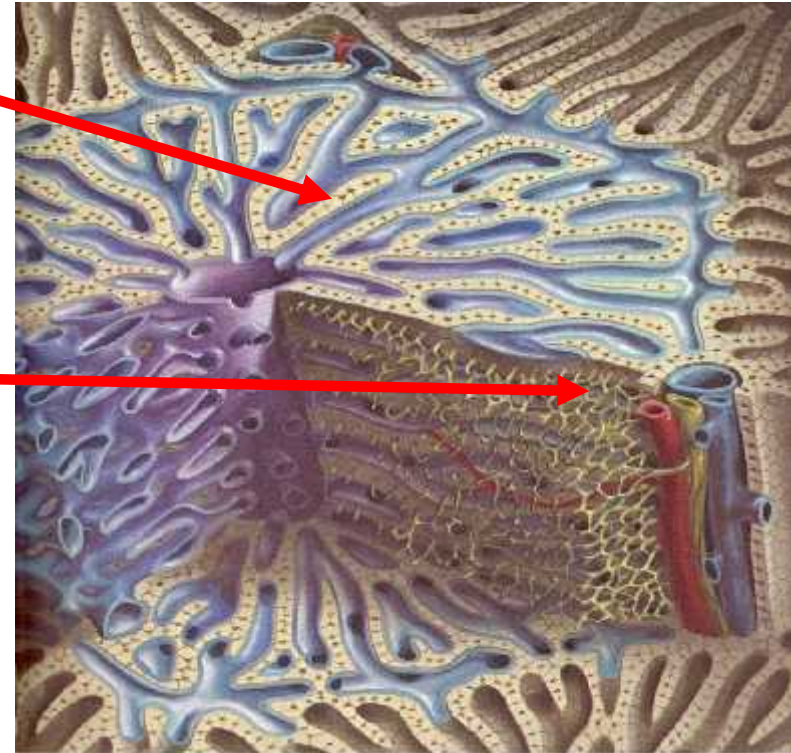
# Classificazioni DILI

Type of classification	Examples
Clinical laboratory	Hepatocellular
	Cholestatic
	Mixed hepatocellular/cholestatic
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity
	Idiosyncratic
	Immune-mediated
	Metabolic
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis
	Cholestasis
	Steatosis
	Fibrosis
	Phospholipidosis
	Granulomatous
	Sinuoidal obstruction syndrome

UpToDate® 2017

# Classificazione DILI secondo laboratorio

- **EPATOCELLULARE:**  
ALAT prevalentemente aumentata  
(ALAT  $\geq 3$ x limite superiore o  
ALAT/FA  $\geq 5$ )
- **COLESTATICO:**  
FA prevalentemente aumentata  
(FA  $\geq 2$ x limite superiore o ALAT/FA  $\geq 2$ )
- **MISTO:**  
ALAT & FA elevate  
(ALAT  $\geq 3$ x lim sup, FA  $\geq 2$ x lim sup  
o ALAT/FA  $>2$  a  $<5$ )



