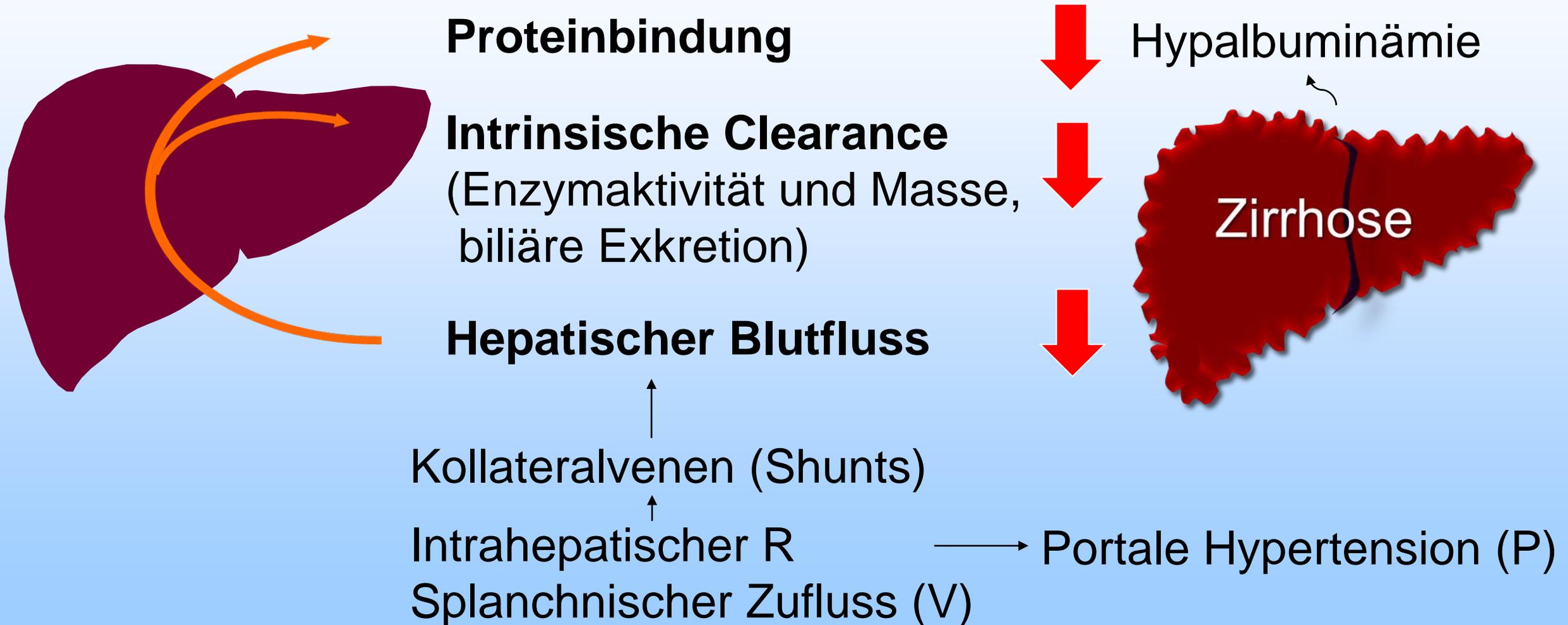


Workshop
zur Entwicklung von Anwendungshinweisen für die
Anwendung von Arzneimitteln
bei Leberzirrhose
02. November 2021

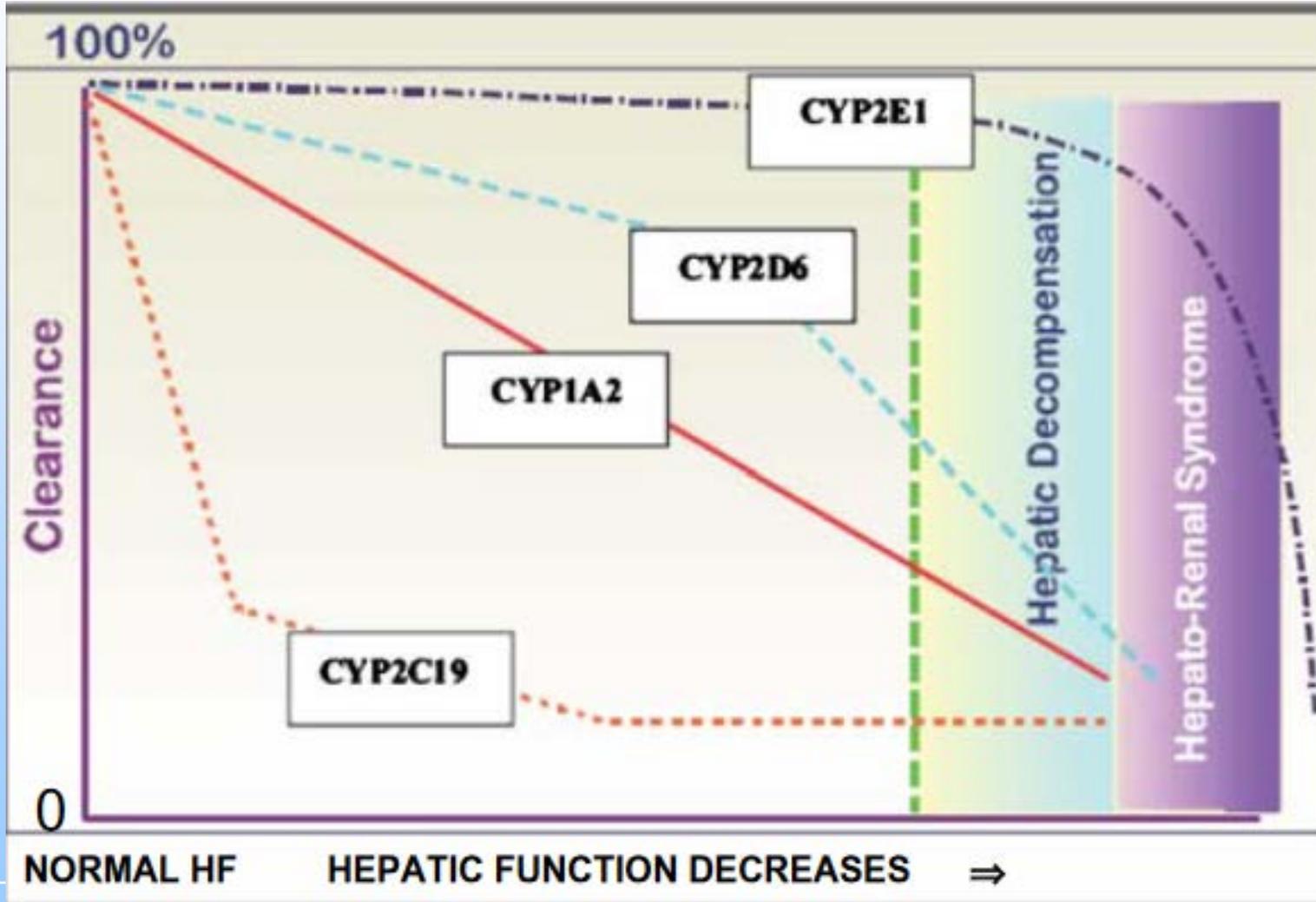
Vorstellung der Initiative von DGIM und DGVS:
Merkblatt für Ärzte

Axel Holstege, Landshut

Determinanten des hepatischen Arzneimittelstoffwechsels bei Leberzirrhose



Sequential progressive model of hepatic dysfunction



Äthanol, Paracetamol

Codein

Theophyllin, Koffein

Omeprazol, Diazepam

Frye RF et al. (2006) Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. Clin Pharmacol Ther 80:235–245

2 Kein Laborwert und kein Leberfunktionstest bildet alle Dimensionen der Leberfunktion ab

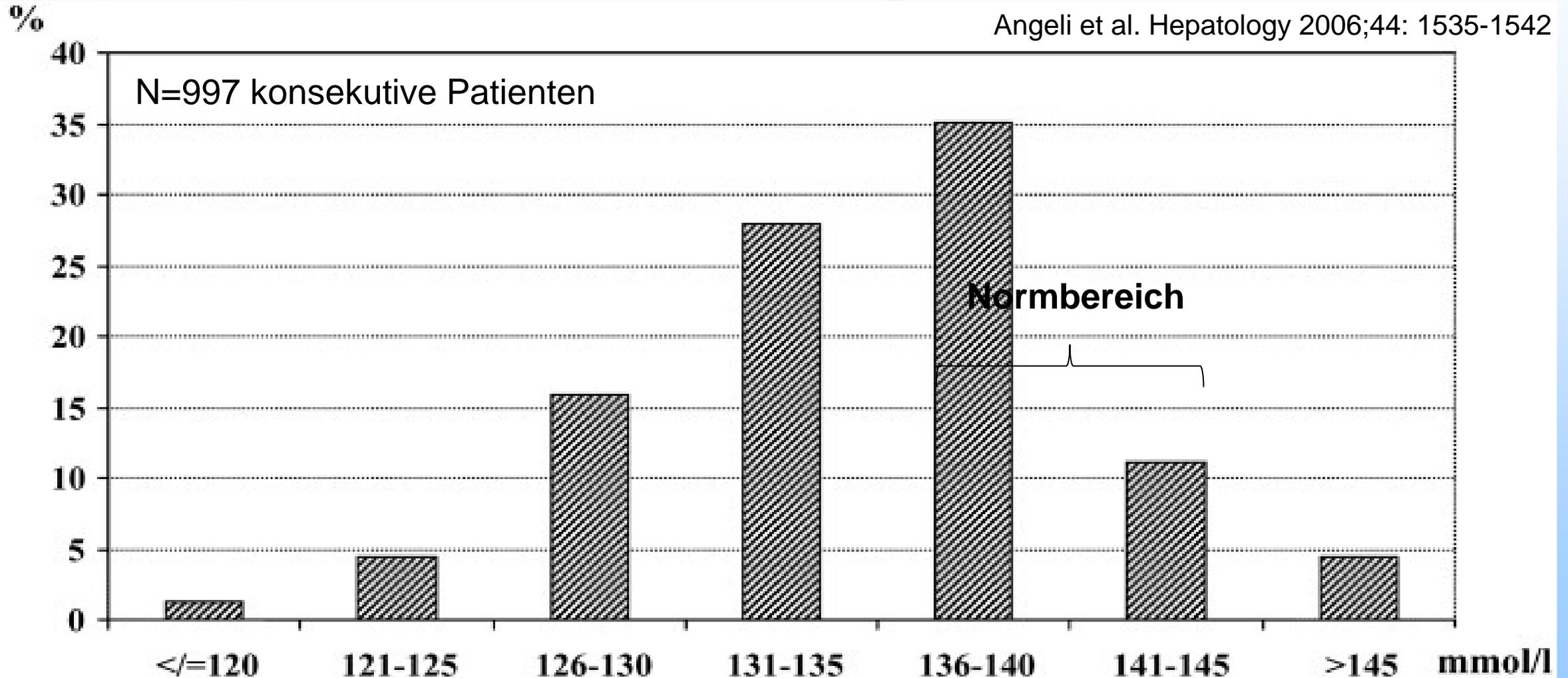
Aussage	Test	Messparameter
Syntheseparameter	Laborwerte	Albumin, Gerinnungsparameter, Cholinesterase
Exkretionsfunktion		Bilirubin
Hepatozelluläre Integrität		AST, ALT
Leberdurchblutung	Funktionsteste	ICG, Galaktoseelimination, Sorbitolelimination
Metabolische Kapazität		Aminopyrin-Test, Koffein-Test, Lidocain (MEGX-Test)

#1 Im Child-Pugh A Stadium kann die Dosierung der Arzneimittel wie bei Patienten ohne zirhotischen Umbau dosiert werden.

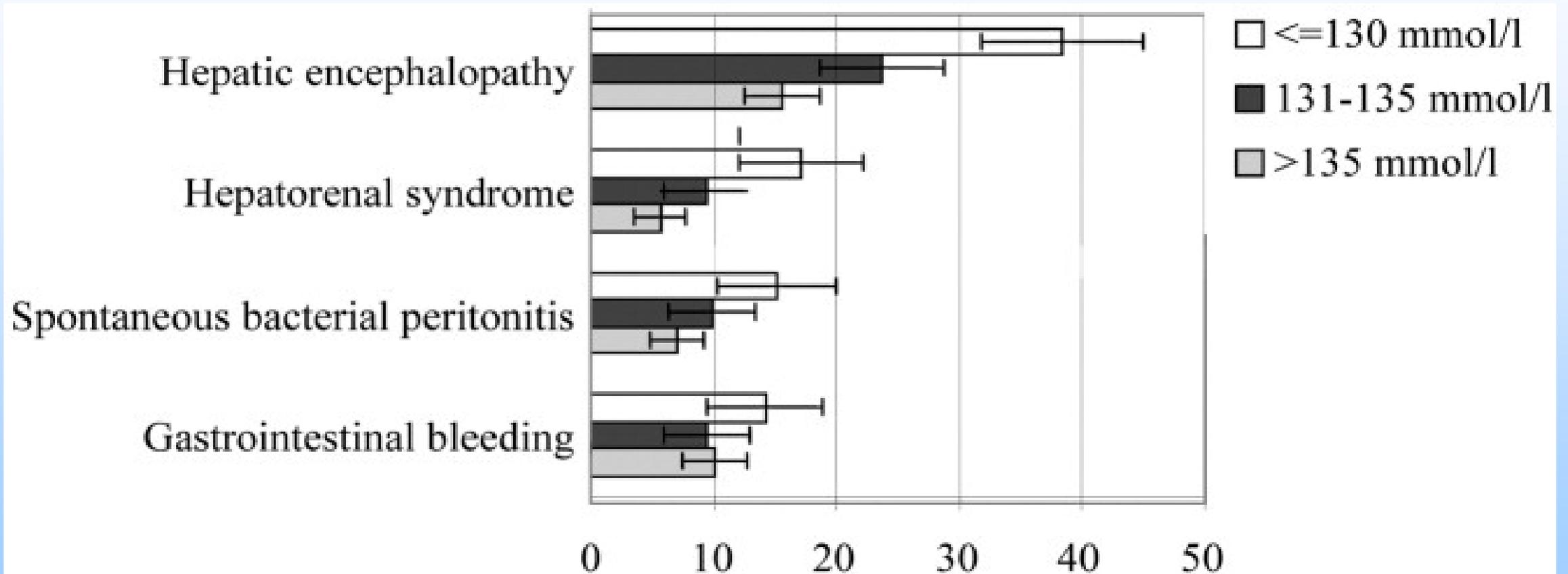
#3 HYPONATRIÄMIE BEI LEBERZIRRHOSE MIT ASZITES

Hyponatriämia bei Leberzirrhose und Aszites: prospektive Untersuchung an 997 Patienten

