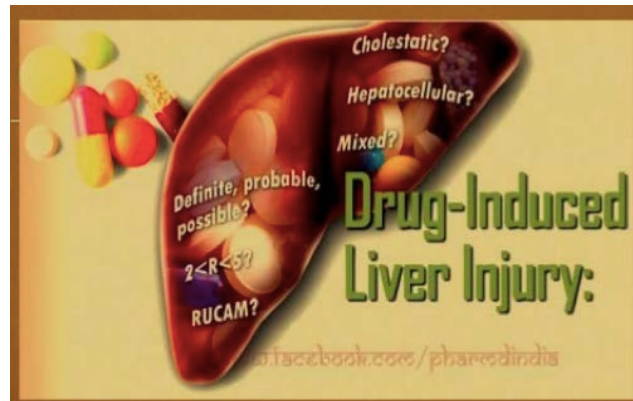


DILI en HILI



Caroline den Hoed

Disclosure

- Geen conflicts of interest

- <https://create.kahoot.it/share/dili-en-hili/70a6a3f4-31e4-4bd7-8f2b-83e2013f5089>

Leerdoelen

- Geneesmiddel- en kruiden-geïnduceerd leverfalen zijn zeldzaam
- Twee typen: intrinsiek en idiosyncratisch
- Vooral antibiotica, NSAID en cholesterol verlagers
- Monitoring, herkenning en stoppen
- Onderscheiden van andere leverziekten



Lever en ulipristal acetaat (Esmya®)

- Tussen februari 2012 en november 2017 hebben 765.000 patiënten Esmya® gebruikt (200.000 - 275.000 patiënten jaren)
- Leverproblemen bij 51 patiënten, waarvan 17 ernstig en 34 niet ernstig
- 4 patiënten met acuut leverfalen, waarvoor een levertransplantatie
- Aanpassing beleid:
 - Aanpassing van de product informatie
 - Adviezen over monitoring



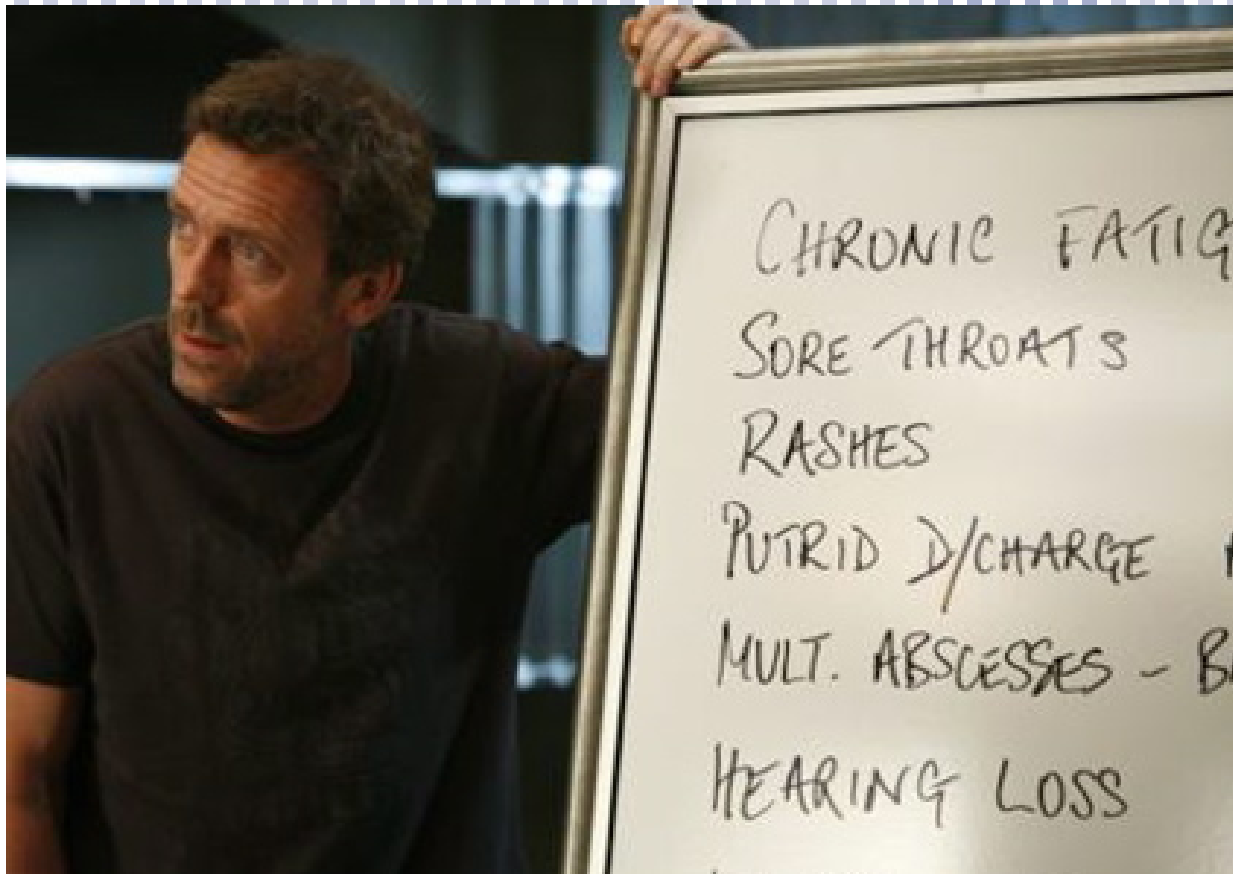
Casus 1

- Vrouw 62 jaar
- Op vakantie in Portugal: donkere urine, jeuk en gele verkleuring van conjunctiva
- VG:
 - hypothyreoïdie wv Euthyrox
 - Recent (1 week voor vakantie) ontsteking van speekselklier, waarvoor Augmentin®
- Niemand in omgeving icterisch of ziek
- Getrouwd, 3 kinderen
- Intox: Rookt niet, Alcohol: 0-1 per dag

Lichamelijk onderzoek

- Icterisch en helder
- 60 kg /156 cm
- Hoofd en hals g.b.
- Hart en longen g.b.
- Buik: soepel, lever en milt niet palpabel
- Krabeffecten huid





