

# Läkemedelsdosering vid sviktande organfunktion

**Lars Lööf**, specialistläkare gastroenterologi, överläkare läkemedelskommittén,  
Region Västmanland

**Nadja Schuten Huitink**, specialistläkare allmänmedicin, Region Dalarna

**Torbjörn Linde**, överläkare njurmedicin, Region Uppsala

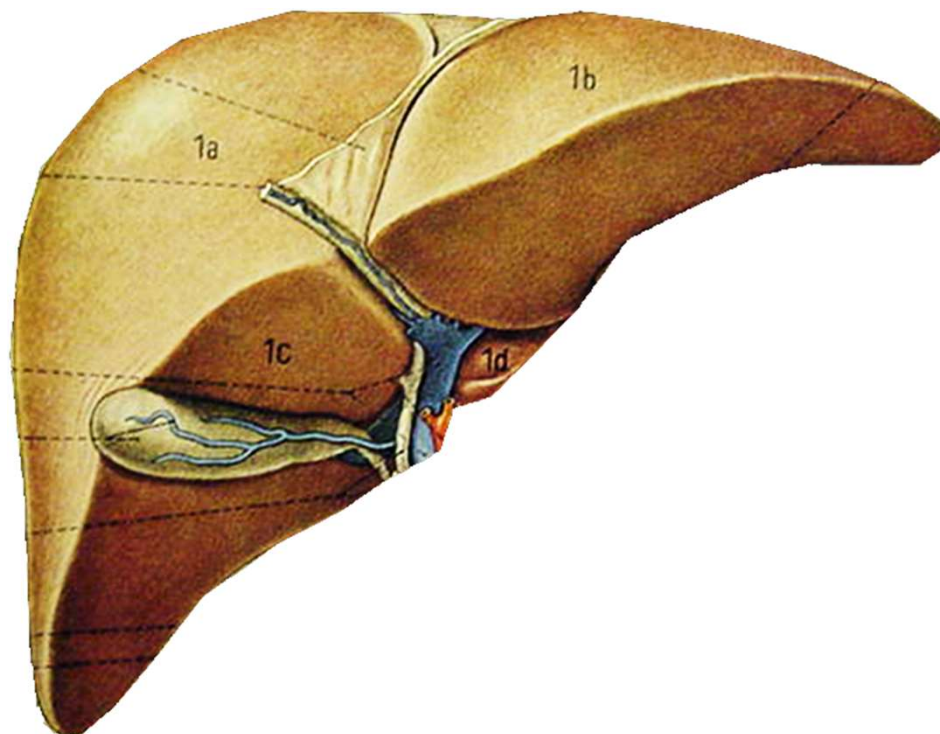
# Upplägg

- Introduktion
- Leversvikt
- Kort bensträckare (2 min) på plats
- Njursvikt
- SMS frågor ur publiken

# Introduktion och jävsdeklaration

- **Lars Lööf**, specialistläkare gastroenterologi, överläkare läkemedelskommittén, Region Västmanland
- **Nadja Schuten Huitink**, specialistläkare i allmänmedicin, Region Dalarna
- **Torbjörn Linde**, överläkare njurmedicin, Region Uppsala

# Läkemedelsdosering vid sviktande leverfunktion



*Lars Lööf*  
*Läkemedelskommittén, Region Västmanland*

# Sviktande leverfunktion och läkemedel



Läkemedelsdosering vid sviktande leverfunktion

## Varför?

- a. Bra doseringsstöd vid sviktande leverfunktion saknas i rutinen  
(jmf- t.ex. e-GFR vid njursvikt)
- b. Doseringsstöd i Fass kring ↓ leverfunktion ger ofta begränsad hjälp
- c. Risk för under / överdosering / läkemedel underutnyttjas trots indikation

# Leverns funktioner

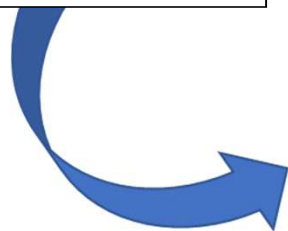
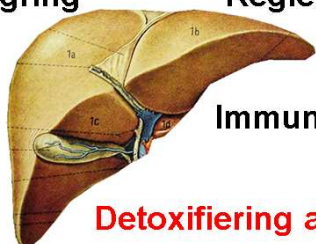
Syntes och lagring

Reglering av B-glukos

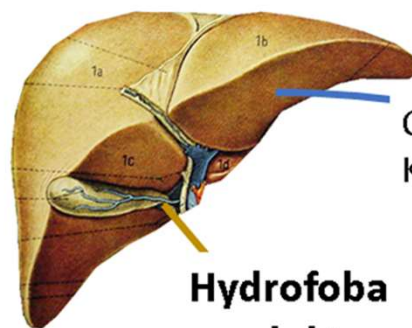
Gallsyntes

Immunförsvar

**Detoxifiering av xenobioter**

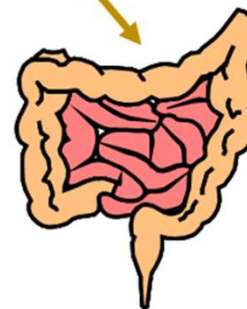


# Metabolism av xenobiotika (inkl. läkemedel) i lever

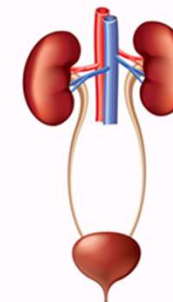


Oxidation (CYP p450), demetylering etc.  
Konjugering (t.ex. med glukuronsyra)

