

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Leverfunktionspåvirkning og lægemiddeldosering

Af Zandra N. Ennis*, Per Damkier* og Kim Dalhoff**

Baggrund

Dosering af lægemidler ved påvirket leverfunktion præsenterer et almindeligt klinisk dilemma, hvor man som behandler ofte har beskeden hjælp i diverse beslutningstøttesystemer. Her angives ofte betegnelser som »forsigtighed ved nedsat leverfunktion« eller »dosisreduktion ved svært nedsat leverfunktion«. Kvantiteringen af leverfunktionspåvirkning er dårligt defineret i forhold til almindeligt anvendte biokemiske markører for levercelledød (alanin-aminotransferase – ALAT), syntesefunktion (albumin, Koagulations-Faktor Normal Test – KFNT/International Normaliseret Ratio – INR) og kolestase (bilirubin, basisk fosfatase). Desværre er ingen af disse biomarkører meningsfyldt korreleret til leverens evne til at omsætte lægemidler, om end KFNT/INR og ALAT i klinisk praksis har værdi som monitoreringsparametre ved lægemiddelinduceret leverskade. Regulatoriske anbefalinger baseres vidtgående på retrospektiv stratificering af kliniske studier i forhold til Child-Pugh eller MELD-klasse. Disse modeller er udviklet til at vurdere prognosen ved cirrose og har kun beskeden og ingen

generel dokumenteret relation til lægemiddelomsætning. Dosisreduktion anbefales regulatorisk, hvis der er fundet mere end en fordobling i den samlede eksponering (AUC) for et givent lægemiddel i studier udført på cirrose-patienter med Child-Pugh klasse A og B. Lægemidler med markedsføringsgodkendelse udstedt før august 2005 er ikke omfattet af førnævnte regulatoriske tiltag, hvorfor viden om farmakokinetik og -dynamik hos leversyge for mange lægemidlers vedkommende er mangelfuld.

Resumé

Ved uspecifik moderat øgning af ALAT (op til faktor 5) eller andre biomarkører for leverfunktion (bilirubin <34 µmol/l, albumin >35 g/l, INR <1,7

arb. enh./l) er der ingen kliniske ændringer i leverens evne til at omsætte lægemidler.

Ved dokumenteret cirrose er der veldokumenterede klinisk betydende ændringer i en række lægemidlers farmakokinetik, og ved svær akut viral eller toksisk hepatitis kan der ligeledes ses klinisk betydende farmakokinetisk ændringer.

Farmakokinetik

Hos cirrose-patienter opstår der fysiologiske ændringer i leveren i form af nedsat levercellemasse, shuntning af blod gennem porto-systemiske kollateraler, hvilket kan have betydning for lægemidlers omsætning, alt afhængigt af det enkelte lægemidlets farmakokinetik. Oxidation katalyseret af P450 CYP-enzymssystemet er den kvantitativt dominerende eliminationsvej for lægemidler. Små studier har påvist selektiv modulering af de enkelte CYP-enzymers aktivitet hos cirrose-patienter med sygdom i forskellige stadier. Den kliniske relevans af dette afhænger bl.a. af de enkelte lægemidlers farmakokinetik. Konjugationsprocesser bliver anset som værende mindre følsomme for de fysiologiske forandringer, der opstår ved cirrose. Shuntning af blod uden om leveren medfører endvidere nedsat præsentation af lægemiddel til lever-si-

Lægemidler med høj første-passage-metabolisme:

- Betablokkere
- Calciumkanalblokkere
- Antipsykotika
- Antidepressiva
- Anixolytika
- Sedativa
- Antiparkinsonmidler
- Sumatriptan
- Fluvastatin
- Lovastatin
- Morfin

* Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

** Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

nusoiderne, hvorved den samlede omsætning reduceres. Sidstnævnte er klinisk relevant for de lægemidler, der i væsentligt omfang omsættes under første passage i leveren (høj-clearance lægemidler). Dette resulterer i øget biotilgængelighed med ledsagende risiko for toksicitet.

Nedsat albumin som følge af nedsat syntese-funktion og dettes betydning for proteinbindingen og forholdet mellem frit og bundet lægemiddel er kontroversielt; overordnet har det dog næppe klinisk relevans. Ascites kan medføre et øget fordelingsvolumen, hvilket i enkelte tilfælde kan være klinisk relevant. Endvidere kan nyrefunktionen være nedsat hos patienter med fremskreden leversygdom (hepatisk nefropati).

Farmakodynamik

Ændret farmakodynamik ved cirrose har været observeret for en række lægemidler, eksempelvis øget effekt af benzodiazepiner og opioider og nedsat effekt af furosemid.

Udvalgte lægemidler

Paracetamol

Cirrotiske patienter kan ved alkoholoverforbrug, fejlernæring eller underernæring have lavere niveauer af glutathion, der fjerner den toksiske metabolit, som giver vævsnekrose. Der ses dog også reduceret CYP-aktivitet, hvorfor paracetamoldoser på 2-3 gram dagligt til patienter med cirrose anses for værende sikkert.

Paracetamol i doseringen 2-3 gram dagligt er sikkert til patienter med levercirrose

Antibiotika

Alle antibiotika kan anvendes til patienter med let leverpåvirkning (bilirubin <34 µmol/l, albumin >35 g/l, INR <1,7 arb. enh./l og ingen forekomst af ascites eller encefalopati, alternativt øget ALAT < 5 gange øvre grænse). Penicilliner, monobactamer, carbapenemer, sulfonamider, trimeto-

prim, fluorquinoloner og aminoglykosider kan anvendes til patienter med mere udtalt leverpåvirkning, såfremt der ikke er nyrepåvirkning, idet disse antibiotika udskilles renalt. Forsigtighed bør udvises ved behandling med amoxicillin/clavulansyre, makrolider, tetracykliner, metronidazol og clindamycin til patienter med sværere leverfunktionspåvirkning, idet disse antibiotika bliver elimineret hepatisk og dermed kan have væsentligt forlængede halveringstider. Makrolider bør undgås til patienter med svær leverfunktionspåvirkning.

Antidepressiva

Halveringstiden af escitalopram fordobles hos cirrose-patienter, og dosis bør ikke overstige 10 mg dagligt. Den hepatiske omsætning af venlafaxin og duloxetin er reduceret. 50 % dosisreduktion anbefales ved anvendelse af venlafaxin, og duloxetin bør helt undgås. Der er rapporteret om QT-forlængelse hos cirrose-patienter, behandlet med venlafaxin eller imipramin. Endvidere ses øget tendens til sedation hos cirrose-patienter, behandlet med amitriptylin.

Nogle antidepressiva fx fluoxetin, escitalopram, venlafaxin og mirtazapin har ændret farmakokinetik, og behandling bør gennemføres med reducerede doser

Opioider

Hos cirrose-patienter er centralnervesystemet mere følsomt for sedative effekter af opioider og benzodiazepiner, og generel forsigtighed tilrådes. Biotilgængeligheden af de fleste opioider kan øges væsentligt hos cirrose-patienter.

Farmakokinetikken og farmakodynamikken for mange opioider er ændret hos cirrose-patienter. Opioider kan anvendes i reducerede doser. Tramadol i doseringen 25 mg×3 dagligt er sikkert

QT-forlængende lægemidler

Cirrose-patienter har ofte habituelt forlænget QT-interval på baggrund af kardiokaraktive substanser deriveteret fra det splankniske gebet, der shuntes over i det systemiske kredsløb.

Vær opmærksom på

QT-forlængende lægemidler: Eksempelvis antiarytmika, makrolider, antipsykotika, visse antidepressiva og metadon

Stativer

Selvom FDA har klassificeret leverpåvirkninger i forbindelse med statinbehandling som idiosynkratiske, har flere studier fastslået, at der ikke er en øget forekomst af statin-induceret hepatotoksicitet blandt patienter med kompenseret leversygdom. Det er derimod vist, at statiner sænker det portale tryk ved at fremme leverens produktion af nitrogenoxid og derfor kan være gavnlige for cirrose-patienter. Det anbefales dog fortsat at måle ALAT forud for initiering af behandling samt på klinisk indikation efterfølgende.

Konklusion

Uspecifik moderat påvirkning af leverfunktionsmarkører er ikke klinisk relevant for dosering af lægemidler. Ved manifest cirrose skal dosis af en række lægemidler reduceres. Paracetamol er sikkert i lave doser. Opioider bør anvendes med forsigtighed og i reducerede doser. Generel forsigtighed bør udvises ved behandling med lægemidler, der i stort omfang omsættes under første passage i leveren, eller ved anvendelse af lægemidler, der kan forårsage QT-forlængelse.

Korrespondance

Zandra N. Ennis, zennis@health.sdu.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Lægemiddelabsorption hos patienter med korttarmssyndrom

Af Mette Medom Vorre*, Palle Bekker Jeppesen** og Mikkel Christensen*

Som hovedregel gælder, at når tarmresektion fører til malassimilation, dvs. mangelfuld eller ufuldstændig optagelse af kostens næringsstoffer, så bør nedsat lægemiddelabsorption også mistænkes. Absorption af både lægemidler og kostens næringsstoffer foregår hovedsageligt i den øvre tyndtarm pga. det store overfladeareal, rigelig blodforsyning og den højpermeable mucosa. Der er udtalt inter-individuel variation, men patienter, der får resekeret mere end 50 % af tyndtarmen fx pga. cancer, traumer, stråleskader eller mb. Crohn, er i risiko for at udvikle korttarmssyndrom (*short bowel syndrome*), der er defineret ved, at tarmfunktionen er utilstrækkelig til livets opretholdelse på en normal kost. I Danmark er der omkring 300 patienter med korttarmssyndrom, som er afhængige af parenteral ernærings-, væske- eller elektrolyttilskud. Antallet af korttarmspatienter er imidlertid stærkt stigende både i Danmark og i udlandet og ser ud til at blive mere end fordoblet hvert 10. år. Patienter med korttarmssyndrom bliver normalt fulgt på de gastroenterologiske landsdelscentre på Rigshospitalet, Odense eller Aalborg Universitetshospital. Mange af patienterne ses dog af egen læge og bliver af og til indlagt på lokalsygehus og kan få behov for farmakologisk behandling. Vi vil derfor i det følgende prøve at opridse generelle praktiske forholdsregler ved farmakologisk behandling af korttarmspatienter.

Patienter med korttarmssyndrom er som hovedregel i behandling med peristaltikhæmmende midler fx loperamid eller opioid, samt protonpumpe-

peinhitorer (PPI), der hæmmer syresekretionen. I fremtiden forventes GLP (*glucagon-like peptide*)-2-analogen teduglutid at blive et behandlingstilbud til mange patienter, da det øger den mukosale adaptation. Det er vigtigt at holde sig for øje, at korttarmspatienter ofte får mange lægemidler, som gives på en anden indikation og/eller i højere dosering end det, de er markedsført til (*off-label behandling*). Dertil kommer, at mange af patienterne som del af den parenterale ernæring får fedtemulsion, som i høje doser kan påvirke farmakokinetikken af andre lægemidler. I tabel 1 er anført evidens og anbefalinger for specifikke lægemidlers dosering hos patienter med betydende tarmresektion.

Konklusion

Der er få data på området om lægemiddelabsorption og korttarmspatienter, men det er vigtigt at mistænke nedsat absorption af oralt administrerede lægemidler, når en patient har malabsorption i en sådan grad, at der er behov for parenteral ernæring. Den farmakologiske behandling af kort-

Tarmresektionens betydning for lægemiddelabsorptionen afhænger bl.a. af

- beskaffenheden og lokaliseringen af det bevarede tyndtarmssegment
- om colon er intakt
- lægemidlets egenskaber fx fedtopløselighed og biotilgængelighed
- absorptionssted i tarmen
- mulige interaktioner

tarmspatienter skal vurderes individuelt ud fra den resterende tarmfunktion og viden om lægemidlet, og dosis skal om muligt titreres efter effekt af behandlingen eller koncentrationsbestemmelse i plasma. Parenteral antibiotisk og antimykotisk behandling under indlæggelse bør overvejes ved betydende infektioner.

Korrespondance

mikkel.christensen.02@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Praktiske retningslinjer ved lægemiddelbehandling af korttarmspatienten:

- Anvend om muligt en parenteral administrationsform, fx transdermal, sublingual eller intravenøs
- Anvend om muligt lægemidler, hvor plasmakoncentrationsmåling er mulig
- Undgå lægemidler med snævert terapeutisk interval eller styr behandlingen efter plasmakoncentrationsmålinger
- Generelt gælder ved oral behandling, at startdosis kan være relativt høj og titreret efter klinisk eller biokemisk effekt (fx blodtryk eller kolesterolniveau) eventuelt op til 2 gange maksimal dosis
- Forskyd lægemiddelindtagelsen nogle timer i forhold til evt. parenteral ernæring med fedtemulsion
- Husk at tjekke interaktioner med anden fast medicin, fx kan galdesalte og protonpumpehæmmere nedsætte absorptionen af anden medicin
- Ved livsvigtig behandling fx antibiotika og svampemidler til betydende kateter-relaterede infektioner, indlæg da til intravenøs behandling. Sæpner centrale katetre ved svampeinfektion

* Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler

** Medicinsk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet

Tabel 1. Eksempler på den sparsomme evidens for lægemiddelabsorption i tarmresekerede patienter og vores anbefaling.

Lægemiddel	Evidens	Effekt	Anbefaling
Acetylsalicylsyre (ASA)	Case-kontrol studie (n = 10) TR, 5-150 cm bevaret tyndtarm, n = 5 uden colon.	Sufficient absorption hos korttarmspatienter med minimum 30 cm tyndtarm og intakt colon eller kun 35 cm tyndtarm uden colon.	ASA kan gives i høj normal profylaktisk dosering fx 100 mg x 1 ledsaget af PPI.
Aciclovir	Kasuistik (n = 1) TR af terminale ileum.	Manglende behandlingseffekt ved normal dosering. Ved 3.200 mg dgl. var biotilgængeligheden nedsat med 60 %, men behandlingen havde effekt.	Mulig effekt ved oral behandling med høje doser. Overvej intravenøs administration.
Amitriptylin	Kasuistik (n = 1) korttarmssyndrom, kun 40 cm tilbageværende jejunum.	Buccal administration af 75 mg knuste amitriptylin-tabletter gav terapeutisk plasmakoncentration af amitriptylin og nortriptylin.	Styr behandlingen efter plasmakoncentrationen.
Beta-lactam-antibiotika	Observationelt studie (n = 5) med korttarmssyndrom, variabel længde af jejunum, ileum og coecum.	Der ses sammenhæng mellem tilbageværende tarmsegment og absorptionen. Biotilgængeligheden reduceret med 92 % for aminopenicillin og 55 % for cephalixin.	Beta-lactamantibiotika absorberes dårligt ved oral anvendelse hos korttarmspatienter. Overvej intravenøs administration.
Citalopram og escitalopram	Observationelt studie (n = 8) SBS, tyndtarmlængde mellem 5 og 200 cm.	Ved tyndtarm under 20 cm bør oral administration undgås. Ved tyndtarm over 80 cm og 50 % bevaret tyktarm blev fundet normale koncentrations-dosis-ratioer.	Juster dosis efter plasmakoncentrationen.
Digoxin	Case-kontrol studie (n = 63) TR, bl.a. ekstensiv jejunale og ileale resektion.	Ud af 14 patienter med resektion havde 13 normal biotilgængelighed.	Juster dosis efter plasmakoncentrationen.
Levothyroxin	Observationelt studie (n = 7) TR, variabel længde jejunum med intakt colon og duodenum.	Moderat til svært nedsat absorption af thyroxin.	Start i høj normaldosering og juster efter TSH.
Loperamid	Placebo-kontrolleret dobbelt-blindet overkrydningsstudie. 1) (n = 10) TR, ileostomi. 2) (n = 20) TR, ileostomi.	Loperamid havde sammenlignet med kodein, placebo eller ingen behandling signifikant bedre effekt på diaré med et fald på 22 % i ileostomi-output.	Loperamid er førstevalg til diaré ved ileostomi.
Paracetamol	Case-kontrol studie (n = 57). Gastrektomi samt SBS.	Biotilgængeligheden var nedsat med næsten 60 % i forhold til raske.	Hos patienter med intakt jejunum kan paracetamol anvendes i normaldosering.
Pindolol	Case-kontrol studie (n = 15). Villus-atrofi og SBS, ileum- eller jejuno-ileal resektion.	Ingen signifikant forskel i biotilgængeligheden mellem kontroller og patienter efter en enkelt dosis pindolol.	Juster efter klinisk effekt (puls og blodtryk).
Warfarin	Kasuistik (n = 1) korttarmspatient, 30 cm tilbage af jejunum med anastomose til distale del af colon transversum.	Nedsat effekt af warfarin. Det mistænkes, at tilskud af vitamin K i parenteral ernæring var årsag.	Doseres efter INR. Husk fast tidsinterval i doseringen i forhold til parenteral ernæring og anden medicin.