

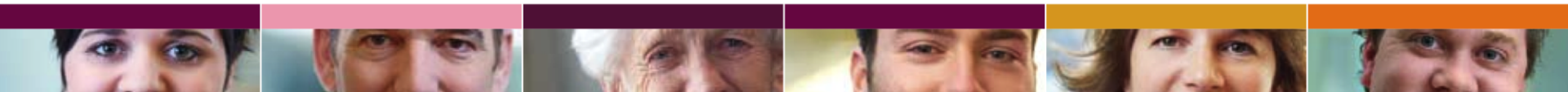
Geneesmiddelen en de lever | de kunst van het doseren

NECF 5 september 2013

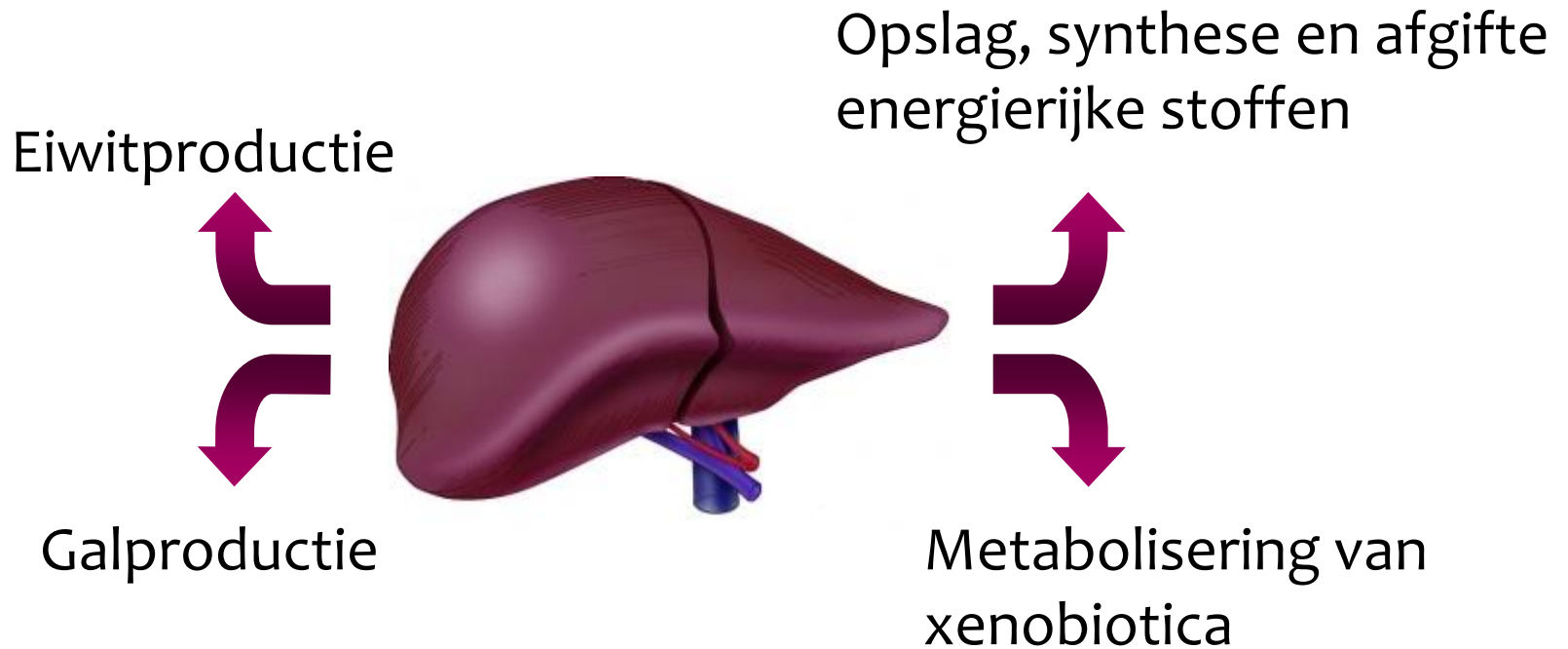
Sander Bouwman | Ziekenhuisapotheker
VieCuri MC | Afdeling Klinische Farmacie