**Hydrofoba  
produkter**

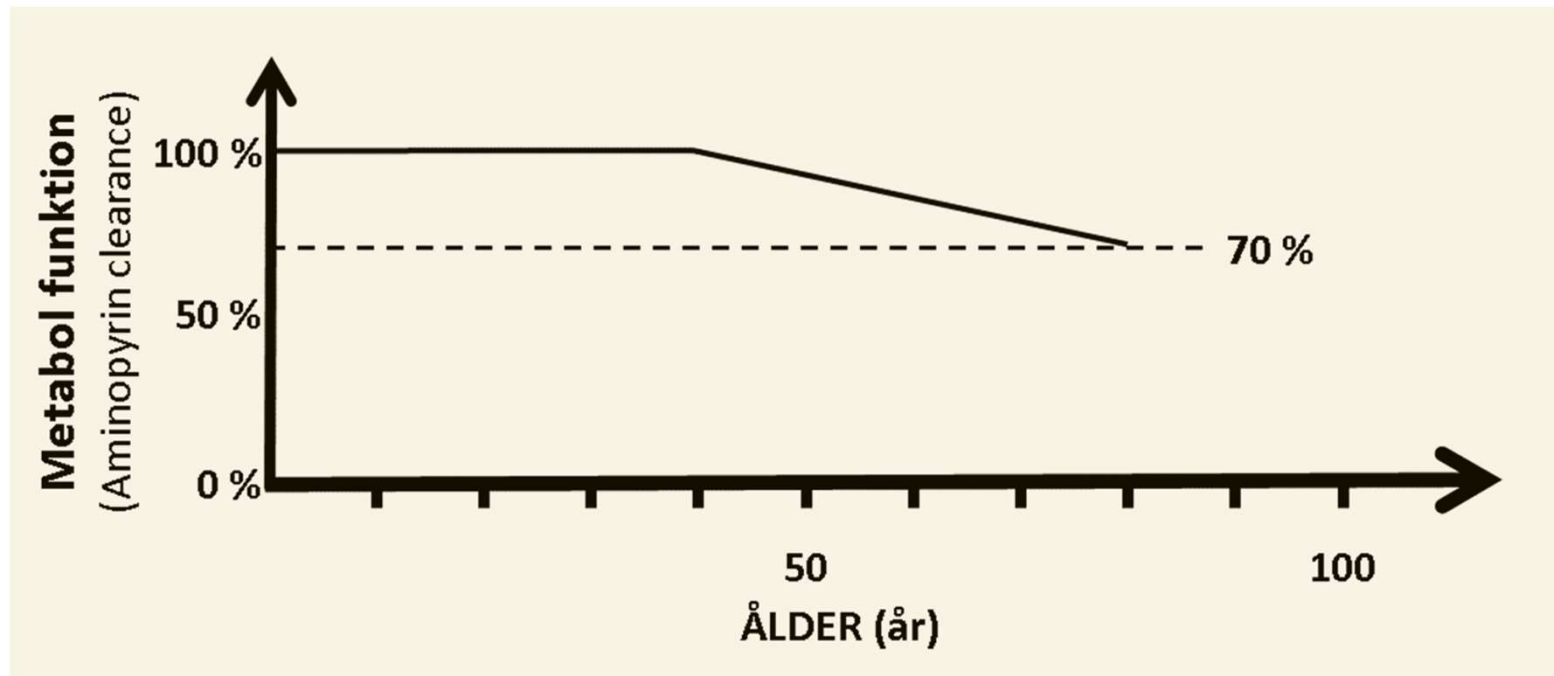


**Hydrofila  
produkter**



# Lever och åldrande

- Vad händer med leverfunktionen hos de äldre men friska ?-



*Sotaniemi EA et al., Clin Pharmacol Ther. 1997 Mar;61(3):331*

*Trenaman SC et al., Pharmacol Res Perspect. 2021 May;9(3)*

# Rutinsjukvårdens s.k. "leverfunktionsprover"

- Är de representativa för att kvantifiera metabola funktioner? -

( ↑ **ASAT / ALAT** = leverskada (läckage) / enzyminduktion  
↑ **Bilirubin / GT / AF** = gallvägsskada / enzyminduktion )

↑ **Pk(INR)** ↓ **albumin** ≈ ev. nedsatt metabolisk funktion

**Score** för prediktion av leverns metaboliska funktion



# Child-Pugh skalan

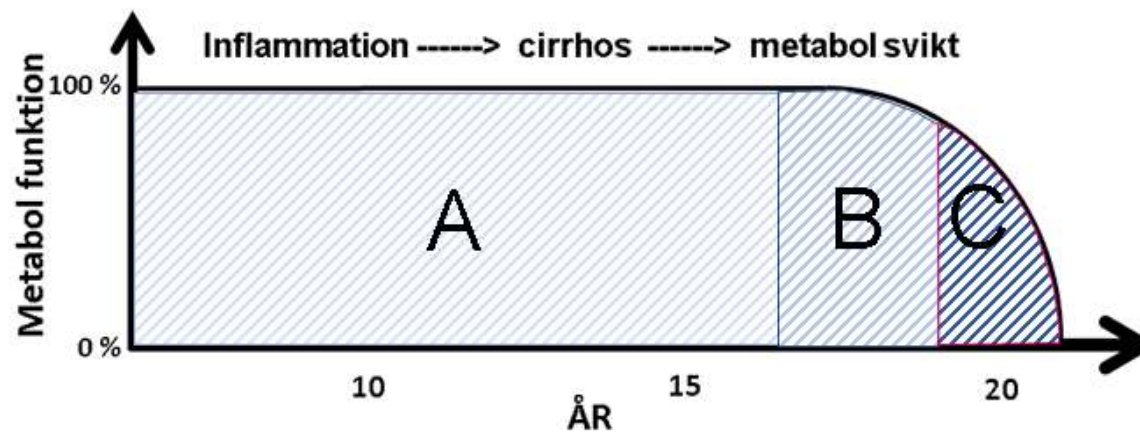
*Pugh RN, et al., Br J Surg 1973;60:646*

Indikator	1 poäng om följande	2 poäng om följande	3 poäng om följande
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	<35	35-51	>51
PK(INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
Ascites	Ingen	Lätt	Svår
Encefalopati	Ingen	Lätt	Svår

**Child-Pugh A** = 5-6 p

**Child-Pugh B** = 7-9 p

**Child-Pugh C** = 10-15-p



# Dosering av läkemedel och Child-Pugh klass?

## Sammanfattning

<b>Child-Pugh A</b>	= Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
<b>Child-Pugh B</b>	= Dosjustering ofta särskild hänsyn till njurfunktionen
<b>Child-Pugh C</b>	= Avstå är regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

**Vågar man ge smärtstillande till patient med leversjukdom ?**

# Paracetamol och leversjukdom

- Metabolit (NAPQ1) → leverskada.  
NAPQ1 detoxifierad normalt → konjugering till glutathion.  
Överdos, Alkohol, svält/undernäring → konjugering till glutathion ↓.
- Med individuell /adekvat dosering är paracetamol säkert/effektivt 1a linjens preparat för de flesta oavsett etiologi av leversjukdom.
- Dosreduktion vid sviktande leverfunktion Child-Pugh B.  
Undvikas vid Child-Pugh C särskilt vid malnutrition / lågt BMI.

*Hayward KL. Et al., Br J Clin Pharmacol., 2015:81;210.*

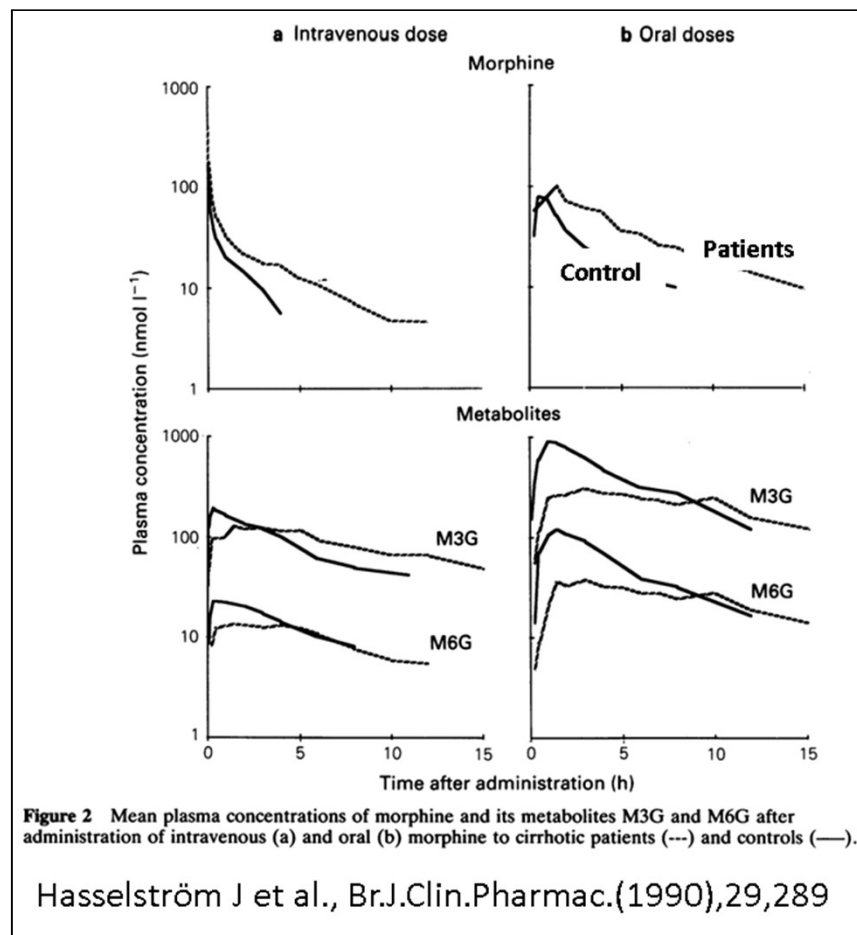
# NSAID och leversjukdom

**Vid Child-Pugh B - C är huvudproblemen;**

- a. hämmad prostaglandinsyntes → effekter på njurfunktionen
- b. ökad blödningsbenägenhet

# Morfin och leversjukdom en dosfråga

Metabolism av morfin hos patienter med Child-Pugh B-C



# Sammanfattning

Vågar man ge smärtstillande läkemedel vid leversjukdom ?

LÄKEMEDEL	REDUCERAD LEVERFUNKTION			BIVERKAN
	Minimal Child-Pugh A	Måttlig Child-Pugh	Avancerad Child-Pugh C	
<b>Paracetamol</b>				
				Toxicitet lever
<b>ASA / NSAIDs</b>				
ASA				Njurskada, blödning
NSAIDs COX1+2 hämmare				Njurskada, blödning
NSAIDs COX2 hämmare		?		Njurskada, blödning
<b>Opoider</b>				
morfin				Överdoserig, encephalopati
Övriga		?	?	Överdoserig, encephalopati



= Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion

= Dosjustering ofta särskild hänsyn till njurfunktionen

= Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

# Sammanfattning

Vågar man ge "psykotropa" läkemedel vid leversjukdom ?

