

Losec var trolig orsak till interstitiell nefrit

Konsumtionen av omeprazol (Losec) är hög i vårt land. Vi vill med denna fallbeskrivning uppmärksamma Läkartidningens läsekrets på risken för en ovanlig men allvarlig komplikation i samband med omeprazolbehandling, nämligen påverkan av njurfunktionen. Om sådan uppträder är det viktigt att njurmedicinsk utredning snabbt görs.

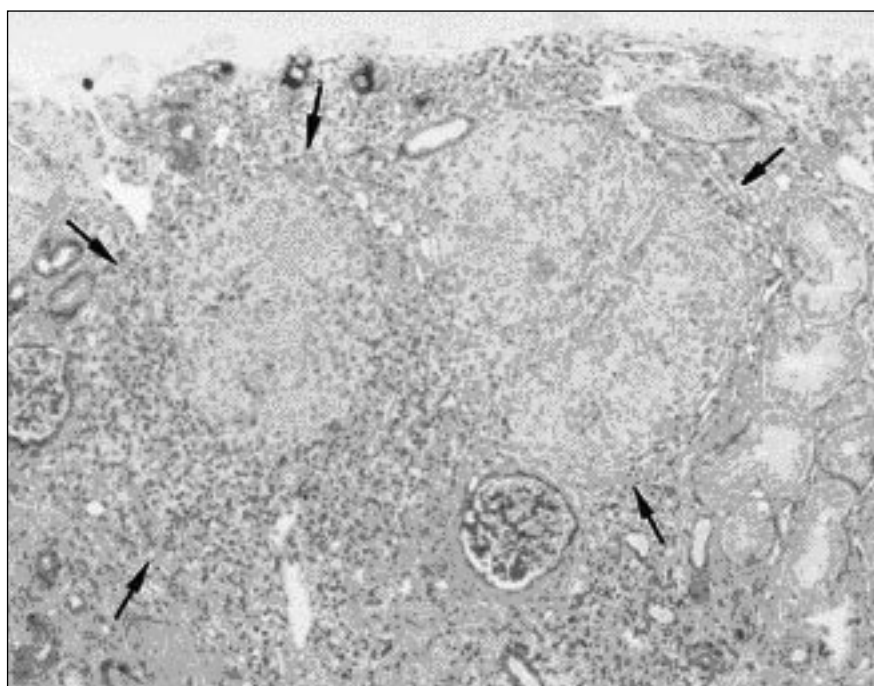
En 52-årig man som sedan 20 års ålder haft besvär som vid refluxesofagit har under åren fått ett flertal olika medel förskrivna för behandling av dessa besvär. De senaste åren har han fått omeprazol och ranitidin i flera omgångar på grund av svårbehandlad esofagit. Patienten sökte sin husläkare på grund av trötthet och dyspepsibesvär cirka åtta månader före ankomsten till oss. Laboratorieprov visade anemi med Hb 96 g/l. Han remitterades till närliggande kirurgklinik för fortsatt utredning av esofagitbesvären.

Gastroskopi visade kraftig esofagit med ulceration samt ett 4–5 cm stort hiatusbräck. Han ordinerades omeprazol i tablettform 40 mg \times 1 samt Gaviscon i mixtur och fick sedvanliga råd. Efter sex veckors omeprazolbehandling var patienten kliniskt förbättrad från sina esofagitbesvär, men ny gastroskopi visade kvarstående lätt esofagit och som tidigare hiatusbräck. Han rekommenderades att ta omeprazol i dosen 40–80 mg dagligen och uppsattes på väntelista för operation av sitt hiatusbräck. Denna operation genomfördes komplikationsfritt och esofagitbesvären minskade. Man noterade dock kvarstående

anemi, och utredning visade nu serumkreatinin 517 μ mol/l (normalt <120 μ mol/l), urea 16 mmol/l (normalt 3–8 mmol/l) och Hb 97 g/l.

Patienten remitterades till vår njurmedicinska mottagning cirka åtta månader efter första besöket hos husläka-

prednisolontabletter 60 mg \times 1 (knappt 1 mg/kg kroppsvikt). Serumkreatininivån hade då stigit till 648 μ mol/l, urea var 26,5 mmol/l och den glomerulära filtrationen mätt med iohexolclearance uppgick till 15 ml/minut \times 1,73 m² (normalt cirka 80–130 ml/minut \times 1,73 m²).



Figur 1. Njurbiopsi sex månader efter insatt steroidbehandling visar granulom (pilar) omgivna av inflammatoriska celler.

ren och inlades omgående för utvidgad utredning och njurbiopsi, vilken utfördes komplikationsfritt.

Njurbiopsi ingav misstanke om interstitiell nefrit

Njurbiopsin var mycket liten och innehöll endast ett litet barkområde med tre glomeruli, vilka var utan väsentlig anmärkning såväl ljusmikroskopiskt som vid undersökning med immunfluorescens. Interstitiellt sågs ett visst ödem samt enstaka bindvävsstråk och en sparsam härdformig inflammation huvudsakligen bestående av lymfocyter och plasmaceller. Materialet var för sparsamt för säker diagnos men ingav misstanke om interstitiell nefrit.

På grund av misstanken om akut interstitiell nefrit insattes patienten på

Patienten hade också mikroskopisk hematuri, låggradig proteinuri och normalt serumalbumin. Tyvärr utfördes inte analyser för bestämning av antalet eosinofila blodkroppar i blod och urin.

Efter cirka en månads steroidbehandling hade serumkreatinin sjunkit till 328 μ mol/l, urea till 14 mmol/l och Hb hade stigit till 123 g/l, det sistnämnda sekundärt till erytropoietinbehandling. Patientens steroiddoser sänktes långsamt och fyra månader senare var serumkreatinin 282 μ mol/l, urea 12 mmol/l och Hb 117 g/l under pågående behandling med prednisolon 10 mg dagligen. Patientens kvarstående men lindrigare dyspepsibesvär behandlades med famotidintabletter 10–20 mg dagligen.

Författare

STEFAN H JACOBSON

docent, klinikchef, njurmedicinska kliniken

BIRGITTA SUNDELIN

med dr, överläkare, avdelningen för klinisk patologi och cytologi; båda Karolinska sjukhuset, Stockholm.

För att bedöma graden av interstitiell fibros och sekundär glomerulär skleros samt eventuella kvarvarande tecken till interstitiell inflammation och ödem gjordes ny njurbiopsi sex månader efter insatt steroidbehandling. Den bestod av tre drygt centimeterlånga vävnadskollar. I en av dessa sågs icke nekrotiska epitelioidcellsgranulom omgivna av inflammatoriska celler, framför allt lymfocyter. Färgning för påvisande av syrafasta stavar, svamp och bakterier utföll negativt. I vävnaden i övrigt sågs en måttlig härdformig fibros och en måttlig tubuliatrofi. 5 av 25 glomeruli var helt äromvandlade, de övriga var utan väsentlig anmärkning.

För att utesluta andra orsaker till granulomatös interstitiell nefrit utfördes lungröntgen, som var normal, samt bestämning av ACE i serum, vilket också var normalt. Nytt iohexolclearance visade att den glomerulära filtrationen stigit till 26 ml/minut \times 1,73 m².

Läkemedel vanligaste orsak till akut interstitiell nefrit

Den vanligaste orsaken till akut interstitiell nefrit är läkemedelsutlösta överkänslighetsreaktioner, framför allt orsakade av betalaktamantibiotika och NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel). De vanligaste symtomen är feber, hudutslag och ledbesvär. Vid laboratorieundersökning finner man ofta eosinofili, eosinofuri, proteinuri, ibland hematuri och ofta njurfunktionsnedsättning. De flesta patienter tillfrisknar efter utsättande av det läkemedel som orsakat den interstitiella nefrit, men ofta är en tids prednisonbehandling indicerad. Kronisk interstitiell nefrit kan bland annat vara orsakad av recidiverande akuta pyelonefritter, kronisk obstruktiv nefropati, metaboliska sjukdomar som gikt och hyperkalcemi, läkemedel som fenobarbital, allopurinol, naproxen, rifampicin med mera samt av myelom. Den kliniska bilden vid kronisk interstitiell nefrit karakteriseras av långsamt progredierande njurfunktionsnedsättning i kombination med proteinuri och förändringar i den tubulära njurfunktionen. Behandlingen inriktas på grundsjukdomen.

Vår patient kom till njurmedicinska kliniken drygt åtta månader efter påbörjad omeprazolbehandling. Han företedde då inga kliniska tecken till akut interstitiell nefrit och hade inga besvär av utslag eller feber. Då genesen till njursvikten var okänd genomfördes njurbiopsi, som i sparsamt material visade tecken till akut interstitiell nefrit. Patienten svarade också bra på steroidbehandling i sjunkande doser, och njurfunktionen förbättrades. Vid rebiopsi sex månader efter påbörjad steroidbehandling fann vi bild som vid granulomatös interstitiell nefrit. Denna bild kan ses hos patienter med sarkoidos, Wegeners granulomatos samt vid flera olika infektionssjukdomar, till exempel tuberkulos. Patienten företedde inga kliniska eller laboratoriemässiga tecken till dessa sjukdomstillstånd. Granulomatös interstitiell nefrit kan emellertid även vara läkemedelsorsakad, och vi har därför dragit slutsatsen att den mest sannolika orsaken till patientens interstitiella nefrit är omeprazol som forskrivits i relativt hög dos under lång tid.

Omeprazolinducerad interstitiell nefrit i litteraturen

Omeprazol som orsak till interstitiell nefrit beskrevs i litteraturen första gången 1992 [1-6]. Den kliniska bilden vid omeprazolinducerad interstitiell nefrit karakteriseras av symtomdebut efter cirka 2-6 månaders behandling. Symtomen är trötthet, klåda, feber och utslag, men många patienter saknar den fullständiga kliniska bild man ofta ser vid andra former av akut interstitiell nefrit. De flesta beskrivna patienter med omeprazolinducerad interstitiell nefrit har haft serumkreatininstegring och proteinuri, men alla har inte haft eosinofili och esinofuri. Den behandling som rekommenderas är utsättande av omeprazol samt prednisonbehandling i dosen 0,5-1 mg/kg kroppsvikt/dag. Prognosen anses god vid tidigt insatt behandling. Anledningen till att vår patient inte återfått normal njurfunktion är sannolikt att omeprazolbehandling pågick under lång tid utan att njurfunktionsnedsättningen noterades.

Referenser

1. Ruffenach SJ, Siskend MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992; 93: 472-3.
2. Christensen PB, Albertsen KEP, Jensen P. Renal failure after omeprazole. *Lancet* 1993; 341: 55.
3. Assouad M, Vicks SL, Pokroy MV, Willcourt RJ. Recurrent acute interstitial nephritis on rechallenge with omeprazole. *Lancet* 1994; 344: 549.
4. Singer S, Parry RG, Deodhar HA, Barnes JN. Acute interstitial nephritis, omeprazole and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1994; 42: 280.
5. Fleury D, Storkebaum H, Mougnot B, Bridoux F, Gobert P, Lemaître V et al. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Clin Nephrol* 1995; 44: 129.
6. D'Adamo G, Spinelli C, Forte F, Gangeri F. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Renal Failure* 1997; 19: 171-5.

Referenslistor

Några detaljer förtjänar att påpekas då de ofta vållar problem:

Läkartidningen publicerar inte fler än 20 referenser (max 5 i korrespondensinlägg). Om fler finns skall författaren ange vilka som skall publiceras. Efter referenslistan skrivs då: »En fullständig referensförteckning kan rekvideras från författaren (författarna).» Ange både namn och adress!

Om ett verk har upp till sex författare anges samtliga; om författarna är sju eller fler anges de sex första plus et al.

Förkorta tidskrifters namn enligt Index Medicus. Om tidskriften inte återfinns i den senaste upplagan, skriv ut hela namnet.

Personliga meddelanden och opublicerade data redovisas i texten, inte i referenslistan. Undvik referenser till sammanfattningar (abstracts).

Författare skall alltid anges. Många skrifter har namngivna författare även om namnen inte finns på titelsida, utan t ex endast i förord eller liknande.

Om »författare» är en organisation, utredning eller expertgrupp skrivs detta, t ex »Synskadautredningen. Synskadade och samhället . . .»

Finns ej angiven författare anges typ av artikel inom parentes efter rubriken, exempel: Syftet med läkarstrejken [ledare]. *Läkartidningen* 1986; 83: 75-6.»

Seriebeteckning för vissa publikationer – t ex Socialstyrelsen redovisar, SOU, departementsrapporter – anges i slutet av referensen. Exempel: Rannek J, Wahren H, Ringnér Å. Kväveföreningar i grundvattnet. Stockholm: Socialstyrelsen, 1981. Socialstyrelsen redovisar 1981:9.

Vid hänvisningar till vad som sades vid konferenser och symposier anges konferensnamn, konferensplats och datum. Referera i första hand till tryckt protokoll eller sammanställning, ange förlag/utgivare och utgivningsort.

Vid hänvisningar till Svenska Läkarsällskapets riksstämmas sammanfattningar anges Hygiea, årtal, volym/band, nr och sida. Exempel: Bergdahl S, Eriksson M. Neonatal osteomyelit – ett 10-årsmaterial. Svenska Läkarsällskapets handlingar Hygiea 1980; 89(5): 67.

Om en referens är en akademisk avhandling anges [dissertation] före slutpunkten i titeln.

OBS! Många institutioner och universitet står själva som förlag.