

Veilig voorschrijven bij levercirrose

Midas Mulder, Rianne Weersink, Sander Borgsteede, Margriet Bouma, Han Beekwilder, Robert de Man, Nicole Hunfeld

Tot de vele functies van de lever behoort het onschadelijk maken van geneesmiddelen. Een leverfunctiestoornis verandert de farmacokinetiek en -dynamiek van geneesmiddelen, maar vanwege de grote overcapaciteit van de lever wordt dit pas klinisch relevant als er sprake is van levercirrose. Veel geneesmiddelen, waaronder veelgebruikte zoals analgetica en statines, moeten in dat geval lager gedoseerd worden of vervangen door een ander middel. Door in het huisartsinformatiesysteem de oude contra-indicatie 'leverfunctiestoornis' te vervangen door 'levercirrose' kan men dit automatisch bewaken.

Bijwerkingen van medicatie zorgen jaarlijks in Nederland voor duizenden vermijdbare ziekenhuisopnames.¹ Een belangrijke risicogroep zijn patiënten bij wie een orgaan minder goed functioneert, waardoor de excretie van geneesmiddelen veranderd is. Daarom geldt voor patiënten met een nierfunctiestoornis bijvoorbeeld al jaren het advies doseringen aan te passen aan de resterende nierfunctie. Ook de lever speelt een belangrijke rol bij de uitscheiding van geneesmiddelen, dus ook bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet men alert zijn op bijwerkingen. In een onderzoek bleek dat 28% van de patiënten met levercirrose die in een ziekenhuis werden opgenomen bijwerkingen had van de medicatie die ze gebruikten.² Dat is tweemaal zo veel als gemiddeld bij ziekenhuisopname (10-15%).³ De onderzoekers achtten bijna 80% van de



Een leverfunctiestoornis is pas klinisch relevant bij levercirrose.

Foto: Shutterstock

DE KERN

- Pas als een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose, is aanpassing van de medicatie nodig.
- Voor veel veelgebruikte geneesmiddelen, waaronder analgetica en statines, is dosisaanpassing bij levercirrose essentieel; sommige middelen moeten zelfs worden vermeden.
- Patiënten met levercirrose hebben bij ziekenhuisopname tweemaal zo vaak bijwerkingen als patiënten zonder cirrose; het merendeel van die bijwerkingen is vermijdbaar.
- Het is van belang de nieuwe contra-indicatie 'levercirrose' adequaat vast te leggen in het huisartsinformatiesysteem.
- Patiënten met specifieke leverfunctiestoornissen vallen voortaan buiten de signalering.

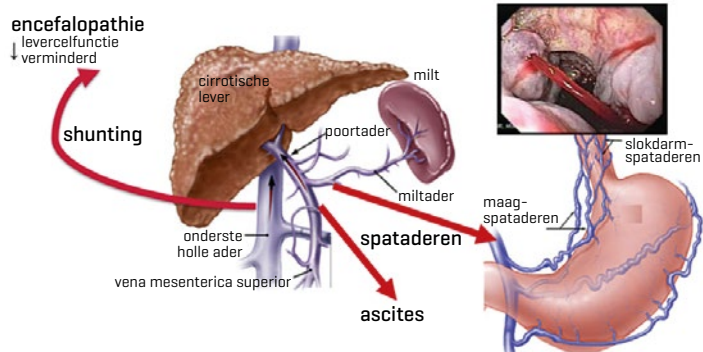
bijwerkingen vermijdbaar, maar konden niet precies aangeven om welke patiënten het ging en konden ook geen concrete adviezen formuleren, want een leverfunctiestoornis is niet met één laboratoriumparameter vast te stellen.²

In 2018 heeft een Nederlandse onderzoeksgroep concrete evidencebased aanbevelingen geformuleerd over de veiligheid en dosering van ruim 200 geneesmiddelen bij patiënten met een leverfunctiestoornis.⁴ Omdat veranderingen in de farmacokinetiek en -dynamiek pas klinisch relevant worden als er sprake is van levercirrose,⁵ is de contra-indicatie 'levercirrose' herzien.

