

# Bolesti jetre uzrokovane lijekovima

---

Petrač, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:284986>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Fran Petrač**

**Bolesti jetre uzrokovane lijekovima**



**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice “Merkur” pod mentorstvom prof.dr.sc Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./22.

## POPIS KRATICA

<b>AIH</b>	Autoimunosni hepatitis
<b>ALF</b>	Akutno zatajenje jetre (engl. acute liver failure)
<b>ALP</b>	Alkalna fosfataza (engl. alkaline phosphatase)
<b>ALT</b>	Alanin-aminotransferaza (engl. alanine Aminotransferase)
<b>AMA</b>	Automitohondrijska autoantitijela (engl. anti- mitochondrial antibodies)
<b>ANA</b>	Antinuklearna autoantitijela
<b>AST</b>	Aspartat-aminotransferaza (engl. aspartate aminotransferase)
<b>CIOMS</b>	Council for International Organizations of Medical Science
<b>DAFLD</b>	Masna promjena jetre uzrokovana lijekovima (engl. drug-associated fatty liver disease)
<b>DIAIH</b>	Autoimuni hepatitis uzrokovan lijekovima (engl. drug-induced autoimmune hepatitis)
<b>DILI</b>	Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (engl. drug-induced liver injury)
<b>DILIN</b>	Drug-Induced Liver Injury Network
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus
<b>ERCP</b>	Endoskopska retrogradna koledokopankreatografija
<b>HBV</b>	Hepatitis B virus
<b>HCV</b>	Hepatitis C virus
<b>HIV</b>	Virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus)
<b>iDILI</b>	Idiosinkratičko oštećenje jetre uzrokovano lijekovima

<b>NAFLD</b>	Nealkoholna masna boleť jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease)
<b>PBC</b>	Primarni bilijarni kolangitis (engl. primary biliary cholangitis)
<b>PSK</b>	Primarni sklerozirajući kolangitis
<b>SMA</b>	engl. anti-smooth muscle antibodies
<b>TBC</b>	Tuberkuloza
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Čimbenik tumorske nekroze alfa
<b>UCDA</b>	Ursodeoksikolna kiselina (engl. ursodeoxycholic Acid)
<b>ULN</b>	Gornja granica normale (engl. upper limit normal)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. KLASIFIKACIJA .....	2
2.1. Podjela DILI-a prema kliničkoj prezentaciji:.....	2
2.2. Podjela DILI-a prema mehanizmu hepatotoksičnosti: .....	2
3. ETIOPATOGENEZA .....	3
3.1. INTRINZIČNI DILI.....	4
3.2. IDIOSINKRATIČKI DILI .....	5
3.3. INDIRECTNO OŠTEĆENJE JETRE .....	7
4. EPIDEMIOLOGIJA .....	8
5. RIZIČNI ČIMBENICI.....	9
6. KLINIČKA SLIKA.....	12
7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	14
8. DIJAGNOZA .....	15
8.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED.....	15
8.2. BIOKEMIJSKI JETRENI TESTOVI.....	16
8.3. DIFERENCIJALNI PRISTUP AKUTNOM JETRENOM OŠTEĆENJU .....	17
8.4. BIOPSIJA JETRE.....	19
8.5. NOVI SERUMSKI BIOMARKERI .....	19
8.6. METODE I SKALE PROCJENE UZROČNOSTI .....	20
8.6.1. RUCAM skala .....	21
8.6.2. CDS skala (Clinical Diagnostic Scale).....	21
9. LIJEČENJE .....	22
10. PROGNOZA.....	24
11. ZAKLJUČAK.....	26
12. ZAHVALE .....	27
13. POPIS LITERATURE.....	28
14. ŽIVOTOPIS.....	36

# SAŽETAK

Fran Petrač

## Bolesti jetre uzrokovane lijekovima

Bolesti jetre uzrokovane lijekovima, odnosno oštećenja jetre uzrokovana lijekovima (engl. drug-induced liver injury, DILI) mogu se definirati kao kliničko stanje karakterizirano oštećenjem jetre nastalo očekivanom ili neočekivanom nuspojavom lijeka pri čemu se oštećenje odnosi na oštećenje hepatocita i drugih jetrenih stanica te dovodi do abnormalnosti u radu jetre. Prema mehanizmu hepatotoksičnosti, razlikuju se intrinzični i idiosinkratički DILI. Globalna incidencija DILI-a procjenjuje se da iznosi između 1.3 do 19.2 na 100.000 ljudi, a ovisna je o geografskoj regiji i genetskim karakteristikama stanovništva. Neki od najčešćih lijekova koji uzrokuju intrinzični DILI su paracetamol, acetilsalicilna kiselina, amiodaron i metotreksat, dok idiosinkratički DILI najčešće uzrokuju amoksisicilin-klavulanat, izonijazid, nitrofurantoin i diklofenak. Rizični čimbenici koji se povezuju s razvojem DILI-a su kemijska svojstva lijeka, konkomitantni lijekovi, abusus alkohola, dob, spol, podležće bolesti te genetski faktori. Prema kliničkoj prezentaciji, DILI se dijeli na hepatocelularno, kolestatsko i miješano oštećenje jetre. DILI može oponašati sve oblike akutnih i kroničnih hepatobilijarnih bolesti, najčešće se javlja asimptomski akutni hepatitis s povišenim jetrenim enzimima, a u najgorim slučajevima može nastupiti akutno zatajenje jetre (engl. acute liver failure, ALF) i ciroza jetre. Temelj donošenja dijagnoze je uzimanje detaljne anamneze, provođenje detaljnog fizikalnog pregleda, provođenje biokemijskih, mikrobioloških, seroloških i slikovnih pretraga, a u nekim specifičnim slučajevima i biopsije jetre. Pri procjeni uzročne povezanosti uzimanja lijeka i oštećenja jetre najviše se koristi RUCAM skala (engl. Roussel-Uclaf Causality Assessment Method). Osnova liječenja DILI-a je prestanak uzimanja lijeka, specifični antidoti kao što su N-acetilcistein i L-karnitin te kortikosteroidi kod hipersenzitivnih reakcija. Veliku važnost ima kontinuirano praćenje stanja biokemijskih jetrenih testova dok ne budu normalni. Većina pacijenata se u potpuni oporavi nakon prestanka uzimanja lijeka, ali ako se razvije ALF jedina terapijska opcija je hitna transplatacija jetre.

Ključne riječi: DILI, hepatotoksičnost, intrinzično oštećenje, idiosinkratičko oštećenje, hepatocelularni, kolestatski ili miješani tip oštećenja

## **SUMMARY**

### **Drug-induced liver injury**

Fran Petrač

Liver diseases caused by drugs, i.e. drug-induced liver injury (DILI) can be defined as a clinical condition characterized by liver damage caused by an expected or unexpected side effect of a drug, where the damage refers to damage to hepatocytes and other liver cells and leads to abnormalities in liver function. According to the mechanism of hepatotoxicity, intrinsic and idiosyncratic DILI are distinguished. The global incidence of DILI is estimated to be between 1.3 and 19.2 per 100,000 people, depending on the geographic region and genetic characteristics of the population. Some of the most common drugs that cause intrinsic DILI are paracetamol, acetylsalicylic acid, amiodarone and methotrexate, while idiosyncratic DILI are most often caused by amoxicillin-clavulanate, isoniazid, nitrofurantoin and diclofenac. Risk factors associated with the development of DILI are the chemical properties of the drug, concomitant medications, alcohol abuse, age, gender, underlying diseases, and genetic factors. According to the clinical presentation, DILI is divided into hepatocellular, cholestatic and mixed injury. DILI can mimic all forms of acute and chronic hepatobiliary diseases, asymptomatic acute hepatitis with elevated liver enzymes is the most common, and in the worst cases acute liver failure (ALF) and liver cirrhosis can occur. The basis for making a diagnosis is taking a detailed medical history, conducting a detailed physical examination, conducting biochemical, microbiological, serological and imaging tests, and in some specific cases, a liver biopsy. The RUCAM scale (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method) is most commonly used when assessing the causal relationship between drug intake and liver damage. The basis of DILI treatment is the discontinuation of the drug, specific antidotes such as N-acetylcysteine and L-carnitine, and corticosteroids in case of hypersensitivity reactions. Continuous monitoring of biochemical liver tests until they are normal is of great importance. Most patients make a full recovery after stopping the drug, but if ALF develops, the only therapeutic option is urgent liver transplantation.

**Key words:** drug-induced liver injury (DILI), hepatotoxicity, intrinsic damage, idiosyncratic damage, hepatocellular, cholestatic or mixed type of damage



# 1. UVOD

U današnjem svijetu ljudi sve više samovoljno i bez dopuštenja liječnika uzimaju brojne lijekove i to više puta u danu. Jetra je glavni organ metabolizma lijekova, odnosno biotransformacije ksenobiotika u tijelu te je to razlog zašto se upravo na ovom organu očituje štetni utjecaj lijekova. Klinički entitet koji opisuje ovakav štetan utjecaj lijekova naziva se bolest, odnosno oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (engl. drug-induced liver injury, DILI). DILI se može definirati kao kliničko stanje karakterizirano oštećenjem jetre nastalo očekivanom ili neočekivanom nuspojavom lijeka u čestoj primjeni pri čemu se oštećenje odnosi na oštećenje hepatocita i drugih jetrenih stanica i dovodi do abnormalnosti u radu jetre (1). Treba istaknuti da DILI karakterizira velik broj kliničkih entiteta, najblaži oblik je blago i prolazno povišenje jetrenih enzima koje može biti asimptomatsko, a najteži oblik je akutno zatajenje jetre (engl. acute liver failure, ALF) koje zahtijeva hitnu transplataciju (2). Značaj ove teme je u činjenici da je danas jako izražena povećana potrošnja lijekova: onih na recept i onih bezreceptnih. U ljekarnama je omogućeno kupiti bezreceptne lijekove, biljne preparate i dodatke prehrani koji također interferiraju u metabolizmu i razgradnji lijekova u jetri. Važnost ove teme vidi se u činjenici da je DILI odgovoran za većinu ALF-a i danas je vodeći razlog za hitnu transplataciju jetre u SAD-u (3). Osim toga, značajan je i podatak da među hospitaliziranim pacijentima sa žuticom u SAD-u, 2-10% slučajeva bilo je uzrokovano DILI-em (4). Tradicionalno se DILI može podijeliti u dvije skupine: intrinzični (direktni) i idiosinkratički (iDILI). Važno je spomenuti da je i DILI najčešći razlog za povlačenje lijekova s tržišta, izdavanje upozorenja i promjene u uporabi lijekova (5). Tome u prilog ide i da je DILI odgovoran za otprilike 10% svih nuspojava na lijekove u SAD-u (4).