Angeli et al. Hepatology 2006;44: 1535-1542

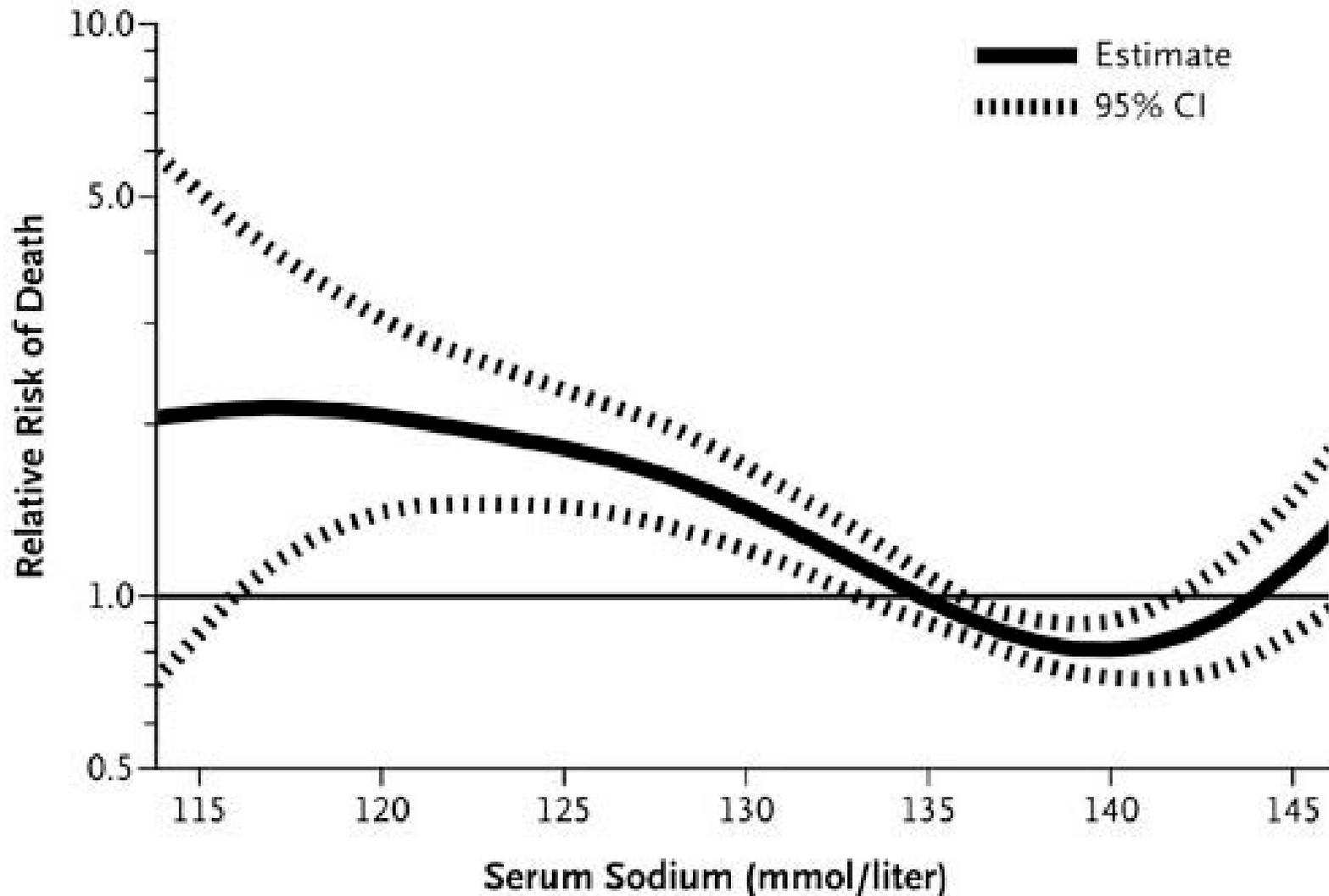


Prozentsatz der Patienten ($\pm 95\%$ CI) mit Komplikationen der Leberzirrhose innerhalb 4 Wochen nach der Index-Untersuchung aufgegliedert nach der Serum – Natrium Konzentration



Angeli et al. Hepatology 2006;44: 1535-1542

Serum Natrium Konzentration und Relatives Mortalitätsrisiko nach Anpassung entsprechend dem MELD Score.



Kim WR et al.. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008 Sep 4;359(10):1018-26. doi: 10.1056/NEJMoa0801209. PMID: 18768945; PMCID: PMC4374557.

Hyponatriämie: Symptome

Leichte bis mässige Symptome

- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Muskelkrämpfe
- Lethargie
- Unruhe
- Fehlende Orientierung
- Abgeschwächte Reflexe
- Meist asymptomatisch bei Na >125 mmol/l

Schwere Symptome

(insbesondere bei rasch auftretender und ausgeprägter Hyponatriämie) :

- Krämpfe
- Koma
- Hirnstammeinklemmung
- Dauerhafte Hirnschädigung
- Atemstillstand
- Tod

Adrogué HJ, Madias NE.
Hyponatremia. N Engl J Med. 2000
May 25;342(21):1581-9.

Therapie bei echter Hyponatriämie

hypervolämisch

hypovolämisch

Natrium < 110 mmol/l oder
schwere Symptome:
Krämpfe oder Koma

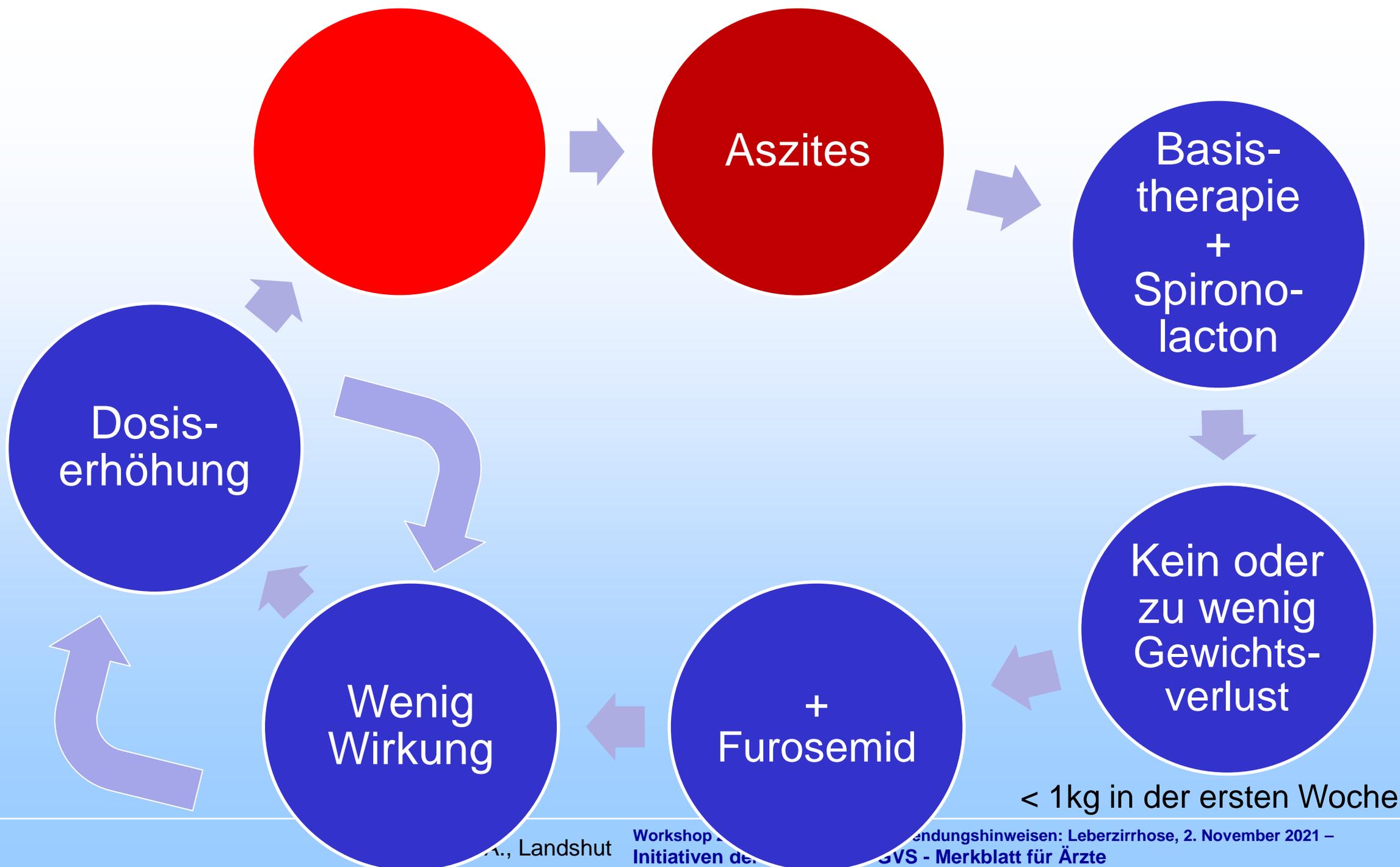
Na 110 -120 mmol/l
Asymptomatisch oder
milde Symptome

Diuretika absetzen
Ursache klären
ggfs 0,9% NaCl i.v.



**#3 Kein NaCl !
unterhält
Aszites**

#4 DIURETIKA BEI ASZITES UND LEBERZIRRHOSE



< 1kg in der ersten Woche

Diuretika und akutes Nierenversagen bei Zirrhose

- Die meisten Fälle von Nierenversagen bei Leberzirrhose sind mit einer Aszites-Therapie assoziiert.
- 70% der Fälle sind prärenal und 30% renal.
- Eine renale Insuffizienz verschlechtert die Prognose bei Leberzirrhose
- 66% von 576 Pat. mit dekomp. Zirrhose und akuter Niereninsuffizienz nahmen Diuretika, Lactulose oder NSAR ein.*

Diuretika: Auslöser für eine HE

auslösender Faktor	Häufigkeit bei 149 Patienten im retrospektiven Teil der Studie	Häufigkeit bei 45 Patienten im prospektiven Teil der Studie
Lactulose nonadherence ^a	56/109 (51.4%)	19/36 (53%)
Dehydration	69 (46%)	34 (76%)
Acute renal failure	47 (31.5%)	34 (76%)
Constipation	58 (38.9)	18 (40%)
Infections	30 (20.1%)	19 (42%)
Opioids and benzodiazepines	30 (20.1%)	12 (27%)
Hypokalemia (potassium < 3.5)	20 (13.4%)	9 (20%)
TIPS	19 (12.8%)	6 (13%)
Gastrointestinal bleeding	13 (8.7%)	6 (13%)
Large-volume paracentesis	5 (3.4%)	4 (9%)
Hyponatremia (sodium < 130)	7 (4.7%)	6 (13%)
High-protein diet	2 (1.3%)	0 (0%)
Unknown precipitants	8 (5.4%)	0 (0%)

#4 Diuretika bei fortgeschrittener Leberzirrhose

- Bei Hyponatriämie und
 - Auftreten oder Verschlechterung einer HE
 - oder einer Nierenfunktionseinschränkung



Absetzen oder Aussetzen der Diuretika-Therapie

- Bei therapierefraktärem oder rezidivierenden Aszites:
 - *Parazentese + Albumin*
 - *TIPS*
 - *LTX*

- Primärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung
- Sekundärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung

#5 NICHT-SELEKTIVE BETA-BLOCKER BEI FORTGESCHRITTENER ZIRRHOSE

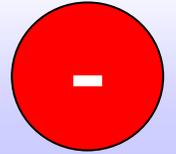
β-Blocker bei Zirrhose und refraktärem Aszites: erhöhte Mortalität

- 151 Pat. mit Zirrhose und refraktärem Aszites, Parazentesen und Albumingaben
- Mittlerer MELD Score $18,8 \pm 4.1$
- 77 Patienten mit Propranolol 113 ± 46 mg

	ohne Propranolol	mit Propranolol
mittleres Überleben	20 Mo (4,8-35,2)	5 Mo (3,5-6,5)*
1 JÜL Wahrscheinlichkeit	64% (52-76)	19 % (9-29)*

Sersté T et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology. 2010;52:1017-22.

NSBB und Leberzirrhose: Indikationen und Mortalitätsrisiko



Kompensierte Zirrhose

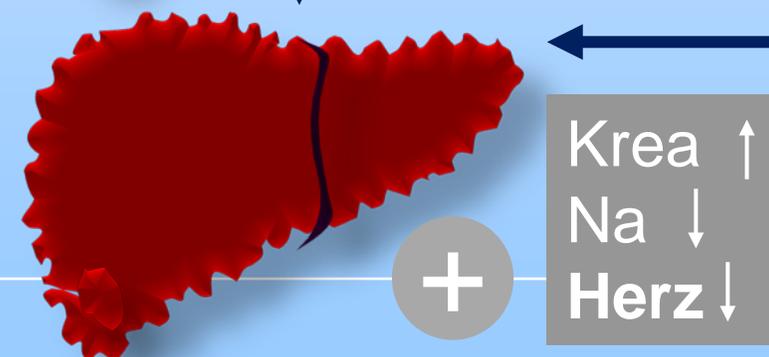
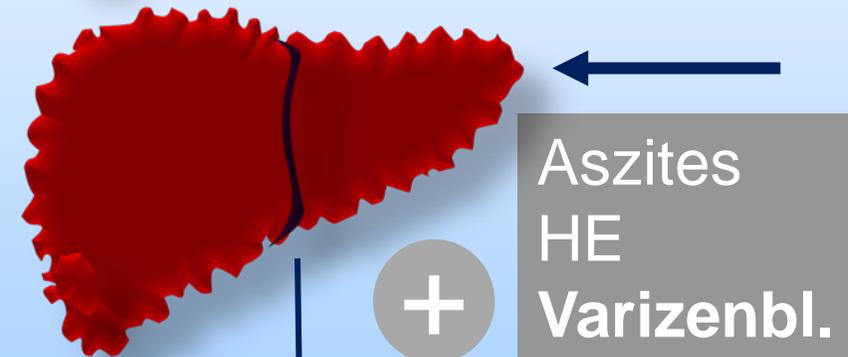
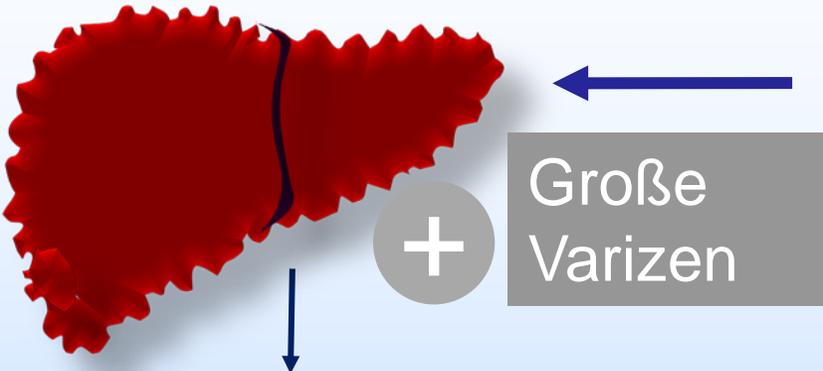
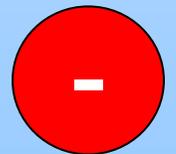
Dekompensierte Zirrhose

