

Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose

Das Vorliegen einer Leberzirrhose bei einem Patienten kann den Stoffwechsel und die Dosis-Wirkungsbeziehung von verabreichten Arzneimitteln verändern und das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz und die Dosierung zahlreicher praxisrelevanter Arzneimittel bei Leberzirrhose erarbeitet, die im folgenden Beitrag zusammengefasst dargestellt werden.

Ursachen und Häufigkeit der Leberzirrhose

In den westlichen Industrienationen sind die häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose Alkoholabusus, chronische Virushepatitiden B und C sowie nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD). Seltener Ursachen sind u. a. Autoimmunhepatitiden, primäre biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), medikamentös-toxische Lebererkrankungen (z. B. Amiodaron, Methotrexat), Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel), chronische Stauungsleber und Budd-Chiari-Syndrom. Für Deutschland wird die Prävalenz der Leberzirrhose altersstandardisiert auf etwa 900/100.000 geschätzt (1).

Leberzirrhose:

Veränderte Pharmakodynamik und -kinetik bestimmter Arzneimittel

In Abhängigkeit von der verbliebenen Leberfunktion kann bei einer Leberzirrhose der Stoffwechsel einiger Arzneimittel verändert sein. Daher muss gegebenenfalls die Dosis angepasst werden oder bestimmte Arzneimittel sollten ganz vermieden werden. Ursächlich für die Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik ist vor allem ein verminderter hepatischer First-Pass-Effekt durch den veränderten Blutfluss durch die Leber sowie eine verminderte Aktivität von Arzneimittel metabolisierenden Enzymen, z. B. durch deren quantitative Abnahme (2). Weitere Faktoren für einen veränderten Arzneistoffwechsel sind z. B. eine Hypalbuminämie, die zu einer geringeren Proteinbindung und höheren Serumspiegeln von Arzneimitteln führen kann oder das Vorliegen von Aszites, das zu einem höheren Verteilungsvolumen führt. Die Aufnahme von Arzneimitteln kann durch eine portale Hypertension verändert sein. Darüber hinaus kann eine gestörte biliäre als auch renale Ausscheidung von Arzneimitteln bzw. deren Metaboliten zu erhöhten Serumspiegeln von Arzneimitteln führen. Medikamente mit einer extrarenalen Dosisfraktion (Q_0 -Wert) $> 0,5$ werden hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Patienten mit einer Leberzirrhose können eine eingeschränkte hepatische Elimination dieser Medikamente haben, die von der Schwere der Leberzirrhose abhängig ist.

Für Patienten mit Leberzirrhose geht die Verordnung bestimmter Arzneimittel mit besonderen Risiken einher, vor allem wenn spezifische Dosisempfehlungen nicht beachtet werden (3): Die Nierenfunktion kann sich verschlechtern, es können gastrointestinale Blutungen auftreten oder eine hepatische Enzephalopathie kann induziert oder verschlechtert werden. Demgegenüber ist das Risiko für eine arzneimittelbedingte idiosynkratische Hepatotoxizität bei einem Patienten mit Leberzirrhose nicht höher als bei einem

Stammschulte, T.
Weersink, R.
Sauerbruch, T.
Poralla, T.
Farker, K.
Köberle, U.
Borgsteede, S. D.

Literatur

- 1 Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F et al.: Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735.
- 2 Lewis JH, Stine JG: Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132-1156.
- 3 Franz CC, Hildbrand C, Born C et al.: Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1565-1573.

Patienten mit gesunder Leber. Jedoch können die Folgen einer solchen zusätzlichen Leberschädigung für einen Patienten mit Leberzirrhose schwerwiegender sein.