## **2. KLASIFIKACIJA**

Sam DILI može se podijeliti na nekoliko načina, ovisno da li se sagledava klinička prezentacija, mehanizam hepatotoksičnosti ili histološke karakteristike. Općenito se DILI inicijalno klasificira prema kliničkoj prezentaciji, a kasnije nakon biopsije jetre može se dodatno klasificirati po histološkoj slici (6).

### **2.1. Podjela DILI-a prema kliničkoj prezentaciji:**

1. hepatocelularno (citotoksično) oštećenje
2. kolestatsko oštećenje
3. miješano oštećenje.

Ova klasifikacija temelji se na nalazu biokemijskih jetrenih nalaza: razinama ALT-a (alanin aminotransferaze), AST-a (aspartat aminotransferaze) i ALP-a (alkalne fosfataze), a o čemu će više biti riječ u dijelu o dijagnozi DILI-a.

### **2.2. Podjela DILI-a prema mehanizmu hepatotoksičnosti:**

1. predvidljiv (intrinzično oštećenje)
2. idiosinkratički DILI (iDILI).

Intrinzični DILI ovisan je o dozi i zahvaća veliki broj ljudi koji su izloženi prekomjernoj dozi lijeka (predvidljivi), a vrijeme nastajanja je kratko (sati do dani). S druge strane, iDILI nije ovisan o dozi, zahvaća mali broj ljudi (nepredvidljivi) i vrijeme je nastajanja karakterizirano latencijom (dani do tjedni) (7). Intrinzični DILI uzrokovan je direktnom toksičnošću lijeka ili njegovog metabolita te se može dokazati eksperimentom na životinjskom modelu dok je iDILI nepredvidljiv i ne može se objasniti direktnim toksičnim farmakološkim djelovanjem lijeka (5).

### **2.3. Podjela DILI-a prema histološkom nalazu:**

1. hepatitis
2. kolestaza
3. steatoza.

Sami histološki nalazi nisu specifični za pojedinačne lijekove koji uzrokuju DILI, ali mogu pomoći u distinkciji etiologije i rješavanju dileme oko diferencijalne dijagnostike (npr razlikovanje Wilsonove bolesti, autoimunog hepatitisa, hemokromatoze) (8,9).

### **3. ETIOPATOGENEZA**

Nastanak DILI-a je kompleksan, a sastoji se od genetskih, metaboličkih i imunoloških faktora (10). Podjela DILI-a s obzirom na mehanizam hepatotoksičnosti na intrinzični (direktni) i idiosinkratički je povezana s etiopatogenetskom točkom gledišta. U novijoj literaturi se uz ove dvije skupine spominje i treća kategorija- indirektni DILI (11). Kao što je već spomenuto, intrinzični DILI je predvidljiv, ovisan o dozi i nastaje nakon jedne visoke doze ili akumuliranih doza lijekova, a nastaje zbog toksičnog utjecaja metabolita lijekova (12). Vrijeme latencije je kod intrinzičnog oštećenja kratko, a oštećenje obično nastupi za 1-5 dana nakon visoke doze lijeka koja je uzeta slučajno ili namjerno (13). S druge strane, iDILI nastaje zbog reakcije jetrenih enzima s metabolitima lijeka (metabolička idiosinkrazija, nealergijska reakcija) ili zbog metaboličke preosjetljivosti na lijek (imunološka idiosinkrazija, alergijska reakcija) (12). iDILI se pojavljuje rijetko, tipično nakon izlaganja lijeku u 1:2000 do 1:100.000 pojedinaca (14). Kod iDILI-a je karakteristično da nema povezanosti s dozom i načinom primjene lijeka te zbog toga nije predvidljiv i ponovljiv u ostalih bolesnika (15). Intrinzični i idiosinkratički DILI djeluju na različite načine, ali je u osnovi važna kemijska karakteristika lijeka, poglavito lipofilnost i način biotransformacije (7). Unatoč samoj kompleksnosti nastanka DILI-a, predložen je pojednostavljeni model patogeneze ovakvog jetrenog oštećenja od tri koraka: 1. korak direktni stanični stres uzrokovan lijekom ili metabolitom, 2. korak potaknuta imunološka reakcija, 3. korak razvoj apoptoze ili nekroze stanice (16). Valja spomenuti da postoji još mnogo nepoznanica u mehanizmu nastanka DILI-a i velik istraživački potencijal oko ove teme (4).

Osnova same patogeneze DILI-a je hepatotoksični lijek ili metabolit koji izravno remeti biokemijske procese stanice ili izaziva imunološki odgovor odgovoran za oštećenje. Konačno oštećenje, tj. nekroza hepatocita rezultira kliničkom slikom hepatitisa kod DILI-a (17). Uglavnom su oštećeni hepatociti, ali također može doći i do oštećenja sinusoidalnih endotelnih stanica i epitela žučnih vodova (17).

Metaboliti lijekova su po kemijskoj strukturi elektrofilni spojevi ili slobodni radikali koji uzrokuju razne kemijske reakcije, a štetni rezultati tih reakcija mogu biti: iscrpljivanje reduciranog glutaciona, kovalentno vezanje na proteine, lipide ili nukleinske kiseline i poticanje lipidne peroksidacije (17). Navedeni kemijski procesi djeluju direktno štetno na stanične organele, a poglavito na mitohondrije, endoplazmatski retikulum, citoskelet, mikrotubule i jezgru. Osim toga, dolazi i do indirektnog štetnog utjecaja na stanicu preko aktivacije ili inhibicije signalnih kinaza, transkripcijskih faktora ili utjecajem na ekspresiju gena (18). Svi opisani procesi uzrokuju intracelularni stres koji vodi do smrti stanice bilo apoptozom ili nekrozom (17).

### **3.1. INTRINZIČNI DILI**

Najviše je istraživano oštećenje koje uzrokuje paracetamol (acetaminofen) i upravo je ono prototip intrinzičnog DILI-a. Važno je reći nešto o hepatotoksičnosti paracetamola jer je upravo DILI uzrokovan njime najčešći razlog ALF-a u SAD-u i dijelovima Europe te se više od 50% slučajeva ALF-a pripisuje predoziranju paracetamolom (19,20). Polovica takvih slučajeva posljedica su jednokratnog predoziranja paracetamolom, dok je ostala polovica prouzročena nenamjerno kod osoba koje su više dana uzimala paracetamol u dozi od 4-10g/dan (20). Treba spomenuti da je kod nekih pojedinaca i doza od 2-4g/dan prouzročila DILI. (20).

Patogenetski gledano, metabolizmom paracetamola u hepatocitima, putem enzima CYP2E1, nastaje reaktivni produkt N-acetil-p-benzokinon imin (NAPQI) kojeg, u normalnim uvjetima, reducira, i na taj način detoksicira, intracelularni glutation (10,21). Ako dođe do prevelike akumulacije NAPQI-a, količina glutaciona koja bi reducirala taj spoj više nije dostatna i u tom slučaju dolazi do oštećenja hepatocita- NAPQI kovalentno modificira strukturu u stanici i uzrokuje centrilobularnu nekrozu samog hepatocita (22,23). Točnije, zbog manjka glutaciona, dolazi do kovalentnog vezanja NAPQI-a na mitohondrijske proteine i induciranja stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) koji aktiviraju put MAP kinaze (mitogenom aktivirana

protein kinaza- MAPK). MAPK trajno aktivira c-Jun N-terminalnu kinazu (JNK) koja dolazi u interakciju s mitohondrijima, a time dolazi do oslobađanja mitohondrijskih proteina koji oštećuju jezgenu DNA (24). Uz to dolazi i do smanjenja ATP-a (adenozin-trifosfat) u stanici, a to sve rezultira nekrozom stanice (7,24,25). Kao antidot za ovo stanje koristi se N-acetilcistein koji regenerira glutation i na taj način sprječava toksični učinak NAPQI-a (21).

Klinički gledano se, u većini slučajeva intrinzičnog DILI-a, javi povišenje jetrenih enzima bez hiperbilirubinemije i s minimalnim ili nikakvim simptomima (11,26). S druge strane, najčešće kliničko očitovanje kod direktne hepatotoksičnosti je akutna hepatička nekroza gdje ALT doseže visoke vrijednosti dok je ALP minimalno povišen, a u najtežim slučajevima kroz nekoliko dana nastupa zatajenje jetre sa znakovima koagulopatije, hipermonijemije i encefalopatije do razine kome (20,27). Histološki se nađe nalaz centrilobularne ili panlobularne nekroze s minimalnom upalom, ali treba spomenuti da se takav nalaz nalazi i kod ishemijskog hepatitisa koji je najčešća diferencijalna dijagnoza direktne hepatotoksičnosti (11).

Osim paracetamola, na ovakav način djeluju i visoke doze acetilsalicilne kiseline, niacina, amiodarona, metotreksata i mnogi antineoplastični lijekovi (20,28,29). Metotreksat i amiodaron mogu izazvati fibrozu jetre i cirozu ako se koriste dugo i u visokim dozama (30). Specifično je da se ti lijekovi mogu opet kasnije koristiti u terapiji u manjoj dozi te da neće doći do relapsa DILI-a. Treba spomenuti da se i slično oštećenje jetre može dogoditi i zbog utjecaja okolišnih toksina, kao što je i otrov zelene pupavke (*Amanita phalloides*) (11).

### **3.2. IDIOSINKRATIČKI DILI**

Mehanizam nastanka idiosinkratičkog DILI-a je kompleksniji i u fokusu većine sadašnjih istraživanja. Patogenetska podjela iDILI-a je na na hipersenzitivni (imunološki) i metabolički. Hipersenzitivni iDILI karakteriziraju reakcije preosjetljivosti i klasični simptomi kao što su vrućica, osip, granulomi i prisutnost eozinofilije u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS) (31). Uz to treba spomenuti i da hipersenzitivni DILI čini 23-37% svih iDILI-a (31). Ostatak otpada na metabolički iDILI i on se klasično definira kao iDILI kod kojeg nema znakova hipersenzitivnosti(17). Hipersenzitivne reakcije nastaju zbog kovalentnog vezanja reaktivnih metabolita na jetrene proteine i stvaranja haptena, poticanja imunološkog odgovora ili direktne hepatotoksičnosti (32). Također, treba spomenuti i „pravilo dvojki“ (33,34)- lipofilnost u kombinaciji s visokom dozom lijeka povećava rizik od DILI-a jer zbog povećanog unosa

sastojaka krvi u hepatocite, nastaje veća količina reaktivnih metabolita i time njihova veća interakcija s hepato-kanalikularnim transportom i mitohondrijskim membranama (32). Metabolički mehanizam nastanka iDILI-a je vezan uz procese oksidativnog stresa, mitohondrijskog oštećenja i inhibicije hepatobilijarnih transportera (32).

iDILI je uglavnom povezan s hepatoceularnom upalom dok intrinzični DILI karakterizira nekroza i minimalna upala (4). Postoji nekoliko teorija kako nastaje iDILI, a neke od njih su teorija utjecaja metabolizma lijeka, haptenska hipoteza, upalni model, model farmakoloških interakcija i model opasnosti (engl. danger hypothesis) (35). Najprihvaćenija je haptenska hipoteza koja govori o tome da se mala molekula lijeka ili njegovog metabolita (hapten), koja sama nije sposobna izazvati imunološki odgovor, veže na jetrene proteine, najčešće na citokrom P450 enzime, i na taj način modificira njihovu strukturu te nastaje neoantigen koji aktivira imunološki odgovor i autoimuni napad na sastavnice hepatocita (17,35).