Zunehmende periphere Vasodilatation
Renin-Angiotensin-Aldosteron System ↑
Sympathikusaktivität ↑
Renale Natrium- und H₂O Retention

**Nutzen von NSBB
„Window-Hypothese“**

Dekompensierte Zirrhose

(Spätstadium) Hyperdynamie
Kreislaufsituation: vermehrte Herzarbeit,
um RR, HZV und Organperfusion
aufrecht zu erhalten



Hämodynamische Effekte von β -Blockern und Überleben bei dekompensierter Leberzirrhose

403 Pat. mit Leberzirrhose
ohne Blutung



213 kompensiert
190 dekompensiert



- **NSBB erhöhen die Sterblichkeit von Pat. mit Leberzirrhose und eingeschränkter Herzleistung [left ventricular stroke work index (LVSWI)] auf der LTX-Warteliste.**
- **Patienten mit refraktärem Aszites haben ein höheres Risiko für eine eingeschränkte kardiale Leistung**
- **Eine sorgfältige kardiologische Untersuchung sollte bei diesen Patienten vor Beginn einer β -Blocker Therapie erfolgen.**

#5 Meiden einer Therapie mit NSBB bei dekompensierter Leberzirrhose

Keine NSBB Gabe bei Patienten mit dekompensierter Ci und

- niedrigem RR (< 90 mm Hg syst.)
 - Hyponatriämie (< 130 mmol/l)
 - eingeschränkter Nierenfunktion
oder
- Herz-Zeit-Volumen (CO) < 5 l/min
 - LVSWI < 64,1

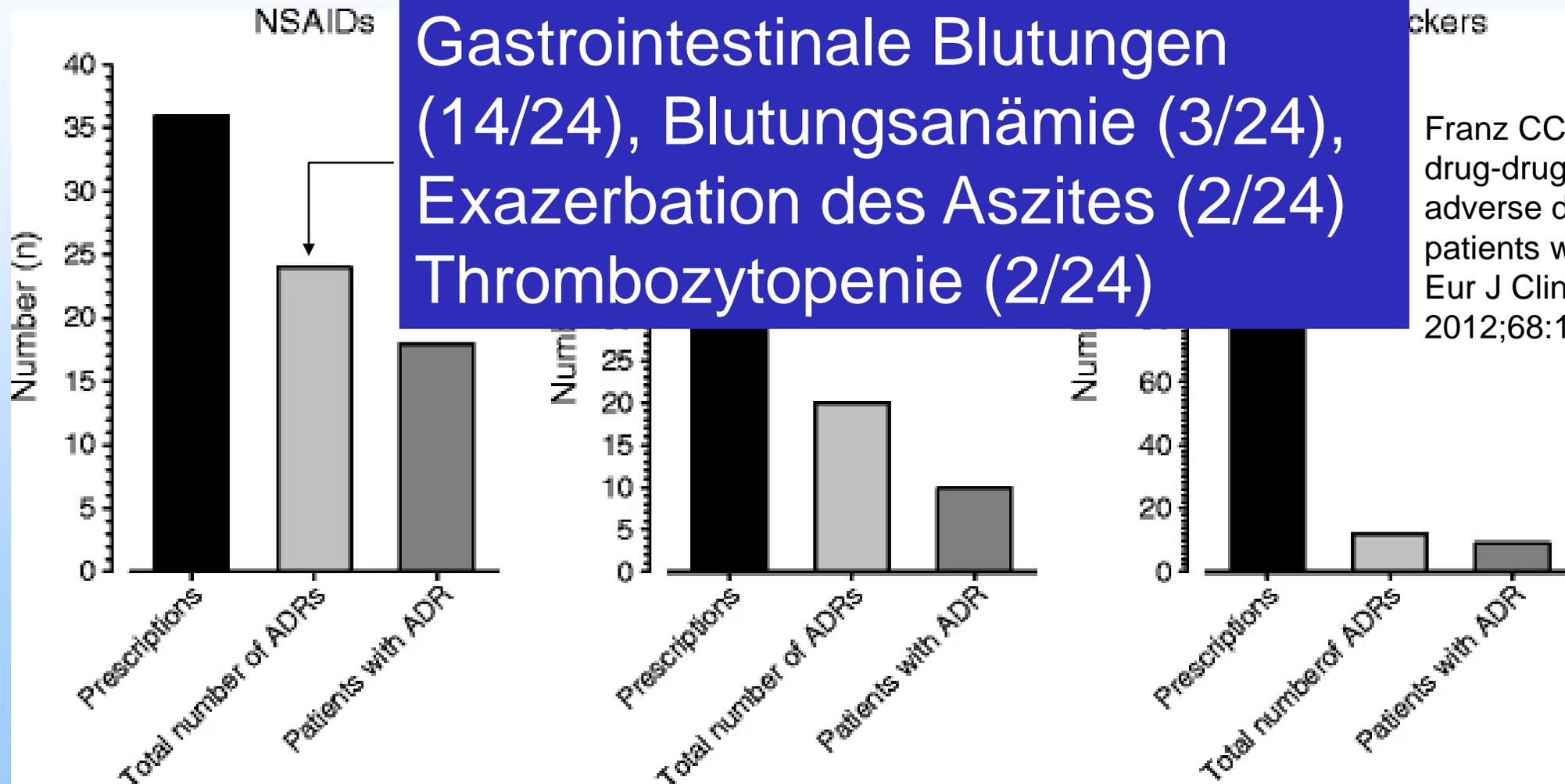
NSAR?

Paracetamol?

Morphine?

#6 SCHMERZTHERAPIE BEI FORTGESCHRITTENER ZIRRHOSE

Zahl der Verschreibungen, Nebenwirkungen (NW) und Patienten mit NW für spezifische Medikamentenklassen



NSAR bei Leberzirrhose: Prospektive Kohortenstudie an Patienten mit akutem Nierenversagen

780 Fälle mit
Zirrhose und AKI

30 patients with NSAIDs
associated AKI

19 patients with
Transient AKI

11 patients with
Persistent AKI

63%

37%

18 patients
ALIVE at
3 months

1 patient
DEAD at
3 months

4 patients
ALIVE at
3 months

7 patient
DEAD at
3 months

95%

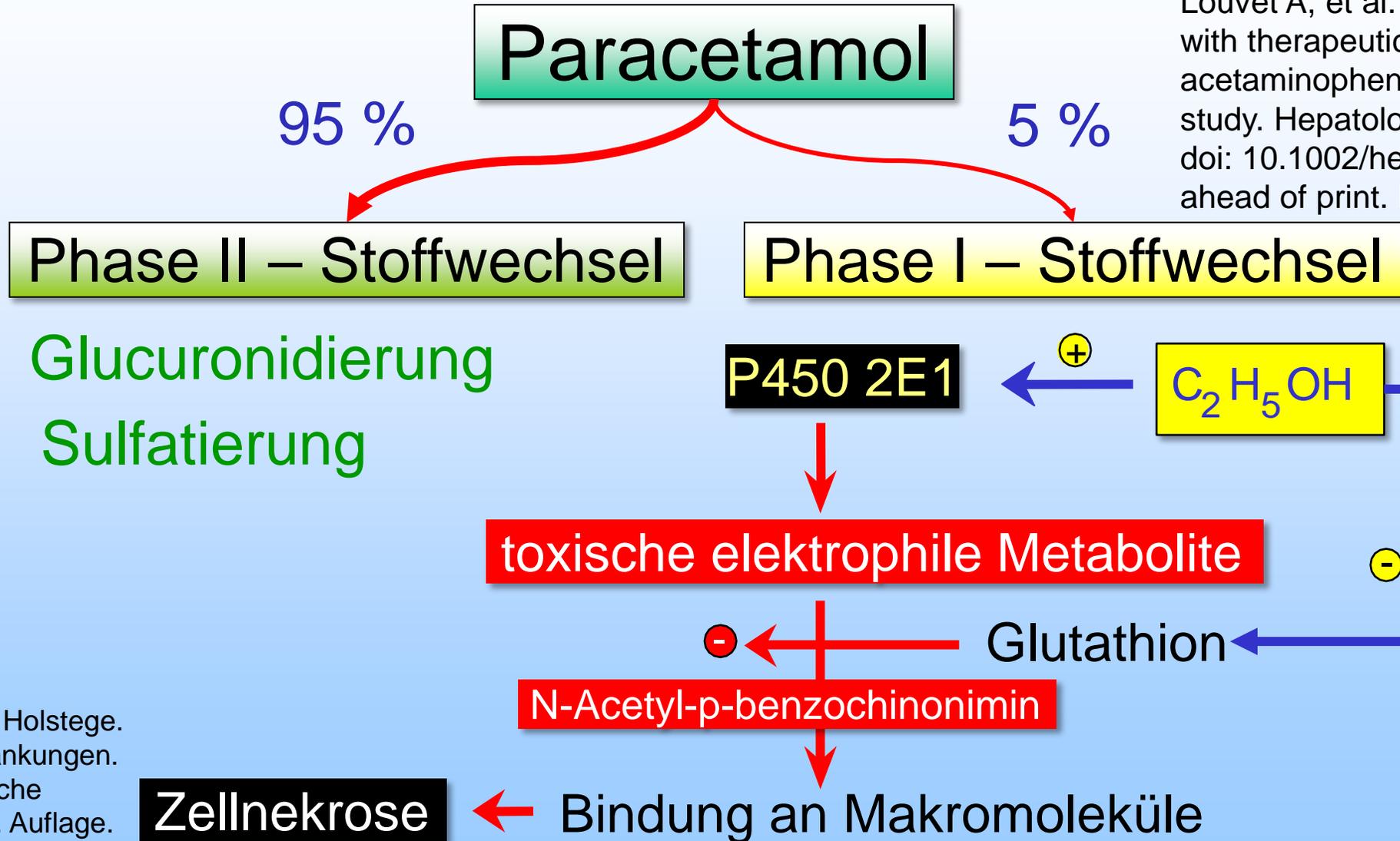
5%

36 %

64%

Elia C et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. J Hepatol. 2015;63:593-600.

Paracetamol und Leberschädigung



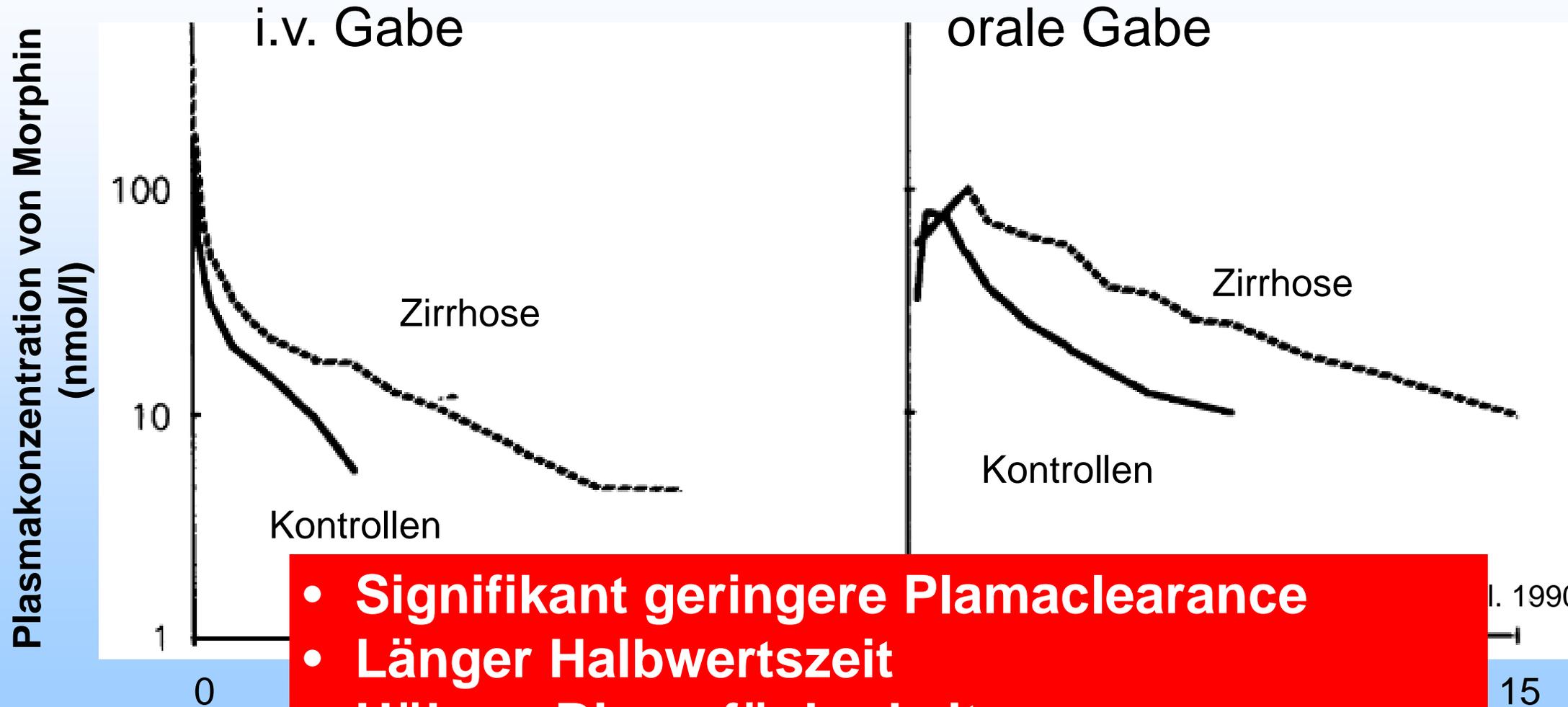
Louvet A, et al. Acute liver injury with therapeutic doses of acetaminophen: a prospective study. Hepatology. 2020 Dec 11. doi: 10.1002/hep.31678. Epub ahead of print. PMID: 33306215.

Schulte-Frohlind & Holstege. Toxische Lebererkrankungen. Kapitel 72. In: Klinische Gastroenterologie 2. Auflage. Hrsg. Messmann. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2021.

