

Arzneimitteldosierung bei verschiedenen Formen der Leberinsuffizienz

Stephan Krähenbühl

Klinische Pharmakologie & Toxikologie

Universitätsspital Basel

kraehenbuehl@uhbs.ch

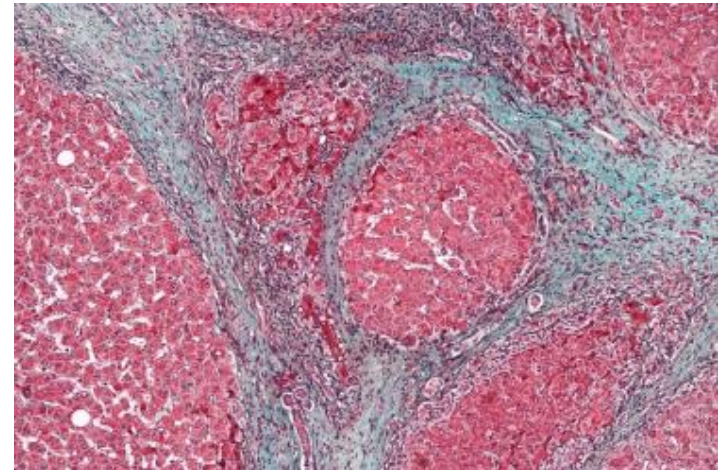
Leberzirrhose - Definition

Definition

- Kombination von Fibrose und Knotenbildung
- Fibrose allein: oft Vorstadien der Zirrhose
- Knötchen allein: noduläre Transformation

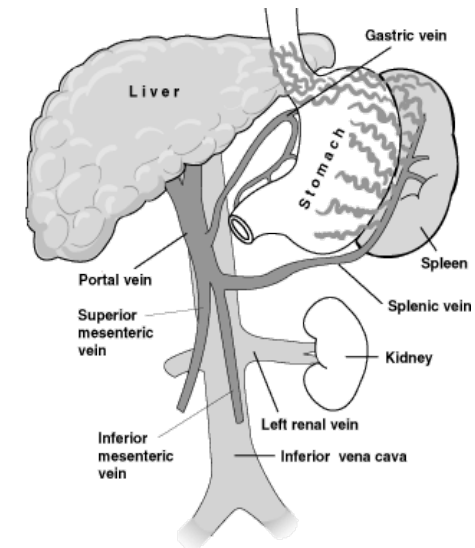
Ätiologie

- Toxine, Arzneistoffe: Alkohol, Methotrexat
- Infektionen: Hepatitis B, C
- Stauungszirrhose (Cirrhose cardiaque)
- Fettleber-Hepatitis (NASH)
- Autoimmunhepatitis
- Primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis
- Hereditäre Zirrhosen: Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel



Leberzirrhose – Komplikationen und Prognose

- Synthesefunktion ↓
 - Gerinnungsfaktoren ↓ → Blutungsgefahr
 - Albumin ↓ → Ödeme
- Portale Hypertonie
 - Umgehungskreisläufe, Ösophagusvarizen → Blutungen
 - Aszites → spontan bakterielle Peritonitis
 - Splenomegalie → Hypersplenismus
- Hepatische Enzephalopathie
- Hyperdynamer Kreislauf
- Hepatozelluläres Karzinom
- Graduierung und Prognose: Child Score
 - Serumalbumin, Bilirubin, INR, Aszites, Enzephalopathie
 - 1 Jahresüberleben: Child A: 100%, B:85%, C: 35%

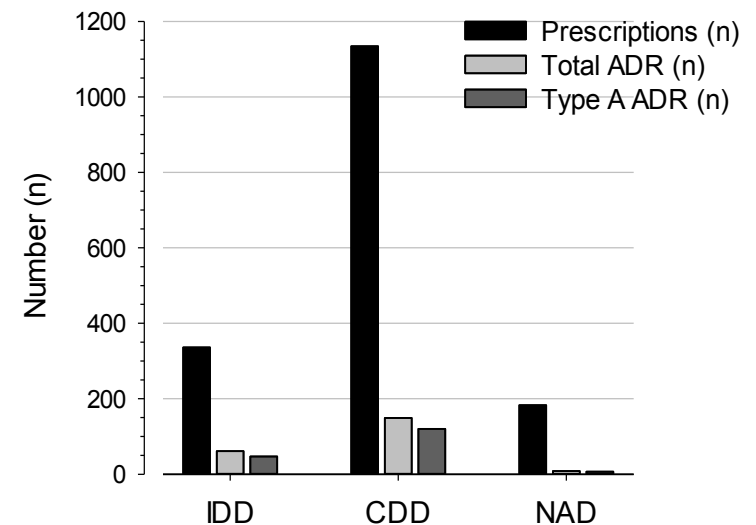


Leberzirrhose - Therapie

- Allgemeinmassnahmen
 - Weglassen von Noxen und toxischen Arzneistoffen
- Kausale Therapie der Grundkrankheiten
 - Hepatitis B, C → Interferon-alpha, Nukleosidanaloga, HCV-Proteaseinhibitoren
 - Hämochromatose → Aderlässe
 - M. Wilson → d-Penicillamin, Trientin; Zink
- Therapie von Komplikationen
 - Enzephalopathie: Proteinrestriktion, Lactulose
 - Aszites: Spironolacton, Schleifendiuretika, Parazentese
 - HCC: Prophylaxe mittels AFP/Abdomensonographie q6M, allenfalls Resektion
- Lebertransplantation

Medikation und Komplikationen bei Zirrhotikern

- 400 Patienten mit Leberzirrhose bei Spitaleintritt
- Durchschnittlich 5 Arzneistoffe pro Patient (0 – 18)
- 68% der Arzneistoffe mit primär hepatischer Elimination
- 20.3% der Dosierungen nicht adäquat: zu hoch, kontraindiziert
- 21.5% der Patienten mit potentieller Interaktion
- 120 Patienten (30%) mit unerwünschter Wirkung, 80% vermeidbar
- Unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit nicht adäquater Dosierung 2-3 mal häufiger