Najnovije studije su pokazale da je uloga imunološkog sustava u razvoju iDILI-a sve značajnija, provedena su mnoga istraživanja povezanosti pojedinih HLA genotipova i pojavnosti oštećenja jetre te se danas predlaže malo šira teorija nastanka iDILI-a (30). U osnovi te hipoteze je stoji da se reaktivni metaboliti, koji nastaju metaboliziranjem lijeka u hepatocitima, vežu na proteine ili peptide te nastaju molekule koje se zovu proteinski adukti (30). Takvi adukti se prezentiraju kao antigeni i potiču imunološki sustav aktiviranjem CD4+ pomoćnih limfocita ili CD8+ citotoksičnih limfocita. Sam proces teče tako da se proteinski adukt veže na HLA klase II receptor na antigen prezentirajućoj stanici (APC) koja se onda veže na ligand na CD4+ Th0 stanici limfocita koji tada aktivira adaptivni imunski odgovor (30). Treba spomenuti da genetički i okolišni faktori djeluju na ekspresiju jetrenih metabolizirajućih enzima i na ekspresiju transportera uključenih u ekskreciju i eliminaciju metabolita lijekova, a to sve onda utječe na količinu, stvaranje i akumulaciju reaktivnih metabolita lijeka koji pokreću imunološki odgovor (36). Iz toga se može zaključiti da je nastanak iDILI-a kompleksan i ovisan o svojstvima lijeka, ali i genetskim karakteristikama pojedinca i njegove okoline. Treba spomenuti i „teoriju opasnosti“ (engl. danger hypothesis) koja se temelji na „signalima opasnosti“ (engl. danger signals), odnosno citokinima koji vrše kostimulaciju na CD4+ i CD8+ limfocite i tako dodatno pojačavaju imunološki odgovor. Citokini se otpuštaju iz hepatocita zbog stresnog odgovora na izlaganje lijeku ili proteinskom aduktu koji je nastao (30).

Također, valja spomenuti da je uloga intracelularnog stresa dvojaka. Osim štetnog učinka, on može potaknuti i adaptivni imunski odgovor koji ublažuje hepatotoksičnost (npr. poticanje antioksidativne obrane stanice, stvaranje mitohondrijskog ili ER (endoplazmatski retikulum) nerazvijenog proteinskog odgovora, poticanje biogeneze mitohondrija) i zbog toga je klinička slika u tom stanju puno blaža od očekivane (17,37,38). S druge strane, stres može potaknuti urođene imunološke odgovore (engl. danger hypothesis) koji djeluju kao kostimulacija za adaptivni imunološki odgovor kod nekih osoba s genetskom predispozicijom za adaptivni imunitet. (7) Ključni faktor kod iDILI-a je uloga adaptivnog imunskog odgovora, a na njega u velikom razmjeru utječu asocijacije HLA antigena koje pojedine osobe nose (3). Treba naglasiti da ako osoba ima odgovarajuće HLA asocijacije, to ne znači automatski da će ona razviti iDILI. Za razvoj iDILI-a potreban je i insuficijentan imunski adaptivni odgovor koji u tom slučaju ne suprimira oštećenje jetre i dolazi do konačnog razvoja DILI-a (7).

Koji lijekovi su najčešći uzročnici iDILI-a ovisi o tome koji se lijekovi i koliko koriste u nekom području, a također su bitni čimbenici i genetička sklonost populacije za razvojem iDILI-a u nekoj zemlji (30). Općenito se može reći da su najčešće skupine lijekova koje uzrokuju iDILI antibiotici, antituberkolitički, nesteroidni protuupalni lijekovi i imunosupresivi, kao što su inhibitori tirozin kinaze i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) (21,39,40). Istraživanje u Španjolskoj, točnije španjolski DILI registar pokazao je da su najčešći uzročnici iDILI-a u toj zemlji u razdoblju od 1995.-2018. godine bili amoksisicilin-klavulanat, izonijazid, flutamid, atorvastatin i diklofenak (40). U SAD-u, prema rezultatima DILIN-ove (engl. the Drug-Induced Liver Injury Network) prospektivne studije, najčešći uzročnici u razdoblju od 2004.-2013. bili su amoksisicilin-klavulanat, izonijazid, nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol i minociklin (14). S druge strane, prospektivna studija na Islandu pokazala je da su najčešći uzročnici u toj zemlji bili amoksisicilin- klavulanat, diklofenak, azatioprin, infliksimab i nitrofurantoin (39).

### **3.3. INDIREKTNO OŠTEĆENJE JETRE**

Danas publikacije navode i treću vrstu DILI-a. Indirektno oštećenje jetre je nova i ne potpuno prihvaćena kategorija hepatotoksičnosti. Ovakvo je oštećenje izazvano djelovanjem lijeka, dakle njegovim normalnim mehanizmom djelovanja, a ne toksičnom reakcijom ili imunogenošću lijeka (11). Noviji lijekovi, kao što su antagonisti TNF- $\alpha$  ili antineoplastični inhibitori kontrolnih točaka (engl. checkpoint), najviše su zaslužni za ovakav tip jetrenog

oštećenja. Inhibitori kontrolnih točaka, kao što su ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab, djeluju na CTLA-4 (engl. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ili PD-1 (engl. programmed cell death protein 1) molekule i na taj način aktiviraju T-limfocite na borbu s tumorskim stanicama (41). Osim što potiču imunološki sustav na protutumorsko djelovanje, također mogu uzrokovati i sekundarno oštećenje jetre zbog potaknutih imunoloških reakcija u tijelu (30).

Najčešći oblik ovakvog oštećenja je lijekom inducirani autoimuni hepatitis (engl. drug-induced autoimmune hepatitis, DIAIH) koji se teško može razlučiti od *de novo* nastalog autoimunog hepatitisa (AIH) jer su u oba slučaja pozitivna ANA (antinuklearna protutijela) i SMA protutijela (protutijela na glatke mišićne stanice) (42), a histološke karakteristike su im također vrlo slične (43).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA

Određivanje incidencije DILI-a je teško zbog mnoštva razloga: broj lijekova na tržištu raste iz dana u dan, kako receptnih, tako i bezreceptnih, ne postoje unificirani registri i izvješća, postoji raznolika klinička slika, nema jednostavnog, objektivnog testa za dijagnozu DILI-a i nema definitivnog konsenzusa o tome koje abnormalnosti jetre točno predstavljaju DILI (44). Općenito bi DILI trebalo uzeti u obzir u slučajevima jetrenog oštećenja kada su isključeni svi drugi etiološki čimbenici. Problem određivanja incidencije DILI-a je i taj što dio ovakvih oštećenja jetre nastaje na idiosinkratički, nepredvidljivi način u okolnostima kada preporučeni lijek, za kojeg se misli da nije hepatotoksičan, u nekih pojedinaca ipak učini hepatocelularno oštećenje. Pouzdane informacije o razvoju abnormalnih jetrenih testova i pojave DILI-a daju klinička ispitivanja ako je incidencija takvih događaja visoka, no treba uzeti u obzir da takva ispitivanja uključuju ograničen broj pacijenata pa nisu dovoljno precizna za otkrivanje rijetkih nuspojava kao što je iDILI (7). Danas je većina podataka dobivena retrospektivnim studijama koje provode farmaceutske tvrtke ili farmakovigilancijski centri, te se tako određuju najčešći hepatotoksični lijekovi i karakteristične kliničke slike koje mogu izazvati (7).

Globalna godišnja incidencija DILI-a procjenjuje se da iznosi između 1.3 do 19.2 na 100000 ljudi, s tim da valja napomenuti da su prevalencija i uzroci geografski određeni jer se neki lijekovi učestalije propisuju u pojedinim geografskim regijama (9,15,45). Glavni razlozi iDILI-a u Europi i SAD-u su konvencionalni lijekovi, dok su Aziji to tradicionalni i komplementarni dodatci prehrani (7,46). Vjerojatnost da neki lijek izazove DILI iznosi između 1 na 10.000 i



1 na 100.000 slučajeva, a za neke lijekove, kao što su klorpromazin i izonijazid, opisana je incidencija od 1 na 1000 slučajeva (47,48).

Danas u nekim zemljama postoje DILI registri kojima se prati incidencija i uzroci ovakvog oštećenja jetre, takvi registri postoje u Španjolskoj, SAD-u (engl. DILI Network- DILIN), Islandu, a uskoro i u Latinskoj Americi (engl. Latin American DILI Network- LATINDILI) (5,31,32). Opisano je više od 1000 lijekova i biljnih proizvoda koji mogu uzrokovati DILI (43,49). Prema istraživanjima u Francuskoj, Islandu, Španjolskoj i SAD-u lijekovi koji najčešće uzrokuju DILI su antibiotici (46% svih DILI-a u SAD-u) (14), a najviše amoksicilin-klavulanat (na Islandu 22%, u Španjolskoj 13%) (39,44,50). U Kini i Indiji su najčešći uzrok DILI-a antituberkolitički (u Indiji 58%, u Kini 31%), pogotovo izonijazid, a valja spomenuti da je i mortalitet udružen s ovom skupinom lijekova duplo veći nego kod uzimanja drugih lijekova (51,52).

Studije su pokazale da je DILI glavni razlog ALF-a u SAD-u (27,53), Europi (54) i Japanu (55). Brojke pokazuju da je DILI odgovoran za oko 10% svih akutnih hepatitisa, uzrok je 50% novonastalih žutica i čini 3-5% svih hospitalizacija zbog žutice (56–61). Konačno, epidemiološka važnost DILI-a uviđa se u tome da je upravo to najčešći razlog povlačenja lijekova s tržišta (čak do 32% svih povlačenja lijekova) (9). DILI se u nekim okolnostima ne može uvidjeti prije odobrenja lijeka jer se novi lijekovi testiraju na maloj skupini od 3000 ljudi pa se tako DILI s incidencijom od 1 na 10.000 može uvidjeti tek s početkom primjene. Uočeno je da se na svakih 10 slučajeva povišenja ALT-a (10 puta iznad gornje normalne vrijednosti) u kliničkom ispitivanju može očekivati jedan ili više težih slučajeva DILI-a u općoj populaciji nakon što se lijek odobri (62,63).