Holstege A., Landshut

Workshop zur Entwicklung von Anwendungshinweisen: Leberzirrhose, 2. November 2021 – Initiativen der DGIM und DGVS - Merkblatt für Ärzte

Bioverfügbarkeit von Morphin bei Leberzirrhose und durchgemachter HE



- **Signifikant geringere Plasmaclearance**
- **Länger Halbwertszeit**
- **Höhere Bioverfügbarkeit**

l. 1990;29:289-97.
15

#6 Analgetika bei Leberzirrhose

Analgetikum	Empfehlung	Kommentar
Paracetamol	Bei chron. Lebererkrankung 2-3g/Tag ist sicher	Vorsicht bei Unterernährung oder chronischem Alkoholkonsum (max. 2 g/Tag)
NSAR	Keine Einnahme	Risiko für Nierenschädigung, HRS, GI-Blutungen
Opioide	Erhöhtes Risiko bei Hypalbuminämie und schneller Freisetzungsgalenik	Gleichzeitige Gabe von Laxantien, um Verstopfung und HE zu vermeiden

Dwyer JP et al. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(7):1356-60; Stammschulte et al. Arzneiverordnung Praxis. 2020: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-1-2/011h/index.php>

Therapie bei Leberzirrhose und Vorhofflimmern
Therapie bei Pfortaderthrombose

#7 ANTIKOAGULANTIEN BEI LEBERZIRRHOSE

Sicherheit und Wirkung von DOACs vs VKA: bei Pfortaderthrombose: systematischer Review und Metaanalyse

N=552 Pat. aus 11 Studien;

Risiko	RR (DOAC vs VKA)
PVT recanalization	1.67, 95%CI: 1.02, 2.74*
PVT progression	0.14, 95%CI: 0.03-0.57*
of major bleeding	0.29, 95%CI: 0.08-1.01
variceal bleeding	1.29, 95%CI: 0.64-2.59
Tod	0.31, 95%CI: 0.01-9.578

- **Vergleichbares Blutungsrisiko unter DOAC und VKA.**
- **DOACs waren mit einer höheren Wiedereröffnungsrate bei Pfortaderthrombose assoziiert.**

Sicherheit und Wirkung von DOACs vs Warfarin/LMWH: 2 systematische Reviews und Metaanalysen

N=41.859 Pat. aus 6 Studien*; n=43 532 aus 12 Studien** ,
Patient*Innen mit **Leberzirrhose und Vorhofflimmern**

Risiko	HR (DOAC vs VKA) (95% CI)*	HR (DOAC vs VKA/LMWH)**
Ischäm. Schlaganfall	0.68 (0.54-0.86)	
Schwere Blutung	0.74 (0.59-0.92)	0.39 (0.21-0.70)
Intrakranielle Blutung	0.48 (0.40-0.58)	0.48 (0.40-0.59)
GI-Blutung	Kein Unterschied	Kein Unterschied

DOACs reduzieren im Vergleich zu VKA/LMWH signifikant das ischämische Schlaganfallrisiko, schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen ohne Wirkung auf das gastrointestinale Blutungsrisiko

Blutungsereignisse bei Patienten mit Leberzirrhose unter DOAC

Retrospektive Studie an 138 Patienten mit Leberzirrhose	n	%	Jährliche Rate (%)
Alle Blutungsereignisse	45	32.6	25.1
Schwere Blutungen	11	8.0	6.2
Tödliche Blutungen	0	0	0
ZNS-Blutungen	1	0.7	0.6
klinisch relevante aber nicht schwere Blutung	22	15.9	12.2
Leichte Blutungen	12	8.7	6.7
DOAC Absetzen wegen Blutungen	29	21	16.5

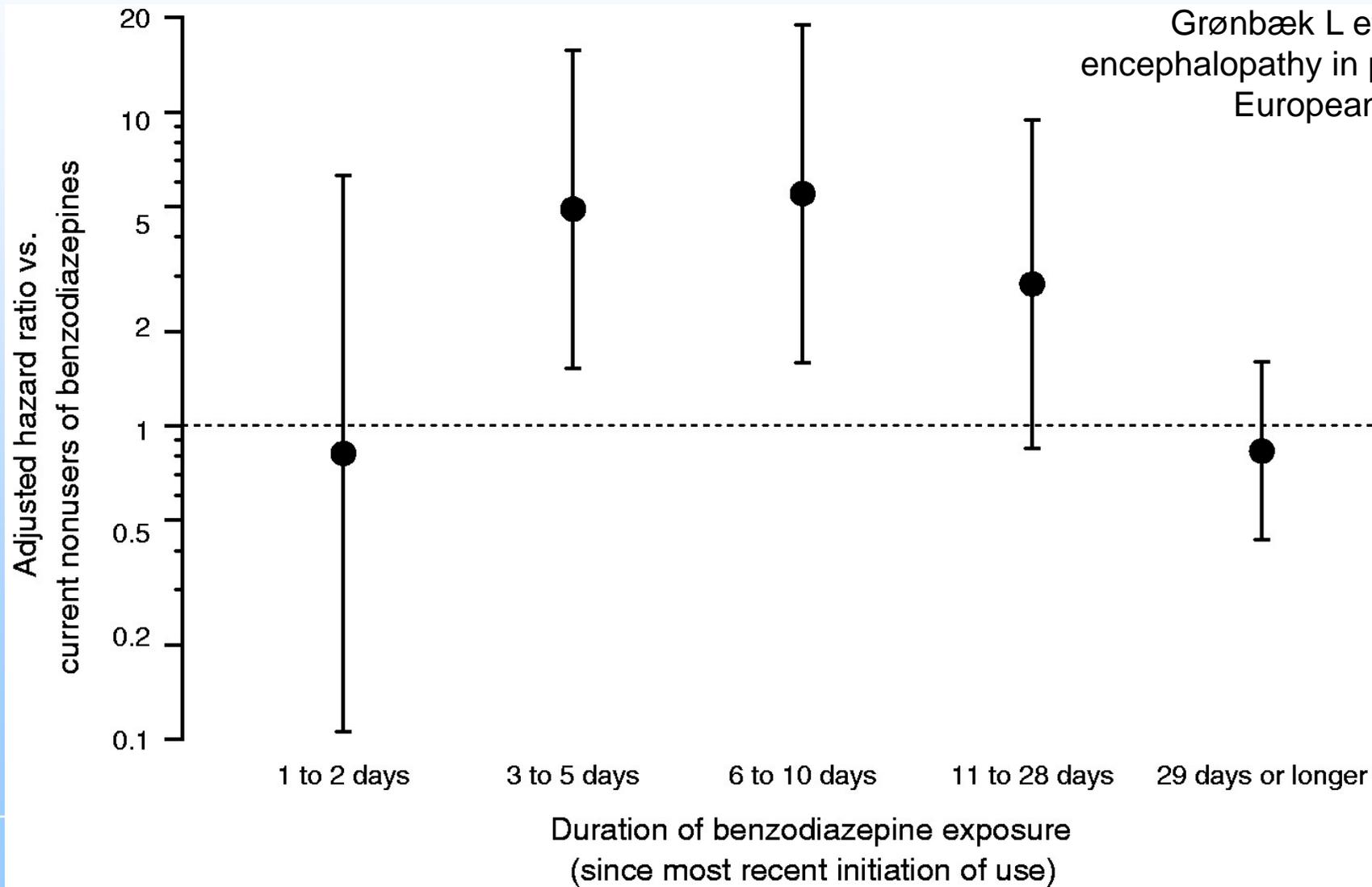
Mort JF, Davis JPE, Mahoro G, Stotts MJ, Intagliata NM, Northup PG. Rates of Bleeding and Discontinuation of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Decompensated Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;19(7):1436-1442.

#7 Antikoagulation bei Leberzirrhose

- DOAKs besser als VKA (Mortalität durch Schlaganfall) bei Leberzirrhose und Vorhofflimmern
- Unter DOAKs wahrscheinlich seltener schwere Blutungen und Hirnblutungen
- Bessere Therapie der Portaderthrombose unter DOAKs
- Fehlende Aussagekraft des Quick-/INR-Wertes zur Steuerung der VKA Therapie oder LMWH

#8 ZENTRAL WIRKENDE ARZNEIMITTEL BEI LEBERZIRRHOSE

Benzodiazepin-Einnahme und Auftreten einer HE bei dekompensierter Leberzirrhose mit Aszites



Grønbaek L et al. Benzodiazepines and risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. United European Gastroenterol J. 2018 Apr;6(3):407-412.

Vorhersageparameter für eine Benzodiazepin-assoziierte HE (multivariate Analyse)

1.612 chinesische Patienten mit Zirrhose mit und ohne Benzodiazepintherapie wurden über 6 Monate beobachtet.

- Hypoalbuminämie (<3 g/dL)
- Präparate mit langer HWZ ($t_{1/2} > 12\text{h}$),
- Hohe Dosierung (>1.5 defined daily dose equivalents)
- Langer Zeitraum (>2-Monate) der BZD Einnahme
- Träger von Genpolymorphismen (AG + GG) von GABRA 1 (rs2290732) und des Wildtyps (TT) von GABRG 2 (rs211037)

Lee PC et al. Dig Dis Sci. 2014 Jul;59(7):1603-16. doi: 10.1007/s10620-013-3021-2

Medikamente als Risiken für eine HE

166.192 Medicare Versicherte mit Zirrhose wurden über 5.25 (interquartile range [IQR], 2.00-7.00) Jahre verfolgt, die Gesamt-Inzidenz der HE lag bei 11.6 auf 100 Patientenjahre

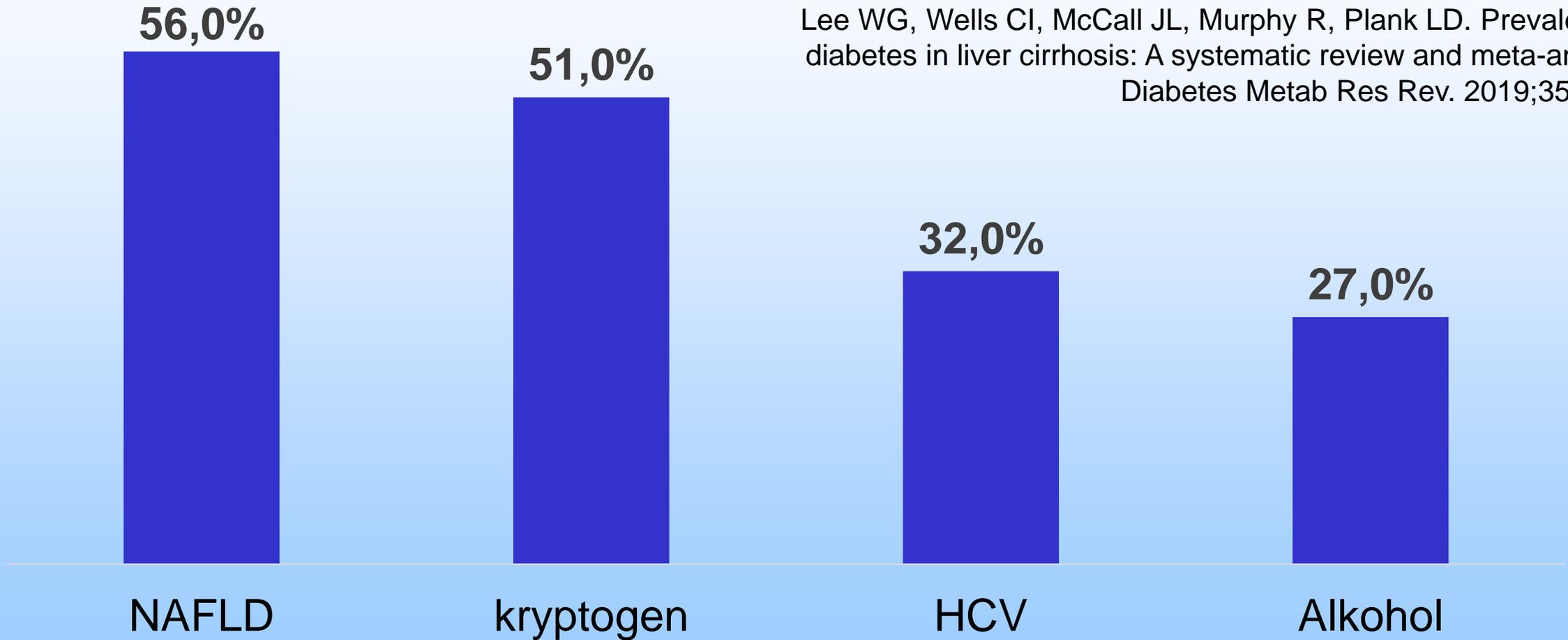
Medication Class	10,000 Person-Years at Risk	No. of HE Events	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Medications with plausible effects on HE pathophysiology				
Benzodiazepines	6.5	9,374	1.23 (1.20, 1.26)	1.19 (1.16, 1.22)
GABAergics	6.0	8,579	1.24 (1.21, 1.27)	1.17 (1.14, 1.21)
Opioids	12.5	18,200	1.37 (1.34, 1.39)	1.24 (1.21, 1.27)

Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019 Sep 6;3(11):1510-1519.

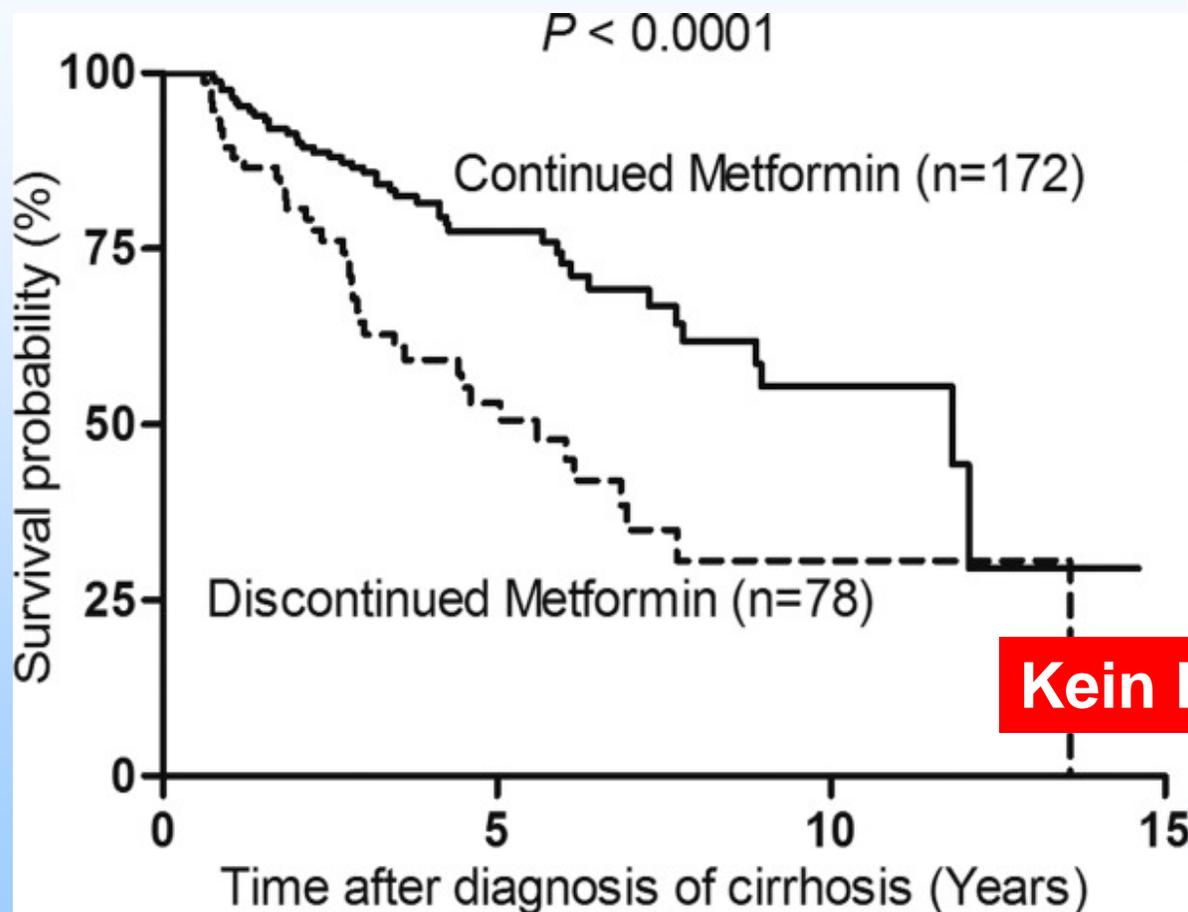
#9 THERAPIE BEI DIABETES MELLITUS TYP II UND LEBERZIRRHOSE

Prävalenz des Diabetes mellitus bei Leberzirrhose: Metaanalyse

Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35:e3157



Weitergabe von Metformin nach Diagnose einer Leberzirrhose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II



