

Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment

Gerd A Kullak-Ublick, Raul J Andrade, Michael Merz, Peter End, Andreas Benesic, Alexander L Gerbes, Guruprasad P Aithal

Gut 2017;66:1154-1164

Η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα (Drug Induced Liver Injury-DILI), αποτελεί τη συχνότερη αιτία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (Acute Liver Failure-ALF) σε ΗΠΑ και Ευρώπη, καθώς και τη συχνότερη αιτία απόσυρσης φαρμάκου από την αγορά.

Είναι γνωστό ότι η λήψη παρακεταμόλης (APAP) σε δόση >7.5 γρ. προκαλεί οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ειδικά αν τα επίπεδα της στον ορό είναι μεγαλύτερα από 200 ή 100 μg/L 4 ή 8 ώρες μετά τη λήψη της αντίστοιχα. Ακόμα και στη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση των 4γρ/ημέρα για διάστημα 2 εβδομάδων θα οδηγήσει σε άνοδο της ALT >3X του φυσιολογικού στο 1/3 των περιπτώσεων. Αυτός ο τύπος δοσοεξαρτώμενης ηπατοτοξικότητας καλείται *ενδογενής (intrinsic)*.

Αντίθετα με το ενδογενές DILI, το *ιδιοσυγκρασιακό (idiosyncratic)* DILI (IDILI) είναι μη προβλεπόμενο αλλά και πιο σπάνιο (10-15% των περιπτώσεων ALF). Χαρακτηρίζεται από ποικίλλουσα χρονική περίοδο εμφάνισης μετά την έναρξη του αιτιολογικού παράγοντα (εβδομάδες έως και μήνες) και ουσιαστικά αποτελεί ανοσολογικού τύπου αντίδραση μέσω του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC).

Ένα σημαντικό πρόβλημα περιπτώσεων DILI έχει προκύψει τα τελευταία χρόνια με τη χρήση των νεώτερων παραγόντων με μοριακή στόχευση (Molecular Targeted Agents-MTA) που χρησιμοποιούνται κυρίως στην ογκολογία: Ενδεικτικά ηπατοτοξικότητα θα εμφανίσει το 1/3 των ασθενών με αναστολείς τυροσίνης-κινάσης.

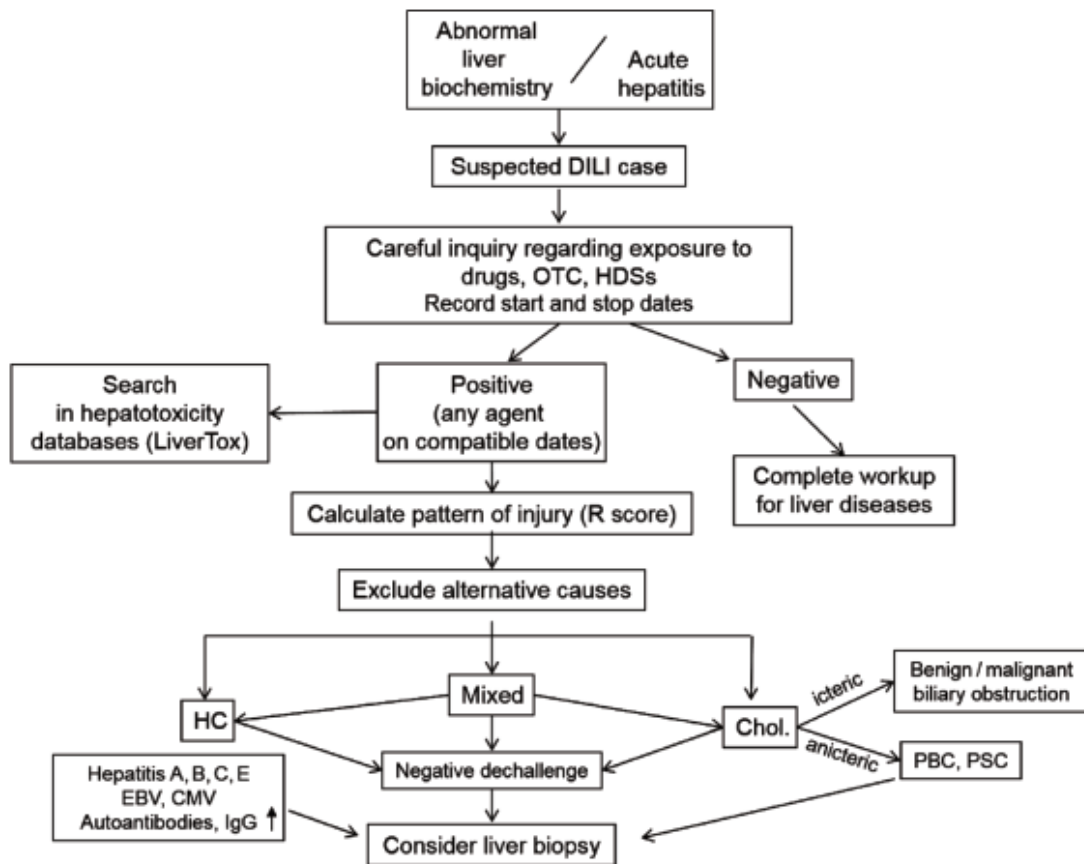
Το πρόβλημα του IDILI είναι ότι: **A)** δεν υπάρχει προληπτικό εργαστηριακό test προ χορήγησης και **B)** είναι άγνωστη η κλινική κατάληξη των ασθενών (ίαση ή ALF).