Niederländische Empfehlungen

Eine niederländische Arbeitsgruppe hat über 200 Arzneimittel hinsichtlich einer sicheren Anwendung bei Leberzirrhose evaluiert (4). Ausgewählt wurden Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Komplikationen bei Leberzirrhose eingesetzt oder generell breit angewendet werden. Anhand einer umfassenden Literaturrecherche wurden die Arzneimittel durch ein Expertengremium verschiedenen Sicherheitskategorien zugeordnet (siehe Tabelle 1) und gegebenenfalls Dosierungsempfehlungen in Abhängigkeit von dem Grad der Leberfunktionseinschränkung erarbeitet (5). Diese Empfehlungen wurden in den Niederlanden in die dort relevanten Verordnungssoftware-Systeme (Clinical decision support systems) integriert. Außerdem werden die Empfehlungen online zur Verfügung gestellt, allerdings nur in niederländischer Sprache: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>. Empfehlungen für einige kürzlich bewertete Arzneimittel (wie z. B. Benzodiazepine, SSRI oder typische Antipsychotika) lassen sich auch in englischer Sprache abrufen: <https://www.drugsinlivercirrhosis.org/healthcare-professionals/>.

4 Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al.: Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf* 2018; 41: 603-613.

5 Weersink RA, Bouma M, Burger DM et al.: Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open* 2016; 6: e012991.

Tabelle 1: Sicherheitskategorien für Arzneimittel bei Patienten mit Leberzirrhose (modifiziert nach (4) und (5))

Sicherheitskategorie	Kurzbeschreibung	Empfehlung
sicher	Sicherheit bei Leberzirrhose durch valide Daten belegt.	Arzneimittel kann bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt werden. Eventuell Dosisanpassung.
keine zusätzlichen Risiken bekannt	Daten nur begrenzt vorhanden, jedoch ohne Hinweise auf zusätzliche Risiken.	
zusätzliche Risiken bekannt	Daten nur begrenzt vorhanden, zeigen Hinweise auf zusätzliche Risiken bei Leberzirrhose.	Keine Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose, wenn Alternativen verfügbar, die sicherer sind.
nicht sicher	Daten zeigen, dass Anwendung bei Leberzirrhose nicht sicher ist.	Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose vermeiden.
unklar	Daten nicht ausreichend um Sicherheit bei Leberzirrhose zu beurteilen.	Keine Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose wenn sichere Alternativen verfügbar sind. Individuelle Nutzen-Risiken-Abwägung.
abhängig von Grad der Zirrhose	Sicherheit abhängig vom Schweregrad entsprechend Child-Pugh.	

Für 209 Arzneimittel wurden 218 Empfehlungen formuliert (bei 9 Arzneimitteln wurden jeweils 2 Empfehlungen für verschiedene Applikationswege oder Indikationen erarbeitet). In 29 von 218 Empfehlungen (13 %) wurden die Arzneimittel als „sicher“ für die Anwendung bei Leberzirrhose eingestuft und 60 (28 %) wurden der Kategorie „keine zusätzlichen Risiken bekannt“ zugeordnet. Arzneimittel in diesen beiden Kategorien können bei Leberzirrhose eingesetzt werden, es können jedoch Dosisanpassungen notwendig sein und auf Nebenwirkungen sollte geachtet werden. Für drei Arzneimittel (Methadon, Heparin und Azathioprin) wurden zusätzliche Risiken bei Leberzirrhose festgestellt, wie ein hepatopulmonales Syndrom oder eine Verlängerung der QT-Zeit (Methadon), ein höheres Risiko für hämatologische Nebenwirkungen (Azathioprin) oder ein höheres Blutungsrisiko (Heparin). 30 Arzneimittel (14 %) wurden generell als „unsicher“ für Patienten mit Leberzirrhose eingestuft. Hauptgrund für die Einstufung als „unsicher“ waren erhebliche Veränderungen

Tabelle 2: Übersicht ausgewählter Arzneimittel nach Indikationsgebiet und Einstufung in die Sicherheitskategorien (modifiziert nach (4)). Zu den mit * gekennzeichneten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen wurden von den Autoren dieses Artikels in Tabelle 3 Kommentare ergänzt.