gewoon

beter



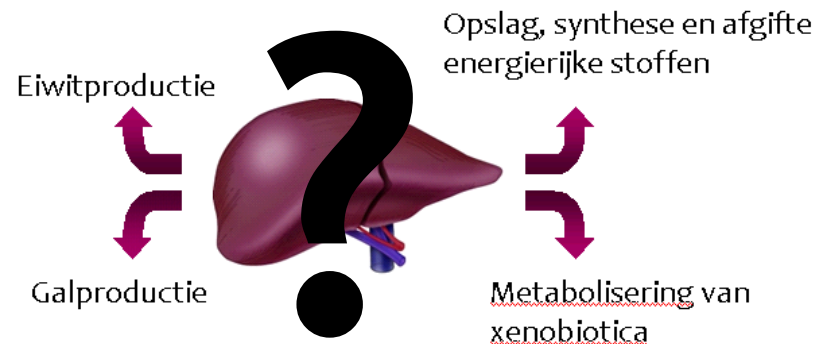
- Modellen
- Invloed op farmacokinetiek
 - ADME
- Meten = weten



Wanneer leverfunctieSTOORNIS?

- Transaminasen ↑
- Albumine ↓
- Bilirubine ↑
- PT ↑
- Ammoniak ↑

- Ascites
- Encefalopathie



Modellen: CPC vs. MELD

Child-Pugh classification of cirrhosis²

Factor	Units	1	2	3
Serum bilirubin	μmol/L mg/dL	<34 <2.0	34-51 2.0-3.0	>51 >3.0
Serum albumin	g/L g/dL	>35 >3.5	30-35 3.0-3.5	<30 <3.0
Prothrombin time	Second prolonged INR	0-4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascites		None	Easily controlled	Poorly controlled
Hepatic encephalopathy		None	Minimal	Advanced

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:

If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0

Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

Child-Pugh class assignment²

Total Points	Class	Liver Status
5-6	A	Compensated
7-9	B	Decompensated
10-15	C	Decompensated

Adapted from Harrison's Principles of Internal Medicine

CPC en MELD: arbitraire waarden

MELD: ingewikkeld, correlatie score vs. survival

CPC: geneesmiddeladviezen

- Minder straightforward dan bij bijv. NFX-stoornissen
- Niet altijd even concreet...



Carbamazepine

Toep Dos Nier Fgen Contr Inter Zwang Bijw Verk Tox Kin Bijz Struc Chem ATC Prod

Contra-indicaties

Overgevoeligheid, acute porfyrie, atrioventriculair blok, beenmergdepressie vanwege het risico op hematologische complicaties en dragerschap van het allel HLA-B*1502 bij Han Chinese en Thaise patiënten tenzij er geen alternatief is (zie Bw.).

Bij Brugada-syndroom bij voorkeur vermijden omdat het kan leiden tot een afwijkend ECG.

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige hart- en vaatziekten, bij leverfunctiestoornis, bij hematologische bijwerkingen van andere geneesmiddelen in de anamnese, bij prostaathyperplasie vanwege het risico op urineretentie en bij ouderen vanwege een verhoogd risico op centrale bijwerkingen.

Verder is voorzichtigheid geboden bij porphyria cutanea tarda, omdat dit kan verergeren.

Caspofungine

Toep Dos Nier Fgen Contr Inter Zwang Bijw Verk Tox Kin Bijz Struc Chem ATC Prod

bij volwassenen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) op de eerste dag 70 mg en vervolgens 35 mg per dag.

- Theoretisch af te leiden m.b.v. farmacokinetiek?

- **ABSORPTIE**
 - Verminderd
 - Gastropathie/gastritis/ulcera
 - Verminderde werking GI-hormonen
 - Verhoogd
 - Portale hypertensie waardoor verhoogde GI-permeabiliteit
 - Biologische beschikbaarheid (BB) + of - ??

- **DISTRIBUTIE**

- **Hypoalbuminemie:**

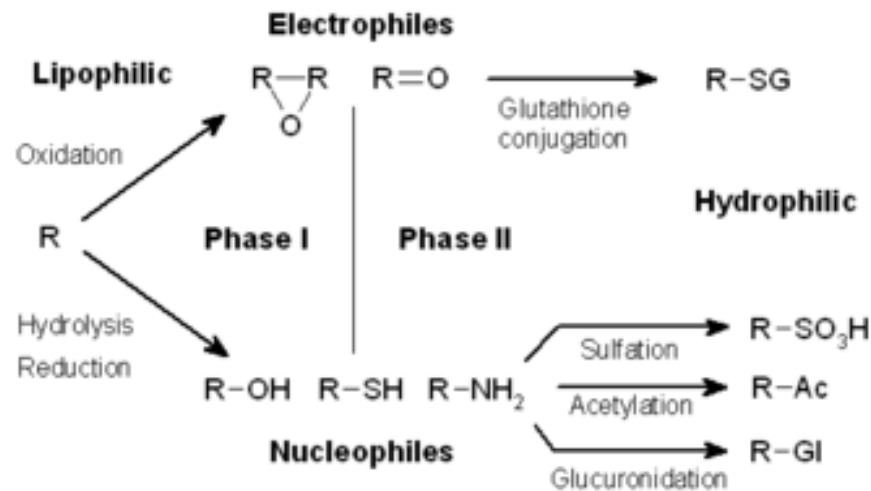
- Toename vrije fractie geneesmiddel: effect
- $t_{1/2}$ verkort
→ (onderhouds)dosis ↓ of ↑?

