

DANNO EPATICO INDOTTO DA FARMACI: HIGHLIGHTS DELLA RECENTE LETTERATURA

A cura del Dott. Ludovico Petrone

INTRODUZIONE

Il danno epatico farmaco-indotto (DILI) è uno dei disturbi più impegnativi da diagnosticare e curare. Il DILI è comunemente classificato come intrinseco (quando è generato da farmaci che prevedibilmente causano danni al fegato negli esseri umani o su modelli animali, come il paracetamolo) e idiosincrasico (quando interessa solo gli individui sensibili, non è strettamente dipendente dal dosaggio ed è più vario nella presentazione). Per aiutare i clinici nella gestione del problema l'American College of Gastroenterology ha emesso delle nuove linee guida con importanti aggiornamenti per quanto riguarda il DILI indotto da diverse classe di farmaci, e sottolineato il ruolo di diversi fattori di rischio come l'eccessivo consumo di alcool, la presenza di diversi antigeni leucocitari umani (HLA) e la differenza tra razze. Viste le crescenti associazioni tra farmaci e le difficoltà nel diagnosticare il DILI, la presente revisione cerca di dare un contributo per migliorarne la gestione.

DATI DAI REGISTRI

REGISTRO USA-DILI

Lo studio condotto De Boer et al. (1) ha evidenziato casi di epatite autoimmune come DILI, secondari al trattamento con nitrofurantoina, minociclina, metildopa o idralazina. Sono stati valutati i livelli di immunoglobuline G, di ANA (anticorpi anti nucleo), di anticorpi anti muscolo liscio e anticorpi solubili dell'antigene epatico ed è stato riscontrato che i soggetti trattati con nitrofurantoina e minociclina presentavano livelli aumentati di questi anticorpi indirizzando verso un fenotipo autoimmune della DILI. Un ulteriore studio, eseguito su 26 pazienti, condotto da Bonkovsky et al. (2) ha correlato la presenza di DILI in seguito al trattamento con acido clavulanico-amoxicillina, integratori alimentari, e temozolamide causando danno al dotto biliare nella maggior parte dei pazienti esaminati (9 pazienti totali – 3 ciascuno); anche l'assunzione di azitromicina e fluorochinoloni ha portato alla comparsa di danno al dotto biliare (4 casi – 2 ciascuno). Lo studio di Benesic et al. (3), condotto in vitro su epatociti derivati da monociti (MH cellule), ha valutato DILI in pazienti in politerapia. Mediante il test della lattato deidrogenasi (sensibilità del 92.3%, specificità al 100%) sono stati valutati i livelli di lattato deidrogenasi rilasciati dalle cellule MH, isolati da un campione di sangue di un paziente e incubati con il farmaco che il paziente stava assumendo.

I farmaci positivi al test sono risultati: amoxicillina-acido clavulanico, diclofenac, metilprednisolone, atorvastatina, metamizolo, pembrolizumab, piperacillina/tazobactam, moxifloxacina, duloxetina e sertralina. Björnsson et al. (5) hanno esaminato il DILI indotto da azatioprina e 6-mercaptopurina in 22 pazienti riscontrando che il tempo medio per l'inizio della lesione epatica è stato di 75 giorni, i sintomi più comuni sono stati ittero (73%), nausea (64%) e affaticamento (50%). Gli autori hanno notato che i pazienti anitterici tendevano a presentare una lesione epatocellulare, mentre i pazienti itterici presentavano generalmente un quadro di lesioni miste o colestatiche. Il valore medio delle ALT è risultato 210 U/L, la fosfatasi alcalina 151 U/L e la bilirubina 7.4 mg/dL con un picco di 13.4 mg/dL (5). Sedici pazienti (22 totali) guarirono dal DILI entro 3 mesi, solitamente riducendo la dose (5). Inoltre, Björnsson et al. (6) hanno studiato la risposta ai corticosteroidi nell'epatite autoimmune (AIH) indotta da farmaci (DIAIH) in 14 pazienti islandesi, 13 dei quali erano donne. Nello studio il 40% dei pazienti ha avuto un miglioramento degli enzimi epatici semplicemente con l'interruzione del farmaco, la restante parte ha ricevuto corticosteroidi 30 o 40 mg/die per una media di 4 mesi (6). È interessante notare che nessuno dei pazienti che ha assunto steroidi ha avuto una recidiva, anche dopo 4 anni di follow-up, il che non si verifica in genere con l'AIH idiopatica (6). Tutti i pazienti hanno avuto una regolarizzazione delle aminotransferasi dopo una media di 154 giorni. Dakhouf et al. (7) hanno valutato la relazione tra soggetti che assumevano bevande alcoliche (3 drinks alcolici al giorno per uomini e 2 drinks per le donne) e DILI in un campione di 348 pazienti, non trovando alcuna differenza sulla necessità di trapianto di fegato o decessi per danno epatico tra i due gruppi.