Cirrose is het eindstadium van chronische leverschade, met belangrijke fibrose van de lever.⁶ De belangrijkste oorzaken zijn chronische hepatitis B en C, overmatig alcoholgebruik en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). De sterfte aan levercirrose is tussen 1990 en 2013 gestegen met 45,6%;⁷ wereldwijd is het nu de op twaalf na frequentste doodsoorzaak. In de Nederlandse huisartsenpraktijk is de prevalentie van cirrose en andere leveraandoeningen 4,4 per 1000 patiënten per jaar.⁸ Van cirrose alleen is de exacte prevalentie niet bekend; gegevens uit het registratienetwerk FaMe-net wijzen op een prevalentie van 0,3 per 1000 patiëntjaren tussen 2014 en 2016.⁹ Een huisarts heeft gemiddeld naar schatting minder dan vijf patiënten met cirrose in zijn praktijk. Naar aanleiding van de nieuwe contra-indicatie 'levercirrose'

Figuur

Lever met cirrose en klinische verschijnselen



Bron: liverline.com

en de bijbehorende adviezen bespreken wij in deze nascholing het ontstaan en de classificatie van levercirrose, het effect van levercirrose op geneesmiddelen en hoe u uw praktijkvoering kunt organiseren rondom dit thema.

EEN 59-JARIGE VROUW MET LEVERCIRROSE DOOR NIET-ALCOHOLISCHE STEATOHEPATITIS

Onze patiënt is een 59-jarige vrouw met diabetes mellitus type 2, hypertensie en levercirrose door niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). De ernst van de levercirrose is naar schatting klasse B in de classificatie van Child-Turcotte-Pugh, op grond van verlaagd albumine (30 g/l) en verlengde INR (2,0).

Mevrouw heeft onlangs een verkoudheid opgelopen waarvoor ze bij een drogisterij ibuprofen heeft gekocht. Vanwege haar levercirrose belt ze u met de vraag of ze ibuprofen gewoon kan gebruiken. Aangezien alle NSAID's bij patiënten met levercirrose een groot risico geven op nierfunctiestoornissen, verstoring van de elektrolyten- en vochtbalans en zelfs hepatorenaal syndroom, adviseert u haar om de ibuprofen niet te gebruiken. Als veilig alternatief kan patiënte paracetamol gebruiken (driemaal daags 1 gram).

ONTSTAAN EN VASTSTELLEN VAN LEVERCIRROSE

De meeste chronische leverziekten kunnen zich ontwikkelen tot cirrose. De lever heeft een ruime overcapaciteit en bij milde schade kan het beschadigde leverweefsel zich herstellen,⁶ maar wanneer de schade ernstig of omvangrijk is, ontstaat er littekenweefsel (fibrose). Zeer ernstige fibrose verstoort de samenstelling en de doorbloeding van de lever (cirrose). Als de onderliggende leverziekte wordt behandeld, kan de fibrose weer afnemen zodat de leverfunctie verbetert.

Voor de definitieve diagnose 'levercirrose' is een leverbiopsie door een mdl-arts vereist, maar als het radiologische en klinische beeld al duidelijk op cirrose wijst en de oorzaak bekend is, is deze invasieve methode niet altijd nodig. Bij cirrose zijn op een röntgenfoto veranderingen te zien in de grootte van de lever, de segmentverhouding, de doorbloeding en de textuur (nodules). Klinische verschijnselen zijn onder andere encefalopathie, portale hypertensie, ascites, spataderen in maag en

darmen met kans op spontane bloedingen, en infecties zoals bacteriële peritonitis.⁶

De classificatie van Child-Turcotte-Pugh (CTP) geeft een maat voor de ernst en de prognose van levercirrose.¹⁰ De vijf parameters in deze classificatie zijn de serumconcentraties van albumine en bilirubine, de INR, ascites en encefalopathie. Iedere parameter krijgt een score van 1 tot 3 punten, de totale score ligt tussen 5 en 15 punten. Bij een score van 5 of 6 punten wordt een patiënt ingedeeld in klasse A (licht), bij 7 tot 9 punten in klasse B (matig) en bij 10 of meer punten in klasse C (ernstig) [tabel 1]. De eenjaarsoverleving in klasse A is ongeveer 100%, in klasse B 81% en in klasse C 45%.⁶ Over het algemeen neemt de leverfunctie geleidelijk af en komt de patiënt mettertijd in een steeds hogere CTP-klasse terecht, maar er zijn ook patiënten die na een acute verslechtering weer opknappen en naar een lagere klasse terugkeren. Bepaling van INR, bilirubine en albumine volstaat dus om een achteruitgang in de leverfunctie vast te stellen; andere tests, zoals transaminases (ALAT en ASAT), alkalisch fosfatase (AF) en gammaglutamyltranspeptidase (γ -GT) kunnen een indicatie geven van de activiteit van het ziekteproces en de opgetreden leverschade.

