Commentaren

Niet-steroeide anti-inflammatoire geneesmiddelen: bij sommige groepen patiënten voorspelbaar nefrotoxisch

C. D. a. STEHOUWER EN A. J. M. DONKER

Niet-steroeide anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID’s) worden veel gebruikt; ze zijn effectief bij de bestrijding van pijn en ontstekingsverschijnselen bij aandoeningen van het bewegingsapparaat. De gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID’s zijn uitgebreid onderzocht en zijn genoegzaam bekend. Kort geleden werd in het Tijdschrift een advies gegeven ter preventie.1 Het doel van dit commentaar is de aandacht te vestigen op de renale toxiciteit van NSAID’s, aan te geven welke patiënten wat dat betreft de grootste kans op problemen hebben en – binnen de beperkingen van de huidige kennis omtrent dergelijke bijwerkingen – een beleid te formuleren ter voorkoming ervan.


Ned Tijdschr Geneeskd 1991; 135, nr 11
De renale problemen die worden veroorzaakt door NSAID's zijn te verdelen in twee groepen. De eerste groep bestaat uit bijwerkingen die worden veroorzaakt door remming van de prostaglandinesynthese in de nier. Van de renale bijwerkingen komt dit type het meest voor; het kent gevarieerde uittrekkingsvormen (hyperkalëmie, hyponatriëmie), verminderde effectiviteit van bloeddoorlopende middelen, nierinsufficiëntie onder omstandigheden waarin de nier gepharmaceën wordt tot zoutretentie en nierfunctieverlies bij primaire nierziekten), maar wordt qua mechanisme vrij goed begrepen en is daardoor verdedigbaar. De tweede groep, over de pathogenese waarvan veel minder bekend is, behoren enkele relatief zeldzame syndromen zoals acute interstitiële nefritis (gevolg van overdosering), nefrotisch syndroom, papilnecrose en, bij gebruik van suprofen, acute obstructieve uropathie door intratubulair neerslaan van urinewezens kristallen; er behoeft echter ook een potentieel belangrijke, maar nog nauwkeurig onderzochte vorm van chronische nierinsufficiëntie toe, die gepaard gaat met interstitiële fibrose en verband houdt met langdurig gebruik van NSAID's.

Prostaglandinen zijn mediatoren die waar nodig worden aangemaakt, ter plaatse werken zijn en vaak een modulerende functie hebben. De belangrijkste renale prostaglandinen, uit arachidonzuur vrijgemaakt door het enzym cyclooxygenase, zijn prostacycline (PGI2) en prostaglandine E2 (PGE2). Prostacycline, geproduceerd in de nierschors, werkt vaatverwijding, stimuleert daardoor de renale doorbloeding, glomerulaire filtratiesnelheid en natriuresis, maar beïnvloedt ook de reninesecretie en de kaliumexcretie. Het niermerg maakt vooral PGE2, dat eveneens vaatverharding werkt en voorts de tubulaire terugresorptie van natrium en chloride en de werking van het antidiuretisch hormoon remt. PGE2 stimuleert daardoor de natriuresis, de klaring van vrij water en - door verhoogd aanbod van natrium aan distale tubus en macula densa - de kaliumen en reninesecretie. Prostaglandinen doen de klaring van vrij water ook toenemen door hun preferentiële effect op de juxtamediale doorbloeding, waardoor de hypertoniciteit van het niermerg afneemt.

Zoals overeenkomstig met hun modulerende rol zijn prostaglandinen bij de gezonde mens niet essentieel voor de nierfunctie. Sommige ziekteprocessen gaan echter gepaard met verhoogde sympathicusactiviteit en werking van vaatverhardende hormonen (angiotensine II, catecholaminen, antidiuretisch hormoon), prikkelend de nier tot natriumretentie en maken normaal functioneren van de nier afhankelijk van ter plaatse gesynthetiseerde prostaglandinen, die de nier bescherms tegen overmachtige vasocostrictie. In zulke omstandigheden - na 'ontzetting', bij uitdroging, bij gebruik van diuretica, bij aanwezigheid van hypotensie, decompensatie cordis, levercirrose of nefrotisch syndroom - geeft NSAID's, door remming van het cyclooxygenase in de nier, een sterk vergrote kans op het ontstaan van door renale vasocostrictie veroorzaakte acute nierinsufficiëntie. Ook bij primaire nierziekten, chronische nierinsufficiëntie en atherosclerotische vaatziekten (waarbij soms renalemicroangiopathie optreedt) blijkt de nier gevoelig voor remming van prostaglandinesynthese. Hyperkalëmie en hyponatriëmie die zijn ontstaan tijdens NSAID-gebruik zijn eveneens te begrijpen uit de remming van het renale cyclooxygenase en zullen slechts dan voorkomen, wanneer het homeostatiseke vermogen van de nier beperkt is, zoals op hoge leeftijd, bij chronische nierinsufficiëntie, bij hyporeninemische hypoaldosteronisme (diabetes), bij gelijktijdig gebruik van ß-receptor blokkerende geneesmiddelen, kaliumsparente diuretica of ACE-remmers, en, voor hyponatriëmie, bij gebruik van thiaziden. Het mechanisme dat de verminderde effectiviteit van antihypertensiva bij gelijktijdig gebruik van NSAID's veroorzaakt, is niet geheel opgehelderd, maar lijkt ten dele samen te hangen met de remming van de renale prostaglandinesynthese.

