

Acute nierinsufficiëntie na NSAID-gebruik bij 2 kinderen met subklinische dehydratie

M.J.J.Finken en R.N.Sukhai

Dames en Heren,

In de kindergeneeskundige praktijk hebben niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) een plaats als antipyreticum of als pijnstiller voor onder meer postoperatieve pijn,¹ primaire dysmenorroe² en otitis media acuta.³ Hoewel gebruik van NSAID's voldoende veilig geacht wordt bij kinderen,⁴ brengen suprafysiologische doses een risico op acute nierinsufficiëntie met zich mee.⁵ Nierfunctiestoornissen bij normale doses NSAID's zijn gerapporteerd bij kinderen met pre-existent nierlijden alsmede bij voorheen gezonde kinderen die gedehydrateerd waren.⁶⁻¹⁰

In deze les illustreren wij aan de hand van de ziektegeschiedenissen van 2 meisjes met acute nierinsufficiëntie bij NSAID-gebruik dat subklinische (bij lichamenlijk onderzoek niet te objectiveren) dehydratie reeds grote gevolgen kan hebben voor de nierfunctie. Anamnese, lichamenlijk onderzoek en eenvoudig laboratoriumonderzoek moeten de arts op het spoor brengen van de juiste diagnose, zodat deze met de juiste maatregelen blijvende nierschade kan voorkómen of beperken.

Patiënt A, een 13,5-jarig meisje, werd gezien voor een spoedconsult op onze polikliniek. Vier dagen voor presentatie had zij 7 tabletten naproxen 220 mg en 9-14 tabletten paracetamol 500 mg tegelijk ingeslikt tijdens een paniekaanval die was uitgelokt door een korte periode van hevige hoofdpijnaanvallen. De ochtend daarna startte de menstruatie, die samenging met hevig bloedverlies, onderbuikspijn en anorexie. Er waren geen suïcidale gedachten. Haar ziektegeschiedenis vermeldde dat zij prematuur geboren was bij een amenorroeduur van 30 weken, met slechts weinig problemen in de neonatale fase. Verder was zij tot 1,5 jaar tevoren behandeld geweest met een gonadotrofine-'releasing'-hormoon(GnRH)-analogon wegens centrale pubertas praecox.

Bij presentatie zagen wij een nerveus meisje met een pols van 80 per minuut en een bloeddruk van 130/72 mmHg (respectievelijk P_{05} en P_{75}). Haar lengte was 158,9 cm (standaarddeviatiescore (SDS): -0,7) en haar gewicht 51,3 kg (SDS: +0,7). Er waren geen dehydratieverschijnselen. Bij

auscultatie van hart en longen werden geen afwijkingen gehoord. Er was geen abdominale prikkeling.

Laboratoriumonderzoek toonde een creatinineconcentratie van 231 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumwaarde van 8,5 mmol/l (tabel). Er waren geen afwijkingen in elektrolytwaarden of het zuur-basenevenwicht. De Hb-waarde was licht verlaagd. Kwalitatief urineonderzoek liet met name veel erythrocyten zonder cilindervorming zien. De fractionele natriumexcretie was 0,2% (referentiewaarde: > 1; de fractionele natriumexcretie wordt als volgt berekend: natriumurineconcentratie/natriumserumconcentratie, gedeeld door creatinine-urineconcentratie/creatinineserumconcentratie). Tijdens een eerder polikliniekbezoek 1,5 jaar tevoren was er een normale creatinewaarde van 62 $\mu\text{mol/l}$.

Patiënte werd opgenomen op de kinderafdeling van ons ziekenhuis. Er werd een 24-uursurineverzameling gestart, maar deze mislukte vanwege de hevige menstruatie. Bij oriënterend stollingsonderzoek zagen wij geen afwijkingen. De geschatte klaring (volgens de schwartz-formule¹¹) was 26 ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlak (referentiewaarden: 80-120).