REGISTRO SPAGNOLO - DILI

Lo studio condotto da Zoubek et al. (8) ha esaminato l'epatotossicità indotta da ibuprofene rispetto ad altri farmaci infiammatori non steroidei (FANS) riscontrata in 26 soggetti (21 casi di DILI riportate in Spagna e cinque casi in America latina). Gli autori dello studio hanno dimostrato che l'ibuprofene è il FANS più epatotossico in Spagna (29%), mentre in America Latina è il terzo farmaco, dopo nimesulide e diclofenac. La frequenza più alta in Spagna rispetto a quella negli USA potrebbe essere dovuta alla dose, infatti in Spagna l'ibuprofene da banco è disponibile in formulazioni da 200 e da 400 mg, mentre negli Stati Uniti è disponibile solo la dose da 200 mg (8).

CASI DI EPATOTOSSICITÀ E CLASSI FARMACOLOGICHE

ANTITUMORALI

Numerosi agenti chemioterapici risultano essere epatotossici. Edwards et al. (10) hanno consultato i database di diversi centri oncologici al fine di valutare e analizzare i casi di epatotossicità associata a vismodegib; gli autori hanno riscontrato 94 casi, 35 dei quali sono stati segnalati come gravi (10). Sakamura et al. (11) hanno analizzato un caso di sindrome ostruttiva sinusoidale (SOS) comparsa dopo terapia adiuvante con oxaliplatino in un paziente con tumore metastatico al colon trapiantato con cellule staminali non ematopoietiche. Gli stessi autori descrivono un caso di paziente affetto da linfoma trattato con schema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) e dopo con schema R-CODOX-M (rituximab, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e metotrexate) alternato con lo schema IVAC (ifosfamide, etoposide e alte dosi di citarabina) dopo 2 cicli. In questo paziente è stato riscontrato un danno epatocellulare, testimoniato dall'incremento delle amino transferasi sieriche circa dieci volte più alte del normale valore dopo il primo ciclo con il modello R-CODOX-M. Un ulteriore studio effettuato da Shah et al. (12) condotto su donne anziane affette da tumore stromale gastrointestinale in terapia con imatinib ha evidenziato danno epatico con alti livelli di AST (aspartato transaminasi), ALT (alanina transaminasi), bilirubina totale e fosfatasi alcalina; inoltre dalla biopsia epatica è risultata un'epatite acuta con DILI.

Tanaka et al. (13) hanno individuato un caso di epatotossicità indotta da ipilimumab refrattaria alla terapia con steroidi. Matsubara et al. (14) hanno riportato un caso di danno epatico indotto da nivolumab in un paziente affetto da melanoma maligno. Il danno epatico da nivolumab è stato valutato in 27 trial clinici, in cui è stato evidenziato un aumento degli enzimi epatici (15). Un altro studio ha valutato la possibilità di danno epatico reversibile indotto da chemioterapici (CALI) in particolare in pazienti affetti da carcinoma colon-rettale con metastasi epatiche (16). I clinici dopo aver valutato 429 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante con oxaliplatino e/o irinotecan hanno notato che l'iperplasia nodulare e la dilatazione sinusoidale dopo 9 mesi di trattamento risultavano migliorate, al contrario la steatoepatite invece era ancora presente suggerendo di conseguenza una reversibilità solo parziale di CALI. Wakiya et al. (17), hanno condotto uno studio in pazienti di 3 diverse fasce di età (< 65anni, dai 65 ai 74 anni e > 75 anni) in terapia con oxaliplatino, al fine di esaminare le differenze in base all'età. I risultati non hanno dimostrato differenze significative nella steatoepatite per fasce d'età.

ANTIMICOTICI

Per quanto riguarda gli antifungini, Dob et al. (18) hanno esaminato i profili di epatotossicità di alcuni antimicotici, tra cui fluconazolo, voriconazolo, amfotericina b liposomale, caspofungina, utilizzando epatociti umani in vitro con una citotossicità precedentemente stabilita ai fini di analizzare la funzionalità epatica al variare del dosaggio. L'amfotericina b, caspofungina e anidulafungina hanno presentato bassi livelli di epatotossicità, ma in particolare anidulafungina all'aumentare del dosaggio ha presentato maggior rischio di danno epatico. Il Fluconazolo e il voriconazolo hanno indotto danno epatico proporzionalmente alla dose somministrata. Gayam et al. (19) hanno riportato un caso di un paziente che dopo aver assunto fluconazolo per via endovenosa a causa di sepsi indotta da candidosi ha presentato valori elevati di AST e ALT pari rispettivamente a 25000UI/L e 6500UI/l al terzo giorno di ospedalizzazione; dopo 3 giorni dalla sospensione del farmaco i valori sono diminuiti.

