

# PHENACETINE EN DE NIER

EEN EXPERIMENTEEL EN KLINISCH ONDERZOEK



# PHENACETINE EN DE NIER

EEN EXPERIMENTEEL EN KLINISCH ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT  
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM,  
OP GEZAG VAN DE DEKAAN DR. J. MOLL,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN  
UIT DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP  
WOENSDAG 17 JANUARI 1973 TE 16.00 UUR

DOOR

JOSEPH SILBERBUSCH

GEBOREN TE SOERABAJA IN 1934

1972

BOEK- EN OFFSETDRUKKERIJ MEULENBERG, MIDDELBURG

PROMOTOR: PROF. DR. J. GERBRANDY  
CO-REFERENTEN: DR. W. H. BIRKENHÄGER  
DRS. J. B. LENSTRA



Dit proefschrift werd bewerkt

in de afdeling Farmacie (Hoofd Drs. J. B. Lenstra),

in de afdeling Chemische Pathologie (Hoofd Prof. Dr. B. Leynse) en

in de afdeling Inwendige Geneeskunde 1 (Hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy)

van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam

# INHOUD

Algemene inleiding . . . . .	13
A. Physiologisch deel: renale verwerking van paracetamol	
HOOFDSTUK 1. Het medullaire transport van ureum en aanverwante stoffen in de nier. . . . .	17
1. 1. Inleiding . . . . .	17
1. 2. De medullaire sequestratie van ureum en zijn betekenis voor de waterconservatie . . . . .	17
1. 3. De betekenis van de medullaire ureum'pool' voor de excretie alsmede de concentratie van ureum in de urine . . . . .	18
1. 4. De specificiteit van het op ureum gerichte, sequesterende systeem in de medulla . . . . .	23
HOOFDSTUK 2. Paracetamol . . . . .	27
2. 1. Inleiding . . . . .	27
2. 2. Opname . . . . .	27
2. 3. Verdeling en eiwitbinding . . . . .	28
2. 3. 1. Verdeling . . . . .	28
2. 3. 2. Binding aan plasma-eiwit . . . . .	28
2. 4. Eigen onderzoek naar de eiwitbinding van paracetamol . . . . .	29
a. Uitvoering . . . . .	29
b. Resultaten . . . . .	29
c. Bespreking . . . . .	29
2. 5. Eliminatie . . . . .	30
2. 6. Farmacologische effecten . . . . .	32
2. 7. De bepalingmethode van paracetamol . . . . .	32
Beschouwingen . . . . .	34
HOOFDSTUK 3. De invloed van paracetamol op de uitscheiding van water en zout door de nier . . . . .	37
3. 1. Literatuuroverzicht omtrent de invloed van analgetica op de renale uitscheiding van water en zout . . . . .	37
a. Invloed op de uitscheiding van water en zout . . . . .	37
b. De 'ADH-achtige' werking van analgetica, in het bijzonder paracetamol . . . . .	38
c. Theoretische achtergrond van de relatie tussen de proximale Na-reabsorptie en de vorming van puur water door de nier . . . . .	39

3. 2.	Onderzoek naar de Na-retinerende invloed van paracetamol . . . . .	41
a.	Proefopstelling . . . . .	41
b.	Resultaten . . . . .	41
c.	Bespreking . . . . .	42
3. 3.	Onderzoek naar de aangrijpingsplaats van de Na-retentie door paracetamol . . . . .	43
a.	Proefopstelling . . . . .	43
b.	Bespreking van de proefopstelling . . . . .	45
c.	Resultaten . . . . .	46
d.	Bespreking . . . . .	50
3. 4.	Onderzoek naar de invloed van de Na-retentie door paracetamol op het concentreringsproces van de nier . . . . .	54
a.	Inleiding . . . . .	54
b.	Proefopstelling . . . . .	54
c.	Bespreking van de proefopstelling . . . . .	55
d.	Resultaten . . . . .	56
e.	Bespreking . . . . .	58
3. 5.	Samenvattende conclusies . . . . .	59
HOOFDSTUK 4. De intrarenale lotgevallen van paracetamol . . . . .		61
4. 1.	Inleiding . . . . .	61
4. 2.	Proefopstelling . . . . .	61
a.	Methoden van onderzoek . . . . .	61
b.	Kritische beschouwing van de proefopstelling . . . . .	65
4. 3.	Veranderingen in paracetamolexcretie na belasting tijdens vochtbeperking . . . . .	66
a.	Resultaten . . . . .	66
b.	Beschouwingen . . . . .	68
4. 4.	Veranderingen in paracetamolexcretie na belasting bij (sub)-maximale waterdiurese . . . . .	71
a.	Resultaten . . . . .	71
b.	Beschouwingen . . . . .	73
4. 5.	De concentrering van paracetamol in de tubulus voor en na chronische belasting . . . . .	74
a.	Inleiding . . . . .	74
b.	Resultaten . . . . .	76
c.	Beschouwingen . . . . .	77
4. 6.	Verandering in de teruggifusie van paracetamol in het distale deel van het nephron . . . . .	77



4. 7.	Verschillen in teruggifusie tussen paracetamol en ureum in het proximale respectievelijk in het distale deel van het nephron . . . . .	82
	a. Inleiding . . . . .	82
	b. Resultaten . . . . .	82
	c. Beschouwingen . . . . .	85
4. 8.	Samenvatting en conclusies . . . . .	88
	Addendum . . . . .	(zie bijlage)

## B. Klinisch deel: phenacetenephropathie

	HOOFDSTUK 5. Overzicht van het patiëntenmateriaal en niet-renale verschijnselen bij patiënten met misbruik van analgetica . . . . .	90
5. 1.	Inleiding . . . . .	90
5. 2.	Samenstelling van de groep van patiënten . . . . .	90
5. 3.	Leeftijden . . . . .	91
5. 4.	Geslachtsverdeling . . . . .	92
5. 5.	Reden voor het continue gebruik . . . . .	92
	a. Gegevens eigen patiënten . . . . .	92
	b. Bespreking . . . . .	93
5. 6.	Duur van het dagelijks gebruik en de totale dosis phenacetine . . . . .	93
5. 7.	Psychische en sociale verschijnselen . . . . .	93
	a. Gegevens eigen patiënten . . . . .	93
	b. Bespreking . . . . .	94
5. 8.	Gastro-intestinale verschijnselen . . . . .	94
	a. Gegevens eigen patiënten . . . . .	94
	b. Bespreking . . . . .	95
5. 9.	Anaemie . . . . .	95
	a. Gegevens eigen patiënten . . . . .	96
	b. Bespreking . . . . .	97
5.10.	Samenvatting . . . . .	98
	HOOFDSTUK 6. Nierbeschadiging en hypertensie bij misbruikers van analgetica . . . . .	99
6. 1.	Inleiding . . . . .	99
6. 2.	De frequentie van nierbeschadiging bij de patiënten met chronisch misbruik . . . . .	99
6. 3.	De relatie tussen phenacetinegebruik en nierfunctie . . . . .	100

6. 4.	De betekenis van urineweginfecties voor de nierfunctie bij patiënten met chronisch misbruik van analgetica . . . . .	103
6. 5.	Hypertensie bij 49 patiënten met chronisch misbruik . . . . .	107
6. 6.	Bespreking . . . . .	109
	a. Frequentie van nierbeschadiging . . . . .	109
	b. De relatie tussen phenacetinegebruik en nierfunctie. . . . .	110
	c. De betekenis van urineinfecties voor de nierfunctie . . . . .	110
	d. Hypertensie . . . . .	113
	Samenvatting . . . . .	114
	HOOFDSTUK 7. De renale symptomatologie bij 36 patiënten met nierbeschadiging na chronisch misbruik van analgetica . . . . .	116
7. 1.	Inleiding . . . . .	116
7. 2.	De anamnese en de macro-symptomen . . . . .	116
7. 3.	Het onderzoek van de urine . . . . .	118
	a. Proteinurie . . . . .	118
	b. Onderzoek van het urinesediment . . . . .	119
7. 4.	Het zuuruitscheidend vermogen . . . . .	122
	a. Inleiding . . . . .	122
	b. Methoden . . . . .	122
	c. Gegevens over serum HCO <sub>3</sub> en Cl <sup>-</sup> bij 30 patiënten . . . . .	123
	d. Gegevens over de zuurbelastingstest bij 17 patiënten . . . . .	123
7. 5.	Het concentrerend vermogen . . . . .	125
	a. Inleiding . . . . .	125
	b. Methoden . . . . .	126
	c. Resultaten . . . . .	127
7. 6.	Het röntgenologisch onderzoek . . . . .	128
	a. Inleiding . . . . .	128
	b. Methoden . . . . .	129
	c. Resultaten . . . . .	130
7. 7.	Bespreking . . . . .	132
	a. Anamnese en macrosymptomen . . . . .	132
	b. Het onderzoek van de urine . . . . .	132
	c. Het zuuruitscheidend vermogen . . . . .	139
	d. Het concentrerend vermogen . . . . .	140
	e. Het röntgenologisch onderzoek . . . . .	141
	Samenvatting . . . . .	142

HOOFDSTUK 8. Vervolgonderzoek bij patiënten met nephropathie door langdurig misbruik van analgetica . . . . .	144
8. 1. Inleiding en literatuuroverzicht . . . . .	144
8. 2. Patiëntenmateriaal . . . . .	148
8. 3. Methodieken . . . . .	149
8. 4. Voortzetting van het gebruik . . . . .	151
8. 5. Beloop van de nierfunctie bij patiënten met verminderde nierfunctie	152
a. De betekenis van voortzetting van het gebruik voor het beloop	152
b. De betekenis van de aanwezigheid van een urineweginfectie (en de behandeling hiervan) voor het beloop. . . . .	153
8. 6. Beloop van de nierfunctie bij patiënten met prae-existent normale nierfunctie . . . . .	160
8. 7. Bespreking . . . . .	161
a. Inleiding . . . . .	161
b. Voortzetting van het gebruik . . . . .	161
c. Beloop van nierfunctie; de betekenis van enkele prognostische factoren . . . . .	162
d. Beschouwingen over de ontstaanswijze van nierinsufficiëntie bij lijdens aan analgeticaverslaving . . . . .	165
8. 8. Samenvatting en conclusies . . . . .	168
 Samenvatting . . . . .	 169
Summary . . . . .	177
Literatuur . . . . .	185
Curriculum vitae . . . . .	200



## ALGEMENE INLEIDING.

Het hieronder beschreven onderzoek werd begonnen vanuit het verlangen, meer kennis te verwerven over de samenhang tussen het chronisch misbruik van analgetica en de nierbeschadiging, die hiervan het gevolg is.

Sinds eind 1966 werd het plan opgevat om een reeks patiënten samen te stellen die leden aan de zogenaamde analgeticaneuropathie. De aard van het nierlijden en de wijze waarop de ziekte zich ontwikkelde, zou ons inziens mogelijk duidelijk worden, indien een uitgebreid, gericht onderzoek zou plaatshebben bij alle patiënten uit onze kliniek en polikliniek bij wie een anamnese werd aangetroffen waarin een jarenlang misbruik van analgetica voorkwam. Om deze reden werd vanaf januari 1967 begonnen met het systematisch vragen naar het gebruik van analgetica, zoals dit voorheen reeds plaatsvond ten aanzien van alcohol en nicotine. Nadat chronisch misbruik van analgetica op grond van anamnestiche gegevens was komen vast te staan, werd de patiënt aan onze reeks toegevoegd. Het ging ons hierbij niet uitsluitend om patiënten bij wie een volledig beeld bestond van de analgeticaneuropathie. Ook patiënten, die nog een geheel normale nierfunctie vertoonden, hadden onze belangstelling met het speciale doel om de beginfase van de ziekte en de verdere evolutie te bestuderen.

Sedert 1953, toen het verband tussen misbruik van analgetica en nierziekte voor het eerst werd opgemerkt door Spühler en Zollinger, zijn meer dan 2000 gevallen gerapporteerd in de literatuur. Uit deze literatuur en ook uit eigen waarnemingen kregen wij aanwijzingen dat de aandoening begint met een proces in het medullaire weefsel van de nier en dat corticale uitval later en wellicht secundair optreedt.

De vraag, waarom de medulla van de nier primair getroffen wordt, leek beantwoord te moeten worden door middel van een mechanisme, waarin de speciale functie van dit gebied een belangrijke rol speelt. Het dierexperimentele onderzoek van Bluemle en Goldberg (1968), waarin werd aangetoond dat paracetamol, de belangrijkste metabooliet van phenacetine\*, in het merg wordt geconcentreerd overeenkomstig de reeds lang bekende gang van zaken voor ureum, gaf een mogelijke verklaring voor de unieke localisatie van de laesie door analgeticamisbruik.

Het huidige experimentele onderzoek is geïnspireerd op deze bevindingen in combinatie met gegevens uit de oude en nieuwe literatuur over de excretie-fysiologie van ureum. Van deze laatste stof is bekend dat zijn excretie en clearance onder andere afhankelijk zijn van het al of niet bestaan van een medullaire pool. Naar een soortgelijke afhankelijkheid voor paracetamol werd met behulp van clearancemetingen door ons gezocht. Wij meenden dat, indien kon worden aangetoond dat de clearance van paracetamol stijgt na chronisch gebruik van deze stof, dit een indirect argument zou zijn voor de vorming van een medullaire ophoping. Op deze wijze zou een eerste stap gezet kunnen worden op de weg naar de oplossing van het probleem van de nephrotoxiciteit van phenacetine bij de mens.

---

\* Zoals in Hoofdstuk II zal worden besproken, wordt verreweg het grootste deel van oraal ingenomen phenacetine in paracetamol omgezet en in de vrije en geconjugeerde vorm van deze stof uitgescheiden door de nier.

De nephrotoxiciteit van analgetica heeft meerdere onderzoekers over de gehele wereld bezig gehouden. Het is voor niemand meer een punt van discussie, dat langdurig en bovenmatig gebruik van deze stoffen kan leiden tot nierbeschadiging. Vrijwel elke patiënt met een dergelijke nierbeschadiging heeft evenwel één of ander combinatiepreparaat gebruikt, hetgeen het onmogelijk maakt zekerheid te krijgen over de vraag, welk van de ingrediënten verantwoordelijk is voor de laesie in de nier. Al vele jaren wordt een, soms felle, discussie gevoerd over dit onderwerp en de strijd heeft zich vooral toegespitst op de vraag, of phenacetine dan wel acetylsalicylzuur (of beide) de nephrotoxische werking bezit.

De argumenten, die in het algemeen pleiten voor de nephrotoxiciteit van phenacetine, stammen uit resultaten van epidemiologische onderzoeken. Uit de gegevens met dierexperimenten lijkt het in het algemeen alsof acetylsalicylzuur de meest schadelijke werking heeft op de nier.

### **EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS.**

De samenstelling van de gemengde pijnstillers, die in overmaat werd gebruikt voordat het nierlijden zich voordeed, was in verschillende landen van de wereld verschillend. In Zwitserland (Moeschlin 1959, Dubach 1965) bestonden de preparaten overwegend uit phenacetine, propyphenazonum en coffeïne of codeïne.

In Duitsland (Nitszche en Bock 1970), Groot-Britannië (Prescott 1966, Koutsaimanis en de Wardener 1970), Canada (Gault e.a. 1968), Australië (Dawborn e.a. 1966) en de V.S. (Reynolds 1963) was het als regel een combinatie van phenacetine en acetylsalicylzuur met of zonder respectievelijk coffeïne of codeïne. In Zweden (Grimlund 1963) en Finland (Kasanen 1967) bestonden de nephrotoxische mengsels uit phenacetine en phenazon gecombineerd met coffeïne.

De enige gemeenschappelijke stof die in al deze preparaten terug te vinden is, is phenacetine. Dit vormde in eerste instantie de aanleiding om de nephrotoxiciteit aan deze stof toe te schrijven en was de oorzaak van het ontstaan van de naam phenacetinier.

Gilman (1964) heeft erop gewezen dat phenacetine weliswaar gemeenschappelijk voorkomt in deze preparaten, maar dat de andere ingrediënten, te weten acetylsalicylzuur of een phenazonderivaat, een gemeenschappelijke werking bezitten. Hij legt het accent op de antiphlogistische eigenschappen van zowel acetylsalicylzuur als phenazon en verklaart de nierlaesie door een combinatie van ontstekingsremming en bacteriële invasie in de medulla. Gilman (1964) wijst nadrukkelijk op het ontbreken van een dergelijk effect bij phenacetine.

Hoewel er dus geen direct bewijs pro de nephrotoxiciteit van phenacetine te leveren valt, bestaan er wel sterke argumenten tegen salicylaten. In de meeste landen is de consumptie van salicylaten per hoofd van de bevolking vele malen groter dan die van phenacetine. Zo berekenden Koutsaimanis en de Wardener (1970), dat in Groot-Britannië zesmaal zoveel aspirine werd geconsumeerd als phenacetine en dat per jaar 2.000.000 kg aspirine wordt gebruikt zonder phenacetine. In de meeste andere landen lijken soortgelijke verhoudingen te bestaan (Ross 1962, Bentsson 1969). Ondanks deze overmaat aan aspirineconsumptie zijn in de gehele wereldliteratuur slechts vijf gevallen te vinden, waarbij het gebruik van salicylaten zonder phenac-

cetine tot nephropathie aanleiding heeft gegeven. Van phenazon is slechts één geval bekend waarbij misbruik tot chronische nierbeschadiging heeft geleid. Deze gegevens tezamen duiden erop dat zowel salicylzuur als phenazon op zich weinig nephrotoxisch zijn en dat de combinatiepreparaten, op grond van de aanwezigheid van phenacetine, hun schadelijke werking op de nier uitoefenen.

#### **EXPERIMENTEEL ONDERZOEK BIJ PROEFDIEREN.**

In tegenstelling tot de gegevens ten aanzien van de analgeticaneuropathie bij de mens, ontwikkelen ratten eerder papilnecrose na toediening van acetylsalicylzuur dan van phenacetine (Singh e.a. 1969). In deze experimenten ging het echter om een relatief grote dosis (500 mg/kg lichaamsgewicht), waarbij de duur van de proef tot 6-9 maanden kon worden beperkt. Dit maakt de vergelijking met de situatie bij het misbruik door de mens niet goed mogelijk. Ook bij het konijn (Clausen 1964) wordt papilnecrose vaker gezien na salicylzuur dan na phenacetine. In andere experimenten bleek het zowel met acetylsalicylzuur als met phenacetine onmogelijk om papilnecrose op te wekken (Abraham e.a. 1964, Fordham 1965), al ontstonden wel minder ernstige afwijkingen in de papil.

Al deze proeven werden uitgevoerd in een tijdsbestek van minder dan één jaar. De toedieningsdosis die nodig was om veranderingen op te wekken, was dan ook relatief hoog ten opzichte van de inname bij de mens. Er bestaat dan ook een wezenlijk andere situatie wanneer over een periode van 5-20 jaar een relatief lage dosis wordt ingenomen. Het is niet zeker dat een proefdier eerder nephropathie zal ontwikkelen omdat zijn levensduur korter is. Bovendien kunnen grote soortverschillen bestaan in het metabolisme van en de reactie op phenacetine en salicylzuur. Al deze overwegingen maken de overdracht van de resultaten in dierexperimenten op de menselijke situatie niet goed mogelijk.

Thans, 20 jaar nadat voor het eerst het verband werd opgemerkt tussen langdurig misbruik van analgetica en nierbeschadiging, bestaat nog geen absolute zekerheid over de werkelijke oorzaak en pathogenese van het proces. Het feit dat paracetamol wel in de medulla wordt geconcentreerd en salicylzuur niet (Bluemle en Goldberg 1968), in combinatie met het wel algemeen geaccepteerde feit dat de laesie op deze plaats begint, vormt ons inziens een sterke aanwijzing in de richting van phenacetine. Het was vooral om deze reden dat wij met behulp van clearance-onderzoek bij de mens de medullaire ophoping van phenacetine zijn gaan onderzoeken.





# Hoofdstuk I

## HET MEDULLAIRE TRANSPORT VAN UREUM EN AANVERWANTE STOFFEN.

### 1. Inleiding.

Ureum wordt in het merg van de zoogdierennier op een zeer bijzondere wijze verwerkt. De concentratie van deze stof in het mergweefsel is dusdanig gerangschikt, dat er sprake is van een gradiëntvorming met de hoogste concentraties in de binnenzone van het merg en geleidelijk afnemende gehalten naar de schors toe.

Het uitgangspunt van ons onderzoek wordt gevormd door de bevindingen van Bluemle en Goldberg (1968), dat er voor paracetamol een soortgelijke concentratiegradiënt optreedt in de nier van de dorstende hond. Genoemde auteurs vonden dat de paracetamolconcentratie in de top van de papil gemiddeld vijftienmaal zo hoog was als die in de schors. Het bestaan van een dergelijke hyperconcentratie zou ons inziens duidelijk van invloed kunnen zijn op de excretie en clearance van deze stof.

Aangezien in ons onderzoek gezocht wordt naar overeenkomsten tussen ureum en paracetamol wat betreft renale excretie en intrarenale lotgevallen, zal in het eerste hoofdstuk uitvoerig worden beschreven wat er in de literatuur bekend is over de wijze, waarop ureum door de nier verwerkt wordt. Daarna wordt ingegaan op hetgeen in dit opzicht bekend is over enkele andere, aan ureum verwante stoffen. De literatuurstudie omvat dus de renale verwerking van een groep organische verbindingen, waarvan ureum het prototype is dat ook als zodanig het meest uitvoerig is onderzocht.

### 2. De medullaire sequestratie van ureum en zijn betekenis voor de waterconservatie.

De klaring van organische, ongeladen stoffen is de resultante van de hoeveelheid ongebonden stof, die door de glomeruli wordt gefiltreerd en de teruggdiffusie door de tubuli. De eerste, die de relatie tussen de tubulaire teruggdiffusie van ureum en de diurese bestudeerde, was Shannon (1938). Hij constateerde, dat de reabsorptie van ureum geen actief proces was, maar neerkwam op passieve diffusie en dus afhankelijk was van voorafgaande  $H_2O$ -terugresorptie. Tevens bleek dat verschillende segmenten van het nephron een verschillende permeabiliteit voor ureum hadden. De proximale tubulus was het meest permeabel, zodat hier het grootste effect op de teruggdiffusie wordt gevonden wanneer de reabsorptie van ultrafiltraat wordt gevarieerd. De distale tubulus was minder permeabel voor ureum, en verschillen in de urineproductie, wanneer er op deze plaats meer of minder  $H_2O$  werd gereabsorbeerd, hadden dan ook veel minder invloed op de ureumklaring. In 1956 vonden Ullrich en Jarausch bij honden tijdens antidiurese, dit wil zeggen de toestand van diureseverkleining door dorsten, dat ureum geconcentreerd wordt in de binnenste zone van de medulla. Enkele jaren tevoren, hadden Hargitay, Kuhn en Wirz (1951)

een dergelijke vondst gedaan met betrekking tot de osmolariteit en hieruit de bekende tegenstroomhypothese opgesteld.

Dit in de medulla 'gevangen' ureum heeft een belangrijke fysiologische betekenis. Reeds in 1934 hadden Gamble e.a. gevonden dat de nier voor het uitscheiden van opgeloste stoffen een bepaald minimum aan water behoeft. Een toename van de last aan uit te scheiden stof had tot gevolg, dat de wateruitscheiding toenam. Dit gold alleen niet wanneer de excretie van opgeloste stof werd belast met ureum. In dat geval nam de concentratie van de urine toe, zodat blijkbaar de extra last (ureum) in dezelfde hoeveelheid water kon worden uitgescheiden die tevoren osmotisch in beslag was genomen door de andere stoffen. Gamble beschrijft dit fenomeen als een 'economy of water' bij de ureumexcretie.

In 1957 vonden Epstein e.a. dat het maximale concentrerende vermogen bij de mens ten tijde van eiwitarme voeding verlaagd is. In 1959 vonden Berliner en Levinsky dit ook bij de hond en zij toonden bovendien aan dat ureum-toediening het vermogen tot concentreren direct kon herstellen. Analyse van het nierweefsel van de honden toonde dat het concentrerend vermogen duidelijk correleerde met de hoogte van de ureumconcentratie in het merg. Aldus werd de betekenis van de medullaire 'hyperconcentratie' van ureum voor het concentrerend vermogen van de nier onderkend.