Echografisch onderzoek toonde structureel normale nieren zonder aanwijzingen voor nierstenen. De verminderde nierfunctie in combinatie met de lage fractionele natriumexcretie en de ingestie van een ruime hoeveelheid naproxen en paracetamol enkele dagen tevoren deden ons denken aan een NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie.

Patiënte werd aangespoord veel te drinken. Daarnaast vond rehydratie met NaCl 0,9% plaats. Het deficit werd geschat op 5% van het lichaamsgewicht. De vochtbalans was 600 ml positief daags na opname. In de daaropvolgende dagen daalden creatinine- en ureumwaarden. Drie dagen na opname kon patiënte met een normale bloeddruk worden ontslagen, en met creatinine- en ureumwaarden van respectievelijk 106 $\mu\text{mol/l}$ en 4,6 mmol/l.

Bij poliklinische controle 10 dagen na ontslag was de maturatie verdwenen en de concentratie creatinine was verder gedaald naar 67 $\mu\text{mol/l}$. Zes maanden na ontslag waren bloeddruk en nierfunctieparameters nog steeds binnen normale grenzen, maar patiënte had klachten gekregen van een frequente mictie in de afwezigheid van een urineweginfectie. Gezien het nerveuze karakter van patiënte werd met ontspanningsoefeningen gestart. Vanwege de frequente mictie, zogenaamde 'urge'-klachten, werd een spasmodicum voorgeschreven.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Leiden.
Hr.M.J.J.Finken, assistent-geneeskundige (thans: Reinier de Graaf Gasthuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 5011, 2600 GA Delft); hr.dr. R.N.Sukhai, kinderarts.
Correspondentieadres: hr.M.J.J.Finken (finken@rdgg.nl).

Patiënt B, een 12,5-jarig meisje, werd gezien op het Centrum Eerste Hulp (CEH) van ons ziekenhuis. Zij klaagde over continue epigastrische pijn met uitstraling naar de linker flank sinds 3 dagen, en subfebriële temperatuur, verlies van eetlust, en misselijkheid zonder braken. Zij had al 3 dagen geen ontlasting gehad. De dag voor verwijzing was de eigen huisarts gestart met nitrofurantoïne omdat deze een blaasontsteking vermoedde. Een week eerder had patiënte ook het CEH bezocht wegens een pijnlijke hand nadat iemand erop was gevallen. Onder de diagnose 'contusie' was toen diclofenac voorgeschreven.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een gezond ogend meisje met een rectale temperatuur van 37,3°C, een pols van 100 per minuut en een bloeddruk van 120/65 mmHg (respectievelijk P_{85} en P_{50}). Haar lengte was 154,5 cm (SDS: -0,5) en haar gewicht 52,4 kg (SDS: +1,3). Er waren geen dehydratieverschijnselen. Bij auscultatie van hart, longen en buik werden geen afwijkingen vastgesteld. De epigastrische regio was drukgevoelig bij palpatie. Laboratoriumonderzoek toonde een creatinewaarde van 245 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumconcentratie van 10,1 mmol/l (zie de tabel). Er waren geen afwijkingen in elektrolytwwaarden of het zuur-basenevenwicht. Bezinking en CRP-waarde waren licht verhoogd. Bij kwalitatief urineonderzoek werden geen afwijkingen gezien. De fractionele natriumexcretie was 0,3%.

Patiënte werd opgenomen op de kinderafdeling van ons ziekenhuis, waarna 24-uursurine werd verzameld. De creatinineklaring was 32 ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlak. Echografisch onderzoek toonde behoudens een geringe dilatatie van beide nierbekkens geen afwijkingen. Uit de urine werden geen micro-organismen gekweekt. Gezien de nierfunctievermindering, de lage fractionele natriumexcretie en het diclofenacgebruik vermoedden wij bij patiënte een NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie.