## **5. RIZIČNI ČIMBENICI**

Kako je kod DILI-a teško donijeti dijagnozu i otkriti uzročnost, bitno je procijeniti tko je pod povećanim rizikom od razvijanja ovakvog oštećenja jetre. Rizik razvoja hepatotoksičnosti i same slike DILI-a obuhvaća kompleksnu interakciju kemijskih svojstava lijeka, čimbenika okoliša (konkomitantni lijekovi ili alkohol), dobi, spola, podležećih bolesti (npr. dijabetes, HIV, adipozitet) i genetskih faktora (64).

Kemijska svojstva lijeka važni su čimbenici rizika, opisana već spomenutim „pravilom dvojki“, odnosno ako lijek ima veću lipofilnost i ako je prisutna velika doza lijeka, to će djelovati na veći stupanj metabolizma u jetri i rezultirati težom kliničkom slikom DILI-a (33,34).

Dokazano je da preveliki unos alkohola nepovoljno djeluje na kliničku sliku DILI-a, odnosno to je dodatan faktor rizika, a posebno se to odnosi na oštećenje uzrokovano paracetamolom, izonijazidom, niacinom i metotreksatom (4). Konkomitantni lijekovi su također faktor rizika jer kada pacijent istovremeno prima više lijekova, oni su sposobni modulirati metabolizam drugih lijekova preko indukcije, inhibicije ili supstratne kompeticije enzima, a to se posebno odnosi na jetrene CYP enzime (7). Primjer toga istovremena je primjena rifampicina i izonijazida. Rifampicin je snažan induktor CYP enzima i pokazano je da povećava incidenciju hepatotoksičnosti izonijazida (65). Dodatan primjer su i antikonvulzivni lijekovi (fenitoin ili karbamazepin) koji induciraju CYP enzim i tako povećavaju hepatotoksičnost valproične kiseline kada su u kombinaciji (66).

Jedan od glavnih čimbenika koji se povezuje s razvojem DILI-a je dob. Uviđeno je da se incidencija teških nuspojava na lijekove povećava s dobi (67), a moguće da je to povezano s poremećenim i usporanim klirensom lijekova kod starijih (7). Prema podacima iz populacijske studije na Islandu, jasno se može uočiti da je incidencija bila puno veća kod starijih (15-29 god. 9:100000, >70god. 41:100000), ali treba naglasiti da starije osobe uzimaju više lijekova pa da je to možda bio glavni razlog ovoliko veće incidencije (68). Istraživanja su pokazala da neki lijekovi rade veća oštećenja jetre kod starijih, dok neki rade veća oštećenja kod mlađe populacije. Primjer toga su rezultati retrospektivne studije u SAD-u koja je pokazala pet puta veću toksičnost izonijazida kod populacije starije od 50 godina u odnosu na populaciju od 25 do 34 godine (69). S druge strane, mlađi su osjetljiviji na valproičnu kiselinu te na Reyeov sindrom zbog uzimanja salicilata (57,70). Treba spomenuti i da djeca češće razvijaju DILI zbog propiltiouracila (71). Također valja spomenuti da osim podložnosti na oštećenje, dob djeluje i na fenotipski tip DILI-a: kod mlađih se češće pojavljuje hepatocelularno oštećenje, dok kod starijih kolestatsko oštećenje (45,46).

Spol nije opći čimbenik rizika za DILI, ali je uočena veća osjetljivost žena na pojedine lijekove kao što su minociklin i nitrofurantoin (72). Razlog tomu je vjerojatno taj što ti lijekovi stvaraju DILI s autoimunim značajkama, a žene su podložnije idiopatskom DILI-u kod kojeg, vjerojatno u pozadini, leži autoimuna reakcija. (7). Osim ovih lijekova, pokazalo se da žene

češće razvijaju i DILI zbog eritromicina, flukloksacilina i izonijazida (44). Osim toga, neke studije su pokazale da žene s DILI-jem imaju veću sklonost razvoja ALF-a (27,73).

Komorbiditet i podležće bolesti također utječu nepovoljno na kliničku sliku DILI-a. Postoji teorija da podležća bolest djeluje na sistemni upalni odgovor koji onda djeluje kao kostimulator za promociju adaptivnog imunskog odgovora potrebnog za razvoj DILI-a (5). Danas ne postoji dovoljno studija i dokaza o povezanosti komorbiditeta i kliničke slike akutnog DILI-a, ali postoje studije koje su pratile povezanost komorbiditeta i lijekovima povezane masne bolesti jetre (engl. drug-associated fatty liver disease, DAFLD). U studiji koja je proučavala povezanost tamoksifena i DAFLD-a, dokazano je da su pretila žene s dijagnozama hiperkolesterolemije i povišenog arterijskog tlaka imale veću incidenciju DAFLD-a od žena bez navedenih komorbiditeta (49). Osim toga, dokazano je da su ekscesivna konzumacija alkohola, dijabetes tip 2 i pretilost nepovoljno utjecali na kliničku sliku metotreksatom izazvanog DAFLD-a (74–76). Nadalje, važno je spomenuti da je kronični hepatitis uzrokovan HBV-om (hepatitis B virus) ili HCV-om (hepatitis C virus) rizični faktor za razvoj DILI-a pri primjeni anti-HIV (engl. human immunodeficiency virus, HIV) ili anti-TBC (engl. tuberculosis, TBC) terapije (7).

Utjecaj genetike sagledava se u genima odgovornima za metabolizam, detoksikaciju i transport lijekova te popravak oštećenja stanica. Treba istaknuti da genetski poliformizam navedenih gena ima klinički značaj za razvoj DILI-a ako uvelike i značajno utječe na funkciju i sposobnost metaboliziranja lijekova (64). Mnogi genetski poliformizmi izoenzima CYP važan su čimbenik rizika za razvoj DILI-a, a najviše istraživanja je provedeno na CYP2D6 izoenzimu koji razgrađuje neke antidepresivne lijekove i biljne pripravke (2,77). Osim ovog, pokazalo se da su varijante enzima UGT2B7, CYP2C8 i ABCC2 povezane s jačinom kliničkom slike DILI-a koju uzrokuje diklofenak (78), da polimorfizam N-acetiltransferaze 2 (NAT2) predisponira hepatotoksičnosti sulfonamida i izonijazida (79,80) te da mutacije gena za transportni protein žuči (engl. bile salt export pump, BSEP) i „multidrug resistance“ proteina 3 (MDR3) povećava rizik kolestatskog oštećenja u sklopu DILI-a (81).

Osim toga, HLA fenotip također utječe na konačnu sliku DILI-a. Provedeno je GWAS istraživanje (engl. genome-wide association studies), koje je uključivalo 201 slučaj amoksicilin-klavulanat potaknutog DILI-a bijelih osoba iz Europe i Amerike te kontrolnu skupinu od 532 osobe odgovarajućih genetičkih osobina. Ovim istraživanjem dokazano je da najjača povezanost postoji s haplotipom HLA klase II, HLA-DRB1\*15:01DQB1\*06:02, i da

postoji još jedna, nova, nezavisna povezanost s alelom klase I, HLA-A\*02:01,80 (82). Međutim, efekt HLA-A\*02:01 kao individualnog rizičnog faktora bio je prisutan samo kod slučajeva iz sjeverozapadne Europe, a nije pokazivao takvo djelovanje kod slučajeva iz Španjolske (7). Osim ovog, dokazano je da HLA- B\*5701 daje 80 puta veći rizik od razvoja DILI-a izazvanog flukloksacilinom, dok odsutnost ovog genotipa ima 88% negativnu prediktivnu vrijednost za DILI izazvan flukloksacilinom (83).

## 6. KLINIČKA SLIKA

Kliničku sliku DILI-a karakteriziraju akutna i kronična oštećenja jetre te treba spomenuti da DILI može oponašati sve oblike akutnih i kroničnih hepatobilijarnih bolesti. Velik broj kliničkih očitovanja DILI-a ima temelje u tome da svaki od tipova DILI-a (intrinzički, idiosinkratički i indirektni tip oštećenja) stvara karakteristične kliničke slike, odnosno fenotipove (26). Općenito fenotipovi bolesti koji mogu postojati u DILI-u su: porast jetrenih enzima bez žutice, blaga kolestaza, steatoza jetre, nealkoholna masna bolest jetre (engl. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), akutna nekroza jetre, akutni hepatitis, kolestatski hepatitis, mješoviti hepatocelularni-kolestatski hepatitis, kronični hepatitis, sindrom sinusne opstrukcije (veno-okluzivna bolest), nodularna regenerativna hiperplazija, jetreni adenom i hepatocelularni karcinom (26).

Akutna prezentacija DILI-a može biti raznolika: asimptomatske blage promjene u jetrenim testovima, izražene promjene u jetrenim biokemijskim testovima s kliničkim karakteristikama akutnog hepatitisa, kolestaza s pruritusom, akutna bolest sa žuticom koja nalikuje virusnom hepatitisu i ALF. Prema podacima iz američkog DILIN-a, akutni DILI bio je prisutan sa žuticom u 70% slučajeva. Većina ljudi se oporavila nakon prestanka uzimanja lijeka, ali kod 17% ljudi je stanje progrediralo do kroničnog DILI-a, a kod 10% tih ljudi bila je potrebna transplatacija jetre ili su umrli (14). Najčešća klinička slika DILI-a je akutni hepatitis kojeg karakteriziraju povišeni jetreni enzimi te je većina pacijenata asimptomatska, uočeni su samo zbog rezultata laboratorijskih testova. Pacijenti se također mogu žaliti na slabost, blagu temperaturu, gubitak apetita, mučninu, povraćanje, bol u gornjem desnom kvadrantu, mogu imati znakove žutice, stolicu boje ilovače i tamni urin (9). Kod kolestaze karakterističan je pruritus, odnosno svrbež koji može biti intenzivan pa pacijenti imaju ekzorijacije kože od

češanja. U kliničkom statusu hepatomegalija nije rijedak nalaz, a kod teških slučajeva akutnog DILI-a mogu se pojaviti hepatička encefalopatija i koagulopatija što upućuje na ALF (84).

Akutno oštećenje jetre detektira se i potvrđuje jetrenim biokemijskim testovima, a to uključuje ALT, ALP, bilirubin i albumin. Kako se spominje u kliničkim smjernicama Europske udruge za hepatologiju, definicija DILI podrazumijeva neku od ovih promjena u jetrenim testovima: 1)  $\geq 5$  povišenje ALT od gornje granice normalne vrijednosti, 2)  $\geq 2$  povišenje ALP od gornje granice normalne vrijednosti (pogotovo ako je uz to povišen i GGT (gama-glutamyltransferaza) uz odsustvo koštane patologije koja bi povisila ALP, 3)  $\geq 3$  povišenje ALT i povišenje ukupnog bilirubina za duplo od gornje granice normalne vrijednosti (7).

Kronični DILI može sličiti ostalim kroničnim bolestima jetre, kao što su AIH, primarni bilijarni kolangitis (engl. primary biliary cholangitis, PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) i alkoholna bolest jetre. Također je moguće da kod nekih pacijenata kronično oštećenje uzrokovano DILI-em prijeđe u cirozu (9) pa se zbog toga kod njih mogu naći tipični znakovi portalne hipertenzije i dekompenzacije ciroze jetre (ascites, palmarni eritem, spider nevusi, ginekomastija kod muškaraca, encefalopatija) (85).

