

Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Le
verpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënten V
ereniging Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nede
rlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leverp
atiënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënten Veren
iging Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlan
dse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpatië
nten Vereniging Nederlandse Leverpatiënten Verenigin
g Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse
Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënte
n Vereniging Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Ne
derlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leve
rpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënten Ver
eniging Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nederl
andse Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpat
iënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënten Verigin
ing Nederlandse Leverpatiënten Vereniging Nederlands
e Leverpatiënten Vereniging Nederlandse Leverpatiënt

Medicijnen en de lever



Inleiding

De lever speelt een belangrijke rol bij de verwerking van geneesmiddelen. Dat geldt niet alleen voor geneesmiddelen die de arts heeft voorgeschreven maar ook voor middelen die u zelf, zonder recept aanschaft. Anderzijds kunnen geneesmiddelen ook schade aan de lever toebrengen en daardoor invloed hebben op het functioneren van de lever. In deze folder wordt ingegaan op het gebruik van geneesmiddelen in relatie tot de lever, zowel in „gewone” omstandigheden als bij mensen die een leverziekte of reeds een leverbeschadiging hebben.

De lever: een chemische fabriek

De lever kan worden beschouwd als de stofwisselingscentrale van het lichaam. De lever is dan ook te vergelijken met een fabriek waarin veel chemische processen plaats vinden. Er worden uiteenlopende stoffen geproduceerd zoals honderden verschillende eiwitten, de galzuren en het cholesterol.

Daarnaast worden tal van producten, die elders in het lichaam worden gevormd, in de lever verwerkt of afgebroken. Op een dergelijke manier worden ook veel geneesmiddelen en andere lichaamsvreemde chemische stoffen door de lever omgezet.

Deze omzetting heeft vooral tot doel om te zorgen dat er in water oplosbare stoffen ontstaan, zodat ze kunnen worden uitgescheiden. Voor het grootste deel gebeurt deze uitscheiding via de nieren met de urine. Voor een klein deel via de galwegen met de gal die in de ontlasting terecht komt.

De omzetting in de lever heeft ook tot doel om geneesmiddelen en andere lichaamsvreemde stoffen te ontgiften. Voor alle omzettingen zijn zgn. enzymen nodig. Bepaalde geneesmiddelen worden pas in de lever omgezet in het product, dat de genezende werking moet uitoefenen. Soms echter hebben deze omzettingsproducten zelf een schadelijke invloed op de lever.

De lever beschikt gelukkig over een enorme reservecapaciteit die er voor zorgt dat, ondanks ernstige beschadigingen, het orgaan toch nog redelijk kan blijven functioneren.

Geneesmiddelen en de lever

Bij beschadiging van de lever door geneesmiddelen spelen, behalve het geneesmiddel zelf, ook andere factoren een rol:

- het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die dezelfde enzymen voor hun omzetting gebruiken, waardoor deze omzetting langzamer verloopt. Ook kunnen er door de combinatie van geneesmiddelen nieuwe, soms giftige omzettingsproducten ontstaan.
- de leeftijd speelt ook een rol. Vooral bij jonge kinderen is de ontgiftende functie van de lever nog niet goed ontwikkeld. Daarom moet de dosering van het geneesmiddel aangepast worden aan het lichaamsgewicht. Ouderen boven de 60 jaar lopen waarschijnlijk ook meer risico doordat diverse functies van de lever wat achteruit kunnen gaan.
- de voedingstoestand speelt een rol. Een goede voedingstoestand met een overvloed aan enzymen bevordert de omzetting van geneesmiddelen en vermindert daardoor de kans op schadelijke bijwerkingen.
- het geslacht is van belang. Mannen en vrouwen verschillen in hun gevoeligheid voor geneesmiddelen.
- de manier van toediening. Geneesmiddelen die worden geïnjecteerd bereiken de lever meestal in een hogere concentratie dan geneesmiddelen die geslikt worden.
- erfelijke factoren. Sommige vrouwen ontwikkelen bijvoorbeeld geelzucht door het gebruik van de anticonceptiepil.
- zwangerschap is ook van invloed op de verwerking van geneesmiddelen.
- andere ziekten kunnen ook van invloed zijn b.v. een te snelle schildklierwerking.

Geneesmiddelen en andere chemische stoffen bij een normale leverfunctie

Sommige geneesmiddelen kunnen, evenals andere chemische stoffen, een leverbeschadiging veroorzaken die voorspelbaar is. Andere geneesmiddelen veroorzaken alleen leverbeschadiging bij mensen die er in meer of mindere mate gevoelig voor zijn. Dan is de beschadiging dus niet voorspelbaar.