Kohorte (n=250)	Metformin vs. ohne
	Medianes ÜL (Jahre)
alle	11.8 vs 5.6*
Child A	11.8 vs. 6.0*
Child B/C	7.7 vs. 3.5*

Kein Patient erlitt im Verlauf ein Lactat-Azidose

Zhang X et al. Hepatology. 2014;60:2008-16

Antidiabetika und Dekompensations-Ereignisse bei Patienten mit Zirrhose und Diabetes mellitus Typ II

- Retrospektive Kohortenstudie, kommerzielle Gesundheitsdatenbank
- 3 paarweise Vergleiche mit GLP-1RA und anderen Antidiabetika Therapiegruppen
- Erfassung von Dekompensationen im Verlauf

<i>Vergleich von GLP-1RA mit</i>	Mindest. 1 Dekompensation (HR)	Paarvergleiche (n)
DPP-4 Inhibitoren	0.68 (CI, 0.53–0.88)*	1431
Sulfonylharnstoffe	0.64 (CI, 0.48–0.84)*	1246
SGLT-2 Inhibitoren	0.89 (CI, 0.62–1.28)	845

Simon TG, Patorno E, Schneeweiss S. Glucose-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Hepatic Decompensation Events in Patients With Cirrhosis and Diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul 10:S1542-3565(21)00724-2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.010. Epub ahead of print. PMID: 34256144.

#9 Empfehlung zur Therapie bei Diabetes mellitus Typ II und Leberzirrhose

Einschätzung der Therapie bei Leberzirrhose	Substanz (-gruppe)	Kommentar
Empfehlenswert	Metformin	Gute Wirkung, ggfs. ½ Dos.
	Glukagon-like-Peptide-1 Rezeptor Agonisten (GLP-1RA)	Vorteile insbesondere bei NASH und Adipositas
	Natrium-Glucose Cotransporter-2 Hemmer (SGLT-2) (Gliflozine)	Positive Wirkung bei Adipositas und NASH
Möglich	Alpha-Glucosidase Inhibitoren DPP-4 Inhibitoren	Hilft HE zu vermeiden
Oft notwendig	Insulin	Cave: Hypoglykämie
Nicht indiziert	Sulfonylharnstoffe Glinide	Cave: Hypoglykämie, HCC ↑

Elkrief L et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int. 2016;36:936-48

Ziele des Merkblattes

- Einen Beitrag zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Patienten mit kompensierter/dekompensierter Leberzirrhose zu leisten.
- Vermeidung von medikamentös induzierten Problemen bei der Therapie von Komplikationen der portalen Hypertension
- Hinweise auf Medikamente mit spezifischen pharmakodynamischen Nebenwirkungen bei Leberzirrhose
- Empfehlungen zu einer sicheren Therapie von Begleiterkrankungen bei Patient*innen mit Leberzirrhose



university of
groningen



Niederländische Empfehlungen zur sicheren Arzneimittelanwendung bei Leberzirrhose und die Implementierung in die Praxis

Prof Dr Katja Taxis
University of Groningen
k.taxis@rug.nl

Entwicklung der Empfehlungen

Empfehlungen zum sicheren Einsatz von Arzneimitteln bei Patienten mit Leberzirrhose

60 Arzneimittelgruppen bewertet

Hieronder een lijst met geneesmiddelen te vinden op deze

- [Acarbose](#)
- [ACE-remmers](#)
- [Acipimox](#)
- [Albumine](#)
- [Angiotensine-II-antagonisten](#)
- [Antacida](#)
- [Azathioprine](#)
- [Benzodiazepines](#)
- [Betablokkers](#)
- [Cholesterolsyntheseremmers](#)
- [Chinolonen](#)
- [Clindamycine](#)
- [Contactlaxantia](#)
- [Corticosteroiden bij auto-immuun hepatitis \(AIH\)](#)
- [COX-2-remmers](#)
- [Cumarines](#)
- [Dihydropyridine-calciumantagonisten](#)
- [DPP-4-remmers](#)
- [Fibraten](#)
- [Fosfomycine](#)
- [Galzuurbindende harsen](#)
- [Hepatitis C-middelen](#)
- [Heparines](#)
- [Histamine-2-antagonisten](#)

- [Insuline](#)
- [Kaliumsparende diuretica](#)
- [Klassieke antipsychotica](#)
- [Lisdiuretica](#)
- [Macroliden](#)
- [Metformine](#)
- [Middelen gebruikt bij alcoholafhankelijkheid](#)
- [Mycofenolaat mofetil](#)
- [Nitraten](#)
- [Nitrofurantoïne](#)
- [NSAID's](#)
- [Nucleoside-analoga](#)
- [Nog niet beoordeeld](#)
- [Osmotische laxantia](#)
- [Overige antilipaemica](#)
- [Overige calciumantagonisten](#)
- [Paracetamol](#)
- [\(peg\)Interferon alfa 2a/2b](#)
- [Penicillines](#)

- [Pioglitazon](#)
- [Pro-kinetica](#)
- [Protonpompremmers](#)
- [Repaglinide](#)
- [Rifaximine](#)
- [Sterke opioïden](#)
- [SGLT-2 remmers](#)
- [SSRI's](#)
- [Sulfonamiden en trimethoprim](#)
- [Sulfonylureumderivaten](#)
- [Systemische antihistaminica](#)
- [Terlipressine](#)
- [Tetracyclines](#)
- [Thiazidediuretica](#)
- [Trombocytenaggregatieremmers](#)
- [Ursodeoxycholzuur](#)
- [Volumevergrotende laxantia](#)
- [Zwakke opioïden](#)

<https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/>

<https://www.drugsinlivercirrhosis.org/healthcare-professionals/>

Methode zur Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln zur Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose

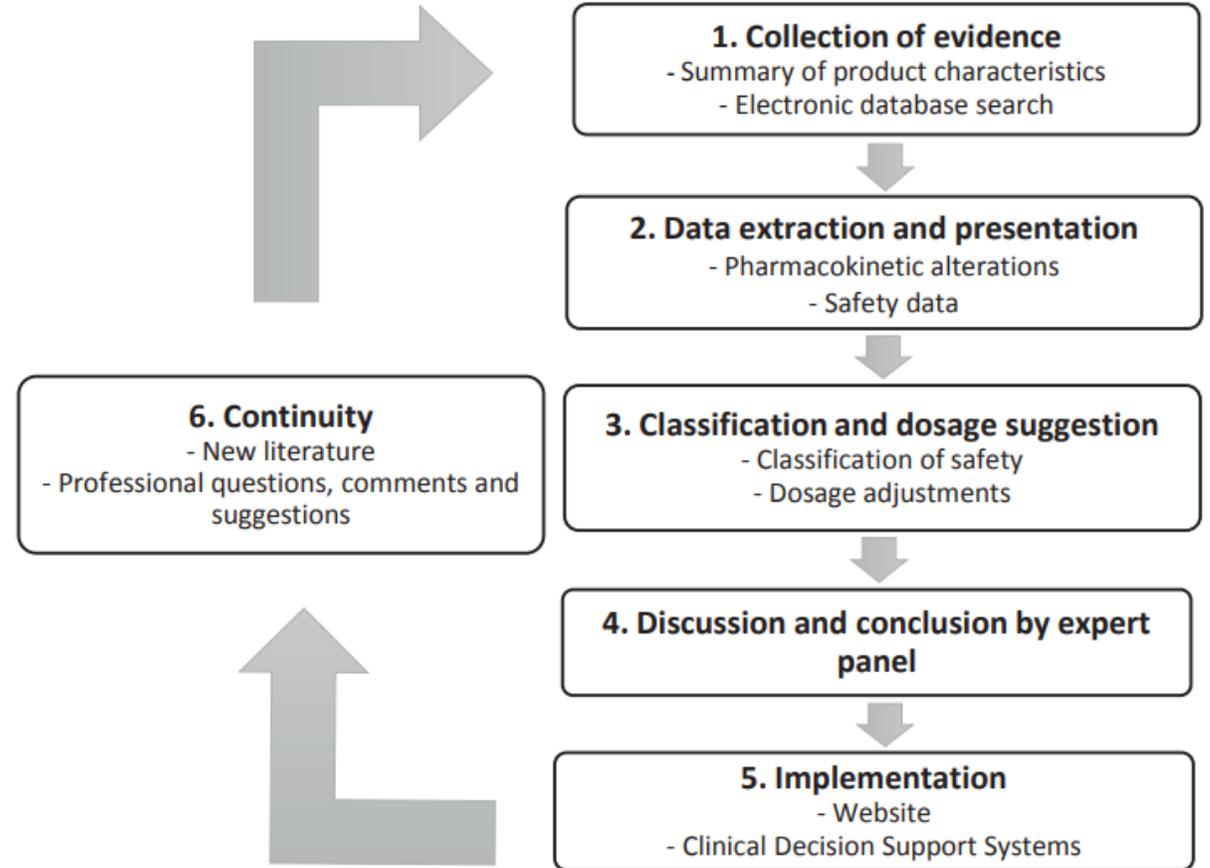
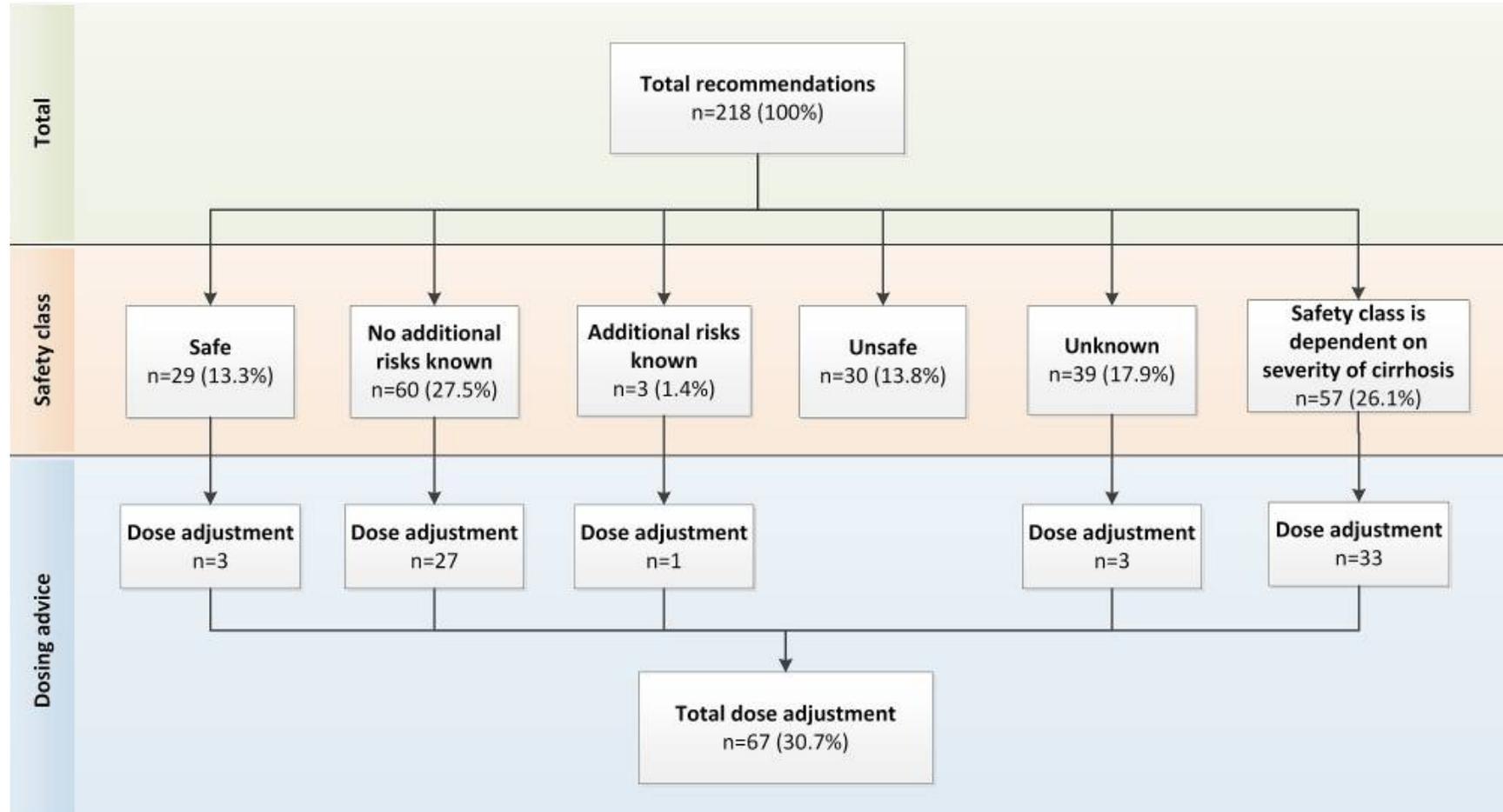


Figure 1. Flowchart of the six-step process used per drug for evaluating the safety and optimal dosage in liver cirrhosis