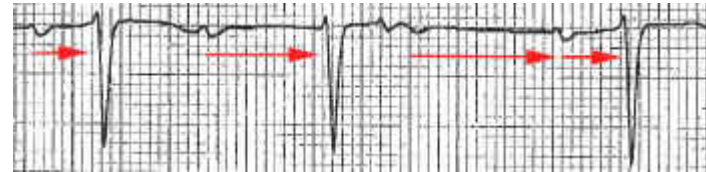
Eur J Clin Pharmacol 2012;
68:179–188

Pharmakokinetik bei Leberinsuffizienz

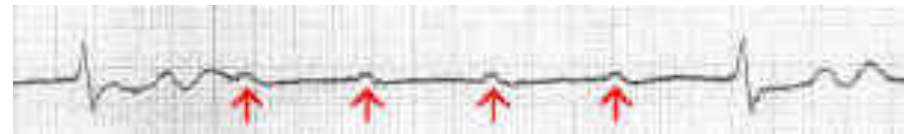
- Bioverfügbarkeit
 - Steigt bei Arzneistoffen mit hohem „first pass“ Effekt
- Verteilungsvolumen
 - $V_d \downarrow$: Muskelmasse \downarrow , Dehydrierung
 - $V_d \uparrow$: Ödeme, Aszites, Proteinbindung \downarrow
- Hepatischer Metabolismus
 - Phase 1: Cytochrom P450 \downarrow
 - Phase 2 (Konjugationen): länger erhalten
- Elimination
 - Biliäre Elimination ev. \downarrow
 - Renale Elimination ev. \downarrow
- Insgesamt Aufnahme von Arzneistoffen \uparrow und Elimination \downarrow

Beispiel 1

- Patient mit Leberzirrhose, 58jg, bradykard, hypoton im Verlauf AV-Block II - III
- Anamnese: seit 2 Tagen Blutungsprophylaxe bei Ösophagusvarizen mit 2 mal 40 mg Propranolol (Inderal®)
- *Ursache?*



AV-Block II



AV-Block III

Kinetik von Propranolol bei Leberzirrhose

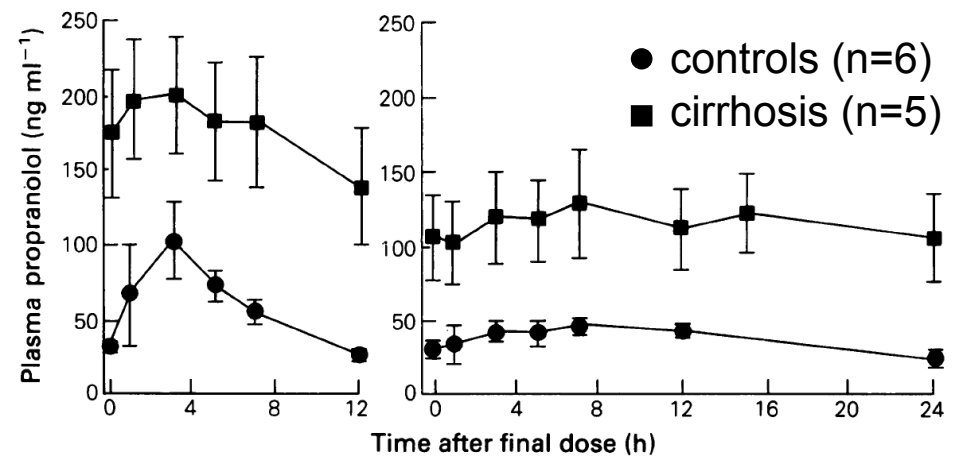
- Pharmakokinetik von Propranolol bei 5 Patienten mit Leberzirrhose und 6 gesunden Probanden
- Therapiearme:
 - 10 mg i.v. Einzeldosis
 - 80 mg p.o. q12h für 1 Woche (Kinetik am Tag 7)
 - 160 mg l.a. p.o. q24 h für 1 Woche (Kinetik am Tag 7)
- Bioverfügbarkeit \uparrow , $V_d \uparrow$, Clearance \downarrow

10 mg i.v. single dose

Parameter	Median values (range)		P
	Cirrhotic patients (n = 5)	Normal control subjects (n = 6)	
$t_{1/2}$ (h)	7.15 (4.71)	2.92 (7.52)	NS ($P = 0.055$)
AUC_{∞} (ng ml ⁻¹ h)	266 (245)	185 (84)	NS ($P = 0.055$)
CL (ml min ⁻¹)	627 (469)	904 (351)	NS ($P = 0.055$)
V_{ss} (l)	355 (255)	194 (436)	NS
MRT (h)	9.72 (6.7)	3.35 (11.76)	NS ($P = 0.055$)

