

DILI
(Drug Induced Liver Injury)
im Fokus der Arzneimittelinformation

Dr. Andreas Benesic, Weilheim-Schongau

Dr. Dorothea Strobach, München

Definition: Drug-induced liver injury (DILI)

Leberschaden durch Medikamente (und Xenobiotika, Phytotherapeutika)



Äußert sich in Leberwerterhöhungen oder sogar Leberversagen



Erfordert den Ausschluss anderer Ursachen

DILI – Bedeutung



© DSO

DILI ist die Ursache bei 5% aller Klinikeinweisungen wegen Ikterus und bei >50% der Fälle von akutem Leberversagen [1,2]



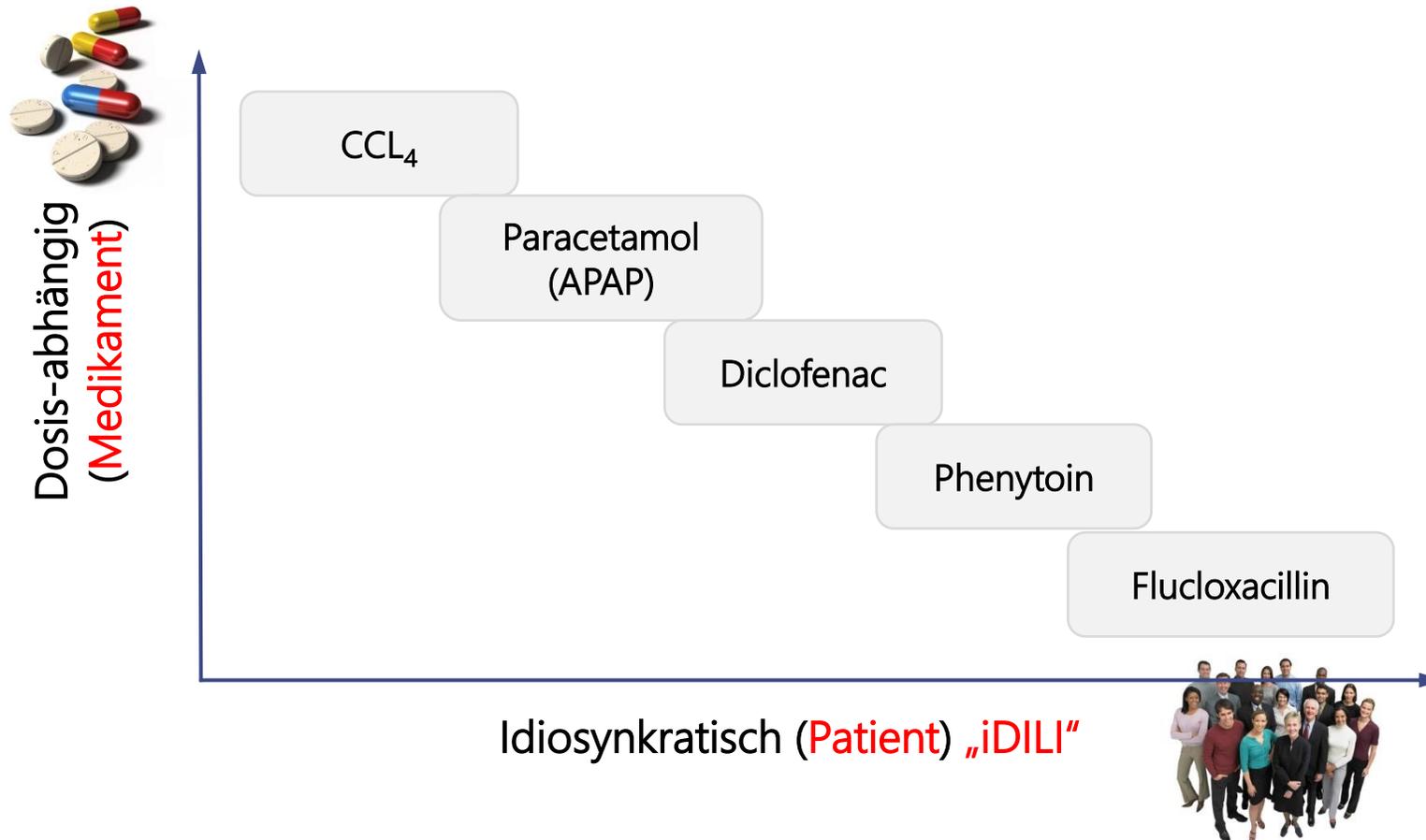
DILI ist die häufigste Ursache für Indikationseinschränkungen, Marktrücknahmen und Entwicklungsstopps [3]

1. Lee WM, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 February; 26(1): 3–16.
2. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S and Chalasani N, Am J Gastroenterol (2007) 102, 558–562
3. Stevens JL and Baker TK, 2009 Drug Discovery Today; Volume 14, Numbers 3/4 February

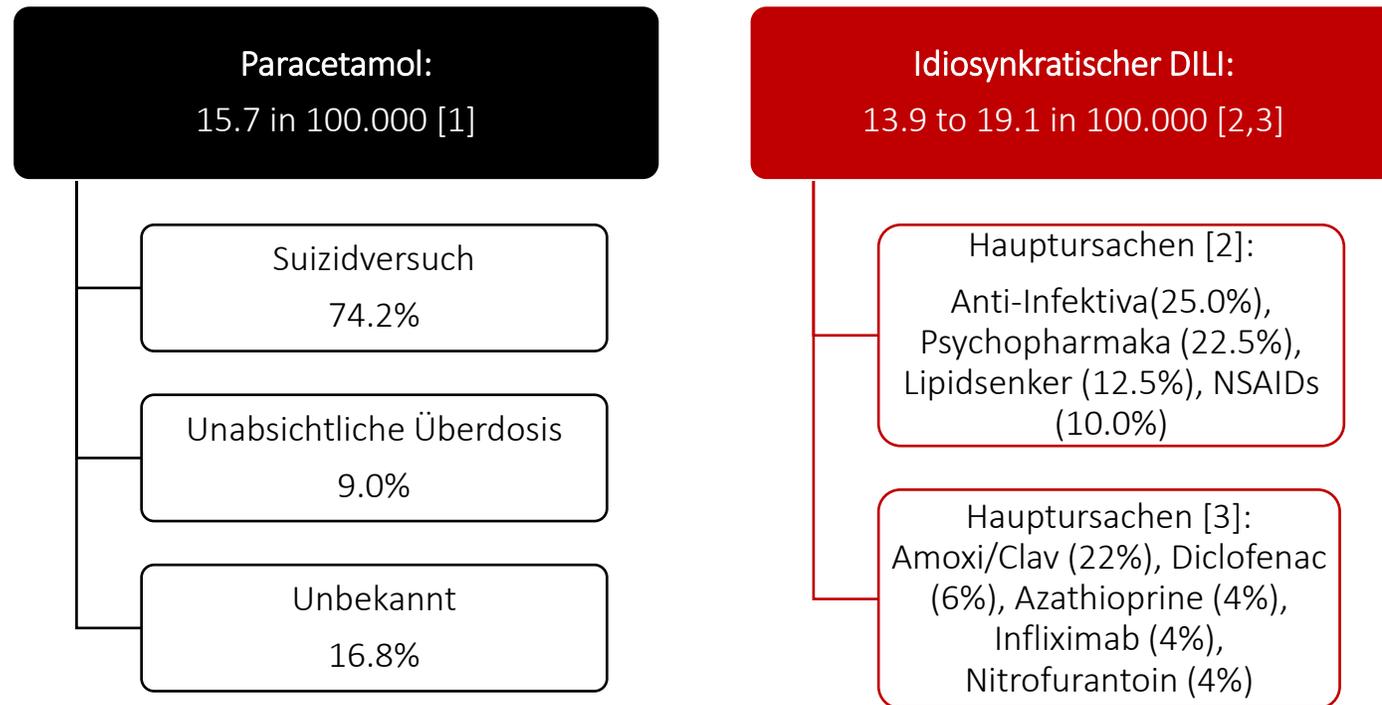
DILI - Mechanismen

	Dosisabhängige Hepatotoxizität	Idiosynkratischer DILI
Schwellendosis	Ja, betrifft jeden, der die Schwellendosis überschreitet	NEIN, betrifft nur „susceptibles“, Risiko für jeden
Latenz	Kurz (Tage)	Variabel (Wochen bis Monate)
Präklinische Modelle	Tiere und in vitro	NEIN
Vorhersagbar?	Ja	NEIN
	↓	↓
	Wird in der präklinischen Entwicklung entdeckt	Wird während der klinischen Erprobung/nach Zulassung „entdeckt“
		Ausschlussdiagnose!

Hepatotoxizität vs. Idiosynkrasie (Beispiele)