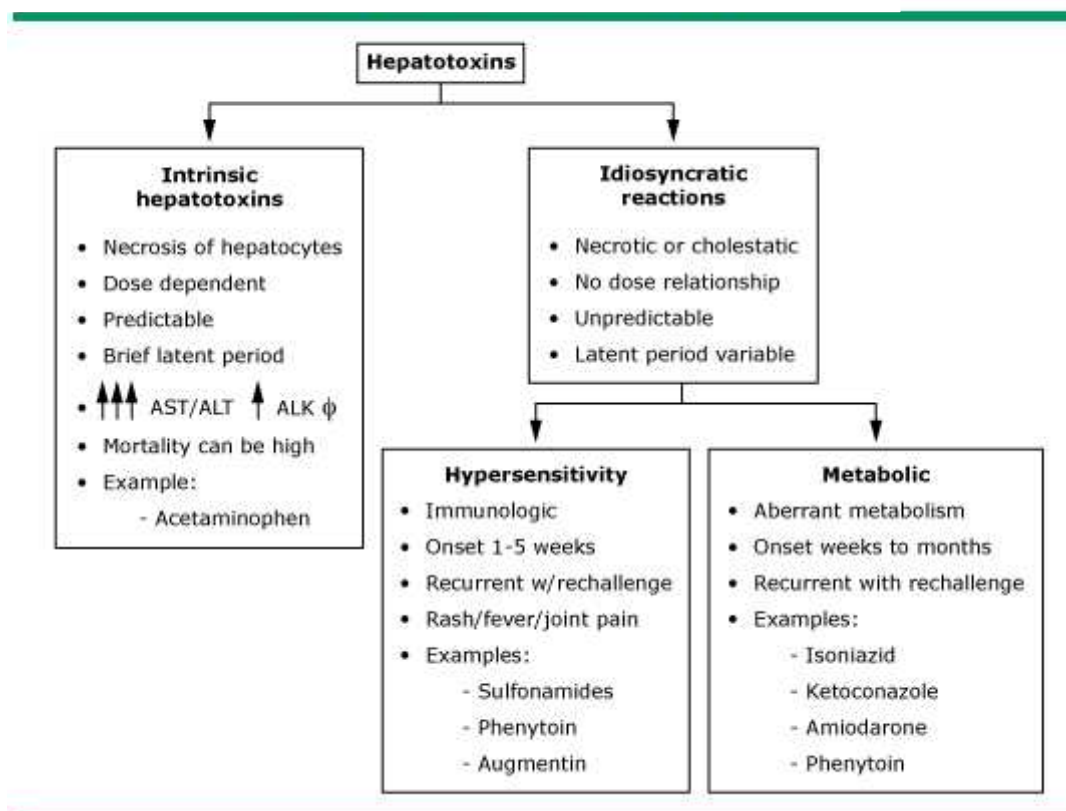
Bénichou C et al. *J Hepatol.* 1990

# Classificazioni DILI

Type of classification	Examples
Clinical laboratory	Hepatocellular
	Cholestatic
	Mixed hepatocellular/cholestatic
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity
	Idiosyncratic
	Immune-mediated
	Metabolic
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis
	Cholestasis
	Steatosis
	Fibrosis
	Phospholipidosis
	Granulomatous
	Sinuoidal obstruction syndrome