LÄKEMEDEL	REDUCERAD LEVERFUNKTION			BIVERKAN
	Minimal Child-Pugh A	Måttlig Child-Pugh B	Avancerad Child-Pugh C	
<b>Antidepressiva</b>				
Hög(>50%) 1-st pass metabolism (t.ex. venlafaxine, sertralin, bupropion)	Green	Red	Red	Överdoserig, encephalopati
Lägre(<50%) 1-st pass metabolism (t.ex. escitalopram)	Green	Yellow	Red	Överdoserig, encephalopati
<b>Antipsykotika</b>				
Hög(>50%) 1-st pass metabolism (tex klorpromazin, olanzapin, quetinapin)	Green	Red	Red	Överdoserig, encephalopati
Lägre(<50%) 1-st pass metabolism	Green	Yellow	Red	Överdoserig, encephalopati
<b>Benzodiazepiner</b>				
Huvudsakligen typ 2 metabolism (tex oxazepam, temazepam, lorazepam)	Green	Yellow	Red	Överdoserig, encephalopati
<b>Benzodiazepinbesläktade hypnotika</b>				
Huvudsakligen demetylering/oxidering och elimination via njurar( Zopiklon, Zolpidem)	Green	Yellow/Red	Red	Överdoserig, encephalopati



= Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion

= Dosjustering ofta särskild hänsyn till njurfunktionen




= Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta



# Sammanfattning

Vågar man ge antidiabetika vid leversjukdom ?

LÄKEMEDEL	REDUCERAD LEVERFUNKTION			BIVERKAN
	Minimal Child-Pugh A	Måttlig Child-Pugh B	Avancerad Child-Pugh C	
<b>Biguanider</b>				
metformin	Green	Yellow	Red	Laktat acidosis
<b>Sulfonylurea</b>				
glibenclamid, glipizid mfl	Yellow	Red	Red	Hypoglykemi
<b>α-glukosoxidas hämmare</b>				
acarbose, niglitol, voglibose	Green	?	?	Hyperammonemi ?
<b>Thiazolindinedioner</b>				
pioglitazon	Green	Yellow	Red	Hepatotoxicitet
<b>DPP-4 hämmare</b>				
sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin	Green	?	?	?
<b>SGLT2 hämmare</b>				
dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin	Green	?	?	?
<b>GLP-1 receptor agonister</b>				
exenatide, liraglutide, lixisenatide	Green	?	?	?
<b>Insulin och insulinanaloger</b>				
	Green	Green	Yellow	Hypoglykemi

-  = Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
-  = Dosjustering ofta särskild hänsyn till njurfunktionen
-  = Avstå = regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

# Övergripande sammanfattning

## Dosering av läkemedel och sviktande leverfunktion?

- Tänk i funktionsklass (typ Child-Pugh)
- Om behov kan rätt läkemedel, i normal dos ordineras till de flesta patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen(Child-Pugh A).
- Dosjustering och samverka över verksamhetsgränser vid svårare grader(Child-Pugh B-C) av sviktande leverfunktion

<b>Child-Pugh A</b>	= Normaldos i de flesta fall givet normal njurfunktion
<b>Child-Pugh B</b>	= Dosjustering ofta särskild hänsyn till njurfunktionen
<b>Child-Pugh C</b>	= Avstå är regel. Komplex dosering. Samverkan krävs för risk/nytta

## Man 60 år

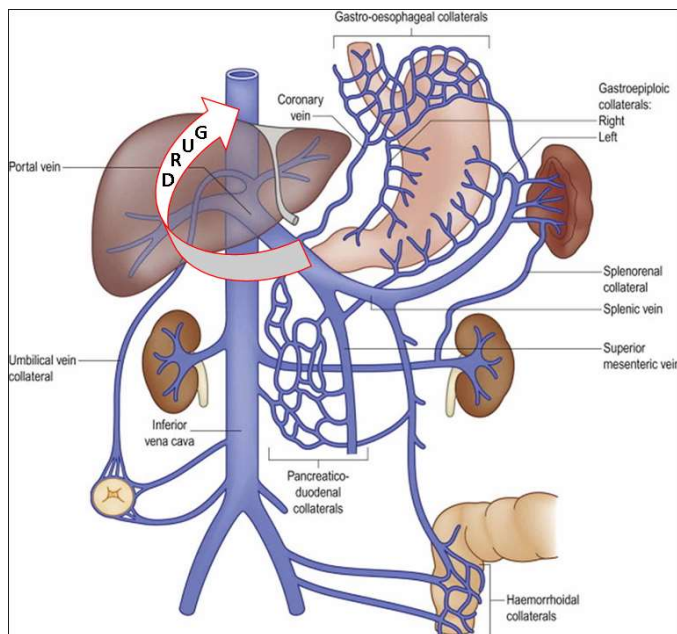
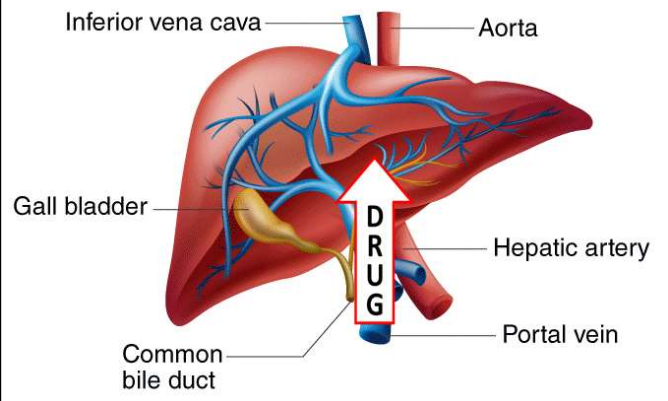
Alkoholinducerad levercirrhos. Varixblödning för 1 månad sen.  
Varicerna ligerade. Sekundärprofylax-Inderal 40 mg x 2 vid utskrivning.

Inlagd igår via akuten pga. upprepade syncopeattacker  
0 blodkräkningar/melena. Vaken och orienterad. O etyldoft.  
Neurologi u.a. Ingen ascites

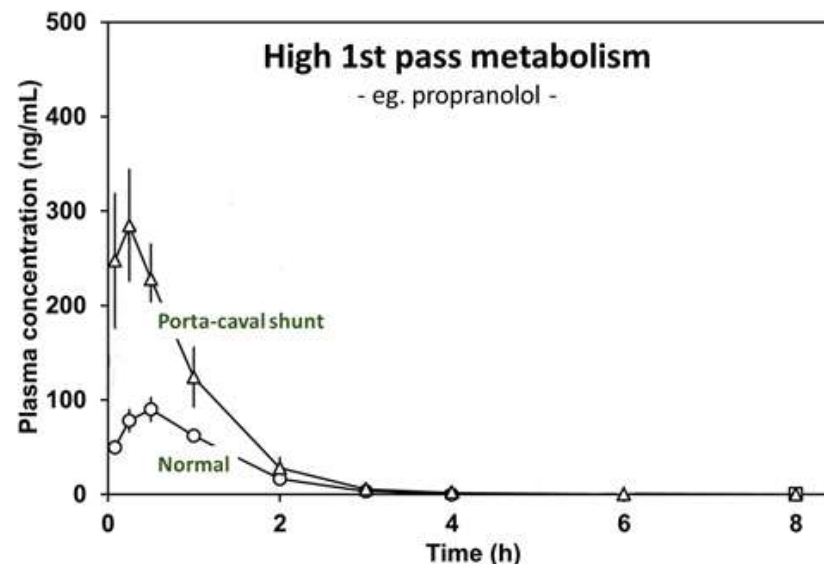
Bt 85/60 mm Hg. Puls 45 /min. EKG sinusbradycardi i övr. u.a  
F-Hb neg, Hb 135, Bil.  $22\mu\text{mol/L}$ , ALAT  $1,8\mu\text{kat/L}$   
*Pk(INR) < 1,1 , albumin 39g/L. Child-Pugh score 5 = A*

Vad har troligen hänt, varför just i detta fall?