Treba spomenuti da postoje očitovanja DILI-a bez jasnih kliničkih, slikovnih ili histopatoloških karakteristika, npr. akutna masna bolest jetre, akutni veno-okluzivni sindrom, sekundarni sklerozirajući kolangitis i DIAIH (7). Osim akutnih stanja, DILI se može prezentirati kroničnim stanjima koje imaju jasnije slikovne i histopatološke karakteristike, npr. masna bolest jetre, fibroza, granulomatozni hepatitis i nodularna regenerativna hiperplazija (7).

Osim ovih klasičnih znakova i simptoma jetrene bolesti, nije neuobičajeno da pacijenti razviju znakove i simptome hipersenzitivne reakcije, npr. vrućicu, osip, Stevens-Johnsonov sindrom, pseudomononukleozu (bolest slična mononukleози) te DRESS sindrom (reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima) (9). DRESS sindrom zahvaća multiple organe, jetru u 60-100% slučajeva, a česte su životne komplikacije i smrtnost u 10% slučajeva (86).

## 7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

DILI je samo jedna od mnogih vrsta oštećenja jetre, a temelj diferencijalne dijagnoze je provođenje biokemijskih, mikrobioloških, seroloških i slikovnih pretraga s ciljem određivanja uzorka jetrenog oštećenja, a u slučaju provođenja biopsije i analize histološkog nalaza.

U nastavku će biti nabrojana glavna klinička očitovanja koja može uzrokovati DILI te ostale diferencijalne dijagnoze koje dolaze u obzir u dijagnostičkom postupku.

- **HEPATITIS:** može nastati zbog virusnih infekcija, alkoholne bolesti jetre, NAFLD-a, AIH-a, Budd-Chiarijevog sindroma i Wilsonove bolesti (9).
- **KOLESTAZA:** uzroci mogu biti opstrukcija bilijarnog trakta, PBC, PSK i intrahepatička kolestaza u trudnoći (9).
- **STEATOZA:** nakupljanje masti u jetrenom parenhimu mogu uzrokovati lijekovi (npr. tamoksifen), NAFLD, alkoholna bolest jetre (87,88).
- **GRANULOMATOZNI HEPATITIS:** granulomatozne promjene jetre prisutne su kod infekcija, sarkoidoze i kod PBC-a (9). Treba spomenuti da se mogu naći kao slučajan nalaz kod 15% bioptata jetre (89).
- **PELIOZA JETRE:** obilježena je višestrukim krvnim formacijama ispunjenih krvlju u jetri. Rijetko nastaje zbog lijekova, drugi mogući uzroci su infekcije, hematološke bolesti, tumori i stanje nakon transplatacije organa (9).

## 8. DIJAGNOZA

Nespecifični simptomi, kao što su mučnina, gubitak apetita, slabost, bol u gornjem desnom kvadrantu i svrbež, koji se jave nakon uvođenja novog lijeka trebaju pobuditi sumnju na DILI te se treba odmah krenuti u evaluaciju (9). Postavljanje dijagnoze DILI-a je dosta kompleksno te se temelji na dijagnozi isključivanja. Glavne sastavnice u dijagnozi su: uzimanje detaljne anamneze, provođenje pažljivog fizikalnog pregleda, biokemijske pretrage krvi, slikovne pretrage hepatobilijarnog sustava te biopsija jetre.

Općenito se može reći da su ključne komponente postavljanja dijagnoze DILI-a:

1. Uzimanje lijeka je prethodilo oštećenju jetre
2. Isključeni su ostali uzroci jetrenih bolesti
3. Prestanak uzimanja lijeka uzrokuje poboljšanje u kliničkoj slici
4. Pojavljivanje naglog i teškog relapsa ako se lijek ponovno uvede u terapiju (90).

### 8.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Ne smije se zaboraviti detaljno saslušati i pregledati pacijenta, bitno je saznati točno kada je započeta terapija nekim lijekom, kolika je bila doza lijeka, koliko je trajalo liječenje, kakva je bila dinamika jetrenih testova ako su bili provedeni i kojim redoslijedom su se pojavljivali simptomi (6,9). U uzimanju anamneze također treba ispitati da li je pacijent uzimao komplementarne i biljne pripravke ili droge (npr. kokain ili metilendioksimetamfetamin-MDMA) (91). Obično se DILI pojavi unutar prvih 6 mjeseci od početka uzimanja novog lijeka, ali postoje iznimke (lijekovi koji uzrokuju DILI s dužom latencijom: nitrofurantoin, minociklin i statini) (14). Pri uzimanju anamneze i razmišljanju o uzrocima oštećenja jetre, treba polaziti od činjenice da su antibiotici i antiepileptici najčešći uzročnici DILI-a te da čine više od 60% svih slučajeva DILI-a (6,92). Od velike koristi za kliničara je besplatna stranica LiverTox, koje su uvele američke organizacije The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases i the National Library of Medicine, koja se periodično nadopunjuje, a pruža detaljne informacije o hepatotoksičnosti i slučajevima DILI-a za više od 1200 lijekova (26).

## 8.2. BIOKEMIJSKI JETRENI TESTOVI

DILI se može prema rezultatu jetrenih testova podijeliti na tri tipa: hepatocelularni, kolestatski ili miješani tip oštećenja. Ovu klasifikaciju, koja se prvenstveno odnosi na iDILI, prvo je uvelo Vijeće za međunarodne organizacije medicinskih znanosti (engl. Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) (93), a nedavno ju je modificirao Upravni odbor za hepatotoksičnost lijekova američke Uprave za hranu i lijekove (5). Hepatocelularno oštećenje karakterizira ALT koji je izolirano povišen pet puta iznad gornje granice normalne vrijednosti (engl. upper limit of normal, ULN) ili ako je omjer ALT/ALP veći od 5. S druge strane, kod kolestatskog oštećenja je ALP izolirano povišen dva puta iznad ULN-a ili je omjer ALT/ALP manji od 2. Kod kombiniranog oštećenja je omjer ALT/ALP veći od 2, a manji od 5 (94). Treba spomenuti da se razine jetrenih enzima mijenju tijekom bolesti te da se tip oštećenja u DILI-u određuje prema prvom laboratorijskom nalazu (7). Hepatocelularno oštećenje, odnosno kliničku sliku hepatitisa, karakterizira puno veći porast ALT-a i AST-a u usporedbi s ALP-om, serumski bilirubin može biti povišen, a test sintetičke funkcije jetre također može biti abnormalan. Kod kolestatskog oštećenja prisutan je puno veći porast ALP u usporedbi sa serumskih aminotferazama, serumski bilirubin može biti jako povišen, a test sintetičke funkcije može također biti abnormalan (35). Treba naglasiti da se DILI smatra akutnim ako su abnormalni jetreni testovi prisutni manje od 3 mjeseca, a kroničnim ako traje dulje od tri mjeseca (93,95).

Drugi jednostavniji način definicije CIOMS-ove klasifikacije je preko R-vrijednosti, koja je definirana kao omjer serumskog ALT-a/ULN ALT-a i serumskog ALP-a/ ULN ALP-a:

$$R=(ALT/ULN:ALP/ULN).$$

Prema dogovoru, ako je  $R>5$  govori se o hepatocelularnom oštećenju, ako je  $R<2$  o kolestatskom oštećenju, a ako je  $2<R<5$  o miješanom tipu oštećenja.

Ovakva podjela je od velikog značaja u dijagnostici zato jer se tada lakše može usmjeriti prema diferencijalnim dijagnozama koje dolaze u obzir i konačnoj dijagnozi. Treba spomenuti da isti lijek može prouzročiti različite laboratorijske i kliničke značajke kod različitih pojedinaca pa to isto treba uzeti u obzir.



### 8.3. DIFERENCIJALNI PRISTUP AKUTNOM JETRENOM OŠTEĆENJU

Diferencijalna dijagnoza za ovakav tip oštećenja jetre uključuje akutni virusni hepatitis, AIH, ishemično oštećenje jetre, akutni Budd-Chiarijev sindrom i Wilsonovu bolest. Kako se navodi u kliničkim smjernicama Američke udruge za gastroenterologiju, akutna bilijarna opstrukcija također može na početku sličiti hepatocelularnom tipu oštećenja, ali u kasnijim stanjima bolesti poprimi definitivni kolestatski tip oštećenja.

Posebnu pažnju treba obratiti na mogućnost zaraze virusnim hepatitisom. Tome u prilog ide činjenica da su akutni hepatitis C (HCV) i akutni hepatitis E (HEV) česti imitatori DILI-a (96,97). Zbog toga je bitno provoditi i serološka ispitivanja na HCV i HEV virus. DILIN prospektivna studija je pokazala da je akutni HCV imitirao DILI u 1.5% slučajeva, dok je druga studija pokazala da je 3% ljudi s potencijalnim DILI-em bilo pozitivno na HEV (96,98). Također akutni citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) i herpes simplex virus mogu dati kliničku sliku s povišenim jetrenim enzima, ali kod njih postoje neke kliničke karakteristike kojima se mogu diferencirati (npr. limfadenopatija i atipični limfociti kod EBV-a) (6).

Autoimunosni hepatitis treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod svih oblika DILI-a. Dokazano je da neki lijekovi (kao npr. minociklin i nitrofurantoin) imaju povećanu sklonost izazivanju DILI-a koji slični AIH-u. U ovom slučaju, u sklopu diferencijalne dijagnostike, treba napraviti serološko testiranje na serumska autoantitijela (ANA i SMA) i kontrolirati razinu IgG tih autoantitijela, a također dolazi u obzir i biopsija jetre (6). Valja spomenuti da niska razina ovakvih autoantitijela nije indikativna za AIH, zato što oko 30% odraslih, a posebno žena, ima pozitivan titar na njih (6,99).

Rijetko se može raditi i o Wilsonovoj bolesti pa stoga treba pratiti i razinu serumskog ceruloplazmina u pacijenata mlađih od 40 godina, ali se u literaturi navode slučajevi i pacijenata starijih od 40 godina s Wilsonovom bolesti (6,100). Kod ceruloplazmina treba biti oprezan jer je on protein akutne faze pa može biti lažno pozitivan tijekom akutnog hepatitisa. Ako je razina ceruloplazmina niska, a dalje postoji sumnja na Wilsonovu bolest, može se mjeriti razina bakra iz 24h urina, biomikroskopija u svrhu otkrivanja Kayser-Fleischerovih prstenova rožnice, mjerenje serumskog bakra i genetičko testiranje mutacije ATP7B gena (101).