Deze opzameling van ureum in het binnenste merg functioneert dus als een bron van osmotische kracht naast het andere principe van de urineconcentratie, te weten actieve Na-reabsorptie gepaard met verdere opbouw van een hoge Na-concentratie door het tegenstroomsysteem. De weefselanalyses door Levinsky en Berliner (1959) hebben getoond dat bij een normale eiwitname de osmotische bijdrage door ureum aan het merg ongeveer gelijk is aan die door Na en Cl samen. Ureum zorgt dus voor een vergroting van de hyperosmolare conditie van het merg resulterend in een sterkere osmotische zuigkracht ten aanzien van het water in de verzamelbuis, die hier doorheen loopt, alvorens in de kelk uit te monden. Er bestaat als het ware een mantel van extreem waterarm weefsel om de verzamelbuis; in dit weefsel blijft de ureumconcentratie gelijk aan de concentratie van deze stof in de urine. Omdat het intra-luminale ureum in een osmotisch evenwicht is met het ureum in het omgevende weefsel, diffundeert het niet uit het lumen en trekt het osmotisch ook geen water aan. Op deze wijze ontstaat de mogelijkheid om veel ureum in weinig urine uit te scheiden of anders gezegd: ureum kan als het ware vrijblijvend in het waterbestanddeel van de urine worden uitgescheiden dat osmotisch al geheel door andere opgeloste stoffen is ingenomen. Dit watersparende systeem met gebruikmaking van ureum is teleologisch gezien een geraffineerde adaptatie van de nier van het zoogdier aan zijn uitscheidingstaak. Immers, ureum is tevens het belangrijkste afvalproduct dat via de nier moet worden uitgescheiden.

### **3. De betekenis van de medullaire ureum'pool' voor de excretie alsmede de concentratie van ureum in de urine.**

Op grond van de literatuurgegevens uit de vorige paragraaf wordt algemeen aangenomen dat een 'pool' van ureum gesequestreerd is in de papil en dat deze 'pool' een rol speelt bij de concentrering van de urine. Nu doet zich de vraag voor op welke wijze deze sequestratie tot stand komt en gehandhaafd wordt.

In 1960 toonde Ullrich door micro-catheterisatie bij de hamster aan, dat zich door de wand van de verzamelbuis een aanzienlijk verlies van ureum voordeed. Het wordt hierdoor aannemelijk dat althans een deel van het ureum in het niermerg afkomstig was uit de verzamelbuis. Latere onderzoeken door Lassiter, Gottschalk en Mylle bij de rat (1961 en 1964) en Danielson (1968) hebben deze waarneming bevestigd. Het uit de verzamelbuis diffunderende ureum komt in het interstitium van het merg terecht en wordt hier opgehoopt om een belangrijk aandeel te kunnen leveren aan de hyperosmolaliteit.

Ullrich (1961) en Jaenike (1964) hebben het probleem theoretisch benaderd en zich vooral ten doel gesteld te verklaren, waardoor de osmolaliteit respectievelijk ureumconcentratie in de medulla en papil op sterkte blijven en hoe de karakteristieke laagsgewijze toeneming van schors tot papiltop tot stand komt. Hoewel men nog geen mathematisch model heeft gevonden dat een complete opheldering van het systeem geeft, is men het er wel over eens, dat de tegenstroomschikking zowel van de stroom van het ultrafiltraat in de luis van Henle als van de bloedstroom in de vasa recta bewerkstelligt dat moleculen, die het interstitium binnenkomen, nauwelijks afvloeien uit het merg maar ter plaatse laagsgewijs naar de papiltop worden geconcentreerd.

Het mergureum wordt dus geleverd en aangevuld uit de verzamelbuis. De uitwassing van het merg vindt slechts op bescheiden schaal plaats doordat de mergdoorbloeding in tegenstelling tot die van de schors gering is, terwijl ook de haarspeldrangschikking van de vasa recta zorgt voor een sterke beperking van de afvoer met de bloedstroom.

Intussen was de opvatting van Shannon (1938), dat het distale nephron weinig permeabel was voor ureum, niet langer houdbaar, althans waar het de verzamelbuis betrof. Door Maffly (1960) en Leaf (1962) was gevonden dat ADH de permeabiliteit van de paddenblaas voor ureum tot het tienvoudige ten opzichte van de uitgangstoestand kan doen toenemen. Jaenike (1963), Gardner (1963) en Foulkes (1966) hebben aangetoond dat ADH een soortgelijk effect heeft op de wand van de verzamelbuis van de hond, respectievelijk de rat en het konijn. Deze uitkomsten zijn later van verschillende kanten bevestigd door metingen van de permeabiliteitscoëfficiënten van verschillende nephronsegmenten (Ullrich 1967, Grantham en Burg 1966, Morgan en Berliner 1968). Deze metingen hebben bij herhaling tot de uitkomst geleid, dat de permeabiliteit voor ureum in de medullaire delen van het nephron (de lissen van Henle en de verzamelbuis) een veelvoud is van de (in de cortex gelegen) distale tubulus. Bovendien nam onder invloed van ADH de permeabiliteit van de medullaire segmenten voor ureum en water sterk toe, terwijl de corticale tubuli geen toeneming van de doorlaatbaarheid voor ureum toonden en alleen selectief meer water doorlieten (Grantham en Burg 1966, Ullrich 1968). Deze hoge permeabiliteit van de medullaire delen van het nephron voor ureum maken de stof uitermate geschikt om door tegenstroomdiffusie in het merg te worden vast gehouden (Morgan 1968).

De hoge mate van permeabiliteit van de verzamelbuis voor ureum, in het bijzonder tijdens de inwerking van ADH, lijkt op het eerste gezicht in strijd met de waarneming van Shannon (1938), dat tijdens dorsten de reabsorptie van water uit het distale nephron begeleid wordt door slechts weinig teruggdiffusie van ureum. Deze paradox wordt overbrugd door de onderzoeken van Jaenike (1963 en 1964). Hij toonde bij

honden met geforceerde waterdiurese aan, dat toediening van vasopressine de reabsorptie van water abrupt deed toenemen. Gedurende de eerste dertig minuten na vasopressine was de teruggiffusie van ureum even sterk, waardoor de ureumconcentratie in de urine constant bleef. Na ongeveer dertig minuten begon evenwel de ureumconcentratie in de urine op te lopen hetgeen inhoudt, dat de teruggiffusie van ureum achter ging blijven bij die van water. Bij honden die in een staat van eiwitdepletie verkeerden, trad de secundaire stijging van de ureumconcentratie pas na een langer interval op. Jaenike geeft hiervoor de volgende verklaring. Na toediening van vasopressine ontstaat een hoge permeabiliteit voor ureum in de verzamelbuis. Hoewel de diurese abrupt daalt en de concentratie van de overige opgeloste stoffen stijgt, blijft de ureumconcentratie aanvankelijk constant. Dit betekent dat er tijdens de waterreabsorptie een grote en snelle uitreding van ureum uit de verzamelbuis plaatsvindt langs een geringe diffusiegradiënt. Het uitgediffundeerde ureum wordt echter, in tegenstelling tot het water, slechts moeizaam uit het interstitium afgevoerd ten gevolge van de tegenstroomrangschikking van de vasa recta. Daardoor begint de ureumconcentratie rondom de verzamelbuis te stijgen en het watertransport uit de verzamelbuis wordt bijgevolg hoe langer hoe minder begeleid door uitreding van ureum. De consequentie hiervan is een latere, progressieve stijging van de ureumconcentratie in de urine. In de 'steady state' tenslotte bestaat er een hoge concentratie van ureum zowel in de verzamelbuis als in het omgevende weefsel met als gevolg dat, ondanks een hoge doorlaatbaarheid van de verzamelbuiswand, de netto verplaatsing van ureum tijdens de wateronttrekking relatief gering blijft.

Geheel analoge resultaten als door Jaenike bij de hond, zijn later verkregen bij overeenkomstige onderzoeken op de mens (Thomas 1964). Robinson (1967) bestudeerde de vorming van de medullaire ureumophoping door middel van proeven, waarin hij de diurese acuut liet stijgen. Ook hierbij werden resultaten verkregen die pleiten voor het bestaan van een intrarenale pool van gesequestreerd ureum.

Bij eiwitdepletie wordt uiteraard weinig ureum gevormd en het aanbod van ureum aan het nephron is dientengevolge gering. Het uittreden van ureum en daarmee de ophoping in het peritubulaire weefsel verloopt dientengevolge langzamer. Dit verklaart waarom de ureumconcentratie in de urine na vasopressine later en langzamer stijgt in deze toestand.

Deze experimenten tonen de betekenis aan van de medullaire hyperconcentratie voor het vermogen van de nier om de ureumconcentratie in de urine op te voeren en op deze wijze ook tijdens anti-diurese een behoorlijke uitscheiding van ureum te verwekelijken. Zonder deze eigenschap van de medulla zou tijdens anti-diurese een zeer lage ureumklaring bestaan.

In wezen hadden Levinsky en Berliner bij de honden in een staat van eiwitdepletie en bij mensen tijdens anti-diurese, in 1959 reeds gevonden dat toediening van ureum tot gevolg had dat de osmolaliteit van de urine abrupt steeg en dat de ureumconcentratie van de urine hierna geleidelijk verder opliep, waarbij zelfs na drie uur nog geen plateau bereikt werd. Ook hieruit bleek al, dat er bij een plotselinge toename van de ureumlevering aan het nephron een tijdsinterval wordt waargenomen, waarin de teruggiffusie van ureum geleidelijk wordt afgeremd en de evenwichtssituatie met grote teruggiffusie overgaat in één met geringere. Simplistisch zou

men kunnen stellen dat, zowel door het abrupt verwijderen van de poriën in de verzamelbuiswand (Jaenike door middel van vasopressine) als door het aanbod van ureum bij geopende poriën abrupt te verhogen (Levinsky en Berliner), de medulla met ureum wordt volgeladen tot een nieuw evenwicht is bereikt. De periode die deze oplading vergt, wordt gekenmerkt door een lage ureumexcretie met een lage concentratie in de urine. Daarna beginnen de uitscheiding en de concentratie van ureum in de urine weer te stijgen, zodat in de 'steady state' het distale nephron functioneel de indruk wekt weinig permeabel te zijn. Op deze wijze verschaft het werk van Jaenike (1963 en 1964) een logische verklaring voor de ogenschijnlijke contradictie tussen een hoge permeabiliteit van de verzamelbuis zoals deze gevonden is bij directe metingen en een vrij hoge ureumklaring tijdens anti-diurese.

Dit tijdsinterval tussen het begin van levering aan het medullaire interstitium en de stijging van de ureumconcentratie in de verzamelbuisurine, vormt een kernpunt van de door ons gevolgde proefopstelling om de medullaire ophoping van paracetamol aan te tonen. Immers, indien paracetamol zich voor wat betreft zijn filtratie, diffusie en medullaire distributie overeenkomstig gedraagt als ureum, zal de concentratie en uitscheiding in de urine bij het begin van de toediening lager moeten zijn dan nadat continue toediening na enige tijd geresulteerd heeft in een 'steady state' met hyperconcentratie in de medulla. Hierop zal later in de theoretische beschouwing over de proefopstelling nader worden ingegaan.

De hoge concentratie van ureum in merg en papiltop werkt, behalve via een belemmering van de teruggdiffusie van ureum in de verzamelbuis, ook nog langs andere weg een verhoging van de ureumconcentratie in de urine in de hand. Dit is vooral gebleken uit het werk van Lassiter (1961). Deze vond bij micropuncties van de nier bij de dorstende rat dat in het verloop van de lis van Henle, ureum aan het ultrafiltraat wordt toegevoegd terwijl water wordt onttrokken. Wanneer het ultrafiltraat het afdalende been van de lis van Henle bereikt vlak voordat dit het merg induikt, heeft circa 50% van de hoeveelheid gefiltreerd ureum het nephron verlaten. Op de plaats waar het opstijgende been van de lis van Henle uit het merg treedt, blijkt dat er zoveel ureum aan het ultrafiltraat is toegevoegd, dat de totale hoeveelheid die zich thans in het lumen bevindt weer gelijk of zelfs groter is dan de oorspronkelijk gefiltreerde hoeveelheid. Klaarblijkelijk leidt de passage door het sterk met ureum geconcentreerde merg tot een verrijking van het ultrafiltraat met ureum. Aangezien de distale tubulus contortus betrekkelijk impermeabel is voor ureum, zelfs na toediening van ADH, gaat hier vrij weinig ureum verloren. Op deze wijze wordt aan het begin van de verzamelbuis een veel hogere ureumconcentratie in het tubulusvocht gevonden dan wanneer de lis van Henle geen met ureum verrijkt gebied zou hebben doorkruist. De medullaire hyperconcentratie verhoogt dus de concentratie van ureum zowel direct (door toevoeging) als indirect (door belemmering van de teruggdiffusie).

De betekenis van de medullaire hyperconcentratie van ureum voor de excretie van deze stof valt ook op te maken uit een reeks experimenten, waarin de invloed van eiwitdepletie op de ureumuitscheiding werd bestudeerd. Het is vooral Schmidt-Nielsen geweest die op dit gebied zeer veel onderzoek heeft verricht. Bij de rat (1952), de kameel (1957), het schaap (1958) en de mens (1958) vond zij dat de teruggdiffusie van ureum tijdens dorsten aanzienlijk groter is bij eiwitarme voeding dan

met een normaal dieet. Bij het lage renale ureumaanbod in een situatie van eiwitdepletie, bleek de fractie van het gefiltreerde ureum die in de urine verschijnt tot onder de 10% te kunnen dalen. Wanneer in deze situatie het ureumaanbod abrupt werd verhoogd, bijvoorbeeld door een infuus met deze stof, steeg de fractionele uitscheiding in enkele uren tot 80% van de gefiltreerde hoeveelheid (Murdaugh 1958). De geringe excretie en de grotere mate van teruggdiffusie bleek te corresponderen met een lagere weefselconcentratie voor ureum in de medulla (Truniger 1964). De samenhang tussen teruggdiffusie en medullaire weefselconcentratie kan worden verklaard door de volgende redenatie. In geval van eiwitdepletie wordt door het lagere aanbod van ureum aan de nier een minder sterke hyperconcentratie van deze stof in de medulla opgebouwd. Hierdoor stroomt de verzamelbuisurine door een ureum-arter weefsel en wordt de teruggdiffusie minder belemmerd. De lage ureumclearance bij eiwitarme voeding wordt in dit geval dus veroorzaakt door toegenomen passieve teruggdiffusie, terwijl bij normale voeding de teruggdiffusie relatief kleiner is ten gevolge van de opgebouwde hyperconcentratie rondom de verzamelbuis.

Hoewel het verband tussen eiwitarme voeding en lage ureumclearance door verandering in passieve teruggdiffusie kan worden verklaard (Thomas 1964, Gottschalk 1964, Levinsky en Berliner 1959, Robinson 1967, Lassiter 1966), wordt door sommigen verondersteld dat ureum in de tubulus van het eiwitdeplete zoogdier ook actieve terugresorptie kan ondergaan (Truniger en Schmidt-Nielsen 1964, Schmidt-Nielsen 1970, Bray 1961, Goldberg 1964). Deze gedachte berust op de waarneming dat in de medulla een hogere ureumconcentratie voorkomt dan in de verzamelbuis onder deze omstandigheden, terwijl er tegelijkertijd toch netto transport uit de verzamelbuis kan worden aangetoond. Dit 'uphill' transport van ureum is uitsluitend aantoonbaar bij eiwitdepletie, zodat onder normale omstandigheden de rol van deze ureumpomp ondergeschikt lijkt. De verplaatsing van ureum uit de verzamelbuis berust dus hoofdzakelijk op een passieve diffusie en wordt dientengevolge sterk bepaald door de medullaire concentratie van deze stof (Lassiter 1966).

**Conclusie:** de in paragraaf 2 en 3 besproken literatuurgegevens komen in het kort neer op de hieronder gerangschikte punten.

1. Er bestaat een ophoping van ureum in de medulla tijdens de antidiuretische toestand.
2. Deze ophoping speelt een belangrijke rol bij de waterconservatie.
3. De wand van de verzamelbuis is tijdens dorsten zeer permeabel voor ureum evenals voor water. Toch diffundeert er tijdens dorsten in de 'steady state' relatief weinig ureum uit de verzamelbuis en kan de nier 30 - 50% van het gefiltreerde ureum sterk geconcentreerd in weinig urine uitscheiden.
4. Dit vermogen is pas aanwezig wanneer de ophoping van ureum in de medulla een zekere graad heeft bereikt. Het ontbreekt gedurende de overgang van een waterdiurese naar antidiurese (proeven van Jaenike) en is beperkt bij eiwitdepletie (proeven van Levinsky en Schmidt-Nielsen). Door de meeste auteurs wordt als verklaring voor deze waarnemingen aangenomen dat de mantel van ureumrijk weefsel die de verzamelbuis omgeeft, een beperkende invloed heeft op de efflux van ureum op deze plaats door het bijna opgeheven concentratieverschil langs de wand.

#### 4. De specificiteit van het op ureum gerichte sequesterende systeem in de medulla.

De opzameling van en weefselverrijking met ureum in de medulla is, zoals in het voorafgaande beschreven, enerzijds het gevolg van een toevloed door diffusie uit de verzamelbuis langs een concentratiegradiënt (al blijkt bij eiwitdepletie tevens een actieve reabsorptiecomponent mogelijk aanwezig) en anderzijds van een belemmerende afvloed uit het weefsel van het niermerg ten gevolge van de tegenstroomrangschikking van de vaten en lissen van Henle in dit gebied. De vraag rijst nu welke eigenschappen van een stof bepalend zijn om op soortgelijke wijze in het binnenste niermerg te worden opgehoopt. In verband hiermee heeft men gezocht naar andere, verwante stoffen en hiervan nagegaan of zij in het genoemde systeem werden opgenomen en in het binnenste merg werden geconcentreerd.

Een van de factoren waardoor ureum op effectieve wijze in de medulla wordt 'gevangen', is volgens Morgan en Berliner (1968) de grote doorgankelijkheid van alle medullaire structuren voor deze stof. Dit geldt in het bijzonder in de situatie waarin ADH kan inwerken. Door deze grote doorgankelijkheid is er weinig uitwassing van ureum uit het merg door de hier doorheen stromende vloeistoffen. Een deel van het ureum uit de medulla wordt met de ultrafiltraatstroom meegenomen naar de distale tubulus, maar deze is zelfs onder invloed van ADH zeer weinig permeabel voor ureum (Grantham en Burg 1966), zodat hieruit weinig ureum verloren gaat. Op deze wijze keert het grootste deel van het ureum uit de distale tubulus weer terug in de medulla wanneer de distale tubuli uitmonden in de verzamelbuizen. Men kan hier spreken van recirculatie van een deel van het medullaire ureum. Voorwaarden voor de ophoping van een stof in de medulla tijdens antidiurese lijken dus te zijn:

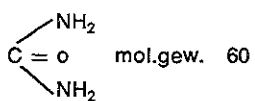
1. Een hoge permeabiliteit voor deze stof in de medullaire structuren vooral van de wand van de verzamelbuis, speciaal onder invloed van ADH.
2. Een geringe permeabiliteit van de in de cortex gelegen distale tubulus, ook na toevoeging van ADH.

Het is sinds 1960 bekend dat de geïsoleerde blaas van de pad (*Bufo marinus*) een bruikbaar analogon is van de verzamelbuis van het zoogdier (Leaf en Hays 1962). Beide structuren zijn gevoelig voor vasopressine wat betreft de osmotische verplaatsing van water. Ook de verplaatsing van ureum wordt langs beide typen membranen bevorderd wanneer ADH wordt toegevoegd (Maffly 1960, Foulkes 1966, Morgan 1968). Bij uitgebreider onderzoek (Leaf 1962) bleek dat het fenomeen van een door vasopressine geïnduceerde verplaatsing van opgeloste stoffen verder alleen opgaat voor bepaalde kleine, ongeladen amiden, sommige alcoholen en natriumionen. Deze invloed op de amiden bleek zeer specifiek te zijn. Zo bleek er ten aanzien van thioureum, een stof met een moleculair gewicht van 74 (fig. 1) en een basaal doordringend vermogen dat ongeveer gelijk is aan dat van ureum, in het geheel geen toename van de permeabiliteit van de membraan na toediening van ADH te kunnen worden aangetoond. Daarentegen werd voor ureum, methyliureum en acetamide een vijf- tot tienvoudige stijging van de permeabiliteit aangetoond.

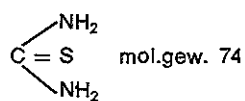
Uit proeven met de geïsoleerde paddenblaas was gebleken, dat bij een grote reeks van stoffen de molecuulgrootte niet bepalend is voor de beïnvloeding van het transport door ADH. Grotere, lipofiele moleculen hadden een hoge basale doorgankelijkheid die niet verder toenam onder invloed van ADH. Stoffen met een amide-

Figuur. 1.

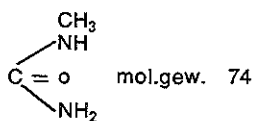
Ureum



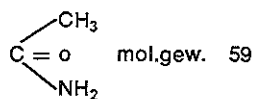
Thioureum



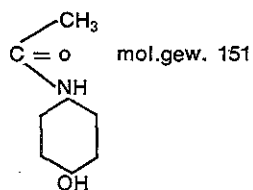
Methylureum



Acetamide



Paracetamol



Stoffen met een amidegroep aan het molecuul.

Geen amidegroep aan het molecuul.



groep hadden naarmate zij meer polair waren, een lagere basale doorgankelijkheid die echter altijd steeg na ADH. Het lijkt dus, alsof het bezit van een amide-groep sterk bepalend is voor het vermogen tot verplaatsing door met water gevulde kanaaltjes of poriën, die zich openen na toediening van ADH<sup>1</sup>. Men neemt hierbij aan dat niet polaire moleculen onafhankelijk van ADH langs lipoidede gedeelten van de membraan kunnen diffunderen, terwijl de meer polaire stoffen dit niet kunnen maar wel, mits zij in het bezit zijn van een amide-groep, gebruik kunnen maken van de zogenaamde waterroute wanneer deze opengesteld wordt onder inwerking van ADH (Leaf 1968).

Van alle organische moleculen blijkt slechts voor de amiden en sommige alcohollen te gelden dat zij na inwerking van ADH in hogere mate door een membraan, zoals de blaas van de pad of de verzamelbuis, heen kunnen diffunderen. Toch is een hoog doordringend vermogen in de verzamelbuis op zich niet voldoende voor het ondergaan van een medulaire hyperconcentratie. Stoffen die langs het gehele nephron in de zelfde mate teruggiffunderen als water, zoals bijvoorbeeld waterstof of ethanol, zullen niet worden geconcentreerd in het tubulaire lumen. De concentratie van deze stoffen in het lumen ten opzichte van die in het bloed of het omgevende weefsel blijft zich steeds verhouden als 1 : 1, zodat tegen de tijd dat de verzamelbuis bereikt wordt er nog zeer weinig van deze stof in het tubulaire lumen over is (Crone 1962). Enig kwantitatief belangrijk aanbod aan de medulla vindt dan ook niet plaats en medulaire ophoping blijft achterwege ondanks grote permeabiliteit in de tubuli op deze plaats.

Rabinowitz (1968) komt tot de volgende theorie. Om opgenomen te kunnen worden in het op ureum gerichte medulaire concentrerende systeem moet een stof aan de volgende drie eigenschappen voldoen.

1. In de aanwezigheid van ADH zijn de lis van Henle en de verzamelbuis zeer permeabel voor deze stof.
2. De corticale delen van het nephron, in het bijzonder de distale tubulus, zijn relatief weinig permeabel voor deze stof, ook in de aanwezigheid van ADH.
3. Met betrekking tot het gehele nephron moet er een middelmatig doordringend vermogen bestaan, dat wil zeggen tussen dat van waterstof en inuline in.

Deze door Rabinowitz opgestelde theorie wordt gesteund door de volgende waarnemingen.

1. De amiden methylureum en acetamide die de typische eigenschap tonen om in aanwezigheid van ADH beter door de paddenblaas heen te dringen, worden wel in de medulla geconcentreerd. Thiourem, dat deze ADH 'responsivness' mist, doet dit niet (Bray 1960, Truniger 1964, Rabinowitz 1968).
2. Ureum, acetamide, methylureum en dimethylureum doen de osmolaliteit van de urine stijgen. Dit zogenaamde 'enhancement' phenomeen berust naar alge-

---

<sup>1</sup> Een verklaring voor deze specificiteit van de ADH afhankelijke doorgankelijkheid wordt gezocht in de richting van een speciale interactie met de membraan (sterisch passen in een onderdeel van de membraan of een specifieke binding hieraan alvorens er doorheen te kunnen diffunderen) (Leaf 1967).

meen wordt aangenomen, op de vorming van hoge concentraties van deze stoffen in de medulla en wordt dan ook beschouwd als een indirecte uiting van deze medullaire ophoping. Bij toediening van thiourem, glycerol en hexamethyleen-tetra-amine (methenamine) doet zich geen 'enhancement' voor (Rabinowitz 1963 en 1968).