Gruppe	Sicherheitskategorie					
	Sicher	Keine zusätzlichen Risiken bekannt	Zusätzliche Risiken bekannt	Nicht sicher	Unbekannt	Sicherheit vom Grad der Zirrhose abhängig
Schwach wirksame Analgetika	Paracetamol*	Tramadol (1) *	–	COX-2-Hemmer (2) NSAR (2)	–	Codein (3)
Stark wirksame Analgetika*	–	Buprenorphin (1) Morphin (1) Oxycodon (1)	Methadon	–	Hydromorphon (1)	Fentanyl (1) Pethidin Tapentadol (1, 4)
Antibiotika/ Penicilline	Amoxicillin Amoxicillin-Clavulansäure	Piperacillin-Tazobactam	–	–	Penicillin G Flucloxacillin	–
Antibiotika/ Chinolone	Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin	Moxifloxacin	–	–	Levofloxacin	–
Antibiotika/ Makrolide	–	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Roxithromycin (1)	–	–	–	–
Antibiotika/ sonstige	Rifaximin	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim Trimethoprim Clindamycin (1) Fosfomycin p.o.	–	–	Nitrofurantoin Doxycyclin Minocyclin Fosfomycin i.v.	Tigecyclin (1)
Antidiabetika	Insulin Acarbose	Dapagliflozin (1) Empagliflozin Glibenclamid (1) Gliclazid (1) Glimepirid (1) Linagliptin Saxagliptin Vildagliptin	–	–	–	Sitagliptin Metformin*
Herz-Kreislauf-Medikamente	Atenolol Carvedilol (1) * Propranolol (1) *	Bisoprolol (1) Amlodipin (1) Diltiazem (1) Nifedipin (1)	–	Nebivolol Nitrendipin	–	ACE-Hemmer (2, 4) Sartane (2, 4) Lercanidipin (4) Verapamil (1, 4)
Diuretika	Furosemid Spironolacton	Hydrochlorothiazid Eplerenon	–	Triamteren	Chlorthalidon Indapamid	–
Antithrombotische Mittel	–	ASS (1) Dalteparin (1) Enoxaparin (1) Nadroparin (1) Phenprocoumon (1)	Heparin (1)	–	Tinzaparin	Clopidogrel (4) Prasugrel Ticagrelor
Lipidsenker	Colestyramin	Colesevelam	–	Atorvastatin	Fenofibrat	Simvastatin (1) Ezetimib (3) Pravastatin (1) Rosuvastatin (1)
PPI	–	Esomeprazol (1)	–	Lansoprazol Pantoprazol	–	Omeprazol (1, 4)
Andere Arzneistoffe	Lactulose Prednisolon Prednison	Metoclopramid (1) Ranitidin Macrogol Bisacodyl	Azathioprin	Budesonid	Antazida Senna	Acamprosac Domperidon (1, 4) Mycophenolatmofetil

(1) Dosisanpassung notwendig, (2) Empfehlung gilt für alle Arzneistoffe dieser Klasse, (3) unsicher in Child-Pugh-Klassen B und C, (4) unsicher in Child-Pugh-Klasse C

bei der Pharmakodynamik. Ein Beispiel hierfür sind NSAR, die bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem höheren Risiko für Nierenschäden einhergehen als bei gesunden Patienten. Bei 57 Arzneimitteln (26 %) war die Sicherheit abhängig vom Grad der Leberzirrhose. Für 39 Arzneimittel (18 %) wurde die Datenlage als unzureichend eingestuft. Bei 67 Arzneimitteln (31 %) ist eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht, in welche Kategorien einzelne Arzneimittel für verschiedene Indikationsgebiete eingeordnet wurden und bei welchen dieser Arzneimittel besondere Empfehlungen gelten hinsichtlich Schweregrad der Leberzirrhose und Dosisanpassung. Aus Platzgründen konnten in dieser Tabelle nur ausgewählte Substanzen aufgenommen werden, für eine Gesamtübersicht aller evaluierten Arzneimittel siehe (4). Tabelle 3 enthält Kommentare der Autoren dieses Artikels zu einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen.