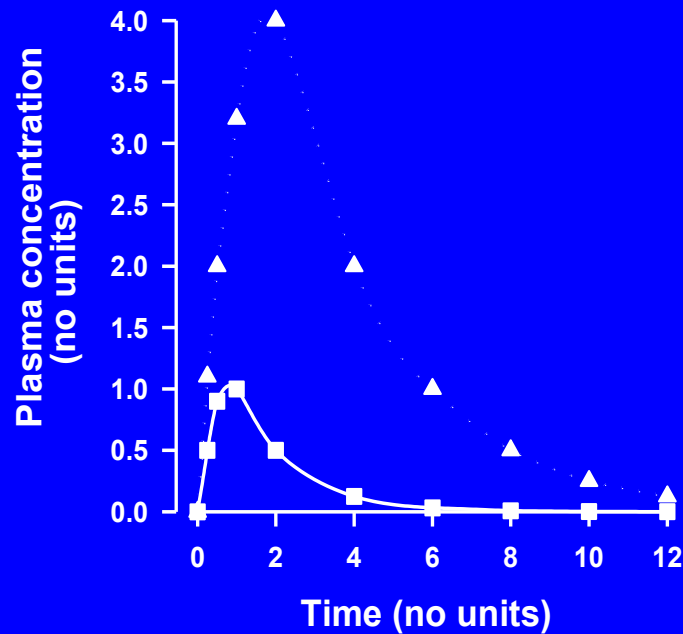
80 mg p.o. q12h

160 mg p.o. q24h

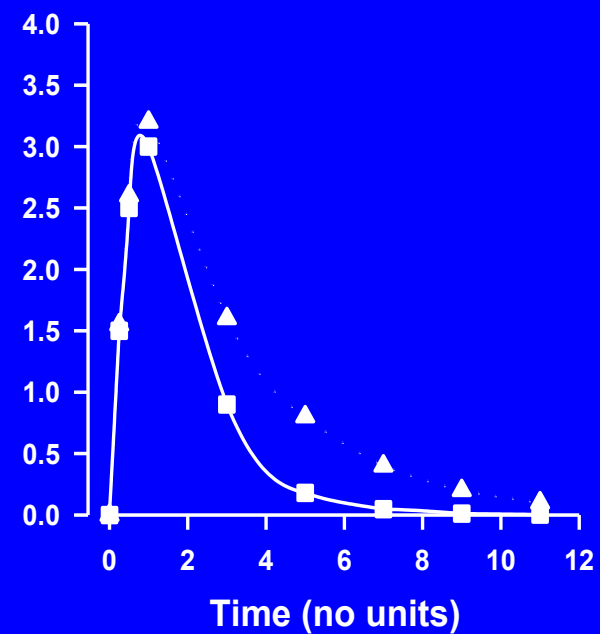


Leberzirrhose und Pharmakokinetik

High hepatic extraction

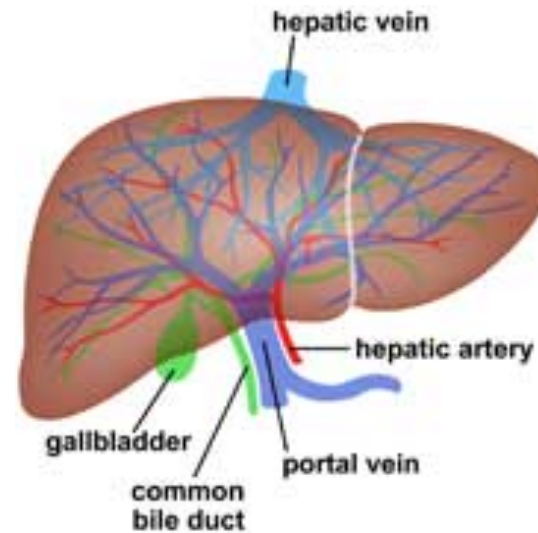
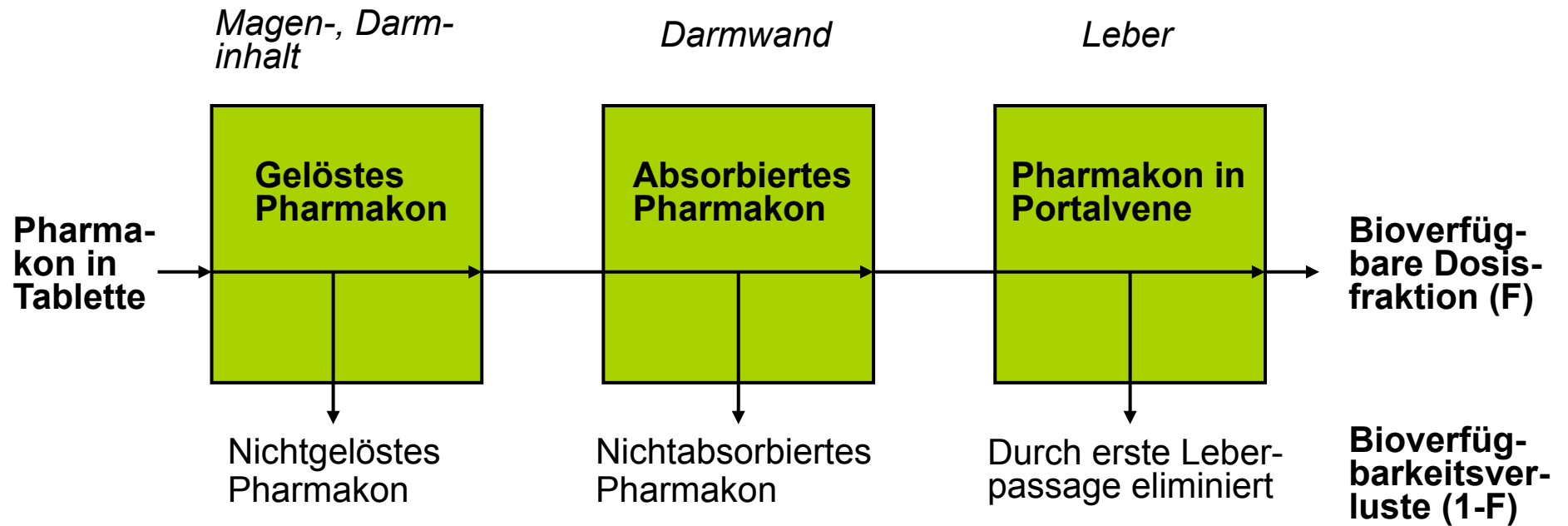


Low hepatic extraction



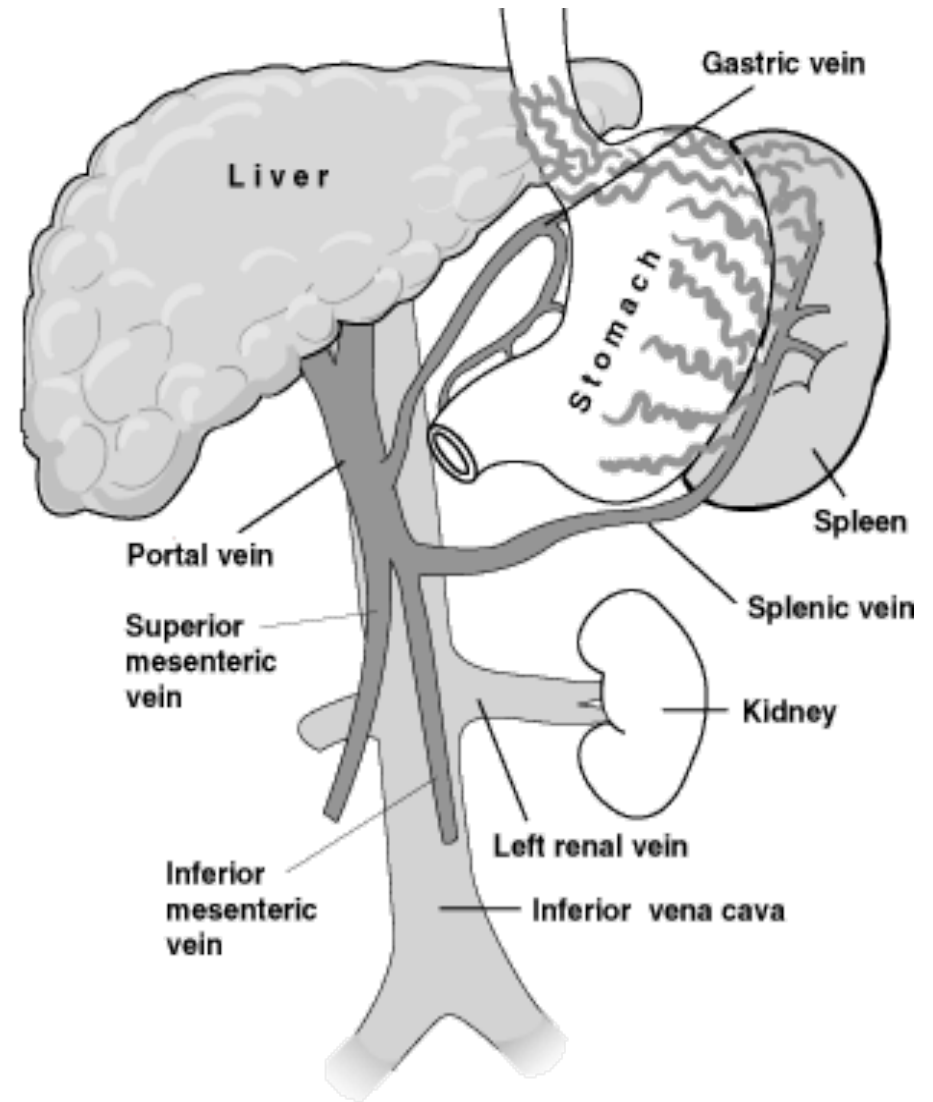
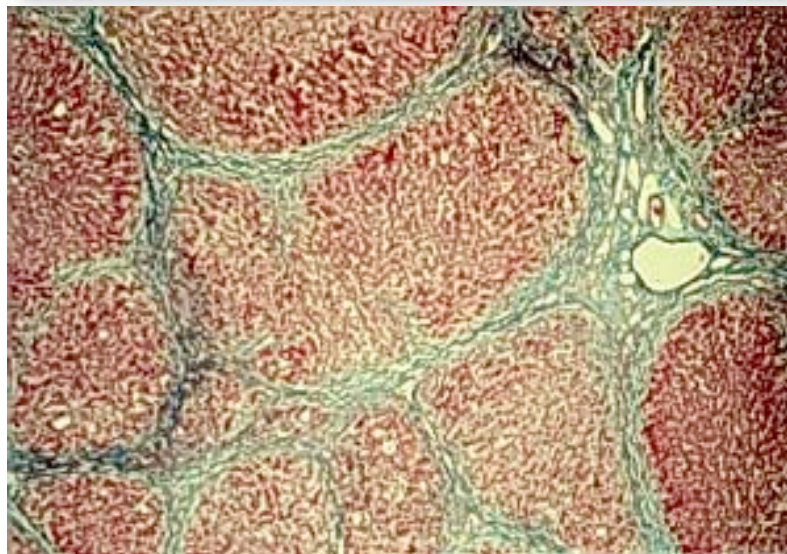
■—■ healthy subjects
▲—▲ liver cirrhosis

