

Keuze en dosering van geneesmiddelen bij patiënten met ernstige levercirrose

E.M. Ruiz ^{a*}, M.E.C. van de Poll ^a, V.J. Brenninkmeijer ^a,
J.W.A. Straathof ^b en L.J.J. Derijks ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven.

^b Maag-darm-leverziekten, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven.

* Correspondentie: ebby.ruiz@gmail.com.

KERNPUNTEN

- Geneesmiddelkeuze en -dosering bij ernstige levercirrose dienen per individuele patiënt beoordeeld te worden.
- In 20% van de medicatieopdrachten bij ernstige levercirrose werd een fout geconstateerd, vooral bij geneesmiddelen die protocollair worden toegepast.
- De informatie over correcte geneesmiddelkeuze en -dosering bij ernstige leverfunctiestoornissen is veelal binnen handbereik in de standaardbronnen voor apothekers.

Inleiding

Ernstige levercirrose kenmerkt zich door portale hypertensie, slokdarmvarices en ascitesvorming. Klinisch-chemisch wordt een ernstige levercirrose gekarakteriseerd door verlaging van het albuminegehalte, verlenging van de protrombintijd en stijging van de totale hoeveelheid bilirubine in het bloed. Patiënten met ernstige levercirrose zijn vaak afhankelijk van farmacotherapie; is het niet voor hun leverziekte dan wel voor de complicaties hiervan. Farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen kunnen veranderen als gevolg van levercirrose en afhankelijk van het farmacon kan dit uiteenlopende gevolgen hebben. Zo kan de toxiciteit van hepatisch geklaarde middelen toenemen of de effectiviteit van hepatisch geactiveerde prodrugs afnemen [1]. Informatie over keuze en dosering van geneesmiddelen bij patiënten met levercirrose is schaars, maar wel degelijk aanwezig [2-4]. Ook kunnen adviezen geformuleerd worden aan de hand van kennis van de farmacologie van de toegepaste geneesmiddelen; bij levercirrose is bijvoorbeeld aangetoond dat fase-1-eliminatie meer verstoord is dan fase-2-eliminatie en verdienen geneesmiddelen met fase-2-eliminatie dus de voorkeur [1]. Het primaire doel van dit onderzoek was te evalueren in welke mate artsen bij de keuze en dosering van een geneesmiddel rekening houden met ernstige levercirrose.

Methoden

De opzet was een retrospectief statusonderzoek. Omdat dit een niet-WMO-plichtige studie betrof, is deze studie vrijgesteld van toetsing door de medisch-ethische toetsingscommissie. Volwassen patiënten van Máxima Medisch Centrum met de

ABSTRACT

Drug choice and dosage in patients with severe liver cirrhosis

OBJECTIVE

To investigate whether physicians consider severe liver cirrhosis in the choice and dosage of the drugs they prescribe.

DESIGN

Retrospective cohort study.

METHODS

Patients treated in the Máxima Medical Center between 1 January 2005 and 31 December 2008 with the Diagnosis Treatment Combination 'decompensated liver cirrhosis' were selected using the electronic hospital information system. After selection, diagnosis and date of diagnosis were confirmed in the medical records. Prescribed drugs were then evaluated for prescription errors on the medication evaluation moment, defined as the first admission at least three months after diagnosis of decompensated liver cirrhosis. The collected data were analyzed on prevalence of incorrect prescriptions.

RESULTS

In this study 41 patients were included and 355 medications were evaluated. Prescription errors were observed with 22% of these medications. 7% of the prescribed medications were contraindicated, 14% had an incorrect dosage, 3% were not sufficiently monitored and 1% were erroneously terminated. Oral antidiabetics, benzodiazepines, statins and extended-release iron agents were the most commonly contraindicated medications. Most of the dosage errors were made with proton pump inhibitors, paracetamol and tramadol.

Conclusion

Prescribing errors were made with one out of five medications, even though sufficient information is available on how and what to prescribe in patients with severe liver cirrhosis. More attention should be paid to the specific needs of this group of patients.