Aanvullend onderzoek

■ Laboratorium

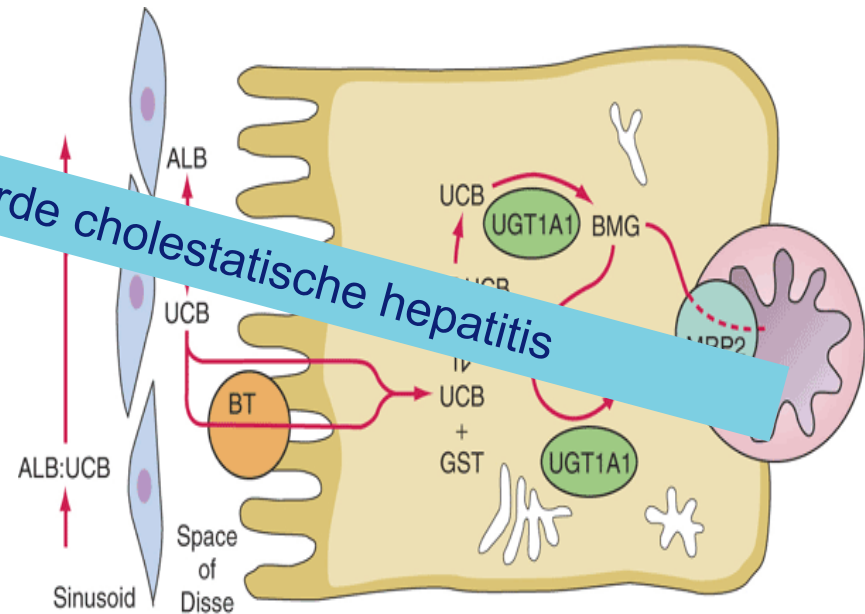
- Kreat 52 $\mu\text{mol/L}$
- Bilirubine 40 g/L
- Bilirubine 40 g/L
- Bili geconjugeerd 10 g/L
- Alk fosf 199 U/l
- gGT 38 U/l
- ALAT 108 U/L
- INR 1.1

■ Serologie:

- ANA 1:80
- IgG 9.7 g/L

■ Virologie:

- IgG HAV positief
- IgM HAV negatief
- HBsAg negatief

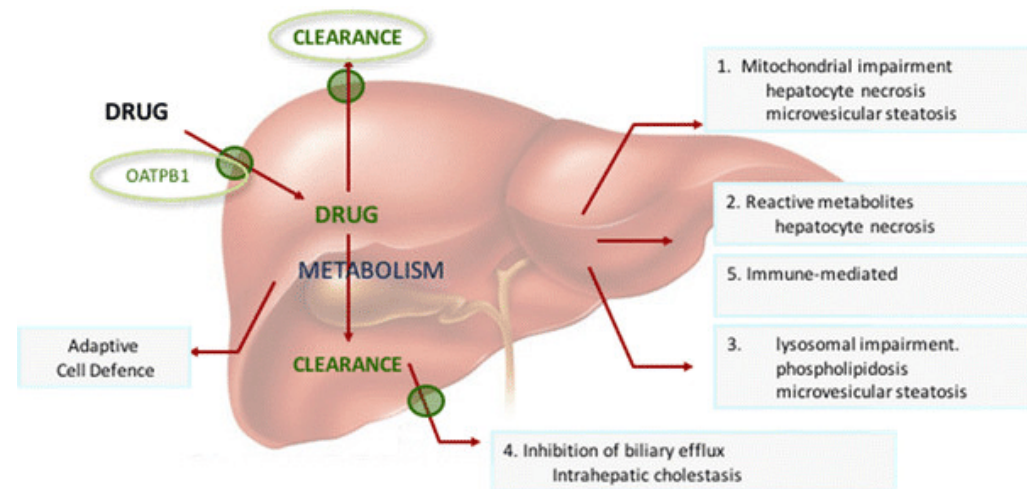


Augmentin geïnduceerde cholestatische hepatitis



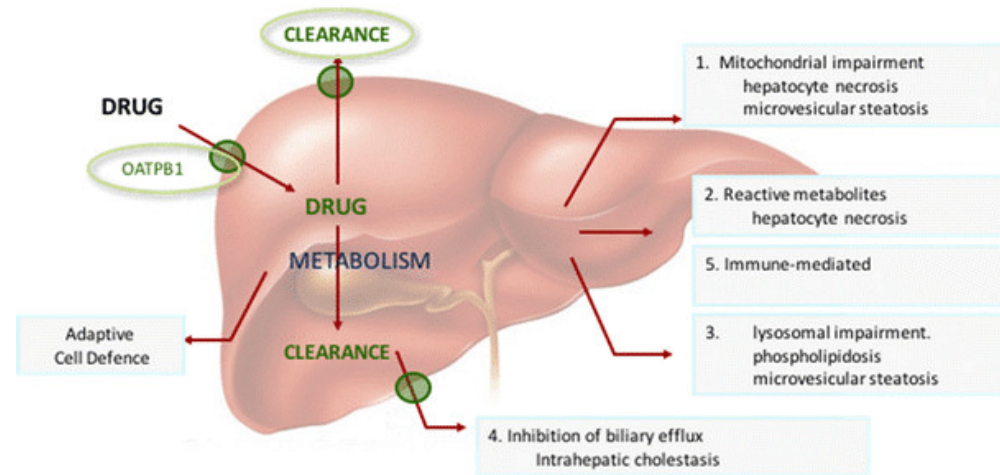
DILI en HILI

- Belangrijke oorzaak van leverfunctiestoornissen
- 1 week tot 3 maanden na start (vaak is het al gestopt !!!!)
- 12- 16 % blijft afwijkend na staken van medicatie
- Belangrijkste oorzaak van acuut leverfalen



DILI en HILI

- > 1300 medicijnen beschreven
- Stoppen van verdere ontwikkeling van geneesmiddelen: 20-30 %
- Belangrijkste oorzaak van stoppen van medicatie: > 40 %





Incidentie

- Populatie-gebaseerde cohort studie uit in IJsland
- DILI beschreven als:
 - ALAT > 3x en/of ALK > 2x boven normaal

Table 1. The Crude Annual Incidence During the Study Period and the Age-Standardized Incidence During the 2-Year Study Period

N = 96	Per 100,000	Number of individuals in each age group	95% CI	95% CI	Mean prescription rate
Incidence of DILI	19.1	251,860	15.4	23.3	
Age-standardized incidence by age groups					
15–24 (n = 8)	8.5	46,831	3.7	16.8	0.9
25–39 (n = 17)	12.6	67,600	7.3	20.1	1.2
40–59 (n = 31)	18.8	82,546	12.8	26.7	2.4
60–69 (n = 18)	32.6	27,622	18.7	51.5	4.8
70–79 (n = 13)	39.9	16,282	21.3	68.3	7.3
80–106 (n = 9)	41.0	10,979	18.7	77.8	9.3

