

Longziekte door medicatie moeilijk te herkennen

Een veelvoud aan geneesmiddelen, zoals antibiotica, anti-inflammatoire middelen, antiarrhythmica en chemotherapeutica, wordt geassocieerd met longschade. Bijwerkingencentrum Lareb ontvangt hiervan regelmatig meldingen. Amiodaron, nitrofurantoïne en methotrexaat zijn enkele middelen waarbij longschade kan optreden.

Auteur **Annet van Boekel**

Veel geneesmiddelen kunnen longschade veroorzaken en het is waarschijnlijk dat die groep steeds groter wordt naarmate nieuwe middelen worden ontwikkeld. Het herkennen van geneesmiddelgeïnduceerde longziekten is erg lastig gezien het feit dat de klinische, radiologische en histologische eigenschappen weinig specifiek zijn.

Bij een patiënt met respiratoire klachten is het belangrijk om ook geneesmiddelen als mogelijke oorzaak voor de klachten mee te nemen in het differentiaaldiagnostisch proces. Om de potentiële morbiditeit en mortaliteit van geneesmiddelgeïnduceerde longziekten te minimaliseren, is het van belang dat zorgverleners op de hoogte zijn van mogelijke bijwerkingen die medicatie kan geven.

Chronische ontsteking

De diagnose geneesmiddelgeïnduceerde interstitiële longziekte (*drug-induced interstitial lung disease*; DILD) [1] – de meest voorkomende vorm – wordt gebaseerd op een duidelijke tijdsrelatie tussen blootstelling aan een verdacht geneesmiddel en het ontwikkelen van koorts, een niet-productieve hoest, kortademigheid en/of pleurale pijn. Specifieke markers, histopathologische bevindingen en klinische kenmerken zijn weinig specifiek. Hogeresolutiecomputer-tomografie (HRCT) is de beste, niet-invasieve methode om te bepalen of sprake is van een geneesmiddelgeïnduceerde longziekte. Bronchoscopie kan zinvol zijn bij het aantonen van pneumonitis en het uitsluiten van andere oorzaken [2].

LAREB ONTVING 13.756 MELDINGEN WAARIN RESPIRATOIRE BIJWERKINGEN WERDEN GENOEMD

De pathogenese van geneesmiddelgeïnduceerde longschade is niet volledig opgehelderd. Waarschijnlijk is het een gevolg van een combinatie van een direct cytotoxisch effect van de geneesmiddelmetaboliet (en soms het geneesmiddel zelf) en activatie van inflammatoire en immunologische processen [1,3]. Longschade gaat gepaard met alveolitis en oedeemvorming. Acute schade kan overgaan in chronische ontsteking en uiteindelijk leiden tot irreversibele fibrotische veranderingen [1,3].

Geneesmiddelen die het meest in verband zijn gebracht met directe longcytotoxiciteit zijn onder andere bleomycine en cyclofosfamide [4-6]. Symptomen van longschade bij gebruik van bleomycine kunnen binnen vier weken, maar ook later dan tien weken na de kuur optreden. Cyclofosfamide geeft bij minder dan 1% van de gebruikers longschade, die veelal vroeg na start van het geneesmiddel ontstaat [7].

Schade longweefsel

Geneesmiddelen kunnen naast directe cytotoxiciteit, ook schade teweegbrengen door activatie van schadelijke inflammatoire en immunologische processen of door het belemmeren van herstel van longschade.

Wanneer geneesmiddelen via oxidatie gemetaboliseerd worden, kunnen reactieve zuurstofverbindingen vrijkomen. Wanneer de systemen overbelast raken die normaal gesproken de reactieve zuurstofverbindingen onschadelijk maken, ontstaat zogeheten oxidatieve stress. Oxidatieve stress kan leiden tot verminderd functioneren van cellen en zelfs celdood [8,9]. Geneesmiddelen die op deze wijze schade kunnen veroorzaken, zijn onder andere nitrofurantoïne, bleomycine en mitomycine.

