

## **Drug-Induced Liver Injury: nuove linee guida dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato EASL**

Alberto Ferrarese

Il danno epatico idiosincrasico indotto da farmaci (drug-induced liver injury, DILI) è di grande attualità nello scenario epatologico (nel solo 2018 sono stati pubblicati più di 1600 articoli scientifici sull'argomento). La Società Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha recentemente pubblicato esaustive linee guida sulla DILI, spaziando dall'epidemiologia, alla fisiopatologia, alla diagnosi e a potenziali target terapeutici. Il coordinatore delle linee guida, Prof. Andrade (Università di Malaga), è uno dei massimi esperti mondiali sull'argomento, ed è a capo di un Consorzio Multicentrico Europeo (Pro-Euro-DILI Network). Sono di seguito riassunti i principali spunti del documento, consultabile online al link <https://easl.eu/publication/cpg-drug-induced-liver-injury>

- **Epidemiologia**
  - La prevalenza della patologia è difficile da stabilire, in ragione dei pochi studi prospettici e della relativamente recente creazione di Registri dedicati. Tuttavia, è interessante notare come circa il 16% dei casi di DILI sia dovuto a prodotti erboristici/supplementi nutrizionali.
- **Fattori di rischio**
  - Età (probabile fattore di confondimento, data la diretta proporzionalità con numero di farmaci assunti); genere femminile (che si associa anche a peggiore prognosi); assunzione di alcol; sindrome metabolica/steatosi epatica sottostante.
  - Dose (sebbene il processo sia idiosincrasico, si ritiene che una dose giornaliera > 50 mg sia necessaria per sviluppo di DILI); lipofilicità del farmaco; terapie farmacologiche concomitanti.

- Classi di farmaci maggiormente coinvolti; il “peso” di un determinato agente o classe è difficile da stabilire, poiché la prevalenza ricavata dai Registri deve essere rapportata al differente utilizzo globale dei vari farmaci.
  - Antibiotici (fra tutti, amoxicillina-clavulanato) ed antitubercolari;
  - Statine; farmaci antiaritmici (amiodarone);
  - FANS;
  - Antiepilettici;
  - Immunomodulanti (azatioprina, metotrexate);
  - Nuovi agenti chemioterapici (checkpoint inhibitors, anti CTLA-4; anti-PD1; anti-PDL1; responsabili di forme di *autoimmune-like* DILI).
  
- Classificazione
  - Il rapporto tra ALT/ALP (R) all’esordio permette la distinzione tra danno epatocellulare e danno colestatico (quest’ultimo associato ad una età più avanzata).
  - Fenotipi specifici sono la *autoimmune-like DILI* (9% dei casi totali; la presentazione clinica ed istologica spesso mima l’epatite autoimmune; la terapia steroidea è efficace, e contrariamente alla convenzionale epatite autoimmune, può essere sospesa alla normalizzazione del quadro clinico), la steatosi epatica acuta (dovuta spesso alla dis-regolazione dell’attività mitocondriale), la *vanishing bile duct syndrome* (scomparsa dei duttuli biliari con colestasi), l’epatite granulomatosa.
  
- Diagnosi
  - La diagnosi è spesso ottenuta mediante la valutazione di causalità dopo aver escluso altre fonti di danno epatico. La scala CIOMS/Rucam fornisce 5 differenti gradi di causalità (sicuro/probabile/possibile/improbabile/escluso).
  - La biopsia epatica può essere utile nella diagnosi e nella prognosi in casi selezionati (ad esempio diagnosi differenziale con epatite autoimmune; *vanishing bile duct syndrome*; casi a lenta risoluzione).
  - Il re-challenge volontario è un criterio diagnostico non più utilizzato.
  
- Prognosi

- *Hy's law*: si tratta di un assioma postulato dal Prof. Hy Zimmerman, in cui pazienti con danno epatocellulare associato a ittero presentano peggiore prognosi, con una mortalità/necessità di trapianto superiore al 10%.
- *DILIN severity index* e *DILI Expert Working group's severity index* sono due ulteriori classificazioni di severità della DILI, utili per la gestione clinica del paziente (per esempio necessità di ospedalizzazione).
- Terapia
  - Il caposaldo rimane l'interruzione del farmaco.
  - Non vi sono terapie eziologiche specifiche, tranne in casi selezionati (colestiramina in danno da leflunomide e terbinafina; carnitina in danno da acido valproico). La terapia steroidea può essere utile in casi attentamente selezionati; in generale, l'uso routinario di steroide non è approvato, così come la terapia con acido ursodesossicolico nel fenotipo colestatico.
  - Il trapianto di fegato può rappresentare un'opzione in pazienti con insufficienza epatica acuta da danno idiosincrasico (da non confondere con danno dose-dipendente i.e., intossicazione da paracetamolo).

### **Link utili**

<https://proeurodilinet.eu>

<https://livertox.nih.gov>

<http://www.pmidcalc.org/index.php>