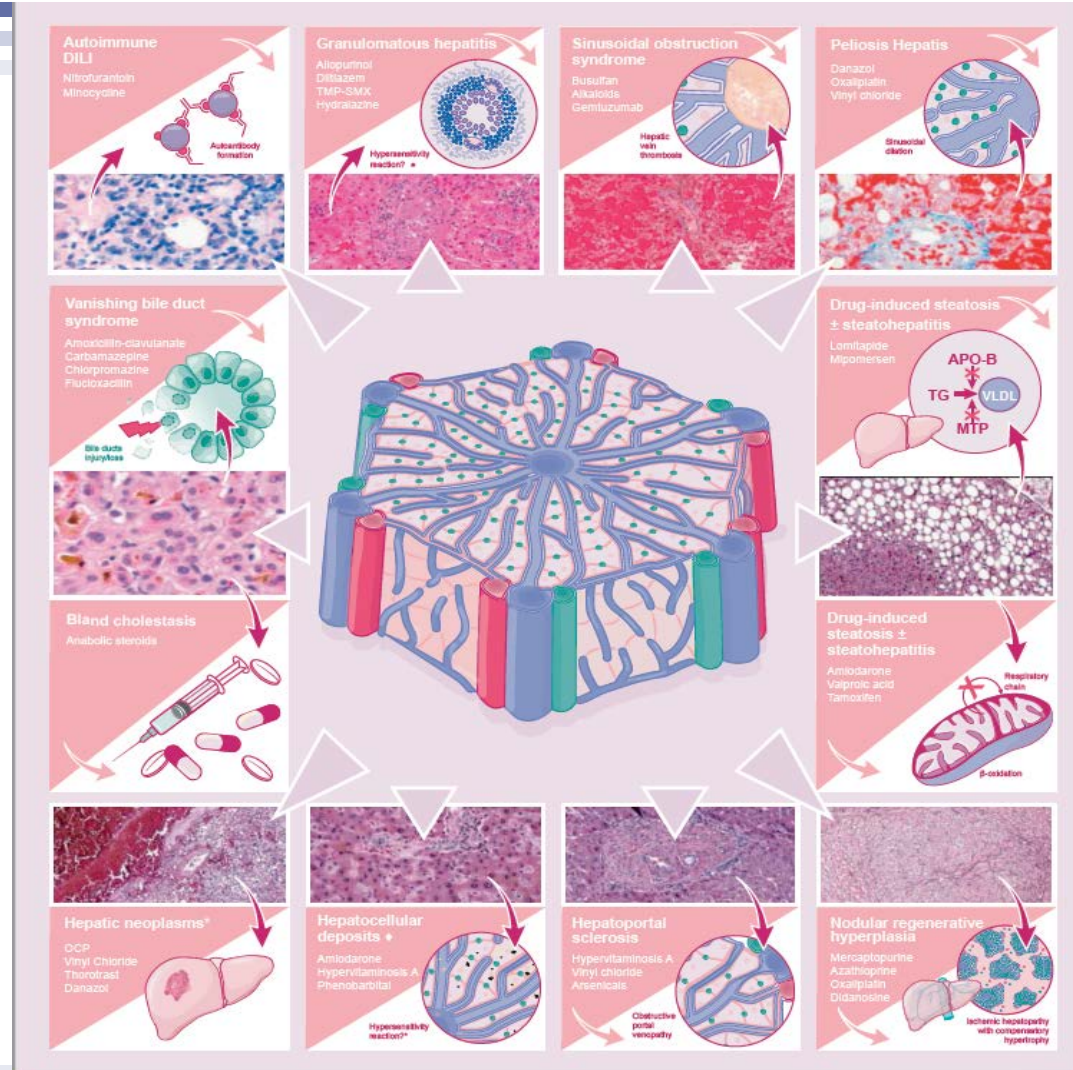
NOTE. The oldest person in Iceland at the time was 106 years old.
CI, confidence interval.

DILI: idiosyncratisch vs directe hepatotoxiciteit

- Idiosyncratisch
 - Meeste gevallen van DILI
 - Onvoorspelbaar
 - Variabele tijd tussen exposure en optreden
- Intrinsiek (directe) hepatotoxiciteit
 - Beperkt aantal geneesmiddelen
 - Min of meer voorspelbaar
 - Dosis gerelateerd
 - Vaak kort na start
 - Voorbeelden:
 - Paracetamol, Alcohol, Tuberculostatica, MTX, HAART therapie (o.a. nevirapine)

Medicamenteus geïnduceerde chronisch leverschade

- DILI
- Granulomateuze hepatitis
- SOS/ VOD
- Peliosis hepatitis
- Vanishing bile duct syndroom
- Cholestase
- Steato-hepatitis
- Levertumoren
- Hepatocellulaire neerslagen
- Hepatoportale sclerose
- NRH



CASE REPORTS

Nitrofurantoin-Associated Lung and Liver Toxicity Leading to Liver Transplantation in a Middle-Aged Patient

Nitrofurantoin Toxicity: A Near Case of Mistaken Identity

Jeffrey A. Miskoff ¹, Moiuz Chaudhri ²

DILI en HILI

- Gevarieerd klinisch beeld
- Milde verhoging van leverenzymen tot acuut leverfalen
- 3 typen leverschade
- R-waarde: $\text{ALT/ULN} \div \text{AP/ULN}$

- $R > 5$ = hepatocellulair
- $R 2-5$ = gemengd
- $R < 2$ = cholestatisch

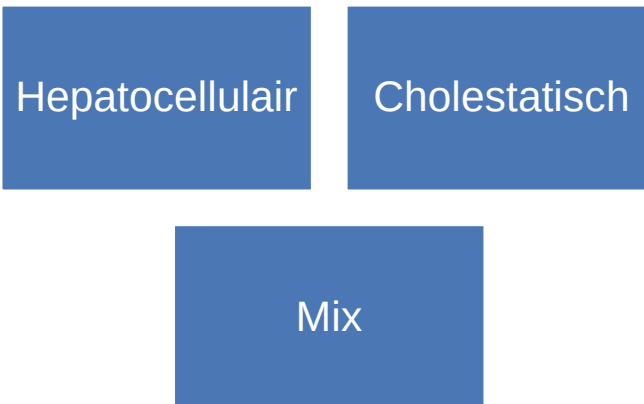


Table 3 *R* values^[105]

Calculation of *R* value

$\text{ALT/AST value divided by its ULN} = \text{fold elevation/fold elevation above ULN for alkaline phosphatase}$