LEVERCIRROSE EN MEDICATIE

Levercirrose verandert de absorptie, verdeling, metabolisme en uitscheiding van geneesmiddelen (farmacokinetiek) en hun uitwerking op afzonderlijke organen (farmacodynamiek). Die veranderingen zijn des te sterker naarmate de cirrose ernstiger is. Als men bijwerkingen wil voorkomen, zal men daarom bij patiënten met levercirrose vaak een lagere dosering moeten gebruiken of een ander geneesmiddel moeten kiezen.

Farmacokinetiek

Bij levercirrose vormen zich collaterale vaten langs de lever, waardoor een deel van het geneesmiddel langs de lever gaat zonder te worden afgebroken. Sommige geneesmiddelen, zoals opiaten, worden voor een belangrijk deel afgebroken tijdens hun eerste passage door de lever. Als dit *first pass*-effect zwakker wordt, stijgt de plasmaspiegel van deze middelen.^{11,12} Daardoor kan bijvoorbeeld dezelfde dosis morfine bij een patiënt met levercirrose leiden tot een dubbel zo hoog morfinegehalte in het bloed als bij een patiënt zonder levercirrose.¹³ De verdeling van geneesmiddelen over het lichaam is onder andere afhankelijk van de plasma-eiwitbinding. De aanmaak van plasma-eiwitten, waaronder albumine, kan verminderd zijn bij patiënten met gevorderde levercirrose. Bij sterk eiwitgebonden geneesmiddelen, zoals valproïnezuur, leidt een lagere albuminespiegel tot hogere ongebonden fracties. Ook ascites beïnvloedt de distributie doordat het het verdelingsvolume van wateroplosbare geneesmiddelen vergroot. Een voorbeeld zijn bètalactamantibiotica.^{11,12}

Veel geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzymstelsel in de lever. Bij patiënten met levercirrose is dit systeem minder actief, zodat deze geneesmiddelen langer en in hogere concentraties aanwezig blijven in het lichaam.^{11,12} Dit speelt bijvoorbeeld bij bètablokkers.

Tabel 1Classificatie van Child-Turcotte-Pugh¹⁰

Parameter	Punten		
	1	2	3
Ascites	niet aanwezig	matig, eenvoudig te behandelen	ernstig, slecht te behandelen
Encefalopathie [klasse]	niet aanwezig	1-2	3-4
Bilirubine [$\mu\text{mol/l}$]	< 34	34-51	> 51
Albumine [g/l]	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

Klasse	Score
Klasse A [licht]	5-6 punten
Klasse B [matig]	7-9 punten
Klasse C [ernstig]	10-15 punten

Ook de uitscheiding van geneesmiddelen via de gal kan afnemen door levercirrose, met name als er sprake is van cholestase. Meestal heeft dit echter geen grote consequenties, aangezien de nieren een deel van de uitscheiding kunnen overnemen.^{11,12}

Farmacodynamiek

Uit onderzoek blijkt dat zowel de werking als de bijwerkingen van geneesmiddelen veranderd kunnen zijn bij patiënten met cirrose, en dat cirrose patiënten gevoeliger maakt voor nefrotoxiciteit.¹² NSAID's zijn om die reden gecontra-indiceerd, zoals bij de vrouw uit onze eerste casus. Van opiaten is bekend

dat de werking sterker en de kans op bijwerkingen verhoogd zal zijn bij patiënten met levercirrose. Het toedienen van opiaten kan een hepatische encefalopathie uitlokken of verergeren, zoals uit onze volgende casus blijkt.

WAT BETEKENT DIT VOOR DE HUISARTS?

Geneesmiddeladviezen

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten met cirrose is het belangrijk rekening te houden met de gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek. Ondersteuning hierbij biedt www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, de adviezen op deze website zijn ook geïntegreerd in huisarts- en apotheek-informatiesystemen.⁴ De website geeft voor meer dan 250 geneesmiddelen een advies over dosering en veiligheid, en levert de onderbouwing daarvoor. Patiënten kunnen op een apart gedeelte van de site nagaan of zij een bepaald geneesmiddel veilig kunnen gebruiken.

De beoordeelde geneesmiddelen zijn de middelen die in het algemeen het meest gebruikt worden, plus de middelen die patiënten met levercirrose het meest gebruiken. [Tabel 2] bevat een korte samenvatting voor middelen die vaak in de huisartsenpraktijk worden voorgeschreven. Bij de behandeling van een patiënt met levercirrose, zeker bij CTP-klasse B en C, is laagdrempelig overleg met de betrokken mdl-arts aan te raden.