Tabelle 3: Kommentare zu einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen

Wirkstoff bzw. Wirkstoffgruppe	Kommentar
Paracetamol	In den niederländischen Empfehlungen wird Paracetamol als sicheres Arzneimittel bei Leberzirrhose eingestuft, das bei Child-Pugh A, B und C ohne Dosisreduktion verabreicht werden kann. Nur bei Patienten mit Zirrhose und Risikofaktoren für Hepatotoxizität (z. B. Unterernährung oder Alkoholkonsum) wird eine reduzierte Dosis von maximal 2 g pro Tag empfohlen. Demgegenüber sollte aus Sicht der an diesem Artikel beteiligten Fachmitglieder der AkdÄ bei allen Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C eine maximale Tagesdosis von 2 g Paracetamol nicht überschritten werden.
Opioidanalgetika	Opioidanalgetika können bei Patienten mit Leberzirrhose unter guter Beobachtung bei vorsichtig aufsteigender Dosierung (Risiko der Auslösung einer hepatischen Enzephalopathie) gegeben werden. Auf die Verhinderung der Obstipation sollte bei diesen Patienten besonders geachtet werden (6-8).
Metformin	Metformin ist bei Patienten mit Diabetes und kompensierter Leberzirrhose sinnvoll. Es gibt sogar Hinweise aus unkontrollierten Studien, dass Metformin günstige pleiotrope Effekte bei diesen Patienten hat und das Überleben verbessern könnte (9;10). Dabei ist zu beachten, dass fortgesetzter Alkoholkonsum sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose einhergehen. Eine GFR < 30 ml/min ist entsprechend der Fachinformation eine Kontraindikation für die Behandlung mit Metformin. Für die dekompenzierte Zirrhose (Child-Pugh C) liegen zu wenige Daten vor, und sicherere Alternativen sollten bevorzugt eingesetzt werden. Wenn Metformin trotzdem eingesetzt wird, ist eine Halbierung der normalen Dosis empfohlen.
Nichtselektive Betablocker	Nichtselektive Betablocker (Propranolol, Nadolol, Carvedilol) sind bei der Leberzirrhose Standardmedikamente zur Verhinderung der Varizenblutung (11-14). Sie sollten lediglich bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Kreatininanstieg und/oder niedrigem Blutdruck (< 90 mmHg systolisch) nicht verabreicht bzw. abgesetzt werden.

In Tabelle 4 sind die Dosisanpassungen für die entsprechenden Arzneimittel (alphabetisch geordnet) im Einzelnen beschrieben. Die Angaben in dieser Tabelle wurden von der o. g. Website entnommen und ins Deutsche übersetzt.

In Tabelle 5 sind einige Arzneimittel aufgeführt, die nach unserer Erfahrung bei Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland von Bedeutung sein können, aber bislang nicht im Rahmen des niederländischen Projekts bewertet wurden. Dargestellt werden hier die Empfehlungen aus den aktuellen Fachinformationen in Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose.

Hinsichtlich des für die Klassifizierung der Leberfunktion verwendeten Child-Pugh-Scores ist anzumerken, dass die Bestimmung der vielfältigen Leberfunktionen – anders als bei den Nieren – schwierig ist. In den Child-Pugh-Score gehen neben Laborwerten (Albumin, Bilirubin, INR) mit der Aszitesmenge und dem Enzephalopathie-Grad zwei Parameter ein, die subjektiv unterschiedlich bewertet werden können. Für die Evaluation zur Transplantation wird daher der objektivere MELD- bzw. MELD-Natrium-Score verwendet (Model of End Stage Liver Disease: Kreatinin, Bilirubin, INR und Natrium).

6 American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-659.

7 Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K et al.: Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon* 2016; 16: e32636.

8 Tovoli F, De Lorenzo S, Samolsky Dekel BG et al.: Oral oxycodone/naloxone for pain control in cirrhosis: Observational study in patients with symptomatic metastatic hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2018; 38: 278-284.

9 Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA et al.: Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60: 2008-2016.

10 Loomba R: Rationale for conducting a randomized trial to examine the efficacy of metformin in improving survival in cirrhosis: pleiotropic effects hypothesis. *Hepatology* 2014; 60: 1818-1822.

11 Gotz M, Anders M, Biecker E et al.: [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVG]. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 883-936.

12 Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M et al.: Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 660-668 e661.

(Fortsetzung am Ende des Artikels)

Tabelle 4: Alphabetische Liste der Arzneimittel aus Tabelle 2, bei denen eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist. Die Empfehlungen wurden von der Website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl entnommen und ins Deutsche übersetzt.