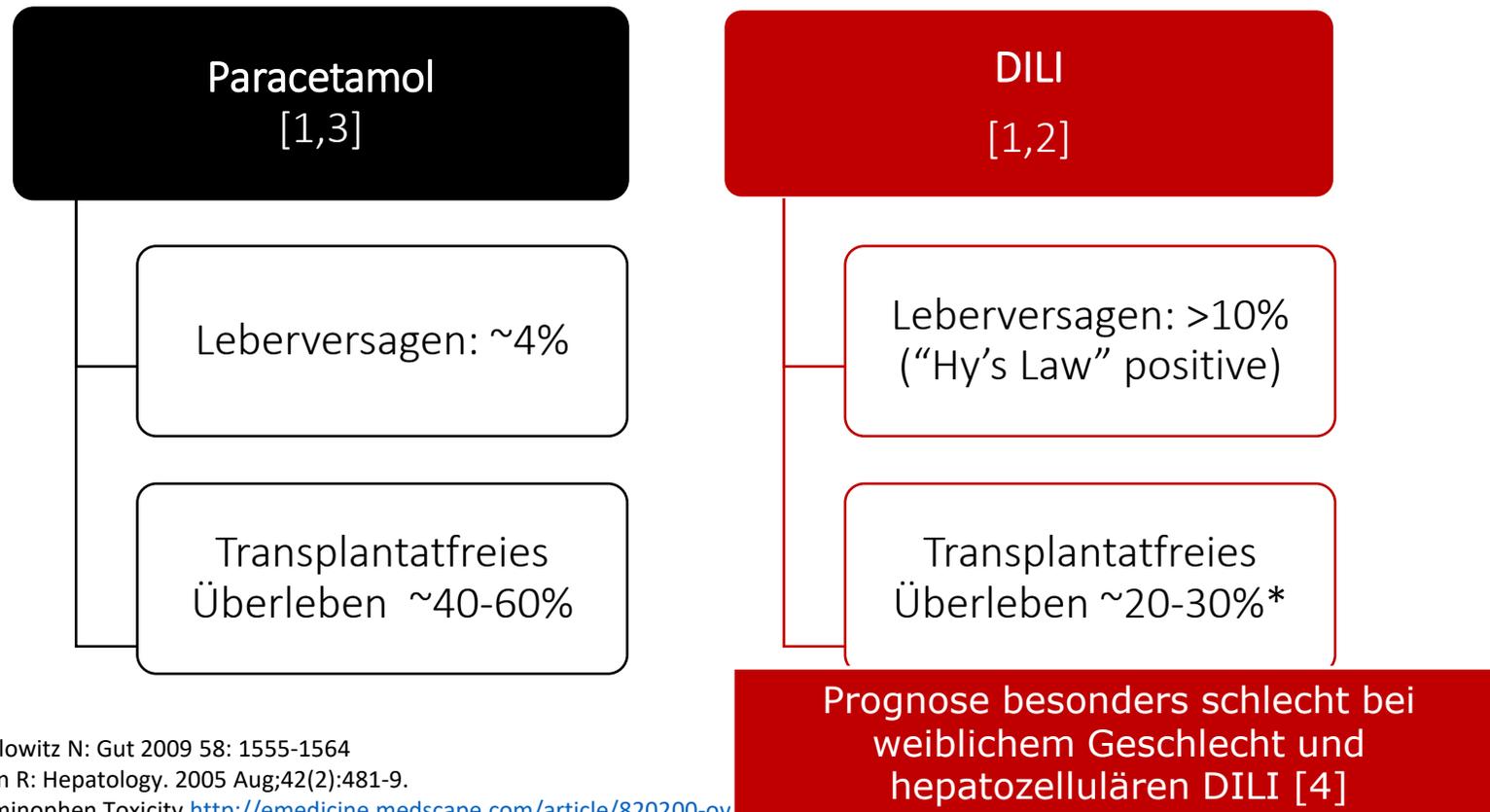


DILI: Inzidenz



1. Manthripragada AD, et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Aug;20(8):819-26
2. Sgro C et al., Hepatology, 36 (2002), pp. 451–455
3. Bjoernsson ES et al., Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1419-25, 1425.e1-3

Schweregrad und Verlauf



1. Verma S and Kaplowitz N: Gut 2009 58: 1555-1564
2. Björnsson E, Olsson R: Hepatology. 2005 Aug;42(2):481-9.
3. Farrell SE: Acetaminophen Toxicity <http://emedicine.medscape.com/article/820200-ov>
4. Robles-Diaz M et al. Gastroenterology 2014;147:109-18.

EXKURS:
Leberwerte und Leberversagen

„Leberwerte“



Transaminasen: AST (GOT) und ALT (GPT)



Cholestaseparameter: AP, GGT (Bilirubin)



Syntheseparameter: INR (Quick), Albumin, Bilirubin, (Faktor V)

Nur in Zusammenschau der Befunde kann eine Aussage über die „Leberfunktion“ gemacht werden

Transaminasen: AST (GOT) und ALT (GPT)

- Zeigen eine Leberzellschädigung an, NICHT aber die Schwere der Funktionseinschränkung

Cholestaseparameter: AP, GGT (Bilirubin)

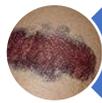
- Zeigen nur bedingt Zellschädigung an, sondern V.a. Probleme beim Gallefluss oder werden durch Stoffwechselprozesse (Medikamente, Alkohol) induziert

Syntheseparameter: INR (Quick), Albumin, Bilirubin, (Faktor V)

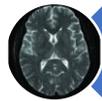
- Zeigen die Synthesefunktion (Eiweissproduktion) und Ausscheidungsfunktion (Bilirubin) der Leber an.

Definition: Akutes Leberversagen

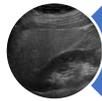
Potenziell reversible akute Schädigung mit:



Koagulopathie (INR \geq 1.5)



Enzephalopathie (Mentale Alteration jedigen Schweregrades)



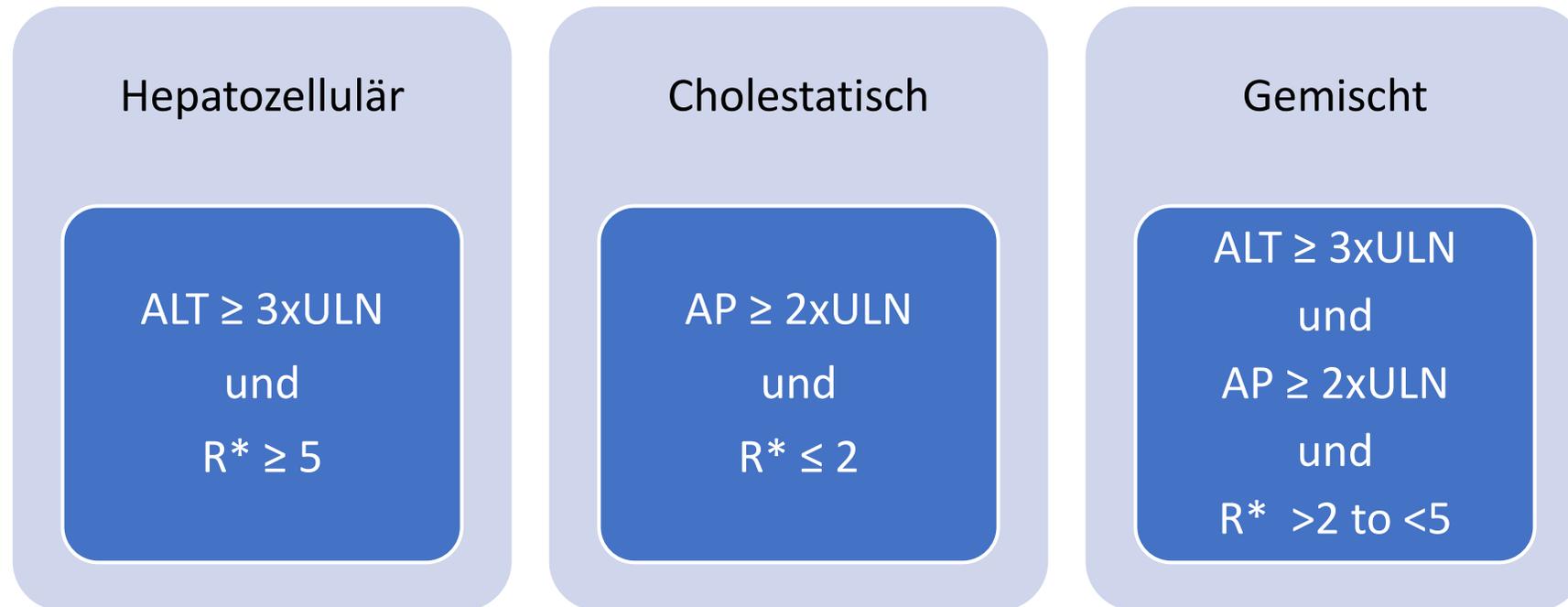
ohne vorbestehende Zirrhose*



Dauer <26 Wochen

*(Ausnahmen: M. Wilson, Autoimmunhepatitis, chronische HBV-Infektion bei Erstdiagnose vor <26 Wochen)

Einteilung nach Schädigungsmuster



Ref.:Danan G, Benichou C. J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30

*R = ratio (ALT/ULN)/(AP/ULN)

Differentialdiagnosen (Beispiele)

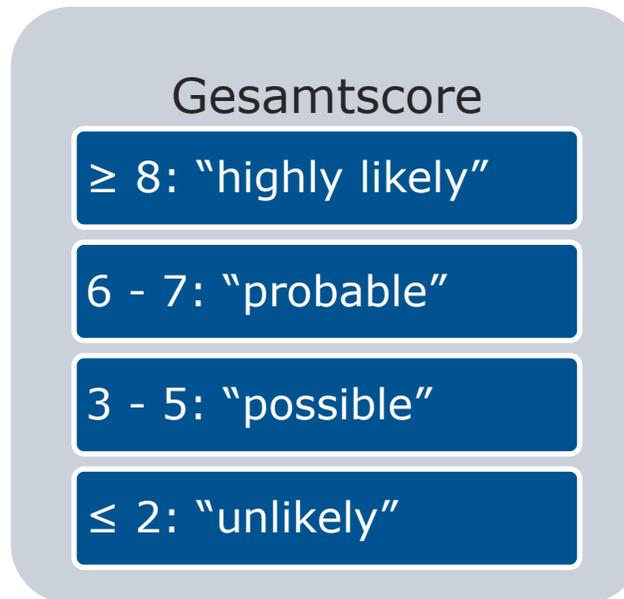
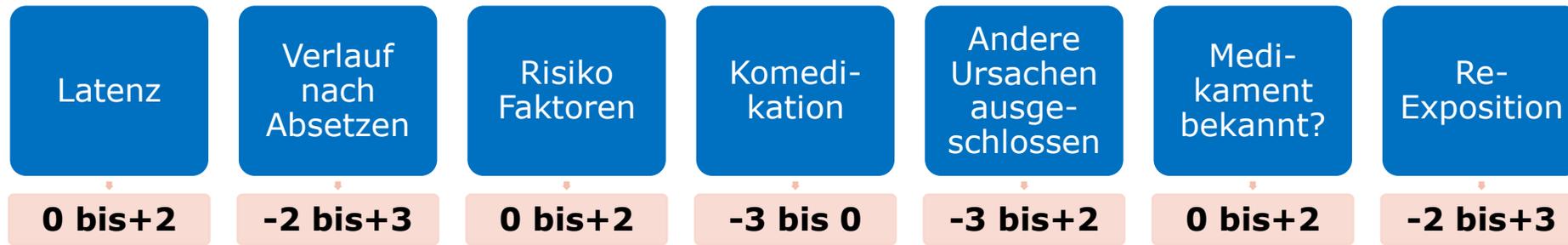
Eher Hepatozellulär

- **Virushepatitis** (A-E, HIV, Herpesviren etc.)
- **Autoimmunhepatitis „AIH“** (IgG, ANA, Histo mit lympho-Infiltrat, AIH-Score)
- **Ischämisch** („Schockleber“, häufig extrem hohe GOT/GPT/LDH, rasch reversibel nach Kreislaufstabilisation)
- **SD-Störungen**
- **Alkohol. Steatohepatitis (ASH)** (Häufig GOT>GPT, GGT erhöht, Bili erhöht, Fieber, Leukozytose)
- **M. Wilson** (Coeruloplasmin niedrig, Serum-Cu niedrig, Kupfer im S-Urin hoch, Kornealring, Kupfer im Lebergewebe, Hämolyse)
- **DILI**: Paracetamol Überdosis /Idiosynkratisch (RUCAM)
- **Schwangerschaft**: Akute Schwangerschaftsfettleber, HELLP-Syndrom
-