Direct voorspelbare reacties:

- in principe kan ieder geneesmiddel een leverbeschadiging veroorzaken. Als de dosis maar hoog genoeg is, ontstaat er een geneesmiddelenvergiftiging.
- een dergelijke vergiftiging zal snel na toediening van een te hoge dosis ontstaan, meestal binnen één of twee dagen, maar soms binnen een aantal uren.
- dikwijls worden ook andere organen beschadigd, b.v. de nieren, het beenmerg, het maag-darmstelsel en het centrale zenuwstelsel.
- dergelijke beschadigingen kunnen ook bij proefdieren worden opgewekt.

Voorbeelden van geneesmiddelen en stoffen die in te hoge doseringen giftig zijn, zijn o.a. paracetamol, tetracycline, broombenzeen en chloroform.

Ook zijn er voorbeelden van stoffen die door hun giftige karakter direct schadelijk zijn, maar die pas na langere tijd problemen geven. Een voorbeeld hiervan is het polyvinylchloride dat kwaadaardige tumoren in de lever geeft bij arbeiders die direct met deze stof in contact komen. Alcohol geeft meestal pas leverbeschadiging na langdurig en veelvuldig gebruik. Hierbij kan ook sprake zijn van extra gevoeligheid. Zo zijn in het algemeen vrouwen gevoeliger voor alcohol dan mannen.

Niet direct voorspelbare reacties:

- zijn meestal niet afhankelijk van de dosering van het gebruikte geneesmiddel.
- komen met name voor na het herhaald gebruik van het zelfde geneesmiddel.
- zijn waarschijnlijk een vorm van overgevoeligheid.
- zijn moeilijk te bewijzen. Het uitlokken van de symptomen door het geneesmiddel opnieuw toe te dienen, is een goede, maar soms gevaarlijke methode om zekerheid te krijgen.
- zijn, om bovenstaande redenen, ook niet bij proefdieren op te wekken.

De kans op leverbeschadiging bij normaal gebruik van geneesmiddelen varieert van 1 op de 10.000 tot 1 op de

100.000. Bij een aantal geneesmiddelen is de kans groter nl. 1:100. Het belangrijkste voorbeeld hiervan is isoniazide (middel tegen tuberculose).

De verschijnselen van leverbeschadiging door geneesmiddelen

Beschadigingen van de lever worden meestal gevonden bij bloedonderzoek. Specifieke klachten van de patiënt, b.v. geelzucht, kunnen de reden van dit bloedonderzoek zijn. Ook kan er routine bloedonderzoek worden gedaan bij het gebruik van geneesmiddelen die mogelijk leverbeschadiging kunnen geven b.v. bij het gebruik van methotrexaat. Bij gebruik van nieuwe geneesmiddelen is het uiteraard ook nodig om bloedonderzoek te doen. Sommige leverbeschadigingen worden pas bij toeval tijdens bloedonderzoek gevonden, omdat er geen andere verschijnselen zijn. De leverbeschadiging kan passen bij een leverontsteking en kan dan precies lijken op een virusinfectie van de lever. Maar de leverbeschadiging kan ook leiden tot galstuwning waardoor de patiënt geel wordt en klachten van jeuk kan krijgen. Ook leververvetting (zgn. steatose), gezwollen en zelfs cirrose kunnen het gevolg van het gebruik van geneesmiddelen zijn.

Diagnose

Het vinden van de oorzaak van een leverbeschadiging kan soms heel moeilijk zijn. Het is daarom zeer belangrijk dat men er altijd aan denkt dat ook een geneesmiddel de oorzaak van de leverbeschadiging kan zijn. Soms is het voor de arts echter moeilijk om te weten te komen wat de patiënt heeft gebruikt. Geneesmiddelen die men bij de drogist koopt worden door de patiënt vaak niet gemeld, evenals de zgn. alternatieve geneesmiddelen of het gebruik van geneeskrachtige kruiden. Ook wordt soms vergeten te melden dat er geneesmiddelen via pleisters, vaginaal of op andere wijze worden toegediend.