Arzneimittel (alphabetisch)	Dosierung in Abhängigkeit vom Grad der Leberzirrhose		
	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Amlodipin	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren: 2,5 mg pro Tag	Startdosis vierteln: 2,5 mg jeden zweiten Tag
ASS	bei Verwendung als Plättchenhemmer keine Dosisanpassung erforderlich		
Bisoprolol	keine Dosisanpassung erforderlich		maximal 10 mg pro Tag
Buprenorphin	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern	
Carvedilol	keine Dosisanpassung erforderlich	Startdosis halbieren	Startdosis vierteln
Clindamycin	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisintervall von mindestens 8 Stunden	
Domperidon	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosis auf ein Drittel reduzieren	keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Diltiazem	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		
Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin	zweimal tägliche Darreichungsform empfohlen		
Dapagliflozin	keine Dosisanpassung erforderlich		mit 5 mg einmal pro Tag beginnen, auf max. 10 mg erhöhen
Esomeprazol	keine Dosisanpassung erforderlich		maximal 20 mg einmal täglich
Fentanyl	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		
Glibenclamid/Gliclazid/Glimepirid	so niedrig wie möglich beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		
Heparin	aPTT bei Leberzirrhose oft bereits verlängert; Ziel-aPTT: 1,5- bis 2,5-fache Basis-aPTT		
Hydromorphon per os	Startdosis vierteln und vorsichtig steigern		maximal ¼ der Startdosis und vorsichtig steigern
Metoclopramid	keine Dosisanpassung erforderlich	Dosis halbieren	
Morphin oral	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		Startdosis vierteln und vorsichtig steigern
Nifedipin	Startdosis halbieren		Startdosis halbieren und Dosierungsintervall verdoppeln
Omeprazol	maximal 20 mg einmal täglich		keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Oxycodon	Startdosis halbieren und vorsichtig steigern		Startdosis halbieren und Dosierungsintervall verdoppeln, cave hepatische Enzephalopathie
Phenprocoumon	empfohlener Therapiebeginn: Tag 1: 9 oder 6 mg; Tag 2: 3 mg; Tag 3: 1,5 mg; Tag 4: INR-Test		
Pravastatin	mit 10 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Propranolol	mit maximal 20 mg 3 x täglich beginnen		
Rosuvastatin	mit 5 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Roxithromycin	keine Dosisanpassung erforderlich		150 mg pro Tag
Simvastatin	mit 20 mg pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern		keine Dosisempfehlung möglich
Tapentadol	keine Dosisanpassung erforderlich	mit 50 mg beginnen, nicht häufiger als 3 x täglich, vorsichtig steigern	keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)
Tigecyclin	keine Dosisanpassung erforderlich		Startdosis 100 mg (15), Erhaltungsdosis von 25 mg zweimal täglich
Tramadol	mit 50 mg alle 12 Stunden beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern	mit 25 mg beginnen, auf maximal 100 mg alle 12 Stunden erhöhen, cave hepatische Enzephalopathie	
Verapamil oral	mit 40 mg zweimal pro Tag beginnen und nach Wirkung und Nebenwirkungen steigern, nicht öfter als zweimal täglich		keine Dosisempfehlung (Anwendung nicht sicher)

Tabelle 5: Auswahl von Arzneimitteln, die bei Patienten mit Leberzirrhose von Bedeutung sein können, aber bislang nicht im Rahmen des niederländischen Projekts bewertet wurden. Dargestellt werden die Empfehlungen in Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose aus den aktuellen Fachinformationen.