- **Ascites:**

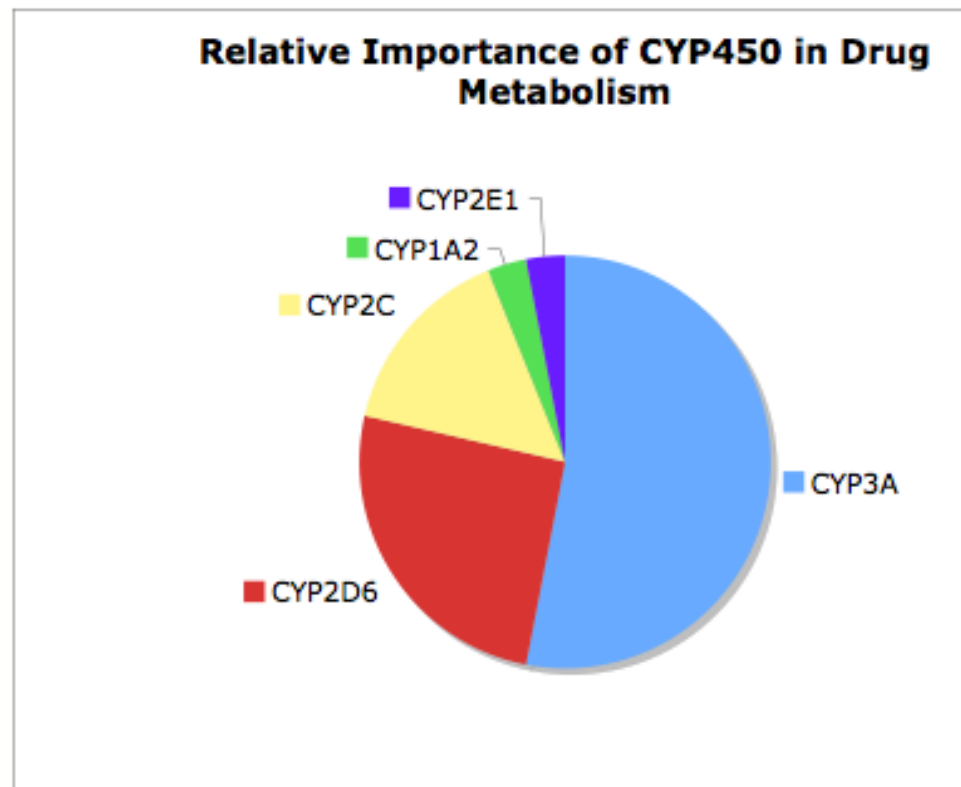
- V_d neemt toe, m.n. bij hydrofiele geneesmiddelen
→ (oplaad!)dosis ↑
(→ $t_{1/2}$ ↑)