Ruiz EM, van de Poll MEC, Brenninkmeijer VJ, Straathof JWA, Derijks LJ. Keuze en dosering van geneesmiddelen bij patiënten met ernstige levercirrose. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1124.

diagnosebehandelingcombinatie gedecompenseerde levercirrose, de ernstigste vorm van cirrose, toegekend tussen januari 2005 en december 2008, werden geselecteerd met behulp van het ziekenhuisinformatiesysteem. Aan de hand van statusonderzoek werd de diagnose al dan niet bevestigd, evenals de datum waarop deze voor het eerst werd gesteld. Het evaluatiemoment van de medicatie werd vervolgens gedefinieerd als de eerste dag van de

TABEL 1

Karakteristieken van de onderzoekpopulatie

Totaal	n = 41	100%
Geslacht (m/v)	n = 21 / n = 20	51/49%
Gemiddelde leeftijd en spreiding (jaren)	59	37-79
Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik	n = 32	78%
Gedecompenseerd bij evaluatie	n = 14	34%

TABEL 2

Uitkomst van de medicatiebeoordeling op het evaluatiemoment

	Aantal	%
Totaal aantal geëvalueerde geneesmiddelen	355	100
Aantal verschillende geneesmiddelen *	81	
Totaal aantal fouten	79	22
• gecontraïndiceerd	23	6
• foutieve dosis	48	14
• geen monitoring	3	1
• onterecht gestopt	5	1
Totaal aantal juist	261	74
• geen aanpassing nodig	229	65
• correct gedoseerd of gecontinueerd	32	9
Onbekend	15	4

* Exclusief dermatica, inhalaties, oog- en oordruppels.

eerste opname die plaatsvond minimaal drie maanden na de diagnose. Bij de geïncludeerde patiënten werd de klinische medicatie op het evaluatiemoment geïnventariseerd en de medicatiehistorie tot één jaar voor het evaluatiemoment opgevraagd bij de openbare apotheek. Op het evaluatiemoment werd de medicatie vervolgens geëvalueerd op juistheid van de gecontinueerde, gestopte en gestarte medicatie met betrekking tot geneesmiddelkeuze en -dosering in relatie tot leverfunctiestoornissen. Medicatiefouten werden onderverdeeld in de categorieën gecontraïndiceerd, foutieve dosis (zowel verkeerde keerdosis als verkeerde dosisfrequentie), geen monitoring of onterecht gestopt. Doseeradviezen en contra-indicaties die werden gehanteerd waren primair afkomstig uit de samenvatting van de productkenmerken [5], de KNMP Kennisbank [3] en Micromedex [4]. Bij het ontbreken van aanbevelingen in deze bronnen werd in de literatuur gezocht naar adviezen. Wanneer ook deze niet aanwezig waren, werd het oordeel gebaseerd op kennis van de farmacologie van de toegepaste geneesmiddelen. Alle patiënt- en medicatiegegevens werden ingevoerd in een daartoe ontwikkelde database.

De prevalentie werd bepaald door het aantal voorschrijffouten te delen door het totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen. Vervolgens zijn de fouten onderverdeeld in bovengenoemde hoofdcategorieën.

Resultaten

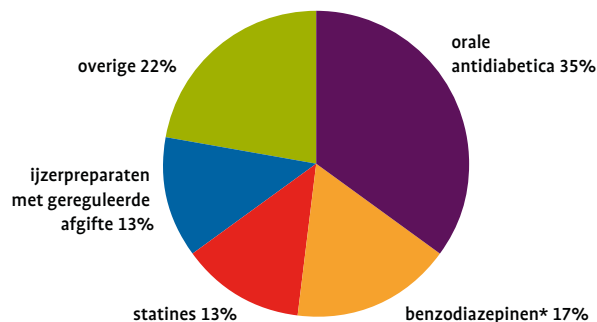
In totaal werden 41 patiënten geïncludeerd. De belangrijkste patiëntenkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik kwam voor bij 86% van de mannen en 70% van de vrouwen. Overige oorzaken van levercirrose waren primaire biliaire cirrose, hepatitis B of een onbekende oorzaak.

In tabel 2 zijn de belangrijkste bevindingen betreffende de medicatiebeoordeling op het evaluatiemoment weergegeven. Bij de in totaal 355 medicatiebeoordelingen werden 79 medicatiefouten geconstateerd (22%).

In figuur 1 wordt het aandeel van specifieke geneesmiddelgroepen in het totaal aantal gecontraïndiceerde geneesmiddelen weergegeven. Orale antidiabetica (n = 8) werden als gecontraïndiceerd beschouwd vanwege een onvoorspelbaar effect op de glucosehuishouding bij sulfonylureumderivaten en vanwege lactaatacidose door metformine bij ernstige levercirrose [4]. Benzodiazepinen (n = 4) die oxidatief worden gemetaboliseerd door de lever, werden als gecontraïndiceerd beschouwd vanwege de grote kans op accumulatie [1]. Lorazepam, oxazepam en temazepam, die alleen geglycuronideerd worden, werden om die reden beschouwd als de benzodiazepinen van keuze bij cirrosepatiënten [4]. Statines (n = 3) geven bij ernstige levercirrose door het wegvallen van het