## Upptag av perorala läkemedel-normalt



## Shuntning vid leversjukdom och "1st pass metabolism"



Weiss YA et al., *Br. J. clin. Pharmac.* (1978) 5,457

### Table 1 Psychotropic drugs with extensive first-pass metabolism<sup>[10-16]</sup>

- Tricyclic antidepressants - first-pass metabolism greater than 50% after oral administration
- SNRI antidepressants - venlafaxine
- SSRI antidepressants - sertraline
- NRI antidepressants - bupropion
- Typical antipsychotics - chlorpromazine
- Atypical antipsychotics - olanzapine (40%), quetiapine

Telles-Correia et al., *WJGPT*, 2017 February 6; 8(1): 26-38

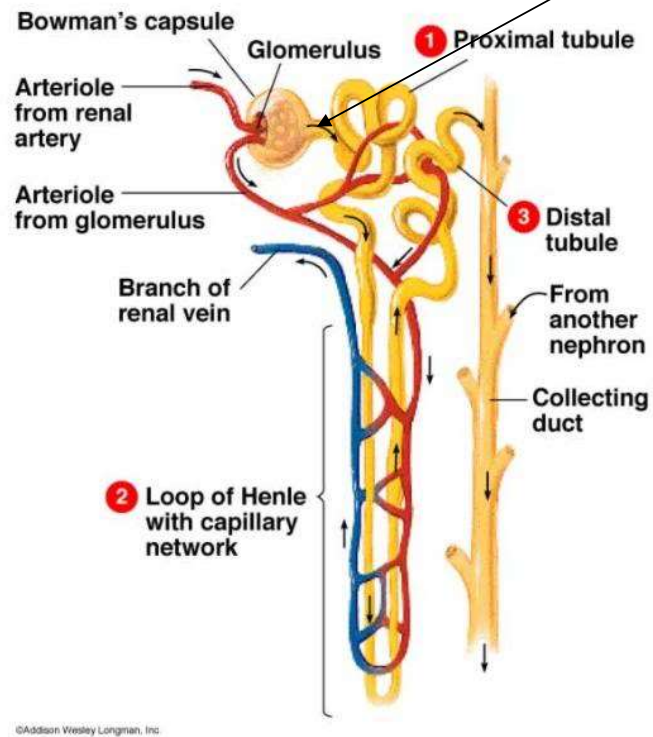
# Bensträckare på plats

# Läkemedelshantering vid nedsatt njurfunktion

Torbjörn Linde

Docent, överläkare, njurmedicin

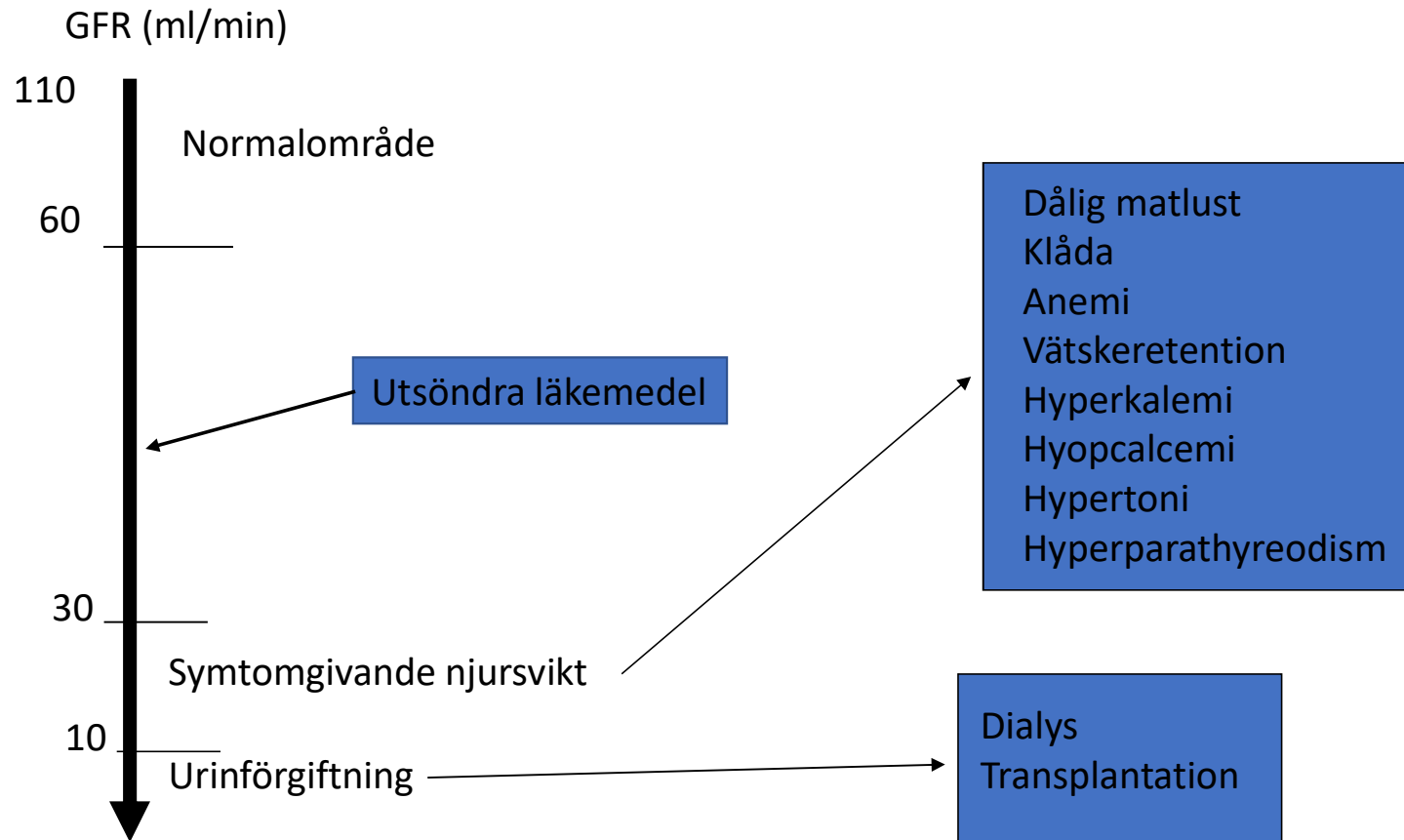
Akademiska sjukhuset, Uppsala



Mängd primärurin som bildas=  
Glomerulärfiltrationshastighet=GFR  
Normalt cirka 125 ml /min

GFR är avgörande för njurarnas  
förmåga att utsöndra flertalet  
läkemedel

# Effekter av sänkt GFR





Många av våra vanliga läkemedel ska dosanpassas eller undvikas redan vid GFR 60-30 ml/min