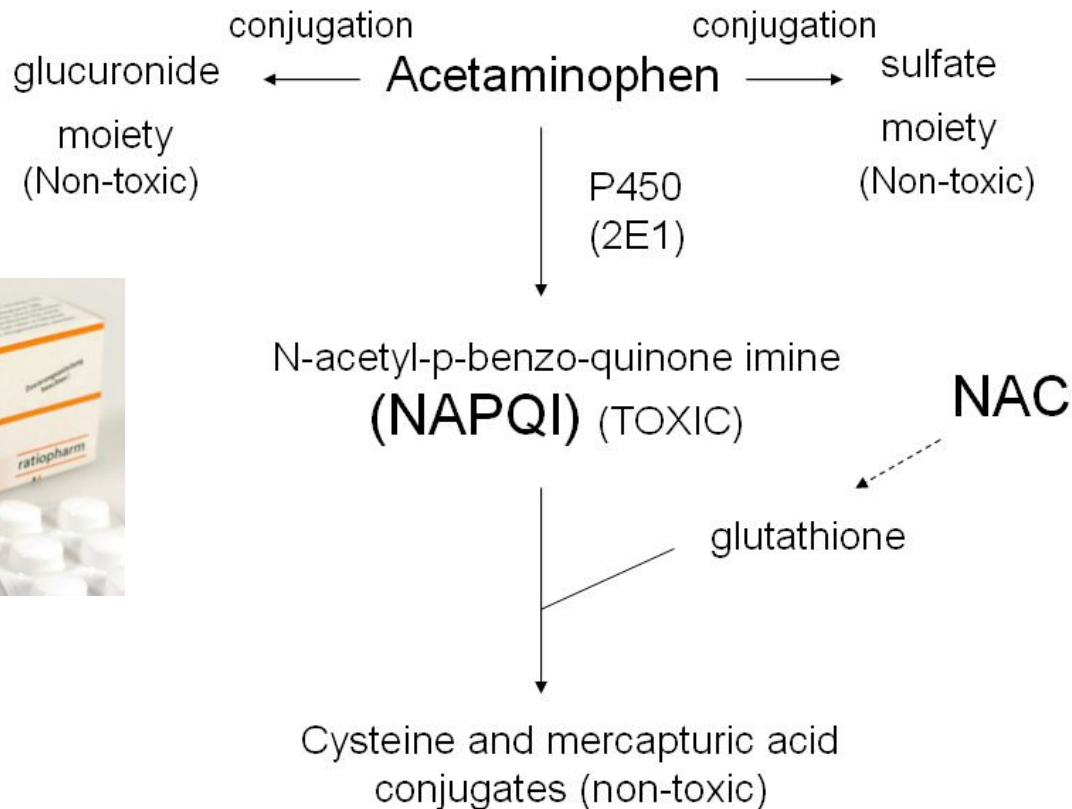
Definitions

Hepatocellular injury = $R > 5$

Cholestatic injury = $R < 2$

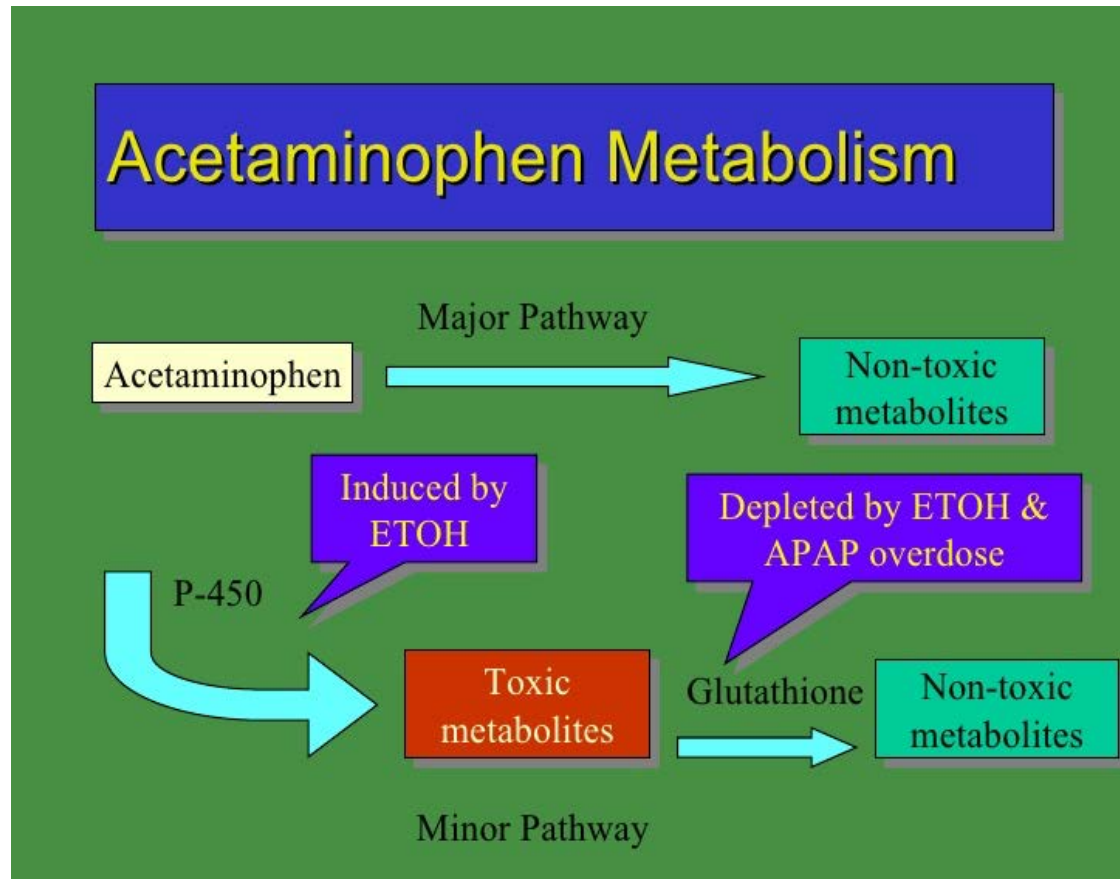
Mixed injury = $R > 2 < 5$

Intrinsieke levertoxiciteit



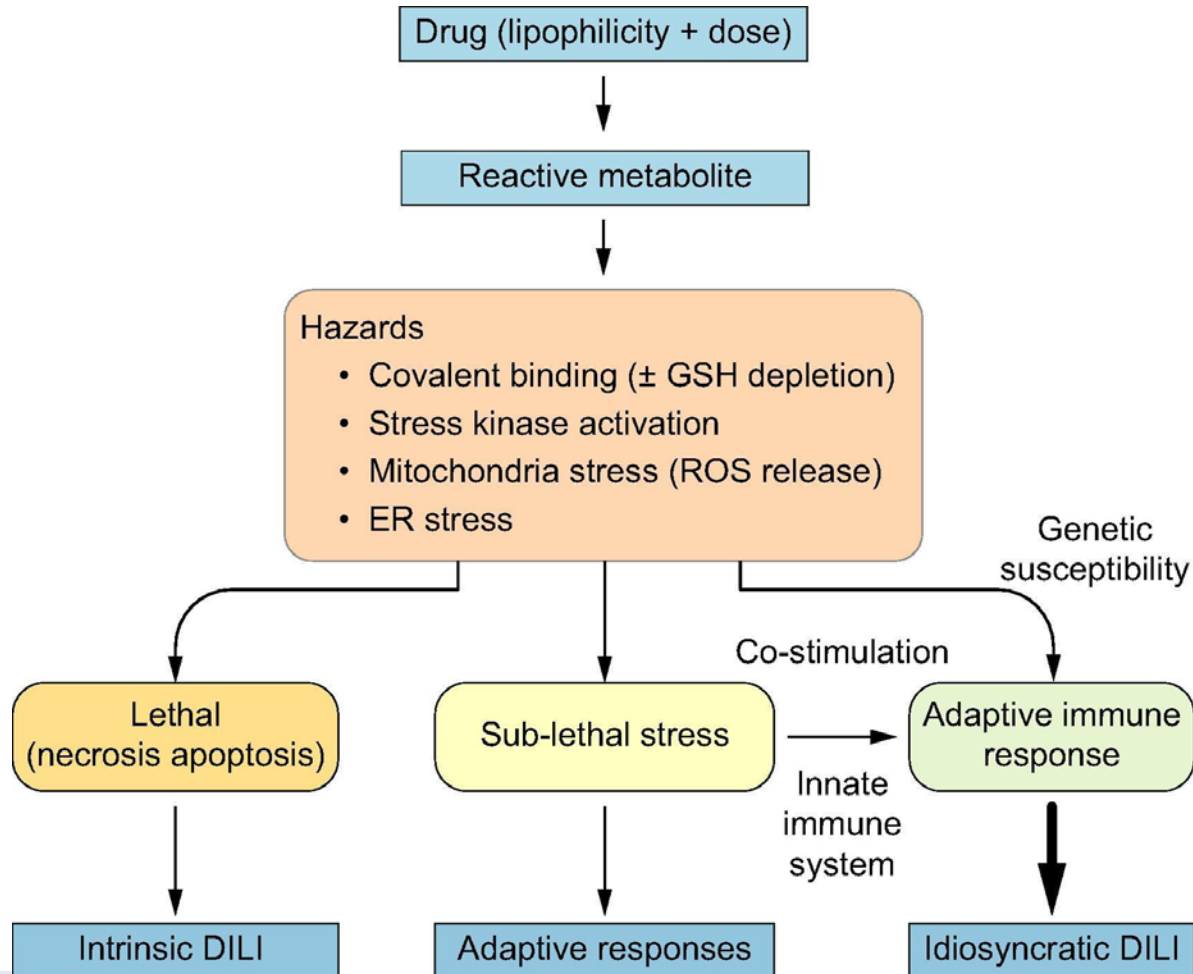


Co-factoren bij paracetamol toxiciteit





Pathogenese van DILI



Kans op DILI

DILI in LiverTox

Risk from individual compounds

Drug	Patients treated	Prescriptions (n)	Cases (n)	Risk of DILI among exposed	Per 100,000 (95% CI)
Amox-Clavu	35,252	83,379	15	1 in 2350	43 (24-70)
Diclofenac	54,889	112,801	6	1 in 9148	11 (4-24)
Azathioprine	532	3054	4	1 in 133	752 (205-1914)
Infliximab	593	n/a	4	1 in 148	675 (184-1718)
Nitrofurantoin	5476	12,034	4	1 in 1369	73 (20-187)
Isotretinoin	2169	7978	3	1 in 732	138 (29-404)
Atorvastatin	7385	34,171	2	1 in 3693	27 (4-98)
Doxycycline	32,677	54,232	2	1 in 16,339	6 (1-22)

Bjornsson E, et al. *Gastroenterology* 2013

- 20. Gold salt
- 21. Halothane
- 22. Hydralazine

- 46. Thioguanine
- 47. Ticlopidine
- 48. Valproate



Risico verhogende factoren voor DILI

- Dosis > 50 mg/dag (x 5 risico op DILI)
- Geneesmiddelen die > 50% hepatisch gekla
- Leeftijd
- Chronische hepatitis B en C
- Ethniciteit
- Alcohol
- Diabetes mellitus
- Obesitas en Ondervoeding
- Zwangerschap
- Enkele genetische factoren (HLA allelen en combinaties)



Casus 2

- 46-jarige vrouw
- Stadium IV, cT4N3M1c NSCLC obv hepatogene, ossale en (niet symptomatiche) leptomeningeale metastasen met PDL-1 expressie>50% waarvoor start pembrolizumab 1e lijn
- Nu 2 kuren gehad (laatste 24-7)

Leverlab :