Bioverfügbarkeit



Morphologie und Folgen von Leberzirrhose

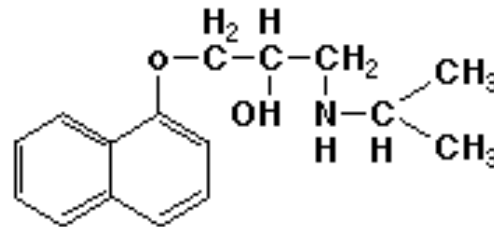
Cirrhosis of the liver



Kinetik von Betablockern

	<i>Dosis (mg/Tag)</i>	<i>BV (%)</i>	<i>Metabo- lismus</i>	<i>Q₀</i>	<i>HWZ (h)</i>	<i>Lipo- philie</i>	<i>Kardiose- lektivität</i>
<i>Atenolol (Tenormin[®])</i>	100	50	∅	0.15	6-7	∅	+
<i>Nadolol (Corgard[®])</i>	320	30	∅	0.3	17- 24	∅	∅
<i>Bisoprolol (Concor[®])</i>	20	90	?	0.5	9-12	(+)	+
<i>Metoprolol (Beloc ZOK[®])</i>	400	50	2D6	0.6	3-7	+	+
<i>Propranolol (Inderal[®])</i>	480	10	2D6, 1A2, 2C19	0.99	4-6	++	∅
<i>Carvedilol (Dilatrend[®])</i>	50-100	25	2D6, 3A4, 1A2, 2C9	0.99	6-8	++	∅

Propranolol



„High extraction“ Arzneistoffe

- **Betablocker:** Carvedilol, Propranolol, Labetalol
- **Calciumantagonisten:** Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Verapamil (aber nicht Amlodipin)
- **Psychopharmaka:** Desipramin, Doxepin, Imipramin, Sulpirid, Quetiapin u.a.m.
- **Sedativa/Hypnotika:** Clomethiazol, Midazolam, Triazolam, Zaleplon
- **Opiate/Antagonisten:** Morphin, Naltrexon, Pentazocin
- Und andere...

“High extraction” Arzneistoffe – Kinetik und Dosierung

- **Bioverfügbarkeit** - -

- portosystemische Shunts

- **Hepatische Clearance** ↓

$$Cl_{\text{hep}} = Q \times (f_u \times Cl_i) / [Q + (f_u \times Cl_i)] \approx Q$$

- hepatischer Blutfluss ↓

- **Klinische Konsequenz**

- Orale Gabe: Bioverfügbarkeit ↑, Clearance ↓ → Exposition ↑
- Orale Applikation bei Patienten mit Leberzirrhose möglichst vermeiden
- Initiale Dosis ≥ 50% reduzieren
- Erhaltungsdosis durch sorgfältiges Titrieren finden
- Bei iv Gabe ist nur die Clearance vermindert

Beispiel 2

- Patient mit alkoholischer Leberzirrhose wird auf einer chirurgischen Abteilung vor Elektiveingriff delirant
- Der Abteilungsarzt verordnet Diazepam (Valium®) per os in steigender Dosierung bis Sedation (550 mg in 24 h)
- Patient wird im Verlauf komatös
- *Ursache?*



Benzodiazepine bei Leberzirrhose

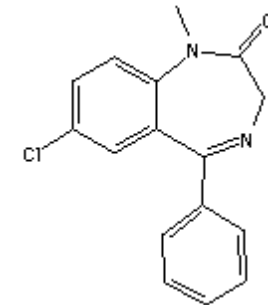
Dynamik

- Zirrhotiker sind sensitiver auf Benzodiazepine als Lebergesunde
- Benzodiazepine können bei Zirrhotikern die hepatische Enzephalopathie verstärken

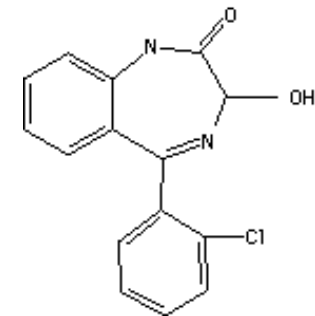
Kinetik

- Clearance verringert für Benzodiazepine mit Phase I Metabolismus
- *Substanzen, welche nur konjugiert werden (Phase II) und ohne lange HWZ vorziehen*