FIGUUR 1

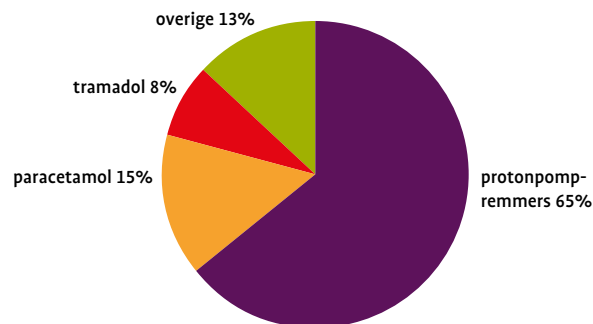
Gecontraïndiceerde geneesmiddelen (n = 23)



* exclusief temazepam, oxazepam en lorazepam

FIGUUR 2

Foutief gedoseerde geneesmiddelen (n = 48)



uitgebreide *first pass*-metabolisme een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Bovendien is de therapeutische meerwaarde van deze middelen op zijn minst discutabel in verband met de zeer slechte prognose [6]. Ijzerpreparaten met gereguleerde afgifte (n = 3) werden bij levercirrosepatiënten (veelal met slokdarmvarices) als gecontraïndiceerd beschouwd vanwege de grote kans op laesies van het maagdarmkanaal, en zijn vanwege het ongunstige afgifteprofiel bovendien als niet rationeel beoordeeld [3].

In figuur 2 wordt het aandeel van geneesmiddel(groep)en in het totaal aantal foutief gedoseerde geneesmiddelen weergegeven. Bij de protonpompremmers (n = 31) esomeprazol en pantoprazol werd een dosis hoger dan 20 mg per dag als foutief gedefinieerd [3]. Bij paracetamol (n = 7) werd 3 gram per dag als doseerlimiet gehanteerd [7]. Tramadol (n = 4) in een doseerfrequentie van minder dan 12 uur werd als foutief beoordeeld [3].

Monitoring werd noodzakelijk geacht maar ontbrak bij fenytoïne (n = 1) en dalteparine (n = 2). Bij fenytoïne wordt een spiegelbepaling van de vrije fractie aanbevolen vanwege de nauwe therapeutische marge en de doorgaans lage albumineconcentratie bij levercirrosepatiënten [8]. In verband met de onvoorspelbare stolling bij levercirrosepatiënten als gevolg van verminderde aanmaak van stollingsfactoren moet de protrombinetijd of een *international normalised ratio* bepaald worden voordat besloten wordt laagmoleculaire heparines (LMWH's) toe te dienen. Het stoppen van diuretica (n = 3) bij patiënten met ascites en van vitamine B-preparaten (n = 2) bij alcoholisten werd als een kunstfout beschouwd [9].

Er konden geen conclusies worden getrokken indien de informatie over dosering ontbrak (n = 15), wat vooral het geval was bij het niet noteren van pompstanden of van wanneer de dosering was opgegeven als 'volgens voorschrift arts'.

Beschouwing en conclusie

Voor zover wij weten is dit het eerste onderzoek dat het voorschrijfgedrag bij ernstige levercirrose bestudeert. Hoewel de informatie over correcte keuze en dosering van geneesmiddelen bij ernstige leverfunctiestoornissen veelal binnen handbereik is,

wordt hierin bij één op de vijf medicatieopdrachten een fout gemaakt. Dit is uiteraard een verontrustend resultaat en voor verbetering vatbaar.

Levercirrosepatiënten zijn bij uitstek aangewezen op geïndividualiseerde farmacotherapie. Geneesmiddelen en hun doseringen kunnen daarbij niet in algemene zin als foutief worden beschouwd, maar dit moet per individu worden beoordeeld. Zo is het toepassen van een oraal antidiabeticum of een statine [6] bij een patiënt met langdurige gecompenseerde cirrose niet per definitie onwenselijk en kunnen ze wel degelijk een plaats hebben. Omgekeerd kan een middel dat normaal niet gecontraïndiceerd is bij levercirrose, dat in bepaalde gevallen wel zijn. Bij patiënten met een hoge ammoniakwaarde in het bloed dient vanwege de toegenomen kans op encefalopathie bijvoorbeeld geen enkele benzodiazepine voorgeschreven te worden, ook geen lorazepam, oxazepam of temazepam [10].

