

Geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose □

In de Inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt het belang van leverlijden besproken, als factor waarmee moet rekening worden gehouden bij de aanpassing van de dosering (zie Inl. 6.1.2.2.). Door de reservecapaciteit van de lever om geneesmiddelen te metaboliseren, is aanpassing van de dosering meestal slechts nodig wanneer het leverlijden geëvolueerd is tot cirrose. Bij bestaan van levercirrose treden inderdaad belangrijke veranderingen op in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen.



- **Wijzigingen in de farmacokinetiek** betreffen vooral een verminderde metabole capaciteit met verlengde halfwaardetijd en een afgenomen eerstestap-effect t.h.v. de lever tot gevolg (wat belangrijk is voor oraal toegediende geneesmiddelen; voor prodrugs, bv. codeïne en clpidogrel, kan het verminderde eerstestap-effect leiden tot verminderde plasmaconcentraties. De vermindering van de nierfunctie die meestal optreedt bij vergevorderde cirrose, zal de excretie van renaal geklaarde geneesmiddelen tegengaan.
- **Wijzigingen in de farmacodynamie** zijn onder andere een veranderde gevoeligheid van de eindorganen, bijvoorbeeld door een toename van het aantal receptoren of van de affiniteit voor de receptoren. Een verhoogde gevoeligheid betekent dat voor dezelfde concentratie van een geneesmiddel, de kans bestaat op een meer uitgesproken gewenst effect of een verhoogd risico op een ongewenst effect. Patiënten met cirrose kunnen daardoor overdreven reageren op bv. NSAID's, middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem, opioïden en psychofarmaca.
- Meer complexe farmacokinetische en farmacodynamische stoornissen ontstaan door een laag albuminegehalte bij cirrose. Dit leidt immers tot een hogere vrije fractie van geneesmiddelen die aan albumine gebonden zijn.

Het gevolg van deze veranderingen kan sterk verschillen van geneesmiddel tot geneesmiddel. Ze kunnen leiden tot een verhoogd risico van ongewenste effecten (bv. door NSAID's, middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem, opioïden of psychofarmaca, met name sedativa). In tegenstelling tot wat geldt voor de renale klaring is er geen meting die toelaat de leverklaring van geneesmiddelen te voorspellen. De ernst van de levercirrose wordt vaak uitgedrukt als Child-Pugh-score, maar deze score geeft geen betrouwbare inschatting van de mate waarin de leverklaring van geneesmiddelen vermindert.



De **Child-Pugh-score** (of Child-Turcotte-Pugh-score) werd ontwikkeld om het operatierisico in te schatten bij een ingreep op de slokdarm bij een cirrosepatiënt met bloedende slokdarmvarices. Later werd deze score breder gebruikt om de ernst van het leverlijden bij cirrose uit te drukken. Deze score wordt berekend op basis van het gehalte aan bilirubine en albumine, de INR, en het bestaan van ascites en encefalopathie. Bij een score van 5-6 spreekt men van "lichte cirrose" (klasse A), bij 7-9 van "matige cirrose" (klasse B), bij 10-15 van "ernstige cirrose" (klasse C). Klasse A-levercirrose verloopt subklinisch; vanaf klasse B-levercirrose treden symptomen op en zijn afwijkende bloedwaarden meetbaar.

In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*¹ verscheen onlangs een overzicht over het risico van ongewenste effecten van geneesmiddelen bij de patiënt met levercirrose. Daarin worden een vijftal misvattingen omtrent het gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose aangehaald.

- **Misvatting 1: "Schrijf NSAID's voor, vermijd paracetamol".**
 - Dit is niet correct. NSAID'S moeten vermeden worden bij patiënten met levercirrose wegens het risico van acute nierfunctiestoornissen en bloedingen.
 - Paracetamol mag wel gebruikt worden in de normale dosering. Indien naast de levercirrose ook chronisch alcoholmisbruik of ondervoeding bestaat, moet de dosis wel beperkt worden tot

maximaal 2 g paracetamol per dag [*n.v.d.r.*: niettegenstaande de auteurs van het artikel in *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een normale dosering paracetamol voorstellen, is men bij patiënten met levercirrose toch best voorzichtig, en wordt een maximale dosering van 1 à 2 gram paracetamol per dag ook aangehouden in afwezigheid van alcoholisme of ondervoeding.].