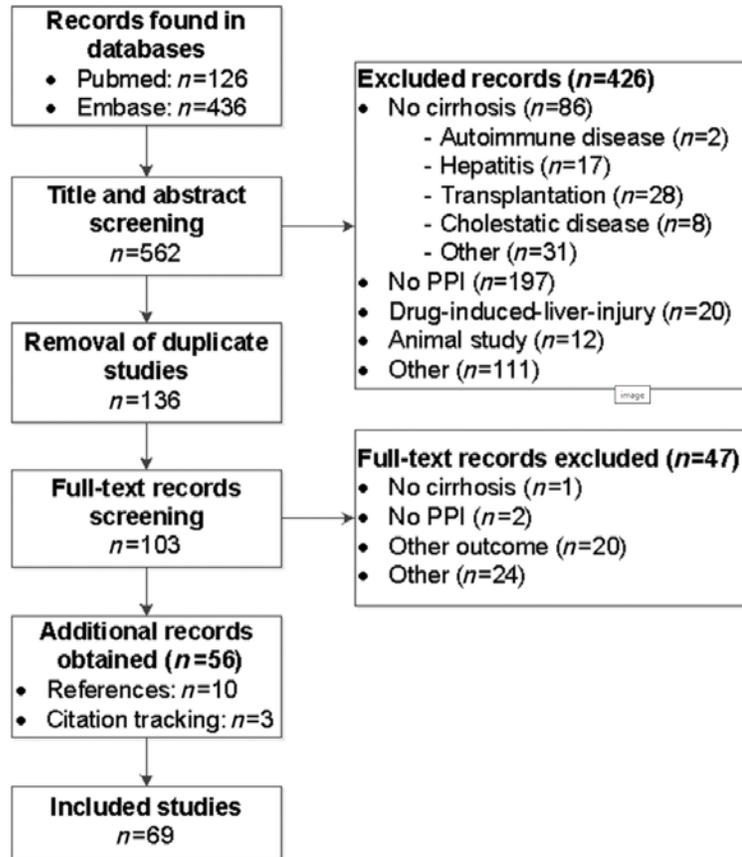
Kategorien

Sicherheitskategorie	Umschreibung	Empfehlung
Sicher	Valide Daten belegen die sichere Anwendung bei Leberzirrhose	Arzneimittel kann bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt werden, eventuell Dosisanpassung notwendig
Keine zusätzlichen Risiken bekannt	Begrenzte Daten vorhanden, ohne Hinweise auf zusätzliche Risiken	
Zusätzliche Risiken bekannt	Begrenzte/widersprüchliche Daten vorhanden mit Hinweisen auf zusätzliche Risiken	Keine Anwendung, wenn Alternativen verfügbar sind
Nicht sicher	Daten zeigen, dass die Anwendung bei Leberzirrhose nicht sicher ist	Einsatz vermeiden
Unklar	Daten nicht ausreichend um die Sicherheit bei Leberzirrhose zu beurteilen	Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, keine Anwendung, wenn sichere Alternativen verfügbar sind
Abhängig vom Grad der Zirrhose	Sicherheit abhängig vom Schweregrad entsprechend Child-Pugh	Erhebung der Child–Pugh Klasse

Beurteilung von 218 Arzneimitteln



Example proton pump inhibitors



Omeprazole – summary of evidence

In **ten studies** (level 3 and 4) with a total of **140 patients**, the **pharmacokinetics of omeprazole** were explored. Two articles showed **higher exposure** with increasing severity of cirrhosis, and a modelling study predicted the same. In CTP A, the AUC was slightly higher in comparison with healthy controls, in CTP B it was doubled, and exposure was more than doubled in CTP C patients. Two other single-dose studies found a higher increase in exposure (seven- to eightfold), but the severity of cirrhosis was not described. In healthy persons, omeprazole has an elimination half-life of less than 1 h, **prolonging in patients with cirrhosis to 2–4 h**. Elimination half-life seems to increase with severity of cirrhosis.

The **safety of omeprazole** has been described in **ten articles** (level 2, 3 and 4) with **220 cirrhotic subjects**. In eight of these studies **only mild AEs** occurred with omeprazole treatment, even when treatment lasted for more than four weeks. **More severe adverse events** (epigastric pain, arthralgia and worsening of HE) were seen in a study where patients received a continuous **infusion** for two days 36. Furthermore, in **a case report**, a patient with decompensated cirrhosis developed neurological adverse events (tremor, disbalance and confusion) while being on omeprazole treatment.

Expert judgement

In the clinical studies where patients were sorted by CTP class, exposure increased with severity of cirrhosis to an almost threefold higher exposure in CTP C compared to healthy controls. Two studies measured a seven- and eightfold increase in exposure in cirrhotics with unknown severity. In the literature about safety, omeprazole was mostly well tolerated. However, neurological AEs were reported in patients who received a high intravenous dose and in a patient with severe cirrhosis.

In CTP A and B patients, omeprazole is classified as ‘no additional risks known’ if a maximum dose of 20 mg per day is used. In CTP C, omeprazole is classified as ‘unsafe’ based on the significant pharmacokinetic alterations and it is advised to avoid its usage.

Implementierung in NL

Implementierungsstrategien

- Aus- Fort- und Weiterbildung: Wissen, Bewusstsein und Fähigkeiten von Studenten, Ärzten, Apothekern
- Wissen und Bewusstsein bei Patienten
- Integration in bestehende elektronische Medikationsüberwachungsprozesse

Publikationen in Fachzeitschriften

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen

Rianne A. Weersink, Joost P.H. Drenth, Frank ter Borg, Midas B. Mulder, Katja Taxis en Sander D. Borgsteede

Samenvatting

De lever heeft een grote invloed op de farmacokinetiek en -dynamiek van geneesmiddelen, en daarom kan een verminderde leverfunctie leiden tot veranderde plasmaspiegels en bijwerkingen.

Door de grote overcapaciteit van de lever om geneesmiddelen te metaboliseren, een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose.



Voer een zoekterm of artikelcode in

Pharmaceutisch WEEKBLAD

NIEUWS ACHTERGROND VASTE RUBRIEKEN ARCHIEF VACATURES

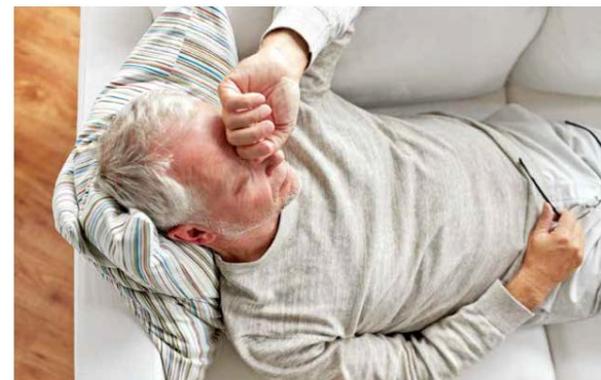
Driehonderd adviezen voor medicijngebruik bij levercirrose

Concrete handvatten voor medicatie-veiligheid cirrose-patiënten

PW 33/34 - 14-08-2020 | door Rianne Weersink, Katja Taxis en Sander Borgsteede

Levercirrose heeft grote invloed op de farmacologie, maar het ontbrak apothekers en voorschrijvers aan voldoende kennis hierover. Om de medicatieveiligheid bij cirrosepatiënten te verbeteren, stelde promovenda Rianne Weersink ruim driehonderd adviezen op. Zowel de werkwijze als de adviezen zijn wetenschappelijk onderbouwd. "Het is gewenst dat dit onderwerp wordt geïntegreerd in het medisch en farmaceutisch onderwijs."

PZ PHARMAZIE



LEBERZIRRHOSE

Was Apotheker beachten sollten

Von Sander D. Borgsteede, Vera H. Buß, Katja Taxis und Rianne A. Weersink / Viele Arzneistoffe werden in der Leber metabolisiert. Bei einer Leberzirrhose muss daher häufig die Dosis angepasst werden. Dabei ist eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen.

Arzneistoffs bestimmen, welche Faktoren den größten Einfluss haben.

Eine wichtige Enzymgruppe im Arzneimittelmetabolismus sind die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP). Bei Zirrhose-Patienten ist die Expression dieser, vor allem von CYP2C19, in der Leber vermindert. Davon sind besonders Arzneimittel mit sogenannter niedriger Extraktionsrate (E_{H}) betroffen. Diese gibt an, wieviel Prozent des Medikaments bei der Leberpassage metaboli-

Webseite wird häufig besucht www.geneesmiddelenbijlevercirrhose

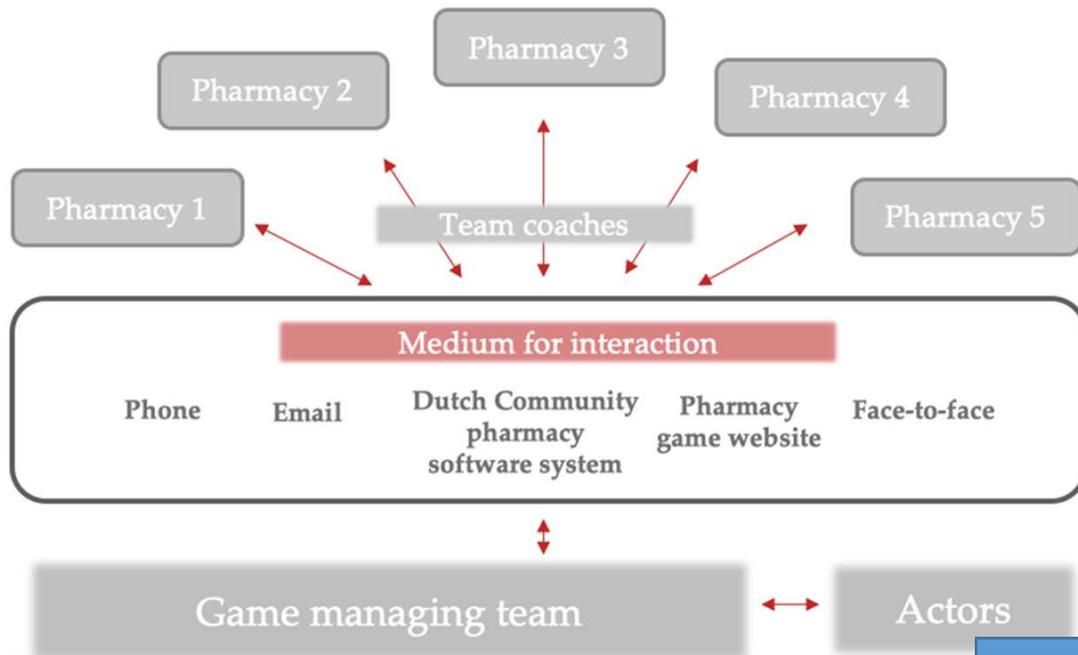


Number of visits of the website over time

Sander Borgsteede: 29-10-2021



Beispiel Pharmaziestudium Groningen



Studierende lernen Medikationsmanagement in simuliertem Offizinpharmaziesetting
Beispiel Besuch eines Patienten mit Leberzirrhose, der ein Schmerzmittel verlangt



<https://pharmacygame.education/>

Fens et al 2020: <https://www.mdpi.com/2226-4787/8/4/198>

Fens et al 2021: <https://www.mdpi.com/2226-4787/9/3/125>

Webseite für Patienten mit verständlicher Information

Zoeken naar geneesmiddelen

Hoe werkt deze wet

Veel geneesmiddelen kunnen niet gebruikt worden. Op risico's zijn en wat u kan

Hoe vind ik mijn genees

Voer in de zoekbalk 'zoekspelt.

Vragen over veiligheid?

Als u na het raadplegen v

Bij sommige geneesmiddelen kunt vinden? Vraag dan a

Paracetamol

Merkmamen: Panadol, Pinex, Sinaspril

U kunt paracetamol gebruiken als u levercirrose heeft.

Er is veel bekend over het gebruik van paracetamol bij mensen met levercirrose. De werking en bijwerkingen van paracetamol veranderen niet als u levercirrose heeft.

Bespreek vragen over paracetamol met uw arts of apotheker.

Links von relevanten
Webseiten

Durch Zusammenarbeit mit
Thuisarts.nl; Nederlandse
Leverpatienten Vereniging etc.

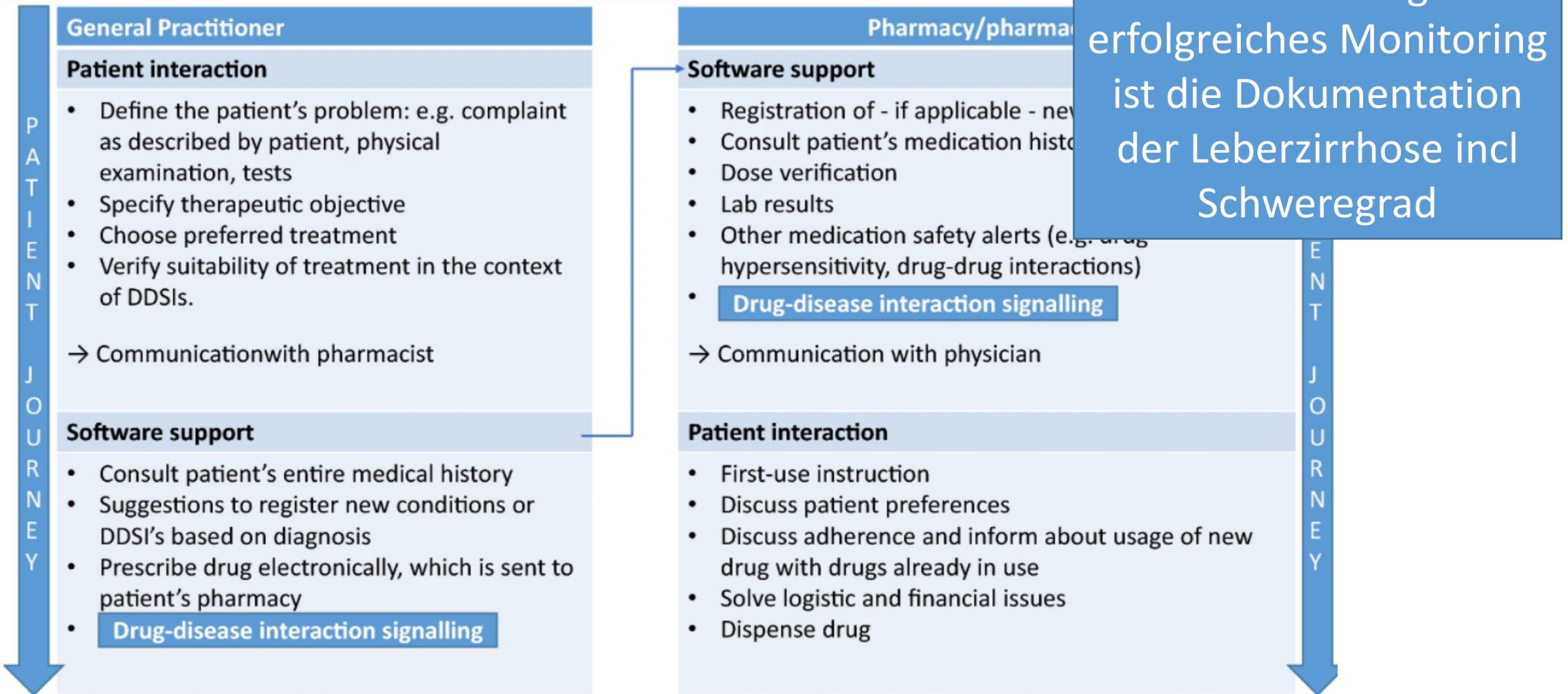
Integration in NL Informationssysteme

- Empfehlungen aufgenommen in die zwei nationalen Datenbanken mit Arzneimittelinformationen (G-Standaard und PharmabasePro)
- Datenbanken werden durch alle NL Informationssysteme für Verordnungs- und Abgabeprozesse von Arzneimitteln in Hausarztpraxen, Krankenhäusern und (Krankenhaus-)Apotheken genutzt

Van Tongeren et al 2020

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00707/full>

Wie verläuft das Monitoring?



