

Legemidler i praksis

Bruk av legemidler ved nedsatt leverfunksjon

En rekke sykdommer kan på ulike måter påvirke leveren. I noen tilfeller kan leveraffeksjonen være så stor at leverens evne til å metabolisere legemidler reduseres, andre ganger påvirker ikke leversykdommen den legemiddelmetaboliserende kapasiteten i det hele tatt. I denne artikkelen gjennomgår de forholdene man bør være oppmerksom på ved bruk av legemidler hos pasienter med leversykdom eller nedsatt leverfunksjon.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Prinsipielt sett er leverens kapasitet til å metabolisere legemidler avhengig av to forhold: Hvor stort blodvolum som filtreres gjennom leveren og leverens totale mengde legemiddelmetaboliserende enzym (1–4). Legemidler som metaboliseres i leveren, kan deles inn i to hovedgrupper ut fra hvilket av disse forholdene som er viktigst for metabolismen. For legemidler med lav metabolsk clearance, dvs. mindre enn ca. 350 ml/min eller 21 l/t (tab 1) er mengden aktivt enzym den viktigste faktoren. For legemidler med høy clearance, dvs. mer enn ca. 750 ml/min eller 45 l/t (tab 1), er det blodmengden som filtreres gjennom leveren som avgjør for hvor mye av legemidlet som metaboliseres – leveren har i slike tilfeller alltid tilstrekkelige mengder enzym i overskudd. I tillegg har man en mellomgruppe av legemidler (clearance 350–700 ml/min) der begge disse faktorene er av betydning. En kort oppsummering om clearancebegrepet, som nylig er omtalt i Tidsskriftet (5), er gitt i ramme 1.

Avhengig av grunnsykdommen kan enzyemmengden og blodfiltrasjonen påvirkes i

varierende grad (1–4). Akutte leversykdommer gir fremfor alt parenkymskader, noe som kan redusere mengden legemiddelmetaboliserende enzym. Ved akutt, ukomplisert hepatitt er imidlertid legemiddelmetabolismen bare nedsatt i lett eller ubetydelig grad. Også ved kronisk hepatitt vil parenkymskaden dominere. I slike tilfeller er det særlig metabolismen av lavclearancemidler (tab 1) og eventuelt midler i mellomgruppen som vil være redusert. Ved autoimmun hepatitt er imidlertid reduksjonen i metabolismen vanligvis såpass liten at dosen kan være uforandret (4).

Leverens legemiddelmetaboliserende enzymer påvirkes i forskjellig grad ved en parenkymskade. Blant cytokrom P-450-enzymene (CYP-enzymene) ser det ut til at CYP1A2 og CYP2C9 er mer sensitive enn CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19 (1, 2). En rekke legemidler metaboliseres av de ulike CYP-enzymene (6, 7). Tidligere trodde man at glukuronidering av legemidler ble påvirket relativt lite, men også her er bildet trolig mer nyansert, siden det finnes en rekke ulike glukuroniderende enzymer som påvirkes i forskjellig grad (1). Også faktorer som underernæring og icterus bidrar til å redusere enzymaktiviteten, i alle fall for CYP-enzymene.

Mange leversykdommer kan gi cirrhose. Ved cirrhose vil en større eller mindre fraksjon av blodstrømmen passere gjennom leveren uten å komme i kontakt med parenkymet (shunting). I slike tilfeller er det særlig metabolismen av høyclearancelegemidler (tab 1) som affiseres. Fremfor alt når slike midler gis peroralt, må dosen reduseres kraftig, fordi hele dosen da passerer via vena porta og gjennom leveren før legemidlet kommer ut i systemisk sirkulasjon.

Proteinbinding

Ved leverskade som fører til nedsatt syntese av albumin, vil albuminnivåene i plasma synke. For legemidler som er høygradig bundet til albumin (> 90%), vil den mengden legemiddel som er albuminbundet synke proporsjonalt med den reduserte konsentrasjonen av albumin i plasma. Til tross for dette vil vanligvis ikke konsentrasjonen av fritt (ikke-albuminbundet) legemiddel, som er den farmakologisk aktive delen, bli nevneverdig høyere. Dette skyldes at graden av levermetabolisme er proporsjonal med konsentrasjonen av fritt legemiddel i plasma for lavclearancemidlene, som er den gruppen de fleste legemidler tilhører. Leveren vil der-

med kompensere for nedsatt albuminbinding ved å øke metabolismen tilsvarende. Det er derfor ikke nødvendig å redusere dosen i like stor grad for høygradig albuminbundne lavclearancemidler (tab 1) som for andre legemidler ved en leverskade som fører til nedsatt albuminkonsentrasjon i plasma.