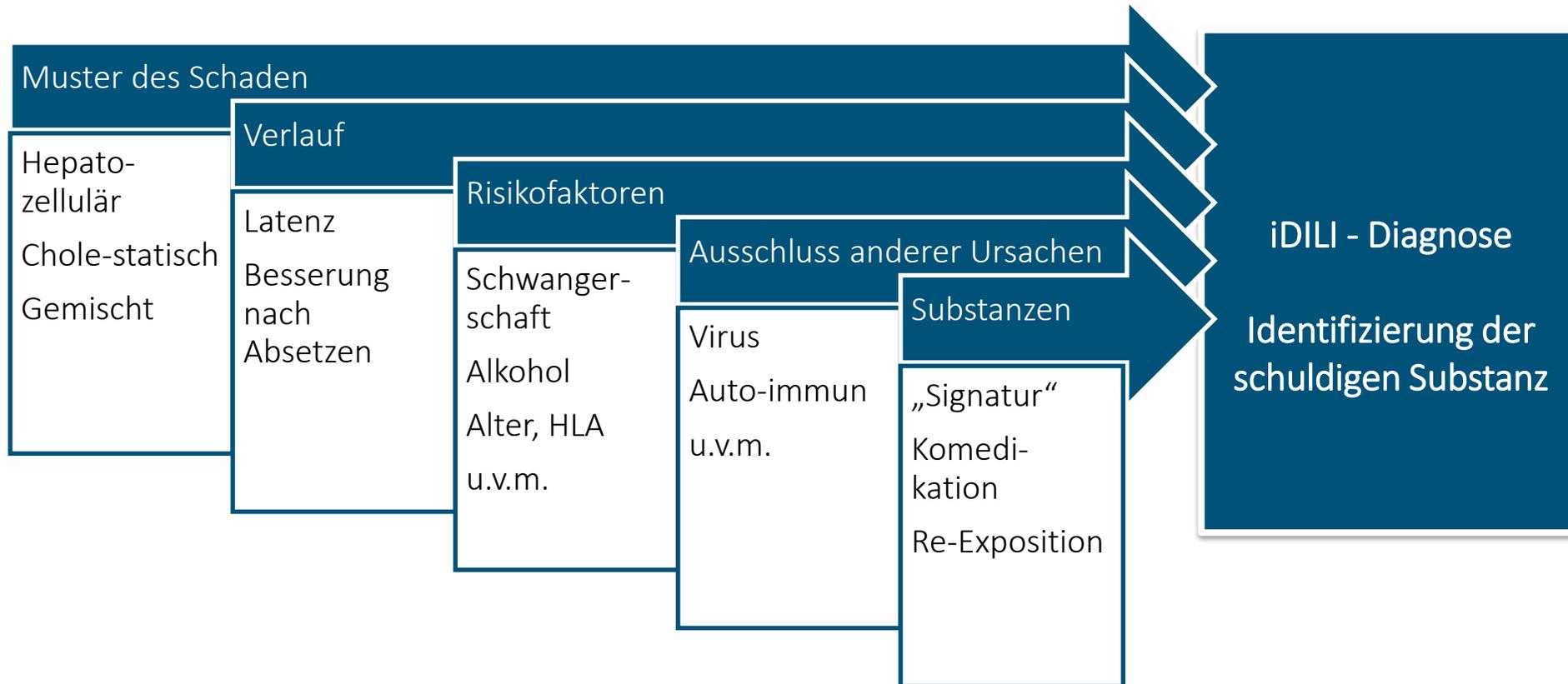
Eher Cholestatisch

- **Extrahep. Cholestase** (Konkrement, Tumor...mechanisch)
- **Primär biliäre Cholangitis „PBC“** (Eher Frauen, Pruritus, AMA-M2, IgM Erhöhung)
- **Primär sklerosierende Cholangitis „PSC“** (Eher Männer, assoziiert mit CED, evtl. ANCA, Bildgebung mit „Perlschnüren“, Histo mit „Zwiebelschalen“)
- **Sekundär sklerosierende Cholangitis „SSC“** (ischämischer Schaden der intrahep Gallenwege zB noch Schock und protrahiertem Intensivaufenthalt, hohen Katecholamindosen etc. sonst siehe PSC)
- **Schwangerschaftscholestase „ICP“** (Meist 3 Trimenon, ausgeprägter Pruritus, hormoninduziert – CAVE: Pille)
- **M. Wilson**
- **DILI**: Idiosynkratisch
-

DILI Diagnose: CIOMS/RUCAM Score



DILI: Gold Standard „Expert Opinion“



DILI in der Arzneimittelinformation

Können Meropenem und Linezolid eine Bilirubinerhöhung auslösen?

Patient x.x., 01.01.1901; seit Ende August ansteigende Leberparameter. Kann eines der Arzneimittel die Ursache sein?
Aktuelle Medikation: Pipamperon, Melperon, Lorazepam, Clonidin, Quetiapin, Isofluran, Urapidil, Doxazosin, Nimodipin, Scopolamin-Pflaster, Folsäure, Colecalciferol, Paracetamol, Mannitol, Ticagrelor, Desmopressin, ASS 100, Pantoprazol, Na-Picosulfat, Naloxon, Movicol, Heparin, Sufentanil

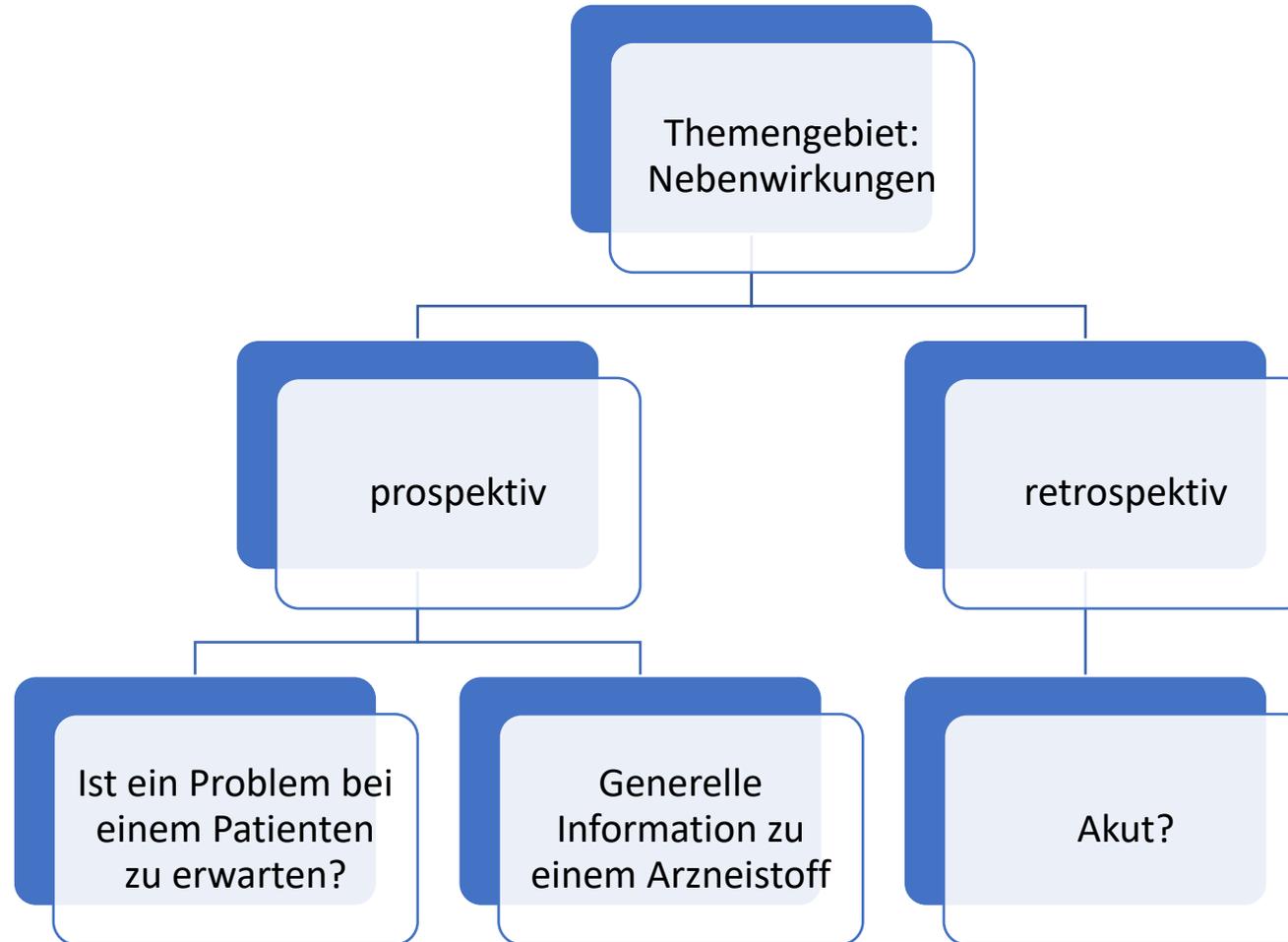
Patient z.z.; 3.3.1903; HIV-ED 08/23, behandelt seitdem mit Dolutegravir, Lamivudin. Zudem Einnahme von Laif® 900 (Johanniskraut), bereits länger immer mal wieder, aktuell wieder mehr. Jetzt akutes *Leberversagen* (Bili erhöht, AST/ALT erhöht, gamma-GT und AP massiv erhöht). Bitte um Informationen möglicher Interaktion und zu akutem *Leberversagen* unter den genannten Wirkstoffen!

Der Patient y.y.; 02.02.1902, bekommt seit 2 Tagen Aciclovir. Transaminase-Werte (GOT, GPT) steigen nun erheblich an. Kann es einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der *Leberwerte* und der Gabe von Aciclovir geben?