- **Misvatting 2: "Leverbeschadiging door geneesmiddelen komt vaker voor bij levercirrose".**
 - Dit is niet correct. Het is voor de meeste geneesmiddelen niet bewezen dat patiënten met levercirrose gevoeliger zijn voor geneesmiddelen-geïnduceerde leverschade, . Uiteraard kunnen de gevolgen wel ernstiger zijn wanneer geneesmiddelen-geïnduceerde leverschade zich voordoet bij een patiënt met levercirrose. Sommige tuberculostatika zijn hier wél een uitzondering: bij levercirrose kan leverschade sneller optreden.
- **Misvatting 3: "Renaal geklaarde geneesmiddelen zijn per definitie veilig".**
 - Dit is niet correct. Bij veel patiënten met levercirrose is ook de nierfunctie aangetast. Zeker bij vergevorderde levercirrose dient dan ook de dosering van geneesmiddelen die vooral renaal geklaard worden, verlaagd te worden. De klassieke testen (creatinineklaring) onderschatten om verschillende redenen (onder andere de verminderde creatinineproductie door de vermindering van de spiermassa bij gevorderde cirrose, en de verminderde creatinineproductie in de lever) de aantasting van de nierfunctie bij patiënten met levercirrose. [*N.v.d.r.*: voor de specialiteiten met symbool 🍷 of 🍷 in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium moet de SKP worden geraadpleegd in verband met de nood voor dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie, zie Inl.2.3.].
- **Misvatting 4: "Behandeling met metformine moet gestopt worden".**
 - Dit is niet correct. Alleen als bij (ernstige) levercirrose ook nierinsufficiëntie bestaat, verhoogt het risico op lactaatacidose door metformine. Bij minder ernstige levercirrose is er geen reden om metformine te stoppen.
- **Misvatting 5: "Patiënten met levercirrose hebben geen antistolling nodig".**
 - Dit is niet correct. Patiënten met levercirrose hebben door afwijkingen in de hemostase een fragiele hemostatische balans. Zeker bij ernstige levercirrose kan niet alleen bloeding maar ook trombose optreden. Wel is het zo dat de regeling van de antistolling bij patiënten met levercirrose moeilijker is, en dit geldt voor alle antistollingsmiddelen. Starten met een lagere dosis van de vitamine K-antagonist of de DOAC is aangewezen. Heparines met laagmoleculair gewicht in een tweemaal daagse dosering zijn een veiligere keuze, omdat ze niet door de lever worden afgebroken. Bij patiënten met levercirrose die ook nierfunctiestoornissen vertonen, moet de dosering van de heparines wel aangepast worden.

Conclusie

De patiënt met levercirrose is fragiel en moet met de nodige voorzorgen behandeld worden. De aanpassing van de dosering van geneesmiddelen bij levercirrose is echter complex, en er zijn geen regels die gelden voor alle geneesmiddelen. Op de vrij toegankelijke website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl vindt men voor een 300-tal geneesmiddelen in detail de informatie over dosisaanpassing bij cirrose. In de SKP's is de terminologie in verband met het vermelden van levercirrose in de rubriek "Contra-indicaties" en in andere rubrieken meestal onduidelijk ("leverlijden", "gestoorde leverfunctie", "leveraandoening"...). Wat betreft het vermelden van leverlijden of levercirrose als contra-indicatie in het Repertorium, en de mogelijke tegenspraak tussen de SKP's en bronnen zoals de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, zie Repertorium, Inleiding 2.3.

Specifieke bronnen

1 Weersink RA, Drenth JPH, ter Borg F et al. Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:D4952

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.