- **METABOLISME**

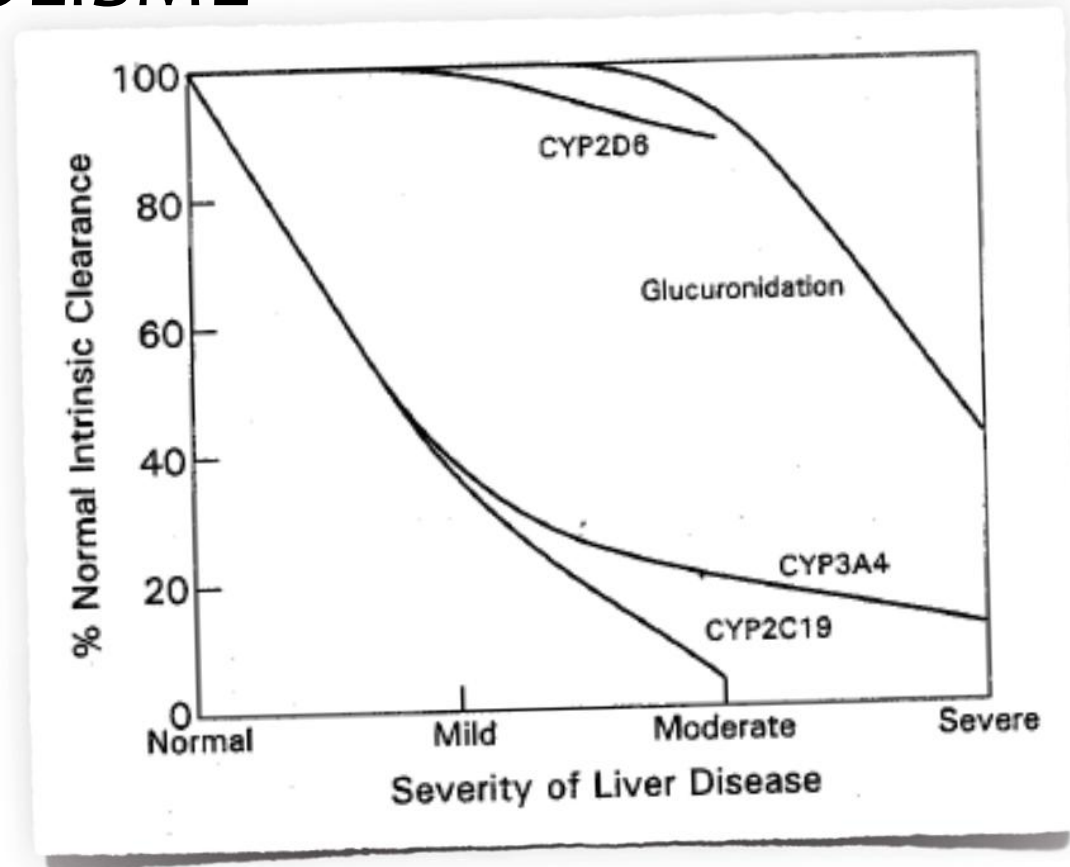
- M.n. bij lipofiele geneesmiddelen
- Fase I (m.n. CYP) beïnvloed door LFx stoornis
- N.B. grote reservecapaciteit lever
- N.B. Extrahepatisch metabolisme (o.a. 3A4 in darm)



- METABOLISME



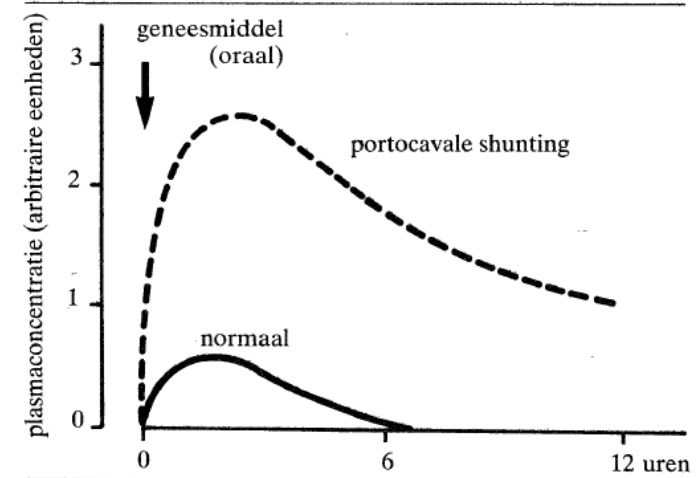
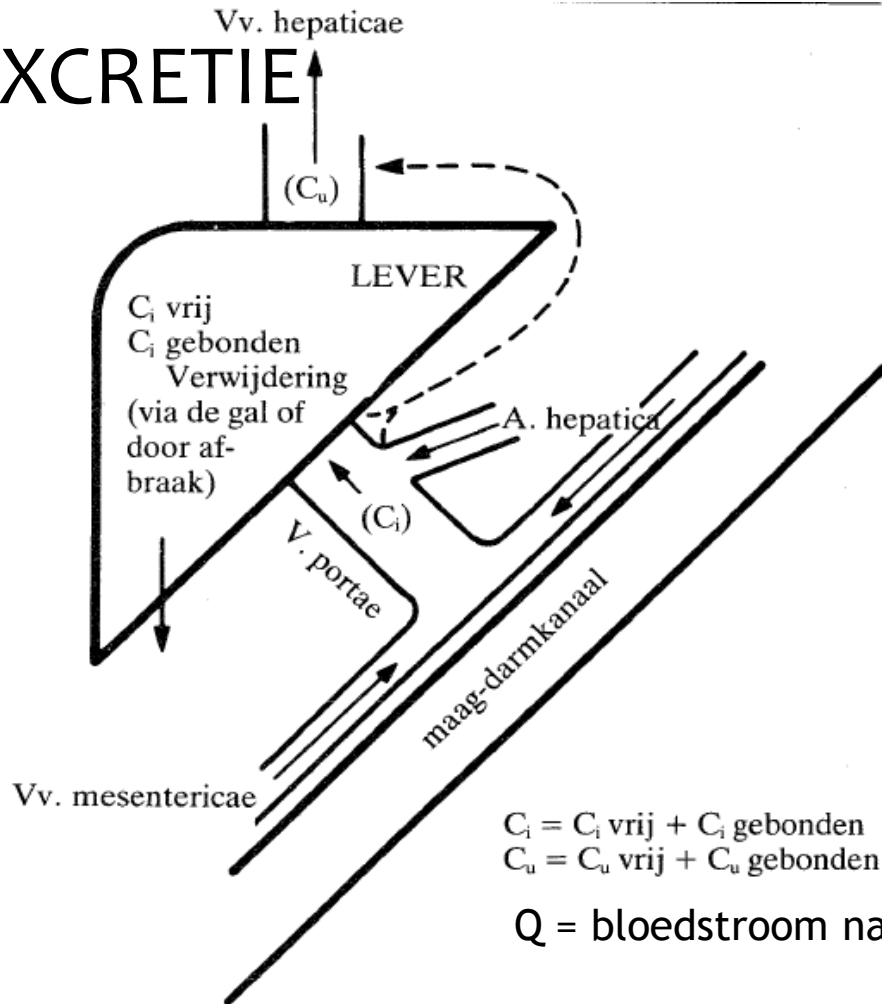
- METABOLISME