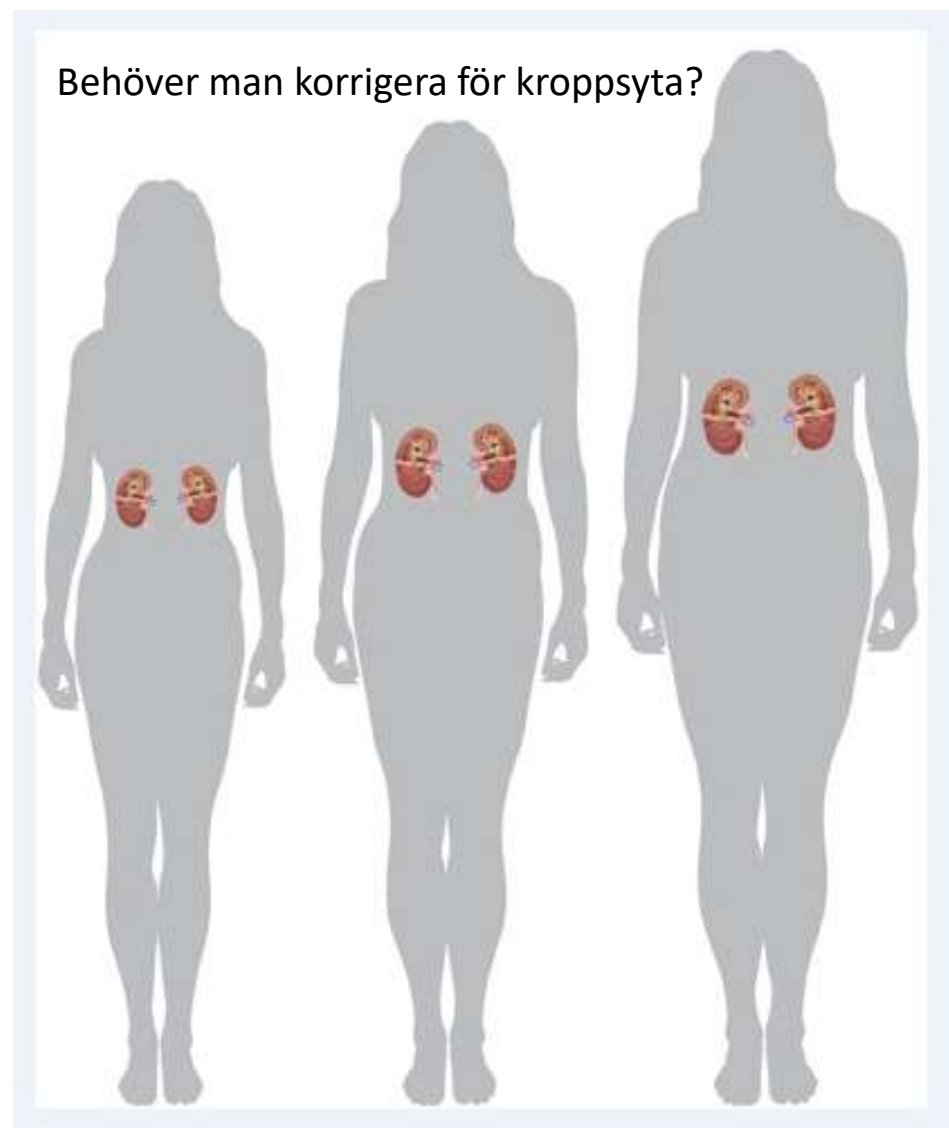
Läkemedel	GFR-gräns	Läkemedel	GFR-gräns	Läkemedel	GFR-gräns
Metformin	60	Metotrexate	60	Lixiana	50
<b><u>NSAID</u></b>	<b>50</b>	Aciclovir	25	Pradaxa	50
Bisfosfonater	35	Atenolol	35	Spiroonolactone	30
Vancomycin	50	Allopurinol	20	Sulfonylurea	30
Digoxin	70	Mirtazapin	40	SGLT2	45/25
Ciprofloxacin	60	Xarelto	50	Furadantin	40
Pradaxa	50	Eliquis	30	Sulfa- Trimetoprim	30

# Hur mäter man GFR

- Bestämning av serumkoncentrationerna av kreatinin eller cystatinC
- Skapligt pålitliga vid GFR mellan 30 och 60
- Med kännedom om kön, ålder och krea kan man beräkna ett estimerat GFR (eGFR, ml/min/1,73 kvm)
- [www.egfr.se](http://www.egfr.se)

	längd	Vikt	BSA
liten	156	51	1,49
norm	166	66	1,73
stor	178	85	2,03

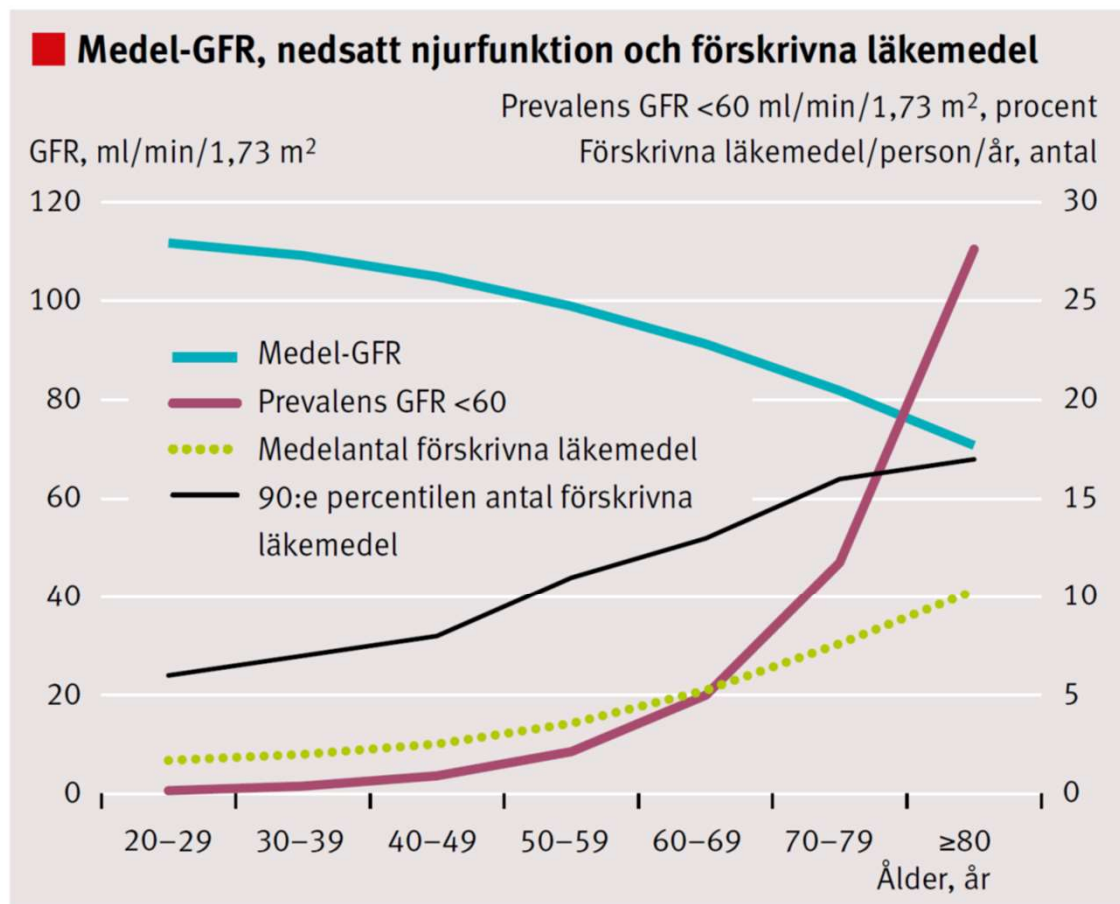
	rel GFR (ml/min & 1,73m <sup>2</sup> )	abs GFR (ml/min)
liten	100	86
norm	100	100
stor	100	117