Sjabloon:		Onderzoeken: Alle (23) vanaf 20-07-2017 t/m 01-09-2017				
		24-07-2017 09:05 Cornel...	05-08-2017 11:09 Paats	06-08-2017 08:30 Chando...	07-08-2017 09:14 Chando...	09-08-2017 09:38 Chando...
Test	Materiaal					
▲ Bloed						
☒ ASAT (GOT)	Bloed	28	55	64	141	72
☒ ALAT (GPT)	Bloed	32	88	103	204	146
☒ Gamma-GT	Bloed	67	427	442	564	700
☒ Alk.fosf.	Bloed	94	309	330	395	486
☒ Tot. bilirub	Bloed	10	7	6	7	6

- PA: Microscopie:

- goed beoordeelbaar leverbiopt met 15 portale velden. De meeste portale velden zijn slank, enkele portale velden tonen gemengd ontstekingsinfiltraat. Er is geen chronische cholangitis, de meeste galgangen zijn aanwezig. In het leverparenchym zijn verspreid ontstekingshaardjes te herkennen, geen granulomen. In de sinusoiden zijn verspreid neutrofiele granulocyten en lymfocyten te zien. *De hepatocyten tonen degeneratieve veranderingen, met cholestase en vooral pericentraal regressieve vormen van hepatocyten*, verspreid Councilman bodies. Geen confluierende necrosen.

- Conclusie:

- leverbiopt met cholestase en milde hepatitis. Onvoldoende aanwijzingen voor chronische onderliggende leverziekte. Geen fibrose. Het beeld zou goed kunnen passen bij toxische schade.

Checkpoint remmers

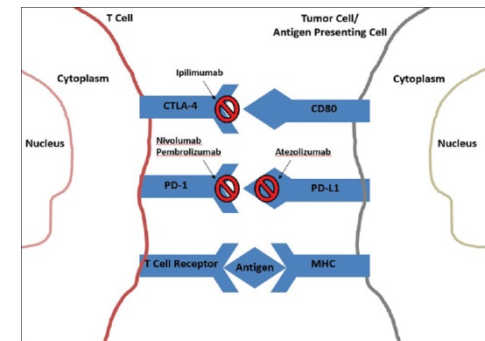
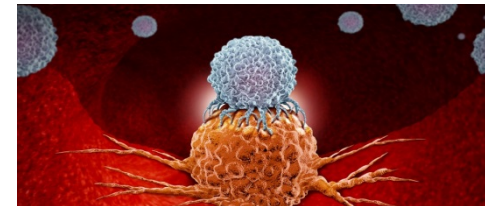
Clinically available immune checkpoints inhibitors

FDA approved Indications:

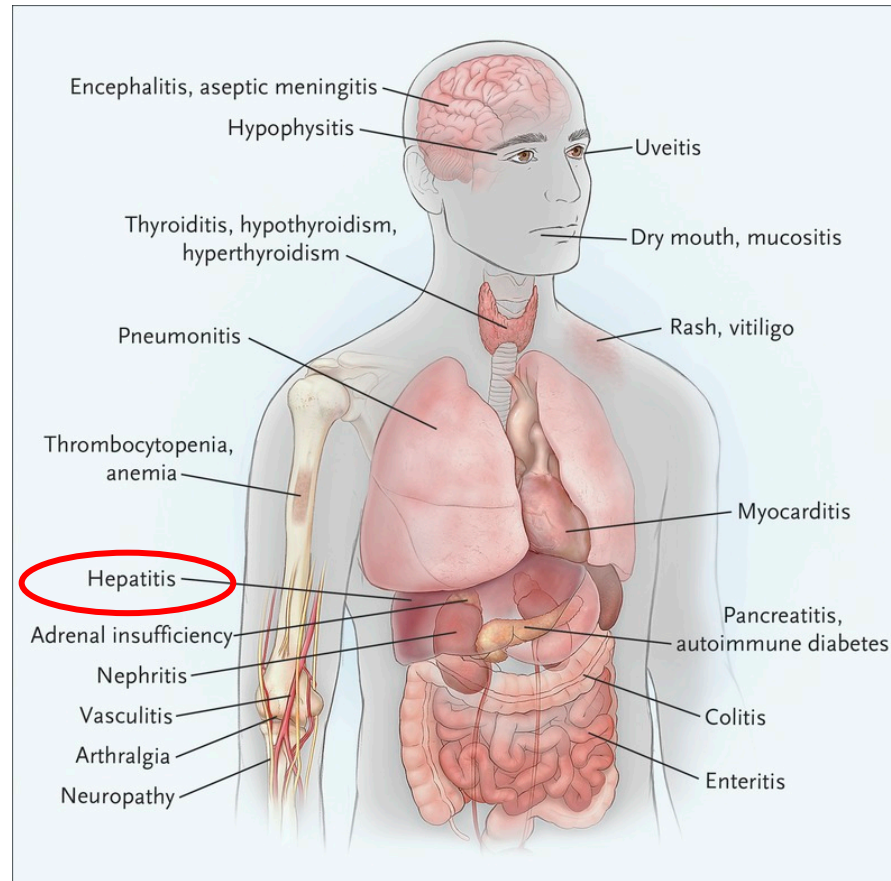
- Melanoma
- Non-small cell lung
- Renal cell carcinoma
- Head and neck cancer
- Urothelial carcinoma
- Hodgkin lymphoma
- Merkel cell carcinoma
- MSI-H and dMMR
- Gastric or GEJ