Η διάγνωση του IDILI είναι κατά κύριο λόγο κλινική και βασίζεται στο ιστορικό και τη χρήση κάποιων scores όπως το Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM):



Κάποια εργαστηριακά ευρήματα όπως η συνοδός ηωσινοφιλία συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης DILI, ενώ τα ιστολογικά ευρήματα δεν είναι ειδικά αλλά βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων (π.χ αλκοόλ). Μία διεθνής ομάδα ειδικών (experts) έχει προτείνει τα ακόλουθα όρια εργαστηριακών τιμών για τη διάγνωση DILI: **A)** ALT $\geq 5\times$, **B)** ALP $\geq 2\times$ ή **C)** ALT $\geq 3\times$ και Ολική χολερυθρίνη $\geq 2\times$. Γενικά η αύξηση της χολερυθρίνης σε απουσία χολοστατικού συνδρόμου είναι κακό προγνωστικό (Hy's Law: 10% θνητότητα/ανάγκη μεταμόσχευσης) όπως και ο λόγος AST/ALT >1.5 .

Η παρουσία θετικών δεικτών αυτοάνοσης ηπατίτιδας (AIH) όπως ANA, SMA και αύξηση IgG που μπορεί μάλιστα να συνοδεύονται και από συμβατά ιστολογικά ευρήματα AIH μπορεί να συνυπάρχουν και αυτή η μορφή DILI πρέπει να διαχωρίζεται από την ιδιοπαθή AIH. Αν θεραπευτικά έχουν χορηγηθεί κορτικοειδή (όπως συμβαίνει πολλές φορές στην κλινική πράξη) η επανεμφάνιση τρανσαμινασαιμίας μετά τη διακοπή τους ενισχύει τη διάγνωση του DILI. Η επαναχορήγηση του ύποπτου παράγοντα (rechallenge) για διαγνωστικούς σκοπούς δεν συνιστάται. Στο ακόλουθο σχήμα δίδεται ένα διαγνωστικός αλγόριθμος:



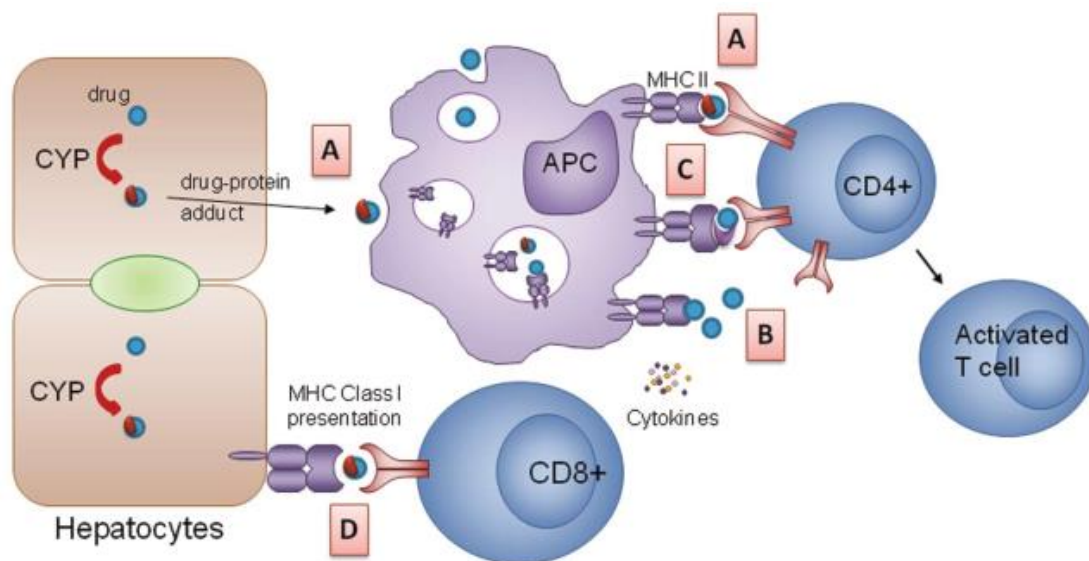
Σημαντικό πρόβλημα είναι η εμφάνιση DILI σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλά εν δυνάμει ηπατοτοξικά φάρμακα. Υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης κυττάρων του ασθενή από μονοκύτταρα ομοιάζοντα με τα ηπατοκύτταρα (monocyte-derived hepatocyte-like, MH) με MH κύτταρα υγιούς δότη: τα MH κύτταρα του ασθενή είναι πιο ευαίσθητα στον υπεύθυνο ηπατοτοξικό παράγοντα σε σχέση με αυτά του μάρτυρα (MetaHeps test system).