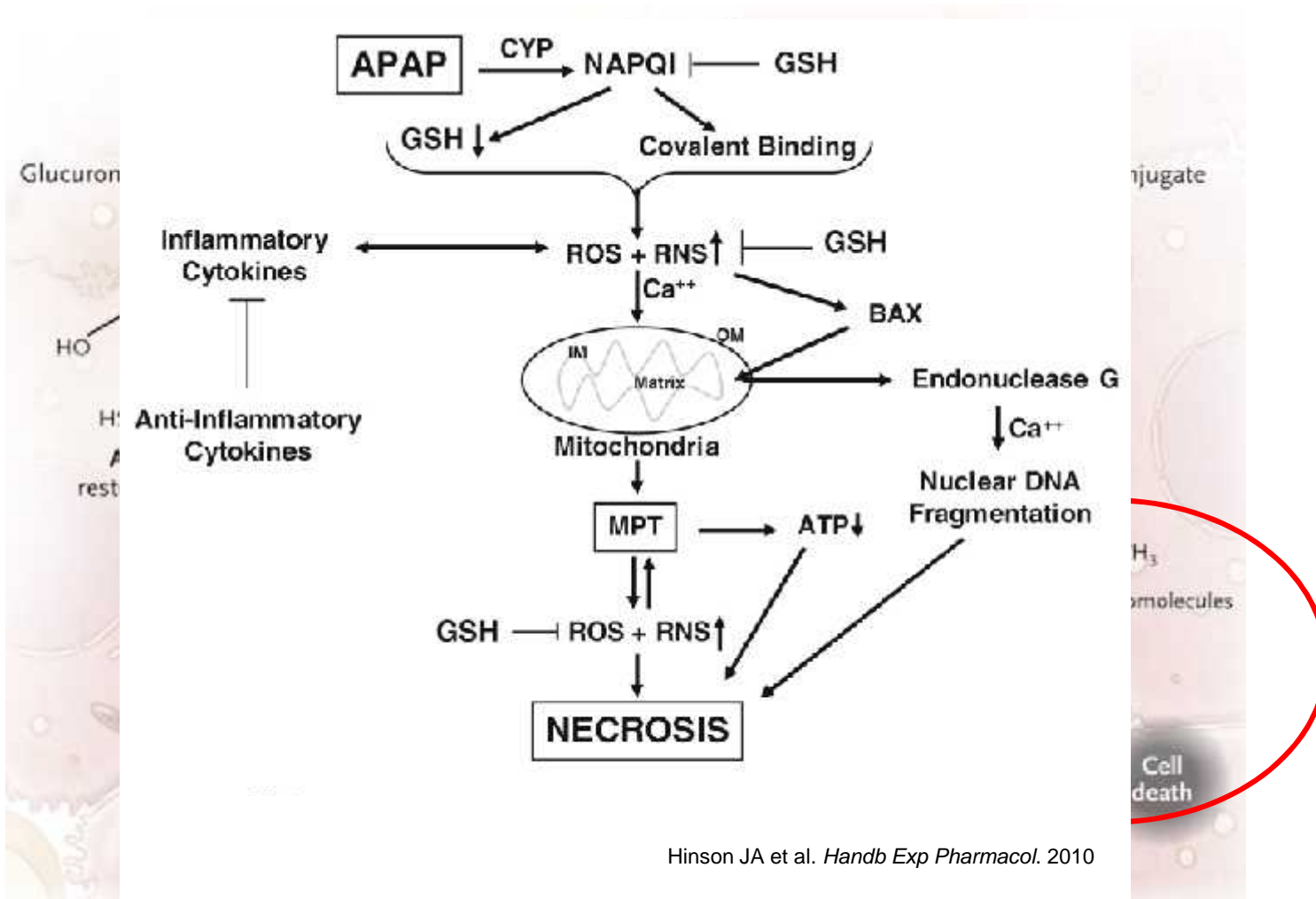
UpToDate® 2017

# Classificazione DILI secondo meccanismi



UpToDate® 2017

# Paracetamolo

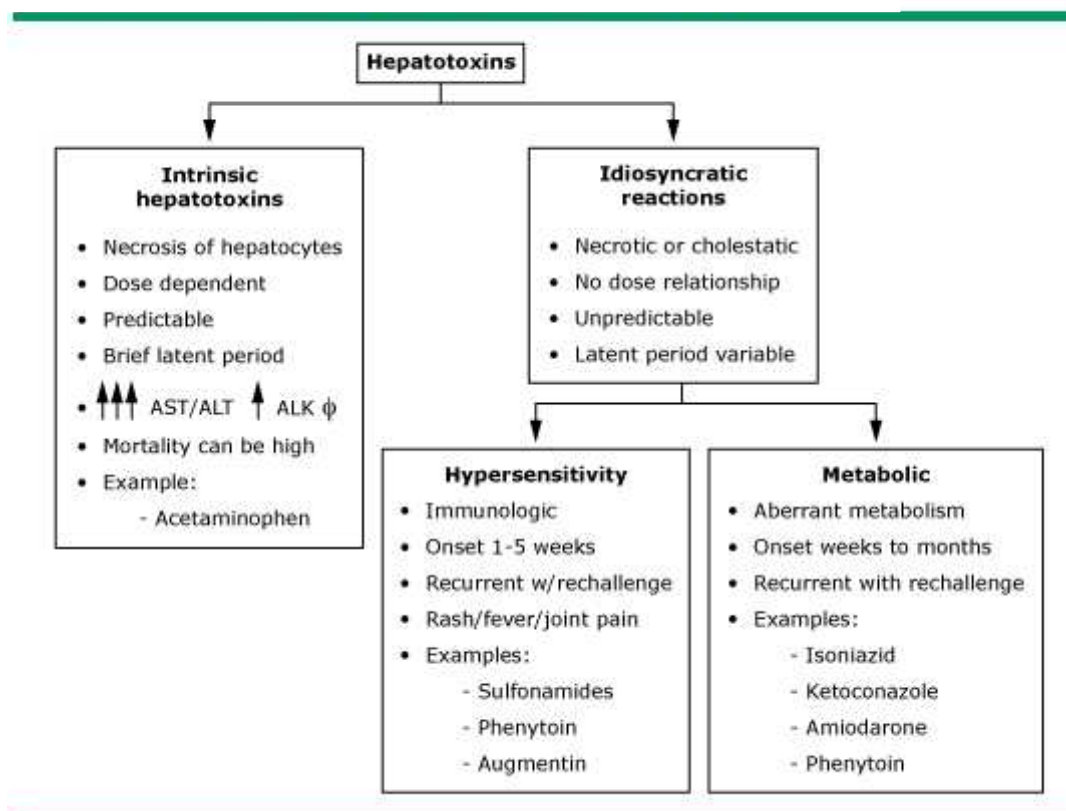


Hinson JA et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2010

Heard KJ. *NEJM*. 2008

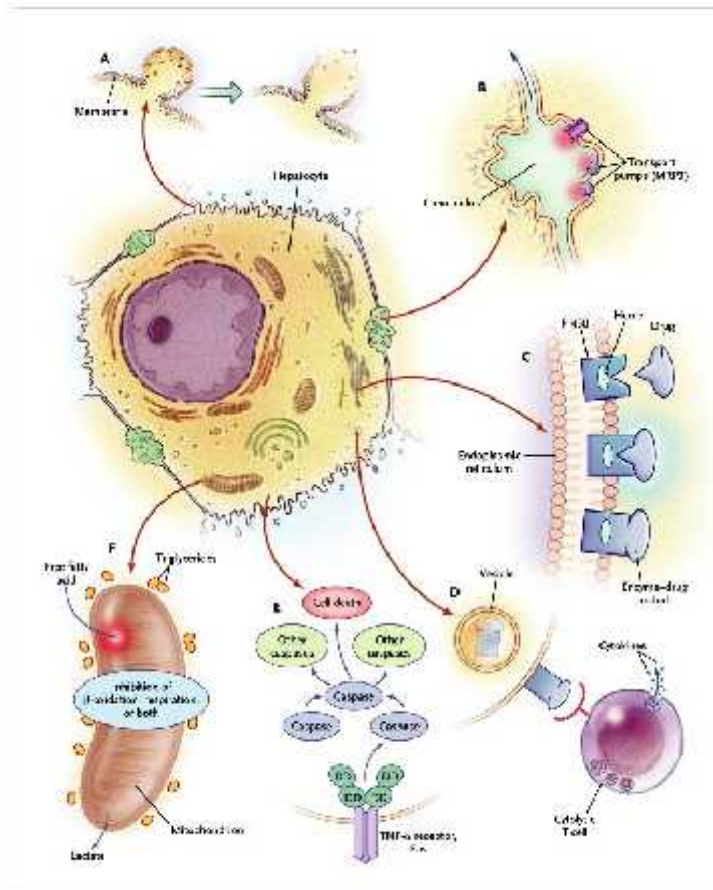


# Classificazione DILI secondo meccanismi

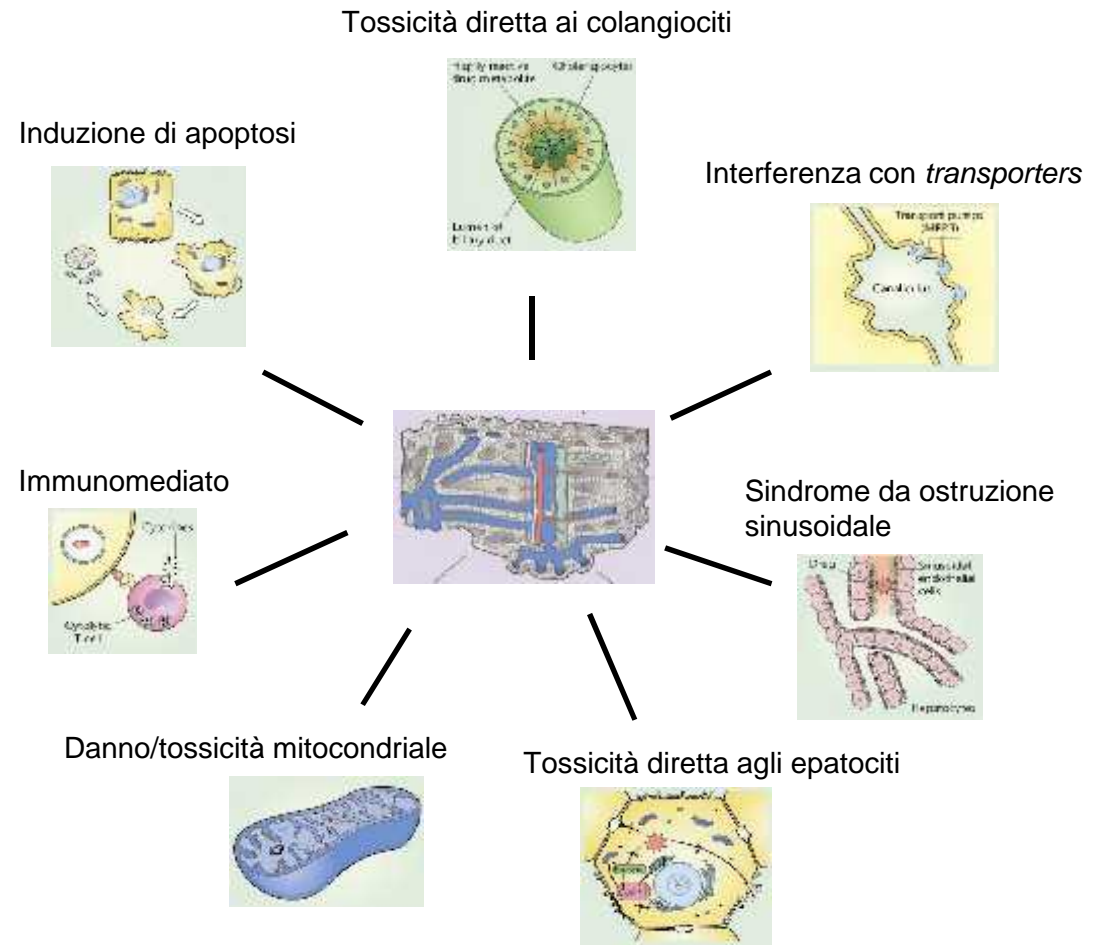


UpToDate® 2017

# Meccanismi di epatotossicità indotta da farmaci



Lee WM et al. *N Engl J Med.* 2003



Weinstein et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Elsevier. 2005

# Classificazioni DILI

Type of classification	Examples
Clinical laboratory	Hepatocellular
	Cholestatic
	Mixed hepatocellular/cholestatic
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity
	Idiosyncratic
	Immune-mediated
	Metabolic
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis
	Cholestasis
	Steatosis
	Fibrosis
	Phospholipidosis
	Granulomatous
	Sinuoidal obstruction syndrome