Er zal tevens geïnformeerd moeten worden naar het gebruik van genotmiddelen zoals alcohol, maar ook cocaïne en ecstasy, daar deze middelen ook de oorzaak van leverbeschadiging kunnen zijn. Het is dus van belang dat de patiënt het gebruik hiervan durft te melden. Van de

behandelend arts mag uiteraard begrip worden verwacht voor de patiënt, die dergelijke producten gebruikt. In een aantal gevallen kan een leverbiopsie nodig zijn voor het stellen van de juiste diagnose.

Behandeling

De enige effectieve behandeling die we kennen wordt gegeven bij een vergiftiging met paracetamol. Dat is een behandeling met N-acetylcysteïne. Hoe eerder het wordt gegeven, hoe beter het effect zal zijn.

In alle andere gevallen van geneesmiddelenvergiftiging bestaat er geen speciale behandeling; het gebruik van het geneesmiddel dient uiteraard onmiddellijk te worden gestopt. Gelukkig herstelt de lever zich in veel gevallen vaak volledig. Soms ontstaat er echter een chronische leverontsteking die uiteindelijk leidt tot levercirrose.

Geneesmiddelen en de zieke lever

De verwerking van geneesmiddelen door een zieke lever is afhankelijk van verschillende factoren:

- de hoeveelheid en kwaliteit van de functionerende levercellen.
- de hoeveelheid bloed die door de lever stroomt. Bij diverse leveraandoeningen is deze hoeveelheid afgenomen zoals b.v. bij een poortadertrombose, het syndroom van Budd-Chiari en het eindstadium van vrijwel alle leverziekten de zgn. levercirrose. Afname van de leverdoorbloeding kan ook veroorzaakt worden door bepaalde geneesmiddelen, bijv. beta-blokkers.
- de afvloed van de gal. Bij een verminderde galafvloed kunnen de stoffen die actief via de gal worden uitgescheiden, zich ophopen in het lichaam.
- de mate waarin het geneesmiddel in de levercel vrijkomt. Dit is afhankelijk van de binding van het geneesmiddel aan eiwit. Bij chronische leverziekten kan deze eiwitbinding gestoord zijn, vooral door daling van het albuminegehalte.

Patiënten met een leverziekte die geneesmiddelen krijgen in de normale dosering kunnen daarvan dus schadelijke gevolgen ondervinden. Daarom zal in veel gevallen de dosering moeten worden aangepast.

Het risico op overdosering kan in grote lijnen worden ingedeeld in drie groepen:

Middelen met een hoog risico:

- Geneesmiddelen die snel via de lever uit de bloedstroom worden gehaald (hoog first-pass effect). De verwerking van deze middelen is vooral afhankelijk van de hoeveelheid bloed die door de lever stroomt.

Als de doorstroming afneemt zal er meer van het geneesmiddel in de grote bloedcirculatie terecht komen dan gewenst is. Dit geldt o.a. voor bepaalde pijnstillers en geneesmiddelen voor het hart. De dosering zal dan moeten worden aangepast.

Middelen met een beperkt risico:

- Dit zijn geneesmiddelen die minder afhankelijk zijn van de bloedstroom door de lever en dus een zgn. laag first-pass effect hebben.

De verwerking van geneesmiddelen met een hoog of met een beperkt risico is uiteraard ook afhankelijk van het aantal en de kwaliteit van de functionerende levercellen.

Middelen met een laag risico:

- Deze geneesmiddelen worden zelfs bij ernstige leveraandoeningen op de normale wijze verwerkt.

Dit gebeurt met geneesmiddelen die grotendeels onveranderd door de nier worden uitgescheiden zoals penicillines.

Bepaalde enzymsystemen kunnen ook bij een ernstig zieke lever intact blijven. Sommige geneesmiddelen worden juist door deze systemen verwerkt b.v. het oxazepam (seresta).

Tenslotte speelt nog een ander mechanisme een rol waarmee we rekening moeten houden, nl. de gevoeligheid van de organen waarop het geneesmiddel inwerkt. Patiënten met ernstige leveraandoeningen kunnen heftiger reageren op benzodiazepines, barbituraten en andere slaapmiddelen, dan op grond van de dosering mag worden verwacht. In de praktijk zal dit een toename van het slaapverwekkend effect en soms zelfs een tijdelijk coma tot gevolg hebben.

Het hiervoor staande leidt er toe dat bij het voorschrijven en toedienen van geneesmiddelen aan patiënten met een leveraandoening, extra voorzichtigheid geboden is. Er zal rekening moeten worden gehouden met de levercelfunctie, de bloeddorstrooming van de lever en met eventueel aanwezige galstuwning.