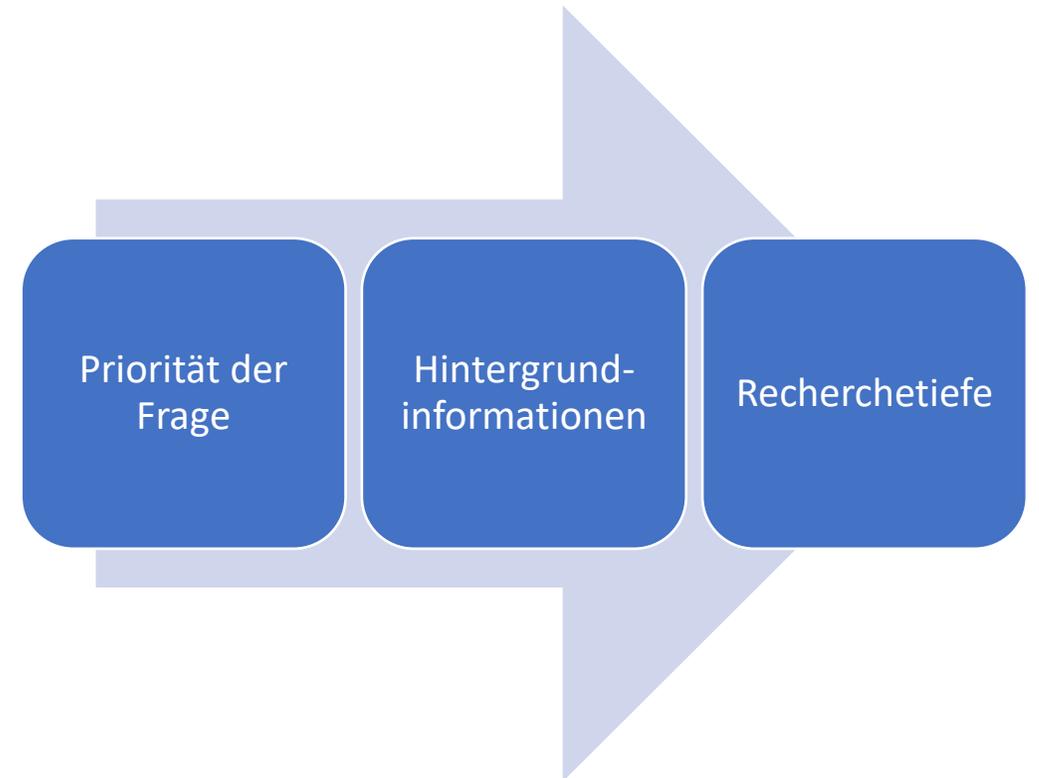
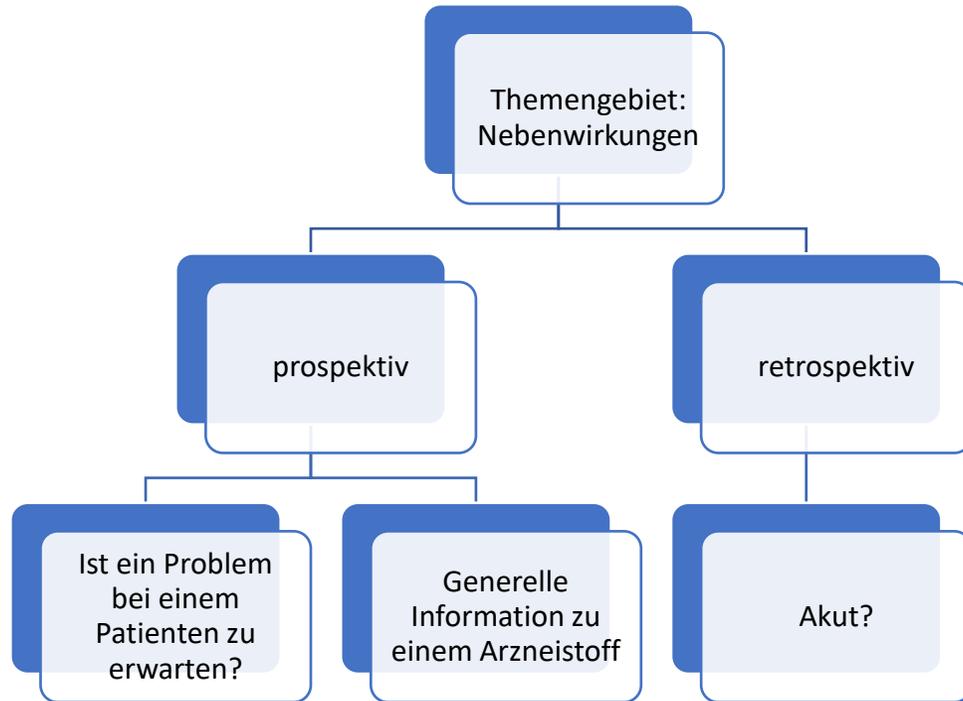
Bitte um Vergleich von Ambisome® und Isavuconazol hinsichtlich *Lebertoxizität*!

Bitte um Hintergrundinformationen zur *Lebertoxizität* von Metamizol!

DILI in der Arzneimittelinformation



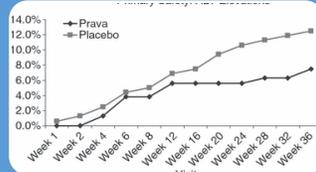
DILI in der Arzneimittelinformation



DILI (Drug-induced Liver injury) bei Patienten mit Lebererkrankungen

“DILI” bei chronischen Lebererkrankungen

- INZIDENZ



Es existieren nur vereinzelt Daten, dass DILI bei Patienten chronischen Lebererkrankungen häufiger auftritt



Vermutlich werden Patienten mit klinisch nicht offensichtlichen Lebererkrankungen (chronische Hepatitis B und C, NASH, Alkohol) recht häufig Medikamente verschrieben



Patienten mit chronischen Lebererkrankungen konsumieren häufig „Over-the-Counter-Drugs“ oder Phytotherapeutika, die als harmlos eingeschätzt werden

“DILI” bei chronischen Lebererkrankungen

- **Medikamente die bei Lebererkrankungen mit Hinweisen auf erhöhtes DILI –Risiko**

Medikament	Lebererkrankung
Methotrexat	Alkoholische Lebererkrankung, Steatohepatitis
Rifampicin	Primär biliäre Zirrhose
HAART	Hepatitis B/C
Ibuprofen	Hepatitis C
Anti-TB	Hepatitis B/C
Orale Kontrazeptiva	Frauen mit Lebertumoren, Schwangerschafts-Cholestase
Methimazol	Hepatitis B
Vitamin A	Alkoholische Lebererkrankung

nach Gupta & Lewis 2008

Gupta NK and Lewis NH, 2008; Aliment Pharmacol Ther 28, 1021–1041
Lewis JH: AASLD-FDA-PhRMA, HepatotoxicityConference, January 24, 2007
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm074780.pdf>

“DILI” bei chronischen Lebererkrankungen

- **DILI „SEVERITY“**

Fontana 2014:

Tod/Transplantation durch DILI in 24% der Patienten mit Lebererkrankung vs. 11% in „Lebergesunden“ (1)

DILIN-Studie 2015:

Hinweise auf schwere Verläufe (Tod/Transplantation) in HBV/HCV-Patienten, nicht in NAFLD/NASH Patienten (2)

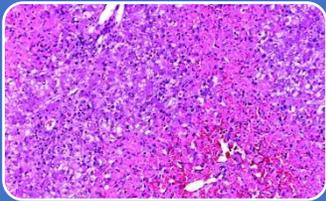
Es besteht die Gefahr eines schwereren Verlaufs von DILI in Patienten mit präexistenten Lebererkrankungen

1) Fontana RJ et al: Gastroenterology 2014; 147: 96-108

2) Hayashi PH, AASLD-FDA-PhRMA, XV Hepatotoxicity Conference, March 19, 2015

“DILI” bei chronischen Lebererkrankungen

- **Paracetamol**



Überdosierung kann zu schweren Leberschäden bis zum Leberversagen führen

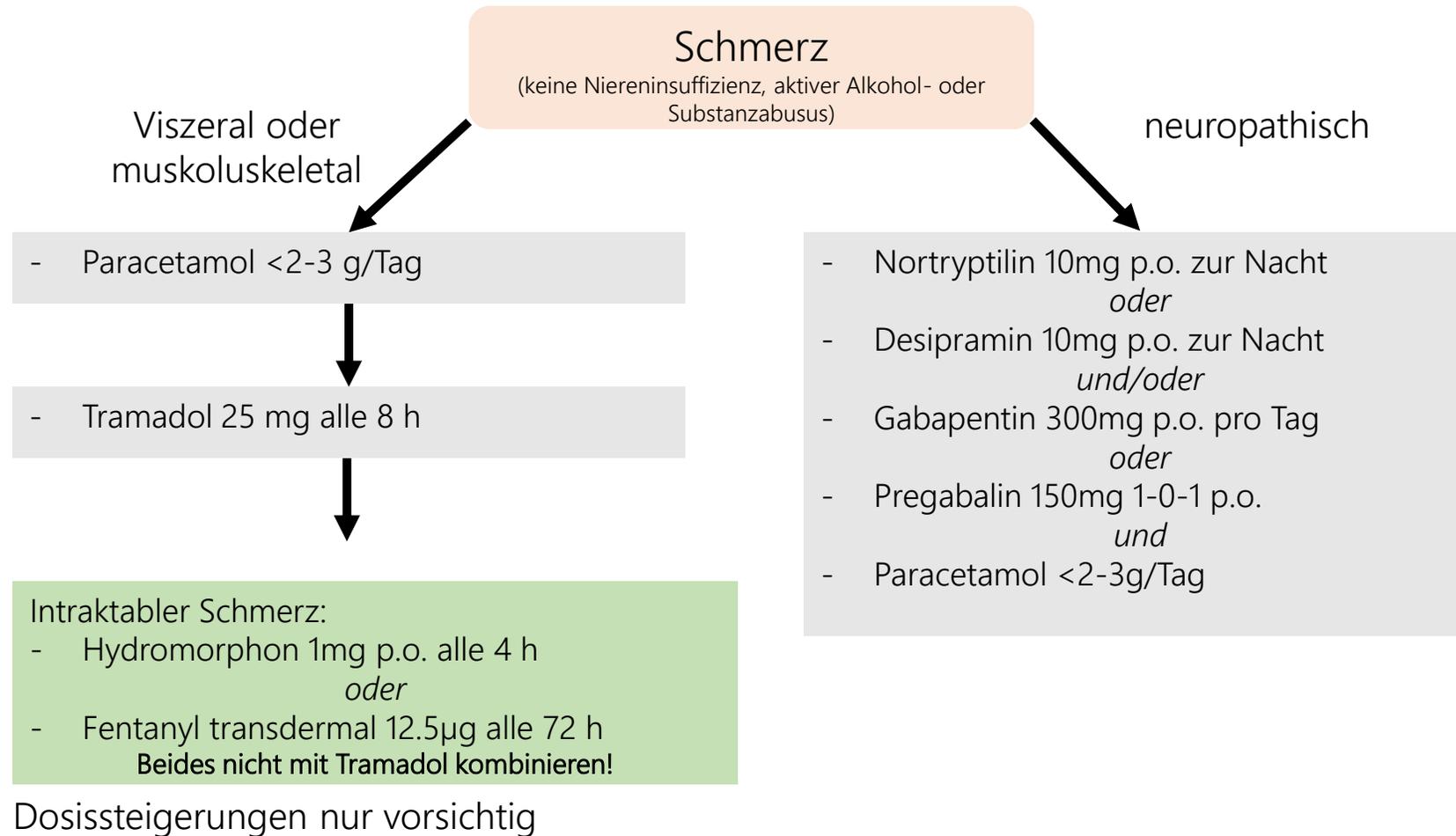


Die Toxizität vermittelt über CYP-Metabolismus (Vermindert in der Zirrhose) und Glutathion Depletion (Leber-GSH unterschiedlich stark verringert bei Zirrhose)



Dosen unter 2-3 g/ Tag = weitgehend sicher

Schmerztherapie bei Leberzirrhose (Mayo Clinic)



Nach: Chandok N and Watt KDS; Mayo Clin Proc. 2010;85(5):451-458

DILI?