Patiënte werd aangespoord veel te drinken en zij kreeg intraveneuze rehydratie met NaCl 0,9%. Het deficit was geschat op 5% van het lichaamsgewicht. De urineproductie was 2100 ml gedurende de eerste 24 uur na opname. De vochtbalans was onbetrouwbaar. Creatinine- en ureumwaarden daalden geleidelijk in de daaropvolgende dagen. Tijdens haar verblijf viel het de verpleegkundigen op dat zij een sterke neiging tot vasten en een gestoorde lichaamsbeleving had. Derhalve werd een eetstoornis vermoed. Vijf dagen na opname werd zij ontslagen met een creatinewaarde van 118 $\mu\text{mol/l}$ en een ureumconcentratie van 7,8 mmol/l.

Bij controle 13 dagen na ontslag waren deze genormaliseerd naar waarden van respectievelijk 58 $\mu\text{mol/l}$ en 3,8 mmol/l. Een jaar na ontslag was patiënte nog steeds normotensief en was de nierfunctie normaal.

Beide meisjes hadden een acute nierinsufficiëntie gekregen na NSAID-gebruik bij een vermoedelijke dehydratie. Na re-

Uitslagen van bloedonderzoek bij patiënten A en B

	patiënt A	patiënt B	referentiewaarden
Hb (in mmol/l)	7,2	8,4	7,5-10,0
hematocriet	0,34	0,39	0,37-0,47
'mean corpuscular volume' (MCV) (in fl)	87	80	80-100
leukocytengetal ($\times 10^9/l$)	10,1	10,2	4,5-10,0
creatinine (in $\mu\text{mol/l}$)	231	245	≤ 77
ureum (in mmol/l)	8,5	10,1	2,5-7,5
natrium (in mmol/l)	144	141	136-144
kaliüm (in mmol/l)	3,7	3,8	3,6-4,8
calcium (in mmol/l)	2,42	2,41	2,25-2,55
anorganisch fosfaat (in mmol/l)	1,47	1,35	0,81-1,45
chloride (in mmol/l)	-	104	96-107
pH*	7,40	7,40	7,35-7,45
PCO ₂ (in kPa)*	4,8	5,4	4,5-6,0
basenoverschot (in mmol/l)*	-3	0	-2-2
bicarbonaat (in mmol/l)*	22	24	22-29
albumine (in g/l)	46	43	40-50
aspartaataminotransferase (ASAT; in U/l)	36	25	5-40
alanineaminotransferase (ALAT; in U/l)	32	12	5-45
amylase (in U/l)	134	97	50-220
C-reactieve proteïne (CRP; in mg/l)	24	41	0-20
BSE (in mm/1e h)	-	32	0-20

*Gemeten in capillair bloed.

hydratie en staken van het NSAID-gebruik (bij patiënt B) verbeterden de nierfunctieparameters in enkele dagen tijd. Beide meisjes bleken naderhand weinig gedronken te hebben in de dagen voor opname. Verder had patiënt A fors bloedverlies door hevige menses met daarbij een licht verlaagde Hb-waarde. Bij oriënterend stollingsonderzoek waren er echter geen afwijkingen. Hematurie zonder cilindervorming werd aanvankelijk gevonden, maar de urineporties waren afgenomen tijdens de menstruatie. Bij echografisch onderzoek waren er echter geen aanwijzingen voor nierstenen en de hematurie was spontaan verdwenen binnen 10 dagen na ontslag. Hoewel er anamnestic geen aanwijzingen voor waren, speelde bij patiënt B mogelijk purgeren of laxantia-abusus een rol bij het ontstaan van de dehydratie, in combinatie met een verminderde vochtinname. Ondanks een negatieve urinekweek (na één dag behandeling met nitrofurantoïne) kon niet volledig uitgesloten worden dat een urineweginfectie bijgedragen had aan haar nierfunctiestoornis.

Etiologie. NSAID's remmen de renale prostaglandinesynthese door inhibitie van cyclo-oxygenase. In euvolemische staat hebben prostaglandinen een verwaarloosbaar effect op de nierperfusie. Bij verminderd circulerend volume is er

een upregulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem alsmede een toegenomen catecholamine-uitstoot die de renale prostaglandinesynthese stimuleert. Deze prostaglandinen neutraliseren het vasoconstrictieve effect van catecholaminen op het vas afferens door de preglomerulaire weerstand te verminderen, waardoor nierperfusie en glomerulaire filtratie verbeteren. Dit beschermende effect van prostaglandinen op de nierperfusie wordt acuut tenietgedaan door NSAID's, hetgeen kan resulteren in acute nierinsufficiëntie. Paracetamol heeft een soortgelijk effect op de prostaglandinesynthese, zij het in mindere mate.