Ook kan een geneesmiddelmetaboliet door het lichaam als antigeen worden gezien, waarna het op verschillende wijzen



Foto Cindy Reinders

LONGSCHADE BIJ GEBRUIK VAN NITROFURANTOÏNE KAN TOT STAND KOMEN DOOR DE VORMING VAN VRIJE ZUURSTOFRADICALEN.

schade aan longweefsel teweeg kan brengen. De schade kan veroorzaakt worden door geneesmiddelspecifieke antilichamen of geneesmiddelspecifieke T-cellen. Ook het neerslaan van antigeen-antilichaamcomplexen in het longweefsel kan tot een ontstekingsreactie leiden met uiteindelijk pulmonair oedeem en interstitiële longziekte [1,2]. Sommige geneesmiddelen kunnen reeds bestaande longschade in stand houden: remming van de epidermalegroei-factorreceptor (EGFR) belemmert herstel van longweefsel en draagt op deze manier bij aan de ontwikkeling van interstitiële longziekte (ILD). Een geneesmiddel dat mogelijk op deze wijze longschade in stand houdt is de EGFR-tyrosinekinaseremmer gefitinib [3,10].

Meldingen

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb heeft tot 11 mei 2016 in totaal 13.756 meldingen ontvangen waarin respiratoire bijwerkingen werden genoemd. De specifieke term 'interstitiële longziekte' werd tot begin mei 2016 circa 266 keer gemeld bij een scala aan geneesmiddelen. De geneesmiddelen waarbij interstitiële longziekte veelvuldig is gemeld, zijn onder andere nitrofurantoin, amiodaron en methotrexaat. Pulmonale toxiciteit is 61 keer gemeld, met name in relatie tot gebruik van nitrofurantoin (tabellen 1 en 2).

• Amiodaron

Amiodaron veroorzaakt longschade door depositie van fosfolipiden in het longweefsel of via een immunologisch gemedieerde reactie. Ook wordt verondersteld dat amiodaron schade aan longweefsel kan veroorzaken via toxische zuurstofradicalen en een direct toxisch effect van jodide [2,11]. Het risico op amiodaron-geïnduceerde longschade bedraagt 5-6% en is het grootst gedurende de eerste twaalf maanden van de behandeling en met name bij patiënten van 40 jaar en ouder [11,12].

• Nitrofurantoin

Nitrofurantoin is geassocieerd met zowel acute als chronische longschade. De acute variant komt het meest voor. Longschade bij gebruik van dit middel kan tot stand komen door de vorming van vrije zuurstofradicalen. Er wordt echt ook gesuggereerd dat nitrofurantoin via immuungemedieerde toxiciteit schade kan geven [1,2]. De frequentie van acute longreacties bij gebruik van nitrofurantoin wordt geschat één op de vijfduizend eerste toedieningen [11,13]. De acute reactie is onafhankelijk van de dosis en treedt voornamelijk op bij vrouwen in de leeftijd van 40-50 jaar. Sensibilisatie treedt op zijn vroegst 1 tot 2 weken na eerst gebruik op. Symptomen ontstaan 2 tot 10 uur na inname en bestaan uit ernstige dyspneu, tachypneu, een niet-productieve hoest, hoge koorts (veelal met koude rillingen) cyanose en pijn op de borst [11].

• Methotrexaat

Acute of subacute interstitiële pneumonitis is een onvoorspelbare, potentieel levensbedreigende bijwerking van methotrexaat, zelfs bij lage doseringen [11]. De geschatte prevalentie van methotrexaatpneumonitis varieert van 0,3 tot 18%, met een gemiddelde van 3,3% [14,15]. Ondanks dat pneumonitis al lange tijd een bekende bijwerking is van methotrexaat, is over het precieze mechanisme nog maar weinig bekend. Waarschijnlijk speelt het vrijkomen van vrije zuurstofradicalen en inflammatoire cytokines een rol [2,11]. ■

Annet van Boekel is arts en wetenschappelijk beoordelaar bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Meldingen interstitiële longziekte

geneesmiddel (ATC7)	aantal keer gemeld (≥4)
nitrofurantoin (J01XE01)	31
amiodaron (C01BD01)	15
methotrexaat (L04AX03)	12
cyclofosfamide (L01AA01)	8
erlotinib (L01XE03)	8
rituximab (L01XC02)	8
nilutamide (L02BB02)	8
etanercept (L04AB01)	7
infliximab (L04AB02)	6

Meldingen pulmonale toxiciteit

geneesmiddel (ATC7)	aantal keer gemeld (≥4)
nitrofurantoin (J01XE01)	13
bleomycine (L01DC01)	5
gemcitabine (L01BC05)	4
cisplatine (L01XA01)	4