

University of Groningen

Nefrotoxiciteit van protonpompremmers

Klatte, D C F; Wiegersma, J S; Dekker, F W; Gansevoort, R T

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Klatte, D. C. F., Wiegersma, J. S., Dekker, F. W., & Gansevoort, R. T. (2021). Nefrotoxiciteit van protonpompremmers. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, [D5534].
<https://www.ntvg.nl/artikelen/nefrotoxiciteit-van-protonpompremmers>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

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.

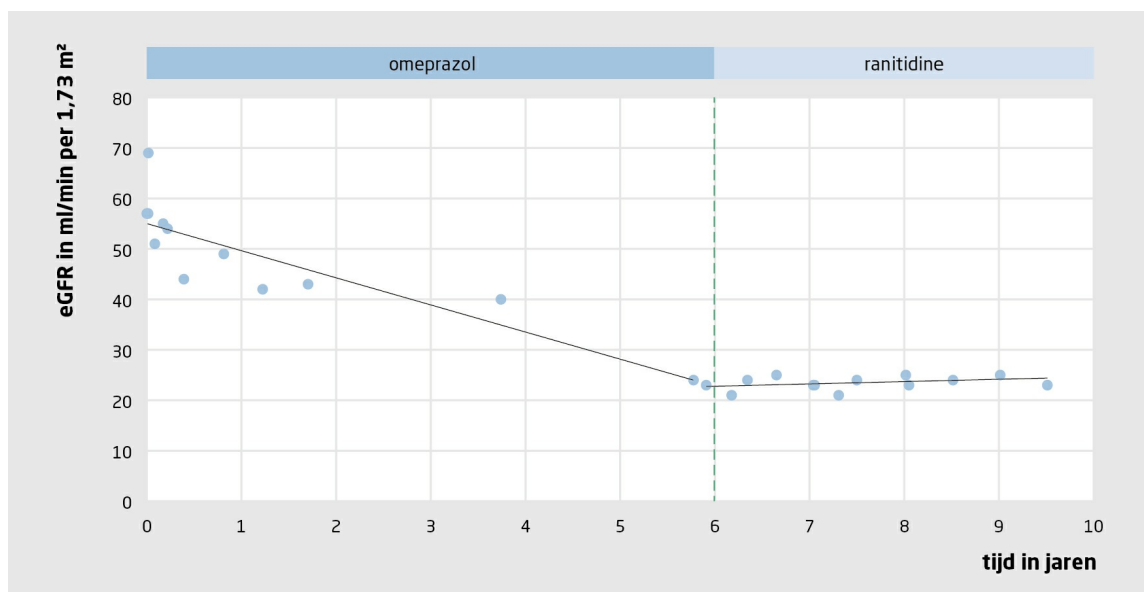
Nefrotoxiciteit van protonpompremmers

Derk C.F. Klatte, Janke S. Wieggersma, Friedo W. Dekker en Ron T. Gansevoort

Dames en Heren,

Protonpompremmers, zoals omeprazol en pantoprazol, worden steeds frequenter voorgeschreven. Over het algemeen worden deze geneesmiddelen als veilig beschouwd, maar bij sommige patiënten kunnen ze acute of langzaam progressieve nierinsufficiëntie veroorzaken. Dit is voor veel artsen een onbekende bijwerking. In dit artikel onderstrepen wij het belang van tijdige herkenning van deze bijwerking en bespreken wij alternatieve behandelopties.

Patiënt A, een 74-jarige man, werd door de cardioloog verwezen naar de polikliniek Nierziekten vanwege progressieve chronische nierinsufficiëntie. Hij was onder controle bij de cardioloog vanwege geringe linkerventrikeldisfunctie (ejectiefraction: 43%). Verder vermeldde zijn medische voorgeschiedenis hypertensie (goed gereguleerd) en diabetes mellitus type 2 (vanaf 60-jarige leeftijd), zonder microvasculaire complicaties. Patiënt gebruikte acetylsalicylzuur 80 mg 1 dd, amlodipine 10 mg 1 dd, metoprolol 150 mg 1 dd, ezetimibe 10 mg 1 dd, simvastatine 20 mg 1 dd, insuline en sinds 8 jaar omeprazol 40 mg 1 dd. Patiënt gebruikte geen ACE-remmer, omdat hij vele jaren geleden angio-oedeem had ontwikkeld na gebruik van perindopril. In een periode van 6 jaar was de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) gedaald van 57 naar 23 ml/min per 1,73 m² (figuur 1). Ook had patiënt een matige proteïnurie (0,9 g per 24 h), zonder afwijkingen in het urinesediment.