Contra-indicatie 'levercirrose'

De hier besproken geneesmiddeladviezen zijn recentelijk in de huisartsinformatiesystemen opgenomen onder de nieuwe contra-indicatie 'levercirrose', met de CTP-klasse als diagnostische bepaling. Om de adviezen te kunnen gebruiken moet de huisarts bij patiënten die daarvoor in aanmerking komen de contra-indicatie 'levercirrose' vastleggen.

De oude contra-indicatie 'leverfunctiestoornissen' komt op korte termijn te vervallen omdat ze voor oversignalering zorgde: veel patiënten hadden geen cirrose, maar een andere leveraandoening. Wij raden huisartsen aan om de contra-indicatie 'leverfunctiestoornissen' op te schonen door per patiënt na te gaan of deze cirrose heeft en zo ja, de nieuwe contra-indicatie 'levercirrose' aan die patiënt te koppelen. Dit zorgt ervoor dat alleen signalen opkomen voor de patiënten die ook écht aandacht behoeven.

CONCLUSIE

Vanwege de grote overcapaciteit van de lever is een leverfunctiestoornis pas klinisch relevant bij levercirrose. De veranderde farmacokinetiek en farmacodynamiek bij cirrose verhogen het risico op bijwerkingen van geneesmiddelen: voorschrijven wordt maatwerk. De nieuwe contra-indicatie 'levercirrose' in huisartsinformatiesystemen bevat adviezen voor de meest voorgeschreven geneesmiddelen, de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl levert daarbij de onderbouwing en ook adviezen voor de patiënt. Om over- of onderbehandeling te voorkomen is het van belang de oude contra-indicatie 'leverfunctiestoornissen' op te schonen, zodat alleen de patiënten met cirrose overblijven. ■

EEN 69-JARIGE MAN MET LEVERCIRROSE DOOR ALCOHOLISCHE HEPATITIS

Een 69-jarige man is bekend met oesofagusvarices, diabetes mellitus 2 en levercirrose door langdurig overmatig alcoholgebruik. De ernst van de levercirrose wordt geschat op CTP-klasse C vanwege de aanwezigheid van matige ascites, een verhoogd bilirubine [40 $\mu\text{mol/l}$], een lage albumineconcentratie [27 g/l] en een verlengde INR [2,1]. Er is geen encefalopathie.

Sinds enkele dagen heeft meneer hevige pijn in onderrug en bil, met daarbij soms ook een zwak gevoel in de benen. Meneer heeft driemaal daags 1 gram paracetamol geprobeerd, maar zonder succes. De huisarts stelt de werkdiagnose 'lumbago'. Aangezien de ernstige levercirrose een contra-indicatie is voor NSAID's, besluit de arts de patiënt in te stellen op oxycodon met gereguleerde afgifte 10 mg 2 dd en zo nodig oxycodon 5 mg 2 dd.

Meneer neemt nog diezelfde dag één tablet oxycodon MGA 10 mg. De volgende dag treft zijn echtgenote hem verminderd aanspreekbaar aan terwijl hij voor zich uit staart. Echtgenote brengt patiënt naar de SEH, waar de werkdiagnose 'hepatische encefalopathie' wordt gesteld. Patiënt wordt opgenomen op de mdl-afdeling, de oxycodon wordt gestopt en meneer krijgt lactuloseklysma's en -drank ter bestrijding van de hepatische encefalopathie. Patiënt herstelt voorspoedig en wordt na vier dagen ontslagen uit het ziekenhuis.

Tabel 2

Veel voorgeschreven geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk en hun gebruik bij patiënten met cirrose