In deze studie werden veel fouten geconstateerd bij geneesmiddelen die protocollair werden toegepast, zoals protonpompremmers, paracetamol en LMWH's. Hoewel protonpompremmers doorgaans als zeer veilig worden beschouwd, zijn er steeds meer aanwijzingen dat ze het risico op peritonitis kunnen vergroten bij patiënten met levercirrose; zuurremming zou bacteriële overgroei en translocatie bevorderen [11]. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het standaard toepassen hiervan en moet het beschikbare doseeradvies worden opgevolgd. Het gebruik van paracetamol, veelvuldig voorkomend in diverse pijnprotocollen, dient eveneens te worden beperkt bij levercirrosepatiënten. De meest voorkomende oorzaak van levercirrose in het Westen is alcoholmisbruik, zoals ook blijkt uit onze resultaten. Dit leidt tot inductie van cytochroom P450 2E1 en depletie van glutathion; beide zijn risicofactoren voor hepatotoxiciteit bij paracetamolgebruik [7]. Protocollen die in het ziekenhuis gehanteerd worden, dienen dus niet blindelings toegepast te worden bij risicogroepen in het algemeen en in het bijzonder niet bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Dit onderzoek heeft uiteraard ook zijn beperkingen. Deze studie was beschrijvend van aard en is uitgevoerd in één centrum met

een kleine populatie patiënten en artsen. Toch denken we dat de resultaten van dit onderzoek extrapol eerbaar zijn, omdat de gemaakte fouten veelal dezelfde waren en door iedere specialist werden gemaakt. Risicofactoren voor voorschrijffouten konden helaas niet worden geïdentificeerd, aangezien bij vrijwel iedere geïncloseerde patiënt een fout werd geconstateerd. *Case-control*-onderzoek zou hiervoor theoretisch de oplossing kunnen zijn, maar lijkt moeilijk uitvoerbaar in deze populatie, die vrijwel uitsluitend uit *cases* bestaat.

Om een juiste inschatting te kunnen maken van de gevolgen van levercirrose voor de werking en bijwerking van geneesmiddelen, is kennis vereist van farmacokinetiek en farmacodynamiek. Deze kennis is bij uitstek aanwezig bij (ziekenhuis)apothekers, maar hiervan wordt vooralsnog onvoldoende gebruikgemaakt. Met behulp van klinische beslisseregels kan deze risicogroep geïdentificeerd worden, waarna de ziekenhuisapotheker iedere patiënt individueel kan beoordelen en de medisch specialist kan bijstaan met een advies op maat. Adviezen voor geneesmiddelkeuze en -dosering zijn over het algemeen goed beschikbaar in gangbare bronnen of zijn af te leiden uit de farmacologie van de toegepaste geneesmiddelen. Bij geneesmiddelen die nieuw op de markt verschijnen, worden steeds vaker doseeradviezen gegeven die zijn gebaseerd op de Child-Pugh-classificatie, een score die oorspronkelijk ontwikkeld is voor het identificeren van geschikte kandidaten voor levertransplantatie [12]. Belangrijk is met een zo laag mogelijke dosis van een nieuw geneesmiddel te starten en voorzichtig te titreren tot het gewenste effect. Deze risicopopulatie dient vervolgens met regelmaat gemonitord te worden, om zo nodig de farmacotherapie individueel bij te stellen bij verandering van leverfunctie. Als vervolgonderzoek zou het effect van een dergelijke interventie prospectief onderzocht kunnen worden. Tot slot kan worden geconcludeerd dat de risicopopulatie van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen onderbelicht is gebleven en dat de oplossing hiervoor binnen handbereik ligt. Zoals in dit artikel is aangegeven, is deze groep gemakkelijk te identificeren en zijn adviezen over geneesmiddelkeuze en -dosering veelal voorhanden in de standaardwerken.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van E.M. Ruiz. De auteurs zijn dank verschuldigd aan de openbaar apothekers van de regio Kempenland en Eindhoven voor het aanleveren van de medicatiehistories van geïncloseerde patiënten.

LITERATUUR

- 1 Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(12):1147-61.
- 2 Hébert MF. Guide to drug dosage in hepatic disease. In: Speight TM, Holford NHG, red. *Avery's drug treatment*, 4e ed. Auckland: Adis International; 1997. p. 1761-91.
- 3 KNMP Kennisbank. Den Haag: KNMP. <http://kennisbank.knmp.nl/index.asp>.
- 4 Micromedex 2.0. New York: Thomson Reuters Healthcare. www.micromedex.com/index.html.
- 5 Geneesmiddeleninformatiebank. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm.
- 6 Tandra S, Vuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11(4):272-8.
- 7 Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):451-8.
- 8 Dasgupta A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin Chim Acta.* 2007;377(1-2):1-13.
- 9 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
- 10 Pirmohamed M. Prescribing in liver disease. *Medicine.* 2007;35(1):31-4.
- 11 Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1130-4.
- 12 Spray JW, Willett K, Chase D, et al. Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(7):690-3.