UpToDate® 2017

# Fenotipi clinici di DILI

**Epatite immunoallergica:** Cotrimoxazolo, Fenitoina, Halothane

**Simile epatite autoimmune:** Minociclina, Nitrofurantoina, Methyldopa

**Necrosi epatica acuta:** Diversi medicinali, es. isoniazide

**Simile epatite virale acuta:** Isoniazide, Halothane

**Insufficienza epatica acuta:** Molti medicinali, incluso isoniazide, nitrofurantoina

# Fenotipi clinici di DILI

Steatosi epatica acuta con acidosi lattica:

Acido valproico, analoghi nucleosidici (Fialuridina)

Steatosi microvescicolare:

Acido valproico, NSAIDs, tetracicline, analoghi nucleosidici/nucleotidici

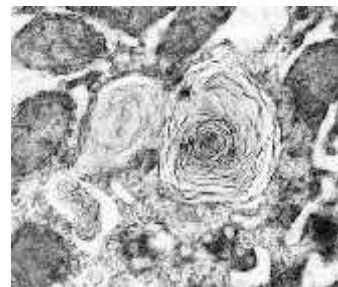
Steatosi macrovescicolare:

Corticosteroidi, metotressato, asparaginasi

Steatoepatite non alcolica:

Amiodarone, Tamoxifen

Fosfolipidosi e steatoepatite:



, Nifedipina, Diltiazem

## Fenotipi clinici di DILI

Sindrome da ostruzione  
sinusoidale:

Ciclofosfamide, busulfan, alcaloidi  
pirrolizidinici

Rigenerazione nodulare:

Azatioprina, 6-tioguanina

Vanishing bile duct  
syndrome:

Betalattamine

Epatite granulomatosa:

Allopurinolo, carbamazepina, chinidina,  
sulfonamidici, dapsona

Epatite cronica / cirrosi:

Acido valproico, amiodarone,  
metotressato, metildopa, nitrofurantoina



**Germander  
(Teucrium)**



**Black Cohosh**



**Butterbur**



**Pennyroyal  
(Mentha pulegium)**



**Kava**

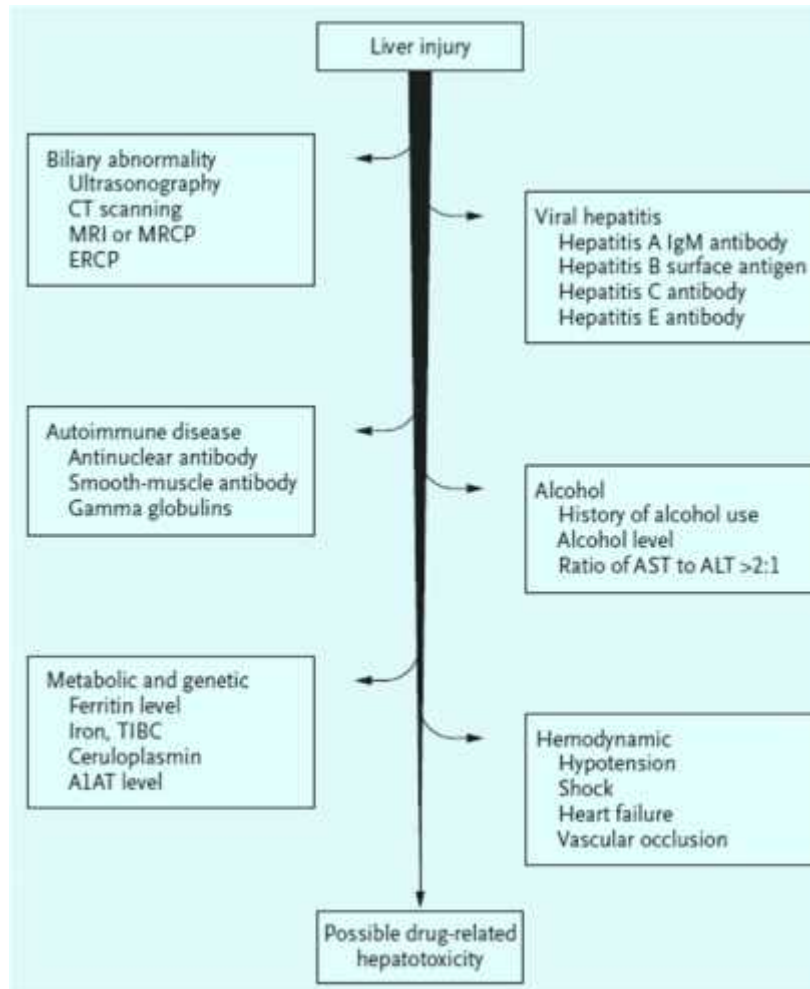


**Groundsel  
(Senecio)**



**Comfrey (Heliotropium,  
Symphytum)**

# DILI - Procedere diagnostico



Valutazione causalità  
(scala CIOMS-RUCAM):