Fallbeispiel: 37 Jahre, Weiblich

- Bekannte juvenile rheumatoide Arthritis, Therapie mit Methotrexat
 - Bei therapierefraktärem Verlauf Umstellung auf Etanercept
- Vorstellung mit AZ-Verschlechterung, Oberbauchschmerz, Ikterus und dunklem Urin 12 Wochen nach Start Etanercept
- Dauermedikation mit Indomethacin, Pantoprazol, keine Phytotherapeutika etc.
- Keine Auslandsreisen, keine Bluttransfusionen
- Notfall OBS unauffällig

Fallbeispiel: 37 Jahre, Weiblich

- Labor:

- ALT 3.500 U/l
- AST 3.300 U/l
- Bilirubin 5mg/dl
- INR 1.7
- Albumin 2.8g/dl
- Ammoniak 250

Anti HAV-IgG/IgM negativ

HBsAg positiv

AntiHBc positiv

AntiHBe positiv

HBV-DNA 50 Mio Geq/ml

HIV/HCV/HEV/CMV/EBV neg

Fallbeispiel: 37 Jahre, Weiblich

- Verlauf:
- Therapie Tenofovir und Lamivudin
- Bei zunehmender Verschlechterung trotz antiviraler Therapie LTX-Evaluation
- HU- Lebertransplantation 4 Wochen nach Aufnahme

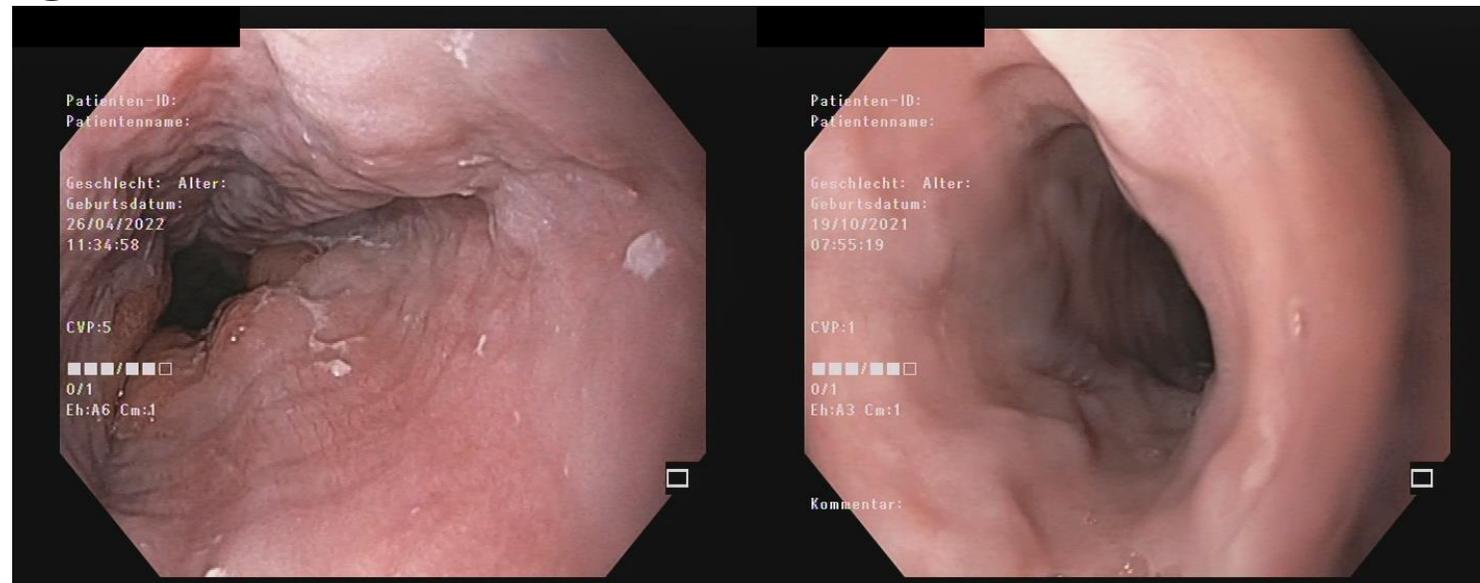
FAZIT

Immunsupprimierende oder –modulierende Medikamente stellen eine vitale Bedrohung für Patienten mit chronischer Hepatitis B (oder auch funktionell ausgeheilter Hepatitis B) dar

DILI?

Fallbeispiel: H.A., 75 Jahre, Weiblich

- Anamnestisch bekannte Rheumatoide Arthritis
- Methotrexat-Therapie seit >20 Jahren
 - Leberwerterhöhung seit Jahren bekannt (als MTX-Nebenwirkung gewertet)
 - Neu: Unklare Thrombopenie, Vorstellung beim Hämatologen
- Vorstellung zur ÖGD und Coloskopie
- ÖGD: Ösophagusvarizen



Fallbeispiel: H.A., 75 Jahre, Weiblich

- Sonographisch: Neuauftretene Leberzirrhose (Vor 2 Jahren noch nicht nachweisbar) mit Splenomegalie (Erklärung für die Thrombopenie)
- Labor: geringe AP und AST-Erhöhung, Thrombopenie und Qu 73%, Albumin leicht erniedrigt
- Diagnostik: Nachweis von Anti-GP210, somit besteht nach den EASL-Kriterien eine Primär biliäre Cholangitis
- Therapie mit UDCA, seither stabiler Verlauf
- Kommentar: Eine parallel zur RA bestehende, gut behandelbare Autoimmunerkrankung der Leber wurde als DILI fehlgedeutet, was zur Entwicklung einer Zirrhose geführt hat

FAZIT

Eine Leberschädigung, insbesondere chronischer Art ist nicht ohne den

Ausschluss anderer Ursachen automatisch medikamenten-assoziiert.

Behandelbare andere Ursachen müssen identifiziert und therapiert werden.

DILI in der Arzneimittelinformation

Was müssen wir wissen?

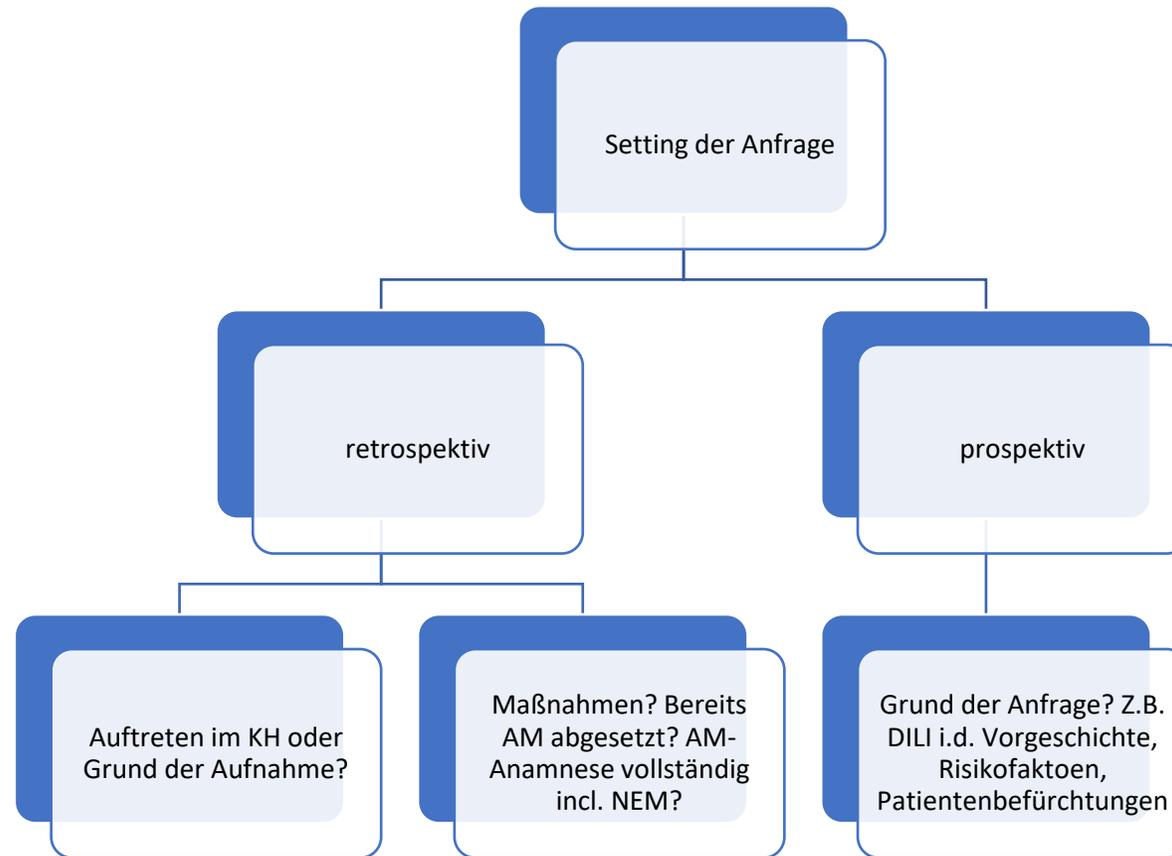
Murmelgruppe:

Welche Hintergrundinformationen
müssen Sie erfragen?