På den annen side blir tolkingen av resultatene fra serumkonsentrasjonsanalyser av høygradig albuminbundne lavclearancemidler som digitoksin, valproat og fenytoin vanskeligere ved nedsatte albuminnivåer. Dette skyldes at man ved slike analyser måler summen av fritt og bundet legemiddel, mens det som nevnt bare er den frie konsentrasjonen som er farmakologisk aktiv. De referanseområdene som angis i litteraturen og i laboratorieresvar, gjelder også for summen av fritt og proteinbundet legemiddel. Ved nedsatt albuminkonsentrasjon i plasma bør man derfor tilstrebe en konsentrasjon i nedre del eller kanskje til og med under det anbefalte referansenivået for slike legemidler. Ved noen laboratorier er det dessuten mulig å måle konsentrasjonen av fritt (ikke-albuminbundet) legemiddel direkte når det gjelder enkelte av disse midlene.

Farmakodynamiske endringer

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt følsomhet for legemidler selv om dosen justeres slik at plasmakonsentrasjonen blir den samme som hos leverfriske individer (1–4). Pasienter med levercirrhose har økt

Hovedbudskap

- Generelt sett skal en leveraffeksjon være svært utbredt før leverens evne til å omdanne legemidler reduseres
- Det finnes ingen biokjemisk eller annen undersøkelse som på en god måte kan si noe om leverens evne til å bryte ned legemidler ved leversykdom
- Ved mindre økninger av serumnivåene av leverenzymene som ALAT, ASAT og γ -GT er det ikke nødvendig å redusere legemiddeldosen
- Det er vanligvis først når albuminkonsentrasjonen i plasma synker og INR-verdien øker at leverens nedsatte evne til å metabolisere legemidler kan bli av betydning

Ramme 1

Om clearancebegrepet

Clearance er et begrep som forteller noe om hvor mye legemiddel som «forsvinner» fra plasma per tidsenhet. I hovedsak skjer dette på grunn av metabolisme i leveren og/eller eliminasjon via nyrene. Det biologiske korrelatet til clearancebegrepet er det plasmavolumet som helt renses for legemiddel per tidsenhet. Clearance uttrykkes derfor i ml/min eller l/t.

Clearance som skyldes levermetabolisme, kan ikke bli større enn det plasmavolumet som passerer gjennom leveren per tidsenhet – maksimal clearance oppnås når alt legemiddel som befinner seg i blodet til leveren metaboliseres idet blodet passerer gjennom leveren, og intet legemiddel passerer umetabolisert.

Tabell 1 Eksempler på legemidler som metaboliseres i leveren kategorisert etter metabolsk clearance og binding til albumin i plasma

Lavclearancemidler (clearance < 350 ml/min) med høy albuminbinding (> 90 %)	Lavclearancemidler (clearance < 350 ml/min) med lav albuminbinding (< 80 %)	Høyclearancemidler (clearance > 700 ml/min)
Diazepam	Fenobarbital	Captopril
Digitoksin	Kodein ¹	Diltiazem
Diklofenak	Koffein	Labetalol
Fenytoin	Metotreksat	Metoprolol
Ibuprofen	Paracetamol	Morfin
Naproxen		Petidin
Diazepam		Verapamil
Valproat		
Warfarin		

¹ Kodein må brytes ned til morfin i leveren for å bli biologisk aktivt. Effekten ved nedsatt leverfunksjon er derfor uforutsigbar

følsomhet for sentralnervøse bivirkninger av legemidler som opioider, benzodiazepiner, antipsykotika, antidepressiver og antihistaminer. Det er usikkert om dette skyldes endringer i blod-hjerne-barrierens funksjon eller økt følsomhet på reseptornivå i hjernen.

Ved alvorlig leversvikt kan en rekke legemidler gi økt risiko for hepatisk encefalopati. Dette gjelder blant annet legemidler som gir obstipasjon (f.eks. opioider), legemidler som gir hypokalemi (f.eks. diuretika) og sentralnervøst virkende legemidler (f.eks. benzodiazepiner og opioider).

Ved leverskade som gir nedsatt syntese av koagulasjonsfaktorer, kan blødningsrisikoen ved bruk av acetylsalisylsyre og NSAID-preparater øke. Dette kan være særlig problematisk hos pasienter med oesophagusvaricer. I tillegg er risikoen for ulcusutvikling og nyrepåvirkning av NSAID-preparater økt, fremfor alt ved portal hypertensjon og ascites. Også warfarin må brukes med stor forsiktighet ved leversvikt, siden produksjonen av koagulasjonsfaktorer da ofte er nedsatt.