ANTIVIRALI

Nel 2016, una serie di studi hanno evidenziato la potenziale natura epatotossica degli antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e il potenziale rischio di scompenso epatico o riattivazione dell'epatite B con questi farmaci (20). Mirsha et al. (21) per valutare il rischio di danno epatico causato dagli antivirali ad azione diretta (DAAs) hanno esaminato il modello Ro2; quest'ultimo definisce come un aumento della lipofilia ($\log P > 3$) e un'alta dose giornaliera di farmaco (> 100 mg/giorno) possano comportare un aumento del rischio di DILI. Nell'applicare il modello Ro2 ai 12 farmaci antivirali disponibili e utilizzati per il trattamento dell'epatite C, i farmaci con maggiore rischio di epatotossicità valutati sono stati: dasabuvir, paritaprevir e simeprevir. La specificità del modello Ro2 è di circa il 95%, pertanto può essere un utile strumento di screening per selezionare i farmaci DAAs. In merito alla terapia antiretrovirale lo studio condotto da Segamwenge et al. (22) ha esaminato quattro pazienti con potenziale DILI secondario a efavirenz. Tutti e quattro i pazienti hanno presentato danno epatocellulare ciò suggerisce che l'epatotossicità da efavirenz non è poi così rara come suggerito in letteratura è quindi necessario un regolare monitoraggio degli enzimi epatici durante il trattamento con questo farmaco (22).

ANTIPERTENSIVI ED ANTIARITMICI

Sebbene il danno epatico indotto da amiodarone (AILI) sia stato ben documentato in letteratura, meno conosciuti sono i fattori di rischio che insieme al farmaco conducono al danno epatico. Nello studio di Diab et al. (23) condotto su 180 pazienti in terapia con amiodarone per via endovenosa è stato evidenziato come la presenza di cardiomiopatia, epatomegalia congestizia, incremento del valore basale di bilirubina, l'esecuzione di cardioversione in corrente continua e l'assunzione di dosi crescenti di amiodarone sono stati identificati come fattori predittivi di rischio di AILI. Nello studio di Grimaldi-Bensouda et al. (24) sono stati identificati gli antiaritmici di terza classe, tra i quali il dronedarone, i farmaci maggiormente associati alla possibilità di danno epatico.

Complessivamente, l'incidenza di DILI con ACE-inibitori è considerata bassa, sebbene il database VigiBase (il database dei report sulla sicurezza dei farmaci dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)) contenga diverse centinaia di casi (25,26). Attualmente il meccanismo che può portare a danno epatico con l'utilizzo di enalapril non è conosciuto.

ANTITUBERCOLARI

Lo schema terapeutico tipico per il trattamento della tubercolosi composto da rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo se somministrato in pazienti con genotipo NAT2 è associato ad un incremento degli enzimi epatici. Nel 2018, Zang et al. (27) attraverso una meta-analisi di 37 studi hanno riscontrato un maggior rischio (OR 3.15) di danno epatico indotto da farmaci antitubercolari (ATDILI) in soggetti acetilatori lenti; tale rischio aumenta nella popolazione asiatica (OR 6.42) rispetto a quella europea (OR 2.32). Nello stesso anno, Suvichapanich et al. (28) hanno identificato due sottogruppi di acetilatori ultra-lenti NAT2-6A e NAT2-6B più suscettibili a ATDILI.

FANS E STEROIDI

Nello studio condotto da Heard et al. (29) sono stati valutati gli addotti proteici del paracetamolo come potenziali biomarcatori di danno epatico indotto da paracetamolo in bambini e adulti. Nel 52% dei soggetti in terapia con paracetamolo nelle due settimane precedenti sono stati riscontrati DILI. Nello studio cross-sectional sono stati arruolati 100 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni (29). Di questi il 52% è risultato