Diskutieren Sie 2 min mit ihrem
Nachbarn

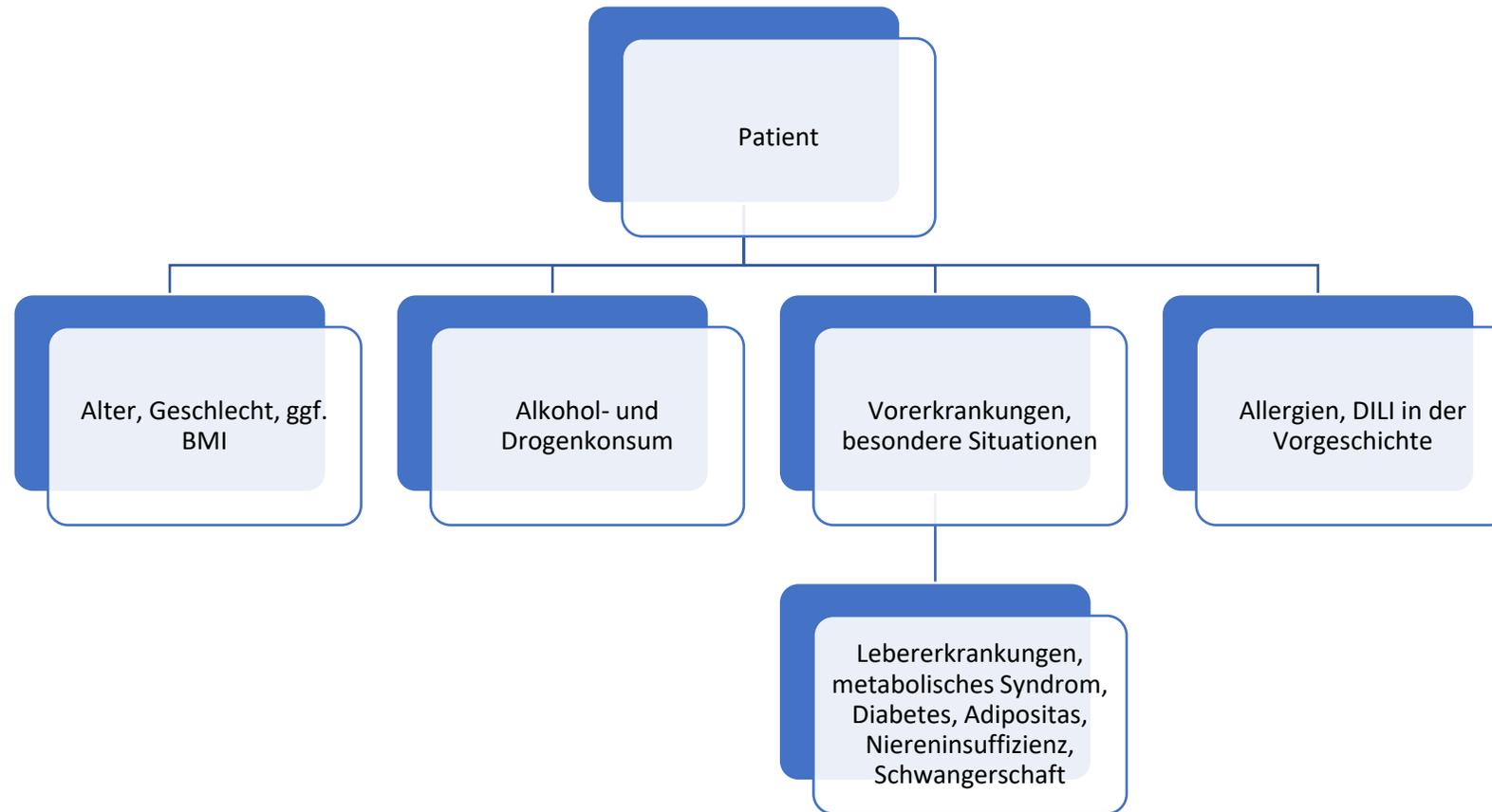
DILI in der Arzneimittelinformation

Was müssen wir wissen?



DILI in der Arzneimittelinformation

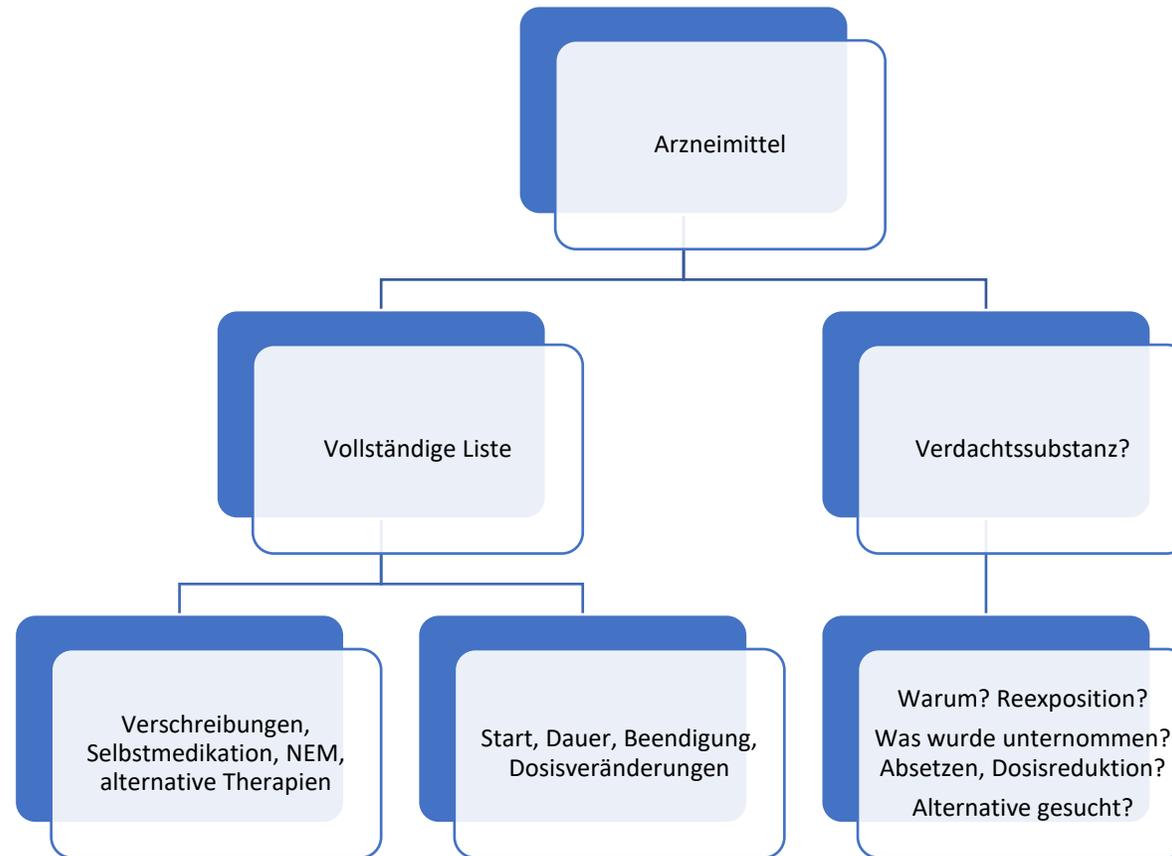
Was müssen wir wissen?



Nur für den Fall relevante Fragen stellen!

DILI in der Arzneimittelinformation

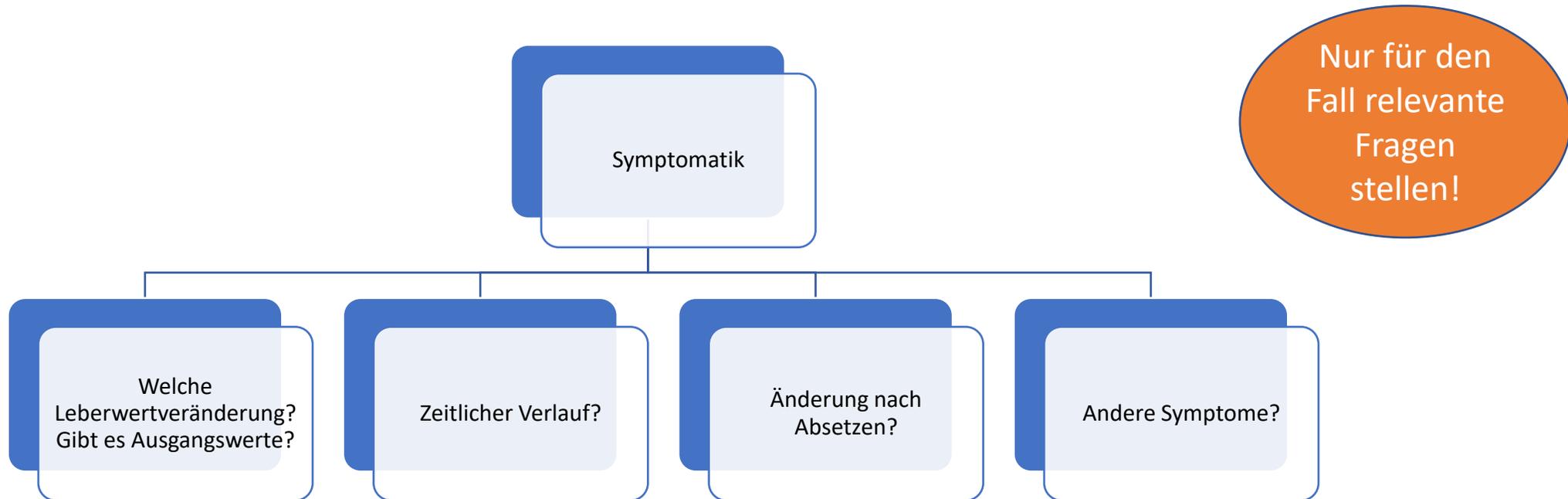
Was müssen wir wissen?



Nur für den Fall relevante Fragen stellen!