Diferencijalne dijagnoze kod kolestatskog oštećenja su sve pankreatikobilijarne bolesti koje mogu biti ekstrahepatičke ili intrahepatičke. Slikovnim pretragama, kao što su ultrazvuk, CT, MRI, mogu se otkriti ekstrahepatičke bolesti, a glavni primjeri su koledokolitijaza i tumori. Intrahepatičke bolesti, koje imitiraju DILI, teže je otkriti te se ovdje dijagnostika temelji na uzimanju detaljne anamneze, fizikalnom pregledu (npr. postoji li totalna parenteralna prehrana ili srčano zatajenje), serološkom testiranju (testiranje antimitohondrijski protutijela (AMA) za PBC) ili slikovnim pretragama (otkrivanje jetrenih metastaza ili sklerozirajućeg kolangitisa). Endoskopska retrogradna kolangiografija (ERCP) koristi se kod pojedinaca sa sumnjom na DILI, a kod kojih se konvencionalnim slikovnim metodama ne može isključiti zaglavljani žučni kamenac, tumor ili PSC (6).

Stanja s miješanim tipom oštećenja jetra s umjerenim do značajnim povišenjem ALT-a i ALP-a mogu sličiti atipičnom hepatitisu ili granulomatoznom hepatitisu (102).

Ako pacijent ima hipersenzitivnu reakciju, u krvnom nalazu može se naći periferna eozinofilija, a ako pak ima pseudomononukleozu, karakteristična je limfocitoza i atipični limfociti (9).

Osim nabrojanih kliničkih entiteta koji su slični DILI-u, ne smije se zaboraviti spomenuti NAFLD jer je ovo stanje jako učestalo, a tome u prilog ide da je to najčešća jetrena bolest u SAD-u (10-46%) (44). Kod NAFLD-a su razine aminotransferaza i ALP-a obično povećane 2 do 3 puta iznad ULN-a. Također se može dogoditi slučaj u kojem je DILI superponiran na NAFLD te su tada razine aminotransferaza i ALP-a još više. ANA protutijela su pozitivna u oko 20% pacijenata s NAFLD-om (44).

## 8.4. BIOPSIJA JETRE

Sama biopsija jetre nije obavezna u dijagnostici DILI-a, ali postoje stanja u kojima je visoko preporučena.

Američka udruga gastroenterologa preporuča biopsiju jetre u ovim okolnostima (6):

1. ako AIH ostane kao moguća dijagnoza, a imunosupresivna terapija je na razmatranju (može trigerirati razvoj AIH-a kod nekih)
2. ako jetreni enzimi ne padaju ili ako postoje znakovi jetrene dekompenzacije unatoč prestanku uzimanja lijeka (perzistentnost povišenih jetrenih enzima smanjuje vjerojatnost DILI-a kao dijagnoze, a vjerojatnije je da se radi o nekom drugom stanju kao što je PSC, AIH, PBC, tumor ili granulomatozni hepatitis)
3. ako se ALT ne smanji za više od 50% unutar 30-60 dana kod hepatocelularnog DILI-a, ili ALP za više od 50% unutar 180 dana kod kolestatskog DILI-a unatoč prestanku uzimanja lijeka (103)
4. ako se razmatra ponovno uvođenje lijeka za kojeg se smatra da je uzrokovao DILI. Za ponovno uvođenje metotreksata postoje kliničke smjernice i histološka klasifikacija prema Roenigku (104) gdje se gleda prisutnost fibroze i masnih promjena. Za izonijazid i kemoterapeutike ne postoje smjernice, ali se gleda stupanj nekroze i fibroze i tako zaključuje o opasnosti ponovnog nastanka DILI-a.
5. ako postoji abnormalnost u jetrenim enzimima dulje od 180 dana uz svrbež, žuticu i hepatomegaliju kako bi se provjerilo postoji li kronična jetrena bolest ili kronični DILI.

## 8.5. NOVI SERUMSKI BIOMARKERI

Danas postoji sve veći interes za otkrivanjem novih serumskih biomarkera za lakšu, bržu i manje invazivnu dijagnostiku DILI-a (105). Za identifikaciju DILI-a potencijal pokazuju serumska glutamat dehidrogenaza, koja služi kao marker disfunkcije jetrenih mitohondrija, i miRNA-122. Za predikciju prognoze akutnog DILI-a obećavajuće djeluju fragmenti K-18 (keratin-18), osteopontin i M-CSFR (engl. macrophage colony-stimulating factor receptor) (106).

Provedeno je istraživanje gdje se pratila razina miRNA-122 kod različitih skupina ljudi: kod pacijenata s DILI-em zbog intoksikacije paracetamolom, kod pacijenata koji su se predozirali paracetamolom, ali nisu razvili DILI, kod pacijenata s DILI-em koji nije bio uzrokovan paracetamolom, kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega te kod zdravih ljudi koji su bili kontrolna skupina (107). Rezultati su pokazali da je razina miRNA-122 bila značajno povišena kod pacijenata s DILI-em uzrokovanim paracetamolom i kod pacijenata s DILI-em koji nije bio uzrokovan paracetamolom u usporedbi sa kontrolnom skupinom, a kronična bubrežna bolest nije utjecala na rezultate. Također je važno za spomenuti da je mi-RNA122 sastavni dio replikacije HCV-a i da su antagonisti mi-RNA122 u fazi 2 kliničkog ispitivanja bili tolerirani i smanjili količinu virusa u organizmu- na taj način miRNA može poslužiti i kao dijagnostički marker, ali i kao terapeutsko sredstvo u budućnosti (108).

Osim navedenih potencijal pokazuju glutation S-transferaza (GST), sorbitol dehidrogenaza (SDH) te HMGB-1 (engl. high-mobility group box protein 1) (109).

## **8.6. METODE I SKALE PROCJENE UZROČNOSTI**

Kako je etički neprihvatljivo izlaganje pacijenta ponovnom djelovanju lijeka, razvijeni su modeli za procjenu uzročne povezanosti uzimanja lijeka i oštećenja jetre (2). Primjeri su CIOMS-ova RUCAM (engl. Roussel-Uclaf Causality Assessment Method) skala, Maria&Victorino System skala i CDS skala (engl. clinical and diagnostic scale) (90,100,107–9). Treba spomenuti da navedene skale ne koriste iste rizične čimbenike, a od svih se danas najviše koristi RUCAM skala (6,110). Osim navedenih, DILIN je razvio svoju DILIN Causality Scoring System skalu koja predstavlja strukturirano stručno mišljenje i prati uzročnost DILI-a kod pacijenata koji su bili uključeni u prospektivno kliničko istraživanje DILIN-a. (6)

### **8.6.1. RUCAM skala**

Najčešće upotrebljavani model gdje se na strukturirani, standardizirani i validirani način pojedinim kliničkim parametrima dodjeljuju bodovi, a konačan broj bodova ukazuje na jačinu uzročnosti za svaki sumnjivi lijek (113). Boduje se 7 kliničkih parametara, a sam test se može naći u obliku formulara na stranici LiverToxa (26) .

Klinički parametri koji se boduju su:

1. razdoblje od početka uzimanja lijeka do pojave bolesti
2. klinički tijek bolesti
3. rizični čimbenici za razvoj DILI-a
4. uzimanje drugih lijekova (konkomitantni lijekovi)
5. drugi mogući uzroci oštećenja jetre
6. prethodno poznate informacije o lijeku u literaturi
7. odgovor na ponovnu izloženost, ako postoji (2).

Za svaki parametar se može dobiti između -3 i 3 boda, a konačan broj bodova može biti između -10 i 14 (6). Prema broju bodova može se ocijeniti koliko je vjerojatno da je neki lijek uzrokovao DILI, odnosno vjerojatnost može biti: velika (>8), vjerojatna (6-8), moguća (3-5), malo vjerojatna (1-2) i skoro nikakva (0) (110). Ova metoda se ne bi smjela koristiti kao jedini dijagnostički alat u procjeni DILI-a zbog njezine neoptimalne pouzdanosti ponovnog testiranja i nedostatka robusne validacije, ali je od velike koristi kliničarima kao dijagnostički okvir za isključivanje ostalih diferencijalnih dijagnoza pri evaluaciji pacijenta sa sumnjom na DILI (6).

### **8.6.2. CDS skala (Clinical Diagnostic Scale)**

To je pojednostavljena verzija RUCAM skale. Postoji manje parametara koji se prate, npr. ne koriste se dvije varijable iz RUCAM ljestvice bodovanja (rizični faktori i konkomitantni lijekovi) (7,103). Povezanost između lijeka i nastanka DILI-a se kategorizira kao sigurna (>17 bodova), vjerojatna (14-17), moguća (10-13), malo vjerojatna (6-9) i isključena (<6) (7).

## 9. LIJEČENJE

Prvi i osnovni korak u liječenju DILI-a je prestanak uzimanja lijeka koji je uzrokovao oštećenje jetre. U većini slučajeva, nakon prestanka uzimanja lijeka dolazi do spontanog oporavka kroz nekoliko dana ili tjedana bez potrebe za primjenom bilo kakve terapije, a to je upravo i jedna od sastavnica određivanja uzročnosti DILI-a (94,114).

Danas postoji nekoliko specifičnih lijekova koji ublažuju kliničku sliku kod specifičnih DILI-a, primjer su primjena kolestiramina, L-karnitina, N-acetilcisteina i ursodeoksikolične kiseline (7).

**Kolestiramin** je preporučan kod teških DILI-a uzrokovanih leflunomidom (7,26,52). Leflunomid ima dugi poluživot i prolazi kroz enterohepatičku cirkulaciju pa kolestiramin, kao sekvestrant žučne kiseline, djeluje povoljno i ubrzava klirens tog lijeka. Preporučena doza je 4g svakih 6 sati kroz 2 tjedna. Kombinacija kolestiramina i antihistaminika djeluje povoljno kod kronične kolestaze uzrokovane terbinafinom (115), a kod izraženog pruritusa se također preporuča ovaj lijek (116).

**L-karnitin** djeluje kao specifični antidot kod DILI-a uzrokovanog valproičnom kiselinom i studije su dokazale da brza IV primjena ovog antidota povećava preživljenje kod ovakvih bolesnika (117). Sam L-karnitin regulira razine mitohondrijskog acetyl-CoA i na taj način olakšava transport masnih kiselina i beta-oksidaciju u mitohondrijima što ubrzava detoksikaciju valproičnom kiselinom (7). Preporučena doza je 100 mg/kg IV kroz 30 min (ali manje od 6g), a kasnije 15 mg/kg svaka 4 sata do poboljšanja kliničke slike (26).

**N-acetilcistein** je jedan od poznatijih antidota koji specifično djeluje kod DILI-a uzrokovanog paracetamolom, ali se može koristiti i kod drugih lijekova, npr. kombinacija N-acetilcisteina i oralnog prednizolona se pokazala povoljnom kod pacijenata s teškim DILI-em uzrokovanim flupirtinom (neopiodni analgetik centralnog djelovanja) (118).