Praktiske råd

Medikamentell behandling ved nedsatt leverfunksjon kompliseres ved at det ikke finnes noen enkel måte å undersøke i hvor stor grad leverens evne til å bryte ned legemidler er nedsatt. Det eksisterer ingen biokjemiske tester som på en god måte kan fortelle noe om graden av nedsatt legemiddelmetabolsk funksjon ved leverskade. Målinger av se-

rumkonsentrasjonen av vanlige leverenzymmer som alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og gammaglutamyltransferase (γ -GT) gir ingen god veiledning. Leveren har en betydelig reservekapasitet når det gjelder legemiddelmetabolsk funksjon. Mindre økninger i serumnivåene til ALAT, ASAT og γ -GT vil derfor neppe påvirke metabolismen av legemidler nevneverdig.

Det er først ved mer uttalte leverskader med sviktende proteinsyntese at metabolismen av legemidler vil bli redusert. Hvis albuminkonsentrasjonen i plasma og INR-nivåene ikke er påvirket, er det liten grunn til å redusere legemiddeldosen. Som en tommelfingerregel kan man i utgangspunktet regne med at dosen av legemidler som metaboliseres i leveren, må reduseres til halvparten når INR-verdien kommer opp i området 1,5–2. For høyclearancemidler som gis peroralt kan det være nødvendig med en kraftigere dosereduksjonen, helt ned til 25 % av utgangsdosen, mens det for lavclearancemidler med høy proteinbinding ofte er tilstrekkelig med en mindre dosereduksjon.

Oversiktlig informasjon om legemidlers clearanceverdier, proteinbinding og grad av levermetabolisme er vanskelig tilgjengelig. Preparatomtalene i Felleskatalogen mangler ofte denne typen informasjon, men i de fullstendige preparatomtalene (8) er informasjonen oftere tatt med. I noen av preparatomtalene er doseringen av legemidler ved levercirrhose angitt i forhold til Child-Pugh-

klassifikasjonen (1). Her deles leveraffeksjonen inn etter et skåringssystem der serumkonsentrasjonen av bilirubin og albumin, INR-verdi samt graden av encefalopati og ascites inngår. Denne klassifikasjonen er imidlertid i liten grad i praktisk klinisk bruk i Norge.

Det viktigste generelle rådet ved nedsatt leverfunksjon er å starte med en lav dose av legemidlet og etter hvert øke gradvis og forsiktig. Det er også fornuftig å unngå legemidler med smal terapeutisk bredde. Serumkonsentrasjonsmålinger bør utføres for de legemidlene der det finnes analysemetoder tilgjengelig. Hyppige kliniske kontroller bør gjennomføres med tanke på bivirkninger.

Legemidler som er inaktive i seg selv, men som brytes ned i leveren til aktive metabolitter, utgjør et spesielt problem ved nedsatt leverfunksjon. Teoretisk burde man i de fleste tilfeller øke dosen av slike legemidler for å få ønsket effekt, men siden det ikke kan utelukkes at en terapeutisk inaktiv moder-substans kan gi bivirkninger i høye konsentrasjoner, bør man være tilbakeholden med å bruke slike midler.

Legemidler som i hovedsak utskilles umetabolisert via nyrene (9), kan i prinsippet brukes som vanlig ved nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig leversykdom kan imidlertid også nyrefunksjonen være nedsatt, med påfølgende redusert utskilling av legemidler.

En systematisk oversikt med konkrete råd i forhold til bruk og dosering av legemidler ved nedsatt leverfunksjon finnes i *Norsk legemiddelhåndbok* (10).

Manuskriptet ble godkjent 1.6. 2005.

Litteratur

1. Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci* 1998; 20: 183–92.
2. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 399–431.
3. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Saf* 1997; 17: 47–73.
4. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 370–91.
5. Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk – likevekt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1344–5.
6. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
7. Spigset O. Interaksjoner. I: Vilberg A, red. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004: 1317–24.
8. <http://www.legemiddelverket.no/spc/spc.htm> (11.5.2005).
9. Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk – eliminering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1181–2.
10. Melien Ø, Brørs O. Legemiddeldosering ved alvorlig leversykdom, hjertesvikt, stoffskiftesykdommer og mage-tarmsykdommer. I: Vilberg A, red. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004: 1293–309.