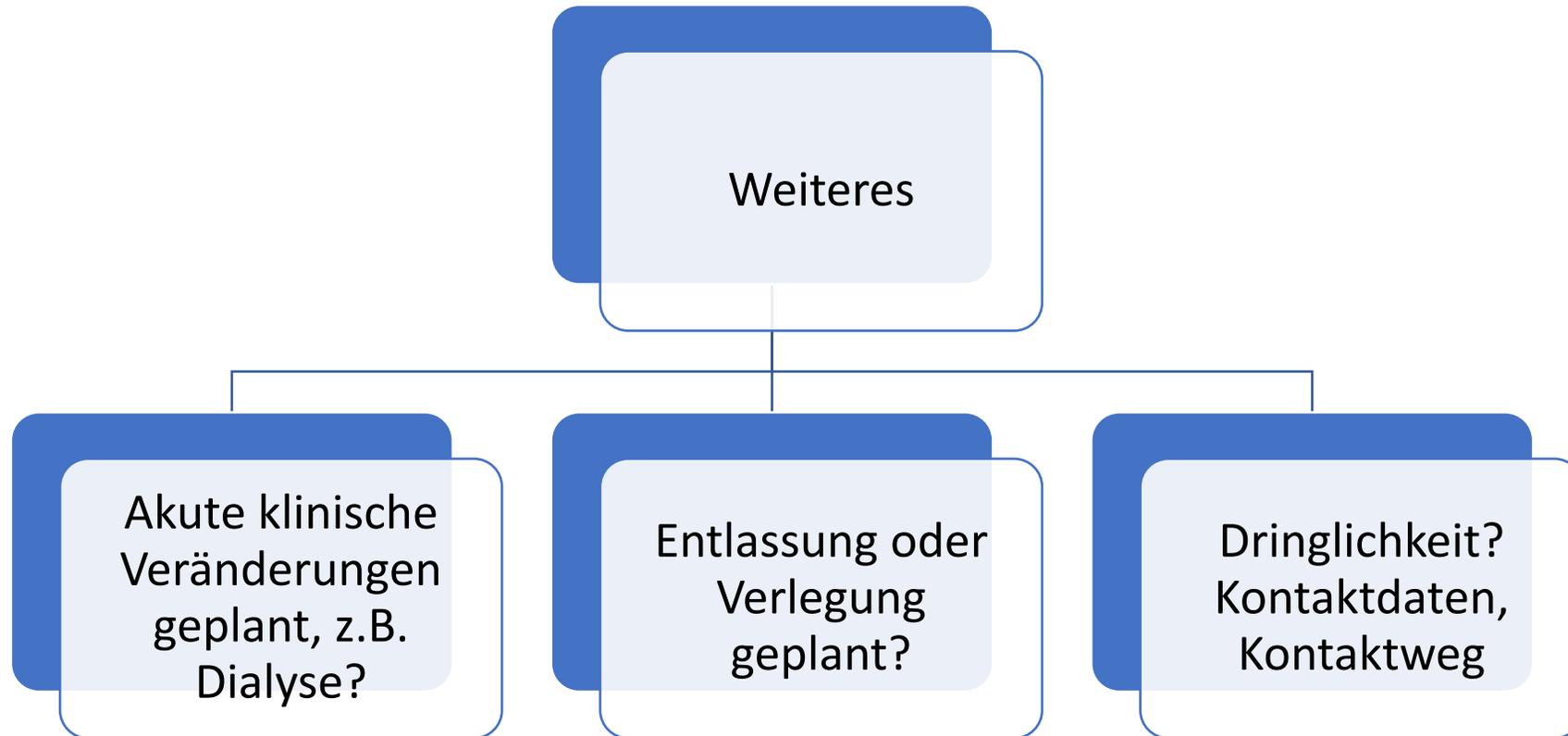
DILI in der Arzneimittelinformation

Was müssen wir wissen?



DILI in der Arzneimittelinformation

Was müssen wir wissen?



DILI in der Arzneimittelinformation

Warum müssen wir soviel wissen?

Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI)

Einar S. Björnsson^{1,2} 

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, The National University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland

Correspondence

Einar S. Björnsson, The National University Hospital of Iceland, Reykjavik 101, Iceland.
Email: einar@hsp.hi.is

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) should be considered in all patients with recent elevation of liver tests without obvious etiology and normal hepatobiliary imaging. There is currently no biomarker that is helpful in diagnosis which relies on clinical and laboratory findings. Diagnosis is dependent on temporal relationship with a recently started drug or herbal and dietary supplement and elevated liver tests with exclusion of competing etiologies. The implicated agent should be discontinued and

DILI in der Arzneimittelinformation

Recherchequellen

Fachinformation

- deutsch/europäisch
- amerikanisch

Allgemeine Datenbanken

- (ABDA-Datenbank)
- UpToDate
- Drugdex
- Dynamed plus
- ...

Spezifische Datenbank

- Livertox

Weitere Quellen

- Pharmakovigilanz-datenbanken
- Medline
- Google Scholar

DILI in der Arzneimittelinformation Fachinformationen/SPC

> Front Pharmacol. 2019 Sep 17;10:1031. doi: 10.3389/fphar.2019.01031. eCollection 2019.

Evaluation of Information in Summaries of Product Characteristics (SmPCs) on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment

Rianne A Weersink^{1 2}, Lotte Timmermans^{1 3}, Margje H Monster-Simons^{4 5}, Peter G M Mol^{4 5},
Herold J Metselaar⁶, Sander D Borgsteede^{2 7}, Katja

information as "clear" or "ambiguous". **Results:** Of 51 medicines, 15 had no pharmacokinetic study in patients with hepatic impairment described in their SmPC. The other 36 SmPCs contained on average seven of the nine information items (range 4-9). One SmPC contained all 9 items, and after consulting the study reports, 11 SmPCs were complete. The item "type of hepatic disease studied" was available in one SmPC, though it could be retrieved in 21 study reports. Regarding clinical applicability, there was no medicine with all information items available and clearly formulated in the SmPC. A total of 12 medicines (33%) contained only clearly formulated information, while 24 (67%) contained at least one ambiguously formulated information item (range 0-4). Items often ambiguously formulated were: "definition of mild, moderate, and severe hepatic impairment" (15 ambiguous SmPCs) and "safety advice in severe hepatic impairment" (17 ambiguous SmPCs). **Conclusion:** While SmPCs contain a large part of information requested by the EMA, clinical applicability seems low, as it is often unclear to which specific type of hepatic disease patient the advice applies. This can negatively influence the practical use by healthcare professionals.

Die Fachinfo ist
oft unvollständig
und ungenau
und niemals die
einzige Quelle!

DILI in der Arzneimittelinformation

Fachinformationen/SPC

- Europäische Nomenklatur
 - Sehr häufig (> 10%)
 - Häufig (1-10%)
 - Gelegentlich (0,1-1%)
 - Selten (0,01-0,1%)
 - Sehr selten (< 0,01%)

- Vorgaben der FDA
 - Angabe im Vergleich zu Placebo oder Vergleichstherapie

Table 1: Adverse Reactions in 5% or More of DRUG-X-Treated Patients With Disease-A in Studies 1 and 2

	DRUG-X N=1029, %	Placebo N=1028, %
Rash	23	16
Pyrexia	19	11
Headache	18	14

DILI in der Arzneimittelinformation Fachinformationen/SPC

Beachten bei eigener
Recherche (was
nehme ich wahr) und
Präsentation der
Informationen für
Fragesteller

- Darstellung von Nebenwirkungen beeinflusst die Einschätzung der Kausalität:
 - Prozent vs. Plazebo am effektivsten
 - Generell schlechter: reine Prozentangabe und verbale Angabe („häufig“); kein Unterscheid zwischen diesen Formen

[McCornachie et al. J Med Libr Assoc 2020]

- Europäische Nomenklatur der Häufigkeitsangaben von ADR wenig bekannt
 - Nur wenige Ärzte (n=350) ordnen korrekte Prozentzahl den definierten Termen für UAW zu (z.B. 3,5% definierten richtig häufig = 1-10%)
 - Apotheker (n=107): wenig besser (z.B. 5,8% definierten richtig häufig = 1-10%)

[Ziegler 2013 Dtsch Ärztebl Int 2013]

DILI in der Arzneimittelinformation allgemeine Datenbanken

- Bsp. UpToDate, Tacrolimus

>10%:

Hepatic: Abnormal hepatic function tests, ascites, cholestatic jaundice, granulomatous hepatitis, hepatitis (including acute and chronic), hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, increased gamma-glutamyl transferase, increased liver enzymes, increased serum alanine aminotransferase, increased serum alkaline phosphatase, increased serum aspartate aminotransferase, jaundice

Postmarketing:

Hepatic: Hepatic cirrhosis, hepatic cytolysis, hepatic failure, hepatic necrosis, hepatic sinusoidal obstruction syndrome (Ref), hepatitis C (reactivation) (Ref), liver steatosis

DILI in der Arzneimittelinformation

Livertox database

- Frei zugängliche Datenbank des amerikanischen National Institute of Health
- Detaillierte Informationen zu Lebertoxizität

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]

No authors listed

Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–.

PMID: 31643176 Bookshelf ID: [NBK547852](#)

[Free Books & Documents](#)

Excerpt

[Table: see text]

LiverTox[®] provides up-to-date, unbiased and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, clinical patterns and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications and selected herbal and dietary supplements. The LiverTox site is meant as a resource for both physicians and patients as well as for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

Information on a specific medication or supplement can be found by entering its name in the "Search this book" box shown above or by browsing the list of agents by its first letter using the alphabetic list shown below.

DILI in der Ar Livertox data

- Herausgeber Nat
Diseases (US); ko

Amoxicillin

Last Update: October 20, 2020.

OVERVIEW

Amoxicillin is considered a third generation antibiotics. Amoxicillin and other ampicillin and in isolated case reports.

Hepatotoxicity

Rare instances of idiosyncratic liver injury have been reported in persons receiving the aminopenicillins including amoxicillin. Cases are characterized by a short latency period of a few days to as long as two weeks. The onset of liver injury can occur after the antibiotic is stopped. The serum enzyme pattern associated with aminopenicillin liver injury has included a hepatocellular pattern with marked elevations in ALT and AST, and minimal elevations in alkaline phosphatase and rapid recovery after withdrawal. In addition, cholestatic forms of hepatic injury with marked alkaline phosphatase elevations (as also seen with penicillin-induced liver injury) have also been described, some of which have been associated with prolonged cholestasis (Case 1). The onset of hepatic injury may be accompanied by signs or symptoms of hypersensitivity such as eosinophilia, rash and arthralgias, and in some cases is accompanied by toxic epidermal necrolysis or Stevens Johnson syndrome.

Much more common than liver injury from amoxicillin alone is the typically cholestatic hepatitis that occurs after treatment with the combination of amoxicillin and clavulanate. Indeed, this combination is currently the most common cause of idiosyncratic acute liver injury in the United States, Europe and Australia. The injury, however, is usually attributed to the clavulanate rather than amoxicillin. The clinical features are similar but perhaps not completely the same. In cases of liver injury seeming due to amoxicillin, an extra effort should be made to make sure that it was not amoxicillin-clavulanate [Augmentin] that was taken.