3. Bij onderzoek van de reeks stoffen inuline, N-acetyl-4-aminoantipyrine (NAAP), phenazon en ureum bleek, dat aan de ene kant phenazon met een zeer hoge tubulaire permeabiliteit ( $\frac{\text{urine}}{\text{bloed}}$  ratio ongeacht de diurese steeds = 1 en relatieve clearance =  $\text{H}_2\text{O}$ -excretie) geen ophoping in de medulla vertoonde. Aan de andere kant bleek ook de vrijwel volledige impermeabiliteit voor inuline gepaard te gaan met ontbreken van medullaire ophoping. Ureum daarentegen met een middelmatige permeabiliteit werd sterk geconcentreerd in de medulla, terwijl NAAP, dat qua relatieve clearance en  $\frac{\text{urine}}{\text{bloed}}$  ratio tussen ureum en inuline in lag, een lichte medullaire ophoping onderging (Rabinowitz 1968).

Deze gegevens tonen aan dat er naast ureum ook andere stoffen zijn, die betrokken kunnen raken in het concentratieproces van de medulla, maar dat hun aantal beperkt is door de specifieke eigenschappen die zij moeten bezitten.

Voor wat betreft ons eigen onderzoek is van belang dat paracetamol, zoals Bluemle en Goldberg (1968) beklemtonen, een amidegroep draagt (zie figuur 1). Zij konden aantonen dat deze stof dermate in de papil van de dorstende hond werd geconcentreerd, dat er in de papiltop een 15-voudige concentratie bereikt werd ten opzichte van de cortex. Uit hun experimenten bleek dat paracetamol zich als een analogon van ureum kan gedragen. Dit wordt nog onderstreept door het feit dat de  $\frac{\text{papil}}{\text{cortex}}$  — concentratiegradiënt verloren ging wanneer de honden tevoren gehydriseerd werden.

**Conclusie:** de in paragraaf 4 besproken literatuurgegevens kunnen als volgt worden samengevat.

Het systeem in de medulla dat er voor zorgt dat ureum ter plaatse wordt geconcentreerd, werkt ook voor enkele aan ureum verwante stoffen. Er gelden echter speciale eisen waaraan een stof moet voldoen om hierin te worden opgenomen.

1. Er moet een toegenomen doordringbaarheid ontstaan onder inwerking van ADH in de verzamelbuis.
2. De doordringbaarheid in de corticale segmenten, speciaal in de distale tubulus, moet gering zijn zelfs in aanwezigheid van ADH.
3. De algehele doordringbaarheid met betrekking tot het gehele nephron moet niet te groot zijn. Stoffen die overal gemakkelijk de bekleding van het nephron passeren worden niet geconcentreerd in het merg.

Het blijkt dat slechts bepaalde amiden (en sommige alcoholen) aan al deze eisen voldoen. In dierexperimenten wordt overeenkomstig hiermee slechts voor deze categorie een medullaire ophoping gevonden. Van belang voor het huidige onderzoek is, dat paracetamol een amidegroep bezit.

# Hoofdstuk II

## PARACETAMOL

### 1. Inleiding.

Paracetamol (N-acetylparaminophenol) behoort tot de groep analgetica die als para-aminophenolderivaten bekend staan. Tot deze groep behoort ook het phenacetine, de stof die in de diverse analgetica mengsels voorkomt en waarvan het nephrotoxische effect bij langdurig misbruik zeer waarschijnlijk lijkt.

De vraag, op welke wijze phenacetine zijn schadelijke werking op de nier uitoefent, is nog niet beantwoord. Kenmerkend voor de gehele groep van de para-aminophenol derivaten is het ontbreken van een ulcerogene werking op het maagslijmvlies in tegenstelling tot salicylaten en andere analgetica. Ook overigens worden weinig toxische invloeden van deze stoffen gemeld behalve een in het algemeen geringe neiging tot het ontstaan van sulf- en methaemoglobinaemie.

Het feit dat de nier als uitscheidingsorgaan speciaal door phenacetine-misbruik wordt getroffen, wijst in de richting van een specifiek gebeuren in de nier bij het eliminatieproces.

Brodie en Axelrod (1949) hebben vastgesteld dat na toediening van phenacetine, deze stof snel en vrijwel compleet wordt omgezet tot paracetamol en dat de renale uitscheiding van phenacetine als zodanig verwaarloosbaar is (minder dan 0.2% van de toegediende hoeveelheid). Deze omzetting vindt plaats in de lever en behelst een de-ethylatie aan de ethoxy-groep van het phenacetinemolecuul. Het resultaat is dat van een orale dosis phenacetine ca. 85% in de urine wordt uitgescheiden als paracetamol (Brodie en Axelrod 1949, Prescott 1968).

Bij de bestudering van het uitscheidingsproces door de nier van phenacetine lag het voor de hand dat wij ons niet richtten op de sporen van onveranderde stof die in de urine verschijnen, maar op de metaboliet die wel afhankelijk is van de nier voor zijn uitscheiding i.c. paracetamol. Om deze reden wordt in dit hoofdstuk paracetamol uitvoerig besproken, terwijl de onderzoeken in de volgende twee hoofdstukken ook betrekking hebben op deze stof.

### 2. Opname.

Paracetamol wordt snel opgenomen in de tractus digestivus (Goodman en Gilman 4<sup>th</sup> ed. 1970) waarbij de maximale bloedspiegel  $\pm$  1 uur na de orale toediening wordt bereikt.

Partikelgrootte, samenstelling van de tablet en individuele verschillen in resorptie zijn oorzaak van een variabele stijging van de paracetamolspiegel na orale toediening (Gwilt e.a. 1963, Prescott 1970).

Verlies van enige betekenis in de faeces is onwaarschijnlijk gezien de hoge recovery percentages in de 24-uurs urine. Prescott (1968) vond gemiddeld 90% terug in de urine als vrij en geconjugeerd paracetamol.

### **3. Verdeling en eiwitbinding.**

#### **a. Verdeling.**

Paracetamol diffundeert snel in de weefsels en is spoedig min of meer gelijk verdeeld over alle lichaamsvloeistoffen (Goodman en Gilman 4th ed. 1970). Het feit dat de concentratie in bloed steeds gelijk is aan die in plasma (Gwilt e.a. 1963), wijst er op dat de verdeling tussen extra- en intracellulair water gelijk is. Davison e.a. (1961) vonden met behulp van gemerkt paracetamol bij proeven op de rat en de aap, dat de weefselconcentratie in lever en nier reeds een  $\frac{1}{2}$  uur na een intraveneuze toediening vrijwel gelijk was aan die in het plasma. Bovendien veranderde de relatieve concentratie in lever, nier, long en hart in de hierop volgende uren niet ten opzichte van die in plasma, zodat de distributie in het eerste  $\frac{1}{2}$  uur grotendeels voltooid lijkt.

Gwilt e.a. (1963) vonden bij de hond, dat 2 uur na een orale dosis van 300 mg/kg lichaamsgewicht alle onderzochte weefsels (lever, nier, hart, milt, longen, hersens en spier) behalve vetweefsel, een paracetamolconcentratie hadden die na omrekening op weefselwater vrijwel gelijk was aan die in het plasmawater. (De verhouding van de concentratie weefselwater: plasmawater was gemiddeld 1.1 : 1 en varieerde van 0.95 tot 1.17 hetgeen blijkgeeft van een zo goed als egale verdeling van deze stof over alle lichaamswater).

Tot soortgelijke conclusies waren Brodie en Axelrod in 1949 reeds gekomen, ook al vonden zij in de nier en de lever een concentratie die  $\pm 30\%$  hoger lag dan in het plasma.

#### **b. Binding aan plasma-eiwit.**

Over binding aan plasma-eiwit van paracetamol is weinig bekend. Goodman en Gilman (4th ed. 1970) beschrijven een binding van  $\pm 25\%$ , maar zonder bronvermelding. Davison e.a. (1961) spreken van een geringe mate van eiwitbinding en verwijzen naar ongepubliceerd onderzoek van hen zelf.

Aangezien in de formule van de paracetamolklaring de serumconcentratie van de ultrafiltrabele fractie van paracetamol gebruikt moet worden, was het voor ons noodzakelijk om nader georiënteerd te raken over het percentage dat aan eiwit gebonden is en wel in het bijzonder in het bereik van de serumconcentraties, die wij verkregen bij de uitvoering van de klaringsproeven.

Een tweede reden waarom de mate van eiwitbinding ons interesseerde, had vooral een theoretische achtergrond. Zoals in hoofdstuk I werd uiteengezet, worden ureum en enkele van zijn analogen gesequestreerd in het merg van de nier. Van ureum en de verwante stoffen wordt aangenomen, dat de sequestratie in het merg gebeurt nadat de stof via glomerulaire filtratie in de tubulus terecht is gekomen en vervolgens na geconcentreerd te zijn, uit de verzamelbuis teruggediffundeert naar het merg (zie hoofdstuk I).

Van stoffen, die in sterke mate aan de plasma-eiwitten gebonden zijn, wordt slechts een klein gedeelte gefiltreerd, zodat het aanbod aan het merg beperkt zal zijn. Bovendien lijkt het niet aannemelijk dat een dergelijke stof in de medulla van de nier op efficiënte wijze kan worden geconcentreerd. Dit hangt samen met het

feit dat het concentrerende mechanisme gebaseerd is op tegenstroomdiffusie tussen in- en uitstromend bloed in de vasa recta. Zou deze stof voor een groot gedeelte aan eiwit gebonden zijn, dan zou uit het afvoerende vas rectum geen diffusie naar het aanvoerende vat plaats hebben, zodat de stof uit de medulla zou worden afgevoerd. De uit de verzamelbuis naar de medulla terugdiffunderende stof wordt in dit geval niet 'gevangen' en geconcentreerd, maar veriaat met de bloedstroom het weefsel.

Aan de reeks voorwaarden waaraan een stof moet voldoen om te worden opgenomen in het concentrerende systeem (Rabinowitz 1968), lijkt er dan ook nog één te moeten worden toegevoegd: geen of geringe binding aan de plasma-eiwitten.

#### **4. Eigen onderzoek naar de eiwitbinding van paracetamol.**

De eiwitbinding van paracetamol in vivo bij een serum concentratie van 10  $\mu\text{g/ml}$ , een concentratie die in onze klaringsproeven werd nagestreefd, werd onderzocht met behulp van de stuwmethode volgens Gerbrandy en medewerkers (1960) bij acht proefpersonen.

##### **a. Uitvoering.**

Circa 2 uur voor de stuwproef werd een infuus ingebracht in een der onderste extremiteiten. Hierin werd 8 mg paracetamol/kg lichaamsgewicht ingespoten, gevolg door een onderhoudsdosering van 2.5 mg/kg lichaamsgewicht via een micro-infusie. Op deze wijze wordt een min of meer constante bloedspiegel van paracetamol gehandhaafd.

Na 2 uur werden vena-punctie naalden met een mandrin ingebracht in beide armen. Vervolgens werd de linkerarm gestuwd met een manchtedruk, gelijk aan de diastolische bloeddruk. De rechterarm werd ongestuwd gelaten. Na 14 minuten stuwen werden uit beide armen tegelijk bloedmonsters genomen.

In het bloed werden bepaald:

1. Paracetamol (methode volgens Routh 1968).
2. Totaal eiwit (Biureetmethode).

De concentratie van totaal eiwit en paracetamol werden berekend in plasmawater volgens de formule van Van Leeuwen (proefschrift 1964).

##### **b. Resultaten.**

De serumspiegels van paracetamol in het ongestuwde bloed varieerden van 8.0 tot 11.5  $\mu\text{g/ml}$ . Tabel I toont de procentuele stijging van totaal eiwit en paracetamol na stuwing. Hieruit werd het percentage van het serumparacetamol dat aan eiwit gebonden is, berekend. Dit percentage varieerde van 5.5 naar 25.6% en bedroeg gemiddeld 17.0%. De vrije fractie varieerde dus van 94.5 tot 74.4% en bedroeg gemiddeld 83%.

##### **c. Bespreking.**

De betrekkelijk geringe binding van paracetamol aan de plasma eiwitten wordt in

de literatuur aangeduid zij het met zeer schaarse gegevens. De verkregen resultaten met stuwproeven bevestigen dit. Doordat 83% van het paracetamol in het serum niet aan de eiwitten is gebonden, kan tegenstroomdiffusie in het niermerg tot de theoretische mogelijkheden gerekend worden.

**TABEL I      RESULTAAT VAN ACHT STUWPROEVEN TIJDENS EEN ONDERHOUDS-  
INFUUS PARACETAMOL**

Patiënt	% Toename tot eiwit na stuwen	% Toename paracetamol na stuwen	Eiwitbinding paracetamol
1	34,5	1,9	5,5 %
2	26,2	6,6	25,2 %
3	33,9	1,9	5,6 %
4	22,7	4,9	21,6 %
5	21,6	4,1	19,0 %
6	49,4	12,7	25,6 %
7	33,6	4,6	14,0 %
8	28,0	5,8	20,7 %
			Gem. 17,0 %

### 5. Eliminatie.

Paracetamol wordt in de lever geconjugeerd, waarbij aan de hydroxylgroep van het molecuul glucuronaat en sulfaat wordt gekoppeld. Er wordt ook een kleine hoeveelheid cysteïneconjugaat gevormd. De in de urine uitgescheiden conjugaten vertegenwoordigen  $\pm$  90% van een toegediende dosis paracetamol, terwijl 3 tot 4% als vrij paracetamol onveranderd wordt uitgescheiden.

Dunne laag chromatografie van urine na toediening van paracetamol toont slechts sporen van pigmenten die niet als paracetamol of paracetamolconjugaat kunnen worden geïdentificeerd. Deze pigmenten, die een omzettingsproduct vertegenwoordigen, worden slechts gevonden na hydrolysering van de urine (Prescott 1968). Dit betekent dat er behoudens conjugatie vrijwel geen omzetting van paracetamol plaatsvindt in het lichaam. Voor zover er al enige andere metabolieten worden gevormd, verschijnen deze als conjugaten in de urine. Zij worden slechts gezien na hydrolysering en dan nog in minimale hoeveelheden.

In tegenstelling hiermee is het excretie-profiel van de phenacetine metabolieten. Van deze stof wordt vrijwel niets als zodanig uitgescheiden (< 0,2%), terwijl ruim 80% als paracetamol (geconjugeerd en ongeconjugeerd) wordt terug gevonden. Het

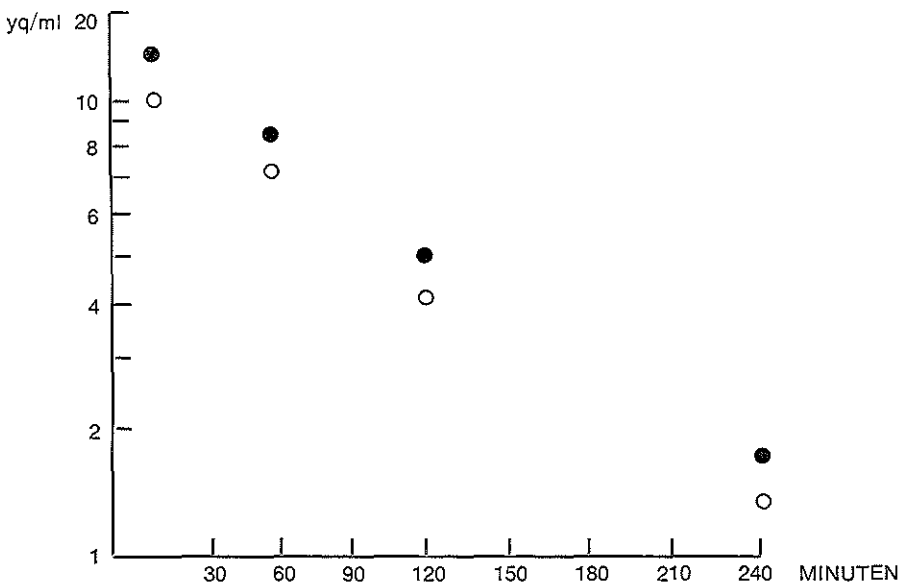
restant wordt uitgescheiden als een scala van metabolieten, die slechts ten dele zijn geïdentificeerd (Prescott 1968 en 1970).

De renale excretie van paracetamol en paracetamolconjugaten is zeer verschillend voor beide stoffen. De conjugaten zijn polaire, niet in vet oplosbare stoffen, zodat weinig passieve teruggdiffusie langs de tubuluswand verwacht mag worden (Prescott 1969). Het vrije paracetamol zal wel in belangrijke mate teruggdiffunderen na glomerulaire filtratie. Het enige onderzoek naar de klaring van paracetamol in de literatuur is dat van Lester en Greenberg (1947). Zij vonden na orale toediening van acetanilide (dat grotendeels in paracetamol wordt omgezet) een klaring van paracetamol, variërend van 8 tot 15 ml/min. bij twee proefpersonen bij een diuresis van respectievelijk 0.4 en 2.9 ml/min. De klaring van de hydroxy-conjugaten van paracetamol bedroeg 172 en 366 ml/min., hetgeen bewijst dat er voor deze verbindingen naast glomerulusfiltratie, ook tubulaire secretie moet bestaan.

Samenvattend kunnen de lotgevallen van een orale dosis paracetamol als volgt omschreven worden. Na een snelle resorptie in het darmkanaal verdeelt de stof zich over alle lichaamswater. De uitscheiding vindt plaats op twee manieren.

1. Een snelle omzetting tot hydroxy-conjugaten in de lever. Deze worden dankzij de tubulaire secretie en de polariteit van het molecuul op efficiënte wijze door de nier uitgescheiden.

#### SERUM PARACETAMOL



FIGUUR 2 CONCENTRATIES NA 8 mg/kg LICHAAMSGEWICHT PARACETAMOL IN VERGELIJK BIJ TWEE PROEFPERSONEN.

2. Een langzame uitscheiding door de nier van de onveranderde stof met een clearance, die veel lager is dan die van creatinine, doordat een aanzienlijk deel van de gefiltreerde hoeveelheid langs de tubuli teruggiffundeert.

De halfwaarde tijd van paracetamol in het serum na een orale dosis is door diverse onderzoekers bestudeerd. Nelson en Morioka (1967) vonden een halfwaarde tijd variërend van 97 tot 170 min. met een gemiddelde van 116 min. Prescott (1968) vond een gemiddelde halfwaarde tijd van 105 min. met een spreiding van 45 tot 180 min., maar bij de meeste proefpersonen waarden die lagen tussen de 90 en 120 min. De halfwaarde tijd na een orale dosis zal uiteraard langer uitvallen dan overeenkomt met de feitelijke eliminatie van de stof, aangezien de resorptie uit de darm nog steeds doorgaat nadat de hoogste serumwaarde is bereikt. In verband met de door ons uitgevoerde infusieproeven waarbij gestreefd werd naar een constante spiegel van paracetamol door middel van een onderhoudsdosering, was het noodzakelijk de halfwaarde tijd na een intraveneuze toediening te bepalen.

Figuur 2 toont dat de halfwaarde tijd na een intraveneuze dosis paracetamol bij beide proefpersonen 75 minuten bedroeg.

## **6. Farmacologische effecten.**

Zowel phenacetine als paracetamol hebben een analgetisch en antipyretisch effect, dat vergelijkbaar is met acetylsalicyzuur (Lasagna 1967, Houde e.a. 1965). Deze para-aminophenol derivaten hebben echter geen anti-inflammatoire werking zoals men die ziet bij salicylaten, antipyrine, aminopyrine, phenylbutazon en indomethacin (Goodman en Gilman 4th Ed. 1970) en dientengevolge is er dan ook nauwelijks enig gunstig effect bij reumatische ziekten (Hajnal e.a. 1959). De irritatie en erosievorming van het maagslijmvlies die voor de groep analgetica met anti-inflammatoire invloed zo karakteristiek is, zou bovendien ontbreken bij de para-aminophenol derivaten. Ook van een invloed op het Na-transport in de tubuli leidend tot zoutretentie, wordt in de literatuur geen melding gemaakt. Wel werd door Nusynowitz e.a. (1966) een invloed op de diurese waargenomen bij lijdende aan diabetes insipidus, waaruit werd afgeleid dat paracetamol een op ADH gelijkende invloed had op de nier. Een dergelijke invloed meenden deze auteurs ook in vitro aan de paddenblaas te kunnen demonstreren.

Op de invloed van paracetamol wat betreft het renale transport van natrium en water zullen wij in het volgende hoofdstuk dieper ingaan.

## **7. De bepalingmethode van paracetamol.**

Paracetamol in serum en urine werd in de klaringsproeven bepaald met de differentiële absorptie methode (Routh e.a. 1968). Deze berust op het principe dat de differentiële absorptie bij 266 m $\mu$  tussen een alkalische en zure paracetamol-oplossing een maat is voor de concentratie van deze stof. De reproduceerbaarheid van deze methode is volgens Routh zeer goed, terwijl de specificiteit vrij groot was.

## **Uitvoering.**

Drie ml serum wordt met 15 ml narcose aether en 2.25 gr vast NaCl gedurende 15 min. geschud in een schudmachine. Na centrifugeren wordt 12 ml aether van de



aetherlaag toegevoegd aan 4 ml 0.4% NaHCO<sub>3</sub>. Na 5 min. schudden en centrifugeren wordt 3.5 ml van de bicarbonaat oplossing afgepipetteerd en door schudden gemengd met 3 druppels 6 N HCl. Van dit mengsel wordt 1.5 ml in een kwartscuvet gemengd met 1.5 ml aqua dest. (referentie oplossing met een pH van 3) en 1.5 ml met 1.5 ml 0.25 N NaOH (alkalische oplossing met een pH van 13). De absorptie bij 266 m $\mu$  van de referentieoplossing wordt als blanco gebruikt en de absorptie van de alkalische oplossing geeft de differentiële absorptie.

Paracetamol in de urine werd op identieke wijze bepaald nadat de urine eerst gebufferd was met een fosfaat buffer (pH 7.4).

**TABEL II EN TABEL III**

Bepaling No.	Blanco serum $\mu$ g paracetamol/ml	Bepaling No.	Blanco urine $\mu$ g paracetamol/ml
1	1.4	1	— 3.2
2	1.2	2	— 2.5
3	1.2	3	+ 1.7
4	1.5	4	+ 3.8
5	2.1	5	— 0.5
6	1.4	6	+ 1.0
7	0.5	7	+ 0.7
8	0.8	8	— 1.0
9	1.2	9	+ 1.3
10	0.5	10	+ 3.8
11	0.9	11	+ 1.0
12	0.9	12	+ 3.7
13	0.5	13	+ 1.0
14	1.2	14	+ 1.8
15	0.2	15	+ 2.5
16	0.8	16	+ 0.5
17	0.3	17	— 0.5
18	0.2	18	+ 0.0
19	0.9	19	— 3.8
20	0.3	20	+ 1.3
21	0.0	21	+ 2.4
22	0.2	22	+ 0.4
23	0.6	23	+ 1.4
24	0.0	24	— 0.8
25	— 0.2	25	— 0.8
26	0.2	26	+ 1.4
27	0.2	27	+ 3.7
28	— 0.3	28	+ 3.2
29	0.5		
30	— 0.3		
31	0.5		
32	0.3		

Gemiddeld 0.6  $\mu$ g/ml (SD  $\pm$  0.57)

Gemiddeld 2.04  $\mu$ g/ml (SD  $\pm$  0.89)

**Tabel II**

Resultaten van blancobepalingen in sera van proefpersonen die geen medicamenten gebruikten.

**Tabel III**

Resultaten van blancobepalingen in urines van proefpersonen die geen medicamenten gebruikten.

Er werd tevens nagegaan in hoeverre de hydroxyconjugaten een bijdrage zouden leveren aan de gevonden concentratie, hetgeen vooral voor de bepaling in de urine van belang was. De concentratie van de hydroxyconjugaten in de urine is immers zeer groot in vergelijking met die van het vrije paracetamol en het is niet ondenkbaar, dat deze grote hoeveelheden conjugaten de bepaling van vrij paracetamol zouden kunnen storen. In het aether extract van de urine bleek echter geen conjugaat voor te komen, aangezien de differentiële absorptie van een aether extract uit de urine tijdens paracetamol toediening niet veranderde na incubatie van dit extract met glusulase (een mengsel van sulfatase en glucuronidase). Wij menen hieruit te mogen afleiden, dat met deze bepalingmethode uitsluitend het vrije paracetamol in de urine wordt gemeten doordat de hydroxyconjugaten bij de extractie met aether in de waterfase achterblijven. Door Gwilt e.a. (1963) was aangetoond, dat toevoeging van overmaat aan zowel paracetamolglucuronaat als sulfaat, geen invloed had op de gevonden spiegel vrij paracetamol met een bepalingmethode waarbij eveneens met aether werd geëxtraheerd, maar die overigens wel verschilde van de door ons gevolgde bepaling.

