

Het gebruik van paracetamol bij patiënten met levercirrose en het risico op hepatotoxiciteit

R.A. Weersink ^{a*}, S.D. Borgsteede ^b, E. Okel ^c, N. Pras ^d en A.W. van Putten ^e

^a Onderzoekstagiair, Poliklinische apotheek De Brug, Almere.

^b Apotheek medicatiebewaking, Stichting Health Base, Houten.

^c Openbaar apotheker, Apotheek Waterwijk, Almere.

^d Docent farmacotherapie, Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen.

^e Poliklinisch apotheker, Poliklinische apotheek De Brug, Almere.

* Thans: apotheker-onderzoeker, Stichting Health Base, Houten. Correspondentie: rianne.weersink@healthbase.nl.

Het leverfunctieproject is gesponsord met de KNMP Zorginnovatieprijs. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Weersink RA, Borgsteede SD, Okel E, Pras N, van Putten AW. Het gebruik van paracetamol bij patiënten met levercirrose en het risico op hepatotoxiciteit. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1606.

Kernpunten

- Paracetamol is voor patiënten met levercirrose een veilig analgeticum bij milde tot matige pijn.
- Voor patiënten met levercirrose wordt een maximum-dosis van 3 g per dag aanbevolen bij chronisch gebruik.
- De invloed van alcoholgebruik en ondervoeding op het paracetamolmetabolisme bij cirrose is onbekend. Bij patiënten met deze kenmerken is de maximale dosering 2 g per dag bij chronisch gebruik.

Inleiding

De lever vervult een belangrijke functie in het metabolisme en de eliminatie van geneesmiddelen. Wanneer beschadiging van de lever optreedt door bijvoorbeeld een virale hepatitisinfectie, een auto-immuunziekte of excessief alcoholgebruik, kan dat deze functies beïnvloeden. Grote veranderingen in de farmacokinetiek treden echter pas op in de eindfase van een leverziekte als cirrose [1, 2]. Cirrose is een vergevorderd stadium van fibrose, waarbij de leverarchitectuur verstoord is en er nodules zijn gevormd. De ernst van een leverziekte kan niet met een enkele labwaarde gemeten worden. Bij cirrose wordt veelal gebruikgemaakt van de Child-Pugh-score [3] om de ernst en de prognose uit te drukken

ABSTRACT

Paracetamol use in patients with liver cirrhosis and the risk of hepatotoxicity

OBJECTIVE

To study the safety and the optimal dose of paracetamol as an analgesic in patients with liver cirrhosis.

DESIGN AND METHODS

In a literature search all pharmacokinetic and clinical studies concerning paracetamol use in patients with liver cirrhosis were retrieved, as well as review articles. The following results were extracted from these publications: pharmacokinetic characteristics of paracetamol, effects on liver function and advised dose in cirrhotic patients.

RESULTS

16 relevant articles were retrieved. The half-life of paracetamol is prolonged in patients with cirrhosis, but multiple dosing did not cause accumulation. This prolonged half-life was correlated with prolongation of the prothrombin time and a decrease in albumin, both markers for the severity of cirrhosis. Hepatotoxicity of paracetamol is dose-dependent and available clinical studies in patients with cirrhosis suggest that paracetamol in therapeutic doses does not cause liver function deterioration or toxicity. Although there is no evidence for hepatotoxicity with a daily intake of 4 g, expert opinions advise a maximum daily dose of 3 g. The effect of chronic alcohol use or fasting along with paracetamol use is controversial, but since no studies have been performed in patients with cirrhosis, a limited maximum dose is recommended.

CONCLUSION

Paracetamol can be safely used in patients with liver cirrhosis in a dose of 3 g/day for chronic use and 4 g/day for short-term use. In alcoholic patients and in malnourished patients, a limited dose of 2 g/day is recommended for chronic use and 3 g/day for short-term use.

(tabel 1). Deze classificatie bestaat uit vijf parameters: de mate van ascites en encefalopathie, het bilirubinegehalte, het albuminegehalte en de protrombinetijd.