Likelihood score: B (highly likely but rare cause of clinically apparent liver injury).

Mechanism of Injury

The cause of the liver injury associated with amoxicillin use is probably hypersensitivity or allergy. Recurrence with reexposure has been described as well as cross sensitivity to hepatic injury with other penicillins and cephalosporins.

Outcome and Management

In the few cases that have been described, the majority of patients have recovered, although recovery has been slow in some cholestatic instances (2 to 6 months). Rare instances of acute liver failure and several cases of vanishing bile

DILI in der Arzneimittelinformation

Pharmakovigilanzdatenbanken

- keine Rückschlüsse auf Kausalität und Inzidenzen möglich
- Berichte können von Fachpersonal als auch Patienten stammen
- keine durchgängig einheitliche Nomenklatur verwendet, sondern der Melder entscheidet über den Begriff der Nebenwirkung
- EMA – European database of suspected adverse drug reaction reports
- FDA: FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)
- WHO: Vigibase

DILI in der Arzneimittelinformation adrreports.de

ases Number of Individual Cases received over time Number of Individual Cases by EEA countries Number of Individual

Choose a Reaction Group to see the number of individual cases identified in E

Reaction Groups

- Blood and lymphatic system disorders
- Cardiac disorders
- Congenital, familial and genetic disorders
- Ear and labyrinth disorders
- Endocrine disorders
- Eye disorders
- Gastrointestinal disorders
- General disorders and administration site conditions
- Hepatobiliary disorders
- Immune system disorders
- Infections and infestations
- Injury, poisoning and procedural complications
- Investigations
- Metabolism and nutrition disorders
- Musculoskeletal and connective tissue disorders
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
- Nervous system disorders
- Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
- Product issues
- Psychiatric disorders
- Renal and urinary disorders
- Reproductive system and breast disorders
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
- Skin and subcutaneous tissue disorders
- Social circumstances

Number of individual

Age Group & Sex

- Not Specified
- 0-1 Month
- 2 Months - 2 Years
- 3-11 Years
- 12-17 Years
- 18-64 Years
- 65-85 Years
- More than 85 Years

OK

Reporter Group

- Healthcare Professional
- Non Healthcare Professional
- Not Specified

OK 485

Reaction Groups & Reported Suspected Reaction

Reaction Groups
Hepatobiliary disorders

Reported Suspected Reaction

- Acute hepatic failure
- Acute on chronic liver failure
- Autoimmune hepatitis
- Bile duct necrosis
- Bile duct stenosis
- Bile duct stone
- Biliary colic
- Biliary cyst
- Biliary dilatation
- Biliary fibrosis
- Biliary fistula
- Biliary obstruction
- Biliary tract disorder
- Biloma
- Budd-Chiari syndrome
- Cardiac cirrhosis
- Cholangiolitis
- Cholangitis
- Cholangitis acute
- Cholangitis chronic
- Cholangitis sclerosing
- Cholecystitis
- Cholecystitis acute
- Cholecystitis chronic
- Cholelithiasis
- Cholestasis
- Cholestasis of pregnancy
- Cholestatic liver injury
- Chronic hepatic failure
- Chronic hepatitis
- Cirrhosis alcoholic
- Congestive hepatopathy

DILI in der Arzneimittelinformation FAERS

FDA Adverse Events Report

Home Demographics Reactions

TACROLIMUS

Case Count by Reaction

Category	Number of Cases
Off Label Use	
Drug Ineffective	
Drug Interaction	
Product Use In Unapproved Indication	
Acute Kidney Injury	
Death	
Transplant Rejection	
Diarrhoea	
Pneumonia	
Pyrexia	
Cytomegalovirus Infection	
Toxicity To Various Agents	
Covid-19	
Renal Impairment	
Sepsis	
Totals	

Data as of September 30, 2024

Case Count by Reaction

Category	Number of Cases
Drug-Induced Liver Injury	152
Totals	152

Search: drug induced liver

- Drug-Induced Liver Injury
- Suspected Drug-Induced Liver Injury
- Abortion Induced
- Acute Graft Versus Host Disease In Liver
- Acute On Chronic Liver Failure
- Adverse Drug Reaction
- Alcoholic Liver Disease
- Analgesic Drug Level Increased

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Case Count by Reaction

Category	Number of Cases
Off Label Use	9,951
Drug Ineffective	6,491
Drug Interaction	5,439
Product Use In Unapproved Indication	5,382
Acute Kidney Injury	4,946
Death	4,196
Transplant Rejection	3,915
Diarrhoea	3,835
Pneumonia	3,544
Pyrexia	3,504
Cytomegalovirus Infection	3,411
Toxicity To Various Agents	3,348

Number of Cases

Vulnerability Disclosure Policy

DILI in der Arzneimittelinformation Vigibase

The screenshot displays the Vigibase search interface. At the top, there is a navigation bar with the Vigibase logo, the Uppsala Monitoring Centre logo, the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring logo, and an FAQ link. Below the navigation bar is a search input field containing the text 'tacrolimus' and a 'Search' button. The search results are displayed in a light blue box, indicating that 'tacrolimus' contains the active ingredient(s) 'Tacrolimus'. The total number of records retrieved is 68463. Below the search results, there is a 'Distribution' section with a dropdown menu for 'Adverse drug reactions (ADRs)'. The ADRs are listed in a tree view, showing various organ systems and their corresponding number of reports.

VigiAccess™ Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring FAQ

tacrolimus Search

tacrolimus contains the active ingredient(s): Tacrolimus.
Result is presented for the active ingredient(s).
Total number of records retrieved: 68463.

Distribution

▼ Adverse drug reactions (ADRs)

- ▶ Blood and lymphatic system disorders (5953)
- ▶ Cardiac disorders (2595)
- ▶ Congenital, familial and genetic disorders (441)
- ▶ Ear and labyrinth disorders (322)
- ▶ Endocrine disorders (325)
- ▶ Eye disorders (1275)
- ▶ Gastrointestinal disorders (8149)
- ▶ General disorders and administration site conditions (13526)
- ▼ Hepatobiliary disorders (2261)
 - Hepatic function abnormal (259)
 - Hepatic failure (249)
 - Cholestasis (166)
 - Cholangitis (124)
 - Liver disorder (111)
 - Venoocclusive liver disease (107)

- Keine weiteren Detailinformationen einsehbar
- Enthält theoretisch Meldungen aus allen teilnehmenden Ländern (also auch Fälle in FAERS, Adrreports), aber Doppelmeldungen werden versucht zu entfernen

DILI in der Arzneimittelinformation

Was finden wir zum Aciclovir?

Patient y.y.; 02.02.1902, seit 2 Tagen Aciclovir. Seine Transaminase-Werte (GOT, GPT) steigen nun erheblich an. Kann es einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der *Leberwerte* und der Gabe von Aciclovir geben?

- Bitte recherchieren Sie in:
 - Fachinfo
 - Livertox
 - Datenbanken
 - Weiteres nach eigenem Gutdünken und Zugriff....

DILI in der Arzneimittelinformation

Was finden wir zum Aciclovir?

Der Patient y.y.; 02.02.1902,
Station G3I, bekommt seit 2
Tagen Aciclovir. Seine
Transaminase-Werte (GOT, GPT)
steigen nun erheblich an.
Kann es einen Zusammenhang
zwischen dem Anstieg
der *Leberwerte* und der Gabe
von Aciclovir geben?

- Information i.v. oder oral fehlt!
 - i.v. häufig reversibler Anstieg, oral selten
 - Likelihood score: D (possible rare cause of clinically apparent liver injury)

Reversibilität und ggf. kein Zusammenhang (oral) sind wichtige klinische Informationen!

DILI in der Arzneimittelinformation

HILI (herb induced liver injury)

784

UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL

TABLE 2 The most common implicated agents causing DILI in three prospective studies on DILI

Spanish registry (n = 843), Reference 24	DILIN (n = 899), Reference 21	Icelandic study (n = 96), Reference 1
Amoxicillin-clavulanate (22%)	Amoxicillin-clavulanate (10%)	Amoxicillin-clavulanate (22%)
Anti-tuberculosis (4.5%)	Isoniazid (5.3%)	Diclofenac (6.3%)
Ibuprofen (3%)	Nitrofurantoin (4.7%)	Nitrofurantoin (4%)
Flutamide (2.6%)	Sulfam-trimeth (3.4%)	Azathioprine (4%)
Atorvastatin (1.9%)	Minocycline (3.1%)	Infliximab (4%)
Diclofenac (1.8%)	Cefazolin (2.2%)	Isotretinoin (3%)
Ticopidine (1.4%)	Azithromycin (2%)	Atorvastatin (2%)
Azathioprine (1.3%)	Ciprofloxacin (1.8%)	Doxycycline (2%)
Fluvastatin (1.3%)	Levofloxacin (1.4%)	Imatinib (1%)
Simvastatin (1.3%)	Diclofenac (1.3%)	Isoniazid (1%)
HDS (3.4%)	HDS (16.1%)	HDS (16%)

Abbreviations: DILI, drug-induced liver injury; HDS, herbal and dietary supplements; Sulfam-trimeth, sulfamethoxazole-trimethoprim.

Aus: Björnson 2021
United European
Gastroenterol J.
2021;9:781–786

DILI in der Arzneimittelinformation

Recherchequellen für HILI

- Beispiele:
 - Fachinfo? (D, EU, free)
 - Livertox (US, free)
 - National center for complementary and integrative Health (US, free)
 - Facts and Comparisons, Natural Product Database (US, Kosten)
 - EU herbal monographs (EU, free)
 - [European Union herbal monograph on Curcuma longa L.](#)
 - NatMed Pro (Natural Medicines Database, Kosten)
 -

DILI in der Arzneimittelinformation

HILI: Bsp. Curcuma

75-Jährige Patientin mit hepatisch metastasiertem Colonkarzinom. Aktuell Progress der Metastasen. Die Patientin ist sehr an der zusätzlichen Einnahme von hochdosiertem Curcuma interessiert. Schlechte Studienlage ist bekannt. Bitte um Informationen zum hepatotoxischen Potential!

DILI
(Drug Induced Liver Injury)
im Fokus der Arzneimittelinformation

Danke für Ihre Aufmerksamkeit und fürs
Mitmachen!

Dr. Andreas Benesic, Weilheim-Schongau

Dr. Dorothea Strobach, München