De bepalingmethode volgens Routh werd door ons getest met behulp van een serie blanco bepalingen en toevoegingen aan serum en urine.

Tabel II geeft de resultaten van 32 bepalingen in sera van proefpersonen en patiënten die geen geneesmiddelen gebruikten. Het blijkt dat de blanco-waarden bij deze methode vrij laag en constant waren overeenkomend met  $0.60 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$  paracetamol.

Tabel III geeft de resultaten van 28 blanco bepalingen in de urine van patiënten en proefpersonen die geen medicamenten toegediend kregen. De blanco waarden varieerden tussen de  $- 3.2 \mu\text{g/ml}$  en  $+ 3.8 \mu\text{g/ml}$  met een gemiddelde van  $+ 0.89 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$  urine.

Reproduceerbaarheid en recovery werden onderzocht met behulp van toevoegingen van paracetamol aan serum en urine. De reproduceerbaarheid van de methode werd getest door in serum- en urinemonsters waaraan paracetamol was toegevoegd, meervoudige bepalingen te verrichten. Tabel IV laat zien dat bevredigende recovery van toegevoegd paracetamol werd gevonden in serum en urine. De reproduceerbaarheid van de methode blijkt ook uit deze tabel.

Door Routh e.a. (1968) was met deze bepalingmethode een vergelijkbaar resultaat verkregen, waarbij de reproduceerbaarheid en specificiteit groter was dan van twee andere door hen onderzochte bepalingen. Wij kunnen op grond van onze eigen ervaring onderschrijven, dat de differentiële absorptiemethode uitermate geschikt is voor de bepaling van een reeks serum- en urineconcentraties.

## **Beschouwingen.**

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van literatuurgegevens een overzicht gegeven van de opname, het metabolisme en de eliminatie van paracetamol. Omdat phenacetine door de lever snel wordt omgezet in paracetamol en de nier bij toediening van phenacetine uitsluitend een paracetamol-lading moet uitscheiden, lag het voor de hand dat wij ons vooral richtten op het uitscheidingsproces van deze stof.

De eiwitbinding van paracetamol werd onderzocht met behulp van een reeks

**TABEL IV**

---

Recovery van paracetamol in serum			Recovery van paracetamol in urine		
	Toegevoegd in $\mu\text{g/ml}$	Gevonden in $\mu\text{g/ml}$		Toegevoegd in $\mu\text{g/ml}$	Gevonden in $\mu\text{g/ml}$
1	2.50	2.00	1	10.00	9.25
2	5.00	4.50	2	10.00	9.70
3	5.00	5.25	3	10.00	9.40
4	5.00	5.50			
5	5.00	4.80	4	15.00	14.25
6	5.00	4.60	5	15.00	14.50
7	5.00	4.80	6	15.00	14.80
8	5.00	4.90			
9	6.67	7.30	7	20.00	18.75
10	6.67	7.50	8	20.00	19.00
11	6.67	7.00	9	20.00	19.50
12	6.67	6.90	10	20.00	21.00
			11	20.00	21.25
13	7.50	7.75	12	25.00	26.00
14	7.50	7.50			
15	7.50	7.25	13	30.00	29.75
			14	30.00	29.20
16	10.00	10.50	15	30.00	31.75
17	10.00	9.40	16	30.00	31.00
18	10.00	9.50	17	30.00	30.30
19	10.00	9.60			
20	10.00	10.40	18	40.00	42.25
21	10.00	9.30	19	40.00	38.75
			20	40.00	39.50
22	12.50	11.80	21	40.00	41.00
23	12.50	12.10	22	40.00	38.80
24	12.50	12.25			
25	13.33	14.00	23	50.00	47.50
26	13.33	13.60	24	50.00	48.25
27	13.33	13.25	25	50.00	51.75
			26	50.00	52.00
28	15.00	15.25	27	60.00	48.75
29	15.00	15.75	28	60.00	61.25
30	15.00	14.20	29	60.00	60.75
31	15.00	15.75	30	60.00	27.80
32	15.00	14.70	31	60.00	62.30
33	15.00	15.50			
			32	70.00	62.75
34	20.00	22.00	33	70.00	72.50
35	20.00	19.50	34	70.00	68.75
36	20.00	20.25	35	70.00	67.50
37	20.00	19.00	36	70.00	69.25
38	20.00	21.00			
39	20.00	20.50			
40	20.00	21.25			
41	25.00	26.00			
42	40.00	42.50			
43	50.00	47.50			

---

**Tabel IV** Recovery van toegevoegd paracetamol aan sera en urines.

stuwproeven. Hierbij bleek dat gemiddeld 83% van het paracetamol niet aan de serumeiwitten was gebonden en dus de ultrafiltrabele fractie vertegenwoordigt. Deze geringe eiwitbinding maakt, dat paracetamol op theoretische gronden geschikt is om na glomerulaire filtratie en tubulaire teruggdiffusie geconcentreerd te worden in het medullaire interstitium.

De eliminatie van paracetamol blijkt uit diverse literatuurgegevens te berusten op op twee processen. Enerzijds een snelle conjugatie in de lever waarna de conjugaten door de nier worden uitgescheiden met een hoge klaring. Anderzijds wordt een kleine fractie onveranderde stof door de nier uitgescheiden door glomerulaire filtratie en passieve teruggdiffusie langs de tubuli.

De bepalingsmethode van paracetamol die bij de klaringsproeven, die in hoofdstuk IV worden besproken, is gebruikt, wordt uiteengezet. Deze methode bleek in onze handen zeer bevredigende resultaten te geven wat betreft reproduceerbaarheid en nauwkeurigheid.

# Hoofdstuk III

## DE INVLOED VAN PARACETAMOL OP DE UITSCHIEDING VAN WATER EN ZOUT DOOR DE NIER

### 1. Literatuuroverzicht omtrent de invloed van analgetica op de renale uitscheiding van water en zout.

#### a. Invloed op de uitscheiding van water en zout.

De water- en zoutretinerende eigenschappen van analgetica zijn reeds tientallen jaren bekend. Al in 1931 herkende Scherf bij aminophenazon (=pyramidon) dergelijke eigenschappen, hetgeen later bij herhaling eveneens werd waargenomen bij phenylbutazon (Butazolidine) (Brown 1952, Jonston 1957, Loxton 1952, Mauer 1955, Smyth 1957, Wilkinson 1953). Door Borst en medewerkers werd vanaf 1946 gedurende vele jaren uitvoerig onderzoek verricht naar deze effecten van aminopyrine en phenylbutazon (1960 en ongepubliceerd). Ook van acetylsalicylzuur is een N-retinerende werking beschreven (Ramsay 1967).

Bij continue toediening van phenylbutazon blijkt de water- en zoutretinerende werking zijn maximum op de derde dag te bereiken. De normale proefpersoon heeft dan 1 tot 3 liter vocht gereteneerd met de bijbehorende expansie van het bloedvolume, daling van de haematocriet en daling van de concentratie van plasma-eiwitten. Ondanks voortzetting van het middel neemt de uitscheiding van  $H_2O$  en  $NaCl$  weer toe tot een niveau, gelijk aan dat van de controleperiode en in deze 'steady state' bestaan geringe oedemen (Brodie 1954, Meiers 1964). De patiënt met neiging tot decompensatio cordis of met levercirrhose (en ascites) toont een veel sterkere water- en zoutretentie die langer aanhoudt (Jonston 1953). Dit duidt er op dat de 'steady state' bij de normale proefpersoon bereikt wordt door het in werking treden van een tegenregulatie-mechanisme en niet door een afzwakking van het zoutretinerende effect als zodanig. Afgezien van de toeneming in de terugresorptie van zout en water, worden onder invloed van phenylbutazon nog enkele andere functies van de tubuli beïnvloed. Zo worden de tubulaire reabsorptie van urinezuur en de secretie van PAH en phenolrood geremd (Sirota en Yu 1953, Hörlin e.a. 1955, King 1953, Kreppel 1959). De uitscheiding van kalium wordt niet beïnvloed, hetgeen in tegenstelling staat tot het effect van stoffen als DOCA en aldosteron (Brodie e.a. 1954, Chenkin e.a. 1953, Sirota en Yu 1953, Wilkinson e.a. 1953). Aangezien de tubulaire transporten van phenolrood, PAH en urinezuur in de proximale tubulus plaatshebben, neemt men aan dat de remmende werking hierop van phenylbutazon eveneens proximaal aangrijpt. Hiermee is het nog niet zeker dat de zout- en waterretinerende werking van phenylbutazon en andere analgetica ook in de proximale tubulus is gelocaliseerd. Op grond van de symmetrie tussen het diuresepatroon van kwikdiuretica en het patroon van de anti-diuretische werking van phenylbutazon meent Meiers (1964), dat phenylbutazon waarschijnlijk in de proximale tubulus aangrijpt. Daarentegen zijn met onderzoekingen naar de verandering van de con-

concentratiegradiënt voor Na aanwijzingen verkregen voor een aangrijpingsplaats in het opstijgende been van de lis van Henle (Bartelheimer 1968).

**Samenvattend** kan gesteld worden dat phenylbutazon evenals andere minder uitvoerig onderzochte analgetica, een zout- en waterretinerend effect heeft en dat het aangrijpingspunt hiervan anders ligt dan bij de bijnierschorsteroiden en wel het meest waarschijnlijk in de proximale tubulus. Van aminophenazon, antipyrine en acetylsalicylzuur is een dergelijk effect ook bekend, maar over phenacetine en paracetamol bestaan in dit opzicht geen gegevens.

#### **b. De 'ADH-achtige' werking van analgetica, in het bijzonder van paracetamol.**

Een vermindering van de urineproductie bij lijdens aan diabetes insipidus na gebruik van diverse analgetica werd reeds verschillende malen beschreven. Dit geldt voor aminophenazon (Balsam en Katz 1961), phenylbutazon (Linke 1958) en paracetamol (Nusynowitz en Forsham 1966). Ook bleek dit fenomeen aantoonbaar bij de gehydrateerde hond na parenterale toediening van aminophenazon (Strom en Zemek 1964).

Het is opmerkelijk dat deze auteurs voorbij gaan aan het Na-retinerende effect van de genoemde stoffen en hun resultaten uitsluitend interpreteren aan de hand van gegevens betreffende de urineproductie, urine-osmolaliteit en de klaring van puur water ( $=C_{H_2O}$  of wel volume - osmolaire klaring). Deze benadering is evenwel onjuist omdat ook bij afwezigheid van ADH variaties in deze parameters mogelijk zijn, die niet het gevolg zijn van ADH of een ADH-achtig effect. Dit hangt samen met het feit, dat zowel bij de lijder aan diabetes insipidus als bij de normale proefpersoon tijdens geforceerde overhydratie de  $C_{H_2O}$  en de urine-osmolaliteit een duidelijk verband hebben met de reabsorptie en uitscheiding van natrium.

In de proximale tubulus wordt als primum movens circa 70% van het gefiltreerde Na gereabsorbeerd. Op grond van de dientengevolge ontstane electrochemische gradiënten verlaten Cl en  $H_2O$  dit tubulussegment. De permeabiliteit voor water in dit tubulusgedeelte is onafhankelijk van ADH altijd zeer groot, zodat met de Na-reabsorptie een aequivalente hoeveelheid water terugvloeit uit de proximale tubulus en het achterblijvende ultrafiltraat steeds iso-osmotisch blijft (Walker 1937 en 1941, Pitts 1968).

De reabsorptie van natrium in het opstijgende been van de Henle is selectief ten opzichte van water, waardoor het resterende ultrafiltraat hypotoon wordt (Wirz 1956, Gottschalk en Mylle 1959). Het is in dit segment en in het begin van de distale tubulus dat de verduunning van de urine plaats vindt (=vorming van puur water). De vorming van puur water is dus het gevolg van geïsoleerde reabsorptie van natrium. Afhankelijk van de spiegel aan circulerend ADH zal het in deze segmenten gevormde 'vrije' water verder in het nephron teruggediffunderen naar de omgeving. De uitgeürineerde hoeveelheid puur water wordt uiteindelijk bepaald door de resultante van twee processen namelijk de productie hiervan en de teruggediffusie onder inwerking van ADH. De teruggediffusie is bij afwezigheid van ADH gering maar niet geheel opgeheven (Gottschalk 1961, Kiil en Aukland 1960, Van Giesen e.a. 1964, Clapp 1966).

In gevallen met afwezigheid van circulerend ADH zoals diabetes insipidus of maximale hyperhydratie, is de belangrijkste factor die de excretie van puur water bepaald, de hoeveelheid ultrafiltraat die aan proximale reabsorptie ontsnapt. Alle veranderingen in de proximale reabsorptie van ultrafiltraat worden in deze situaties (diabetes insipidus of overhydratie) gevolgd door een corresponderende verandering in de  $C_{H_2O}$ . Experimentele variaties die in verband hiermee werden onderzocht, waren veranderingen in de hoeveelheid zout van het dieet (Kleeman e.a. 1956, v. d. Korst 1955), zout- en mannitolinfundering (Orloff 1956), houdingsveranderingen (Burg 1961) proximaal aangrijpende diuretica (Welt e.a. 1954) en afklemming van de *a.renalis* (Berliner 1959, v. d. Giesen 1964.) In al deze proeven bleek dat zowel de urineproductie als de vorming van puur water (bij afwezigheid van ADH) zeer nauw samenhangen met de excretie van Na in de urine. Alle experimentele omstandigheden die samengingen met een toeneming van de proximale Na-reabsorptie lieten een daling van de vorming van puur water zien. In geval van vermindering van de proximale Na-reabsorptie werd steeds een stijging van de  $C_{H_2O}$  waargenomen.

Bij de beoordeling van de invloed van een stof op de  $C_{H_2O}$  bij lijders aan diabetes insipidus moet men dan ook terdege rekening houden met veranderingen in de Na-excretie, alvorens men een ADH-achtig effect postuleert. Zelfs een stijging van de osmolaliteit van de urine boven die van het serum is geen bewijs voor een ADH-achtige werking. Een sterke daling van de vorming van puur water in combinatie met de reeds genoemde (geringe) van ADH onafhankelijke terugdiffusie van water, kan onder extreme omstandigheden resulteren in een stijging van de osmolaliteit van de urine tot boven die van het plasma (del Greco en de Warderner 1956, Berliner en Davidson 1957, Kleeman e.a. 1957). Dit geldt a fortiori bij incomplete vormen van diabetes insipidus waarbij nog geringe hoeveelheden ADH circuleren. Dienovereenkomstig hebben Orloff e.a. (1958) aangetoond tijdens constante toediening van kleine hoeveelheden vasopressine aan overgehydreerde honden, dat de osmolaliteit van de urine van sterk hypotoon naar hypertoon kan stijgen wanneer de zoutuitscheiding daalt van een hoog naar een laag niveau.

**Resumerend** blijkt uit deze literatuurgegevens dat er een sterke samenhang is tussen de Na-reabsorptie in de proximale tubulus en de  $C_{H_2O}$ , terwijl ook de osmolaliteit van de urine bij afwezigheid van ADH niet onafhankelijk is van deze Na-reabsorptie. De door Nusynowitz en Forsham (1966) gevonden veranderingen in urine-osmolaliteit en  $C_{H_2O}$  onder invloed van paracetamol mogen dan ook niet als bewijs gelden voor een ADH-achtige werking van deze stof zolang er geen gegevens worden gemeld over de Na-uitscheiding.

### **c. Theoretische achtergrond van de relatie tussen de proximale Na-reabsorptie en de vorming van puur water door de nier.**

Het ultrafiltraat dat aan proximale reabsorptie ontsnapt, vormt het substraat waaruit de zogenaamde verdunnende segmenten van het nephron (het opstijgende been van de lis van Henle en de distale tubulus) puur water vormen. Eknoyan e.a. (1967) verrichtten onderzoeken bij overgehydreerde honden met uitschakeling van de endogene ADH productie. In deze situatie is de terugdiffusie van water voorbij de

proximale tubulus vrijwel opgeheven, zodat de diurese een redelijke benadering vormt van het totale volume van ultrafiltraat dat aan reabsorptie in de proximale tubulus ontsnapt. Eknoyan e.a. vonden dat in deze proefopstelling infusie van hypotone zoutoplossing resulteerde in een stijging van zowel diurese als  $C_{H_2O}$  en dat er een rechtlijnige relatie bestond tussen beide grootheden. Deze auteurs concludeerden hieruit dat naarmate de proximale reabsorptie van ultrafiltraat wordt geremd door volume-expansie ten gevolge van de zoutinfusen, het substraat aanbod aan de diluterende segmenten toeneemt en dat deze diluterende segmenten ongelimiteerd (althans in het onderzochte diuresetraject) meer puur water vormden uit het grotere aanbod van substraat. Aangezien  $C_{H_2O}$  het directe gevolg is van reabsorptie van Na en Cl in de diluterende segmenten, betekent deze rechtlijnige relatie tussen diurese en  $C_{H_2O}$ , dat er onafhankelijk van de grootte van het substraat aanbod, steeds een constante fractie van de hoeveelheid Na die door deze segmenten passeert, uit het lumen wordt gepompt. Kennelijk vormt de expansie van het extra cellulaire volume geen prikkel tot vermindering van de Na-reabsorptie in de nephrondelen voorbij de proximale tubulus in tegenstelling tot de invloed op de proximale tubulus zelf.

Een soortgelijke relatie tussen  $C_{H_2O}$  en de diurese werd gevonden bij de mens onder vergelijkbare proefomstandigheden (Buckalew e.a. 1970). Bij deze proeven bleek evenwel bij extreme vergroting van het extracellulaire volume waarbij de diurese boven de 25 ml/min steeg, dat de relatie tussen  $C_{H_2O}$  en de diurese begon af te buigen naar een meer horizontaal beloop ten teken dat er ook een remming van de distale Na-reabsorptie ontstond. Deze treedt echter altijd bij een veel grotere belasting op dan de remming van de proximale reabsorptie door expansie van het extra cellulaire volume, zodat er een groot traject bestaat waarin de relatie tussen  $C_{H_2O}$  en V lineair is.

Uit deze proeven tijdens hydratatie komen beide boven genoemde auteurs tot de conclusie, dat vermindering van de proximale reabsorptie van Na gepaard gaat met een vergroting van de absolute reabsorptie in het distale nephron doordat de fractionele Na-reabsorptie in dit segment constant blijft. Door dit mechanisme worden de veranderingen die zich in de proximale tubulus voordoen wat betreft de Na-terugresorptie, grotendeels in de distale tubulus gecorrigeerd.

Deze conclusies worden gesteund door de resultaten van onderzoeken met de micropunctietechniek bij de rat. Hieruit bleek dat opladen met zout tot gevolg heeft dat de proximale Na-reabsorptie sterk afneemt, terwijl in de distale tubulus de fractie van het Na-aanbod dat terug geresorbeerd wordt, gelijk blijft (Cortney e.a. 1965, Dirks 1969).

Ook wanneer men door de a.renalis af te klemmen de reabsorptie van Na in de proximale tubulus laat toenemen, verandert die in de lris van Henle niet, maar blijft constant, circa 85% van het aanbod (Landwehr e.a. 1968).

**Samenvattend** blijkt er zowel uit onderzoek met behulp van de puur water klaring als met micropunctietechnieken, dat de proximale reabsorptie van Na sterk onderhevig is aan veranderingen van het extracellulaire volume, terwijl de distale nephrondelen een min of meer constante pompwerking uitoefenen op het substraat (ultrafiltraat dat aan proximale reabsorptie ontsnapt) en hiervan steeds een constante fractie vrij maakt van Na en Cl, dat wil zeggen tot puur water omwerkt.



## 2. Onderzoek naar de Na-retinerende invloed van paracetamol.

Teneinde na te gaan of paracetamol invloed heeft op de zoutuitscheiding werd bij drie patiënten een balansonderzoek verricht.

**a. Proefopstelling:** Gedurende een periode die totaal 17 dagen bestreek, kregen deze patiënten een wat betreft de opname van vocht en Na gestandaardiseerd dieet. Patiënt 2 en 3, beiden lijders aan een ulcus pepticum, kregen 20 ml/kg lichaamsgewicht vocht per dag inclusief het berekende vocht in het voedsel. De zoutopname in het dieet bedroeg in totaal 6 gr NaCl waarvan 1 gr in het zoutloze dieet werd berekend en 5 gr extra als zoutpoeder. Patiënt 1 die 14 dagen tevoren een myocardinfarct had doorgemaakt, kreeg 25 ml/kg lichaamsgewicht vocht per dag terwijl zijn zoutopname werd vastgelegd op 5 gr per dag (waarvan 1 gr in het zoutloze dieet en 4 gr als poeder).

Na een periode van drie dagen van dit regime begon de balansperiode. Deze omvatte vier contrôledagen, gevolgd door een periode van zeven dagen (bij patiënt 2 slechts 6 dagen), waarin paracetamol werd toegediend in een dosering van 60 mg/kg/24 uur verdeeld over vier doses. Daarna werd, na staken van de paracetamol, het balans onderzoek nog drie dagen voortgezet.

De 24-uurs urine werd onderzocht op creatinine en natrium terwijl driemaal per week het serum creatinine werd bepaald.

### Chemische bepalingen.

De in dit hoofdstuk en bij het verdere onderzoek gehanteerde biochemische bepalingen waren de volgende.

Creatinine als totaal chromogeen volgens Jaffé uitgevoerd door een autoanalyzer (Technicon).

Ureum aanvankelijk volgens de diacetylmonoxymethode, later gebruikmakend van urease en de kleuring van Berthelot (ontwerp 2410 Ned. Normalisatie Instituut, Commissie BNC 421).

Na en K in serum en urine vlamfotometrisch met behulp van een technicon autoanalyzer.

Osmolaliteit van serum en urine door vriespuntsdaling (Advanced Osmometer).

Cl in serum met een argentometrische titratie en potentiometrische eindpuntdetectie.

HCO<sub>3</sub> met de volumetrische analyse volgens van Slyke.

**b. Resultaten:** Tabel V en figuur 3 tonen dat zich in alle gevallen een onmiskenbare Na-retentie voordeed. De Na-uitscheiding keert bij voortgezet gebruik na enkele dagen weer geleidelijk naar het niveau van de contrôleperiode terug (escape phenomenon); wanneer de zoutbalans weer in evenwicht is gekomen, bestaat er een positieve balans van  $\pm 90$  m mol Na. Na het staken van de paracetamol volgt een doorbraak in de zoutuitscheiding waarin de positieve cumulatieve balans weer naar zijn oorsprong terugkeert. In het diurese patroon worden gelijksoortige veranderingen gezien. De creatinine uitscheiding veranderde niet.

TABEL V De diurese en de dagelijkse excretie van creatinine en Na vóór, tijdens en na toediening van paracetamol.

Dag No.	Diurese ml/24 u	Creat. gr/24 u	Na m. mol/24 u	Diurese ml/24 u	Creat. gr/24 u	Na m. mol/24 u	Diurese ml/24 u	Creat. gr/24 u	Na m. mol/24 u
1	1170	1,50	63,1	600	1,20	94,0	790	1,61	92,2
2	1140	1,61	65,0	740	1,22	88,0	720	2,02	83,5
3	1100	1,33	72,6	550	1,05	87,5	730	1,66	87,6
4	1180	1,18	67,2	690	1,04	99,1	740	1,31	93,2
5	710	1,17	47,0	540	1,11	64,8	620	1,55	55,8
6	980	1,20	51,1	750	1,09	72,1	690	1,26	63,4
7	735	1,17	38,2	670	1,20	81,7	720	1,64	80,0
8	780	1,85	37,4	830	1,08	94,6	650	1,88	74,1
9	830	1,28	38,8	750	1,17	87,7	700	1,36	83,5
10	890	1,26	54,5	710	1,20	98,0	700	1,57	87,0
11	930	1,75	73,0	790	1,16	130,5	760	2,08	89,6
12	1280	1,38	86,8	960	1,30	142,0	790	1,90	100,5
13	1100	1,30	83,2	840	1,07	108,0	750	1,70	97,5
14	1120	1,20	79,5				740	1,67	94,7

Patiënt 1

Vochtopn. 25 ml/kg/dag

Na-opn. 85 m. mol/dag

Patiënt 2

Vochtopn. 20 ml/kg/dag

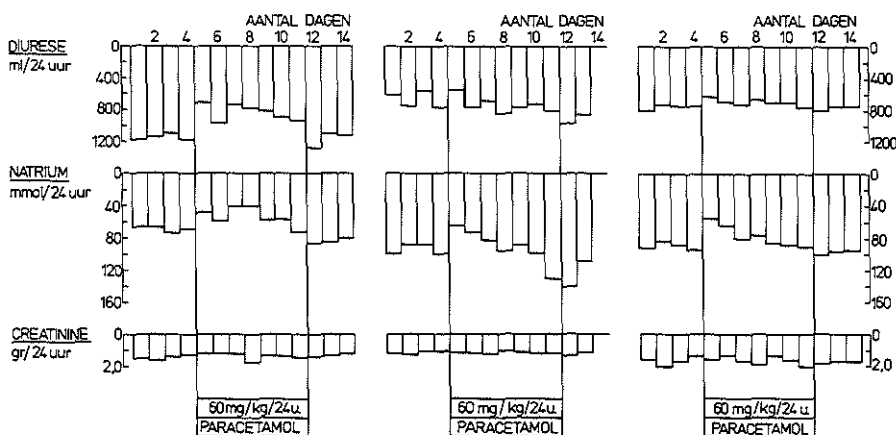
Na-opn. 102 m. mol/dag

Patiënt 3

Vochtopn. 20 ml/kg/dag

Na-opn. 102 m. mol/dag

De vetgedrukte cijfers geven aan: 60 mg/kg/dag paracetamol p.o.