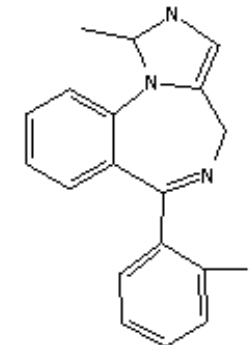
Diazepam



Lorazepam

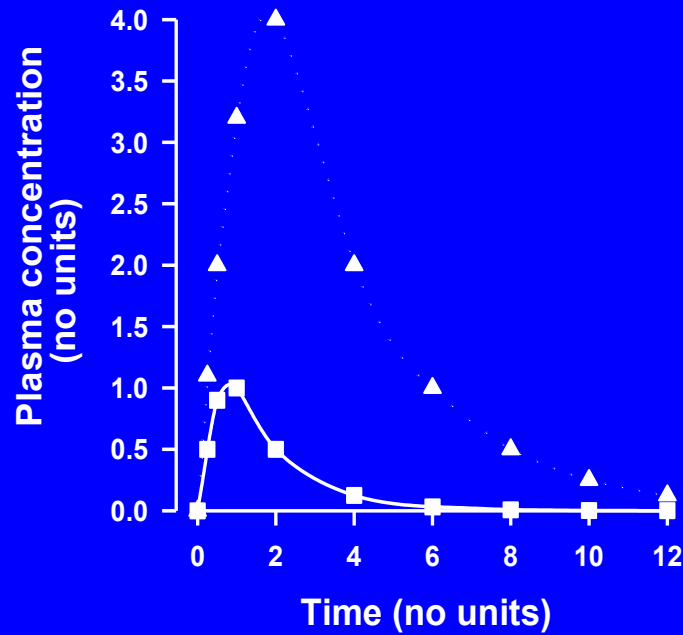


Midazolam

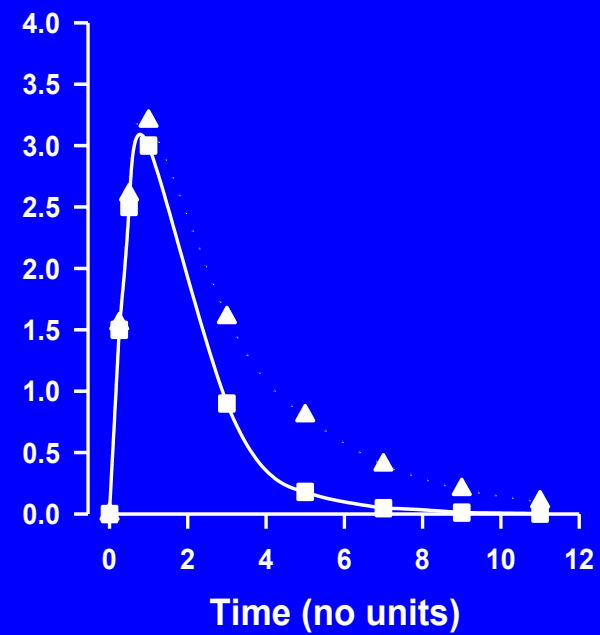


Leberzirrhose und Pharmakokinetik

High hepatic extraction



Low hepatic extraction



■—■ healthy subjects
▲—▲ liver cirrhosis

Benzodiazepine & BDP-Rezeptoragonisten

Substanz	BV (%)	Metabolismus Phase I/II	HWZ (h)	Aktiver Metabolit	HWZ Metabolit (h)	Einzeldosis (mg)
<i>Zaleplon (Sonata[®])</i>	31	I und II	1	Desethylzaleplon (CYP3A4)		5-10
<i>Midazolam (Dormicum[®])</i>	30-50	I und II	1.5-2.5	Hydroxylierung (CYP3A4)	2	7.5-15
<i>Triazolam (Halcion[®])</i>	30-50	I und II	1.5-5.5	Hydroxylierung (CYP3A4)	4	0.125-0.25
<i>Zolpidem (Stilnox[®])</i>	70	I und II	2.4	Nicht aktiv		5-10
<i>Temazepam (Normison[®])</i>	>90	II	7-11	Nicht aktiv		10-20
<i>Oxazepam (Seresta[®])</i>	85	II	8	Nicht aktiv		15-30
<i>Lorazepam (Temesta[®])</i>	95	II	12-16	Nicht aktiv		1-2
<i>Lormetazepam (Noctamid[®])</i>	80	II	14	Nicht aktiv		1-2
<i>Flunitrazepam (Rohypnol[®])</i>	85	I und II	20-30	N-Demethylierung	23-33	0.5-1
<i>Diazepam (Valium[®])</i>	>90	I und II	20-50	N-Demethylierung (CYP2C19)	96	5-10
<i>Flurazepam (Dalmadorm[®])</i>	>90	I und II	Ca.50	N-Desalkylierung	40-100	15

Arzneistoffe mit tiefer hepatischer Extraktion

Benzodiazepine

- Lorazepam (II), Oxazepam (II), Diazepam (I, II), Chlordiazepoxid (I,II) und andere

Verschiedene Opioide

- Oxycodon (I,II), Methadon (I,II), Tramadol (I,II)

NSAR

- Nicht selektive COX-Hemmer: Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen (I,II)
- COX 2-Hemmer: Celecoxib (I,II)

Antiepileptika

- Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin (I,II)

Andere Arzneistoffe

- Isoniazid (I,II)
- Chinidin (I,II), Theophyllin (I,II)
- Phenprocoumon (I,II), Acenocoumarol (I,II)

“Low extraction drugs”

- **Bioverfügbarkeit:** nicht verändert

- **Hepatische Clearance:**

$$Cl_{\text{hep}} = Q \times (f_u \times Cl_i) / [Q + (f_u \times Cl_i)] \approx f_u \times Cl_i$$

- **f_u :** ungebundene Fraktion → steigt für Arzneistoffe mit hoher Bindung an Albumin (z.B. Tolbutamid, Phenytoin, Coumarine)
- **Cl_i :** Intrinsische Clearance → sinkt für Arzneistoffe mit Phase I-Metabolismus
- **Q:** Durchblutung der Leber → sinkt bei Leberzirrhose
- **Klinische Konsequenzen:** Initiale Dosis normal, Erhaltungsdosis angleichen

Hepatischer Metabolismus von lipophilen Arzneistoffen

Phase I (Einführung funktioneller Gruppen)

- Oxidation
- Reduktion
- Hydrolyse

→ Viele Metabolite sind aktiv
und potentiell hepatotoxisch

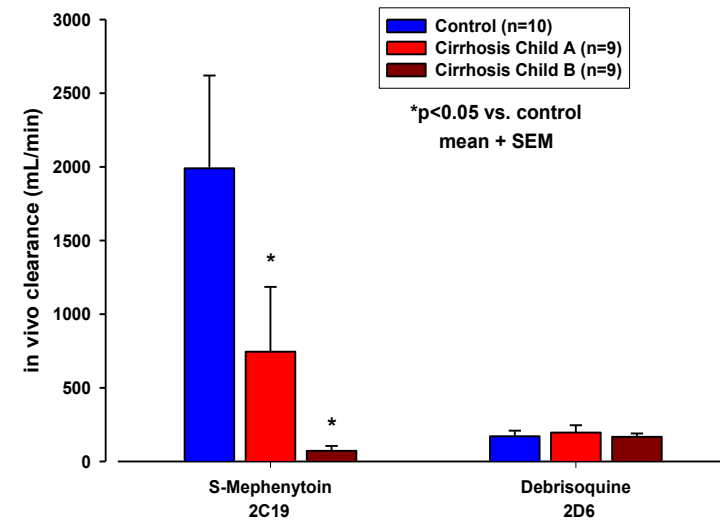
Phase II (Konjugation)