Middel	Advies bij levercirrose
Analgetica	
Paracetamol	Patiënten met een normaal voedingspatroon hebben geen verhoogd risico op leverschade bij het gebruik van paracetamol in normale doseringen. Leverschade door paracetamol ontstaat via de schadelijke metaboliet NAPQI, die in de lever wordt gevormd onder invloed van het enzym CYP2E1. Doordat de werking van dit enzym bij cirrose eerder af- dan toeneemt, is het niet te verwachten dat daardoor meer NAPQI wordt aangemaakt. Paracetamol heeft de voorkeur als pijnstiller bij (milde) pijn.
NSAID's	Door de portale hypertensie is de leverdoorbloeding veranderd. Hierdoor zijn patiënten erg gevoelig voor de renale bijwerkingen van NSAID's, die voor acute leverdecompensatie kunnen zorgen. Gebruik van NSAID's dient vermeden te worden.
COX-2-remmers	COX-2-remmers worden afgeraden om dezelfde redenen als NSAID's.
Opioiden	Omdat opioiden bijna allemaal door de lever geklaard worden, is vrijwel altijd dosisaanpassing nodig. De meeste opioiden, bijvoorbeeld fentanyl, kunnen (met dosisaanpassing) gebruikt worden bij levercirrose. Opioiden kunnen een hepatische encefalopathie uitlokken bij patiënten met levercirrose.
Statines	
	Statines waren altijd gecontra-indiceerd vanwege het risico op leverschade. Dit risico bleek bij patiënten met cirrose echter niet groter te zijn dan bij patiënten zonder cirrose. Alleen atorvastatine is voor patiënten in alle CTP-classes onveilig door de sterk gestegen biologische beschikbaarheid (meer dan vijfmaal die van gezonde mensen). Recent onderzoek wijst op gunstige effecten van de overige statines bij patiënten in CTP-klasse A en B. Statines worden sterk gemetaboliseerd in de lever, waardoor dosisaanpassing nodig kan zijn om bijwerkingen te voorkomen. Over de veiligheid en de optimale dosering van van de overige statines bij CTP-klasse C is nog onvoldoende bekend.
Antibiotica	
	Veel antibiotica kunnen leverschade veroorzaken, maar omdat dat een zeldzame, onvoorspelbare bijwerking is, hoeven ze niet vermeden te worden.
Amoxicilline[+clavulaanzuur]	Dit middel wordt veelvuldig gebruikt door patiënten met cirrose en kan veilig gebruikt worden zonder dosisaanpassing.
Doxycycline	Er zijn geen gegevens bekend over gebruik bij patiënten met cirrose, daarom indien mogelijk een alternatief geneesmiddel voorschrijven.
Fosfomycine	De eenmalige orale dosering kan gebruikt worden door patiënten met cirrose. Over de meermalige intraveneuze toepassing zijn niet genoeg gegevens bekend.
Nitrofurantoin	Er zijn niet genoeg gegevens over gebruik bij patiënten met cirrose, daarom indien mogelijk een alternatief geneesmiddel voorschrijven.

Achtergrondinformatie met literatuur is te vinden op www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. Daar staan ook eventuele dosisaanpassingen beschreven.

LITERATUUR

- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
- Franz CC, Hildbrand C, Born C, Egger S, Rätz Bravo AE, et al. Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1565-73.
- Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1636-46.
- Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth JPH, Harkes-Idzinga SE, et al. Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis. *Drug Saf* 2018;41:603-13.
- Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease: An update. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:370-91.
- Janssen HLA, Drenth JPH, Van Hoek B. *Leverziekten*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
- NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (Derde herziening). Utrecht: NHG, 2016.
- Uijen AA, Bor H, Van Boven K. FaMe-Net: twee oude registratienetwerken in een nieuw jasje. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2015;93:286-7.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
- North-Lewis P. *Drugs and the liver*. London: Pharmaceutical Press, 2008.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-61.
- Hasselström J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, et al. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:289-97.

Mulder MB, Weersink RA, Borgsteede SD, Bouma M, Beekwilder JM, De Man RA, Hunfeld NG. Veilig voorschrijven bij levercirrose. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0061-7.

Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam: M.B. Mulder, ziekenhuisapotheker in opleiding [tevens Erasmus MC, Rotterdam]. Rijksuniversiteit Groningen, Groningen: R.A. Weersink, apotheker-onderzoeker, promovenda geneesmiddelveiligheid bij cirrose [tevens Stichting Health Base, Houten]. Stichting Health Base, Houten: dr. S.D. Borgsteede, apotheker medicatiebewaking [tevens: Erasmus MC, Rotterdam]. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht: dr. M. Bouma, senior wetenschappelijk medewerker en huisarts n.p. Huisartsenpraktijk Oosterhout, Nijmegen: J.M.A. Beekwilder, huisarts [tevens Stichting Health Base, Houten]. Erasmus MC, Rotterdam: prof.dr. R.A. de Man, maag-, darm- en leverarts; dr. N.G.M. Hunfeld, ziekenhuisapotheker. Correspondentie: m.b.mulder@erasmusmc.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: de auteurs Weersink, Borgsteede en Beekwilder zijn werknemers van Stichting Health Base, dat de wetenschappelijke inhoud verzorgt van apotheekinformatiesysteem Pharmacom en huisartsinformatiesysteem Medicom.