Cirrose, maar ook complicaties zoals portale hypertensie, hebben effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Zo kan van geneesmiddelen met een groot

Tabel 1 Het Child-Turcotte-Pugh-scoresysteem voor ernst en prognose van levercirrose [3]

Parameter	Punten		
	1	2	3
Encefalopathie	geen	graad 1-2	graad 3-4
Ascites	geen	mild (of onder controle met diuretica)	matig/ernstig (ondanks diuretica)
Bilirubinegehalte (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albuminegehalte (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Protrombinetijd (seconden verlengd)	< 4	4-6	> 6
International normalized ratio	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Graad	puntenscore	ernst leverziekte	levensverwachting
A	5-6	gecompenseerd	15-20 jaar
B	7-9	functioneel gecompromitteerd	4-14 jaar
C	10-15	gedecompenseerd	1-3 jaar

first pass-effect de biologische beschikbaarheid toenemen door portosystemische shunts. Hierbij kan bloed uit de poortader door nieuw gevormde vaten de lever passeren en aldus een eerste extractie van geneesmiddelen door de lever omzeilen [1, 2]. Door verminderde aanmaak van albumine en andere plasma-eiwitten kan de ongebonden fractie van sterk eiwitgebonden geneesmiddelen in het bloedplasma toenemen [4]. Verder kan het verdelingsvolume van geneesmiddelen vergroot zijn door de vorming van ascites en oedeem. Door de veranderingen in de hepatische architectuur zijn er bij cirrose minder enzymen aanwezig en kan de activiteit lager zijn, wat het metabolisme beïnvloedt. Hierbij blijkt dat fase-1-reacties, de oxidatiereacties, eerder aangedaan zijn dan fase-2-reacties. Deze oxidatiereacties zijn immers afhankelijk van zuurstof, wat bij cirrose minder aangeleverd wordt door onder andere de gevormde shunts en een verminderde doorbloeding [1]. Naast kinetische veranderingen kan ook de farmacodynamiek van geneesmiddelen veranderen bij patiënten met cirrose [1, 2]. Onder andere bij diuretica en bètablokkers is een verminderd effect waargenomen.

Al deze factoren spelen mee bij het kiezen van de optimale farmacotherapie voor patiënten met cirrose. Een goede behandeling van pijn bevordert de kwaliteit van leven van deze kwetsbare groep. In Nederland zijn paracetamol en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) geregistreerd voor de behandeling van matige tot milde pijn. NSAID's wil men liever vermijden wegens de aard van hun bijwerkingen. Bij cirrose is de vocht- en natriumexcretie vaak verstoord, wat onder andere gecompenseerd wordt door een verhoogde prostaglandinesynthese [5, 6]. NSAID's remmen deze synthese, wat kan zorgen voor een verdere verlaging van de nierdoorbloeding en zal leiden tot de vorming van ascites [5-8]. Daarnaast verhogen NSAID's het risico op gastro-intestinale bloedingen, wat bij deze patiënten extra risicovol is vanwege stollingsstoornissen [9, 10].

Over paracetamol als pijnstiller bij een leverziekte bestaat onzekerheid bij zorgverleners en patiënten. De patiëntenbijsluiters van paracetamol bevat informatie en waarschuwingen voor patiënten met een leveraandoening. Levertoxiciteit is immers de bekendste bijwerking van paracetamol. Hierom vermijden patiënten en zorgverleners paracetamol vaak bij patiënten met cirrose [11, 12]. Ook de KNMP Kennisbank geeft aan dat paracetamol niet gebruikt moet worden bij een leverfunctiestoornis [13]. Paracetamol is echter wel de eerste keuze bij de bestrijding van milde tot matige pijn [14].

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven van de beschikbare literatuur over het gebruik van paracetamol bij patiënten met levercirrose en het risico op hepatotoxiciteit. De vraagstellingen zijn als volgt.

- Is paracetamol een veilige pijnstiller voor patiënten met levercirrose?
- Zo ja, wat is de optimale dosering van paracetamol voor patiënten met levercirrose?

Methoden

Op PubMed is gezocht naar studies met gebruik van vrije zoektermen en MeSH-termen (Medical Subject Headings) 'liver cirrhosis', 'paracetamol' en 'acetaminophen'. Van de gevonden artikelen zijn titel en abstract gescand en op basis hiervan is de geschiktheid bepaald door een van de auteurs (RAW). De studies zijn geïncludeerd wanneer een van de volgende onderwerpen werd onderzocht:

- de effecten van levercirrose op de farmacokinetiek van paracetamol;
- het effect van paracetamol op de leverfunctie van patiënten met levercirrose;
- reviews, dan wel *expert opinions*, over het gebruik van paracetamol bij levercirrosepatiënten.