positivo per la presenza di addotti proteici in seguito a terapia con paracetamolo nelle precedenti due settimane, mentre il 100% di coloro che hanno negato l'uso di paracetamolo nelle precedenti 2 settimane è risultato negativo (29). Nello studio condotto da Roberts et al. (30) è stato messo a punto un test, chiamato AcetaSTAT, per valutare i livelli sierici delle proteine addotte del paracetamolo. Lo studio ha incluso 19 pazienti che non avevano assunto paracetamolo, 29 pazienti con dosaggio terapeutico di paracetamolo e 33 pazienti con danno epatico acuto dovuto al paracetamolo. Per i pazienti con danno epatico acuto, l'AcetaSTAT ha avuto una sensibilità del 100%, un 89.2% di valore predittivo positivo e 100% di valore predittivo negativo. Molte condizioni autoimmuni croniche e recidivanti sono spesso trattate con alte dosi di corticosteroidi. La maggior parte delle evidenze di DILI indotte da steroidi sono riportate in letteratura come case report. Nociti et al. (31) in un recente studio prospettico hanno valutato l'incidenza, la severità e i fattori di rischio per DILI in pazienti (175 soggetti) affetti da sclerosi multipla in terapia endovenosa con steroidi (Metilprednisolone - periodo 12 mesi). Gli enzimi epatici sono stati controllati ogni 2 settimane, 21 soggetti hanno presentato un aumento notevole delle ALT. Alla fine, tre pazienti hanno ricevuto una diagnosi di possibile, probabile o altamente probabile per DILI mentre per gli altri tre pazienti è stata diagnosticata una probabile o definita epatite autoimmune (AIH). Negli studi condotti da Breteau et al. (32) e Dumortier et al. (33) sono stati valutati casi di DILI in pazienti trattati con metilprednisolone ad alte dosi per il trattamento della sclerosi multipla.

ANTIDEPRESSIVI

Lo studio condotto da Billioti et al. (34) ha valutato l'associazione tra l'utilizzo delle diverse classi di antidepressivi e il danno epatico. Nello studio condotto dall'analisi dei dati del Sistema Sanitario francese, gli autori hanno identificato circa 5 milioni di pazienti in trattamento con antidepressivi nell'intervallo di tempo che va dal 2010 al 2015; di questi 382 hanno presentato gravi danni epatici dopo circa 2 mesi di terapia con farmaci antidepressivi. Nello specifico, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) (venlafaxina duloxetine e mirtazapina) hanno manifestato maggior rischio di DILI. Anche il citalopram ha determinato un aumento dei valori di alanina transaminasi. Ferrajolo et al. (35) hanno analizzato 17 casi di danno epatico in seguito all'utilizzo di farmaci antidepressivi, in particolare è stato osservato un incremento dell'incidenza di livelli di ALT dopo l'assunzione di citalopram.

CONCLUSIONI

Il danno epatico da farmaci può presentarsi con una grande varietà di quadri clinici e con diversi livelli di gravità. Gli studi inerenti il rischio di DILI continuano ad emergere in clinica anche se molti casi che riportano possibili DILI non raggiungono il numero minimo necessario di elementi necessari per valutare criticamente la causalità. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per migliorare la comprensione di DILI DILI, HILI e HDS.

BIBLIOGRAFIA

1. De Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15 (1):103-12.
2. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, Odin JA, Russo MW, Navarro VM, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbals and dietary supplements. *Hepatology*.2017,65 (4):1267-77.
3. Benesic A, Rotter I, Dragoi D, Weber S, Buchholtz ML, Gerbes AL. Development and validation of a test to identify drugs that cause idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1488–94.
4. Suzuki A, Barnhart H, Gu J, Bonkovsky HL, Tillmann HL, Fontana RJ, et al. Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2017;37:1723–30.
5. Björnsson E, Jiezhun G, Kleiner D, Chalasani N, Hayashi P, Hoofnagle J. Azathioprine and mercaptopurine-induced liver injury: clinical features and outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):63–9.
6. Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, Grondal G, Gudbjörnsson B, Olafsson S. Drug-induced autoimmune hepatitis: response to corticosteroids and lack of relapse after cessation of steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1635–6.
7. Dakhoul L, Ghabril M, Gu J, Navarro V, Chalasani N, Serrano J, United States Drug Induced Liver Injury Network. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):722–9
8. Zoubek ME, González-Jimenez A, Medina-Cáliz I, Robles-Díaz M, Hernandez N, Romero-Gómez M, et al. High prevalence of ibuprofen drug-induced liver injury in Spanish and Latin-American Registries. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (2):292-4 .
9. Donati M¹, Conforti A², Lenti MC³, Capuano A⁴, Bortolami O⁵, Motola D¹, Moretti U², Vannacci A³, Rafaniello C⁴, Vaccheri A¹, Arzenton E², Bonaiuti R³, Sportiello L⁴, Leone R²; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48.