Example of patient journey from GP office to pharmacy and the way clinical decision support software can help these health care providers with signalling and resolving DDSIs

Diesveld et al 2021: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-021-01308-0>

Implementation in GP practices?

- We studied the knowledge of general practitioners (GPs) about the classification for severity of cirrhosis and the website with prescribing recommendations and their expertise in prescribing analgesics and antibiotics in these patients.

49% (65/133) returned the questionnaire in 2017

General knowledge on prescribing for patients with liver cirrhosis

- 26% knew the Child-Pugh classification
- 3% knew the website with recommendations
- 92% consulted standard reference (Farmacotherapeutisch Kompas) before prescribing in cirrhosis
- The pharmacist (40%) and gastroenterologist (31%) were also often consulted.

Knowledge on prescribing analgesics:

In a patient with cirrhosis and mild pain, most GPs would prescribe paracetamol (56%, n = 33) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; 24%, n = 14).

Implementation in community pharmacies?

- To study community pharmacists knowledge on medication safety in patient with hepatic impairment and their practice in caring for these patients
 - 22% (338/1545) pharmacists responded to the survey
 - Mean knowledge score of 2.8
 - 30% were able to adequately advise on use of analgesics
 - 70% evaluate medication safety of patients with hepatic impairment at least once/week
 - 83% consulted a prescriber about a patient with hepatic impairment in the last 6 months
 - Barriers: lack of knowledge, lack of essential patient information

Interprofessionele Samenwerking Huisartspraktijk - Apotheek

- ApothekerInnen und HausärztInnen arbeiten zusammen in regionalen Pharmakotherapie-Qualitätszirkeln (*Farmacotherapeutisch Overleg*)
- 4 Niveaus der Zusammenarbeit
 - 1: Regelmässige regionale Treffen ohne Struktur
 - 4: Strukturierte Treffen mit Absprachen, regelmässige Überprüfung der Absprache durch Audits der Verordnungs-Abgabepraktik durch Erhebung von Qualitätsindikatoren
- FTO Material digital zur Verfügung gestellt für die Implementierung von Absprachen zum Monitoring der Arzneimitteltherapiesicherheit von Patienten mit Leberzirrhose

Materiaal voor een Farmacotherapeutisch Overleg (FTO):

- [Voorbeeld Powerpoint presentatie](#)
- [Document met achtergrondinformatie over het onderwerp](#)
- [Handleiding extractie apotheekinformatiesysteem](#) voor het in kaart brengen van patiënten met de contra-indicatie 'leverfunctiestoornis'

Wie kann die Arzneimitteltherapiesicherheit in NL weiter verbessert werden?

- Gute Basis und Struktur
- Up-to-date halten und Ausbreiten der Arzneimittelinformationen
- Weitere Integration in Aus-Fort- und Weiterbildung
- Barrieren:
 - Patienten mit Leberzirrhose sind selten in Hausarztpraxen/Apotheken
 - Zusammenarbeit über die Sektorengrenzen, Übertragung der Diagnose Leberzirrhose
 - Signalmüdigkeit (*Alert fatigue*)
 - OTC Arzneimittel schwierig zu monitoren

Zum Schluss

- NL spezifischer Ansatz um die Arzneimitteltherapiesicherheit für Patienten mit Leberzirrhose zu verbessern mit Fokus auf ambulante Versorgung
- Zusammenarbeit NL-D
 - Ausweitung, erweiterte Übersetzung und Anpassung der Empfehlungen?
 - Integration in Deutsche Informationssysteme für Medikationsmonitoring?

Dank an das Team



Dr Rianne Weersink

Link zur Dissertation:

https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/99705149/Complete_thesis.pdf

Dr Sander Borgsteede

Zentrum Arzneimittelinformation

Stichting Health Base

<https://www.healthbase.nl/>



Finanzielle Unterstützung:



Fragen
k.taxis@rug.nl



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Berücksichtigung der AMTS bei Leberzirrhose aus regulatorischer Sicht

Dr. Jutta Dedorath

Maßnahme 17 des Aktionsplans AMTS
2. November 2021



Evaluation of Information in SmPCs on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment (1)

TABLE 2 | Method used for assessing the availability and clinical applicability of information in SmPCs.

No.	Assessment of availability	Description	Assessment of clinical applicability	
			Clear information	Ambiguous information
	Is the following information item available?			
Characteristics of patients				
1.	Type of hepatic disease studied	Is the patient group clearly described? Is the term "hepatic impairment" defined?	"Patients with cirrhosis"	"Patients with hepatic impairment"
2.	Stratification by severity of hepatic impairment	Are the terms used to grade the severity of hepatic impairment defined?	"Mild hepatic impairment (Child–Pugh A)"	"Mild hepatic impairment"
Influence on pharmacokinetics				
3.	Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics	Clinical applicability not tested		
Safety recommendations				
4.	Advice on safety in patients with:	Clear statement that medicines can or cannot be used or which safety actions are needed ^a	"Contraindicated," "use with caution while monitoring ...," "dose adjustment (not) needed"	"Use with caution," "it is preferable to," "not recommended to use"
5.	Mild hepatic impairment			
6.	Moderate hepatic impairment			
6.	Severe hepatic impairment			
Dosing recommendations				
7.	Dosing recommendations in patients with:	Specified dose adjustment or stating that no dose adjustments are necessary ^a	"Adjust dose to 500 mg once daily," "no dose adjustment is necessary," "contraindication"	"Dose adjustment is necessary"
8.	Mild hepatic impairment			
9.	Moderate hepatic impairment			
9.	Severe hepatic impairment			

^aThese items were assessed for every severity class (i.e., mild, moderate, and severe).

Weersink R. at al.:

<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01031>

Evaluation of Information in SmPCs on the Use of a Medicine in Patients With Hepatic Impairment (2)

- We could not confirm that appropriate patients were studied in all PK studies
- Safety advice or dose recommendations for severe HI unavailable for ~ 60% and/or ambiguously formulated.
- Vague statements such as “not recommended to use” leave it open for interpretation whether the medicine is absolutely contraindicated and what would be the circumstances of usage.
- Four different wordings used interchangeably (hepatic impairment, chronic liver disease, preexisting hepatic impairment, and hepatic cirrhosis) to define the “at-risk population”

⇒ Recommendations to update the EMA HI guideline

AMG Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln

§ 22 Zulassungsunterlagen

[...]

(2) Es sind ferner vorzulegen:

1. die Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Versuche [...],
2. die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche,
3. die Ergebnisse der klinischen Prüfungen oder sonstigen ärztlichen [...] Erprobung
5. a. [...] den Risikomanagement-Plan mit einer Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird, verbunden mit einer Zusammenfassung

⇒ ≙ Directive 2001/83/EC Article 8(3) sowie Annex I

AMG § 25 Entscheidung über die Zulassung

(5a) Die zuständige Bundesoberbehörde erstellt ferner einen **Beurteilungsbericht** über die eingereichten Unterlagen zur Qualität, **Unbedenklichkeit und Wirksamkeit** und gibt darin eine **Stellungnahme** hinsichtlich der **Ergebnisse** von pharmazeutischen und vorklinischen Versuchen sowie klinischen Prüfungen sowie bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, auch zum **Risikomanagement-** und zum Pharmakovigilanz-System ab [...] Der Beurteilungsbericht ist zu aktualisieren, wenn hierzu neue Informationen verfügbar werden.

AMG § 34 Information der Öffentlichkeit

(1a) [...] stellt [...] über ein Internetportal [...] folgende Informationen unverzüglich zur Verfügung:

1. Informationen über die Erteilung der Zulassung zusammen mit der **Packungsbeilage** und der **Fachinformation** in der jeweils **aktuell** genehmigten Fassung,
2. den **öffentlichen Beurteilungsbericht**, [...] **nach § 25** [...] sowie eine allgemeinverständlich formulierte Zusammenfassung mit einem Abschnitt über die Bedingungen der Anwendung des Arzneimittels [...],
3. Zusammenfassungen von Risikomanagement-Plänen

<https://www.pharmnet-bund.de>

⇒ ≙ Directive 2001/83/EC Article 21: Publikation des Beurteilungsberichtes mit SmPC und Auflagen (Public Assessment Report, PAR/EPAR)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/>

AMG § 28 Auflagenbefugnis

- (1) Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Zulassung mit Auflagen verbinden. [...]
- (2) [...] um sicherzustellen, dass
[...]
3. die **Angaben nach den §§ 10, 11 und 11a** den für die Zulassung eingereichten Unterlagen entsprechen und dabei einheitliche und allgemein verständliche Begriffe und ein **einheitlicher Wortlaut**, auch **entsprechend den Empfehlungen und Stellungnahmen der Ausschüsse der Europäischen Arzneimittel-Agentur**, verwendet werden [...]; von dieser Befugnis kann die zuständige Bundesoberbehörde allgemein aus **Gründen der Arzneimittelsicherheit** [...] Gebrauch machen

AMG § 28 Auflagenbefugnis

(3a) [...] kann [...] durch Auflagen ferner anordnen,

1. bestimmte im **Risikomanagement-System** enthaltene **Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu ergreifen,**
2. Unbedenklichkeitsprüfungen durchzuführen,
3. Verpflichtungen im Hinblick auf die Erfassung oder Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen [...] einzuhalten,
4. sonstige erforderliche Maßnahmen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels zu ergreifen,
5. ein angemessenes Pharmakovigilanz-System einzuführen,

wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist.

(3f) kann [...] **Art, Umfang und Zeitrahmen** der Studien [...] bestimmen.

EudraLex Volume 2C – Regulatory Guideline

Notice to applicants: Guideline on SmPC

Section 4.2 Posology and Method of Administration

Special populations

Dosage adjustments or other posology related information in **specific patient groups** should be stated where necessary, in **well-defined sub-sections** [...], e.g. regarding [...]

hepatic impairment, specified according to the patients included in studies, for instance ‘alcohol-related cirrhosis’ and the definitions used in the studies, for instance Child-Pugh score/grade of the patients

Advice relevant for dosage adjustment e.g. from monitoring of clinical symptoms and signs, and/or laboratory investigations, including blood concentrations of the medicinal product should be mentioned when appropriate with cross-reference to other sections where appropriate

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

Guideline on SmPC (2)



Trainingspräsentationen
zu den verschiedenen
Abschnitten der SmPC

Für Firmen und
Assessoren

https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-section-42-posology-method-administration_en.pdf

Example 26-hepatic

Hepatic impairment; **specified according to the patients included in studies**, for instance 'alcohol-related cirrhosis' and the **definitions used in studies**, for instance Child-Pugh score/grade of the patients

Active substance X 20 mg powder for solution for injection

Hepatic Impairment: No dosage adjustment is generally necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6). Introduce active substance X with caution and at half the usual recommended dose in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh score 7-9) and reduce the maximum daily dose to 40 mg. There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 10), therefore its use is contraindicated in these patients (see sections 4.3 and 5.2).

Datenbasis nach Art des Zulassungsantrages

- Neue Produkte mit neuen Stoffen
 - ⇒ Anforderungen nach HI-Studien entsprechend EMA HI Guideline
 - ⇒ abhängig z.B. von Substanzklasse und Therapiedauer
- Generika
 - ⇒ keine eigenen Anforderungen für HI-Studien
 - ⇒ Anpassung der Texte an das Referenzprodukt
- Phytotherapeutika (bibliographischer Antrag oder Registrierung)
 - ⇒ keine aussagekräftigen PK-Studien, da Vielstoffgemische
 - ⇒ Spezielle HI-Studien nicht gefordert
 - ⇒ Keine einheitlichen Beurteilungskriterien
 - ⇒ Wenn Hinweise aus PhV-Daten, Bewertung ob Textanpassung erforderlich

EMA Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02)

A pharmacokinetic study in subjects with impaired hepatic function is recommended when:

- ⇒ The drug is likely to be used in patients with impaired hepatic function and
- ⇒ Hepatic impairment is likely to significantly alter the pharmacokinetics (especially metabolism and biliary excretion) of the drug and/or its active metabolites and
- ⇒ A posology adjustment may be needed for such patients taking into account the PK/PD relationship

EMA Hepatic Impairment Guideline (2)

The **effects on PK** can be **difficult to predict** due to [...] impaired hepatocellular function, impaired biliary excretion and decreased protein binding.

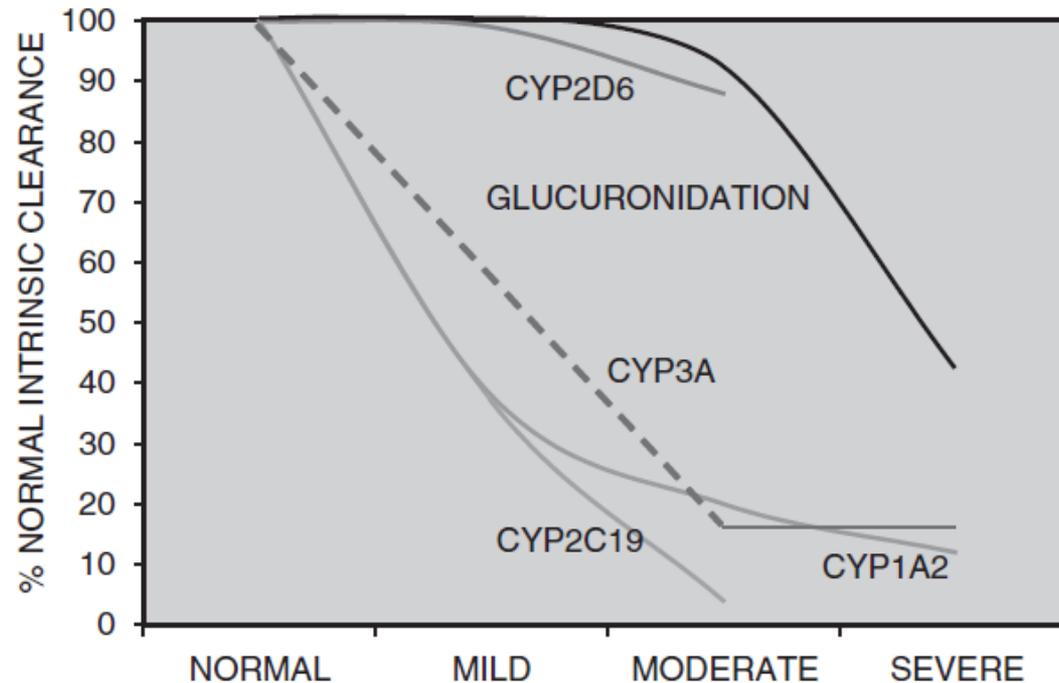
The PK and PD of drugs may be altered by liver disease through different mechanisms. The effect most often **depends on the severity** of hepatic impairment.