Hoewel de pathofysiologie gelijk is voor alle leeftijdsgroepen, zijn kinderen met koortsende ziekten waarschijnlijk gevoeliger voor NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie. Dit is een gevolg van een verhoogd risico op dehydratie: door meer verdamping door een relatief groot lichaamsoppervlak, niet willen of kunnen drinken en bijkomende verliezen zoals braken en diarree in relatie tot een kleiner lichaamsvolume.⁹ Dit geldt met name voor jongere kinderen. Onze patiënten hadden geen koorts, maar er was wel degelijk weinig vochtinname in de dagen voor opname. Daarnaast speelden andere, voor deze leeftijd meer specifieke, predisponerende factoren voor de dehydratie een mogelijke rol: de menorrhagie bij patiënt A en de vermoedelijke eetstoornis bij patiënt B. Vanwege een kleiner bloedvolume dan bij volwassenen leidt menorrhagie bij adolescente meisjes gemakkelijker tot volumedepletie. Eetstoornissen komen veel voor onder adolescente meisjes. In recent Spaans onderzoek werd bij 6,4% van de 13-jarige meisjes een eetstoornis volgens DSM-IV gediagnosticeerd, waaronder anorexia nervosa, boulimia nervosa en eetstoornis 'niet nader gespecificeerd'.¹²

Diagnostiek. De symptomen van NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie zijn specifiek. De nierinsufficiëntie is veelal non-oligurisch. Malaise, moeheid, buikpijn, misselijkheid en braken kunnen vóórkomen. Ook flankpijn zoals bij patiënt B is meerdere malen gerapporteerd.⁶⁻¹⁰ Hypertensie en perifere oedemen zijn slechts incidenteel beschreven.¹⁰ Het NSAID-gebruik in combinatie met anamnestiche en, indien aanwezig, fysieke aanwijzingen voor dehydratie moet de arts op het spoor zetten van de juiste diagnose. Evenals bij volwassenen worden bij oudere kinderen, zoals bij onze patiënten, vaak geen dehydratieverschijnselen waargenomen bij lichamelijk onderzoek. Bij jonge kinderen is geringe dehydratie gemakkelijker te herkennen aan de hand van droge lippen, droog mondslimvlies en huilen zonder tranen. Ernstiger dehydratie wordt gekenmerkt door een verminderde huidturgor, ingevallen ogen, een ingezonken fontanel, koude acra, een vertraagde capillaire refill, tachycardie en een verlaagde polsdruk. De bloeddruk daalt pas in een gevorderd stadium van dehydratie.

De fractionele natriumexcretie is een maat om de uitscheiding van natrium te kwantificeren in relatie tot de nier-

functie. Bij verminderde nierperfusie door dehydratie worden water en natrium gereteneerd, wat leidt tot een daling van de fractionele natriumexcretie. Renale vasoconstrictie door bijkomend NSAID-gebruik leidt tot een verdere verlaging van de fractionele natriumexcretie.¹³ Bij ernstiger intoxicaties met NSAID's kunnen metabole acidose en hyperkaliëmie vóórkomen. Dit is het gevolg van een afgenomen aanbod van natrium aan de distale tubulus en derhalve een verminderde uitwisseling tussen natriumionen enerzijds en kalium- of waterstofionen anderzijds. Het urinesediment is vaak afwijkend, zij het specifiek, met hematurie, leukocyturie en/of proteïnurie. Bij echografisch onderzoek van de nieren kan corticaal verlies zichtbaar zijn (hyperechoog weefsel), wat een teken is van (doorgemaakte) ischemie. Nierbiopsie is alleen aangewezen ter onderscheid van andere differentiaal diagnostische overwegingen bij ernstige nierinsufficiëntie.