Arzneimittel	Hinweise auf Leberzirrhose in Fachinformation	Dosierungsempfehlung laut Fachinformation
Apixaban (16)	Kontraindiziert bei Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko. Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann es mit Vorsicht angewendet werden.	Dosisanpassung bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich
Dabigatran (17)	Kontraindiziert bei Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf Überleben erwarten lässt. Keine Therapieerfahrungen bei Erhöhung der Leberenzyme über das Zweifache des oberen Normwerts. Anwendung bei diesen Patienten daher nicht empfohlen. Bei 12 Probanden mit mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) im Vergleich zu 12 Kontrollen keine Veränderung der Exposition festgestellt.	keine Angabe
Edoxaban (18)	Kontraindiziert bei Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion Anwendung nicht empfohlen. Bei leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht anwenden.	empfohlene Dosis bei leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion: 60 mg einmal täglich
Rivaroxaban (19)	Kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich Zirrhose Child-Pugh B und C. Bei leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten sich nur geringfügige Veränderungen der Pharmakokinetik (durchschnittlich 1,2-fache Erhöhung der AUC), annähernd vergleichbar mit gesunder Kontrollgruppe.	keine Angabe
Ertapenem (20)	Pharmakokinetik bei beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Da Abbau von Ertapenem durch Leber begrenzt, keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion erforderlich
Imipenem/Cilastatin (21)	Pharmakokinetik bei beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Da Abbau von Imipenem durch Leber begrenzt, keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten. Leberfunktion während Behandlung wegen Risikos der Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) eng überwachen.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion empfohlen
Meropenem (22)	Leberfunktion während Behandlung wegen Risikos einer Lebertoxizität engmaschig überwachen, (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse). Studie an Patienten mit alkoholinduzierter Zirrhose zeigte keinen Einfluss der Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik.	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion erforderlich
Torasemid (23)	Es liegen nur begrenzte Informationen zu Dosisanpassungen bei Leberinsuffizienz vor. Da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können, ist Vorsicht geboten. Kontraindiziert bei Coma oder Praecoma hepaticum.	keine Angabe
Sildenafil	Bei Leberinsuffizienz (z. B. Leberzirrhose) ist Clearance vermindert. Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A und B) waren AUC (84 %) und C_{\max} (47 %) erhöht. Pharmakokinetik und Sicherheit bei schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz.	Dosis von 25 mg sollte erwogen werden, bei Bedarf schrittweise auf 50 bis 100 mg erhöhen.

Fazit für die Praxis

Die Empfehlungen der niederländischen Arbeitsgruppe geben wertvolle und praxisrelevante Hinweise für die sichere Anwendung von häufig eingesetzten Arzneimitteln bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei einem relativ großen Anteil der evaluierten Arzneimittel besteht Handlungsbedarf für den verordnenden Arzt im Sinne einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Grad der Zirrhose oder der Vermeidung eines bestimmten Wirkstoffs und Auswahl einer sicheren Alternative. In den Niederlanden wurden die Empfehlungen

in Verordnungssoftwaresysteme in Apotheken und Allgemeinanzpraxen integriert. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die wichtigsten Empfehlungen. Es wäre darüber hinaus zu begrüßen, wenn die Empfehlungen, die derzeit größtenteils in Niederländisch und zu einem kleinen Teil in Englisch online verfügbar sind, vollumfänglich auch in Deutsch im Netz zur Verfügung stehen würden.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin
thomas.stammschulte@akdae.de

Rianne Weersink, PhD, Houten (Niederlande)

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch, Bonn

Prof. Dr. med. Thomas Poralla, Berlin

PD Dr. med. Katrin Farker, Jena

Dr. med. Ursula Köberle, Berlin

Sander D. Borgsteede, PharmD, PhD, Houten (Niederlande)

Literatur (Fortsetzung)

- 13 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J: Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335.
- 14 Bosch J, Sauerbruch T: Esophageal varices: Stage-dependent treatment algorithm. *J Hepatol* 2016; 64: 746-748.
- 15 Ratiopharm GmbH: Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017.
- 16 Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 17 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2019.
- 18 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® Filmtabletten". Stand: Mai 2019.
- 19 Bayer AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2019.
- 20 Merck Sharp & Dohme B.V.: Fachinformation "Invanz®". Stand: Mai 2018.
- 21 Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk: Fachinformation "Imipenem/Cilastatin Rotexmedica 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2015.
- 22 Fresenius Kabi Deutschland GmbH: Fachinformation "Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung, Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung". Stand: Dezember 2017.
- 23 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Torasemid-ratiopharm® 5 mg / 10 mg Tabletten". Stand: Dezember 2015.