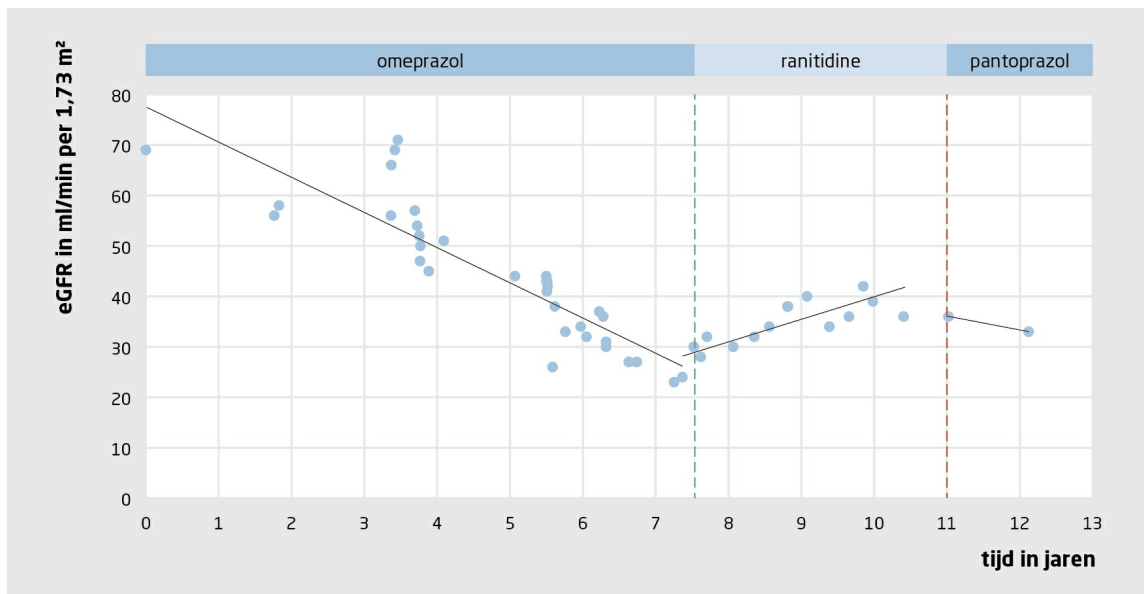
Figuur 1
Nierfunctie van patiënt A

Door gebruik van de protonpompremmer omeprazol daalde in een periode van 6 jaar de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 57 naar 23 ml/min per 1,73 m². Vanaf het moment dat omeprazol werd vervangen door de H₂-receptorantagonist ranitidine (verticale stippellijn), bleef de nierfunctie stabiel.

Bij echografie waren de nieren niet afwijkend. Er was sprake van nierinsufficiëntie in stadium G4A3 volgens de classificatie van 'Kidney disease: improving global outcomes' (KDIGO), die wij aanvankelijk duiden als secundair aan atherosclerose en mogelijk diabetes mellitus. Om de diagnose te bevestigen en andere oorzaken van nierinsufficiëntie uit te sluiten, overwogen wij om een nierbiopsie te verrichten. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan toxiciteit van omeprazol. Daarom besloten wij om eerst omeprazol te vervangen door ranitidine 150 mg 1 dd en het effect hiervan te evalueren. Zonder verdere medicatiewijzigingen bleef de nierfunctie in de daaropvolgende jaren stabiel (eGFR: 25 ml/min per 1,73 m²).

De diagnose werd gewijzigd in 'nefrotoxiciteit van een protonpompremmer', met een score van 4 op de Naranjo-schaal (dat wil zeggen: een 'mogelijke bijwerking').¹

Patiënt B, een 80-jarige man, bezocht de polikliniek Nierziekten vanwege progressieve nierinsufficiëntie, die was gediuid als passend bij hartfalen op basis van atriumfibrilleren en een ernstige pulmonalisklepstenose. Daarnaast had hij een ICD vanwege linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie: 30%) en passagère ventrikeltachycardiën. Patiënt gebruikte nebivolol 5 mg 1 dd, amiodarone 200 mg 1 dd, acenocoumarol 1 mg, furosemide 40 mg 1 dd en sinds 9 jaar omeprazol 40 mg 1 dd. In een periode van 7,5 jaar was de eGFR gedaald van 69 naar 28 ml/min per 1,73 m² (figuur 2). Ook had patiënt een uiterst geringe proteïnurie (0,08 g per 24 h), zonder afwijkingen in het urinesediment. Omdat zijn nierfunctie was verslechterd, was de lisinopril recentelijk gestaakt.