- Relazione temporale
- Decorso clinico dopo stop medicamento
- Fattori di rischio
- Altri medicinali
- Cause non medicamentose
- Informazioni note sul potenziale epatotossico
- Risposta a rechallenge



# Sospetto di DILI – Fonte di informazioni



The screenshot shows the LiverTox website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Home, NIDDK, NLM, SIS Home, About Us, and Contact Us. Below this is a search bar and a 'Search' button. The main content area features a search prompt: 'SEARCH THE LIVER-TOX DATABASE' followed by 'Search for a specific medication, herbal or supplement:' and a search input field with a 'Search' button. Below the search field, there is a section for browsing by the first letter of medication, herbal, or supplement, with a list of letters from A to Z. The footer contains a paragraph about the website's purpose and a disclaimer.

Informazioni aggiornate e accurate su:

- diagnosi
- causa
- frequenza
- caratteristiche
- management

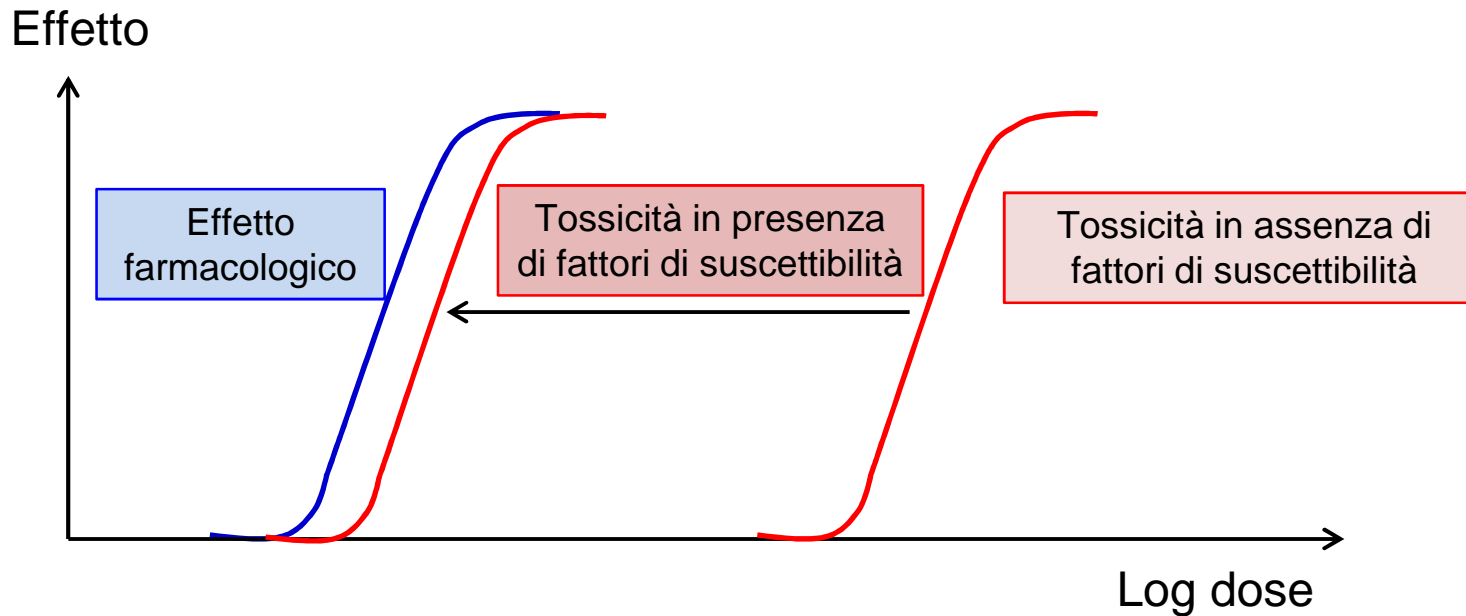
di epatopatie attribuibili a  
medicamenti, piante e PFS

<https://livertox.nlm.nih.gov/>

# Fattori di rischio per DILI

- Età: isoniazide, metotressato, paracetamolo, betalattamine
- Sesso ( > ): diclofenac, isoniazide, betalattamine
- Polimorfismi enzimatici: azatioprina, isoniazide, sulfonamidici
- Induzione CYPs: halothane, isoniazide, paracetamolo, valproato
- Alcol: halothane, isoniazide, paracetamolo, metotressato
- Epatopatie preesistenti: isoniazide
- Insufficienza renale: metotressato, allopurinolo
- Mitocondriopatie: acido valproico, acido acetilsalicilico
- HLA-B\*5701: abacavir, flucloxacillina Illing PT et al. *Nature*. 2012  
Daly AK et al. *Nat Genet*. 2009
- Uso inappropriato dei medicinali: dosaggio, controindicazioni