In de praktijk betekent dit dat men bij het voorschrijven van medicijnen inzicht moet hebben in de aard en de ernst van de leveraandoening, om de risico's op de juiste wijze te kunnen inschatten. Tevens moet men weten hoe het geneesmiddel door een normale lever wordt verwerkt.

Conclusie

Bij afwijkingen aan de lever moet er altijd aan worden gedacht dat de schade kan zijn veroorzaakt door het gebruik van een geneesmiddel. In principe is ieder geneesmiddel verdacht, ook de ogenschijnlijk onschuldige. Bij nieuw ontwikkelde geneesmiddelen moeten artsen extra op hun hoede zijn.

Ook moet altijd worden gevraagd naar zelfmedicatie, het gebruik van kruiden, alternatieve geneesmiddelen en genotmiddelen b.v. ecstasy. Bij patiënten met een leveraandoening zal men, bij het voorschrijven van geneesmiddelen, extra alert moeten zijn. Kennis van de ziekte en van het geneesmiddel is hierbij van het grootste belang.

Een belangrijke rol in ons land speelt de Stichting LAREB te 's Hertogenbosch. Deze stichting is door de overheid formeel belast met de registratie en evaluatie van mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen.

Medisch specialisten, huisartsen en apothekers dienen een vermoeden van bijwerking van een geneesmiddel hier te melden. Wekelijks wordt door LAREB de Directie van het College ter beoordeling van geneesmiddelen ingelicht over de meldingen die gedaan zijn.

Het College neemt dan zonnodig maatregelen. Verder publiceert LAREB regelmatig over de gemelde bijwerkingen in het geneesmiddelenbulletin. Hierdoor kunnen artsen op de hoogte blijven van ervaringen met geneesmiddelen.

Tenslotte

In deze brochure zijn de mogelijke gevolgen van het gebruik van medicijnen voor het functioneren van de lever beschreven. Een deel van de tekst is algemeen. In het hoofdstuk 'geneesmiddelen en leverziekte' wordt ingegaan op de specifieke situatie van leverpatiënten.

De informatie in deze brochure is noodgedwongen beperkt en er zijn geen merknamen van geneesmiddelen opgenomen.

Indien u vragen heeft over medicijnen die u zelf gebruikt kunt u deze het beste voorleggen aan uw arts of apotheker.

Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

Stationsplein 8

3818 LE Amersfoort

postzegel

A N T W O O R D K A A R T

JA, ik meld mij aan.

- Ik word lid van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging voor € 16,- per jaar.
 Ik word donateur van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging voor tenminste € 16,- per jaar.

Ik betaal na ontvangst van de acceptgiro.

Naam: _____ m/v* Geb.datum: _____

Adres: _____ Postcode: _____

Plaats: _____ Provincie: _____

E-mail: _____ Telefoon: _____

Interesse in de ziektebeelden: _____

Handtekening: _____ *aankruisen wat van toepassing is.



Wilt u lid of donateur worden van de vereniging?

Vul dan onderstaande antwoordkaart in en stuur deze op naar het landelijk bureau.

Voorlichtingsbrochures

- Een leverziekte... en wat dan?
- Leverziekten bij kinderen
- Oesofagusvarices of slokdarmspataderen
- Hepatitis A t/m G
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Levertransplantatie
- Galblaas en galwegen
- Aangeboren leverziekten
- Levertumoren
- Hemochromatose (ijzerstapeling in de lever)
- Medicijnen en de lever
- Geelzucht: een opvallend signaal
- Auto-immuun hepatitis/Primaire Biliaire Cirrose
Primaire Scleroserende Cholangitis
- Cirrose van de lever
- De ziekte van Wilson (koperstapeling in de lever)
- Nationaal Hepatitis Centrum
- Leverstichting Nederland

Deze brochures zijn bij het landelijk bureau NLV te bestellen.

De redactie van deze brochure was in handen van
mevr. drs. J.W. den Ouden-Muller, St. Franciscus Gasthuis
te Rotterdam.

Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

Stationsplein 8

3818 LE Amersfoort

Tel.: (033) 422 09 81

Fax: (033) 422 09 83

E-mail: info@leverpatientenvereniging.nl

Internet: www.leverpatientenvereniging.nl

U kunt het werk van de NLV financieel steunen, door een gift
te storten op giro 361.038 of banknummer 36.92.18.825.

KvK Rotterdam 40535249