- Glukuronidierung
- Acetylierung
- Methylierung
- Sulphatierung

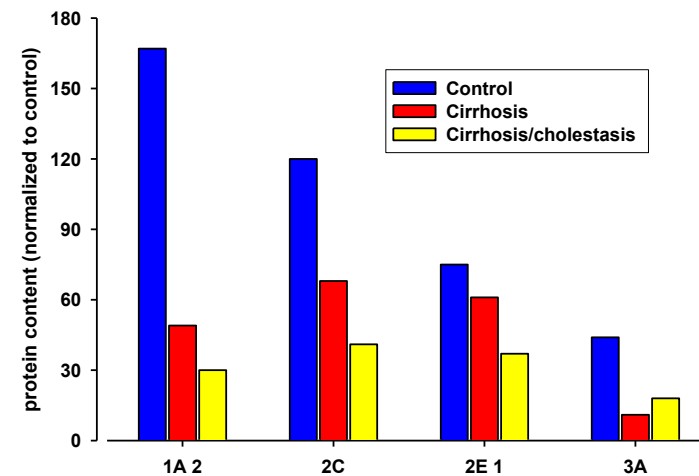
→ Die meisten Metabolite sind
inaktiv und nicht toxisch

Phase I-Reaktionen bei Leberzirrhose

- CYP Proteingehalt and Aktivität sind meist ↓
- Die einzelnen CYPs sind unterschiedlich betroffen (z.B. 2C19 > 2D6)
- Hohe interindividuelle Variabilität → Vorhersagen sind schwierig



Clin Pharmacol Ther 1998;64:8-17



Hepatology 1995;21:120-128

Phase II-Reaktionen bei Leberzirrhose

Glukuronidierung

- Glukuronidierung von Rhein erhalten
- Clearance von Oxazepam ist unverändert
- Aber: Clearance von Zidovudin (5'-Äther-Glukuronidierung) ↓

Sulphatierung

- Sulphatierung von Rhein ist erhalten

Acetylierung

- Proportion von „Slow Acetylators“ 86% bei Leberzirrhose und 39% bei Lebergesunden Europäern

Clin Pharmacokin 1995;25:370-391

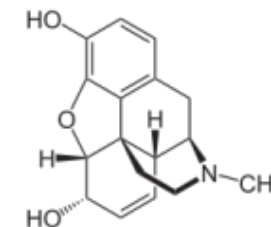
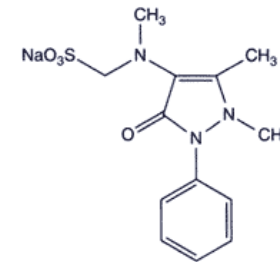
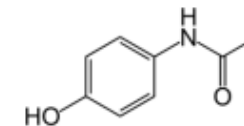
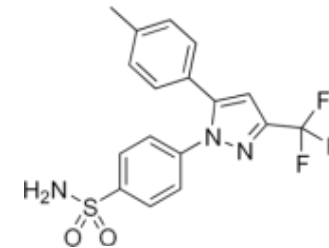
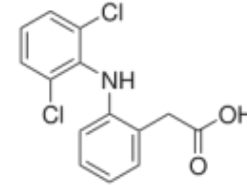
Beispiel 3

- Ein Patient mit Leberzirrhose/Aszites hat sich bei einem Sturz eine Vorderarmfraktur zugezogen und kommt auf die Notfallstation
- Wegen starker Schmerzen analgetische Therapie mit Diclofenac 150 mg/die
- Nach 24 Stunden entwickelt er eine Anurie
- Diclofenac wird gestoppt und durch 3 mal 50 mg Tramadol/die p.o. ersetzt
- Die Nierenfunktion erholt sich innerhalb einer Woche
- *Ursache?*



Analgetika bei Leberzirrhose

- Alle NSAR kritisch ?
- COX-2 Hemmer ?
- Paracetamol ?
- Metamizol?
- Opiate ?



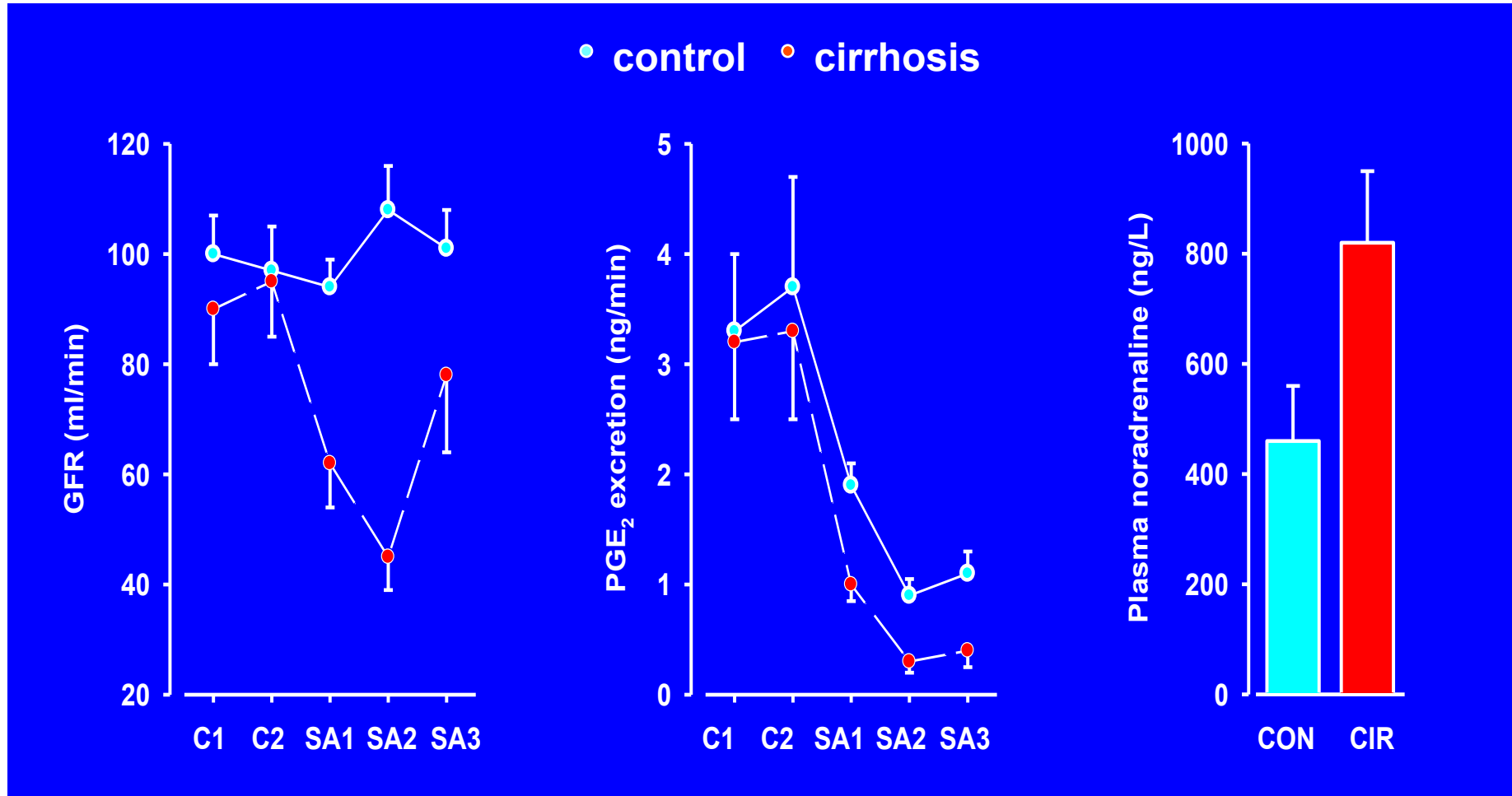
Pharmakologie von NSAR und COX 2-Hemmern