**Tabell 1.4** Faktorer utöver GFR som påverkar rapporterade värden för kreatinin- respektive cystatin C i plasma.

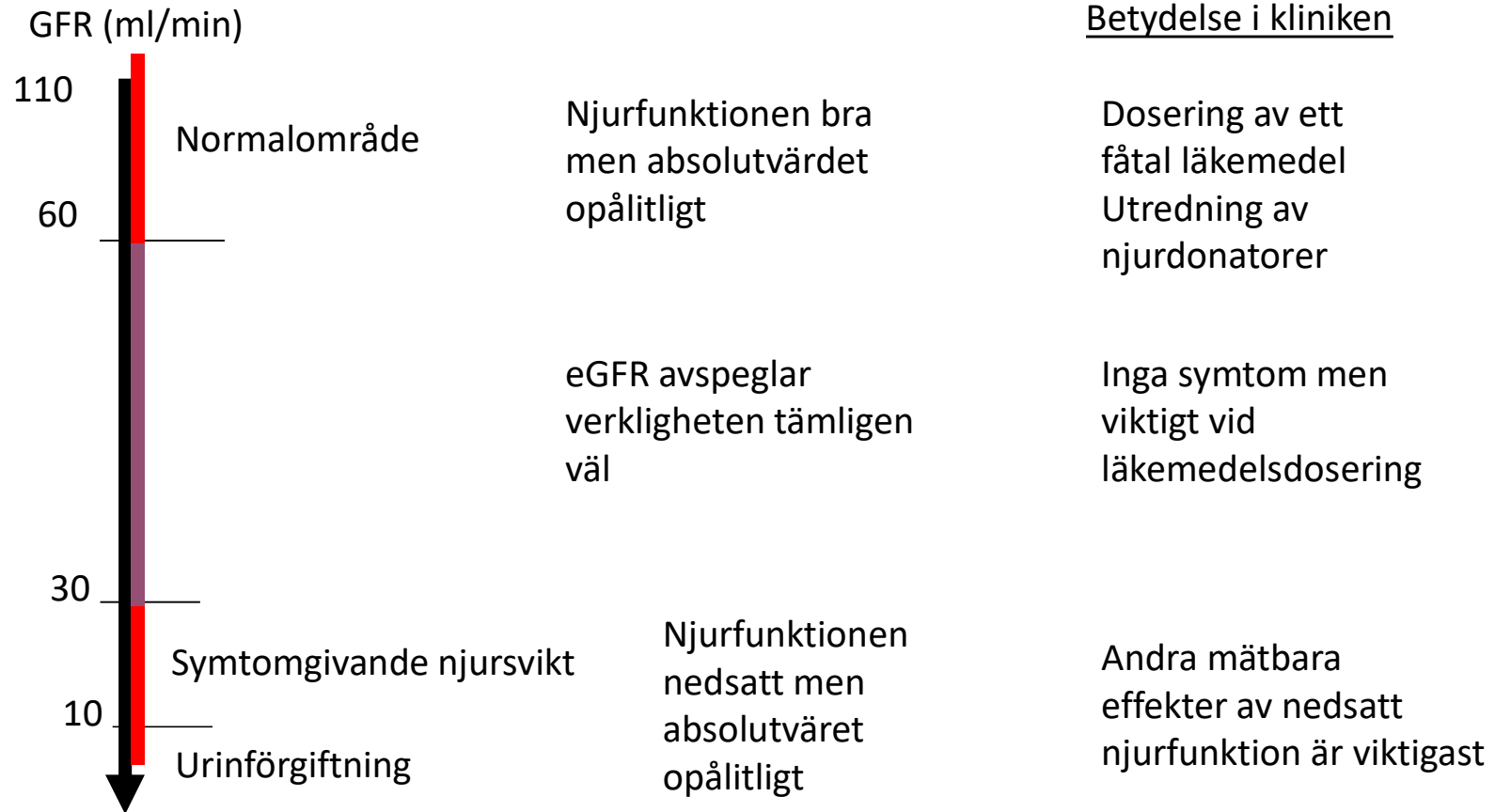
<b>Faktorer</b>	<b>Kreatinin</b>	<b>Cystatin C</b>
Muskelmassa (ökande)	+++ (↑)	–
Ålder (ökande)	+++ (↓)	+ (↓)
Kön (kvinna)	+++ (↓)	+ (↓)
Etnicitet (afroamerikansk)	+++ (↑)	+ (↑)
Intag av kött	+++ (↑)	-
Tyroideafunktion (hyper- eller hypotyreos)	++ (↓↑)	++ (↑↓)
Graviditet	++(↓)	++ (↑)
Stora doser glukokortikoider	–	++ (↑)
Olika analysmetoder och brist på kalibrerad referens	+ (↓↑)	+++ (↓↑)

+++ i hög grad; ++ tydligt/i måttlig grad; + i ringa grad; – inte alls/obetydligt (↓↑) anger om koncentrationen stiger eller sjunker



**Figur 1.** Medelvärden av glomerulär filtrationshastighet (GFR) och prevalens av nedsatt njurfunktion samt uppgift om medelantalet uttagna receptförskrivna läkemedel i olika åldersklasser i Sverige 2011 (uppgifter från Katarina Baatz, Socialstyrelsens läkemedelsregister). Originaldata avseende GFR och prevalens hämtade och modifierade från Delanaye et al [8] och McCullough et al [9].

# Tolkning av svar på eGFR



# Sammanfattningsvis

- Redan måttligt nedsatt njurfunktion är av betydelse för läkemedelsdosering
- En njurfunktionsnedsättning är ofta symtomlös. Var frikostig med krea-mätningar
- Ett beräknat kreatininbaserat GFR bör är fullt tillräckligt i flertalet kliniska sammanhang
- FASS är ett bra beslutsstöd

# Proteinuri

- Njurarna mår inte bra. Bra surrogatmarkör för njurprognos
- Dygnssamlingar bäst men besvärliga och opålitliga
- Mäts som kvoten U-albumin/U-kreatinin
- Kvoten  $\times 10$ =dygnsutsöndring i mg/dygn
- Faktor att beakta vid val av läkemedelsbehandling
- $<3$  normalvärde
- 3-30 mikroalbuminuri
- $>30$  makroalbuminuri