FIGUUR 3: De diurese en de dagelijkse excretie van Na en creatinine vóór, tijdens en na paracetamoltoediening.

c. **Bespreking:** Deze proeven tonen aan dat er een Na-retinerende werking van paracetamol bestaat, overeenkomstig die van pyramidon en phenylbutazon. Het effect is echter zwakker dan dat van phenylbutazon en de Na-retentie bij de toegepast hoge dosering van 3 à 4 gr paracetamol per dag bleef dan ook vrij beperkt.

Deze bevindingen betekenen dat het bij lijders aan diabetes insipidus niet geoorloofd is de diurese verandering zonder Na-balans te interpreteren zoals wel gebeurt in de publicatie van Nusynowitz e.a. (1966).

### 3. Onderzoek naar de aangrijpingsplaats van de Na-retentie door paracetamol.

Het in de vorige paragraaf beschreven Na-retinerende effect van paracetamol komt overeen met dat van de andere analgetica. Aangezien het aangrijpingspunt in het nephron van deze werking nog niet met zekerheid bekend is (zie III 1 a) werd gepoogd door middel van een reeks proeven deze localisatie vast te stellen. Tegelijkertijd hoopten wij antwoord te krijgen op de vraag of een ADH-achtige werking (Nusynowitz en Forsham 1966) werkelijk bestond.

Het in paragraaf 1 beschreven inzicht in de omgekeerde relatie tussen proximale Na-retentie en vorming van osmotisch vrij water bij afwezigheid van ADH maakt het mogelijk om uit de invloed die een Na-retentie heeft op de klaring van puur water, de localisatie van deze retentie af te leiden. Dit gebeurt volgens hetzelfde principe waarmee diverse onderzoekers de aangrijpingsplaats van diuretica hebben gelocaliseerd (Heineman e.a. 1959, Blom e.a. 1963, Lant e.a. 1967, Suki e.a. 1965). Het verschil met ons onderzoek is hierin gelegen, dat bij diuretica de invloed van een Natriuretisch effect op de  $C_{H_2O}$  werd bestudeerd terwijl wij bij paracetamol een Na-retinerende werking analyseren.

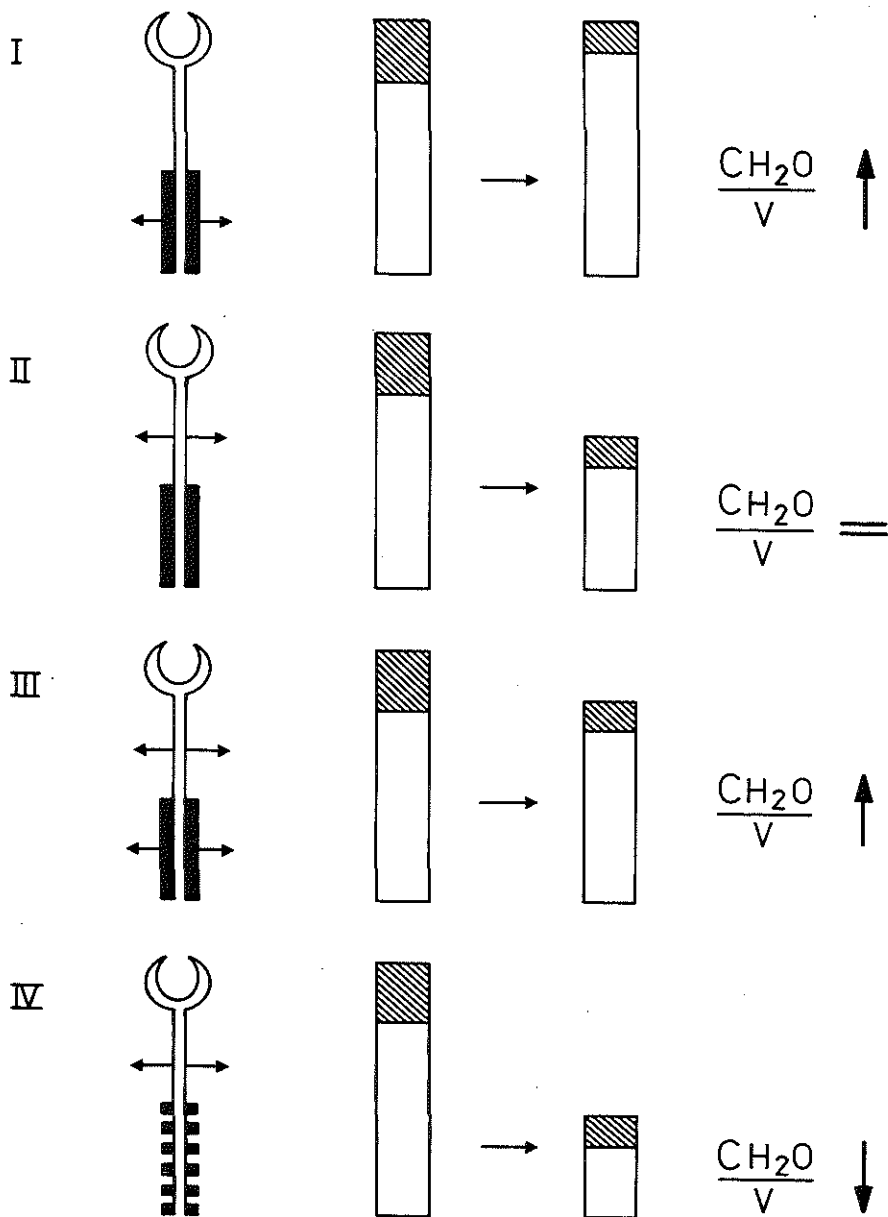
#### a. Proefopstellingen.

Bij zes proefpersonen werd een stabiele (sub)maximale diurese opgewekt op de volgende wijze. 's Ochtends om 07.00 uur werd 1 liter water gedronken. Om 08.00 uur volgde nog  $\frac{1}{2}$  liter en werd de blaas geledigd. Om 08.30 uur urineerde de proefpersoon opnieuw uit en dronk hierna zo snel mogelijk een volume water gelijk aan de diurese tussen 08.00 en 08.30 uur. Vervolgens werd deze procedure elk half uur herhaald. Na  $\pm 2$  uur werden min of meer constante hoeveelheden urine geproduceerd die in evenwicht waren met de gedronken porties.

Deze toestand van bijna maximale waterdiurese werd gedurende de gehele verdere proef (6 uur) onderhouden door het drinken van een hoeveelheid water die gelijk was aan de diurese van het voorafgaande halve uur. In de urineporties werd steeds een osmolaliteit gemeten lager dan 100 m osm terwijl de diurese meer dan 10 ml/min. bedroeg.

Nadat de maximale waterdiurese bereikt was begon de proef met het verzamelen van vier halfuurs porties urines als controle waarden. Hierna werd paracetamol langs intraveneuze weg toegediend op dezelfde wijze als in het later te bespreken clearance-onderzoek. Nadat eerst een 'priming dose' van 8 mg/kg lichaamsgewicht was toegediend, volgde een onderhouds-infusie met behulp van een micro-infuus. van 2.5 mg/kg/uur, waarmee een constante bloedspiegel wordt verkregen (zie proefopstelling hoofdstuk IV).

De infusie werd gedurende 4 uur voortgezet. Tijdens de infusie evenals tijdens de controle periode, werd elk uur een bloedmonster genomen voor de bepaling van osmolaliteit, serum creatinine, Na, K en ureum. De bloedmonsters werden genomen midden in de oneven halfuursperiodes en een extra bloedmonster aan het einde van



FIGUUR 4: Schema van de 4 hypothetische responsietypen. De pijlen langs het nefron geven de plaats aan waar de Na-reabsorptie wordt gestimuleerd. De verandering van de diuresis (gehele balk) en de  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$  (open gedeelte) tijdens toediening van paracetamol wordt weergegeven in het rechtergedeelte.

de gehele proef. Met behulp van de serumwaarden werden de verschillende halfuurs-clearances berekend. De serumwaarden voor de even halfuurs periodes werden door interpolatie verkregen.

De proef werd uitgevoerd met de proefpersoon liggend in bed. Elk half uur werd de bloeddruk gemeten.

## b. Bespreking van de proefopstelling.

In deze proefopstelling wordt een maximale waterdiurese geforceerd in stand gehouden, waardoor de endogene ADH productie nagenoeg volledig gesupprimeerd blijft. In deze toestand kan de situatie in het nephron schematisch worden weergegeven als in figuur 4. De proximale tubulus is onafhankelijk van de inwerking van ADH altijd permeabel voor water. Na-reabsorptie hier, wordt begeleid door uittreding van water. De distale segmenten, vanaf het begin van het opstijgende been van de lis van Henle, zijn niet doorgankelijk voor water en Na-reabsorptie in dit gedeelte leidt dus tot de vorming van osmotisch vrij water.

Een stimulatie van de tubulaire Na-reabsorptie zoals voor paracetamol werd aangetoond (zie vorige paragraaf) zal afhankelijk van zijn localisatie, bepaalde veranderingen geven in de diurese, de klaring van puur water en de onderlinge verhouding van deze parameters. De volgende vier reactiepatronen kunnen worden opgesteld. Ieder type correspondeert met een bepaalde localisatie van de Na-retentie (zie figuur 4).

Type I: Bij een zuiver distaal aangrijpende Na-retentie, zal de diurese niet veranderen maar de klaring van puur water zal stijgen. De ratio  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  zal dus toenemen. Dit responsotype is inderdaad gezien na toediening van aldosteron, een stof die op de distale tubulus aangrijpt (Sonnenblick e.a. 1961).

Type II: Bij een aangrijpingspunt in de proximale tubulus zal de Na-retentie begeleid worden door waterretentie. Hierdoor neemt de diurese af en tevens het aanbod van ultrafiltraat in de distale tubulus. Zoals reeds gemeld, is de Na-reabsorptie in de waterimpermeabele segmenten onder bijna alle omstandigheden een constante fractie van het aanbod ter plaatse. De proximale retentie leidt dus tot een evenredige vermindering van de vorming van puur water en de diurese, zodat de verhouding  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  constant blijft.

Type III: Bij een stimulatie van zowel de proximale als de distale Na-reabsorptie zal de  $C_{H_2O}$  een dubbele invloed ondergaan. Enerzijds zal de vorming van puur water dalen door vermindering van aanbod van ultrafiltraat, anderzijds zal er distaal een intensievere onttrekking van Na uit het ultrafiltraat plaats hebben waardoor de urine-osmolaliteit daalt en de  $C_{H_2O}$  relatief ten opzichte van de diurese zal moeten stijgen. De resultante zal dan zijn een stijging van de verhouding  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  bij een daling van de diurese.

Type IV: Wanneer naast een zoutretinerende werking van paracetamol ook een ADH-achtig effect zou bestaan (Nusynowitz en Forsham 1966) zal (indien er proximaal wordt gereteneerd) de productie van puur water afnemen, maar tevens zal

de teruggdiffusie hiervan toenemen zodat de klaring van puur water op twee manieren wordt verkleind. Ongeacht de zoutretentie zal een toegenomen terugdiffusie van puur water altijd tot gevolg hebben dat de urine-osmolaliteit stijgt terwijl de  $C_{H_2O}$  relatief meer zal dalen dan de diurese. De ratio  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  moet dus een daling vertonen.

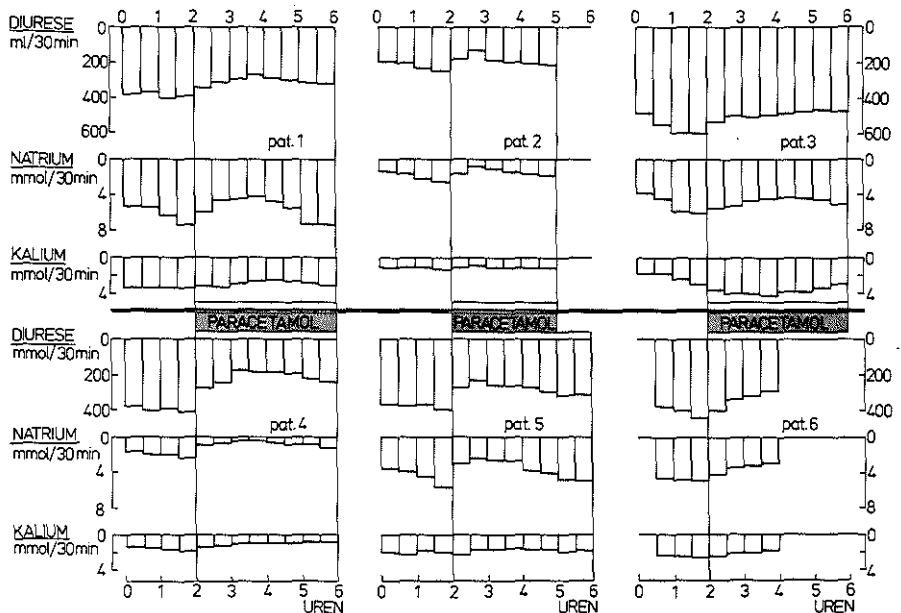
### c. Resultaten.

Het beloop van de urineproductie, urine en serumosmolaliteit, creatinineclearance en de excretie van Na en K is af te lezen uit tabel VI. De berekende waarden voor  $C_{H_2O}$  en de ratio  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  is eveneens in deze tabel neergezet. De resultaten zijn in de verschillende figuren gegroepeerd op dusdanige wijze, dat parameters die een duidelijk verband met elkaar hebben in één figuur zijn ondergebracht.

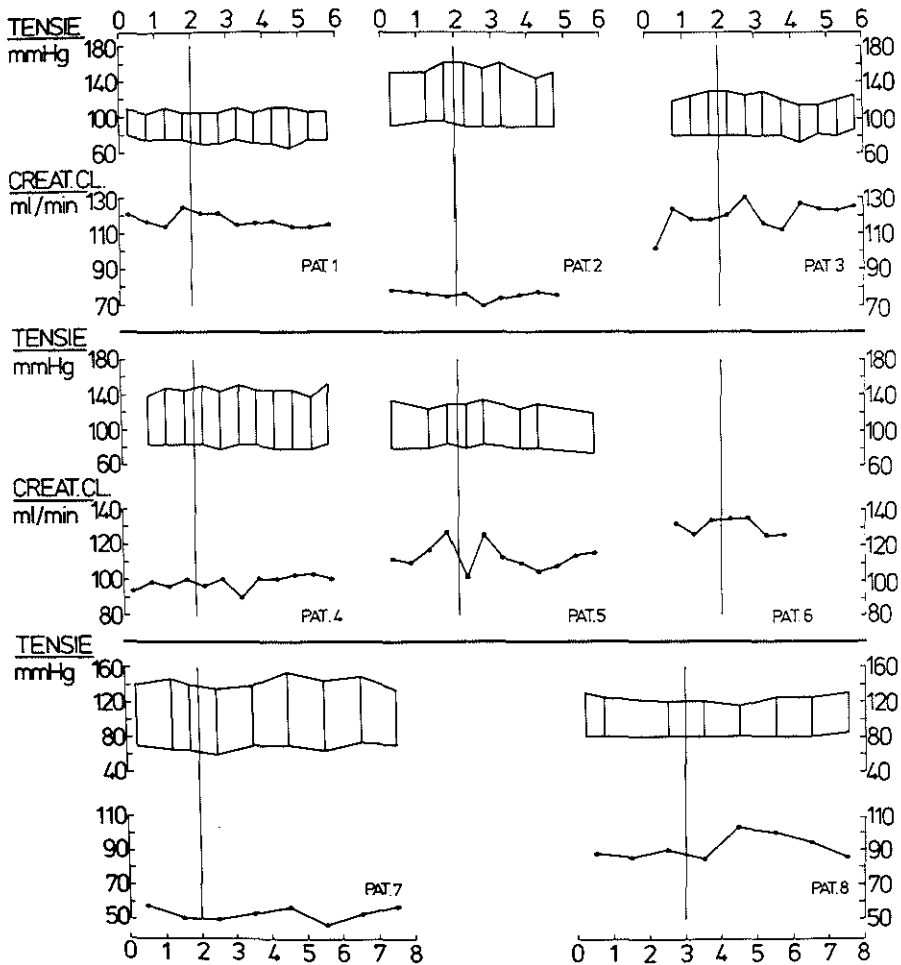
Aangenomen werd dat onder de proefomstandigheden de eigen productie van ADH nagenoeg volledig zou zijn onderdrukt door de grote toevoer van water en dat deze onderdrukking gedurende de verdere proef zou worden gehandhaafd. Uit tabel VI valt af te lezen dat de urine-osmolaliteit in alle proeven steeds op een constant laag niveau is gebleven zodat wij menen in deze opzet geslaagd te zijn.

### 1. Invloed van paracetamol op de uitscheiding van Na, K en diurese.

Figuur 5 toont het beloop van de diurese en de excretie van Na en K in de



FIGUUR 5: Beloop van de diurese en de excretie van Na en K vóór en tijdens toediening van paracetamol.



FIGUUR 6: **Beloop van de bloeddruk en de creatineclearance vóór en tijdens toediening van paracetamol.**

halfuursperiodes voor en tijdens toediening van paracetamol. Een stijgende diuresis en Na-excretie samenhangend met het dag- en nachtritme wordt omgebogen door paracetamol naar een duidelijke daling. Deze invloed blijft gedurende de gehele onderzoekperiode merkbaar. De uitscheiding van Na en water bereikt een minimum

TABEL VI Resultaten van de paracetamolinfusieproeven bij 6 proefpersonen tijdens overhydratie.

De waarden boven de streep vertegenwoordigen de controle perioden.

Onder de streep staan de waarden tijdens paracetamoltoediening. Elke periode bestrijkt 30 min.

PROEFPERSON 1

Periode No.	Diurese ml/min	Uosm m. osm/kg	Sosm m. osm/kg	CH <sub>2</sub> O ml/min	$\frac{CH_2O}{V} \times 100$	C creat. ml/min	Diurese ml/30 min	Na m. mol/30 min	K m. mol/30 min
1	13,0	71	294	9,9	76	123	390	5,2	3,5
2	12,3	73		9,3	75	117	370	5,3	3,4
3	13,7	69	298	10,5	77	115	410	6,2	3,4
4	13,3	72		10,0	75	126	400	7,4	3,2
5	11,5	75	294	8,6	75	121	345	5,8	3,2
6	10,5	76		7,8	74	122	315	4,6	3,3
7	10,0	77	292	7,4	74	116	300	4,4	2,8
8	9,2	76		6,8	74	116	275	4,1	2,6
9	9,6	76	290	7,2	75	118	290	4,8	2,4
10	10,2	77		7,5	74	113	305	5,4	2,2
11	10,7	82	289	7,7	72	114	320	7,2	2,8
12	10,8	83	289	7,7	71	116	325	7,2	3,0

PROEFPERSON 2

1	6,5	64	292	5,1	78	78	190	1,5	0,9
2	6,7	63		5,3	78	77	200	1,6	1,0
3	7,7	62	290	6,1	78	76,5	230	2,1	1,0
4	8,0	63		6,3	78	76	240	2,2	1,1
5	6,0	72	289	4,5	75	76,5	180	1,5	0,9
6	4,7	61		3,7	79	69	170	0,7	0,7
7	6,3	62	286	5,0	78	73	190	1,0	1,0
8	6,5	59		5,2	79	75	195	1,4	1,0
9	6,7	60	287	5,3	79	77	200	1,6	1,0
10	6,8	64	287	5,3	78	76	205	1,8	1,0

PROEFPERSON 3

1	16,3	59	297	13,1	80	102	490	4,0	1,6
2	18,7	59		15,0	80	124	560	4,4	1,7
3	20,0	56	298	16,2	81	118	600	6,0	2,4
4	20,0	58		16,1	81	118	600	6,0	3,0
5	18,0	54	297	14,7	82	120	540	5,4	3,7
6	16,7	59		13,4	80	130	500	5,0	4,0
7	17,0	62	296	13,5	79	116	510	5,1	4,1
8	17,0	62		13,5	79	113	510	4,6	4,1
9	16,4	62	296	12,9	79	127	440	4,4	3,8
10	16,0	63		12,6	78,5	124	480	4,3	3,8
11	15,8	61	293	12,5	79	123	475	4,3	3,4
12	16,0	60	292	12,7	79,5	124	480	5,0	3,0



#### PROEFPERSOON 4

Periode No.	Diuresis ml/min	Uosm m-osm/kg	Sosm m-osm/kg	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> ml/min	$\frac{C_{H_2O}}{V} \times 100$	C creat. ml/min	Diuresis ml/30 min	Na m. mol/30 min	K m. mol/30 min
1	12,6	61	298	10,0	80	93	380	1,6	1,5
2	13,3	59		10,7	80	98	400	2,0	1,6
3	13,0	63	296	10,25	79	96	390	2,0	1,7
4	13,3	62		10,55	79	99	400	2,2	1,8
5	9,2	62	294	7,3	80	97	275	0,6	1,2
6	7,7	59		6,1	78	99	230	0,3	0,9
7	5,7	65	293	4,4	75	89	170	0,2	0,7
8	6,0	74		4,5	75	100	180	0,2	0,7
9	6,0	71	289	4,5	75	100	180	0,4	0,7
10	6,5	69		5,0	76	102	195	0,6	0,7
11	7,3	67	291	5,65	77	103	220	0,7	0,8
12	8,0	68	291	6,15	77	100	240	1,2	0,8

#### PROEFPERSOON 5

1	12,2	61	289	9,65	79	112	365	3,6	2,1
2	12,3	57		9,9	80	111	370	3,7	2,2
3	12,0	57	287	9,6	80	117,5	360	4,2	1,8
4	13,3	62		10,5	78,5	127,5	400	5,6	2,0
5	9,0	63	286	7,0	78	102	270	3,0	2,1
6	7,7	64		6,0	78	126	230	2,3	1,6
7	8,7	65	286	6,7	77	114	260	2,6	1,6
8	8,7	65		6,7	77	110	260	2,6	1,3
9	9,0	66	284	6,9	77	105	270	3,8	1,4
10	9,7	68		7,35	76	107,5	290	4,1	1,5
11	10,3	69	285	7,8	76	115	310	4,6	1,9
12	10,3	71	285	7,7	75	115	310	5,0	1,6

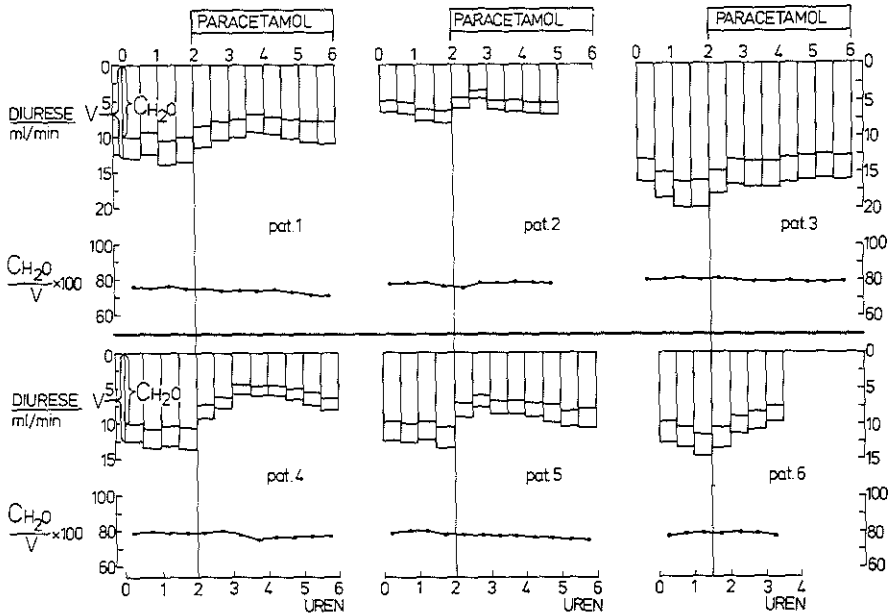
#### PROEFPERSOON 6

1	12,7	69	297	9,7	77	132	370	4,6	2,4
2	13,3	64		10,45	78,5	117	400	4,7	2,4
3	14,7	62	295	11,6	79	135	440	4,8	2,5
4	13,3	64	294	10,4	78	134	400	4,0	2,4
5	11,3	64		8,9	78,5	135	340	3,4	2,0
6	10,7	64	296	8,37	78,5	125	320	3,2	2,0
7	9,6	65	297	7,4	77	125	290	2,8	1,9

na 1 à 2 uur, dan treedt ondanks voortgezette toediening weer een geleidelijke stijging op. De kalium-excretie toont geen bepaald patroon.