Figuur 2
Nierfunctie van patiënt B

Door gebruik van de protonpompremmer omeprazol daalde in een periode van 7,5 jaar de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 69 naar 28 ml/min per 1,73 m². Vanaf het moment dat omeprazol werd vervangen door de H₂-receptorantagonist ranitidine (groene verticale stippellijn), stabiliseerde de nierfunctie en later trad zelfs enige verbetering op. Vanwege leveringsproblemen verving de apotheker ranitidine door pantoprazol (rode verticale stippellijn), waarna de nierfunctie opnieuw verslechterde.

Echografie liet een niet-afwijkend aspect zien van beide nieren. Er was sprake van nierinsufficiëntie in KDIGO-stadium G4A1, mogelijk veroorzaakt door nefrosclerose en hartfalen. Zekerheidshalve vervingen wij omeprazol door ranitidine 150 mg 2 dd, zonder verdere medicatiewijzingen. Nadien stabiliseerde de nierfunctie en later trad zelfs enige verbetering op: de eGFR steeg van 30 naar 42 ml/min per 1,73 m². 3 jaar nadat omeprazol was vervangen door ranitidine, verslechterde de nierfunctie echter opnieuw. Vanwege leveringsproblemen had de apotheker ranitidine vervangen door pantoprazol.

Omdat de bijwerking opnieuw optrad na de herintroductie van het geneesmiddel, is de diagnose 'nefrotoxiciteit van een protonpompremmer' waarschijnlijk, met een score van 8 op de Naranjo-schaal (dat wil zeggen: een 'waarschijnlijke bijwerking').¹

Beschouwing

Protonpompremmers behoren tot de vaakst voorgeschreven geneesmiddelen. Het gebruik van deze medicijnen, dat wordt uitgedrukt in standaarddoseringen (DDD's), is fors toegenomen, van 385 miljoen DDD's in 2008 naar 790 miljoen DDD's in 2018. In deze aantallen is niet de verkoop van over-the-counterprotonpompremmers meegenomen. Niet alleen het absolute aantal gebruikers is toegenomen, maar ook het gebruik per patiënt.² Een belangrijke verklaring hiervoor is de toename van obesitas en hieraan gerelateerde gastro-oesofageale refluxziekte. Protonpompremmers worden voorgeschreven aan patiënten met een breed scala aan bovenbuikklachten en in het kader van routinematige ulcusprofylaxe bij NSAID- en acetylsalicylzuurgebruik. Over het algemeen worden protonpompremmers als veilig beschouwd. Het afgelopen decennium zijn echter een aantal artikelen gepubliceerd, waarin een verband wordt beschreven tussen het gebruik van protonpompremmers en het risico op osteoporotische fracturen, pneumonieën, *Clostridium*-infecties en acute en chronische nierschade.³

Epidemiologie

In de afgelopen jaren is uit meerdere grote cohortonderzoeken gebleken dat het gebruik van protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol en pantoprazol, gerelateerd is aan een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie.⁴⁻⁶ Deze onderzoeken betroffen een groot, op de algemene bevolking gebaseerd, prospectief cohortonderzoek in de Verenigde Staten (de zogenoemde 'Atherosclerosis Risk in Communities' (ARIC)-studie),⁴ een retrospectief cohortonderzoek onder Amerikaanse veteranen,⁵ en een retrospectief cohortonderzoek onder zorggebruikers uit de regio Stockholm.⁶ In de 2 laatstgenoemde onderzoeken werd het effect van protonpompremmers vergeleken met dat van H₂-receptorantagonisten, zoals ranitidine, cimetidine en famotidine. De incidentie van en het risico op chronische nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een eGFR < 60 ml/min per 1,73 m², liep in deze onderzoeken uiteen.

In de ARIC-studie was de incidentie van chronische nierinsufficiëntie het hoogst, namelijk 14,2 per 1000 persoonsjaren. Onder niet-gebruikers (dat wil zeggen: mensen die geen protonpompremmer of H₂-receptorantagonist gebruikten) was de incidentie 10,7 per 1000 persoonsjaren.⁴ Na correctie voor potentiële confounders, zoals comorbiditeit en gelijktijdig gebruik van andere medicijnen, zoals NSAID's, anticoagulantia en antihypertensiva, bleek dat gebruikers van een protonpompremmer een 50% hoger risico (gecorrigeerde hazardratio (aHR): 1,50; 95%-BI: 1,14-1,96) hadden op chronische nierinsufficiëntie, vergeleken met niet-gebruikers. Vergeleken met gebruikers van een H₂-receptorantagonist was dit risico 22% hoger (HR: 1,22; 95%-BI: 1,18-1,26).