10. Edwards B, Raisch D, Saraykar S, Sun M, Hammel J, Tran H, et al. Hepatotoxicity with vismodegib: an MD Anderson cancer center and research on adverse drug events and reports project. *Drugs RD*. 2017;17(1):211–8.
11. Sakumura M, Tajiri K, Miwa S, Nagata K, Kawai K, Miyazono T, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by non-transplant chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Intern Med*. 2017;56(4):395–400.
12. Shah JM, Lin K, Etienne D, Reddy M, Liu Y. Imatinib-induced hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumor: a rare adverse effect. *Cureus*. 2018;10(4):e2529.
13. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, Maruyama H, Ito S, Hasegawa N, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):175–8.
14. Matsubara T, Nishida T, Higaki Y, Tomita R, Shimakoshi H, Shimoda A, Osugi N, Sugimoto A, Takahashi K, Nakamatsu D, Mukai K, Yamamoto M, Fukui K, Adachi S, Inada M. Nivolumab induces sustained liver injury in a patient with malignant melanoma. *Intern Med*. 2018;57(12):1789–92.
15. Zarrabi K, Wu S. Risk of liver toxicity with nivolumab immunotherapy in cancer patients. *Oncology*. 2018;94:259–73.
16. Vigano L, De Rosa G, Toso C, Andres A, Ferrero A, Roth A, et al. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. *J Hepatol*. 2017;67(1):84–91.
17. Wakiya T, Kudo D, Ishido K, Kimura N, Yakoshi Y, Toyoki Y, et al. Effect of age on the development of chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer liver metastasis. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(2):200–4.
18. Dob S, Potschka H, Dob F, Mitzner S, Sauer M. Hepatotoxicity of antimycotics used for invasive fungal infections: in vitro results. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9658018.
19. Gayam V, Khalid M, Dahal S, Garlapati P, Gill A. Hyperacute liver injury following intravenous fluconazole: a rare case of dose-independent hepatotoxicity. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(2):451–4.
20. Sarges P, Steinberg JM, Lewis JH. Drug-induced liver injury: highlights from a review of the 2015 literature. *Drug Saf*. 2016;2016:1–21.
21. Mishra P, Chen M. Direct-Acting antivirals for chronic hepatitis C: can drug properties signal potential for liver injury? *Gastroenterol*. 2017;152(6):1270–4.

22. Segamwenge IL, Bernard MK. Acute liver failure among patients on efavirenz-based antiretroviral therapy. *Case Rep Hepatol*. 2018.
23. Diab OA, Kamel J, Abd-Elhamid AA. Predictors of intravenous amiodarone induced liver injury. *Egypt Heart J*. 2017;69(1):45–54.
24. Grimaldi-Bensouda L, Matthias A, et al. Dronedarone, amiodarone and other antiarrhythmic drugs, and acute liver injuries: a case-referent study. *Int J Cardiol*. 2018;266:100–5.
25. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in VigiBase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf*. 2010;33:503–22.
26. Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016;63:590–603.
27. Zhang M, Wang S, Wilffert B, Tong R, van Soolingen D, van den Hof S, Alffenaar JW. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.
28. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, et al. NAT2: ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genom*. 2018;28(7):167–76.
29. Heard K, Anderson V, Dart R. Serum acetaminophen protein adduct concentrations in pediatric emergency department patients. *Hepatology*. 2017;64(4):533–5.
30. Roberts D, Lee W, Hinson J, Bai S, Swearingen CJ, Stravitz RT, et al. An immunoassay to rapidly measure acetaminophen protein adducts accurately identifies patients with acute liver injury or failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):555–62.
31. Nociti V, Biolato M, De Fino C, Bianco A, Losavio FA, Lucchini M, et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav*. 2018;8(6):e00968.
32. Bresteau C, Prevot S, Perlemuter G, Voican C. Methylprednisolone-induced acute liver injury in a patient treated for multiple sclerosis relapse. *BMJ Case Rep*. 2018.
33. Dumortier J, Cottin J, Lavie C. Methylprednisolone liver toxicity: A new case and a French regional pharmacovigilance survey. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(4):497–501.

34. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T, Pariente A, Bégaud B, Verdoux H, Dray-Spira R, Zureik M. Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs*. 2018;32(7):673–84.
35. Ferrajolo C, Scavone C, Donati M, Bortolami O, Stoppa G, Motola D, DILI-IT Study Group, et al. Antidepressant-induced acute liver injury: a case–control study in an Italian Inpatient Population. *Drug Saf*. 2017;41(1):95–102.