proefschrift Tchambaz, 2004

LFx stoornis en farmacokinetiek

- EXCRETIE



Brandt e.a. NtvG 1988

- High extraction geneesmiddelen
 - $BB < 30\%$ (First pass effect (FPE) $> 70\%$)
 - O.a. propranolol, imipramine, midazolam

- $Cl_{\text{Hepatisch}} = Q$
- Flow-limited
- Cirrose:

- Verminderde Q, BB neemt toe
- PO: oplaad $\downarrow \downarrow$, onderhoud $\downarrow / \downarrow \downarrow$
- IV: oplaad -, onderhoud $\downarrow / \downarrow \downarrow$

fb = niet aan eiwit gebonden fractie

$Cl_{\text{intrinsiek}}$ = intrinsiek vermogen tot verwijderen

$Cl_{\text{hepatisch}} = Q \left(\frac{fb \cdot Cl_{\text{intrinsiek}}}{Q + fb \cdot Cl_{\text{intrinsiek}}} \right)$

- Low extraction geneesmiddelen
 - $BB > 70\%$ (FPE $< 30\%$)
 - Bijv. atenolol, beta-lactams

- $Cl_{\text{Hepatisch}} = fb * Cl_{\text{intrinsiek}}$
- Enzyme-limited
- Cirrose:
 - BB gelijk
 - PO: oplaad -, onderhoud -/↓
 - IV: oplaad -, onderhoud -/↓

- Intermediate extraction geneesmiddelen
 - BB 30-70% (FPE 70-30%)

- Cirrose:
 - PO: oplaad - / ↓, onderhoud ↓
 - IV: oplaad - / ↓, onderhoud ↓

- Bepaling metabole capaciteit met modelstoffen
 - Bijv. dextromethorfan (CYP2D6) of coffeine (CYP1A2)
 - Fenotypering ratio moeder:metaboliet
 - Dosisadvies?
 - Extrapolerbaar?
- Bij relatie (dosis-)concentratie-effect
 - Overweeg TDM
 - Bij smalle therapeutische breedte en/of ernstig zieke patiënten

- Hoe weet de (ziekenhuis)apotheker van de Lfx-stoornis?
- Te vatten in clinical rules?
- Ervaringen?

- Geneesmiddeldoseringen en LFX-stoornis:
 - Aanpassingen o.b.v. literatuur
 - O.b.v. CPC
 - Niet altijd concreet benoemd
 - Aanpassingen o.b.v. farmacokinetiek
 - ADME
 - Veel onzekerheden
 - Aanpassingen o.b.v. meten:
 - Metabole capaciteit bepalen met modelstoffen
 - Therapeutic drug monitoring, niet altijd geschikt

VRAGEN?