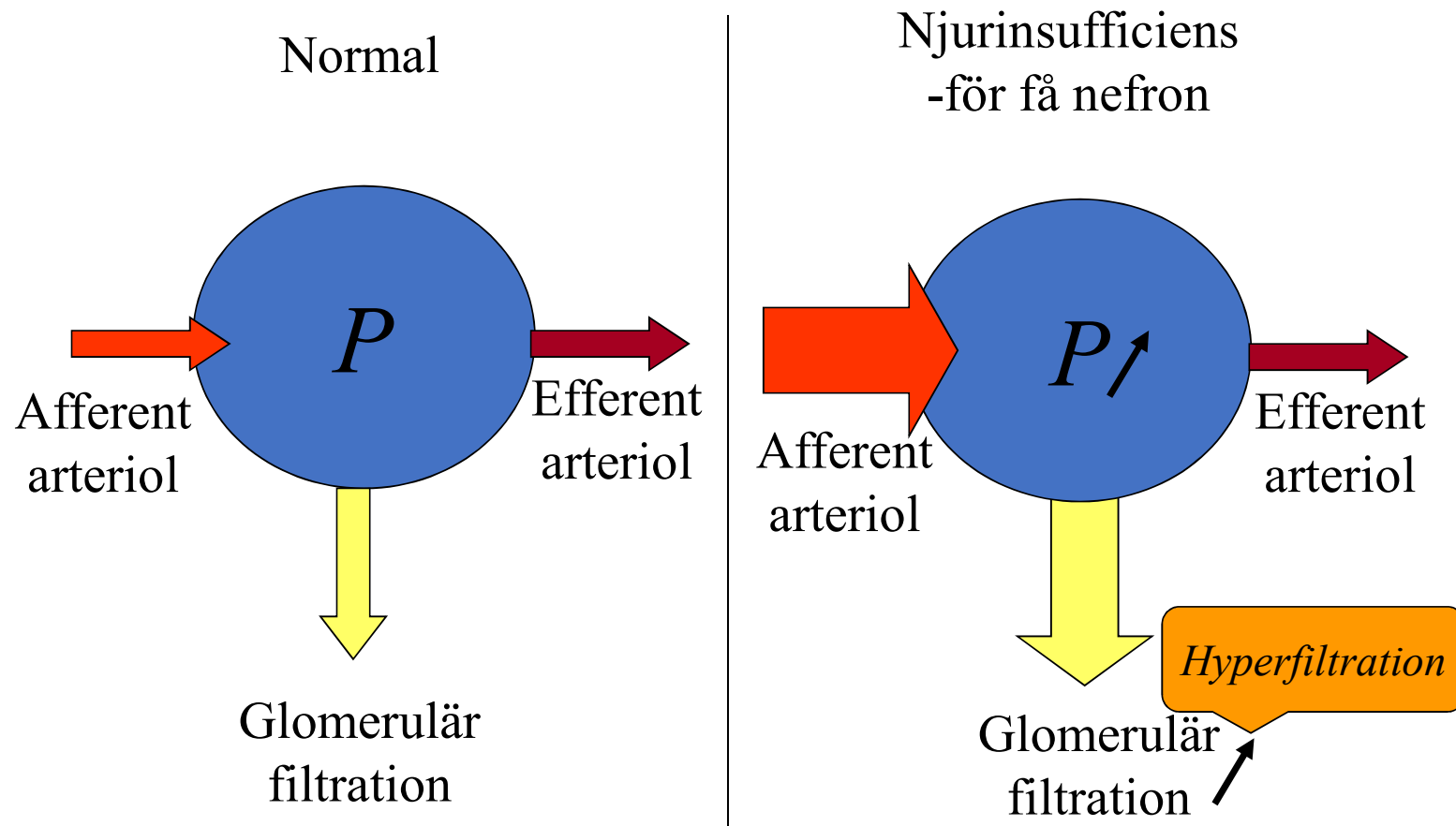


# Blodtrycksbehandling är den viktigaste åtgärden för att förebygga progress av njursvikt

Behandlingsmål

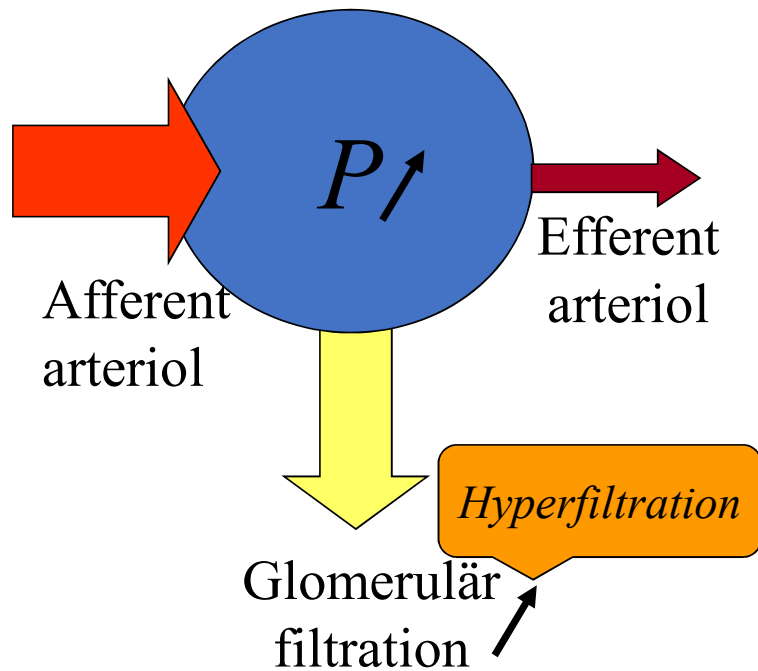
- Med U-alb/krea-kvot >30, 130/80
- Utan proteinuri, <140/90