Substanz	BV (%)	PB (%)	Q_0	T_{max} (h)	HWZ (h)	Einzel-dosis (mg)	Dosier-intervall (h)
Diclofenac	50	>99	>0.9	2-3	1-2	25-50	6-8
Ibuprofen	>90	>99	>0.9	1-2	2	200-400	6-8
Acetylsali-cylsäure	>80	≈90 (SA)	>0.9	0.5	2-3	500-1000	6-8
Mefena-minsäure	>70	>90	>0.9	1-3	2-4	500	8
Indome-thacin	>90	>90	>0.9	2	3	25-50	6-8
Naproxen	>90	>99	>0.9	1-2	13	250-500	12
Celecoxib	≈40	97	>0.9	2-3	8-12	200-400	12-24
Etoricoxib	>90	92	>0.9	1	22	30-60	24

- Die meisten Substanzen kinetisch unproblematisch (low extraction, Phase I & II)
- Problem liegt in der Pharmakodynamik: NSAR bei Zirrhotikern formal kontraindiziert

NSAR bei Leberzirrhose

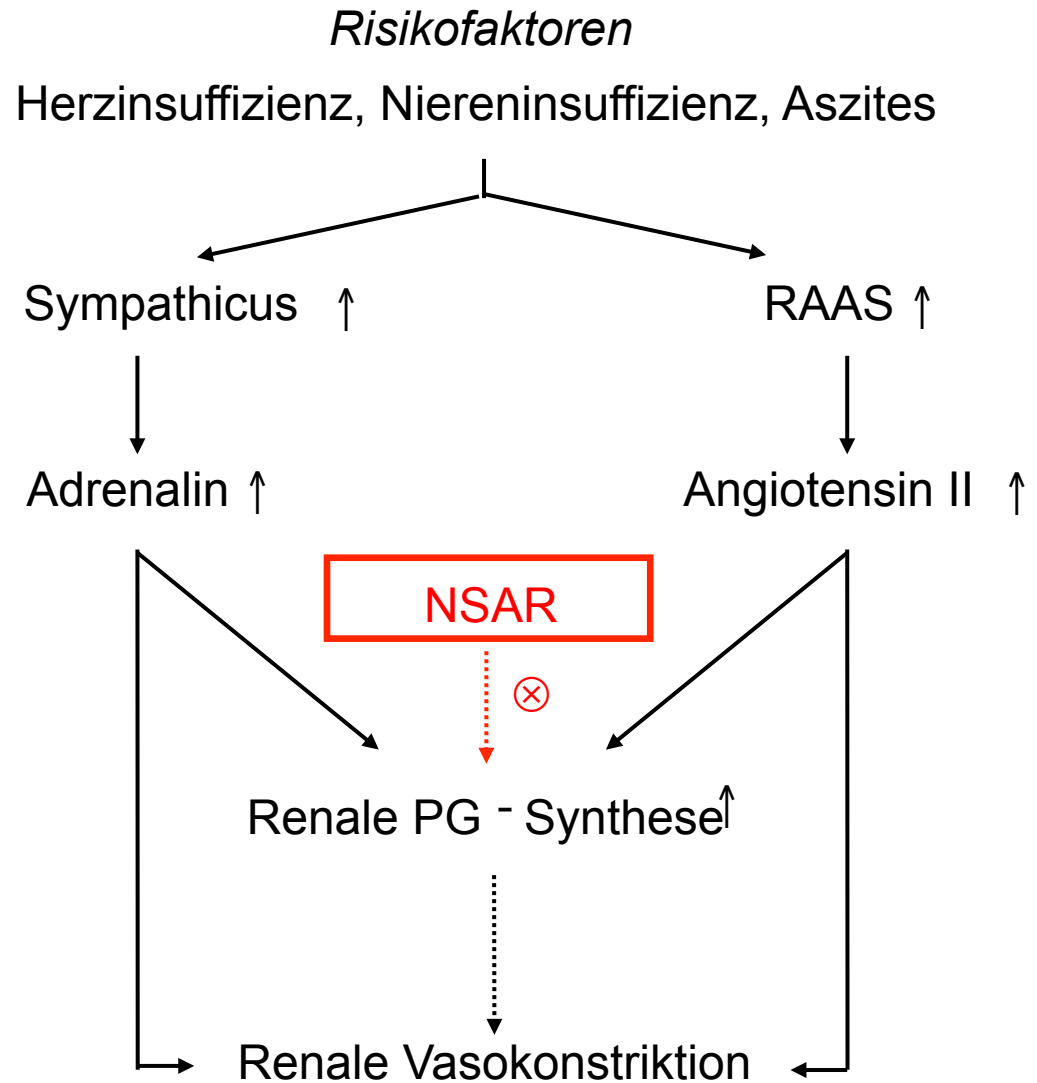
- GFR und renale PGE₂ Ausscheidung nach 500 mg ASS



Akute Niereninsuffizienz unter NSAR

- 36/400 Patienten mit NSAR behandelt
- 24 davon mit einer UAW:
GI-Blutungen, Entgleisung
Aszites, Niereninsuffizienz