#### 2. Invloed van paracetamol op de bloeddruk en de creatinineclearance.

In figuur 6 blijkt dat de creatinineclearance en de bloeddruk onder invloed van paracetamol niet veranderen ten opzichte van de controleperiodes (In deze figuur zijn ook de resultaten getekend van de twee proeven tijdens dorsten die in paragraaf 4 besproken worden).



FIGUUR 7: **Belooop van de diurese, de  $C_{H_2O}$  en de verhouding tussen beide groot-heden vóór en tijdens toediening van paracetamol.**

### 3. Invloed op de diurese en de klaring van puur water.

De diurese en de klaring van puur water nemen beide af onder invloed van toediening van paracetamol (figuur 7). De urine-osmolaliteit bleef tijdens het dalen van de diurese vrijwel onveranderd tot de kleinste urineportie was bereikt (tabel VI). Bij proefpersoon 1, 4 en 5 wordt in de laatste urineporties, wanneer de diurese weer begint te stijgen, een geringe toename van de urine-osmolaliteit gezien (tabel VI). De ratio  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  blijft onder invloed van paracetamol in alle gevallen onveranderd zal de  $CH_2O$  een dubbele invloed ondergaan. Enerzijds zal de vorming van puur tijdens het dalen van de diurese. Bij patiënt 1, 4 en 5 blijkt er in de laatste halfuursperiodes, wanneer de diurese weer begint op te klimmen, een minimale daling van deze ratio.

In figuur 8 zijn alle waarnemingen van alle proeven verwerkt. Het blijkt dat de relatie tussen  $C_{H_2O}$  en  $V$  opmerkelijk constant is voor en tijdens de toediening van paracetamol. Dit geldt ook wanneer men de individuen onderling vergelijkt.

### d. Bespreking.

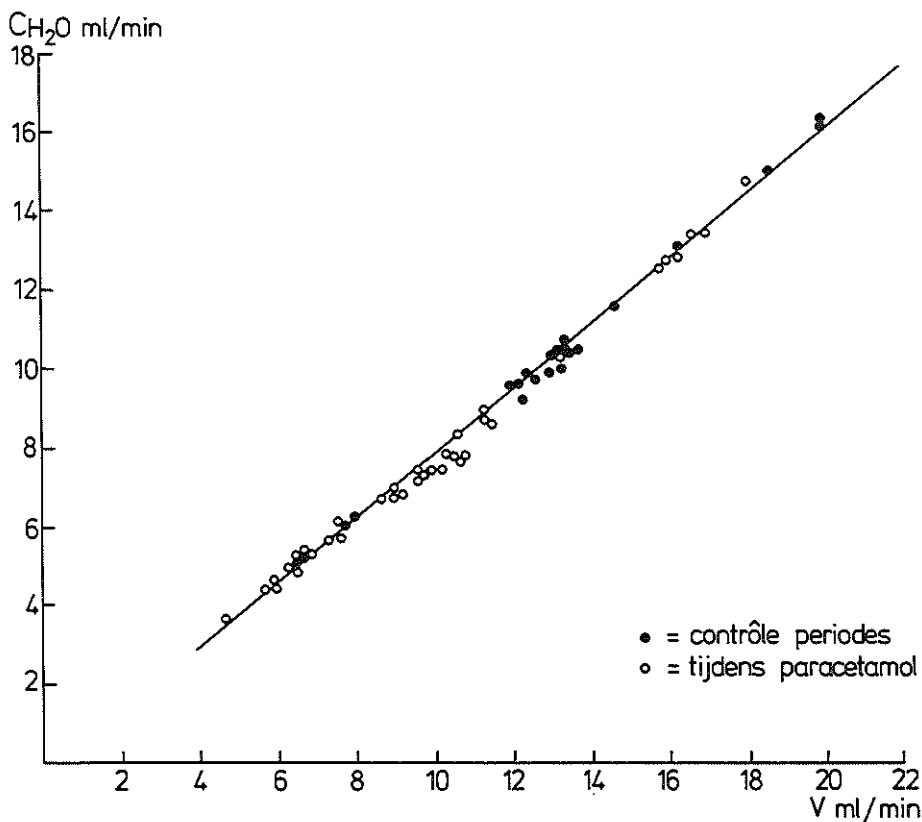
Evenals in de balansproeven met toediening van paracetamol gedurende enkele

dagen, blijkt in de reeks korte proeven met intraveneuze toediening een duidelijke Na-retinerende invloed waarneembaar.

De door ons gevolgde methode om de verandering in het natriumtransport in de niertubulus te localiseren met behulp van de registratie van veranderingen in de vorming van puur water tijdens maximale waterdiurese, heeft al eerder meerdere malen toepassing gevonden bij de bestudering van diuretica (Heineman e.a. 1959, Blom e.a. 1963, Suki e.a. 1965, Lant e.a. 1967).

Aangezien de processen van verdunning en concentratie van de urine, volgens de heersende opvatting vertaald kunnen worden in termen van actief natriumtransport, is het mogelijk om op betrekkelijk eenvoudige wijze informatie te krijgen over het aangrijpingspunt van diverse stoffen in de nier.

Doordat het distale segment de plaats is waar de verdunning van urine tot stand komt, bestaat er in de proefopstelling met maximale waterdiurese een model, waarin



FIGUUR 8: De relatie tussen de diurese en de  $C_{H_2O}$  vóór en tijdens toediening van paracetamol.

de vorming van puur water een maat is voor de distale fractionele natrium-reabsorptie terwijl de diurese als maat te beschouwen is voor de hoeveelheid ultrafiltraat die de proximale tubulus verlaat (Suki e.a. 1965, Eknoyan e.a. 1967, Gill e.a. 1971). Met onze proeven kunnen wij dus over deze beide indirecte maten voor de distale respectievelijk proximale natrium-reabsorptie beschikken. Het algemeen aanvaardde feit dat bij allerlei variaties in de proximale reabsorptie, die in het distale deel van het nephron steeds een constante fractie blijft van de hoeveelheid die dit segment bereikt (zie literatuuroverzicht paragraaf 1 c) legt de normale relatie tussen  $C_{H_2O}$  en de diurese vast. Aan de hand van het opgestelde schema over de vier mogelijke responsietypen tijdens toediening van paracetamol (zie figuur 4), kan de plaats waar de natriumretentie aangrijpt worden gelocaliseerd.

De veranderingen in diurese en puur waterklaring onder invloed van paracetamol in onze proeven tonen, dat de  $C_{H_2O}$  bij een aanzienlijke daling van de diurese een evenredige vermindering ondergaat zodat de ratio  $\frac{C_{H_2O}}{V}$  constant blijft. De gevonden veranderingen in de diurese en  $C_{H_2O}$  verlopen dus volgens type II van het schema hetgeen duidt op een aangrijpingspunt in de proximale tubulus. Een retinerend effect op de distale tubulus werd met deze proefopstelling niet aangetoond. Ook van een ADH-achtige werking is in deze proeven niets gebleken.

Uit figuur 8 was gebleken dat de relatie tussen  $C_{H_2O}$  en  $V$  binnen elke individuele proef vrijwel gelijk is aan deze relatie, wanneer men de waarnemingen bij alle individuen onderling vergelijkt. In de eerste plaats blijkt hieruit dat het percentage van de diurese dat als puur water wordt uitgescheiden in alle proeven gelijk is en dat dientengevolge de hydratiegraad van alle proefpersonen ongeveer gelijk moet zijn geweest. Ten tweede menen wij uit deze bevinding te mogen postulieren, dat de verschillen tussen de individuen onderling en de verschillen voor en na paracetamol bij elk individu afzonderlijk, tot één en hetzelfde mechanisme herleid kunnen worden. Bovendien blijkt bij bestudering van de publicatie van Eknoyan (1967) dat de gevonden relatie tussen  $C_{H_2O}$  en  $V$  in onze proeven vrijwel identiek is aan die bij de overhydreerde hond tijdens belasting met hypotone zoutinfusen. Uiteraard is in de laatst genoemde proefopstelling het beloop van  $C_{H_2O}$  en  $V$  precies tegengesteld (na belasting) aan de veranderingen door paracetamol. De regressielijn waarlangs de verhouding tussen beide grootheden varieert is echter vrijwel dezelfde als die uit onze proeven, zodat gesteld kan worden dat de verandering in  $C_{H_2O}$  en diurese bij toename van de zoutexcretie door zoutinfusen het spiegelbeeld vormen van de verandering in deze beide grootheden bij vermindering van de zoutexcretie door paracetamol. Deze overeenkomst vormt een extra argument voor een retentie in de proximale tubulus aangezien algemeen wordt aanvaard dat bij een zoutbelasting juist in dit deel van het nephron de Na-reabsorptie wordt geremd, terwijl meer distaal de fractionele reabsorptie niet wordt beïnvloed (zie paragraaf 1 c).

De door ons gevonden proportionele verandering in  $C_{H_2O}$  en  $V$  tijdens de Na-retentie door paracetamol is vergelijkbaar met de resultaten die onder overeenkomstige proefomstandigheden zijn verkregen bij constrictie van de a.renalis (Stein e.a. 1965) of de aorta (van Giesen 1964). Bij infusie van kleine hoeveelheden angiotensine werden ook soortgelijke veranderingen gezien (Gill e.a. 1964). In dit geval werd echter ook een lichte stijging van de diastolische bloeddruk gevonden alsmede een duidelijke daling van de GFR en de RPF. De veranderingen in de

water- en zoutuitscheiding werden dan ook geïnterpreteerd als te zijn ontstaan door een directe invloed van angiotensine op de haemodynamica van de nier.

Figuur 6 laat zien dat zich geen duidelijke veranderingen voordoen in de bloeddruk en de creatinineklaring tijdens toediening van paracetamol. De natriumretentie door phenylbutazon (Sirota en Yu 1953) en acetylsalicylzuur (Ramsay en Elliot 1967) wordt ook niet begeleid door een daling van de glomerulaire filtratie. Men krijgt dus de indruk dat deze stoffen evenals paracetamol op een directe wijze de cellen in de proximale tubulus aanzetten tot retentie van natrium. Het is echter geenszins uitgesloten dat er toch sprake is van een haemodynamische prikkel tot natriumretentie, maar dat de daling van de nierdoorbloeding zo gering is dat de glomerulaire filtratie dankzij compensatoire mechanismen, onveranderd blijft. Op dezelfde wijze is het mogelijk dat zich subtiele veranderingen in de algemene circulatie voordoen die niet met behulp van tensiometing zijn te registeren. Dat deze mogelijkheden niet uitgesloten zijn leert het onderzoek met behulp van lichte constrictie van de *a.renalis* (Stein e.a. 1965). Hierbij trad een daling van de diurese en de  $C_{H_2O}$  op ten opzichte van de contralaterale intacte nier, zonder dat er een verschil in inulineklaring tussen beide nieren kon worden gemeten.

Het is dus met het huidige onderzoek niet mogelijk om vast te stellen of de proximale tubulus wordt gestimuleerd tot toename van de natriumreabsorptie door een directe werking op de tubuluscel of door een geringe daling van de nierdoorbloeding met instandhouding van de GFR en de bloeddruk.

Een ADH-achtige werking van paracetamol is in onze proeven niet waargenomen en onze resultaten zijn dus in strijd met de conclusies van Nusynowitz en Forsham (1966). Zij namen waar dat paracetamol bij lijders aan diabetes insipidus een vermindering van de diurese veroorzaakte zonder duidelijke invloed op de GFR, terwijl wel enige stijging van de osmolaliteit van de urine werd gezien (slechts bij één patiënt tot boven de serumwaarde).

Wat betreft de diurese daling zijn deze resultaten conform hetgeen in ons onderzoek werd gevonden. Van natriumretentie wordt in het onderzoek van Nusynowitz en Forsham geen melding gemaakt hoewel uit de figuren een duidelijke daling van de  $C_{osm}$  valt af te lezen hetgeen zeer suggestief is voor het bestaan van een dergelijk fenomeen. Deze daling van de  $C_{osm}$  blijkt zowel bij de eenmalige toediening van paracetamol als bij het onderzoek bij twee lijders aan diabetes insipidus die paracetamol gedurende enkele dagen kregen toegediend.

Het verschil wat betreft de osmolaliteit van de urine na paracetamol tussen ons onderzoek en dat van Nusynowitz en Forsham, behoeft enige nadere beschouwing. De osmolaliteit van de urine bij onze overgehydreerde proefpersonen was in de controleperioden maximaal 100 m osm/kg  $H_2O$  (zie tabel VI), die van de patiënten met diabetes insipidus van Nusynowitz en Forsham varieerde van 150-250 m osm/kg  $H_2O$ . Er bestaat dus een duidelijk verschil in de uitgangssituatie waarop het effect van paracetamoltoediening wordt onderzocht. De teruggifusie van puur water in de distale tubulus moet bij de patiënten met diabetes insipidus al in de controleperiode veel grote zijn geweest dan bij onze overgehydreerde proefpersonen. Het lijkt dus of deze patiënten een niet geheel complete vorm van diabetes insipidus hadden (Miller e.a. 1970). Indien dit inderdaad het geval geweest is, is het verklaarbaar dat bij een abrupte Na-retentie zoals door paracetamol, de osmolaliteit van de

urine oploopt. Een dergelijk fenomeen werd al in 1959 door Orloff geconstateerd, die bij overgehydreerde honden met behulp van een constante infusie van geringe hoeveelheden vasopressine een lage spiegel van ADH-activiteit bewerkstelligde en daarna kon aantonen, dat bij deze gefixeerde ADH-activiteit in het bloed, de urine-osmolaliteit van hypotoon tijdens hoge Na-excreties naar hypertoon kan overgaan bij een lage uitscheiding van natrium. Het feit dat de patiënten van Nusynowitz en Forsham in hun controleperiode al een grotere teruggdiffusie van puur water hadden, duidt er op dat zij nog een resterende ADH-activiteit in hun serum hadden. Dat een abrupte Na-retentie door paracetamol dan resulteert in een stijging van de osmolaliteit in de urine hoeft dus geen bewijs te zijn voor het bestaan van een toegenomen ADH-werking onder invloed van deze stof. In onze proeven met een relatief geringere teruggdiffusie van puur water in de distale tubulus, werd in ieder geval geen stijging van de osmolaliteit van de urine gezien en kon derhalve geen ADH-achtige werking van paracetamol worden aangetoond.

Tenslotte zou nog kunnen worden aangevoerd dat paracetamol een langere tijd nodig heeft om zijn ADH-achtige effect te openbaren dan de toediening in onze proeven heeft geduurd. Deze mogelijkheid lijkt niet erg waarschijnlijk wanneer men bedenkt dat paracetamol vrijwel niet aan eiwit gebonden is in het plasma (zie hoofdstuk II). Chloorpropamide, dat voor 100% aan de plasma-eiwitten is gebonden en diensgevolge een veel langzamere werkzame concentratie in de tubuluscel zal opbouwen, heeft reeds binnen drie uur een waarneembaar effect op de urine-osmolaliteit (Meinders, proefschrift 1969).

#### **4. Onderzoek naar de invloed van de Na-retentie door paracetamol op het concentreringsproces van de nier.**

##### **a. Inleiding.**

Tijdens dorsten treedt (osmotisch) vrij water uit de verzamelbuis als gevolg van osmotische aanzuiging vanuit het hypertone merg. De opbouw van deze merg-hypertonie wordt voor een belangrijk deel bepaald door het natriumtransport uit de medullaire delen van het nephron, met name door de natriumpomp in de lis van Henle. Dit wil zeggen dat hetzelfde natriumtransport dat tijdens waterdiurese de verdunning van de urine bewerkstelligt, tijdens dorsten een belangrijke schakel vormt in het concentreringsproces van de nier.

Nadat de invloed van de Na-retentie door paracetamol op het verdunningsproces van de nier was onderzocht met de proeven tijdens hydratatie, lag het voor de hand de invloed van deze werking na te gaan op het concentreringsproces. De vraag die ons hierbij weer voor ogen stond, was, of ook in deze proefopstelling de localisatie van de Na-retentie in het nephron, uit de resultaten kon worden afgeleid.

##### **b. Proefopstelling.**

Het onderzoek werd verricht bij twee patiënten met een normale glomerulaire filtratie en een concentrerend vermogen van de nier dat, gezien de bereikte osmolaliteiten van de urine in deze proeven, normaal of ten hoogste slechts licht ge-

stoord kon zijn geweest. Beide patiënten moesten om één of andere reden een blaascatheterisatie ondergaan en wij hebben hiervan gebruik gemaakt om de proef tijdens deze blaascatheterisatie uit te voeren.

Na een periode van 12 uur dorsten, werd 's morgens om 06.00 uur de verblijfs-catheter in de blaas gebracht.

In verband met de geringe diurese werd de urine niet zoals tijdens de hydratatieproeven in half uurs periodes verzameld, maar er werden periodes van elk één uur gebruikt. Midden in elke periode werd een bloedmonster genomen en in bloed zowel als in de urine werden de concentraties bepaald van creatinine, ureum, Na, K en de osmolaliteit.

De controleperiodes werden gevormd door de eerste twee resp. drie uur na het inbrengen van de catheter. Daarna werd intraveneus paracetamol toegediend op dezelfde wijze en in dezelfde dosering als bij de proeven tijdens hydratatie.

Het verzamelen van de urine en de bloedmonsters werd na het begin van de paracetamoltoediening gedurende zes resp. vijf uur voortgezet, zodat beide proeven in totaal acht uur duurden.

Tijdens de gehele proef bleef de patiënt in liggende houding, terwijl geen voedsel of water werd gebruikt. Elk uur werd de bloeddruk gemeten.

### c. Bespreking van de proefopstelling.

In tegenstelling tot de proeven tijdens hydratatie, bestaat er tijdens dorsten geen eenvoudig model waarin de reabsorptie in de proximale en distale delen van het nephron te onderscheiden zijn door parameters zoals de diurese en de  $C_{H_2O}$ .

Een maat voor de proximale reabsorptie van ultrafiltraat is in deze proefopstelling niet goed aan te wijzen. Voor de distale Na-reabsorptie kan men stellen dat de teruggediffusie van osmotisch vrij water afhankelijk is van de Na-reabsorptie in de lis van Henle die de basis vormt van de hyperconcentratie in de medulla. Deze teruggediffusie is te berekenen als  $T_{H_2O}^c (= C_{o,m} - V =$  de hoeveelheid puur water die aan het isotone ultrafiltraat wordt onttrokken bij het stijgen van de concentratie en het kleiner worden van het volume waarin de osmolaire lading wordt uitgescheiden).

Tijdens dorsten zal eveneens gelden dat de terugresorptie van Na in de lis van Henle een constante fractie is van hetgeen aan proximale reabsorptie ontsnapt. Verandering in de  $T_{H_2O}^c$  kunnen dus niet geïnterpreteerd worden indien de veranderingen in proximale reabsorptie niet kunnen worden afgelezen uit de resultaten. Om deze reden verschaffen zij geen duidelijk inzicht in de plaats van aangrijping van de Na-retentie onder invloed van paracetamol.

Een tweede moeilijkheid die in deze proefopstelling optreedt, is het gevolg van het onvermogen om de mate van de hydratatie constant te houden gedurende de proef. Na een dorstperiode van twaalf uur zal de osmolaliteit van de urine in de volgende uren nog steeds verder stijgen, ook zonder toediening van paracetamol. De invloed van de toediening van paracetamol zou dus slechts onderzocht kunnen worden aan de hand van een controle-experiment onder gelijke omstandigheden bij hetzelfde

individu, gevolgd door een identieke proef, maar dan met paracetamoltoediening. Het is echter vrijwel onmogelijk de proefomstandigheden op verschillende dagen volledig identiek te laten zijn, zodat werd afgezien van deze 'placebo'-experimenten. Bij het beloop van de veranderingen in de osmolaliteit van de urine en de  $T^c_{H_2O}$  moest dus rekening gehouden worden met de invloed die het voortgezette dorsten (= toegenomen spiegel van circulerend ADH) heeft op deze beide parameters.

Omdat er geen goede parameter is voor de proximale Na-reabsorptie en in deze proeven tijdens dorsten een 'steady state' wat betreft de dehydratie toestand ontbreekt, is het niet mogelijk om responsiepatronen te postulieren waaruit de localisatie van de Na-retentie door paracetamol exact kan worden afgeleid. Toch zal het aan de hand van de veranderingen mogelijk moeten zijn een indruk te krijgen waar paracetamol aangrijpt en hoe dit effect het concentreringsproces beïnvloedt.

#### d. Resultaten.

De invloed van paracetamol op de excretie van Na en water uit zich weer duidelijk in tabel VII en figuur 9.

**TABEL VII** Beloop van de diurese, reatinine van Na, K en de urineconcentratie van osmolen en ureum vóór en na paracetamoltoediening.  
**2 proeven bij dorstende proefpersonen.**  
**Resultaten tijdens paracetamol staan onder de streep.**  
**Elke periode bestrijkt 60 minuten.**

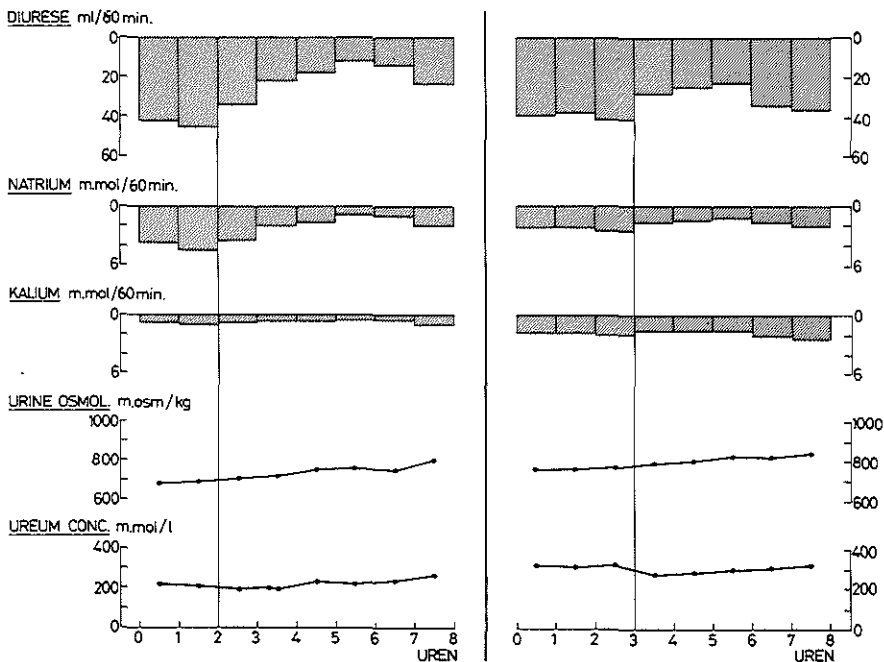
#### 1.