# Effetto dei fattori di rischio (di suscettibilità)



- Pazienti più suscettibili per epatotossicità (e/o altre tossicità associate a medicinali)
- Può essere simulato/riprodotto in modelli animali

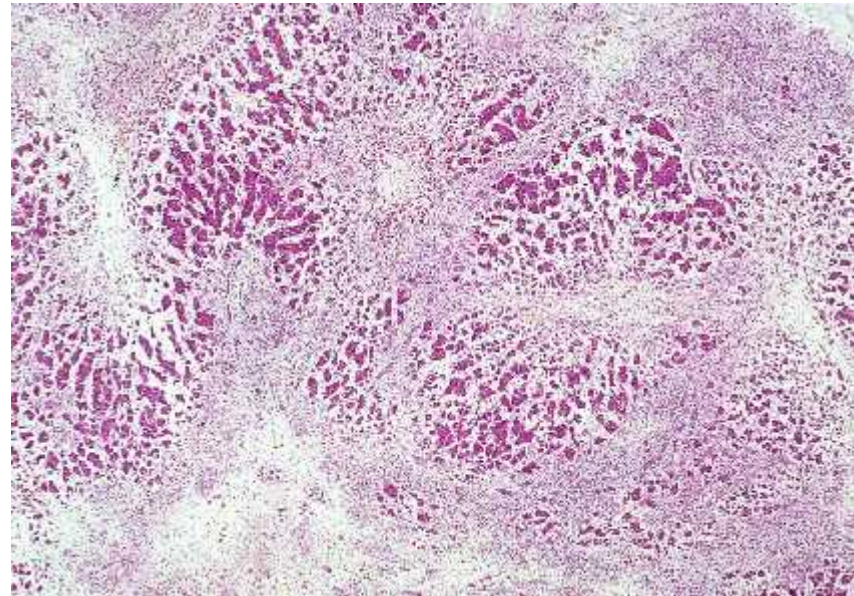
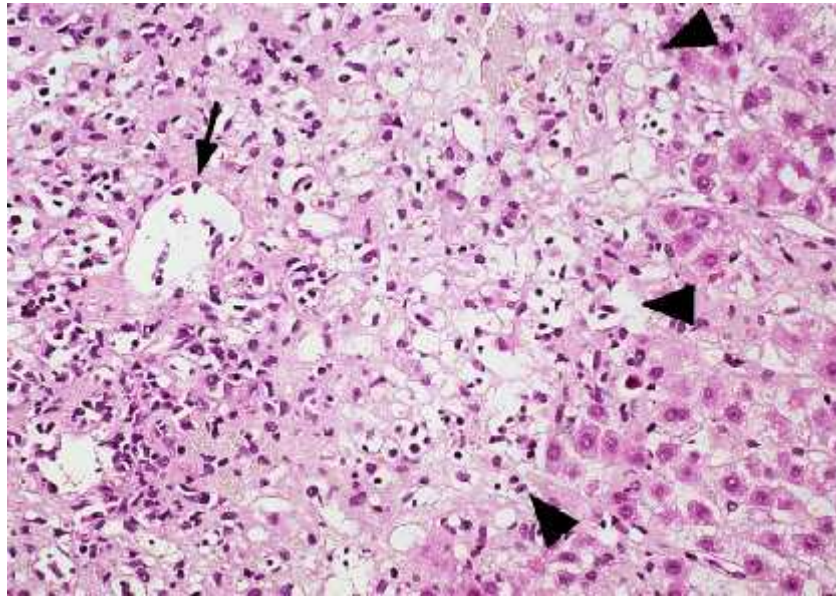
# Accertamenti di base in caso di aumento di enzimi epatici con sospetto di DILI

- Anamnesi e status
- ALAT / ASAT, FA, (GGT), bilirubina:
  - valori iniziali
  - valori seriali selezionati (valori picco e risoluzione)
- in caso di bilirubina: coniugata (diretta) / nonconiugata (indiretta)
- Quick / INR
- Eosinofili all'inizio del danno o precocemente nel decorso
- Imaging (se colestasi)
- (Biopsia epatica)

# Prevenzione e trattamento DILI

- Conoscere e se possibile evitare i fattori di rischio quando si inizia un medicamento
- Istruire i pazienti con medicinali epatotossici sul corretto uso (dose, interazioni) e su segni/sintomi di danno epatico
- Monitoraggio ALAT controverso (→ isoniazide, metotressato)
- Sempre includere l'epatotossicità indotta da farmaci nella DD di epatopatie
- Stop medicinali non vitali se DILI non può essere esclusa
- N-acetilcisteina – paracetamolo & L-carnitina – acido valproico
- Steroidi generalmente non d'aiuto (ev. ruolo in pazienti con ipersensibilità)
- Non riesporre i pazienti a medicinali sospettati