*Eur J Clin Pharmacol 2012;
68:179–188*



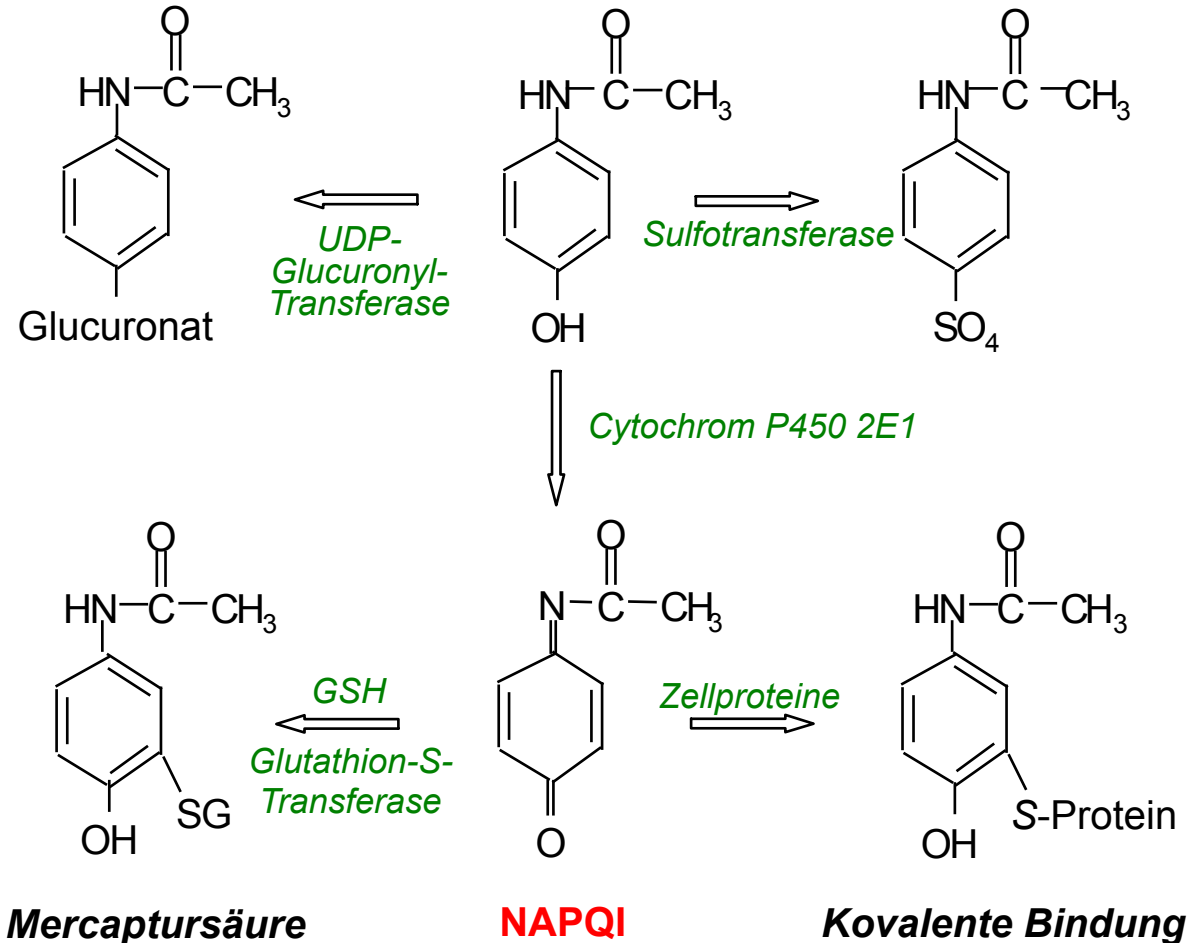
Paracetamol bei Leberzirrhose

Alkoholiker

- Höhere Aktivität CYP2E1
- Bildung von NAPQI ↑
- Paracetamol kann schon bei therapeutischer Dosierung toxisch sein

Zirrhotiker

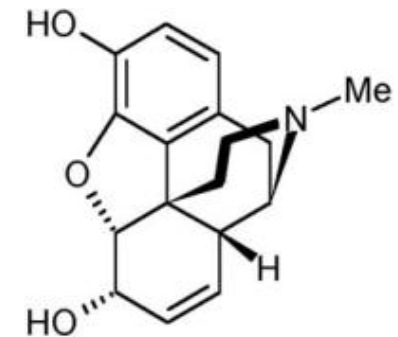
- Falls kein Alkohol im Spiel ist Dosierung bis 3g/die möglich



Opiate und Opioide bei Leberzirrhose

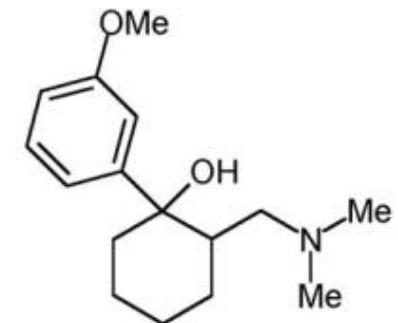
Morphin

- Bioverfügbarkeit ca. 30%, hohe hepatische Extraktion
- Wird an den OH-Gruppen in Position 3 und 6 glukuronidiert
- Morphin-6-Glukuronid ist aktiv und wird renal eliminiert
- Oral mit 5 mg q6h starten; vorsichtige Titration
- Nierenfunktion beachten!



Tramadol

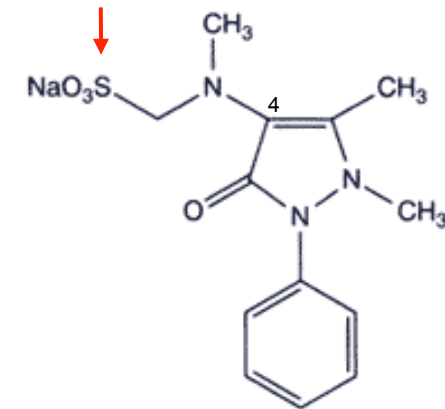
- Bioverfügbarkeit gut (ca. 65%)
- Wird O- und N-demethyliert (CYP2D6 und CYP3A4)
- Nicht >200 mg/die



Metamizol (Novaminsulfon) bei Leberzirrhose

Pharmakologie und Kinetik

- Wirkmechanismus nicht bekannt
- Im GIT und Plasma zu 4-Methylaminoantipyrin (MAP) metabolisiert
- Bioverfügbarkeit MAP ca. 90%, HWZ ca. 3 h
- MAP wird an der Methylgruppe weiter metabolisiert



Patienten mit Leberzirrhose

- Vor der Therapie Leukozyten kontrollieren
- Dosierung unverändert
- Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion verwendbar

Schlussfolgerungen

- Patienten mit Leberzirrhose haben Veränderungen in der Pharmakokinetik und in der Pharmakodynamik, welche sie auf verschiedene Arzneistoffklassen empfindlicher macht
- Kritische Arzneistoffe/Arzneistoffgruppen sind insbesondere:
 - NSAR: kontraindiziert
 - Arzneistoffe mit hoher hepatischer Extraktion
 - Arzneistoffe mit langen Halbwertszeiten
 - Zentral aktive Arzneistoffe
- In den meisten Fällen gilt: langsam starten, vorsichtig auftitrieren, Interaktionen und UAW beachten