# Renal hemodynamik vid nedsatt njurfunktion

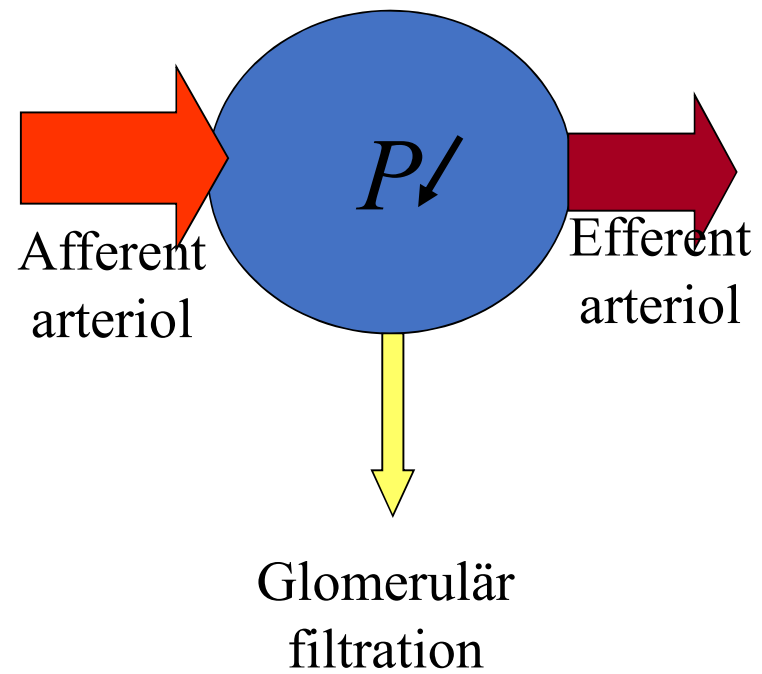


# RAS-blockad

Njurinsufficiens  
-för få nefron

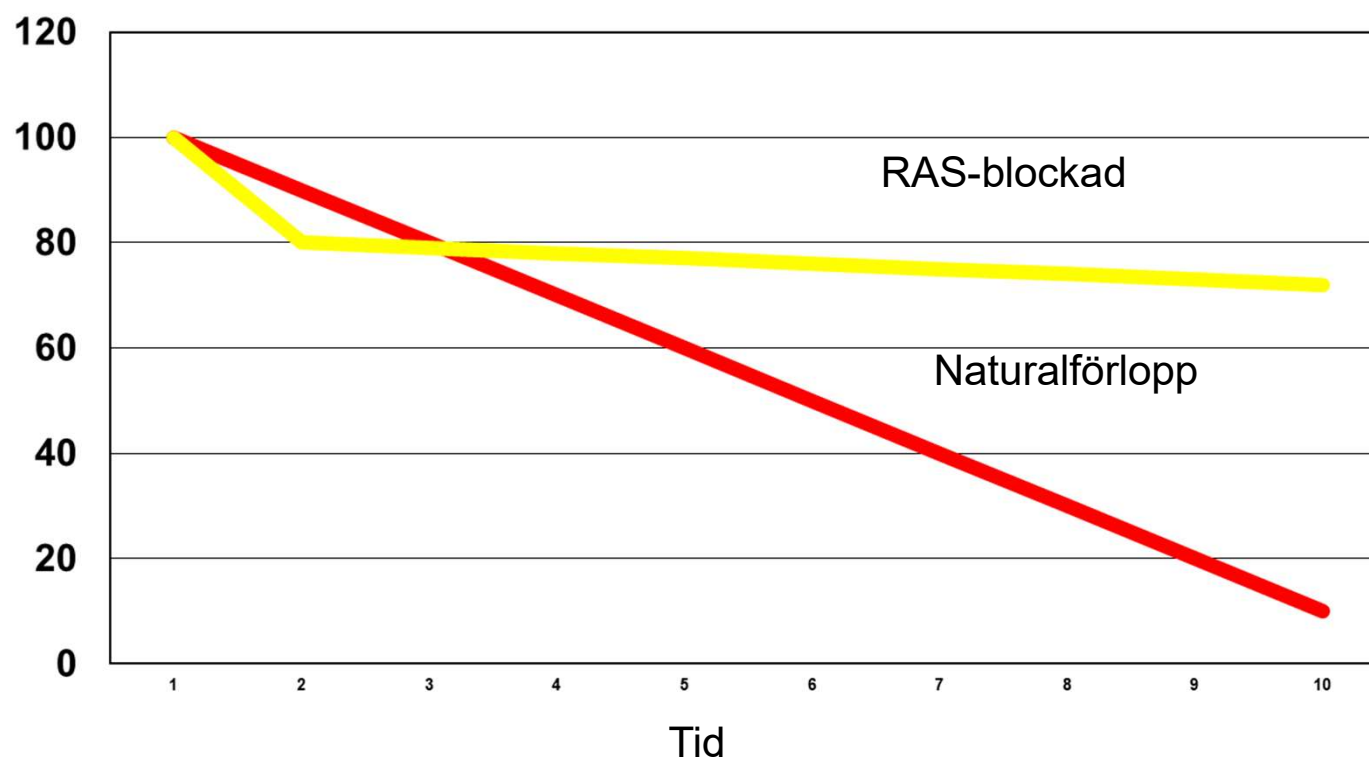


RAS-  
blockad

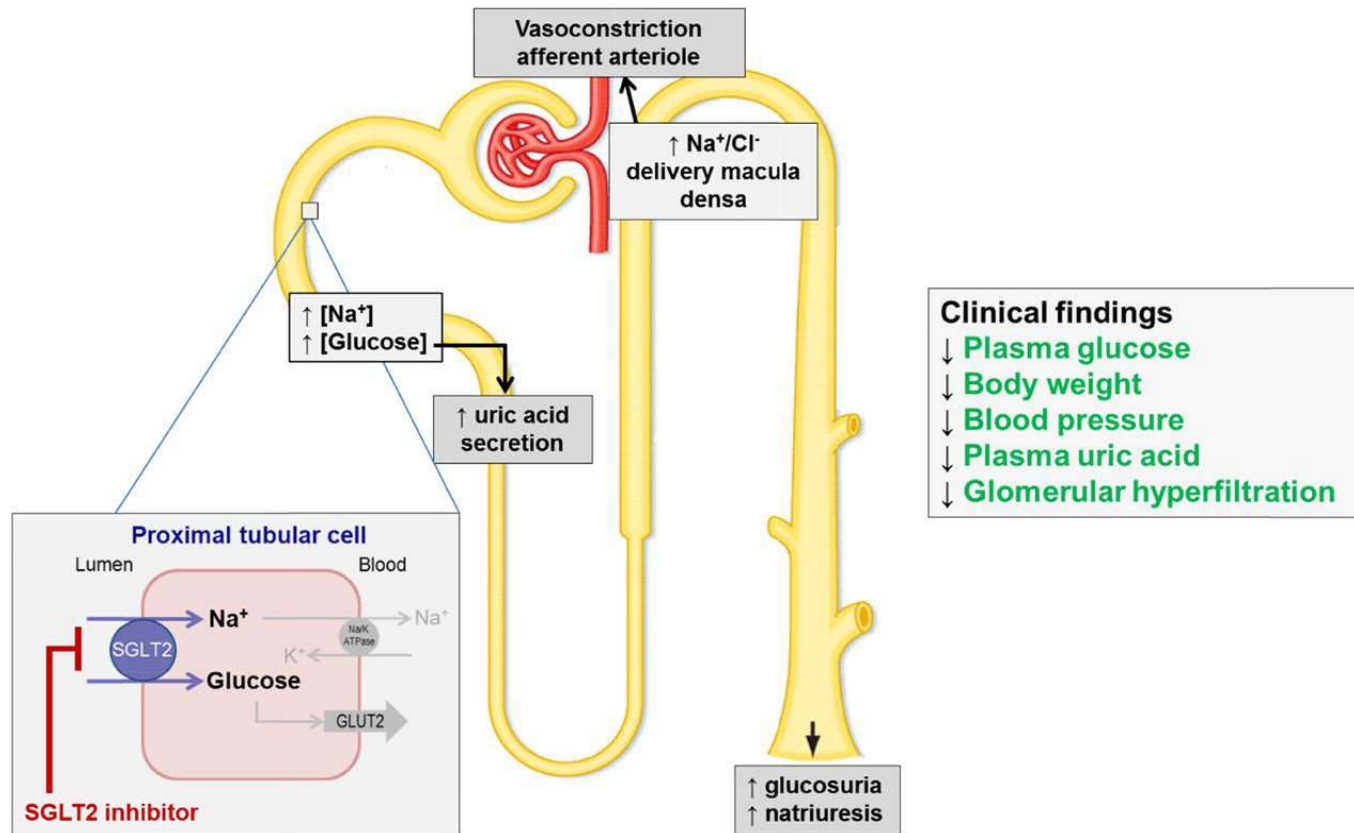


# Önskad effekt av RAS-blockad

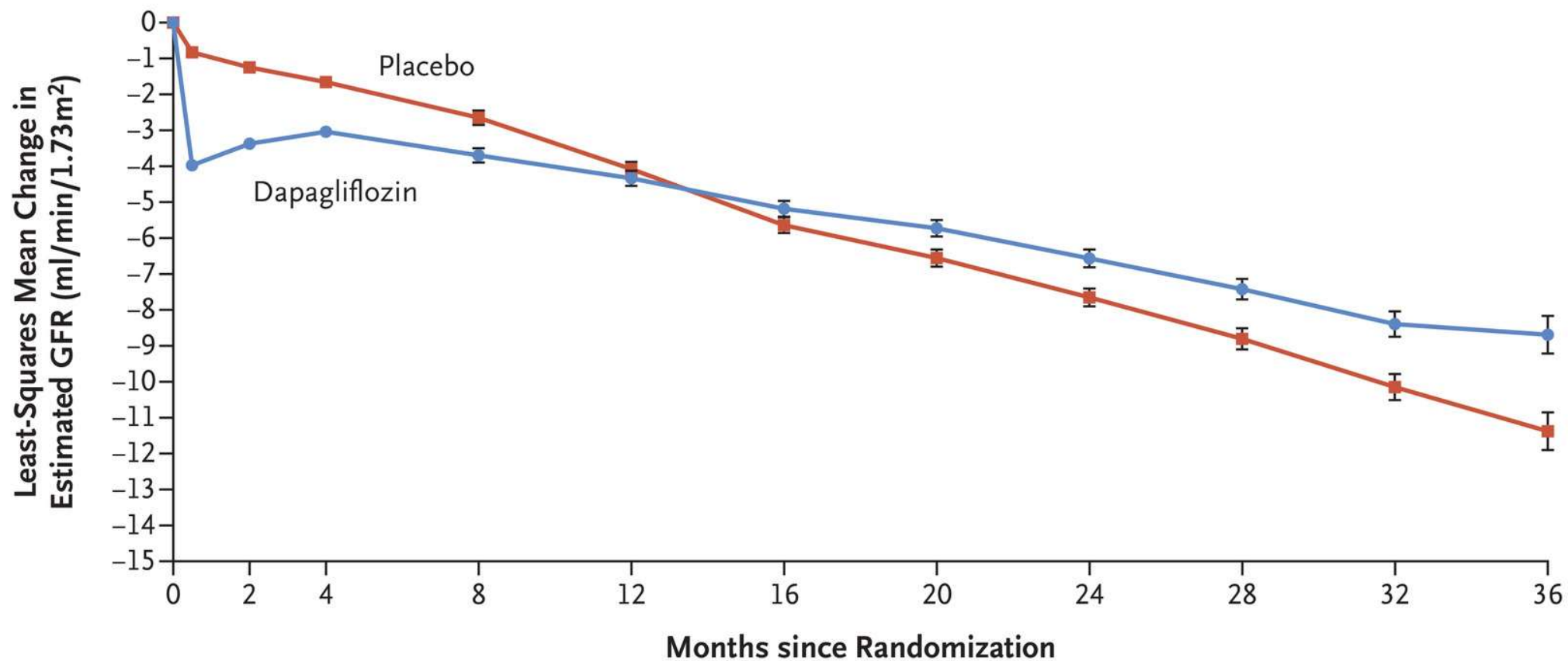
GFR



# Hur fungerar SGLT2-hämmare?



Erik J.M. van Bommel et al. CJASN 2017;12:700-710



**No. of Participants**

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

# Sammanfattning

- Nedsatt njurfunktion är vanligt, fr a bland äldre personer
- Många läkemedel måste dosanpassas redan vid icke symtomgivande njursvikt
- Blodtrycksbehandling är central för att minska progress av njursvikt
- Diuretika har en bra blodtryckssänkande effekt
- Hyperkalemi begränsar behandlingsmöjligheterna
- SGLT2hämmare kan komma att spela en viktig roll
- Tänk på att sätta ut läkemedel vid dehydrering

## Take Home Message

- Beräkna Child-Pugh skalan vid misstanke om leversjukdom och läkemedelsförskrivning.
- Tänk på läkemedel vid (risk för) dehydrering. INFORMERA patienten!
- Ett beräknat kreatininbaserad GFR är ofta ett fullt tillräckligt mått som kan hjälpa oss justera läkemedelsbehandling vid njursvikt, men var medveten om felkällor.



# Användbara dokument och länkar

- Socialstyrelsen; Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, bilaga 3: Läkemedel/läkemedelsgrupper vars användning och/eller dosering behöver anpassas till njurfunktionen.  
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2017-6-7.pdf>
- Beräkning av relativt och absolut eGFR.  
[www.egfr.se](http://www.egfr.se)
- Läkemedelsbehandling av de MEST SJUKA OCH SKÖRA ÄLDRE, behandlingsrekommendationer 2022-2023, kapitel dehydrering.



## Referenser för vidareläsning

Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment. Thalal A.H., *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017. March ; 6(2): 206

Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? Hayward K.L. Et al., *Br J Clin Pharmacol.*, 2015, 81:2., 210

Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. Telles-Correia D. et al., *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*, 2017, February 6; 8(1): 26.

Managing medicines in alcohol-associated liver disease: a practical review. Johnson A.L., Hayward K.L., *Australian Prescriber* 2021, 44:3, 96.

Analgesics in Patients with Hepatic Impairment-Pharmacology and Clinical Implications. Bosilkovska M. et al., *Drugs*, 2012; 72 (12): 1645

**Tid för SMS frågor ur publiken**

**Tack!**