Primjena **ursodeoksikolne kiseline** (UCDA) je povoljna kod kronične kolestaze nakon DILI-a. Mehanizam djelovanja UCDA je smanjivanje saturacije kolesterolom u žuči i na taj način dolazi do olakšavanja simptoma kod tih pacijenata (7).

Terapija **kortikosteroidima** nije od potpune i provjerene koristi kod većine pacijenata s DILI-em, ali pokazuje dobre rezultate kod pacijenata s hipersenzitivnim reakcijama. Na hipersenzitivne reakcije ukazuju eozinofilija, osip i vrućica u kliničkoj slici (6,7). Preporučeno

je dati kortikosteroide pacijentima s hipersenzitivnom reakcijom i progresivnom kolestazom (119) unatoč prestanku uzimanja toksičnog lijeka, ili pak kod onih kod kojih nalaz biopsije jetre pokaže uzorak sličan promjenama kao kod autoimunog hepatitisa (7). Osim toga, kortikosteroidi su indicirani kod pacijenata s teškim ekstrahepatičkim oblicima reakcija preosjetljivosti, kao npr. kod pacijenata s DRESS sindromom koji razvijaju teška plućna očitovanja bolesti (9).

Bitno je rano prepoznati hepatotoksičnost lijeka kako bi se pacijent mogao adekvatno pratiti i spriječiti razvoj ALF-a (9). Općenito postoje dvije kliničke strategije liječenja ALF-a kod DILI-a: prva je brzo čišćenje organizma od lijeka kako bi se spriječila daljnja progresija, a druga je primjena specifičnog antidota ako postoji za navedeni lijek (7). Primjena aktivnog ugljena se pokazala korisnom kod otrovanja paracetamolom ako se primjeni unutar 3-4 sata od intoksikacije (7). Često se N-acetilcistein primjenjuje i kod teških DILI-a uzrokovanih drugim lijekovima, ne samo onih uzrokovanih paracetamolom, jer ima dobar sigurnosni profil, a pojedina istraživanja su pokazala da može prevenirati razvoj teže encefalopatije i da može djelovati zaštitno na bubrege (7,120). Međutim Američka udruga gastroenterologa ne preporuča primjenu N-acetilcisteina kod djece s ALF-om koji nije uzrokovan paracetamolom jer su neka istraživanja pokazala da nema povoljno djelovanje (121).

Od velike je važnosti kontinuirano praćenje stanja biokemijskih jetrenih testova kod bolesnika s DILI-em i to sve dok nalazi ne budu normalni. Znakovi poremećene jetrene funkcije (hepatička encefalopatija i koagulopatija) su alarmirajući i upućuju na razvoj ALF-a. U takvim je okolnostima bitna multidisciplinarna suradnja i konzultacije s hepatologom. Također, ovakav vid suradnje potreban je i kod znakova kroničnih jetrenih bolesti i kada dijagnoza ostane nerazjašnjena. Bolesnike sa znakovima ALF-a te kod onih kod kojih je pozitivan Hyeov zakon (ukupni bilirubin 2x veći od ULN-a, ALT 3x veći od ULN-a) treba smjestiti u centar za transplantaciju jetre i to rano u kliničkom tijeku bolesti kako bi konačni rezultat bio bolji (122,123). Transplantacija jetre još uvijek je primarni tretman spašavanja za ALF, s jednogodišnjom stopom preživljavanja od oko 80% kod pacijenata s transplatiranom jetrom (7).

## 10. PROGNOZA

Sama prognoza generalno ovisi o tipu DILI-a, a većina pacijenata se potpuno oporavi nakon prestanka uzimanja hepatotoksičnog lijeka. S druge strane, kod nekih se može javiti fenomen adaptacije na lijek pa se oporave unatoč tome što se lijek i dalje koristi (11). Kod pacijenata s kolestatskim oštećenjem žutica nestaje za otprilike 30-40 dana, a kod težih kolestaza traje i do godinu dana. Općenito, može se reći da hepatocelularna oštećenja jetre imaju lošiju prognozu nego kolestatska ili miješana. (44)

Čimbenici koji su povezani s lošijom prognozom su (9):

1. **razvoj žutice:** ako je ukupni bilirubin  $>2$  puta iznad ULN-a uz ALT  $>3$  puta iznad ULN-a (9,50,123), mortalitet može iznositi do 14% (124), a ako pacijent razvije ALF i ne otiđe na transplataciju čak 80% (53,125). Većina pacijenata koji razviju žuticu se na kraju ipak u potpunosti oporavi, ali neki mogu razviti kroničnu jetrenu bolest (126).
2. **ALF kod djece zbog antiepileptika** (127)
3. **ALF zbog paracetamola koji zahtjeva hemodijalizu** (127)
4. **povišen serumski kreatinin**
5. **prisutnost postojeće jetrene bolesti** (14)
6. **pripadnost afroameričkoj etničkoj skupini:** dokazano je da Afroamerikanci razvijaju teže kliničke slike DILI-a i imaju veću vjerojatnost da će trebati transplataciju, umrijeti ili razviti kronični DILI (128).

Specifično kod hepatocelularnog tipa oštećenja treba spomenuti **Hyeov zakon**, nazvan prema američkom hepatologu Hymanu Zimmermanu, koji ako je pozitivan označava lošiju prognozu bolesti. Danas je taj zakon prihvaćen od strane američkih i europskih DILI registara te Američke Agencije za hranu i lijekove (US FDA) (5) te se govori o modificiranom Hyeovom zakonu. Navedeni zakon opisuje da će mortalitet od DILI-a biti oko 10% ako su ispunjena 3 kriterija: 1) serumski ALT ili AST 3 puta iznad ULN-a, 2) serumski ukupni bilirubin 2 puta iznad ULN-a bez početnih nalaza kolestaze (povišena serumska alkalna fosfataza) i 3) ne može se naći razlog povišenja povišenih aminotransferaza i bilirubina, kao npr. virusni hepatitis A, B, C ili druga akutna bolest jetre (6). Općenito, taj se zakon koristi u kliničkim ispitivanjima te je US FDA konstatirao da je zabrinjavajuće ako se pronađe kod jedne osobe Hyeov zakon u kliničkom ispitivanju, a ako se pronađu kod dvije osobe da je to visoko indikativno da će lijek izazvati teški DILI u većoj populaciji (129). Općenito je teško točno predvidjeti tko će razviti



ALF u iDILI-u te Hyeov zakon pruža specifičnost od samo 44-67% i senzitivnost od 83-90% (73). Kako bi se popravila specifičnost predikcije ALF-a, Španjolski DILIN je uveo nove varijable za procjenu ALF-a:  $AST \geq 17.3$  puta iznad ULN-a, totalni bilirubin  $\geq 6.6$  puta iznad ULN-a i omjer  $AST/ALT \geq 1.5$  puta iznad ULN-a. Ovi kriteriji su popravili predikciju razvoja ALF-a uzrokovanog DILI-em uz specifičnost od 82% i senzitivnost od 80% (73).

Kod 5-10% ljudi dogodi se progresija DILI-a do kronične jetrene bolesti i to češće kod ljudi s kolestatskim ili miješanim tipom oštećenja jetre (130).

Treba spomenuti i mogućnost postepenog razvoja ciroze, a da u kliničkoj slici nije bilo uočljivih znakova i simptoma jetrene bolesti. Najviše takvih slučajeva zamijećeno je kod DILI-a uzrokovanih amiodaronom, metotreksatom ili metildopom (9,131,132).

Kod nekih pacijenata s kroničnog kolestazom opisan je nastanak sindroma nestajanja žučnih kanala (engl. vanishing bile duct syndrome) (9,133,134), a do toga dolazi zbog produženog štetnog djelovanja na kanaliće što rezultira duktopenijom, a u rijetkim slučajevima može završiti i razvojem ciroze i zatajenjem jetrene funkcije (9).

Kao kod svih uznapredovalih jetrenih bolesti, pa tako i kod teških slučajeva DILI-a može se koristiti MELD score (Model for End-stage Liver Disease) i zbroj bodova veći od 19 se pokazao kao dobar prediktor smrtnog ishoda (9).

## 11. ZAKLJUČAK

Bolesti jetre uzrokovane lijekovima, odnosno DILI predstavlja jedno od najizazovnijih kliničkih stanja u gastroenterologiji. Širok spektar kliničkih prezentacija, velik broj lijekova koji ga mogu izazvati i nedostatak objektivnih dijagnostičkih testova otežavaju klinički pristup i obradu pacijenata s DILI-em. Zbog niske incidencije u općoj populaciji često se ova dijagnoza predviđi pa gastroenterolozi moraju imati DILI na umu kao potencijalni razlog neobjašnjivog akutnog i kroničnog oštećenja jetre. Za rješavanje diferencijalnih dilema kod donošenja dijagnoze DILI-a potrebno je široko znanje gastroenterologije jer DILI može oponašati većinu hepatobilijarnih bolesti pa se sam proces temelji na dijagnozi isključivanja. Poseban oprez treba usmjeriti prema iDILI-u kojeg je teže dijagnosticirati i prepoznati od intrinzičnog DILI-a. Danas postoji velik istraživački potencijal oko teme etiopatogeneze, dijagnoze i liječenja DILI-a. Provedena su mnoga istraživanja: otkrivena je velika imunološka uloga u razvoju iDILI-a, uočena je uloga HLA alela kao faktora rizika, istražuju se novi serumski biomarkeri koji bi olakšali i ubrzali donošenje dijagnoze, istražuju se specifični antidoti za pojedine lijekove i općenito se može reći da je svijest i oprez oko ove teme danas na višoj razini nego što je bila u prošlosti. DILI može rezultirati ozbiljnim posljedicama, kao što su razvoj ALF-a i ciroze jetre, te se iz toga može zaključiti da su bolesti jetre uzrokovane lijekovima ozbiljno stanje kojem treba pristupiti s oprezom, novim spoznajama i multidisciplinarnošću kako bi konačan ishod i kvaliteta bolesnikovog života bili očuvani i na najvišoj mogućoj razini.

## **12. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Tajani Filipec-Kanižaj na usmjeravanju, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji: majci Sanji, ocu Goranu, sestri Loreni, baki Katarini i djedu Vladi na neizmjerne ljubavi, strpljenju i pruženoj podršci tijekom cijelog studija. Veliko hvala svim prijateljima koji su uvijek bili tu uz mene i koji su mi pomogli završiti studij medicine s najljepšim uspomnama.