Anti-PD1	Anti-PDL1	Anti-CTLA4
Pembrolizumab (Keytruda)	Atezolizumab (Tecentriq)	Ipilimumab (Yervoy)
Nivolumab (Opdivo)	Avelumab (Bavencio)	
	Durvalumab (Imfinzi)	

Many more in clinical trials in various combinations.



Checkpoint inhibitors and immune related side-effects



All patients	Counsel all patients to be aware of and inform their health care provider immediately if they experience: - Yellowing of skin or whites of the eyes - Severe nausea or vomiting - Pain on the right side of the abdomen - Drowsiness - Dark urine (tea colored) - Bleeding or bruising more easily than normal - Feeling less hungry than usual
G1: Asymptomatic (AST or ALT > ULN to $3.0 \times$ ULN and/or total bilirubin > ULN to $1.5 \times$ ULN)	Continue ICPI with close monitoring; consider alternate etiologies Monitor laboratories one to two times weekly Manage with supportive care for symptom control
G2: Asymptomatic (AST or ALT > 3.0 to $\leq 5 \times$ ULN and/or total bilirubin > 1.5 to $\leq 3 \times$ ULN)	Hold ICPI temporarily and resume if recover to G1 or less on prednisone ≤ 10 mg/d For grade 2 hepatic toxicity with symptoms, may administer corticosteroid $1-2$ mg/kg/d prednisone or equivalent if the abnormal elevation persists with significant symptoms in 3-5 days Increase frequency of monitoring to every 3 days Infliximab might not be the most appropriate treatment option in the situation of immune-mediated hepatitis given the potential risk of liver failure (Note: No clear evidence shows the liver toxicity from infliximab from other studies); alternatives include non-TNF-α agents as systemic immunosuppressants In follow-up, if symptoms improve, taper followed by taper only when symptoms improve to G1 or less on 10 mg/d; taper over at least 1 month Advise patients to stop unnecessary medications and any known hepatotoxic drugs
G3: Symptomatic liver dysfunction, fibrosis but not compensated cirrhosis, reactive hepatitis (AST or ALT $5-20 \times$ ULN and/or total bilirubin $3-10 \times$ ULN)	Temporarily discontinue ICPI Immediately start corticosteroid $1-2$ mg/kg methylprednisolone or equivalent If corticosteroid refractory or no improvement after 3 days, consider mycophenolate mofetil or azathioprine (if using azathioprine should test for thiopurine methyltransferase deficiency) Laboratories at daily or every other day; consider inpatient monitoring for patients with AST/ALT > $8 \times$ ULN and/or elevated TB $3 \times$ ULN Increase frequency of monitoring to every 1-2 days Infliximab might not be the most appropriate treatment option in the situation of immune-mediated hepatitis given the potential risk of liver failure (Note: No clear evidence shows that the liver toxicity from infliximab from other studies); alternatives include non-TNF-α agents as systemic immunosuppressants If no improvement is achieved with corticosteroids or for patients on combination therapy with a novel agent, with standard chemotherapy, or with targeted therapy, refer to hepatologist for further pathologic evaluation of hepatitis Corticosteroid taper can be attempted around 4-6 weeks; re-escalate if needed; optimal duration unclear
G4: Decompensated liver function (eg, ascites, coagulopathy, encephalopathy, coma; AST or ALT > $20 \times$ ULN and/or total bilirubin > $10 \times$ ULN)	Permanently discontinue ICPI Administer 2 mg/kg/d methylprednisolone equivalents If corticosteroid refractory or no improvement after 3 days, consider mycophenolate mofetil Monitor laboratories daily; consider inpatient monitoring Avoid the use of infliximab in the situation of immune-mediated hepatitis Hepatology consult if no improvement was achieved with corticosteroid Corticosteroid taper can be attempted around 4-6 weeks when symptoms improve to G1 or less; re-escalate if needed; optimal duration unclear Consider transfer to tertiary care facility if necessary

All recommendations are expert consensus based, with benefits outweighing harms, and strength of recommendations is moderate.

Casus 3

- Vrouw, 48 jaar
- In januari 2018 nachtzweeten en onregelmatige menstruatie
- Bezoek aan vrouwenkliniek: gestart met vit D, B12, Glycine/Magnesium, D3, NDMA relief
- Eind februari 2018 griepachtige klachten, geen koorts (medicatie zelfstandig gestaakt)
- Vermoeid, buikpijn
- Maart 2018 10 dagen na griepachtige klachten icterus

Sjabloon: ▼ 		Onderzoeken: Alle (22) vanaf 01-01-2018 t/m 01-02-2018				
Test	Materiaal	20-01-2018 14:17 Man	20-01-2018 14:29 Man	21-01-2018 08:29 Man	22-01-2018 09:49 Man	22-01-2018 17:05 Buuren
▲ Bloed						
☒ Ammoniak	Bloed				Zie-Opm 	
☒ ASAT (GOT)	Bloed	226	229	239	252	240
☒ ALAT (GPT)	Bloed	375	375	358	339	324
☒ Gamma-GT	Bloed	65	66	58	49	46
☒ Alk.fosf.	Bloed	204	201	198	196	185
☒ Tot. bilirub	Bloed	442	445	471	486	505

?

