

Bijwerking protonpompremmers: interstitiële nefritis

Lastige diagnose

Behandeling met een protonpompremmer kan leiden tot interstitiële nefritis. De specifieke symptomen en de latentietijd van enkele weken maken het diagnosticeren van deze bijwerking lastig.

Tekst | Linda Härmark, Hans van der Wiel, Mark de Groot en Kees van Grootheest

Meer dan 1,6 miljoen mensen in Nederland gebruikten in 2006 een protonpompremmer [1]. (Es)omeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol worden toegepast bij klachten die zijn ontstaan als gevolg van een overmatige maagzuurproductie, zoals ulcus duodeni, gastro-oesofageale reflux en dyspepsie. Protonpompremmers kunnen ook toegepast worden als maagbescherming bij gebruik van NSAID's. Ze remmen irreversibel de functie van het enzym $H^+/K^+-ATPase$ (de zogenaamde protonpomp) in de pariëtale cel van de maagmucosa [2].

De frequentst voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten zoals diarree, obstipatie, flatulentie, buikpijn, misselijkheid en braken [3]. Tussen 1 januari 1998 en 1 augustus 2007 heeft het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zeven meldingen ontvangen van acute interstitiële nefritis bij gebruik van een protonpompremmer. We willen met dit artikel, aan de hand van de meldingen bij Lareb, enige achtergrondinformatie geven over deze bijwerking.

Zeven meldingen

In totaal ontving Lareb zeven meldingen van interstitiële nefritis in samenhang met het gebruik van een protonpompremmer. De



Acute interstitiële nefritis wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een inflammatoir celfiltraat in het interstitium van de nier.

leeftijd van de patiënten varieerde van 18 tot 76 jaar; vijf van de meldingen betroffen een man en twee een vrouw. In drie van de meldingen was omeprazol het verdachte middel, in drie meldingen pantoprazol en in een melding rabeprazol. De latentietijd varieerde van uren tot vier maanden na start van de therapie. In vijf meldingen werd de diagnose

bevestigd met een nierbiopsie. Zes patiënten herstelden spontaan na staken van het geneesmiddel, een patiënt herstelde na behandeling met prednison. Om een beeld te geven van de klinische manifestatie en het beloop van acute interstitiële nefritis wordt een van de patiënten in deze meldingen hier nader besproken.

Oorzaak acute interstitiële nefritis velerlei

Geneesmiddelgeïnduceerde acute interstitiële nefritis werd voor het eerst in 1968 beschreven in relatie tot het gebruik van meticilline. Sindsdien is gebleken dat meer geneesmiddelen acute interstitiële nefritis kunnen veroorzaken, waaronder bètalactamantibiotica, cefalosporinen, sulfonamiden, diuretica, NSAID's en geneesmiddelen voor behandeling van tuberculose. In 1992 werd het eerste casereport gepubliceerd waarin acute interstitiële nefritis werd toegeschreven aan omeprazol [4, 8, 9]. In de afgelopen jaren zijn protonpompremmers herhaaldelijk geassocieerd met acute interstitiële nefritis.

> Meneer B. is 57 jaar. Hij is bekend met diverticulose van het colon, eczeem en oesofageale reflux als gevolg van een hernia diafragmatica. De reflux wordt initieel behandeld met ranitidine, later vervangen door eenmaal daags rabepazol 20 mg. Na drie weken met dagelijkse koortspieken, rillingen, een verhoogde mictiefrequentie en hoofdpijn wordt de patiënt opgenomen in het ziekenhuis.

Bij opname gebruikt meneer B. behalve rabepazol ook koolteer-levomentholshampoo, tweemaal daags hydrocortisoncrème 1 mg/g en tweemaal daags metamucil 5,8 g. Zijn bloeddruk is 164/101 mmHg en de hartfrequentie 98/min. De patiënt vertoont geen tekenen van oedeem en heeft geen slagpijn bij de nierloges.

Laboratoriumbevindingen laten een verhoogde bezinkingssnelheid zien (67 mm/uur), een verhoogd natriumgehalte (146 mmol/l), een normaal kaliumgehalte (4,9 mmol/l) en een verhoogd serumcreatininegehalte van 307 µmol/l, corresponderend met een glomerulaire filtratiesnelheid van 20 ml/min per m². De urine is positief voor

hyalinecilinders (doorzichtige en kleurloze uit eiwit bestaande afgietsels van de nier-tubuli). Een echo van de buik vertoont geen afwijkingen. Een nierbiopsie laat zien dat er sprake is van een chronisch interstitiële nefritis. Rabepazol wordt gestaakt en de toestand van de patiënt verbetert. 18 maanden na stoppen met rabepazol daalt het serumcreatininegehalte tot 150 µmol/l. De reflux wordt verder behandeld met ranitidine.

Nierinsufficiëntie

Acute interstitiële nefritis wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een inflammatoir celfiltraat in het interstitium van de nier. Acute interstitiële nefritis kan leiden tot acute nierinsufficiëntie; bij ongeveer 15 % van de patiënten die opgenomen worden vanwege nierinsufficiëntie is acute interstitiële nefritis de reden [4]. Acute interstitiële nefritis kan zich manifesteren als oligurie, met vaak malaise, anorexie, misselijkheid en braken, pijn in de flanken en hypertensie. In de urine kunnen eiwit, erythrocyten en leukocyten – waaronder eosinofielen, die kenmerkend zijn voor acute interstitiële nefritis – worden aangetoond.

Tevens kunnen koorts, gewrichtsklachten en huiduitslag optreden [5]. Klinische verschijnselen en laboratoriumafwijkingen kunnen suggestief zijn voor de diagnose, maar om de diagnose acute interstitiële nefritis met zekerheid te kunnen stellen is een nierbiopsie noodzakelijk [4, 6]. De oorzaken kunnen in vijf categorieën ingedeeld worden: geneesmiddelen, infecties, auto-immunprocessen, glomerulaire ziekten en idiopathische reacties [6].

Het exacte mechanisme van acute interstitiële nefritis is niet bekend, maar er is sprake van een immunologisch proces. In het nier-

biopt wordt een interstitieel infiltraat gezien van lymfocyten, plasmacellen en vaak ook eosinofiele granulocyten. Waarschijnlijk wordt het geneesmiddel immunogeen na metabolisering, die lokaal in de niertubuli kan plaatsvinden. Vervolgens bindt de metaboliet zich aan een lichaamseigen eiwit in de tubulaire basaalmembraan en lokt daar een reactie uit. T-lymfocyten spelen hierbij een belangrijke rol. Mogelijk spelen ook bijkomende factoren zoals virale infecties of genetische predispositie een rol [5].

Corticosteroïden

Vanwege het veronderstelde immunologische mechanisme worden corticosteroïden soms ter behandeling ingezet. De effecten van corticosteroïden op de afloop van acute interstitiële nefritis zijn onderzocht in een retrospectieve studie. Het serumcreatininegehalte werd hierbij gebruikt als een maat voor het herstel. In het onderzoek werd geen significant verschil in serumcreatininegehalte gezien tussen patiënten die behandeld werden met corticosteroïden en patiënten die geen behandeling kregen [7]. In onze meldingen was staken van de protonpompremmer genoeg voor herstel, slechts één patiënt werd behandeld met een corticosteroïde.

Acute interstitiële nefritis is moeilijk te diagnosticeren. De symptomen zijn tamelijk specifiek en treden vaak pas weken na start van het geneesmiddel op. Soms is alleen een stijging van het serumcreatininegehalte aantoonbaar. Het is van belang zich bewust te zijn van het bestaan van deze bijwerking, zodat acute interstitiële nefritis in een vroeg stadium herkend kan worden. Door tijdige herkenning en staken van het geneesmiddelgebruik kan ernstige nierschade voorkomen worden [4].

Linda Härmark is apotheker, Mark de Groot is medisch bioloog, Kees van Grootheest is arts. Allen zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Hans van der Wiel is internist en werkzaam in het IJsselland Ziekenhuis in Capelle aan den IJssel. Correspondentie: l.harmark@lareb.nl.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Lareb

In elke PW-special met een farmacotherapeutisch onderwerp schenkt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb aandacht aan een bijwerking en geeft een advies voor de patiënt. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op deze te blijven insturen: www.lareb.nl.

LITERATUUR

- 1 College voor zorgverzekeringen.
GIPdatabank. www.gipdatabank.nl,
geraadpleegd 23-8-2007.
- 2 Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton
pump inhibitors. Pharmacology and rationale
for use in gastrointestinal disorders. *Drugs*.
1998;56(3):307-35.
- 3 Dutch SPC Losec Mups. www.cbg-meb.nl/IB-teksten/h21683-h21684-h21685.pdf (version
date 10-7-2005).
- 4 Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and
management of acute interstitial nephritis.
Am Fam Physician. 2003;67(12):2527-34.
- 5 Keller M, Spanou Z, Pichler WJ. Drug-Induced
interstitial nephritis. In: Pichler WJ, red. *Drug
hypersensitivity*. Bazel: Karger; 2007. p. 295-
305.
- 6 Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial
nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):506-
15.
- 7 Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al.
Acute interstitial nephritis: clinical features
and response to corticosteroid therapy.
Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2778-
83.
- 8 Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute
interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J
Med*. 1992;93(4):472-3.
- 9 Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, et al.
Renal failure and interstitial nephritis due
to penicillin and methicillin. *N Engl J Med*.
1968;279(23):1245-52.