In het cohort van Amerikaanse veteranen lag de incidentie lager, te weten 7,2 per 1000 persoonsjaren onder gebruikers van een protonpompremmer en 5,4 per 1000 persoonsjaar onder gebruikers van een H₂-receptorantagonist (aHR: 1,22; 95%-BI: 1,18-1,26).⁵ Het risico op nierfalen in het eindstadium was 96% hoger onder gebruikers van een protonpompremmer dan onder gebruikers van een H₂-receptorantagonist (HR: 1,96; 95%-BI: 1,21-3,18).

In het Zweedse cohort van zorggebruikers ging bij 1,9% van de gebruikers van een protonpompremmer (6,5 per 1000 persoonsjaren) en bij 1,3% van de gebruikers van een H₂-receptorantagonist (3,9 per 1000 persoonsjaren) de eGFR met meer dan 30% achteruit (aHR: 1,26; 95%-BI: 1,16-1,36).⁶ Net als in het cohort van Amerikaanse veteranen, was het risico op nierschade afhankelijk van de dosis en de duur van de blootstelling.^{5,6}

De resultaten van deze 3 cohortonderzoeken zijn later bevestigd in meerdere epidemiologische studies en meta-analyses.⁷ In geen van de studies werd gekeken naar een verschil in effect tussen de verschillende protonpompremmers. Er wordt echter aangenomen dat de nierinsufficiëntie een klasse-effect is, en dus niet een bijwerking van een specifieke protonpompremmer. Het risico op verslechtering van de nierfunctie lijkt voor een individuele patiënt weliswaar beperkt te zijn, maar omdat zoveel patiënten een protonpompremmer gebruiken, is er wel degelijk sprake van een belangrijk gezondheidsprobleem.

Pathofysiologie

Het pathofysiologische mechanisme dat ten grondslag ligt aan de relatie tussen het gebruik van protonpompremmers en nierfunctieverlies is niet geheel opgehelderd. Het optreden van acute interstitiële nefritis lijkt een van de belangrijkste oorzaken te zijn. Mede door het grootschalige gebruik behoren protonpompremmers tot de belangrijkste veroorzakers van acute interstitiële nefritis.⁸ Net als bij andere medicijnen die acute interstitiële nefritis kunnen veroorzaken, is het waarschijnlijk dat (metaboliëten van) protonpompremmers zich opstapelen in het tubulo-interstitium van de nier en aldaar een immuunrespons uitlokken. Histopathologisch onderzoek van een nierbiopt toont het kenmerkende beeld van een interstitieel infiltraat, met of zonder inflammatie van de tubuli. De glomeruli zijn vaak niet aangedaan en bij het merendeel van patiënten (88%) zijn eosinofiele granulocyten aanwezig in het tubulo-interstitium.⁹

Klinisch beeld

Protonpompremmer-geïnduceerde acute interstitiële nefritis uit zich vaak subtiel en geeft zelden systemische symptomen, zoals uitslag en koorts. Het tijdsinterval tussen het begin van het gebruik en het ontstaan van acute interstitiële nefritis verschilt aanzienlijk, variërend van weken tot maanden.⁸ Onopgemerkt kan acute inflammatie in het tijdsbestek van maanden leiden tot chronische interstitiële nefritis met interstitiële fibrose, gevolgd door progressief nierfalen. Bij bijna 50% van de gebruikers van een protonpompremmer die chronische nierinsufficiëntie ontwikkelt, treedt het nierfunctieverlies geleidelijk op, met 3-5 ml/min per 1,73 m² per jaar.⁸

In het urinesediment worden zelden noemenswaardige afwijkingen gevonden. Vaak hebben patiënten een geringe proteïnurie. Hierdoor is protonpompremmer-geïnduceerde acute interstitiële nefritis moeilijk te herkennen, met als gevolg dat vaak geen nierbiopsie wordt verricht. Een groot deel van de gebruikers van een protonpompremmer heeft bovendien een andere aandoening, zoals hypertensie of diabetes mellitus, waardoor nierfunctieverlies veelal ten onrechte wordt geïdentificeerd als secundair aan nefrosclerose of passend bij diabetische nefropathie.