The major concern (side effects or lack of efficacy) should be identified.

Study Design:

Taking elimination characteristics into account, the sponsor should consider **which type(s) of hepatic conditions are likely to affect the pharmacokinetics** and should focus on including subjects with abnormalities in relevant markers.

Intrinsische Clearance und Child-Pugh-Grad



Beispiel Morphin:
Glucuronidierung ist bei milder und moderater Zirrhose weitgehend erhalten, aber die Clearance ist bei schwerer Zirrhose mit Enzephalopathie um 59% reduziert

G.M. Susla, A.J. Atkinson
Chapter 7 Fig. 7.5, Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology

Zirrhose und Leberenzymmenge

Protein abundance of drug-metabolizing enzymes (DMEs) in human livers
(picomoles per gram tissue)

	Control	Alcoholic Cirrhotic	HCV Cirrhotic
CYP3A4	309.0 ± 240.2	35.6 ± 39.3	69.9 ± 88.6
CYP2C9	69.6 ± 38.6	31.5 ± 21.0	29.1 ± 15.3
CYP2D6	28.2 ± 13.6	20.3 ± 12.6	18.1 ± 9.2
CYP2E1	190.7 ± 67.1	50.9 ± 39.5	77.7 ± 49.5
CYP1A2	72.3 ± 53.5	12.5 ± 12.3	16.2 ± 14.5
CYP2A6	192.1 ± 171.7	69.5 ± 69.5	60.3 ± 55.7
CYP2C8	4.6 ± 2.8	1.9 ± 1.3	2.1 ± 1.1
POR	95.0 ± 40.6	37.5 ± 12.0	47.9 ± 18.9
UGT1A4	218 ± 109.7	18.1 ± 21.9	50.4 ± 32.9
UGT1A6	34.3 ± 42.5	1.3 ± 0.6	1.7 ± 1.1
UGT2B7	331.6 ± 388.6	47.4 ± 31.4	52.1 ± 35.3
UGT2B15	79.7 ± 34.7	40.9 ± 32.0	36.2 ± 22.5
CES1	10,724 ± 5348	2608 ± 1735	3837 ± 1961
CES2	1236 ± 451	1026 ± 410	1246 ± 677
ADH1A	13,549 ± 4228	2794 ± 2046	7948 ± 5778
ADH1B	141,053 ± 30,110	32,980 ± 32,510	68,535 ± 53,368
ADH1C	16,607 ± 4484	4297 ± 2967	7304 ± 5177
ALDH1A1	13,606 ± 2183	7743 ± 2251	8716 ± 2290
CYP3A5	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
UGT2B6	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
UGT1A1	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
UGT2B17	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

POR, cytochrome P450 reductase; HCV, hepatitis C virus; LLOQ, lower limit of quantification.

Gesamtproteinmenge
in S9-Fractionen
aus CP-C-Leberbiopsien
bei alkohol-induzierter
Zirrhose auf 26%,
bei HCV-induzierter
Zirrhose auf 49%
ggü. Kontrolle reduziert

Prasad B et al., 2018

<https://doi.org/10.1124/dmd.118.080523>

Child-Pugh classification

Assessment	Degree of abnormality	Score
Encephalopathy	None	1
	Moderate	2
	Severe	3
Ascites	Absent	1
	Slight	2
	Moderate	3
Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2.1-3	2
	>3	3
Albumin (g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
Prothrombin Time (seconds > control)	0-3.9	1
	4-6	2
	>6	3

Total Score	Group	Severity
5-6	A	Mild
7-9	B	Moderate
10-15	C	Severe

[...] it must be assured that the subjects included in the study have an **adequate range** of decrease in **serum albumin** and increase in **serum bilirubin** and **prothrombin time**

EMA Hepatic Impairment Guideline, Annex ([CPMP/EWP/2339/02](#))

Child-Pugh oder andere Klassifikation?

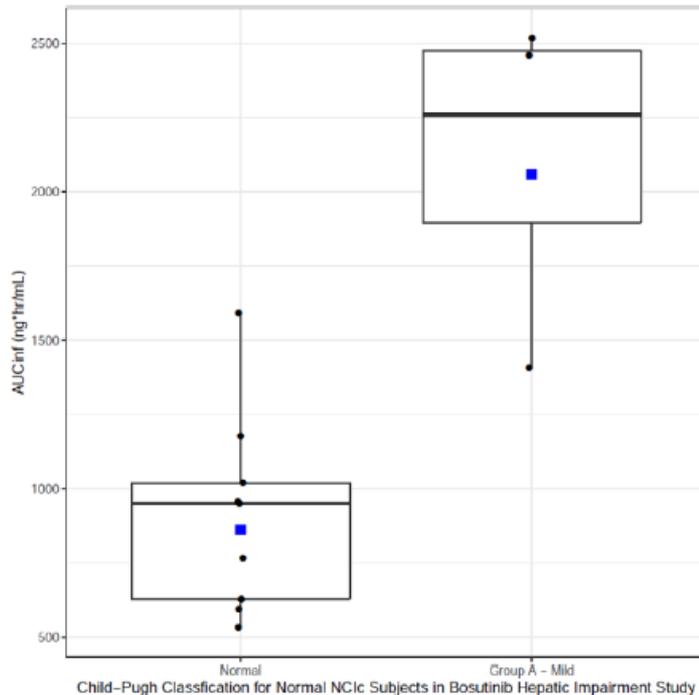


Figure 3. Box plot of bosutinib AUC_{inf} in normal NCIc subjects by Child-Pugh classification. Box plot provides median and 25% and 75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 × the interquartile range. Geometric mean is shown as blue squares.

Andere Klassifikationssysteme speziell für Onkologie: NCI ODWG

Klassifikation der Patienten nicht mit Child-Pugh kompatibel: 2 ggü. 5 Kriterien

Plasmaspiegel der Gruppen stimmen nicht zwangsläufig überein

Abhängig vom Metabolisierungsmuster der Substanz

Elmeliegy M et al., 2021

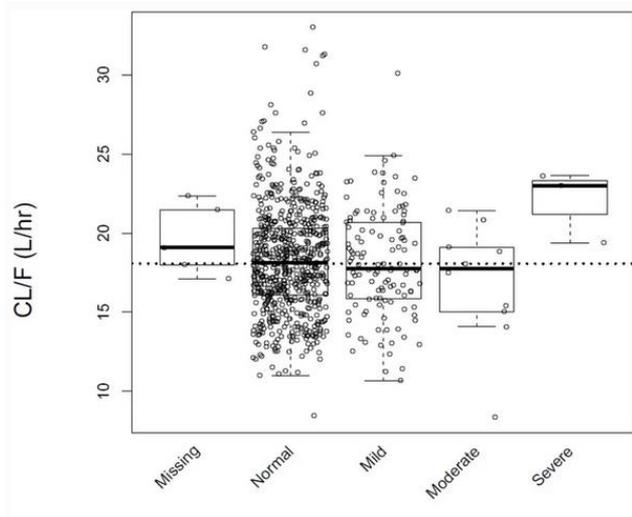
<https://doi.org/10.1002/jcph.1702>

Population pharmacokinetics

Phase II/III clinical trials [...] may be useful [...] may prove difficult

- Geringe Prävalenz von Leberzirrhose in der Bevölkerung
 - Wenn großer PK-Effekt wahrscheinlich ist, Ausschluss von HI-Patienten
 - Ein-/Ausschlusskriterien über LFT (AST, ALT, GGT, AP, Bilirubin)
 - Laborwerte meist nur LFT
 - LFT-Werte korrelieren nicht mit Child-Pugh-Kategorien
- ⇒ PopPK to confirm the absence of an effect [...] In these studies, patients with hepatic impairment should be identified and classified using the same criteria as discussed for conventional studies.

Beispiel Selinexor (Nexpovio)



Keine Hepatic Impairment-Studie durchgeführt

In Studien nur Patienten mit adäquater Leberfunktion
(anhand AST/ALT/total Bilirubin)

PopPK-Modellierung der Daten

- ⇒ Bei leichter Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Dosis erforderlich
- ⇒ Von Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Dosisempfehlung auszusprechen
- ⇒ RMP: Anwendung in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung als Missing Information

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio>,
Bader JC et al., 2021 <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01016-y>

Good Pharmacovigilance Practices

Modul V (Rev 2) - Risk Management Plan

Populations not studied in clinical trials

Information on the low **exposure of special populations or the lack thereof** (e.g. [...] **hepatic impairment** [...]) **should be provided** where available and as appropriate. The degree of renal, hepatic or cardiac impairment should be specified [...], as available.

If the product is expected to be used in populations not studied and if there is a scientific **rationale to suspect a different safety profile**, but the **available information is insufficient** to determine **whether or not** the use in these circumstances could constitute a **safety concern**, then this should be included as **missing information** in the RMP.

If there is **evidence** that use in excluded populations **is associated with an undesirable clinical outcome**, then the outcome should be included as an **important (potential) risk**.

Risk Management Plan (2)

- ⇒ **Wenn** ein **Safety Concern** im RMP aufgenommen wird, dann **muss** eine zusätzliche **PhV-Maßnahme** oder eine zusätzliche **Risiko-Minimierungs-Maßnahme** wie Schulungs-Material etc. etabliert werden.

- ⇒ PhV-Maßnahmen sind z.B.
 - Kategorie 1/2 Studien: verpflichtend, da wesentlich für Nutzen-Risiko-Profil-Bewertung oder i.R. einer bedingten Zulassung
 - Kategorie 3 Studien: zur Untersuchung eines Safety Concerns

- ⇒ Selten: Safety Concern, wenn nur „Routine“-Risikominimierungs-Maßnahmen via SmPC etabliert werden, z.B.
 - konkrete Handlungsanweisung und Besonderheiten für die Anwendung in Abschnitt 4.2 und/oder 4.4

Regulatorisches Vorgehen am Beispiel Delamanid (Delyba)

- Keine PK-Studie zu Hepatic Impairment durchgeführt
- Nur wenige Patienten mit milder Leberfunktionsstörung (anhand AST/ALT/total Bili) in klinischen Studien
- Anhand PopPK wurde Hypoalbuminämie als Covariate für reduzierte Clearance identifiziert
- SmPC 4.2: Delamanid wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen
- SmPC 4.3: Serum Albumin < 2.8 g/dl
- RMP: Missing Information: Anwendung in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
 - ⇒ PK/ECG-Profiling in CP-A und CP-B-Patienten in laufender Studie

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>

RMP / SmPC - Beispiel Rivaroxaban (Xarelto)

Missing information

- ⇒ Patients with significant liver diseases (severe hepatic impairment/Child Pugh C)

Routine risk minimisation measures

- ⇒ SmPC Section 4.2, 4.3, 5.2

Specific adverse drug reaction follow-up forms

- ⇒ Liver-related adverse events

Additional pharmacovigilance activities

- ⇒ 4 drug utilisation and specific outcome studies
- ⇒ Modified Prescription Event Monitoring Study (M-PEM)
- ⇒ Specialist Cohort Event Monitoring Studies (SCEM ROSE and SCEM ACS)

Leberfunktionsstörungen

Xarelto ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Zirrhotische Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) zeigten nur geringfügige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Rivaroxaban (durchschnittlich 1,2fache Erhöhung der AUC von Rivaroxaban), annähernd vergleichbar mit der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Bei zirrhotischen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die mittlere AUC von Rivaroxaban im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2,3fache deutlich erhöht. Die AUC von freiem Rivaroxaban war um das 2,6fache erhöht. Die renale Elimination von Rivaroxaban bei diesen Patienten war, ähnlich wie bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung, vermindert. Es liegen keine Daten von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor.

Die Inhibition der Faktor Xa-Aktivität bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung war im Vergleich zu gesunden Probanden um den Faktor 2,6 erhöht. Die Verlängerung der PT nahm in ähnlicher Weise um den Faktor 2,1 zu. Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung reagierten empfindlicher auf die Gabe von Rivaroxaban, was in einem steileren Anstieg im PK/PD Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und PT resultiert.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind (siehe Abschnitt 4.3).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>

RMP / SmPC - Beispiel Buprenorphin Implantat (Sixmo)

Important Identified Risk

- ⇒ Hepatitis, hepatic events, use in patients with hepatic failure

Routine risk minimisation measures

- ⇒ SmPC Sections 4.2, 4.3, 4.4 and 4.8, PL Sections 2, 3 and 4

Routine risk minimization activities recommending specific clinical measures to address the risk

- ⇒ Patients with mild to moderate HI should be monitored [...]
- ⇒ When a hepatic event is suspected, a liver function evaluation is required, including whether to discontinue treatment [...]

Leberfunktionsstörung

Da die Buprenorphinspiegel während der Behandlung mit Sixmo nicht angepasst werden können, ist Sixmo bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) sind auf Anzeichen und Symptome von Toxizität oder Überdosierung aufgrund erhöhter Buprenorphinspiegel zu überwachen (Miosis, Zyanose der Lippen, Sedierung, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression). In Fällen, in denen Symptome von Toxizität oder Überdosierung beobachtet werden, sind das Entfernen der Implantate und die Umstellung auf ein Arzneimittel, mit dem eine Dosisanpassung möglich ist, erforderlich.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Sixmo eine Leberfunktionsstörung auftritt, sind auf Anzeichen und Symptome von Toxizität oder Überdosierung zu überwachen. In Fällen, in denen Symptome von Toxizität oder Überdosierung auftreten, sind das Entfernen der Implantate und die Umstellung auf ein Arzneimittel, mit dem eine Dosisanpassung möglich ist, erforderlich.

Hepatitis und hepatische Ereignisse

1. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine Bewertung der Leberfunktion erforderlich, einschließlich der Überlegung, ob die Behandlung mit Sixmo zu beenden ist. Bei Fortsetzung der Behandlung ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sixmo wurde nicht untersucht.

Buprenorphin wird extensiv in der Leber verstoffwechselt, und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung sind die Plasmaspiegel erhöht.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Sixmo kontraindiziert.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sixmo>

Berücksichtigung der AMTS bei Leberzirrhose aus regulatorischer Sicht

Zusammenfassung und Fazit



Datengrundlage

Datengrundlage sehr verbessert durch EMA HI-Guideline und zentrale Zulassung für neue Produkte mit neuen Stoffen.
Limitation der PopPK bei unzureichenden Daten.



Umsetzung

Regulatorische Bewertung anhand EMA Guidelines führt zu klareren und einheitlicheren Angaben in der SmPC.
Adressierung fehlender Informationen als Maßnahmen im RMP.



Vereinheitlichung

Hepatic Impairment = eingeschränkte Leberfunktion / Leberfunktions-einschränkung vs. Leberschäden / Hepatische Insuffizienz / Leberzirrhose?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung Zulassung 2/Fachgebiet 24 Onkologie/Endokrinologie
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Dr. Jutta Dedorath
Jutta.Dedorath@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-3305
Fax +49 (0)228 99 307-3535