Beleid. Uiteraard dient het NSAID-gebruik onmiddellijk gestaakt te worden. Het vocht- en natriumtekort moet opgeheven worden. Vochtbalans, nierfunctie en elektrolytenconcentraties moeten met name de eerste dagen frequent gecontroleerd worden. Een enkele keer is dialyse noodzakelijk.⁸⁻⁹ Hoewel bij de meeste tot dusver beschreven patiënten de nierfunctie volledig herstelde, is bij de ernstiger verlopende gevallen blijvende nierschade beschreven.⁸⁻⁹

Dames en Heren, bij NSAID-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie bij voorheen gezonde kinderen is er nagenoeg altijd een onderliggende dehydratie. Nierinsufficiëntie kan reeds optreden bij geringe dehydratie, zoals bij onze patiënten waarschijnlijk het geval was. Het ziektebeeld kan leiden tot permanente nierschade indien de oorzakelijke factoren niet tijdig opgeheven worden. De diagnose is eenvoudig te stellen aan de hand van anamnese, lichamelijk onderzoek en eenvoudig laboratoriumonderzoek. Vanwege een verhoogd risico op dehydratie bij kinderen zouden NSAID's geen middelen van eerste keus moeten zijn ter bestrijding van koorts en/of pijn. Paracetamol lijkt nagenoeg even effectief te zijn. Veel vergelijkend onderzoek bij kinderen is gedaan met ibuprofen. Een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies toonde geen verschil in pijnvermindering door een eenmalige dosis paracetamol (7-15 mg/kg) of een gift ibuprofen (4-10 mg/kg).¹⁴ Ibuprofen had wel een iets sterkere antipyretische werking, maar dit kleine verschil ten opzichte van paracetamol rechtvaardigt onzes inziens geen ongebreidelde toepassing van NSAID's.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 maart 2006

Literatuur

- 1 Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*. 2002;88:72-7.
- 2 Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:780-9.
- 3 Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10:387-92.
- 4 Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273:929-33.
- 5 Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D. Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11:107-8.
- 6 McIntire SC, Rubenstein RC, Gartner jr JC, Gilboa N, Ellis D. Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Pediatrics*. 1993;92:459-60.
- 7 Wattad A, Feehan T, Shepard FM, Youngberg G. A unique complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Pediatrics*. 1994;93:693.
- 8 Moghal NE, Hulton SA, Milford DV. Care in the use of ibuprofen as an antipyretic in children. *Clin Nephrol*. 1998;49:293-5.
- 9 Moghal NE, Hegde S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child*. 2004;89:276-7.
- 10 Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1295-8.
- 11 Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-63.
- 12 Beato-Fernandez L, Rodriguez-Cano T, Belmonte-Llario A, Martinez-Delgado C. Risk factors for eating disorders in adolescents. A Spanish community-based longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:287-94.
- 13 Gaillard CA, Koomans HA, Rabelink AJ, Dorhout Mees EJ. Effects of indomethacin on renal response to atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol*. 1987;253(5 Pt 2):F868-73.
- 14 Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:521-6.

Abstract

Acute renal failure following NSAID use in 2 children with subclinical dehydration. – A 13,5-year-old girl was seen a few days after she had taken an overdose of NSAIDs and a 12,5-year-old girl presented with continuous epigastric pain with radiation to the left side for the past 3 days, a subfebrile temperature, loss of appetite and nausea without vomiting after she had taken an NSAID a few times following a painful accident. Laboratory tests showed that both girls were dehydrated, even though this was not visible on physical examination. Fractional sodium excretion was below 1%. Predisposing factors for the dehydration were little fluid intake during the previous days, heavy menstruation in one patient and perhaps purging or laxative abuse in the other. The renal function recovered after rehydration. In these patients, subclinical dehydration was sufficient to cause nephrotoxicity. Because of an increased risk of dehydration, paracetamol is preferred for the treatment of fever and/or pain in children.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1861-4