Hoe groot zijn nu in praktijk de risico's? Goede farmacologische gegevens over nefrotoxiciteit bij NSAID-gebruik zijn niet voorhanden. Het lijkt geen twijfel dat zich bij patiënten die behoren tot bovengenoemde risicogroepen ernstige, hoewel in het algemeen reversibele, problemen kunnen voordoen. In onderzoeken waarbij aan zulke patiënten NSAID's werden toegediend, daalde de glomerulaire filtratiesnelheid met 10 tot meer dan 50% terwijl diastolische en systolische bloeddruk circa 5-15 mmHg stegen; bij de helft van een groep oudere patiënten nam de serumconcentratie van kalium toe tot boven de 5,0 mmol/l. Bij kortwerkende NSAID's, zoals ibuprofen, worden evenwichtige bijwerkingen al na enkele dagen duidelijk, maar wanneer de halfwaardetijd langer is (piroxicam, sulindac) kan het uiteindelijke effect op de nierfunctie pas na ongeveer 2 weken worden beoordeeld. Lage doseringen sluiten belangrijke bijwerkingen niet uit, en over de toxiciteit op langere termijn is weinig bekend. Toch lijken niet alle patiënten uit de risicogroepeven gevoelig, een bevinding die ten dele wordt verklaard door relatief grote interindividuele verschillen in farmakokinetiek, farmacodynamiek (mate van remming van renale cyclooxygenase) en, vooral bij ouderen, basale omstandigheden, maar die het ons moeilijk maakt binnen de groep patiënten die op pathofysiologische gronden het grootste risico lopen, diegenen aan te wijzen bij wie ziek werkelijk problemen zullen voordoen.

Zijn alle NSAID's in dit opzicht gelijk? Sulindac, een langwerkend NSAID met een uitgebreide enterohematISCHE kringsloop, is wellicht een gunstige uitzondering. Het geneesmiddel wordt pas actief na vorming van sulindac sulfide, dat op zijn beurt in de nier wordt omgezet in onderzoek dat hiv-koolvezels meten. Hiermee stelt overeen wat door verschillende onderzoekers is gemerkt: dat sulindac de uitscheiding van renale prostaglandinen niet beïnvloedt, noch de glomerulaire filtratiesnelheid bij nierziekten, de proteinurie bij nefrotisch syndroom of de effectiviteit van bloeddoorlopende geneesmiddelen bij hypertensie. Andere onderzoekers waren echter minder optimistisch, wezen op de korte duur van de meeste onderzoeken of vonden wel degelijk vermindering van uitscheiding van vooral PGE2, daling van de glomerulaire filtratiesnelheid (als bijzonder bij
De overdoseringrisico's van het voorschrijven van antidepressiva

R. M. Pinder

Inleiding
Suicide komt vaak voor in Europa. Het gemiddelde jaarlijkse suicidecijfer in de EG bedroeg in de jaren 1980 tot 1986 14,7/100.000 inwoners, terwijl in 1976 het aantal suicidepogingen 215/100.000 bedroeg. In Nederland zijn de cijfers respectievelijk 11,0 en 120,5/100.000. Van alle psychiatrische aandoeningen wordt vooral depressie in verband gebracht met suicide; deze psychiatrische aandoening ligt aan 35 tot 79% van de suicidepogingen ten grondslag. Op basis van follow-up-onderzoek wordt geschat dat ten minste 15% van de mensen met een depressie zich sucideert en dat de kans op sterfte door suicide bij depressieve patiënten ongeveer 30 keer hoger ligt dan bij de bevolkingsgroep die niet aan een stemmingsstoornis lijdt. Ook zijn depressies de psychiatrische aandoeningen waarbij het meest auto-intoxicatie voorkomt. Auto-intoxicatie is een van de meest gebruikte suïcidemethoden in vele delen van Europa: uit de cijfers uit het Verenigd Koninkrijk over de periode 1950-1982 blijkt, dat 54% van de vrouwen en 25% van de mannen die zich suïcideerden deze methode gebruikten. Geniemiddelen spelen de belangrijkste rol. De meeste patiënten die zich suïcideerden door het innemen van medicijnen bezochten in de daaraan voorafgaande maand hun huisarts en maakten bij hun suicide gebruik van de geneesmiddelen die bij dat bezoek door hun huisarts waren voorgeschreven. Bij auto-intoxicatie zijn analgetica en psychotroppe stoffen, meestal in combinatie met alcohol, de meest gebruikte middelen. Na de invoering van psychofarmaca, eind jaren vijftig, volgden de jaarlijkse cijfers over fatale en niet-fatale overdosiseringen van deze middelen de verkoop- en prescriptiecijfers op de voet. Nu barbituraten nog slechts beperkt verkrijgbaar zijn, vormen de tricyclische antidepressiva de voornaamste groep van centraal dempende geneesmiddelen, waarmee ze de meest levensbedreigende geneesmiddelen ter wereld zijn. Als hypnotica zijn de barbituraten goed-

LITERATUUR

Aanvaard op 4 februari 1991