Periode No.	Diurese ml/60 min	Uosm m. osm/kg	Se osm m. osm/kg	Ccreat. ml/min	m.aeq/60 min	K m.aeq/60 min	Ureum in urine m. mol/L	Cosm ml/min	$T^c_{H_2O}$ ml/min
1	42	680	301	59	3,6	0,8	225	1,58	0,88
2	45	694	302	50	4,4	1,0	205	1,72	0,98
3	34	708	303	50	3,4	0,8	195	1,33	0,76
4	22	726	304	54	2,0	0,7	198	0,88	0,51
5	18	749	305	58	1,6	0,7	230	0,74	0,43
6	12	763	309	48	0,9	0,6	224	0,49	0,29
7	14	752	309	53	1,0	0,6	235	0,56	0,33
8	23	801	306	58	2,0	0,9	255	0,99	0,61

#### 2.

1	39	758	290	87	2,1	1,8	320	1,70	1,05
2	38	760	290	86	2,1	1,8	315	1,68	1,04
3	41	766	291	90	2,3	1,9	330	1,78	1,11
4	28	797	292	84	1,6	1,5	275	1,28	0,81
5	25	800	294	104	1,35	1,5	286	1,11	0,70
6	23	820	294	101	1,20	1,5	300	1,06	0,68
7	34	807	295	94	1,75	2,1	310	1,56	0,94
8	36	845	297	85	1,95	2,3	321	1,68	1,08





FIGUUR 9: **Beloop van de diurese, de excretie van Na en K vóór en tijdens toediening van paracetamol bij 2 dorstende proefpersonen. Tevens zijn weergegeven de concentratie van ureum en de osmolaliteit van de urine.**

**Diurese:** In beide proeven is een daling van de diurese waarneembaar ten opzichte van de controleperiodes. Het minimum wordt na vier resp. drie uur bereikt waarna een beginnend 'escape' fenomeen wordt gezien.

**Natrium-excretie:** Hiervoor geldt hetzelfde als voor de diurese.

**Kalium-excretie:** Hierin is geen duidelijk patroon te onderscheiden.

**Urine-osmolaliteit:** In de controleperiodes bestaat een geringe tendens tot stijgen van de osmolaliteit van de urine. Deze stijging zet zich voort na toediening van paracetamol. De stijging lijkt wat duidelijker te worden tijdens het begin van de 'escape' van diurese en natrium-excretie.

**Osmolaire clearance ( $C_{osm}$ ):** Na toediening van paracetamol neemt de osmolaire excretie en clearance af als uiting van de Na-retentie.

**Tubulaire reabsorptie van puur water ( $T_{H_2O}^c$ ):** De retentie van natrium gaat gepaard met een daling van de  $T_{H_2O}^c$ .

**Concentratie van ureum in de urine:** In de controleperiodes is de ureumconcentratie vrijwel constant. Na paracetamol toediening treedt in de eerste uren een geringe daling van de ureumconcentratie op. Daarna begint de ureumconcentratie in de urine geleidelijk te stijgen tot het uitgangsniveau.

### e. Bespreking.

De retentie van natrium door paracetamol blijkt bij de twee dorstende proefpersonen op dezelfde wijze op te treden als in de proeven tijdens hydratatie. Tegelijkertijd wordt een corresponderende hoeveelheid water gereteneerd zodat de diurese bij de beide proefpersonen gemiddeld tot de helft daalt. Onder deze diurese vermindering stijgt de osmolaliteit van de urine met slechts 50 m osm./kg H<sub>2</sub>O. Ook in de controleperiodes bestaat reeds een geringe tendens tot stijging van de osmolaliteit, zodat het lijkt dat de verdere stijging na paracetamol niet anders dan het gevolg is van een voortzetting van de dorstproef bij een nog niet maximale concentratie van de urine.

De osmolaliteit van de urine is tijdens dorsten afhankelijk van de mate waarin (osmotisch) vrij water wordt onttrokken aan het ultrafiltraat tijdens de passage door de verzamelbuis. Deze onttrekking wordt bepaald door de osmolaire concentratie in het merg en de hoeveelheid circulerend ADH. Indien de Na-reabsorptie gestimuleerd wordt in het opstijgende been van de lis van Henie, zal de Na-concentratie en dus ook de osmolaire concentratie in het merg toenemen. Hierdoor zal de daling van de diurese gepaard gaan met een stijging van de osmolaliteit van de urine. De invloed van een distaal aangrijpende Na-retentie op de urine-osmolaliteit tijdens een dorstproef werd onderzocht door Crabbé (1961) en Yunis e.a. (1964) door middel van aldosteron- en hydrocortisontoediening. Er trad hierbij steeds een duidelijk stijging van de osmolaliteit in de urine op. In de proeven van Yunis e.a. (1964) ging een daling van de diurese met gemiddeld 30% gepaard met een stijging van de urine-osmolaliteit met meer dan 100 m osm./kg H<sub>2</sub>O. De veel sterkere diuresedaling in onze proeven gecombineerd met slechts een geringe stijging van de urine-osmolaliteit (welke laatste wellicht eerder het gevolg is van het voortgezette dorsten dan van het toegediende paracetamol) pleit tegen een verhoging van de medullaire Na-concentratie door paracetamol.

De Na-retentie door paracetamol leidt niet tot een verhoging van de hypertoniciteit van het merg en heeft dus plaats in de corticale delen van het nephron. Dat deze retentie plaats heeft in de proximale tubulus en niet in de distale, wordt waarschijnlijk uit het beloop van de ureumconcentratie. De proximale tubulus is goed doorgankelijk voor ureum, de distale tubulus is dit in veel mindere mate (Grantham en Burg 1966, Capec 1966). Een versterkte reabsorptie van ultrafiltraat gaat in de distale tubulus gepaard met een aanzienlijke stijging van de ureumconcentratie in de urine (Yunis e.a. 1964). In onze proeven bleek de ureumconcentratie in de urine, ondanks de sterke daling van de diurese niet te stijgen, maar aanvankelijk zelfs licht te dalen. Bij het uittreden van ultrafiltraat, verlaat kennelijk ureum het lumen zeer gemakkelijk hetgeen pleit voor een localisatie in een voor ureum goed doorgankelijk segment van het nephron i.c. de proximale tubulus.

De min of meer parallel lopende verandering van  $C_{osm}$  en  $Tc_{H_2O}$  onder invloed van paracetamol (tabel VII) komt overeen met de bevindingen tijdens zoutinfusen (Suki e.a. 1965, Porush e.a. 1971). Ook bij constrictie van de a.renalis (Stein e.a. 1965) en verbloeding (Goodman e.a. 1964) nemen  $C_{osm}$  en  $Tc_{H_2O}$  min of meer evenredig af. Bij al deze manipulaties is er sprake van een verandering in het proximale transport van natrium resulterend in een stijging (bij toegenomen zout-

belasting) respectievelijk daling (bij verbloeding of constrictie van de a.renalis) van het aanbod van ultrafiltraat aan de distale delen van het nephron. Evenals tijdens waterdiurese blijkt tijdens dorsten dat de reabsorptie van natrium in de lis van Henle een constante fractie is van het aanbod ter plaatse (Landwehr e.a. 1968). Deze afhankelijkheid van de distale natriumreabsorptie van de hoeveelheid die aan proximale reabsorptie ontsnapt, verklaart waarom  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$  afneemt wanneer de proximale reabsorptie stijgt en omgekeerd. Daar  $C_{\text{osm}}$  een grote indruk geeft van de hoeveelheid natrium die aan proximale reabsorptie ontkomt en de  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$  evenredig is met de Na-reabsorptie in het opstijgende been van de lis van Henle, is de nauwe samenhang tussen beide grootheden bij allerlei proefopstellingen die de proximale reabsorptie beïnvloeden, op eenvoudige wijze verklaarbaar.

De overeenkomst tussen het beloop wat betreft  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$  en  $C_{\text{osm}}$  na paracetamol en het beloop bij de hierboven geschetste experimentele omstandigheden, waarvan wordt aanvaard dat zij vooral de proximale reabsorptie van natrium beïnvloeden, is een aanwijzing te meer dat de natriumretinerende werking van deze stof voornamelijk in de proximale tubulus aangrijpt.

## 5. Samenvattende conclusies.

Aan de hand van een literatuuronderzoek bleek ons dat de reeds tientallen jaren bekende natriumretinerende werking van analgetica, met name van aminopyrine en phenylbutazon, nog niet scherp gelocaliseerd was wat betreft de aangrijpingsplaats in het nephron. Van paracetamol was een dergelijke werking nog niet gemeld, wel werd aan deze stof een ADH-achtig effect toegeschreven.

In een reeks balansproeven blijkt dat paracetamol wel degelijk een natriumretinerend effect heeft. Met behulp van een proefopstelling waarin een (sub)-maximale waterdiurese constant wordt gehandhaafd, wordt de invloed van de natriumretentie door paracetamol onderzocht op het verdunningsproces van de nier. Hierbij komen wij tot de volgende conclusies.

1. De natriumretentie door paracetamol gaat gepaard met een evenredige daling van diurese en klaring van puur water ( $C_{\text{H}_2\text{O}}$ ). Dit patroon duidt op een aangrijpingspunt van de natriumretentie in de proximale tubulus.

2. De variatie in de diurese en de puur waterklaring verloopt in alle proeven met een zeer nauwe lineaire relatie tussen beide grootheden. Deze relatie is vrijwel identiek aan die welke in de literatuur bekend was bij veranderingen van  $C_{\text{H}_2\text{O}}$  en  $V$  als gevolg van zoutbelasting. Aangezien van zoutbelasting algemeen aanvaard wordt dat de natriumreabsorptie overwegend in de proximale tubulus geremd wordt, vormt onze bevinding een extra argument voor een zelfde localisatie wat betreft de werking van paracetamol.

3. Er is geen duidelijke invloed waarneembaar van paracetamol op de creatinine-clearance en de bloeddruk.

4. Er bestaat geen duidelijke ADH-achtige werking van paracetamol. Analyse van de gegevens uit de publicatie waarin dit wordt gesteld, leert dat hier waarschijnlijk

een foutieve interpretatie heeft plaats gevonden van de resultaten doordat het natriumretinerende effect niet werd onderkend.

De invloed van paracetamol op het concentreringsproces van de nier werd nagegaan door middel van twee proeven tijdens dorsten. Hierbij zijn de resultaten wat minder eensluidend doordat er tijdens de proef een storende variabele, te weten het voortgezette dorsten van de proefpersoon, niet is uit te schakelen. Uit deze proeven konden de volgende conclusies worden getrokken.

1. De sterke diurese daling na paracetamol wordt niet begeleid door een passende stijging van de osmolaliteit in de urine. Dit contrasteert met de veranderingen die in de literatuur beschreven zijn bij distaal aangrijpende stoffen zoals aldosteron en hydrocortison.

2. De ureumconcentratie in de urine vertoont geen stijging bij een aanzienlijke daling van de diurese hetgeen duidt op een toegenomen reabsorptie van ultrafiltraat in een voor ureum goed doorgankelijk segment van het nephron.

3. Onder invloed van paracetamol dalen  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$  en  $C_{\text{osm}}$  beide, een patroon zoals gezien wordt bij constrictie van de a.renalis en verbloeding.

Al deze bevindingen tijdens dorsten wijzen eveneens op een proximale localisatie van de natriumretinerende werking van paracetamol.

# Hoofdstuk IV

## DE INTRARENALE LOTGEVALLEN VAN PARACETAMOL

### 1. Inleiding.

Bluemie en Goldberg toonden door middel van nierschijfanalyse aan dat bij de hond paracetamol in de medulla wordt opgehoopt. De door hen eenmalig toegediende dosis bedroeg per gewichtseenheid circa vijfmaal de dagdosis van een hoog gemiddeld misbruik zoals bij de mens voorkomt. De vraag die ons bij het hier te bespreken onderzoek voor ogen stond, was of er bij de mens, die gedurende een langere periode regelmatig paracetamol inneemt, eveneens een medullaire ophoping plaatsvindt.

In hoofdstuk I werd uitvoerig beschreven dat de ophoping van ureum in de medulla van grote betekenis is voor de klaring van deze stof en zijn concentratie in de urine. Hierbij lijkt vast te staan dat in een toestand waarin de ophoping in het merg met deze stof onvoltooid is zoals in de overgangsperiode van waterdiurese naar anti-diurese, of gering is zoals bij een toestand van eiwitdepletie, de klaring van ureum veel kleiner is dan in situaties met min of meer volledige opbouw van een hyperconcentratie in het merg.

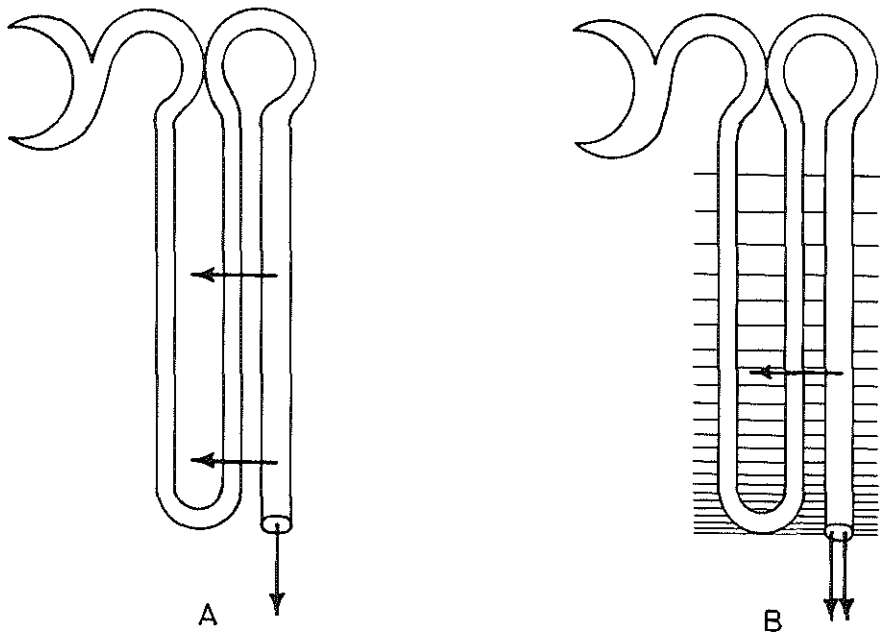
Geheel in analogie met wat voor ureum geldt, zou het op theoretische gronden mogelijk moeten zijn een ophoping van paracetamol in de medulla aan te tonen dankzij het verhogende effect dat een dergelijke situatie heeft op de clearance en de concentratie in de urine van deze stof. Om deze reden werd onze proefopstelling dusdanig gekozen dat een clearancemeting aan het begin van een paracetamol-aanbod aan de nier, kon worden vergeleken met een bepaling na een min of meer continue aanbod van de stof. In de periode van het continue aanbod zou de nier de gelegenheid krijgen om in het merg de ophoping van paracetamol te laten plaatsvinden. Het verschil tussen de situatie voor en na chronische belasting met paracetamol is schematisch weergegeven in figuur 10. De verandering in uitscheiding en teruggdiffusie wordt gesymboliseerd door de pijlen.

Bij een grote waterdiurese is de ophoping van ureum in de medulla afwezig (Ullrich en Jarausch 1956, Levitin 1962) terwijl hetzelfde bleek te gelden voor paracetamol in de proeven van Bluemie en Goldberg (1968). Om deze reden werd het vergelijkend onderzoek naar de concentratie in de urine en de klaring van paracetamol voor en na chronische belasting ook uitgevoerd tijdens submaximale waterdiurese.

### 2. De proefopstelling.

#### a. Methoden van onderzoek.

De bepaling van de paracetamolclearance vond plaats door middel van een infusieproef. Deze werd eerst uitgevoerd na een controleperiode waarin de proef-



FIGUUR 10 Schema van terugdiffusie uit de verzamelbuis en uitscheiding in de urine, van een diffundabele stof, vóór (A) en na (B) belasting met deze stof (ureum, paracetamol).

persoon geen medicamenten kreeg. Daarna werd gedurende zes dagen per os een constante hoeveelheid paracetamol ingenomen waarna op de zevende dag een herhaling van de infusieproef werd verricht.

Er werden acht proefpersonen op deze wijze onderzocht, die door middel van een beperkte vochtopname in een situatie van geringe diurese werden gehouden. Bij zes andere proefpersonen werden geen vochtbeperkingen opgelegd terwijl ze voor en tijdens de infusieproeven juist erg veel moesten drinken. Deze zes personen werden overigens op geheel identieke wijze aan een infusieproef onderworpen.

Alle veertien proefpersonen hadden een normale creatinineclearance. Elke individuele proefperiode bestreek negen dagen, als volgt verdeeld: twee inlooptdagen waarin vochtopname en dieet reeds gestandaardiseerd waren en waarin alle medicamenten onthouden werden, de dag van de eerste infusieproef, gevolgd door zes dagen waarin paracetamol werd ingenomen en tenslotte de dag van de herhalingsinfusieproef.

In deze proefperiode werden de volgende punten nauwkeurig gecontroleerd.

1. **Het dieet:** dit was gefixeerd wat betreft eiwitopname (70 gram) per dag en NaCl opname (zoutloos voedsel + 6 gram NaCl verdeeld over de dag).
2. **De vochtopname:** de acht proefpersonen uit de serie proeven tijdens dorsten kregen in de gehele proefperiode 20 ml/kg lichaamsgewicht water inclusief het

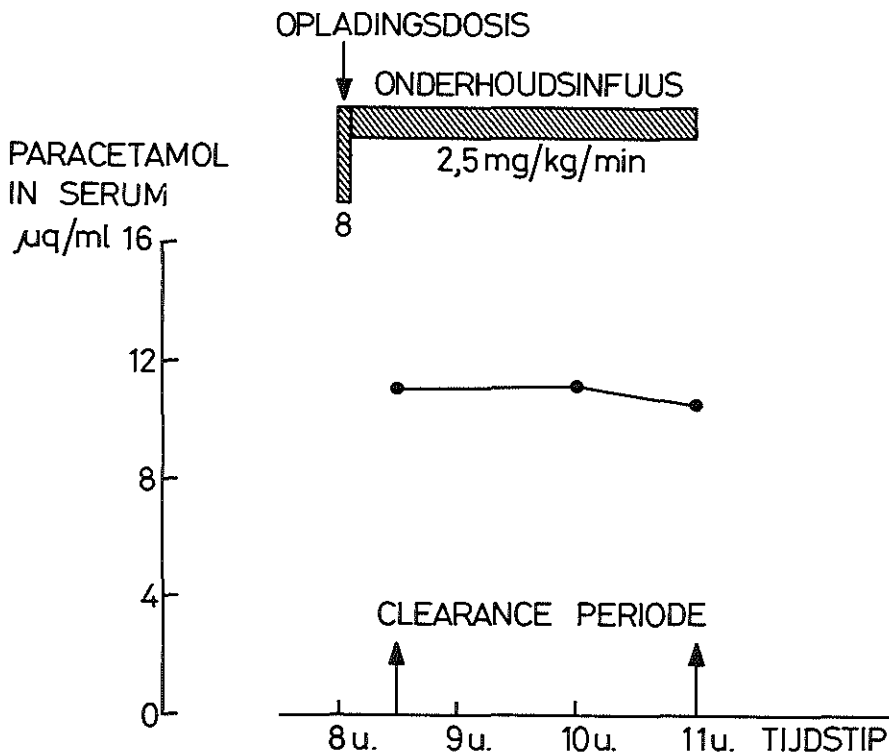
berekende water uit het voedsel. De zes proefpersonen uit de serie proeven tijdens hydratatie mochten geheel vrij drinken en moesten op de ochtend van de infusieproeven tevoren en tijdens dit onderzoek zoveel drinken dat een constante waterdiurese ontstond. Dit gebeurde op de volgende wijze: om 05.30 uur werd zo snel mogelijk 1 L water opgedronken en om 06.00 uur nogmaals 0.5 L water nadat eerst uitgeürineerd was. Vervolgens werd elk half uur uitgeürineerd, gevolgd door het drinken van een hoeveelheid water die gelijk was aan de urineproductie van het voorafgaande halve uur. Op deze wijze was de proefpersoon om 08.00 uur in een toestand van stabiele polyurie gebracht. Het was van belang dat de polyurie ruimschoots voor de clearancemeting op gang was gebracht om te voorkomen dat het zogenaamde 'exaltation' fenomeen voor ureum (en eventueel paracetamol) binnen de clearanceperiode zou vallen.

- 3. De paracetamolbelasting:** Alle veertien proefpersonen kregen na de eerste infusieproef gedurende zes dagen per os 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over vier doses op de volgende tijden: 02.00, 08.00, 14.00 en 20.00 uur. De infusieproeven vonden steeds plaats op een vast tijdstip in de ochtend; om 08.00 uur begon het infunderen en om 08.30 uur begon de clearanceperiode. In de herhalingsproeven werd dus de clearance gemeten na een interval van  $6\frac{1}{2}$  uur na de laatste orale dosis.

Naast deze 28 infusieproeven werden nog enkele andere metingen van de paracetamolclearance verricht bij een diurese die lag tussen de hoeveelheden die door dorstende en gehydrateerde proefpersonen werden geproduceerd. Dit had tot doel om de relatie tussen paracetamolclearance en diurese vast te leggen in het diurese traject tussen 0.5 en 5 ml/min.

**De infusieproef.** Om 06.00 uur urineerde de proefpersoon zo goed mogelijk uit. Om 07.00 uur gebruikte hij een licht ontbijt en om 08.00 uur werd een opladingsdosis paracetamol geïnfundeed van 8.0 mg/kg lichaamsgewicht (1.2% paracetamoloplossing in 0.65% NaCl). Na een equilibratieperiode van 20 minuten volgde een onderhoudsdosering van 2.5 mg/kg/uur via een micro-infuus (toedieningssnelheid van de paracetamoloplossing in 0.65% NaCl bedroeg gemiddeld 0.25 ml/min). Hiermee kon een constante bloedspiegel van circa 10 µg/ml worden gehandhaafd. De clearanceperiode begon nadat de proefpersoon om 08.30 uur, dus 30 minuten na het begin van de paracetamoltoediening, staande had uitgeürineerd. De bedoeling hiervan was om de, in de dode ruimte aanwezige urine, uit de urinewegen te laten passeren. Na 2 uur werd de proefpersoon aangespoord om weer staande uit te urineren. Gelukte dit niet dan werd de clearanceperiode voortgezet en werd na  $2\frac{1}{2}$  of 3 uur uitgewaterd. Bij twee patiënten, nr. 1 en 7 uit de proeven tijdens dorsten werden de clearanceproeven met een verblijfs-catheter verricht. De andere proefpersonen waren allen nagenoeg gezonde, betrekkelijk jonge individuen (leeftijd variërend van 21 - 51 jaar) zodat verwacht kon worden dat zij de blaas tot op enkele ml na volledig zouden kunnen ledigen (Shand e.a. 1968).

De urineporties varieerden van 64 tot 112 ml in volume zodat de invloed van een eventueel urineresidu op de clearance nooit meer dan enkele percenten kon bedragen. Deze minimale foutenbron werd dan ook buiten beschouwing gelaten. Bovendien bleek in vier gevallen waar dit werd nagegaan het paracetamolgehalte in de urine die geloosd werd aan het begin van een clearanceperiode, zowel voor



FIGUUR 11 Schema van de paracetamol infusieproef.

als na belasting circa 80 µg/ml lager dan het gehalte tijdens de clearanceproef. Dit betekent dat de fout, die het verdunnende effect van eventuele residu-urine bewerkstelligt, van ongeveer gelijke omvang zal zijn geweest in de situatie voor en na belasting.

Tijdens de clearanceperiode werden drie tot vier bloedmonsters genomen waarvan één aan het begin en één aan het einde van de periode, de overige na 1 resp. 2 uur bij periodes die langer dan 2 uur duurden. De tijd van de clearanceperiode werd uiteraard zorgvuldig gemeten evenals de urineportie.

De gang van zaken bij de infusieproef wordt schematisch weergegeven in figuur 11.

**Chemische bepalingen.** Paracetamol in bloed en urine werd in duplo bepaald volgens de methode van Routh e.a. zoals in hoofdstuk II beschreven. Verder werden zowel in bloed als urine gemeten: Natrium, kalium, creatinine, ureum en de osmolaliteit. (Zie biochemische bepalingen, hoofdstuk III.)

Bij de bestudering van uitscheiding en terugresorptie van verschillende stoffen en de onderlinge verhoudingen van deze processen is men niet alleen geïnteresseerd in de absolute clearances, maar meer nog in de percentages van de door de glomeruli gefiltreerde stof, die worden uitgescheiden in de urine respectievelijk terugdiffunderen in de tubuli. Deze percentages worden in het algemeen aangeduid



als fractionele excretie en fractionele reabsorptie en berekend met de volgende formule: fractionele excretie is

$$\frac{\text{uitgescheiden hoeveelheid}}{\text{glomerulair gefiltreerde hoeveelheid}} \times 100 = \frac{U \times V/\text{min}}{P \times \text{GFR (Ccreat)}} \times 100$$

Hierin is P de serumconcentratie van het ultra filtrabele gedeelte van de stof, voor paracetamol  $\frac{83}{100}$  van de totale concentratie, voor de overige stoffen de totale concentratie.