NMDA Relief® bevat per 1 vegetarische capsule van 650 mg (dagdosering).		
Ingrediënten	Gewicht	Extract/ADH
Glidkruid (Scutellaria baicalensis)	200 mg	90% baicaline extract
L-theanine	200 mg	98,5% L-theanine
Magnesium-bisglycinaat	200 mg	22 mg elementair magnesium
Ginkgo Biloba	50 mg	24% ginkgoflavonglycosiden 6% ginkgoterpeenlactonen minder dan 5 ppm ginkgolzuren



- NMDA relief preperaat
 - 200 mg Glidkruid=scutellaria lateriflora=skullcap
 - gebruikt om angst en slapeloosheid te verminderen.
 - Afkomstig uit Noord-Amerika, plant ca. 50 cm hoog en wordt aangetroffen langs waterkanten en in moerasbos.
- Start symptomen / geelheid: 6 – 24 weken
- <https://livertox.nlm.nih.gov/Skullcap.htm>
- Yang L et al. Herbal hepatotoxicity from Chinese skullcap, 2012



Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen

≡ CASUÏSTIEK ⌚ 23-04-2019

Charlotte P. Peters, Caroline M. den Hoed, Sandra Coenen, Katharina E. Biermann en Robert A. de Man

Kruiden en dieet supplementen



- Meestal hepatocellulair
- > 20 beschreven
 - Groene thee extract
 - Valeriaan
 - Vitamine A
 - Anabole steroïden
 - Pyrrolizidine alkaloiden (rooibos thee)
 - Kava kava

Kruiden en dieet supplementen als oorzaak van leverschade

TABLE 1 Herbs and Associated Liver Injury

<i>HDS</i>	<i>Nature of Liver Injury</i>
Atractylis gummifera	Diffuse hepatic necrosis
Black cohosh	Elevated liver tests, liver failure
Camphor	Elevated liver tests, Reye syndrome
Cascara	Bridging fibrosis, bile duct proliferation
Chaparral	Cholestasis, zone 3 necrosis
Chaso (and onshido)	Elevated liver tests, liver failure
Greater celandine	Cholestasis
Germander	Zone 3 necrosis, cirrhosis
Green tea extracts	Acute hepatitis, hepatocellular injury
Impila	Hepatic necrosis
Ju bu huan	periportal fibrosis, steatosis
Kava	Elevated liver tests, liver failure
Ma huang	Elevated liver tests, liver necrosis
Mistletoe (skullcap, valerian)	Elevated liver tests, acute hepatitis
OxyElite Pro (aegeline)	Acute hepatitis, liver failure
Noni juice	Acute hepatitis, liver failure
Pennyroyal	Acute hepatitis, liver failure
Pyrrolizidine (comfrey, mate, bush tea)	Veno-occlusive disease
Sho-saiko-to (dai-saiko-to, TJ-9)	Bridging fibrosis, steatosis

This table has been adapted and modified from Zakim and Boyer.¹



Kruiden en dieet supplementen als oorzaak van leverschade

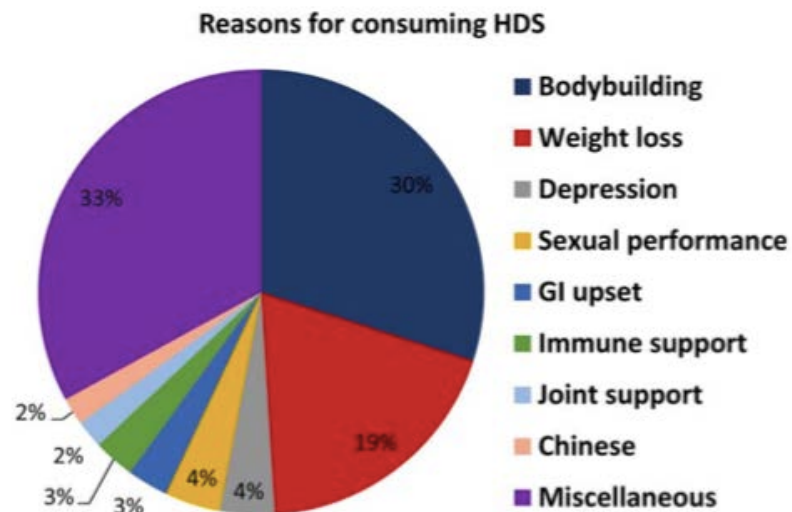
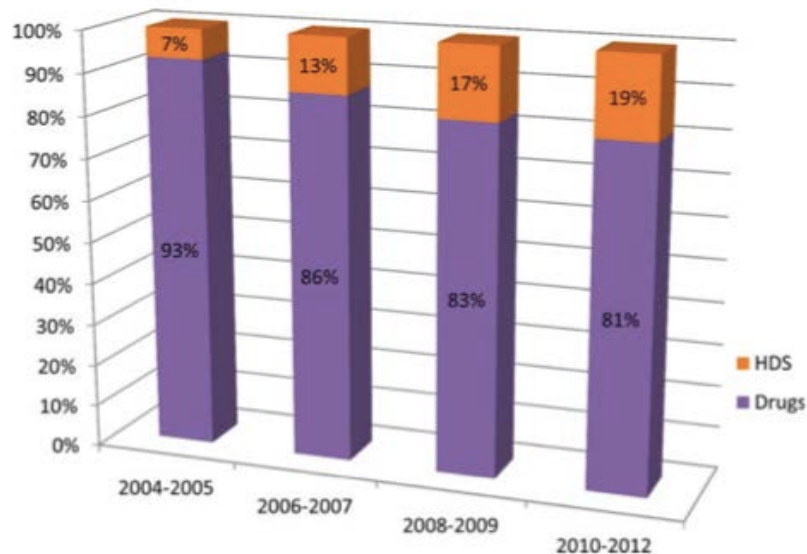


Figure 3 Reasons for consuming herbal and dietary supplements (HDS) in patients enrolled into the US DILIN network.⁴



Beoordeling van DILI

- Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)
 - Speciaal ontwikkeld om DILI te beoordelen
 - In 1989 in Parijs door 8 internationale experts
 - 7 componenten worden beoordeeld, afhankelijk hoe hoog score des te groter de causaliteit
 - Nadeel: niet veel toegepast in kliniek
 - Veel factoren met variabele interpretatie
 - Lastig om 1 methode te ontwikkelen voor alle vormen van DILI
- Naranjo score
 - niet specifiek voor DILI
 - Causaliteitsbeoordeling van elke vorm van bijwerking

Verband tussen middel en leverschade

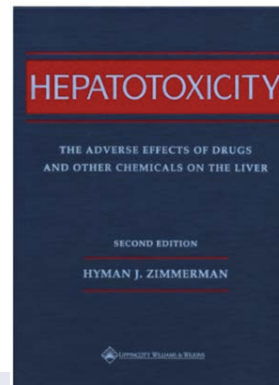
Causality score	Likelihood (%)	Description
1=definite	>95	Liver injury is typical for the drug or herbal product (« signature » or pattern of injury, timing of onset, recovery). The evidence for causality is « beyond a reasonable doubt »
2=highly likely	75-95	The evidence for causality is « clear and convincing » but not definite
3=probable	50-74	The causality is supported by « the preponderance of evidence » as implicating the drug but the evidence cannot be considered definite or highly likely
4=possible	25-49	The causality is not supported by « the preponderance of evidence », however, one cannot definitively exclude the possibility
5=unlikely	<25	The evidence for causality is « highly unlikely » based upon the available information
6=insufficient data	Not applicable	Key elements of the drug exposure history, initial presentation, alternative diagnoses and/or diagnostic evaluation prevent one from determining a causality score

Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)

Voorspellen van uitkomst: Hy's Law

Risico op overlijden is 10 % indien er sprake is
van een combinatie van:

1. ASAT of ALAT $> 3 \times$ ULN
2. Bilirubine $> 2 \times$ ULN
3. Geen andere oorzaak (b.v. viraal, AIH, pre-existente leverziekte)

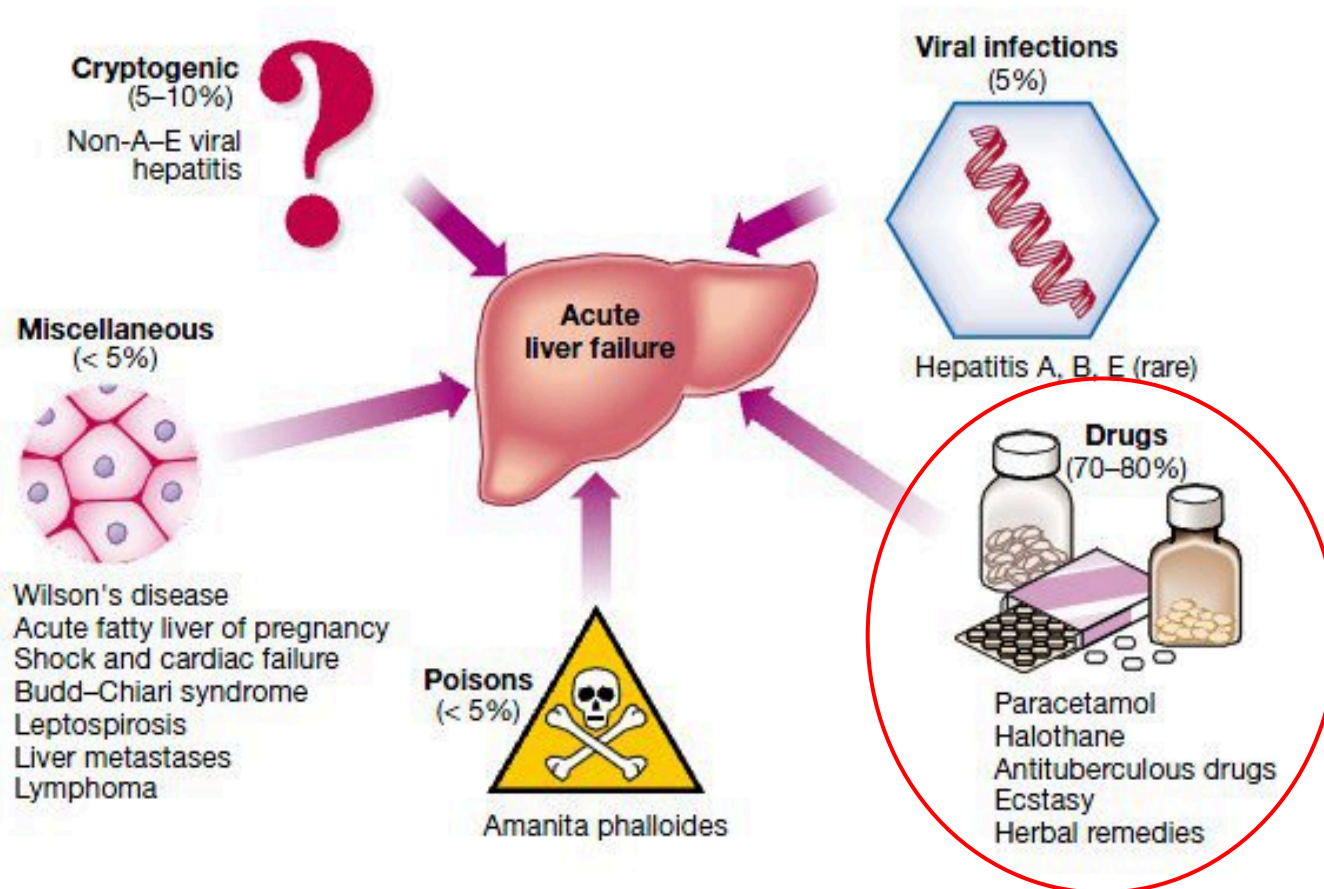


Sterfte en gebruik van medicatie

TOP 10 2014 of drugs and mortality (35%)

	Number	% mortality
• Amoxicillin-clavulanic ac	91	1%
• Isoniazid	49	25%
• Nitrofurantoïn	42	27%
• TMP/sulfamethoxazole	31	4%
• Minocyclin	28	0%
• Cefaloxin	20	0%
• Azithromycin	18	13%
• Ciprofloxacin	16	18%
• Diclofenac	10	11%
• Levofloxacin	12	13%

Oorzaken van acuut leverfalen



Samenvatting en conclusies

- Ieder geneesmiddel kan leverschade geven
- Diverse mechanismen:
 - Dosisafhankelijke toxiciteit
 - Dosis onafhankelijke reactie
- Antibiotica, NSAID's en ...
- Steeds vaker door kruiden en supplementen
- Opkomst van de checkpoint remmers
- Kan leiden tot acuut leverfalen en een levertransplantatie

“Denk eraan en stop de medicatie op tijd”

Referenties

- [Livertox.nih.gov](https://livertox.nih.gov)
- Chalasani et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury (Gastroenterology, 2014;109:950-966)
- Gulmez SE et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDS or paracetamol (Drug Saf 2013;36:135-144)
- Sebode M et al. Autoimmune (-Like) drug and herb induced liver injury: new insights into molecular pathogenesis (Int. J. Mol. Sci. 2017; 18:1954)
- Kaplowitz Idiosyncratic drug hepatotoxicity (Nature reviews 2005; 4: 489-499)
- EASL Clinical Practice guideline Drug-induced liver injury 2019
- Chalasani et al. Drug-induced chronic liver injury (J Hep 2018; 69: 248-250)
- Lewis et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the recent literature (Drug Saf 2019; 42: 365-387)



Caroline den Hoed
c.denhoed@erasmusmc.nl

Acuut leverfalen in het Erasmus MC

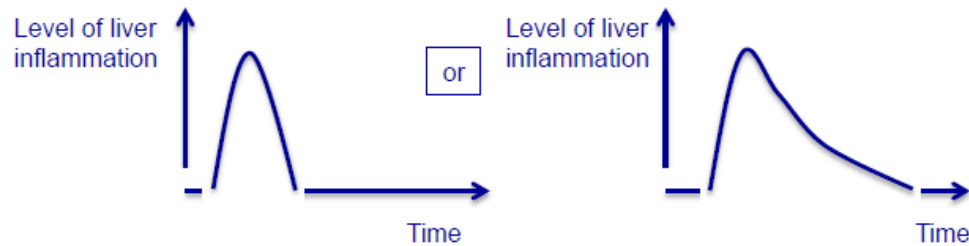
Hepatitis B	26 (20%)
Hepatitis A	3 (2%)
Overig viraal	6 (5%)
Paracetamol	14 (11%)
Overig medicam	20 (16 %)
Overig	24 (19%)
Onduidelijk	33 (26%)



Oorzaak bij 127 patienten met ALF

Onderscheid tussen DILI en AIH

Clinical courses of idiosyncratic DILI/HDS



IgG
ANA
AGS
Anti-SLA
Biopsie lever

Clinical courses of AIH