Studies zijn geëxcludeerd als ze niet in het Nederlands of Engels geschreven zijn of als ze geen mensen als object

Tabel 2 **Overzicht farmacokinetische studies naar het gebruik van paracetamol bij levercirrose**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Deelnemers (n)	Patiënten met leverfunctiestoornis	Dosering paracetamol	Resultaten farmacokinetische parameters (gemiddelden ± standaarddeviatie)
Zapater; 2004 [15]	14 patiënten 7 controles	9 milde/matige cirrose (3 CTP A, 6 CTP B) en 5 ernstige cirrose (CTP C)	1 × 1 g oraal	C_{max} : mild/matig: $20,9 \pm 9,9$ mg/L; ernstig: $20,4 \pm 7,0$ mg/L (controles: $15,9 \pm 3,5$ mg/L) V_d : mild/matig: $52,5 \pm 18,3$ L; ernstig: $47,1 \pm 18,0$ L (controles: $60,7 \pm 5,7$ L) AUC_{0-60} : mild/matig: $64,6 \pm 25$ mg·uur/L; ernstig: $72,0 \pm 18,5$ mg·uur/L (controles: $38,8 \pm 4,3$ mg·uur/L) $t_{1/2}$: mild/matig: $3,7 \pm 1,3$ uur; ernstig: $4,0 \pm 0,6$ uur (controles: $2,0 \pm 0,4$ uur) CL: mild/matig: $182,0 \pm 96,0$ mL/min; ernstig: $139,3 \pm 60,4$ mL/min (controles: $367,8 \pm 62,5$ mL/min)
Forrest; 1979 [16]	15 patiënten 8 controles	cirrose: n = 12 (6 mild en 6 ernstig op basis van verlengde PTT en verlaagd albuminegehalte)	1 × 1,5 g oraal	$t_{1/2}$: mild: $2,16 \pm 0,54$ uur; ernstig: $4,25 \pm 1,15$ uur (controles: $2,43 \pm 0,19$ uur, $P < 0,001$) C (3 uur): mild: 12,2 mg/mL; ernstig: 23,2 mg/mL (controles: 12,9 mg/mL)
Andreasen; 1979 [17]	11 patiënten 12 controles	cirrose (CTP niet vermeld)	1 × 1 g oraal	$t_{1/2}$: $3,7 \pm 0,8$ uur (controles: $2,1 \pm 0,6$ uur; $P < 0,01$) CL: 162 ± 52 mL/min (controles: 337 ± 69 mL/min; $P < 0,01$)
	4 patiënten 9 controles	cirrose (CTP niet vermeld)	3 dd 1 g gedurende 5 dagen	$t_{1/2}$ niet significant anders dan bij eenmalige dosis dalspiegel dag 2 en 5 niet significant verschillend binnen patiëntengroep ($9,2 \mu\text{g/mL}$), wel tegenover controles ($3,2 \mu\text{g/mL}$; $P < 0,01$)
Forrest; 1977 [18]	17 patiënten	cirrose: n = 13 (CTP niet vermeld)	1 × 1,5 g oraal	$t_{1/2}$: $2,9 \pm 0,3$ uur (45% verlengd tegenover $2,0 \pm 0,4$ uur voor gezonde mensen; gegevens uit [19]) $t_{1/2}$ 100% verlengd bij afwijkend albuminegehalte én PTT
Froomes; 1999 [20]	10 patiënten 5 controles	cirrose (3 CTP B, 7 CTP C)	1 × 1 g oraal	$t_{1/2}$: $4,5 \pm 1$ uur (controles: $2,3 \pm 0,8$ uur) V_d : niet verschillend tussen patiënten en controles CL: 181 ± 50 mL/min (controles: 364 ± 184 mL/min; $P < 0,05$)
Benson; 1983 [21]	6 patiënten	cirrose (CTP niet vermeld)	4 dd 1 g gedurende 5 dagen	$t_{1/2}$: $3,42 \pm 2,5$ uur midway-spiegel lag in het bereik van $4,5$ - $26,7 \mu\text{g/mL}$ geen accumulatie PCT-concentratie over de 5 dagen en geen toxische spiegels waargenomen

AUC: area under the curve; C: concentratie; CL: klaring; CTP: Child-Turcotte-Pugh-score; CYS: cysteineconjugaten; GLU: glucuronidineconjugaten;
MRC: mercaptuurzuurconjugaten; PCT: paracetamol; PTT: protrombinetijd; SUL: sulfaatconjugaten; $t_{1/2}$: halfwaardetijd; V_d : verdelingsvolume.

van onderzoek hadden. Van relevante artikelen zijn de referenties doorgenomen en met Web of Science is gezocht naar andere studies die deze artikelen citeren om zo eventueel gemiste relevante studies te vinden.

De extractie van gegevens uit de gevonden studies is uitgevoerd door de eerste auteur (RAW) onder begeleiding van AWvP. Gegevens die werden verwerkt uit de gevonden studies zijn farmacokinetische parameters (onder andere

Andere uitkomsten

$t_{1/2}$, CL en AUC_{0-6u} significant verschillend tussen patiënten en controles ($P < 0,05$)

zelfde verhouding metabolieten (GLU, SUL, CYS + MRC) in urine bij patiënten en controles
therapeutische concentratie eerder bereikt bij patiënten met varices, maar C_{max} niet significant verhoogd

significante correlatie van $t_{1/2}$ met PTT ($P < 0,02$) en serumalbumine ($P < 0,01$)

hoogsignificante correlatie van concentratieverhouding PCT/(GLU + SUL) in plasma met $t_{1/2}$ ($P < 0,001$)
hoeveelheden metabolieten in urine verschilden niet significant tussen de groepen

significant hogere C_{plasma} bij patiënten in vergelijking met controles ($P < 0,05$)

significante correlatie van plasmaconcentratie PCT met PTT ($P < 0,001$) en plasma-albuminegehalte ($P < 0,05$)

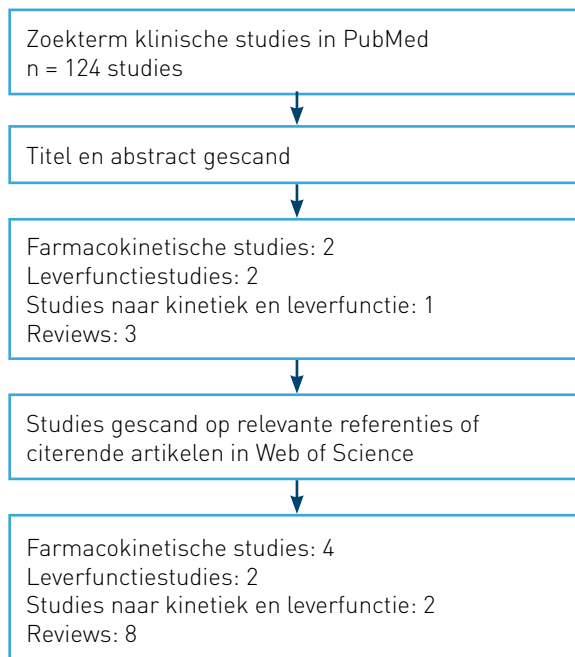
significante correlatie van $t_{1/2}$ paracetamol met PTT ($P < 0,01$) en serumalbuminegehalte ($P < 0,01$)

–

geen wijziging in klinische of biochemische parameters gedurende 5 dagen (zie ook klinische studies)

halfwaardetijd en paracetamolconcentraties), laboratoriumwaarden voor de leverfunctie (onder andere albuminegehalte, aspartaat-aminotransferase [ASAT], alanine-aminotransferase [ALAT], bilirubinegehalte en protrombinetijd)

Figuur 1 Stroomschema van de zoekstrategie in PubMed en Web of Science



en geadviseerde dosisreducties van paracetamol bij levercirrose. Vanwege het beperkte aantal studies en de heterogeniteit is gekozen voor een kwalitatieve beschrijving van de studies. De kwaliteit van de gevonden studies is niet afzonderlijk beoordeeld.

Resultaten

In deze literatuurzoekactie zijn 124 studies gevonden (figuur 1). Na beoordeling van de gevonden studies zijn er 4 farmacokinetische studies overgebleven, 2 studies naar het effect op de leverfunctie, 2 studies die beide aspecten onderzoeken en ten slotte nog 8 reviews. In tabellen 2 en 3 zijn de kenmerken en de belangrijkste uitkomsten van deze studies samengevat.

Farmacokinetiek van paracetamol bij levercirrose

6 studies onderzochten de veranderde farmacokinetiek van paracetamol bij patiënten met levercirrose (tabel 2). Paracetamol wordt na orale inname vrijwel volledig geabsorbeerd, het omzeilen van het *first pass*-effect door portosystemische shunts is hierbij te verwaarlozen [24, 25]. Zapater en collega's [15] vonden in hun studie wel dat bij patiënten met slokdarmvarices de therapeutische concentratie eerder bereikt wordt; dit leidt echter niet tot een hogere maximale concentratie (C_{max}) in het bloed. Door de lage eiwitbinding van paracetamol heeft een verminderde aanmaak van plasma-eiwitten weinig effect op de vrije fractie paracetamol [24, 25].

De halfwaardetijd van paracetamol blijkt bij cirrose-

Tabel 3 **Overzicht klinische studies naar het gebruik van paracetamol voor patiënten met levercirrose**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Studieopzet	Doel	Deelnemers (n)	Interventie
Andreasen; 1979 [17]	klinische studie	effect van PCT bij levercirrosepatiënten	4 patiënten met cirrose (CTP niet vermeld) 9 controles	5 dagen 3 dd 1 g PCT
Benson; 1983 [21]	dubbelblinde kruislingse studie	effect van paracetamol op leverfunctie	20 patiënten met stabiele chronische leverziekte (in 8 gevallen cirrose, CTP niet vermeld)	13 dagen 4 dd 1 g PCT of placebo, na 13 dagen gewisseld
Fenkel; 2010 [22]	case- controle- onderzoek	vergelijking analgeticumgebruik levercirrose- patiënten met of zonder ziekenhuisopname	89 patiënten met cirrose opgenomen vanwege een levergeassocieerde aandoening 124 controles (patiënten met cirrose zonder ziekenhuisopname) (CTP niet vermeld)	patiëntinterview aan de hand van gestandaardiseerde vragenlijst
Khalid; 2009 [23]	(gematcht) case- controle- onderzoek	vergelijking analgeticumgebruik 30 dagen voor ziekenhuisopname	91 opgenomen gedecompenseerde cirrotische patiënten (7 CTP A, 41 CTP B en 43 CTP C) 153 niet-opgenomen cirrotische controles (107 CTP A, 40 CTP B en 5 CTP C) 89 opgenomen niet-cirrotische controles	vragenlijst naar recent analgeticumgebruik

AF: alkalisch fosfatase; ALAT: alanine-aminotransferase; ASAT: aspartaat-aminotransferase; CTP: Child-Turcotte-Pugh-score;
GGT: gamma-glutamyltransferase; PCT: paracetamol; PTT: protrombinetijd.

patiënten ongeveer 3-4,5 uur te zijn, een verlenging met 50-100% ten opzichte van gezonde vrijwilligers [15-21]. Ook lijkt deze halfwaardetijd toe te nemen met de ernst van de cirrose [15, 16]. Andreasen en Hutterers zowel als Benson [17, 21] vonden echter dat bij meerdere doseringen gedurende vijf dagen geen accumulatie optreedt als gevolg van de verlengde halfwaardetijd. In beide studies was de paracetamolspiegel niet verhoogd op de laatste dag in vergelijking met eerdere dagen en werden er geen toxische spiegels gemeten. Daarnaast bleek uit meerdere studies [16-18] dat er een significant verband is tussen verlenging van de halfwaardetijd en verlaging van de albumineconcentratie. Eveneens hield verlenging van de halfwaardetijd

significant verband met verlenging van de protrombinetijd. Zoals eerder aangegeven worden de albumineconcentratie en de protrombinetijd als maat gebruikt voor de ernst van de levercirrose in de Child-Pugh-score (tabel 1), wat er ook op wijst dat de halfwaardetijd toeneemt met de ernst van de cirrose

Paracetamol wordt in de lever gemetaboliseerd. Het wordt daar grotendeels geglucuronideerd (60%) en gesulfateerd (35%). Van het resterende paracetamol wordt een deel onveranderd uitgescheiden in de urine en de rest wordt voornamelijk via cytochroom P450 2E1 (CYP2E1) omgezet in de toxische, reactieve metaboliet *N*-acetyl-*p*-benzochinonimine (NAPQI). NAPQI wordt in de lever

Uitkomsten

geen verschil in klinisch beeld en in biochemische parameters die wijzen op hepatotoxiciteit (AF, ALAT, serumbilirubinegehalte en protrombinetijd)

na 2 weken behandeling: geen verandering in labwaarden (onder meer bilirubine, AF, ALAT, ASAT, GGT, PTT en creatinine) albuminegehalte licht verhoogd in PCT-groep (binnen normaalwaarden)

klinisch beeld stabiel gedurende hele studie

1 patiënt had een exacerbatie van de leverziekte, maar bij een *rechallenge* bleek dit niet door paracetamol te komen

17 patiënten (19%) en 32 controles (26%) gebruikten paracetamol in de 30 dagen voor de opnamedatum
geen significant verschil in gebruik (*odds ratio*: 0,68; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,35-1,32; $P = 0,253$)
precieze dosering paracetamol niet bekend, maar niet hoger dan maximale dosering

17 patiënten (19%), 38 cirrotische controles (25%) en 37 niet-cirrotische controles (42%) gebruikten paracetamol in voorafgaande 30 dagen
gebruik van paracetamol verschilde niet tussen de groepen van cirrotische patiënten, maar wel tussen gezonde controles en cirrosepatiënten ($P = 0,001$)
gemiddeld werd 3 dagen PCT gebruikt in alle groepen en totaal over de 30 dagen: 2,0 g door de cases, 2,3 g door de cirrotische controles en 3,2 g door de gezonde controles
45 cases konden gematcht worden met controles op basis van leeftijd en CTP-score: PCT-gebruik in de 30 voorafgaande dagen verschilde niet significant tussen de groepen ($P = 0,049$)

snel onschadelijk gemaakt door glutathion (GSH) en in de urine uitgescheiden in de vorm van cysteïne- en mercaptuurzuurconjugaten [25]. De studies van Zapater e.a. en van Forrest e.a. [15, 16] onderzochten de hoeveelheden van deze metabolieten in de urine van patiënten die eenmalig paracetamol kregen. In beide studies werd eenzelfde verhouding glucuronidine-, sulfaat-, cysteïne- en mercaptuurzuurconjugaten in de urine gevonden bij patiënten met cirrose en bij gezonde vrijwilligers.

Effect van paracetamol op leverfunctie

Er zijn niet veel klinische studies uitgevoerd naar het effect van paracetamol op de leverfunctie bij patiënten met

cirrose (tabel 3). In één dubbelblinde kruislingse studie [21] is het effect van 4 g paracetamol per dag op de leverfunctiewaarden onderzocht. 20 patiënten met een chronische leverziekte (in 8 gevallen cirrose) kregen paracetamol of een placebo gedurende 13 dagen, waarna er gewisseld werd van behandeling. Bij 19 patiënten bleven de leverfunctiewaarden stabiel tijdens de studie. Alleen bij 1 patiënt trad er een significante verandering in leverenzymwaarden op; dit werd echter niet door de paracetamol veroorzaakt, zo bleek bij een *rechallenge*. In het tweede deel van de studie van Andreasen en collega's [17] werd aan 4 patiënten met cirrose en 9 gezonde vrijwilligers gedurende vijf dagen 3 g paracetamol per dag gegeven. Afgezien van de farmacokinetische veranderingen die hierboven zijn beschreven, namen de onderzoekers geen verandering in biochemische of klinische parameters waar gedurende deze vijf dagen.

Ten slotte keken ook nog 2 case–controle-studies [22, 23] naar het geneesmiddelengebruik van patiënten met cirrose in de dertig dagen voor een ziekenhuisopname. De eerste studie [22] vergeleek het paracetamolgebruik van cirrosepatiënten die voor een aan de lever geassocieerde aandoening werden opgenomen (cases) met cirrosepatiënten zonder ziekenhuisopname (controles). Ze vonden geen verschil in paracetamolgebruik vóór opname tussen de cases en de controles. De andere studie [23] was een (gematchte) case–controle-studie waarbij de cases patiënten betroffen die opgenomen waren voor een acute decompensatie van de lever; zij werden vergeleken met twee groepen controles (patiënten met cirrose die werden gevolgd door de leverkliniek en patiënten zonder cirrose die waren opgenomen in het ziekenhuis). Hier werd wederom geen verschil gevonden in paracetamolgebruik in de dertig dagen voor opname tussen cases en de twee groepen controles. Beide studies concludeerden dat paracetamolgebruik het risico op een ziekenhuisopname als gevolg van een acute decompensatie van de lever niet verhoogt.

Expert opinions

Ten slotte zijn in de literatuur 8 reviews te vinden die zijn gepubliceerd door experts als maag-darm-leverartsen en farmacologen. In al deze reviews [5, 26–32] komt naar voren dat paracetamol prima gebruikt kan worden door patiënten met cirrose en dat het de eerste keus is voor behandeling van milde tot matige pijn. Als maximale dosering wordt in al deze studies 2-3 g per dag aangeraden. Tevens wordt aangegeven dat een dosering van 4 g per dag voor korte tijd ook getolereerd lijkt te worden [28, 30], maar dat men voor de zekerheid beter bij maximaal 3 g per dag kan blijven. Voor deze lagere maximale dosering wordt geen onderbouwing gegeven.

Beschouwing

Hepatotoxiciteit van paracetamol

De studies die zijn besproken in deze literatuuroverzicht – een beperkt aantal – laten allemaal zien dat paracetamol gebruikt kan worden door patiënten die aan levercirrose lijden.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogde hepatotoxiciteit van paracetamol in cirrotische patiënten.

De hepatotoxiciteit van paracetamol is dosisafhankelijk en wordt veroorzaakt door depletie van GSH, waardoor NAPQI niet meer onschadelijk kan worden gemaakt. Dit resterende NAPQI gaat een reactie aan met thiolgroepen van levereiwitten, wat tot leverschade leidt [26]. Theoretisch gezien zou een inductie van CYP2E1 of een depletie van GSH voor een verhoogde NAPQI-concentratie kunnen zorgen en hiermee bijdragen aan de hepatotoxiciteit. Bij patiënten met cirrose is inductie van CYP2E1 niet waarschijnlijk omdat de activiteit van CYP2E1 juist vermindert bij toenemende ernst van de leverziekte [1, 32, 33]. Dit is met name het geval bij gedecompenseerde cirrose of het verder gevorderde hepatorenaal syndroom [1].

Dat de depletie van GSH ook niet waarschijnlijk is, blijkt uit twee van de gevonden farmacokinetische studies [16, 17]. Beide studies vonden bij het eenmalig doseren van paracetamol geen significante verschillen tussen de concentraties van de metabolieten van paracetamol in de urine. Er was hierbij dus voldoende GSH aanwezig om het NAPQI onschadelijk te maken. In beide studies is dit echter niet bij meermalig doseren onderzocht. Theoretisch zouden bij patiënten met levercirrose hogere paracetamolspiegels verwacht worden met minder toxiciteit.

Andere risicofactoren voor hepatotoxiciteit

De hepatotoxiciteit van paracetamol kan mogelijk versterkt worden door andere risicofactoren, zoals (chronisch) alcoholgebruik. Alcohol wordt in de lever omgezet in acetaldehyde, wat voor een klein deel door CYP2E1 gebeurt. De interactie tussen alcohol en paracetamol is complex. Bij acute alcoholinname concurreren alcohol en paracetamol om CYP2E1-bindingsplaatsen waardoor er minder NAPQI gevormd wordt en de alcoholinname juist beschermend werkt. Daarentegen zorgt chronisch alcoholgebruik voor inductie van dit enzym, waardoor de omzetting van paracetamol naar NAPQI juist gestimuleerd wordt [4, 34]. Deze chronische gebruikers zouden het hoogste risico lopen vlak na het stoppen met drinken, wanneer CYP2E1 nog gedurende vijf tot acht dagen geïnduceerd is [32] maar er geen alcohol meer aanwezig is om bindingsplekken van het enzym te bezetten.

Gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken naar het kortdurend gebruik van 4 g paracetamol per dag vlak na stoppen met alcohol laten echter geen schadelijke effecten op de lever zien [35–37]. Mogelijk hebben alcoholisten na een overdosis wel een hoger risico op hepatotoxiciteit dan niet-drinkers [38]. Het effect van cirrose op deze interactie is moeilijk te voorspellen en tot op heden ontbreekt het ook aan klinische studies naar paracetamolgebruik door patiënten met levercirrose die chronisch alcohol drinken. Daarom lijkt hier de *expert opinion* in de review van Chandok en collega's [29] gepast: ze bevelen aan de dosis paracetamol te verlagen tot 2 g per dag voor chronische alcoholisten.

Patiënten die gestopt zijn met drinken kunnen net als andere patiënten worden behandeld omdat de CYP2E1-inductie maar korte tijd aanhoudt [32].

Naast alcohol kunnen ook geneesmiddelen CYP2E1 induceren. Een voorbeeld van een CYP2E1-inductor is isoniazide. Theoretisch gezien zouden deze middelen de omzetting naar NAPQI bevorderen, maar er is geen concreet bewijs dat deze interactie klinisch relevant is [24]. Isoniazide is echter een geneesmiddel dat zelf ook dosisafhankelijke hepatotoxiciteit vertoont en gebruik gelijktijdig met paracetamol is om deze reden gecontraïndiceerd bij patiënten met cirrose [4].

Ten slotte is in de literatuur [39] ook een significante associatie gevonden tussen leverschade en recent vasten. De ondervoede patiënten hadden echter allemaal een overdosis paracetamol genomen. Als oorzaak werd in dit artikel gesproken over een depletie van GSH bij ondervoeding. Lauterburg [40] geeft aan dat er inderdaad een significante vermindering van GSH was bij ondervoede anorexiapatiënten, maar dat de GSH-voorraad nog steeds 70% van de normale hoeveelheid was. Deze voorraad zou voldoende moeten zijn om NAPQI bij een therapeutische dosering van paracetamol onschadelijk te maken. Ze concluderen dat er, ondanks enkele *case studies* waarbij mogelijk ook andere factoren speelden [39, 41], geen overtuigend bewijs is voor een verhoogde hepatotoxiciteit bij ondervoeding [38]. Wederom is het effect van cirrose in combinatie met ondervoeding op het metabolisme van paracetamol niet onderzocht en wordt een maximale dosis van 2 g per dag aanbevolen.

Conclusie

Paracetamol is een analgeticum dat onterecht vermeden wordt voor pijnbestrijding bij patiënten met levercirrose uit angst voor hepatotoxiciteit. In vergelijking met NSAID's geniet het juist de voorkeur vanwege de schadelijke effecten op de nieren en het risico op gastro-intestinale bloedingen bij NSAID-gebruik. Bij patiënten met levercirrose is de halfwaardetijd verlengd, maar lijkt er bij meerdere doses geen accumulatie op te treden. De verlengde halfwaardetijd is gecorreleerd met een verlaagd albuminegehalte en een verlengde stollingstijd (parameters voor de ernst van de levercirrose in de Child-Pugh-classificatie). Er is zowel in farmacokinetische studies als in studies naar de effecten op de leverfunctie geen aanwijzing gevonden voor een verhoogde hepatotoxiciteit van paracetamol in therapeutische doseringen bij patiënten met levercirrose. Desalniettemin blijft het een kwetsbare patiëntenpopulatie waarbij meer onderzoek gewenst is.

Als dosering wordt een dagmaximum van 3 g paracetamol aanbevolen voor chronisch gebruik en 4 g voor kortdurend gebruik bij patiënten met levercirrose; deze aanbeveling wordt ondersteund door meerdere *expert opinions*. Over het effect van ondervoeding en chronisch alcoholgebruik op de toxiciteit van paracetamol bij patiën-

ten met cirrose is nog weinig bekend en ook dit vereist verder onderzoek. Een maximale dagdosering van 2 g voor chronisch gebruik en 3 g voor kortdurend gebruik wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Literatuur

- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 dec;64(12):1147-61.
- Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci*. 1998 okt;20(5):183-92.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 aug;60(8):646-9.
- Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-45.
- Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012 aug 20;72(12):1645-69.
- Arroyo V, Ginés P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites: An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med*. 1986;81(2):104-22.
- Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D. Reversible acute decrease in renal function by NSAIDs in cirrhosis. *Am J Med Sci*. 1987 sep;294(3):168-74.
- Zipser RD. Role of renal prostaglandins and the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with liver disease. *Am J Med*. 1986 aug 25;81(2B):95-103.
- De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut*. 1999 feb;44(2):270-3.
- Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver Int*. 2012 mei;32(5):859-66.
- Rossi S, Assis DN, Awsare M, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. *Drug Saf*. 2008;31(3):261-70.
- Banerjee N, Nguyen D, Rivas C, Ibrahim D, Lewis J. Trainees' attitudes towards the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroent*. 2012;107:S164.
- KNMP Kennisbank [internet]. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie [geraadpleegd 2015 nov 24]. Leverfunctiestoornis: paracetamol. https://kennisbank.knmp.nl/article/contra-indicaties_aandoeningen/307.html.
- Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding. *Huisarts Wet*. 2007;50:601-15.
- Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF, et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 jul 1;20(1):29-36.
- Forrest JA, Adriaenssens P, Finlayson ND, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979 jul;15(6):427-31.
- Andreassen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Suppl*. 1979;624:99-105.
- Forrest JA, Finlayson ND, Adjepon-Yamoah KK, Prescott LF. Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br Med J*. 1977 mei 28;1(6073):1384-7.
- Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet*. 1971 mrt 13;1(7698):519-22.
- Froome PR, Morgan DJ, Smallwood RA, Angus PW. Comparative effects of oxygen supplementation on theophylline and acetaminophen clearance in human cirrhosis. *Gastroenterology*. 1999 apr;116(4):915-20.
- Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1983 jan;33(1):95-101.
- Fenkel JM, Coron RN, Daskalakis C, et al. Over-the-counter analgesics in cirrhotic patients: a case-control study examining the risk of hospitalization for liver-associated events. *Scand J Gastroenterol*. 2010 sep;45(9):1101-9.
- Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 sep;7(9):994-9; quiz 913-4.
- Tweed J, Croxson F, Foot K. Scenario 1: choice of analgesic. In: North-Lewis P, red. *Drugs and the liver: A guide to drug handling in liver dysfunction*. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 171-210.
- KNMP Kennisbank [internet]. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie [geraadpleegd 2015 nov 24]. Informatorium Medicamentorum – Paracetamol. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S90.html.
- Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf*. 2005;28(3):227-40.
- Lewis JH, Stine JG. Review article: Prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 jun;37(12):1132-56.
- Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1356-60.
- Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:519526.
- Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 mei;85(5):451-8.
- Gupta NK, Lewis JH. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 nov 1;28(9):1021-41.
- Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther*. 2005 mrt-apr;12(2):133-41.
- Dilger K, Metzler J, Bode JC, Klotz U. CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 1997 dec;27(6):1009-14.
- Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 apr;49(4):291-301.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 okt 8;161(18):2247-52.

- 36 Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. *BMC Med.* 2007 mei 30;5:13.
- 37 Bartels S, Sivilotti M, Crosby D, Richard J. Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 mrt;46(3):243-9.
- 38 Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004 jul;40(1):10-5.
- 39 Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA.* 1994 dec 21;272(23):1845-50.
- 40 Lauterburg BH. Analgesics and glutathione. *Am J Ther.* 2002 mei-jun;9(3):225-33.
- 41 Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med.* 2003 feb;253(2):240-3.