## 13. POPIS LITERATURE

1. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Aug 22;5(1):58.
2. Sijamhodžić R, Roža N, Debelić MI, Hrستیć I. Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima. *Medicus*. 2020;29(1):7-12.
3. Lee WM. Acute Liver Failure in the United States. *Semin Liver Dis*. 2003;23(3):217–26.
4. Khoury T, Rmeileh AA, Yosha L, Benson AA, Daher S, Mizrahi M. Drug Induced Liver Injury: Review with a Focus on Genetic Factors, Tissue Diagnosis, and Treatment Options. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Jun 28;3(2):99–108.
5. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med Lond Engl*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s104–9.
6. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):878–98.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel: Chair., Panel members, EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222–61.
8. Kleiner DE. Drug-induced Liver Injury: The Hepatic Pathologist's Approach. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Jun;46(2):273–96.
9. Anne M Larson. Drug-induced liver injury [Internet]. [citirano 20. lipanj 2022.]. Preuzeto od: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>
10. Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K, Mrso M, Kralj E, et al. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. *Curr Drug Metab*. 2018;19(10):830–8.
11. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264–73.
12. Lee SJ, Lee YJ, Park KK. The pathogenesis of drug-induced liver injury. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct 2;10(10):1175–85.
13. Maddrey WC. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. *Gastroenterology*. 2000 May 1;118(5):984–5.
14. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-1352.e7.
15. Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2019 Jan;39(1):31–41.
16. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem*. 2009;16(23):3041–53.
17. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of Drug-induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov 1;17(4):507–18.

18. Kaplowitz N. Biochemical and Cellular Mechanisms of Toxic Liver Injury. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):137–44.
19. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepato Baltim Md.* 2004 Jul;40(1):23–6.
20. Am L, J P, Rj F, Tj D, E L, Ls H, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepato Baltim Md [Internet].* 2005 Dec [cited 2022 Jun 8];42(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16317692/>
21. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury: *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Jul 1;139(7):876–87.
22. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973 Oct;187(1):185–94.
23. Ja H, Dw R, Lp J. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol [Internet].* 2010 [cited 2022 Jun 8];(196). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020268/>
24. Win S, Than TA, Min RWM, Aghajan M, Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase mediates mouse liver injury through a novel Sab (SH3BP5)-dependent pathway leading to inactivation of intramitochondrial Src. *Hepatology.* 2016;63(6):1987–2003.
25. Saito C, Lemasters JJ, Jaeschke H. c-Jun N-terminal kinase modulates oxidant stress and peroxynitrite formation independent of inducible nitric oxide synthase in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 Jul 1;246(1):8–17.
26. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
27. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepato Baltim Md.* 2010 Dec;52(6):2065–76.
28. Pye M, Northcote RJ, Cobbe SM. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J.* 1988 Jun;59(6):690–1.
29. Dalton TA, Berry RS. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):102–4.
30. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022 Mar;97:26–31.
31. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jun 15;25(12):1411–21.
32. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepato.* 2015 Aug;63(2):503–14.
33. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepato Baltim Md.* 2013 Jul;58(1):388–96.
34. Chen M, Tung CW, Shi Q, Guo L, Shi L, Fang H, et al. A testing strategy to predict risk for drug-induced liver injury in humans using high-content screen assays and the 'rule-of-two' model. *Arch Toxicol.* 2014 Jul;88(7):1439–49.
35. Uetrecht J. Idiosyncratic Drug Reactions: Past, Present, and Future. *Chem Res Toxicol.* 2008 Jan 1;21(1):84–92.

36. Björnsson ES, Aithal GP. Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury. In: Gershwin ME, M. Vierling J, Tanaka A, P. Manns M, editors. *Liver Immunology : Principles and Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2022 Jun 27]. p. 491–504. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-51709-0\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-030-51709-0_30)
37. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci*. 2017 May;18(5):1018.
38. Nouredin N, Kaplowitz N. Overview of Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Key Challenges in DILI Research. In: Chen M, Will Y, editors. *Drug-Induced Liver Toxicity* [Internet]. New York, NY: Springer; 2018 [cited 2022 Jun 7]. p. 3–18. (Methods in Pharmacology and Toxicology). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7677-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7677-5_1)
39. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419–25, 1425.e1-3; quiz e19-20.
40. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Sanabria-Cabrera J, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):86–97.
41. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1;2(10):1346–53.
42. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatol Baltim Md*. 2010 Jun;51(6):2040–8.
43. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatol Baltim Md*. 2011 Sep 2;54(3):931–9.
44. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jan 1;89(1):95–106.
45. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2005 Aug;42(2):481–9.
46. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2007 May;27(4):465–74.
47. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver*. 2016 Jan;10(1):27–36.
48. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct;94(10):3381–407.
49. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13080.
50. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):512–21.
51. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;25(7):825–9.

52. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2396–404.
53. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137(12):947–54.
54. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med*. 2007 Sep;262(3):393–401.
55. Ohmori S, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Yamanaka T, Deguchi M, et al. Clinical characteristics and prognostic indicators of drug-induced fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2003 Oct;50(53):1531–4.
56. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451–5.
57. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):145–55.
58. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;19(1):15–20.
59. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):77–88.
60. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 May;24(3):287–97.
61. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):558–62; quiz 693.
62. Chen M, Zhang J, Wang Y, Liu Z, Kelly R, Zhou G, et al. The liver toxicity knowledge base: a systems approach to a complex end point. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 May;93(5):409–12.
63. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1363–9.
64. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S44-8.
65. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991 Feb;99(2):465–71.
66. Gopaul S, Farrell K, Abbott F. Effects of age and polytherapy, risk factors of valproic acid (VPA) hepatotoxicity, on the excretion of thiol conjugates of (E)-2,4-diene VPA in people with epilepsy taking VPA. *Epilepsia*. 2003 Mar;44(3):322–8.
67. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1752–9.
68. Hoofnagle JH, Navarro VJ. Drug-induced liver injury: Icelandic lessons. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1335–6.

69. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005 Jul;128(1):116–23.
70. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009 Nov;29(4):337–47.
71. Koch L. Therapy: Propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Aug;6(8):416.
72. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014 May;34(2):194–204.
73. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):109-118.e5.
74. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007 Jun;46(6):1111–8.
75. Aithal GP. Dangerous liaisons: drug, host and the environment. *J Hepatol*. 2007 Jun;46(6):995–8.
76. Laharie D, Seneschal J, Schaeferbeke T, Doutré MS, Longy-Boursier M, Pellegrin JL, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1035–40.
77. Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol*. 2011 Sep 19;24(9):1345–410.
78. Daly AK, Aithal GP, Leathart JBS, Swainsbury RA, Dang TS, Day CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):272–81.
79. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatol Baltim Md*. 2002 Apr;35(4):883–9.
80. Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Jan;49(1):13–7.
81. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Jan;17(1):47–60.
82. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):338–47.
83. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):816–9.



84. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012 May;16(2):231–45.
85. Davidson's Principles and Practice of Medicine - 23rd Edition [Internet]. [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/davidsons-principles-and-practice-of-medicine/ralston/978-0-7020-7028-0>
86. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):609–11.
87. Zimmerman HJ, Lewis JH. CHEMICAL- AND TOXIN-INDUCED HEPATOTOXICITY. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995 Dec 1;24(4):1027–45.
88. Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):185–94.
89. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):547–64, vii–viii.
90. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):731–9.
91. Cajanding RJM. MDMA-Associated Liver Toxicity: Pathophysiology, Management, and Current State of Knowledge. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(3):232–48.
92. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017 Jan;65(1):363–73.
93. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990 Sep;11(2):272–6.
94. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jun;89(6):806–15.
95. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995 Dec;19(12):1409–17.
96. Ahmad J, Reddy KR, Tillmann HL, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Importance of Hepatitis C Virus RNA Testing in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2019 Sep;64(9):2645–52.
97. Grewal P, Ahmad J. Beware of HCV and HEV in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Curr Hepatol Rep.* 2018 Sep;17(3):270–5.
98. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1665-1672.e1-9.
99. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1601–11.
100. Cao C, Colangelo T, Dhanekula RK, Brandt D, Laothamatas I, Thapar M, et al. A Rare Case of Wilson Disease in a 72-Year-Old Patient. *ACG Case Rep J.* 2019 Mar 8;6(3):e00024.
101. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671–85.
102. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Disorders: Introduction and Overview. In: *Drug-Induced Liver Disease.* CRC Press; 2002.

103. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepato Baltim Md.* 1997 Sep;26(3):664–9.
104. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60(5):824–37.
105. Danjuma MIM, Sajid J, Fatima H, Elzouki AN. Novel biomarkers for potential risk stratification of drug induced liver injury (DILI). *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec 16;98(50):e18322.
106. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepato Baltim Md.* 2019 Feb;69(2):760–73.
107. Starkey Lewis PJ, Dear J, Platt V, Simpson KJ, Craig DGN, Antoine DJ, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury. *Hepato Baltim Md.* 2011 Nov;54(5):1767–76.
108. Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med.* 2013 May 2;368(18):1685–94.
109. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol.* 2016 Aug 22;7:267.
110. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993 Nov;46(11):1323–30.
111. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepato Baltim Md.* 2001 Jan;33(1):308–10.
112. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol.* 2000 Dec;33(6):949–52.
113. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 24;17(1):E14.
114. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepato Baltim Md.* 2010 Aug;52(2):730–42.
115. A M, Es Z, Jm M, D D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci [Internet].* 1997 Jul [cited 2022 Jun 28];42(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9246051/>
116. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1924–34, 1934.e1-4.
117. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2009 Feb;47(2):101–11.
118. Borlak J, van Bömmel F, Berg T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018 Feb;38(2):365–76.
119. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother.* 2006 Jun;40(6):1196–9.

120. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):856–64, 864.e1.
121. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1542–9.
122. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1179–97.
123. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Jun;79(6):521–8.
124. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2246–59.
125. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989 Aug;97(2):439–45.
126. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):511–7.
127. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2009 Jul;15(7):719–29.
128. Chalasani N, Reddy KR, Fontana RJ, Barnhart H, Gu J, Hayashi PH, et al. Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in African-Americans Is Associated With Greater Morbidity and Mortality Compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2017 Sep;112(9):1382–8.
129. Research C for DE and. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2019 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>
130. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1581–8.
131. Beyeler C, Reichen J, Thomann SR, Lauterburg BH, Gerber NJ. Quantitative liver function in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *Br J Rheumatol*. 1997 Mar;36(3):338–44.
132. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis*. 2018 Sep;19(9):514–21.
133. Degott C, Feldmann G, Larrey D, Durand-Schneider AM, Grange D, Machayekhi JP, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology*. 1992 Feb;15(2):244–51.
134. Moradpour D, Altorfer J, Flury R, Greminger P, Meyenberger C, Jost R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994 Dec;20(6):1437–41.

## 14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1. veljače 1998. u Zaboku. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja u OŠ Krapinske Toplice, upisao sam Gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku koju sam završio s odličnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovao sam na brojnim natjecanjima, od čega bih spomenuo državna natjecanja iz geografije i biologije.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Tijekom studija bio sam član CroMSIC-a (Međunarodne udruge studenata medicine u Hrvatskoj) i pohađao brojne radionice i akcije.

Engleski jezik govorim i pišem na razini C1 te sam također položio B1 razinu (pisanje i govor) iz njemačkog jezika na Goethe institutu. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.