Voorschrijfgedrag en monitoring van de nierfunctie

Als een protonpompremmer slechts kortdurend (4-8 weken) gebruikt wordt, is het absolute risico op een nierfunctiestoornis laag en is het waarschijnlijk niet zinvol om de nierfunctie te monitoren. Bij patiënten die langdurig een protonpompremmer gebruiken, is het raadzaam om incidenteel de nierfunctie te controleren, net als bij gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen.¹⁰ Omdat protonpompremmers tegenwoordig ook als over-the-countermedicijn verkrijgbaar zijn, is het verstandig om bij patiënten met onverklaard nierfunctieverlies te vragen naar het gebruik van deze medicijnen. De bijsluiters van protonpompremmers vermelden nierinsufficiëntie niet als mogelijke bewerking. Wij zijn van mening dat de bijsluiters aangepast moeten worden.

Bij chronisch gebruik van een protonpompremmer en een progressieve nierinsufficiëntie zonder een betere alternatieve verklaring moet worden gepoogd om de protonpompremmer te vervangen door een H₂-receptorantagonist of om de behandeling te stoppen. Het is belangrijk om het gebruik geleidelijk af te bouwen, om het risico op zogenoemde 'rebound'-hypersecretie van maagzuur te verkleinen en een daaraan gerelateerde toename van refluxklachten te voorkomen.

In 2019 is wereldwijd een grote hoeveelheid ranitidine teruggeroepen vanwege mogelijke vervuiling met NDMA, een stof die waarschijnlijk kankerverwekkend is.¹¹ Cimetidine is na ranitidine de vaakst voorgeschreven H₂-receptorantagonist. Dit geneesmiddel heeft echter als nadeel dat het de tubulaire secretie van creatinine remt, overigens zonder de glomerulaire filtratie te remmen. Hierdoor wordt de eGFR op basis van de CKD-EPI-formule onderschat. Famotidine heeft geen effect op de tubulaire secretie van creatinine en is daarom een goed alternatief. Door de terugroepactie van ranitidine is er echter een grote vraag naar famotidine en zijn er vaak leveringsproblemen.

Dames en Heren, het gebruik van een protonpompremmer kan leiden tot acute of langzaam progressieve nierinsufficiëntie. Tijdige herkenning van deze bijwerking is moeilijk doordat specifieke symptomen ontbreken en een groot deel van de gebruikers een andere aandoening heeft die het nierfunctieverlies kan verklaren. Bij gebrek aan een betere alternatieve verklaring voor acuut of langzaam progressief nierfunctieverlies moet gedacht worden aan een protonpompremmer als oorzaak. Probeer om de protonpompremmer te vervangen door een H₂-receptorantagonist of om de behandeling te stoppen.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5534
- LUMC, Leiden. Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: drs. D.C.F. Klatte, arts-onderzoeker. Afd. Klinische Epidemiologie: prof.dr. F.W. Dekker, epidemioloog. UMCG, afd. Nefrologie, Groningen: drs. J.S. Wiegersma, internist-nefroloog; prof.dr. R.T. Gansevoort, nefroloog.
- Contact: D.C.F. Klatte (d.c.f.klatte@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 2 december 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5534

Literatuur

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. [doi:10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154). [Medline](#)
2. Stichting Farmaceutische Kengetallen. [Groeit lijkt over in markt protonpompremmers](#). *Pharmaceutisch Weekblad.* 29 november 2019.
3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152:706-15. [doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031). [Medline](#)
4. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-46. [doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193). [Medline](#)
5. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63. [doi:10.1681/ASN.2015121377](https://doi.org/10.1681/ASN.2015121377). [Medline](#)
6. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702-10. [doi:10.1053/j.gastro.2017.05.046](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.046). [Medline](#)
7. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:497-507. [doi:10.1053/j.ajkd.2019.07.012](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.012). [Medline](#)
8. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1441-6. [doi:10.1093/ndt/gfh137](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh137). [Medline](#)
9. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29:611-6. [doi:10.1007/s40620-016-0309-2](https://doi.org/10.1007/s40620-016-0309-2). [Medline](#)
10. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group

- Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30. [doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007). [Medline](#)
11. Mahase E. FDA recalls ranitidine medicines over potential cancer causing impurity. *BMJ.* 2019;367:l5832. [doi:10.1136/bmj.l5832](https://doi.org/10.1136/bmj.l5832). [Medline](#)