Σημαντική βοήθεια στη διάγνωση περιπτώσεων DILI δίνει η βάση δεδομένων του FDA (Liver Toxicity Knowledge Database –LTKB) όπου τα φάρμακα έχουν κατηγοριοποιηθεί ως most-DILI-concern (box warning ή απόσυρση), less-DILI-concern (αναφερόμενος κίνδυνος DILI στη συσκευασία και non-DILI-concern (δεν αναφέρεται κίνδυνος).

Γενικά, τα φάρμακα που δρουν ως υπο-τμήματα του κυτοχρώματος P450 (CYP) είναι πιθανότερο να είναι ηπατοτοξικά σε σχέση με φάρμακα που δρουν ως αναστολείς του CYP στα οποία η ηπατοτοξικότητα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη.

Επίσης, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας είναι μεγαλύτερος για τα φάρμακα που είναι αναστολείς τόσο των μιτοχονδρίων όσο και της αντλίας χολικών αλάτων (Bile Salt Export Pump-BSEP). Ειδικά ο ρόλος των BSEP θεωρείται πλέον από τους σημαντικότερους στην εμφάνιση DILI.

Σημαντικός είναι και ο ρόλος του HLA του ανοσιακού συστήματος στην εμφάνιση DILI: **A)** σύνδεση φαρμάκου με πρωτεΐνη μετά το μεταβολισμό του CYP ενεργοποιούν το MHC II μέσω αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων (APC) και διεγείρουν την παραγωγή CD4 και αυτά των κυττάρων T **B)** απευθείας διεγερση του MHC II από τα φάρμακα και διεγερση των T κυττάρων χωρίς τη μεσολάβηση CD4 **C)** απευθείας ενεργοποίηση του MCH II και διεγερση των T κυττάρων με τη μεσολάβηση CD4 και **D)** σύνδεση φαρμάκου με πρωτεΐνη μετά το μεταβολισμό του CYP ενεργοποιούν το MHC I και ενεργοποιούν τα CD8.



Αν και η συσχέτιση μεταξύ γονοτύπων HLA και DILI παραμένει διφορούμενη, υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί να βοηθήσει διαγνωστικά (π.χ η ύπαρξη HLA-B*35:02 σε υποψία DILI από μινοκυκλίνη).

Με βάση τις γνώσεις μας στα DILI έχουν δημιουργηθεί υπολογιστικοί (in silico) αλγόριθμοι προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος για DILI in vivo. Επίσης, σημαντική είναι και η προσπάθεια ανεύρεσης νέων βιο-δεικτών για πρώιμη διάγνωση περιπτώσεων DILI. Ενδεικτικά: MicroRNA-122 ως πρώιμος δείκτης υπερδοσολογίας παρακεταμόλης και MCSFR1 ως ειδικός δείκτης παρουσίας IDILI. Γενετικοί παράγοντες, επίσης, είναι σημαντικοί στην εμφάνιση DILI. Έτσι, γνωρίζουμε παραδείγματα ύπαρξης αλληλίων που προσδίδουν αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο για DILI σε συγκεκριμένα φάρμακα (π.χ DRB1*1501 για αυξημένο κίνδυνο DILI και DRB1*0701 για μειωμένο κίνδυνο DILI σε αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό αντίστοιχα).

<http://gut.bmj.com/content/66/6/1154>

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος