

Nierfalen na bortezomib en erytromycine: een nieuwe interactie?

Nicole Hunfeld ^{a*}, Dorothea Evers ^b, Reinier van Hest ^c en Pierre Wijermans ^d

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

^b Arts in opleiding tot specialist, Interne Geneeskunde, HagaZiekenhuis, Den Haag.

^c Ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

^d Internist-hematoloog, Hematologie, HagaZiekenhuis, Den Haag.

* Correspondentie: n.hunfeld@ahz.nl.

Kernpunten

- Bij een patiënt trad nierfalen op na toediening van bortezomib en erytromycine.
- Erytromycine is zowel remmer als substraat van CYP3A4, bortezomib is substraat van CYP3A4. Een interactie tussen erytromycine en bortezomib kan de oorzaak van nierfalen zijn.
- Frequent monitoring van de nierfunctie bij combinatie van bortezomib en een CYP3A4-remmer is aanbevolen.

Een 71-jarige man werd opgenomen op de afdeling hematologie van ons ziekenhuis in verband met een ernstige acuut-op-chronische nierinsufficiëntie. De patiënt was sinds zes jaar bekend wegens een multipel myeloom stadium IIA, waarvoor hij in het verleden een autologe stamceltransplantatie en diverse meerderelijns chemotherapieën had ondergaan.

Enkele maanden voor de opname was een behandeling gestart met bortezomib (1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8, 11). Na zijn eerste chemokuur ontwikkelde de patiënt ernstige nier- en leverfunctiestoornissen met een maximaal serumcreatininegehalte van 370 µmol/l (overeenkomend met een berekende klaring volgens de cockcroft-gault-formule van 17 ml/min). De nierfunctie herstelde zich enkele dagen na de eerste kuur naar haar uitgangscreatininewaarde van 180 µmol/l (klaring 35 ml/min; figuur 1). Ook de leverfunctie herstelde zich.

Gezien de afwezigheid van andere behandelopties werd 103 dagen na de eerste kuur eenmalig een proefdosering bortezomib toegediend met 50% dosisreductie (1,3 mg). De nierfunctie is tijdens deze kuur nauwgezet gecontroleerd en steeg licht over een periode van acht dagen van 160 naar 217 µmol/l. Daarom werd deze dosis gecontinueerd in een tweede kuur bortezomib, bestaande uit vier giften over een periode van elf dagen. Twee dagen voor de vierde gift van deze kuur bezocht de patiënt in verband met koorts de spoedeisende hulp van ons ziekenhuis. Een infectiefocus werd niet gevonden en gezien een bekende penicillineallergie werd gestart met erytromycine 500 mg oraal viermaal daags. Van een vierde gift bortezomib

Abstract

Renal failure after bortezomib and erythromycin: a new interaction?

Objective

This case report describes renal failure in a 71 year old male with multiple myeloma, stage IIA, after administration of bortezomib and erythromycin. We considered the possibility of an interaction between bortezomib and erythromycin.

Design and methods

Description of the case and literature search.

Results

During the first cycle of bortezomib, the patient showed a decrease in renal clearance (creatinin increased from 150 to 370 µmol/l). Renal function recovered within a week. Bortezomib was then continued at a reduced dose of 50%. Two days before the fourth administration, the patient developed fever. Erythromycin was started (500 mg p.o. four times daily), creatinin was still 150 µmol/l. One week later, the patient developed renal failure (creatinin 541 µmol/l) and was diagnosed with tubulo-interstitial nephritis caused by bortezomib toxicity likely based on an interaction with erythromycin. There is no information about this interaction in literature, but its occurrence can be explained by effects on CYP3A4 metabolism. Erythromycin is a moderate CYP3A4 inhibitor and substrate and bortezomib is a CYP3A4 substrate.

Conclusion

We recommend frequent monitoring (serum creatinin on day 3/4 and day 7/8) of renal function in patients during and after administration of bortezomib in combination with a CYP3A4 inhibitor.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(9):162-163

werd afgezien. De nierfunctie was op dat moment rondom de uitgangswaarde van een serumcreatininegehalte van 150 µmol/l. Toen de patiënt een week later voor een controlebezoek op de polikliniek was, bleek sprake te zijn van een ernstige acuut-op-chronische nierinsufficiëntie met een creatininewaarde van 541 µmol/l (klaring 13 ml/min). Hij werd ter analyse opgenomen, waarbij zowel een postrenale als een prerenale oorzaak van de nierinsufficiëntie werd uitgesloten. De overige medicatie van de patiënt bestond uit esomeprazol en paracetamol; de patiënt gebruikte geen NSAID's of diuretica en had recent geen diagnostisch onderzoek met een intraveneus contrastmiddel ondergaan. Urineanalyse toonde een actief urinesediment met erythrocytencilinders. Onder de werkdiagnose tubulo-interstitiële nefritis ten gevolge van een bortezomibintoxicatie, mogelijk geluxeed door een interactie

met erytromycine, werd de patiënt behandeld met ruime hydratatie. De nierfunctie herstelde zich na 21 dagen gedeeltelijk tot een serumcreatininewaarde van 278 $\mu\text{mol/l}$, overeenkomend met een berekende klaring van 22 ml/min.

Helaas ontwikkelde de patiënt later tijdens de opname een ernstige *Aspergillus*-pneumonie waaraan hij overleed.

Farmacologische beschouwing

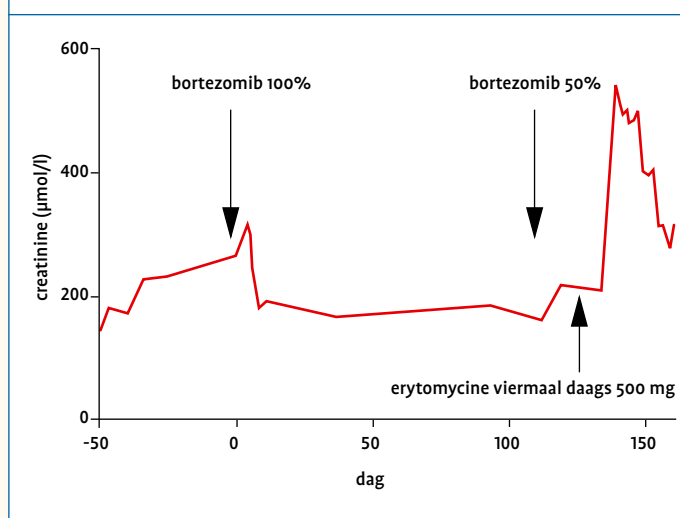
Nierfunctiestoornissen zijn een veel voorkomende bijwerking van bortezomib. Bij 1-10% van de patiënten die bortezomib krijgen, treedt nierfunctievermindering op en bij 0,1-1% zou acuut nierfalen ontstaan [1]. Toch wordt dit middel in de (inter)nationale literatuur momenteel bij een gestoorde nierfunctie als voorkeursbehandeling genoemd; bortezomib wordt niet renaal geklaard en lijkt een zeer positief effect te hebben op reversibiliteit van nierschade die is geïnduceerd door multipel myeloom [2, 3]. De aandoening multipel myeloom kan leiden tot nierschade, maar leidt niet tot acute nierinsufficiëntie.

Een verklaring voor de (deels) irreversibele nierfunctiestoornis zou een interactie kunnen zijn tussen erytromycine en bortezomib. De 1B-tekst van erytromycine vermeldt geen nierfunctiestoornissen [4]. Ook bij het bijwerkingencentrum Lareb zijn geen meldingen bekend van nierfunctiestoornissen na gebruik van erytromycine [5]. Er is slechts zeer beperkt casuïstisch bewijsmateriaal dat erytromycine geassocieerd zou zijn met nierfunctiestoornissen [6-8]. In de literatuur en in de geneesmiddeleninformatie is geen interactie beschreven tussen erytromycine en bortezomib [9]. Op basis van het metabolisme van beide geneesmiddelen zou theoretisch gezien een interactie wel mogelijk zijn. Bortezomib wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten door met name CYP2C19 en CYP3A4; dit laatste draagt voor 79% bij aan het metabolisme van bortezomib [10]. De eliminatiehalfwaardetijd is 40-193 uur [11]. Erytromycine is substraat voor CYP3A4, maar remt CYP3A4 ook [4, 12]. Door de toevoeging van erytromycine kan de klaring van de nog aanwezige bortezomib zijn afgenomen, met een intensievere blootstelling tot gevolg. Volgens de 1B-tekst van bortezomib zou dit middel in zeldzame gevallen acuut nierfalen kunnen veroorzaken [11]. Acuut nierfalen ten gevolge van een ernstige tubulo-interstitiële nefritis door toxische blootstelling van bortezomib is hiermee mogelijk verklaarbaar.

Hoewel een mogelijke interactie tussen bortezomib en erytromycine niet eerder beschreven is, zijn wel gegevens beschikbaar van twaalf patiënten die bortezomib kregen in combinatie met ketoconazol (eveneens een CYP3A4-remmer). Hierbij nam de *area under the plasma concentration curve* (AUC) van bortezomib toe met 35%, maar zouden geen bortezomib-gerelateerde bijwerkingen opgetreden zijn [13]. De fabrikant van bortezomib adviseert controle bij combinatie met een krachtige CYP3A4-remmer, maar geeft zelf aan dat niet duidelijk is waaruit deze controle moet bestaan. Volgens de fabrikant zou monitoring van de plasmaspiegel van bortezomib geen toegevoegde waarde hebben, omdat er geen therapeutisch venster bekend is.

De Werkgroep Oncolytica Interacties van WINAp Geneesmiddeleninformatie adviseert, op basis van eerder genoemde gegevens, dat geen actie nodig is bij gelijktijdig gebruik van bortezomib en ketoconazol en benoemt deze interactie als niet relevant [1]. Op basis van onze

Figuur 1
Creatininebeloop na kuren bortezomib en erytromycine-toediening



casus zou dit advies mogelijk herzien moeten worden. Wij bevelen aan de nierfunctie nauwlettend te controleren (serumcreatininebepaling op dag 3 of 4 en op dag 7 of 8) als een CYP3A4-remmer wordt voorgeschreven ten tijde van of vlak na een bortezomibkuur.

LITERATUUR

- 1 Erytromycine; Bortezomib. www.kennisbank.knmp.nl. Geraadpleegd 14 februari 2010.
- 2 Multipel myeloom. www.hematologieklaapper.nl. Geraadpleegd 2 maart 2010.
- 3 Li J, Jiao L, Duan MH, et al. Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal failure. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(5):394-8.
- 4 Samenvatting van de produktkenmerken Erytromycine. www.cbg-meb.nl. Geraadpleegd 14 februari 2010.
- 5 Erytromycine; bijwerkingendatabank. www.lareb.nl. Geraadpleegd 4 april 2010.
- 6 Rosenfeld J, Gura V, Boner G, et al. Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. *BMJ* 1983;286:938-9.
- 7 Singer DR, Simpson JG, Catto GRD, et al. Drug hypersensitivity causing granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1988;11:357-9.
- 8 Linton AL, Clark MF, Driedger AA, et al. Acute interstitial nephritis due to drugs: review of the literature, report of nine cases. *Ann Intern Med* 1980;93:735-41.
- 9 Erytromycine; Bortezomib. Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare). Geraadpleegd 14 februari 2010.
- 10 Uttamsingh V, Lu C, Miwa G, et al. Relative contributions of the five major human cytochromes P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4, to the hepatic metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib. *Drug Metab Dispos* 2005;33(11):1723-8.
- 11 Samenvatting van de produktkenmerken Bortezomib. www.cbg-meb.nl. Geraadpleegd 14 februari 2010.
- 12 P-450 drug interaction table. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>. Geraadpleegd 14 februari 2010.
- 13 Venkatakrishnan K, Rader M, Ramanathan RK, et al. Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors: a prospective, multicenter, open-label, randomized, two-way crossover drug-drug interaction study. *Clin Ther* 2009;31:2444-58.