

Nier en binnenoer dele

Het binnenoer en de nier hebben meer gemeen dan we in eerste instantie denken. Geneesmiddelen die aangrijpen op de nier, kunnen soms gehoorproblemen veroorzaken. Toch vonden we geen duidelijk verband tussen ototoxiciteit en nefrototoxiciteit. Wel zijn er aanwijzingen voor de rol van een gemeenschappelijk iontransportmechanisme.

Tekst | Marianne Verdel, Eugène van Puijenbroek, Patrick Souverein, Bert Leufkens en Toine Egberts

Aminoglycosiden, NSAID's, lisdiuretica en platina-oncolytica zijn bekende geneesmiddelenklassen met schadelijke effecten op het gehoor. Deze geneesmiddelen tasten voornamelijk het binnenoer aan, waardoor gehoorverlies, oorsuizen en evenwichtsstoornissen kunnen ontstaan.

Gehoorschade is geassocieerd met nierfunctiestoornissen. Er zijn erfelijke nierziekten (syndroom van Alport, syndroom van Bartter) die gepaard kunnen gaan met gehoorproblemen. Ook komt gehoorverlies vaker voor bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dan bij mensen die geen nierproblemen ondervinden. Verder zijn het binnenoer en de nieren biochemisch en functioneel verwante organen [1]. Omdat in preklinisch geneesmiddelenonderzoek en in klinische studies effecten in de nieren

routinematig worden onderzocht, in tegenstelling tot effecten in het oor, zouden eventuele bijwerkingen in de nieren een marker kunnen zijn voor bijwerkingen in het oor.

Verband gezocht

In de Lareb-database bestudeerden we de relatie tussen renale bijwerkingen en gehoorstoornissen. Om na te gaan of er in de Lareb-database een associatie is tussen een geneesmiddel en een bepaalde bijwerking, berekenden we de *reporting odds ratio's* (ROR's). Wanneer de benedengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval boven 1 ligt, komt de associatie significant vaker voor dan op grond van toeval mag worden verwacht. Deze analysetechniek is eerder beschreven in het *Pharmaceutisch Weekblad* [2] en wordt hier niet verder besproken.

Oren en nieren blijken bepaalde iontransportsystemen gemeen te hebben die niet voorkomen buiten het binnenoer en de nieren [3]. Daarom onderzochten we ook of de genoemde geneesmiddelenklassen aangrepen op iontransportsystemen in nier en oor.

Om de relatie tussen bijwerkingen in de nieren en in de oren te onderzoeken, selecteerden we in de Lareb-database alle rapporten met bijwerkingen in de nieren (onder andere nierfalen en nefritis) en in het oor (onder meer oorsuizen, vertigo en doofheid). In rapporten met renale bijwerkingen werden 193 geneesmiddelenklassen (ATC-code, 5 posities) genoemd, waarvan 120 ook vermeld werden in rapporten met bijwerkingen in de oren. De 40 ATC-classes die wel werden genoemd in rapporten met bijwerkingen in het oor maar niet geassocieerd waren met bijwerkingen in de nier, zijn buiten beschouwing gelaten.

De 193 ATC-classes werden ingedeeld in vier groepen op basis van de ROR's op renale bijwerkingen (ROR_{nier}) en bijwerkingen in het oor (ROR_{oor}). We maakten gebruik van een afkappunt van 1,50 vanwege de statistische bewijskracht van de studie. In totaal waren 14 ATC-classes geassocieerd met zowel nier- als gehoorproblemen ($ROR_{nier} \geq 1,50$ en $ROR_{oor} \geq 1,50$). Op basis van dit aantal lijkt er geen direct verband te bestaan tussen het optreden van bijwerkingen in de nieren en in het oor.

Iontransportsystemen

Van alle 193 ATC-classes hebben we in de literatuur nagegaan of zij iontransport syste-

Inschatting ototoxische eigenschappen lijkt mogelijk

Mogelijke effecten op de oren maken geen deel uit van de gebruikelijke studies voordat nieuwe geneesmiddelen op de markt komen. Hierdoor is er niet altijd voldoende informatie beschikbaar over de eventuele ototoxiciteit van een geneesmiddel. Pas wanneer zo'n geneesmiddel door veel mensen wordt gebruikt, kan een onvermoede bijwerking in de oren aan het licht komen. Bij patiënten met een of meer risicofactoren op geneesmiddelgerelateerde ototoxiciteit (onder andere leeftijd, eerder gebruik van ototoxische geneesmiddelen, verminderde nierfunctie) is het belangrijk van tevoren al te kunnen inschatten of een middel effect op het binnenoer kan veroorzaken.

Ons onderzoek was gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in de nieren en oren aan Lareb. Wij hebben geen directe relatie gevonden tussen bijwerkingen in de nieren en bijwerkingen in de oren. Wel is het opvallend dat van de geneesmiddelenklassen die statistisch significant geassocieerd zijn met bijwerkingen in het oor, bijna de helft iontransportprocessen beïnvloedt. Dit kenmerk zou gebruikt kunnen worden om een inschatting te maken of een geneesmiddel al dan niet ototoxische eigenschappen heeft.

n iontransportsysteem

men in nieren en oren konden beïnvloeden. In de bovenste tabel is aangegeven hoe de ATC-classes zijn verdeeld over de vier groepen en hoeveel ATC-classes per groep invloed hebben op ionprocessen.