# Epatotossicità fatale indotta da nimesulide



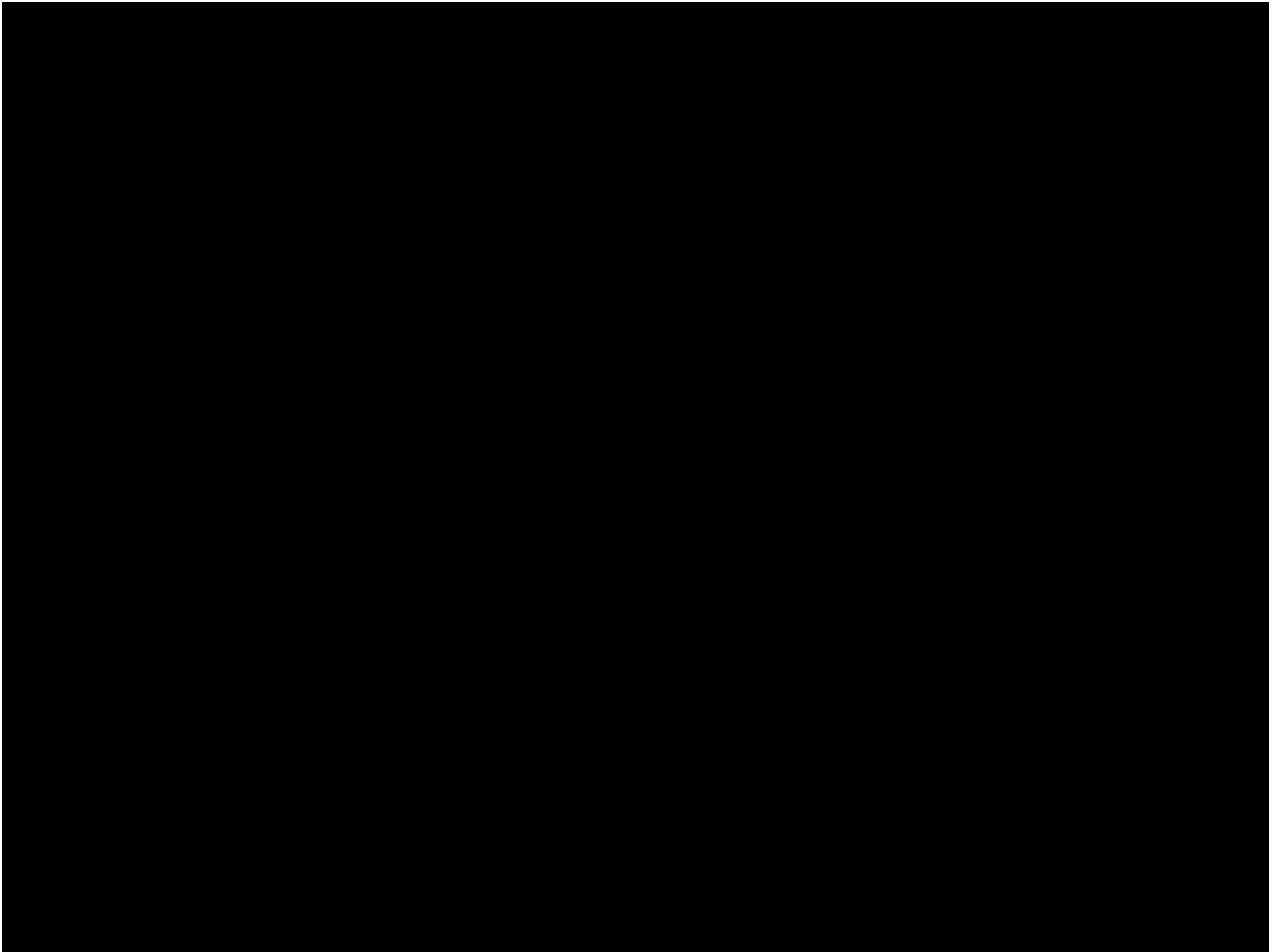
Merlani G et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001

## *Ringraziamenti*

- Prof. Dr. med. G. A. Kullak-Ublick, Zürich
- Prof. Dr. med. et pharm. S. Krähenbühl, Basel
- Ass. Prof. A. A. Monte, M.D., Denver, USA

# Grazie per l'attenzione

[Alessandro.Ceschi@eoc.ch](mailto:Alessandro.Ceschi@eoc.ch)





# DILI – progresso e futuro

## Progresso

- Esplorazione dei meccanismi di tossicità, genetica e altri fattori di rischio
- Miglior comprensione dell'idiosincrasia
- Miglior caratterizzazione dell'outcome
- Formazione di networks in Europa & USA

## Futuro

- Migliorare valutazione causalità clinica
- Migliorare predizione preclinica della tossicità
- Migliorare caratterizzazione dei meccanismi e dei fattori di suscettibilità
- Migliorare biomarkers per diagnosi e management
- Migliorare trattamento