Opvallend is dat zes van de veertien (43%) ATC-geneesmiddelenklassen met een $ROR_{nier} \geq 1,50$ en $ROR_{oor} \geq 1,50$ iontransportsystemen kunnen beïnvloeden (onderste tabel). Dit is interessant, omdat de ionenhuishouding belangrijk is voor het doorgeven van signalen in het binnenoor. Vooral kaliumionen zijn essentieel om een normale gehoorfunctie te behouden. Ook andere ionen, zoals calcium en waterstofcarbonaat, zijn belangrijk voor de instandhouding van de ionenhuishouding in het binnenoor. Veranderingen in de ionenhuishouding in het binnenoor kunnen leiden tot gehoorverlies, oorsuizen en evenwichtsstoornissen [4].

Lisdiuretica (ATC-code C03CA) en koolzuuranhydraseremmers (S01EC) zijn bekend om hun effecten op de nieren en de oren. Deze effecten komen voornamelijk tot stand door remming van uitwisseling van natrium-, kalium-, chloride- en/of waterstofcarbonaationen. Daardoor verandert de elektrolytsamenstelling van de endolymfe in het binnenoor. Ook de ototoxische effecten van aminoglycosiden (J01GB) en kinine(derivaten) (M09AA) kunnen deels verklaard worden door blokkade van calciumafhankelijke K^+ -kanalen. Doordat prostaglandines de Na^+ - K^+ -ATPasepomp en het iontransport reguleren, kunnen ook salicylzuurderivaten (N02BA) de prostaglandinesynthese remmen en zo de ionenhuishouding beïnvloeden.

Onverwacht

Verrassend is verder dat van de ATC-classes die wel geassocieerd zijn met bijwerkingen in het binnenoor maar niet met renale bijwerkingen, een groot deel (35%) effect heeft op iontransportsystemen. Onder deze ATC-classes bevinden zich onder meer acetylsalicylzuur (B01AC), thiazidediuretica (C03BA, C03EA, C09BA) en diltiazem (C08DB) dat in het binnenoor aanwezig

Zesentwintig geneesmiddelenklassen* hebben effect op ionsystemen

Groep**	Aantal ATC5-classes (n = 193)	ATC5-classes met effect op iontransportsystemen
Effect op nier én oor	14	6 (43%)
Geen effect op nier, wel op oor	20	7 (35%)
Geen effect op oor, wel op nier	73	8 (11%)
Effect op geen van beide	86	5 (6%)

* ATC-code van 5 posities. ** wel effect: $ROR \geq 1,50$; geen effect: $ROR < 1,50$.

Indeling van geneesmiddelenklassen op basis van reporting odds ratio (ROR).

Veertien geneesmiddelenklassen* hebben effect op nier én oor

ATC5	Geneesmiddelenklasse
A07EA**	Corticosteroiden
A07EC	Mesalazine en verwante verbindingen
C02KD	Serotonineantagonisten
C03CA**	Sulfonamiden
C04AX	Overige perifere vasodilatantia
J01GB**	Overige aminoglycosiden
J01XA	Glycopeptiden
J06BA	Normaal humaan immunoglobuline
L03AB	Interferonen
M09AA**	Kinine en afgeleiden
N01AX	Overige algemene anesthetica
N02BA**	Salicylzuur en derivaten
S01EC**	Koolzuuranhydraseremmers
V01AA	Allergeenextracten

* ATC-code van 5 posities. ** Heeft effect op iontransportprocessen in nier en/of binnenoor.

Geneesmiddelenklassen met $ROR_{nier} \geq 1,50$ en $ROR_{oor} \geq 1,50$.

L-type-calciumkanalen kan blokkeren. Dit impliceert dat de werking op iontransportprocessen een aanwijzing kan zijn voor bijwerkingen in het oor, ongeacht eventuele bijwerkingen in de nieren.

Samenvattend kunnen we concluderen dat renale bijwerkingen als zodanig niet kunnen dienen als marker voor bijwerkingen in de oren. Het lijkt eerder dat geneesmiddelen-gerelateerde gehoorproblemen te verwachten zijn bij ATC-classes die aangrijpen op ionprocessen in de oren. Het onderlig-

gende werkingsmechanisme vraagt nog wel verder onderzoek. <

Marianne Verdel, Patrick Souverein, Bert Leufkens en Toine Egberts zijn verbonden aan het Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht. Eugène van Puijenbroek is verbonden aan Lareb, 's-Hertogenbosch.

LITERATUUR

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

Literatuur

- 1 Arnold W. Inner ear and renal diseases.
In: Histopathology of the ear and its clinical implications. A symposium in honor of Harold F. Schuknecht, conducted at the Department of Otorhinolaryngology, Kantonsspital, Lucerne, Switzerland. Boston: 1983. p. 119-24.
- 2 Diemont WL, van Puijenbroek EP, van Grootheest AC. Het duiden van een associatie. Renale bijwerkingen van geneesmiddelen. Pharm Weekbl. 2001;136:1354-8.
- 3 Lang F, Vallon V, Knipper M, et al. Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;293(4):C1187-208.
- 4 Juhn SK, Hunter BA, Odland RM. Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. Int Tinnitus J. 2001;7(2):72-83.