De fractionele H<sub>2</sub>O excretie werd berekend als  $\frac{\text{diurese}}{\text{Ccreat}} \times 100$

De fractionele osmolaire excretie als  $\frac{U_{\text{osm}} \times V}{P_{\text{osm}} \times \text{Ccreat}} \times 100$

De fractionele terugdiffusie werd berekend met de formule:

$$\frac{P \times \text{Ccreat} - \text{fractionele excretie}}{P \times \text{Ccreat}} \times 100$$

Hiermee wordt dat gedeelte van hetgeen gefiltreerd wordt maar niet wordt uitgescheiden (dus terugdiffundeert) uitgedrukt als percentage van de gefiltreerde hoeveelheid.

#### b. Kritische beschouwing van de proefopstelling.

Met deze proefopstelling werd beoogd een vergelijkend onderzoek te doen naar de paracetamolclearance, terugdiffusie en concentratie in de urine voor en na een periode van min of meer continue belasting van de nier met deze stof. Aan het begin van de eerste clearancebepaling heeft de nier slechts een kortdurend aanbod van paracetamol gehad, zodat verondersteld werd dat zich nog geen medullaire hyperconcentratie van enige betekenis kon hebben gevormd. In deze fase diffundeert er langs het distale nephron relatief veel van het gefiltreerde paracetamol naar het interstitium van het omgevende merk. Het hier terechtkomende paracetamol wordt niet door de bloedstroom weggewassen maar gesequestreerd en geleidelijk in concentratie verhoogd. Bij voortzetting van de aanvoer zal de passieve terugdiffusie vanuit de tubulus naar de omgeving steeds geringer worden doordat de gradiënt steeds verder afneemt. De eerste clearanceperiode geeft dus geen 'steady state' weer, maar is de som van een glijdende schaal van clearances bij opklimmende weefselconcentraties voor paracetamol. Tijdens de herhalingsproef heeft de nier reeds langere tijd blootgestaan aan een aanbod van paracetamol waardoor er vanaf het begin van dit onderzoek reeds een verhoogde medullaire concentratie bestaat. Het verschil tussen beide clearances zal des te markanter zijn, naarmate de clearanceperiodes korter worden gehouden.

Omdat wij onze proefpersonen niet wilden catheteriseren waren wij onvermijdelijk gebonden aan clearanceperiodes van 2 à 3 uur. De vraag doet zich voor, of een verschil in weefselconcentratie mag worden verwacht tussen de situatie met acute en chronische belasting van paracetamol, wanneer de proef zich over een dergelijke lange periode uitstrekt. Er bestaan enkele gegevens in de literatuur die er op duiden dat dit inderdaad het geval is. Zo vond Jaenike (1963) voor ureum, dat het tijdsinterval tussen het begin van het aanbod en de voltooiing van de medullaire ophoping (afgelezen aan de stijging van de concentratie van ureum in de urine) circa

30 minuten bedroeg maar dat dit tijdsinterval met circa 50% toenam bij eiwitarme voeding met lagere bloedspiegels van ureum.

Een dergelijke verlenging zal wellicht a fortiori gelden voor de tijd welke de ophoping van paracetamol neemt, gezien de zeer lage paracetamolspiegels in het bloed (Molair berekend is de concentratie van paracetamol in het bloed tijdens de infusieproeven 1% van de ureumspiegels in de experimenten van Jaenike bij de honden na eiwitarme voeding).

Een tweede reden om aan te nemen dat er een verschil in weefselconcentratie in het merg zal bestaan in de beide situaties van deze proefopstelling wordt gevormd door de bevindingen van Harrington en Valtin (1968). Zij vonden bij ratten met hereditaire hypothalamische diabetes insipidus, dat acute toediening van vasopressine de medullaire concentratie van ureum verhoogde tot gemiddeld 175 m mol/100 gram droge stof en dat chronische toediening een gemiddelde concentratie van bijna 300 m mol/100 gram droge stof bewerkstelligde. Dit betekent dat de opbouw van de medullaire ureumconcentratie een proces is dat niet direct voltooid is, maar na een snelle initiële aanloop, gevolgd wordt door een langzamere, zich over vele dagen uitstrekkende component.

Uitgaande van deze gegevens uit de literatuur meenden wij te mogen veronderstellen dat er nog een duidelijk verschil zou bestaan wat betreft de mate waarin paracetamol geconcentreerd is in het merg tussen de situatie in de eerste proef (acute belasting) en de herhalingsproef (chronische belasting).

### **3. Veranderingen in paracetamolexcretie na belasting tijdens vochtbeperking.**

#### **a. Resultaten.**

Tabel VIII geeft een overzicht van alle clearancemetingen door ons verricht. Tabel IX geeft de resultaten van de bepaling van de diurese en de fractionele excreties van respectievelijk water, osmolen, ureum en paracetamol voor en na 6 dagen orale belasting met deze stof bij de dorstende proefpersonen. In alle gevallen bleek er een stijging van de paracetamolexcretie variërend van 43 tot 100%. Er was tevens een tendens tot stijging van de diurese en de fractionele excreties van water, osmolen en ureum. De procentuele stijging van de paracetamolexcretie was in alle gevallen een veelvoud van die van de andere parameters. De fractionele ureumexcretie en veranderingen hierin kon in deze proeven als vergelijkingsobject dienen omdat ureum evenals paracetamol na gefiltreerd te zijn, passief en afhankelijk van de waterreabsorptie, teruggdiffundeert.

Figuur 12 toont de stijging van fractionele excreties van paracetamol en ureum in procenten, uitgezet tegen de procentuele stijging van de fractionele waterexcretie. De bisectrice geeft de lijn aan waarlangs de punten zouden liggen indien de procentuele stijgingen van de excreties gelijk zouden zijn. De uitscheiding van gefiltreerd paracetamol neemt in alle gevallen meer toe dan die van gefiltreerd water. De uitscheiding van ureum neemt in op één na alle gevallen, minder toe dan de excretie van gefiltreerd water.

Figuur 13 toont op gelijke wijze de verandering van paracetamol en ureumexcreties, uitgezet tegen de verandering in osmolaire excretie. Ook hier blijkt de

PROEF I

	Pat. no.	Urine					Bloed			
		Diurese ml/min	Creat. gr/L	Ureum gr/L	Osmol. m osm/kg	Para- cetamol μg/ml	Creat. mg %	Ureum mg %	Osmol. m osm/kg	Para- cetamol μg/ml
<b>Groep A.</b>	1	0.24	5.12	35.7	945	108	.128	37	291	10.30
	2	0.40	2.68	31.8	1010	83	0.92	43	304	7.75
	3	0.37	2.90	35.1	1224	86	1.11	66	293	7.60
	4	0.41	2.20	31.3	970	108	0.86	42	297	8.70
	5	0.44	2.14	26.7	848	113	0.99	65	297	9.70
	6	0.53	2.16	26.0	802	71	1.11	52	307	7.10
	7	0.56	1.56	18.6	808	110	1.01	35	300	12.60
	8	0.43	1.47	41.0	860	68	1.00	55	298	8.00
<b>Groep B.</b>	1	6.50	0.136	2.32	104	19.5	0.85	21	288	7.60
	2	12.60	0.084	1.57	49	14.7	0.84	26	290	7.20
	3	9.40	0.107	3.00	60	18.0	0.98	58	280	7.60
	4	6.60	0.148	3.88	82	17.1	0.92	40	285	6.80
	5	6.30	0.175	2.77	65	20.0	1.08	25.5	293	7.90
	6	5.50	0.136	2.36	64	21.0	1.07	28	290	9.40
<b>Groep C.</b>	1	0.98	1.01	10.70	337	42.8	1.23	25	296	8.40
	2	1.86	0.73	9.60	343	34.7	0.94	37	293	6.80
	3	3.04	0.41	7.26	216	28.4	0.94	36	291	7.30

PROEF II

<b>Groep A.</b>	1	0.24	5.08	32.4	996	184	1.31	31.0	282	9.9
	2	0.54	2.20	25.4	902	99	1.05	25.5	308	6.9
	3	0.48	1.87	30.4	1328	123	0.91	60	293	7.2
	4	0.56	1.86	43.3	941	108	1.07	96	306	8.1
	5	0.52	1.65	24.0	899	124	0.98	69	304	8.9
	6	0.71	1.53	21.4	701	91	1.09	54	303	6.9
	7	0.75	1.17	17.3	799	139	1.05	44	300	11.2
	8	0.45	1.35	30.4	800	90	0.96	54	300	7.8
<b>Groep B.</b>	1	6.2	0.147	2.35	143	22.0	0.85	20	285	7.8
	2	14.1	0.068	1.23	46	13.0	0.77	21	289	6.7
	3	10.4	0.103	3.20	86	192	0.99	59	290	7.7
	4	8.5	0.120	3.64	77	16.5	0.94	42	287	6.9
	5	9.3	0.128	2.00	58	17.0	1.09	24	291	7.6
	6	7.6	0.100	2.01	69	16.6	1.08	29	292	9.0

TABEL VIII Resultaten van 31 clearance-onderzoekingen.

- Groep A. Proefpersonen met vochtbeperking.  
 Groep B. Proefpersonen met (sub) maximale hydratatie.  
 Groep C. Proefpersonen met een middelmatige diurese (geen herhalingsproef).

Pat. no.	Fract. H <sub>2</sub> O-excretie			Fract.osmol.excretie			Fract.ureum-excretie			Fract.paracetamol.excr.		
	I	II	in %	I	II	in %	I	II	in %	I	II	in %
1	0.25	0.25	0	0.82	0.91	+12	24.13	26.86	+11	2.62	4.70	+79
2	0.35	0.47	+34	1.14	1.40	+23	25.40	29.59	+16	3.67	6.80	+86
3	0.39	0.48	+23	1.61	2.18	+36	20.40	24.60	+21	4.32	8.42	+95
4	0.41	0.56	+37	1.28	1.73	+35	29.37	25.83	-12	4.80	7.69	+60
5	0.48	0.59	+23	1.35	1.70	+26	19.80	20.80	+5	5.34	8.33	+56
6	0.51	0.69	+35	1.34	1.63	+22	26.60	28.32	+7	5.31	9.45	+78
7	0.66	0.90	+36	1.74	2.44	+40	34.91	36.29	+4	5.62	11.28	+101
8	0.68	0.72	+6	2.00	1.91	-5	49.15	40.40	-17	5.91	8.44	+43
Gem.	0.47	0.58	24.2±5.1*	1.41	1.74	23.6±5.2*	28.72	29.46	4.4±4.6*	4.70	8.14	74.8±7.1*

TABEL IX De fractionele excreties van H<sub>2</sub>O, osmolen, ureum en paracetamol vóór (proef I) en na chronische belasting met paracetamol (proef II) bij dorstende proefpersonen.

\* Gemiddelde procentuele stijging ± standaardfout.

procentuele toeneming van de paracetamolexcretie die van de osmolaire excretie te overtreffen, terwijl die van ureum steeds minder is dan de verandering in osmolaire excretie.

### b. Beschouwingen.

De relatie tussen diuresis of fractionele H<sub>2</sub>O-excretie enerzijds en de fractionele excretie van gefiltreerde diffusibele stoffen anderzijds is uitvoerig bestudeerd voor ureum (Shannon 1938, Chasis en Smith 1938, Dole 1943) en voor diverse min of

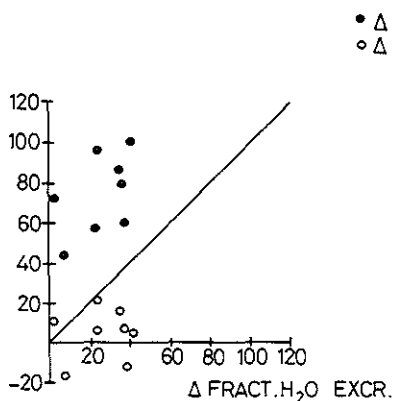


FIG. 12 DE STIJGING VAN DE FRACTIONELE EXCRETIES VAN PARACETAMOL (●) EN UREUM (○), UITGEZET TEGEN DE STIJGING VAN DE FRACTIONELE H<sub>2</sub>O-EXCRETIE BIJ DORSTENDE PROEFPERSONEN.

● Δ FRACT. PARACETAMOL EXCRETIE  
○ Δ FRACT. UREUM EXCRETIE

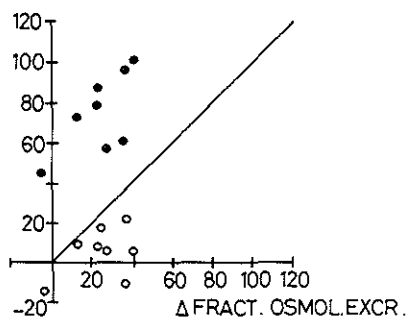


FIG. 13 DE STIJGING IN DE HERHALINGSPROEF VAN DE FRACTIONELE EXCRETIES VAN PARACETAMOL (●) EN UREUM (○), UITGEZET TEGEN DE STIJGING VAN DE FRACTIONELE OSMOLAIRE EXCRETIE BIJ DORSTENDE PROEFPERSONEN.

meer aanverwante ongeladen organische verbindingen. De thioureumreeks was bestudeerd door Bergman e.a. (1959) terwijl de ureumanalogen acetamide en methylureum en het N-acetyl-4-aminoantipyrine (NAAP) door Rabinowitz (1965 en 1969) zijn onderzocht. Van al deze stoffen blijkt de relatie tussen diurese en excretie volgens een vergelijkbaar patroon te verlopen. Naarmate de fractionele H<sub>2</sub>O-excretie toeneemt, neemt ook de fractionele excretie van de teruggiffunderende stof toe en omgekeerd. Deze onderlinge relatie is voor verschillende stoffen afhankelijk van de permeabiliteit door het tubulus epitheel die de betreffende stof heeft ten opzichte van water. Bij een stof met een doordringend vermogen dat groter is dan, of gelijk is aan dat van water, zal de teruggiffusie gelijk zijn aan de terugresorptie van water.

Deze stof zal niet geconcentreerd worden in de urine en de  $\frac{U}{P}$  concentratieverhouding zal van het begin tot het einde van het nephron gelijk aan 1 blijven. Elke verandering in de fractionele H<sub>2</sub>O-excretie zal op de voet gevolgd worden door een identieke verandering in de fractionele excretie van de bewuste stof. Een dergelijk patroon werd bijvoorbeeld gevonden door Crone (1962) bij bestudering van de ethylalcohol excretie onder sterk variërende diurese omstandigheden.

Stoffen die in het geheel niet door de tubuluswand diffunderen zoals inuline, mannitol en creatinine zullen ongeacht de diurese altijd een fractionele excretie van 100% hebben.

Matig diffundabele stoffen die passief uit het lumen teruggiffunderen nadat actieve H<sub>2</sub>O-reabsorptie heeft plaatsgevonden zullen altijd tijdens hun passage door de tubulus een  $\frac{U}{P}$  concentratieratio hebben  $> 1$ , terwijl de reabsorptie een positieve correlatie toont met de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio. Reabsorptie van water leidt immers tot een stijging van de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio en tegelijk tot een daling van de stroomsterkte in de tubulus. Beide factoren bevorderen de teruggiffusie van de betreffende stof. Laat men de diurese op welke wijze dan ook variëren, dan vindt men de grootste reabsorptie bij de hoogste  $\frac{U}{P}$  ratio's en omgekeerd. Anderzijds worden de kleinste fractionele excreties gevonden bij de grootste  $\frac{U}{P}$  ratio's (Rabinowitz 1964).

Deze omgekeerde correlatie tussen fractionele excretie en  $\frac{U}{P}$  concentratieratio van de matig diffundabele stoffen maakt dat bij elke diuresetoename, de toename in fractionele H<sub>2</sub>O-uitscheiding groter zal zijn dan de toename in fractionele uitscheiding van een opgeloste stof. Dit wordt duidelijk uit de volgende berekeningen:

De toename in fractionele excretie van stof A =

$$\frac{\text{Fractionele excretie II} - \text{fractionele excretie I}}{\text{Fractionele excretie I}} \times 100 =$$

$$\frac{\frac{UA^2}{PA^2} \times \text{diurese II} - \frac{UA^1}{PA^1} \times \text{diurese I}}{\frac{UA^1}{PA^1} \times \text{diurese I}} \times 100 =$$

$$\frac{\frac{UA^2}{PA^2} \text{ diurese II}}{\frac{UA^1}{PA^1} \text{ diurese I}} - 1 \quad \times 100$$

(formule 1)

De toename in fractionele H<sub>2</sub>O-excretie =

$$\frac{\text{fractionele H}_2\text{O-excretie II} - \text{fractionele H}_2\text{O-excretie I}}{\text{fractionele H}_2\text{O-excretie I}} \times 100 =$$

$$\frac{\text{diurese II} - \text{diurese I}}{\text{diurese I}} \times 100 =$$

$$\frac{\text{diurese II}}{\text{diurese I}} - 1 \quad \times 100.$$

(formule 2)

Doordat uit de experimenten met diffundabele stoffen was gebleken dat  $\frac{UA^2}{PA^2}$  altijd kleiner was dan  $\frac{UA^1}{PA^1}$  is het duidelijk dat formule 1 altijd een lagere uitkomst zal moeten hebben dan formule 2, met andere woorden bij een toename van de diurese neemt de fractionele uitscheiding van water altijd meer toe dan die van een hierin opgeloste halfdiffundabele stof. Hoe meer het doordringend vermogen van deze stof door het tubulusepithel dat van water benadert, des te groter zal bij een stijging van de diurese, de toeneming van zijn fractionele excretie zijn en des te dichter zal deze de stijging van de fractionele waterexcretie benaderen.

Figuur 12 laat zien dat de toeneming van de fractionele ureumexcretie conform de fysico-chemische eigenschappen van deze stof plaats heeft, dat wil zeggen hij blijft geringer dan de stijging van de fractionele H<sub>2</sub>O-excretie.

Voor paracetamol daarentegen blijkt dat de geschetste wetmatigheid van diffundabele stoffen niet opgaat. Alle punten zouden dan onder de bisectrice moeten liggen. In werkelijkheid blijken zij hier ver boven te liggen. Dit betekent dat de stijging van de fractionele paracetamol-uitscheiding niet alleen terug te voeren is op de toegenomen diurese. Tussen proef I en proef II moet zich een tweede factor ontwikkeld hebben die mede bepalend is voor de grotere uitscheiding.

De vergelijking tussen de stijging van de excreties van paracetamol en ureum aan de ene kant en de osmolaire excretie aan de andere kant, zoals weergegeven in figuur 13 vond plaats om de volgende reden. Wij hebben ons afgevraagd waarop het verschil in diurese berust dat bijna steeds weer gevonden wordt tussen de eerste en de herhalingsproef en zijn tot de volgende constructie gekomen. Zoals in hoofdstuk III werd besproken heeft intraveneuze toediening van paracetamol een abrupte water- en zoutretinerende invloed op de nier die de diurese acuut doet dalen. In hoofdstuk III werd tevens aangetoond dat deze retentie overwegend zo

niet volledig aangrijpt in de proximale tubulus en dat dit effect bij voortgezette toediening van paracetamol weer verdwijnt. Op deze gronden nemen wij aan dat de intraveneuze toediening van paracetamol in de herhalingsproef met een minder sterke proximale Na-retentie gepaard gaat, zich uitend in een toegenomen diurese.

Micropunctie onderzoek bij de necturus (Walker 1937), hond (Dirks 1965) en rhesusaap (Berliner 1968) hebben aangetoond dat de proximale reabsorptie van ultrafiltraat steeds iso - osmotisch gebeurt. Het percentage proximaal geresorbeerde osmolen en het percentage proximaal geresorbeerd ultrafiltraat zijn dus altijd gelijk aan elkaar. De lagere proximale reabsorptie in proef II ten opzichte van proef I zal zich in onze experimenten dus niet alleen weerspiegelen in een toegenomen diurese, maar evenzo in een stijging van de osmolaire excretie. Deze zal wellicht beter nog dan de wateruitscheiding als parameter kunnen dienen voor veranderingen in de proximale reabsorptie van ultrafiltraat, aangezien eventuele veranderingen in de spiegel van het circulerend ADH, geen invloed uitoefenen op de osmolaire excretie.

Ook voor veranderingen in de osmolaire excretie zal de regel gelden dat procentuele stijgingen gepaard zullen gaan met geringere procentuele stijgingen van in het ultrafiltraat opgeloste semi-diffundeerbare stoffen. Voor ureum blijkt deze wetmatigheid weer op te gaan in onze experimenten. Voor paracetamol blijkt uit figuur 13 dat de stijging steeds duidelijk groter is dan de stijging in osmolaire excretie. De veranderde osmolaire uitscheiding kan, evenmin als de veranderde diurese, de volledige verklaring bieden voor de waargenomen stijging in de paracetamolexcretie.

#### **4. Verandering in excretie van paracetamol na belasting bij (sub)maximale waterdiurese.**

##### **a. Resultaten.**

Zoals in de inleiding reeds naar voren gebracht, hebben onderzoeken door middel van weefselanalyse aangetoond dat er tijdens een maximale waterdiurese geen medullaire ophoping plaatsvindt van ureum (Ullrich en Jarausch 1956, Levitin 1962) en paracetamol (Bluemle en Goldberg 1968), terwijl er ten aanzien van de totale osmolaire concentratie slechts een lichte hypertonie (Gottschalk 1961, Levitin 1962). Om deze reden werden enkele vergelijkende onderzoeken verricht naar de paracetamolclearance voor en na chronische belasting tijdens een maximale waterdiurese.

Tabel X geeft de resultaten van de zes experimenten waarin een clearance-onderzoek werd verricht nadat eerst bij de proefpersoon een stabiele waterdiurese was opgewekt (= experiment I) en vervolgens na een periode van zes dagen chronische belasting met paracetamol een herhalingsonderzoek (= experiment II) plaatsvond onder voortgelijke diurese-omstandigheden. Uit deze tabel valt af te lezen dat de diureseverschillen tussen experiment I en II vergelijkbaar zijn met die uit de proeven in anti-diurese evenals de verschillen in fractionele H<sub>2</sub>O-uitscheiding en fractionele osmolaire uitscheiding (vergelijk tabel IX). Het verschil in zout- en waterretentie tijdens de infusie van paracetamol voor en na chronische belasting, treedt kennelijk in dezelfde mate op bij de gehydrerde als bij de dorstende proefpersonen.

Par. no.	Fract. H <sub>2</sub> O-excretie			Fract.osmol.excretie			Fract.ureum-excretie			Fract.paracetamol'excr.		
	I	II	in %	I	II	in %	I	II	in %	I	II	in %
1	6.10	5.80	-5	2.22	2.88	+30	68.13	67.80	-5	16.02	16.18	+1
2	10.00	11.38	+14	1.58	1.81	+15	60.40	66.43	+10	20.60	21.98	+7
3	9.16	9.71	+6	1.98	2.85	+44	47.43	52.03	+10	21.65	24.03	+11
4	6.20	7.89	+27	1.74	2.10	+20	60.32	68.38	+13	15.55	18.69	+20
5	6.13	8.48	+38	1.35	1.69	+25	66.38	70.68	+6	15.95	18.89	+18
6	7.90	10.80	+37	1.74	2.50	+43	66.69	74.95	+12	18.04	19.98	+11
Gem.	7.58	9.01	19.5±7.1*	1.78	2.30	29.0±5.1*	61.56	66.71	7.7±2.7*	17.97	19.96	11.3±2.9*

TABEL X De fractionele excreties van H<sub>2</sub>O, osmolen, ureum vóór (proef I) en na chronische belasting met paracetamol (proef II) bij gehydrerde proefpersonen.

\* Gemiddelde procentuele stijging ± standaardfout.

- Δ FRACT. PARACETAMOL EXCRETIE
- Δ FRACT. UREUM EXCRETIE

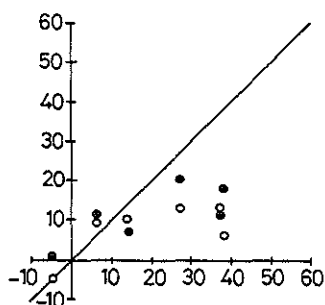


FIG. 14  
DE STIJGING VAN DE FRACTIELE EXCRETIES VAN PARACETAMOL (●) EN UREUM (◦), UITGEZET TEGEN DE STIJGING VAN DE FRACTIELE H<sub>2</sub>O-EXCRETIE BIJ GEHYDREERDE PROEFPERSONEN.

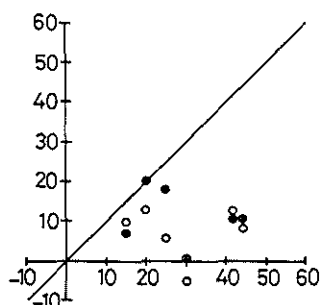
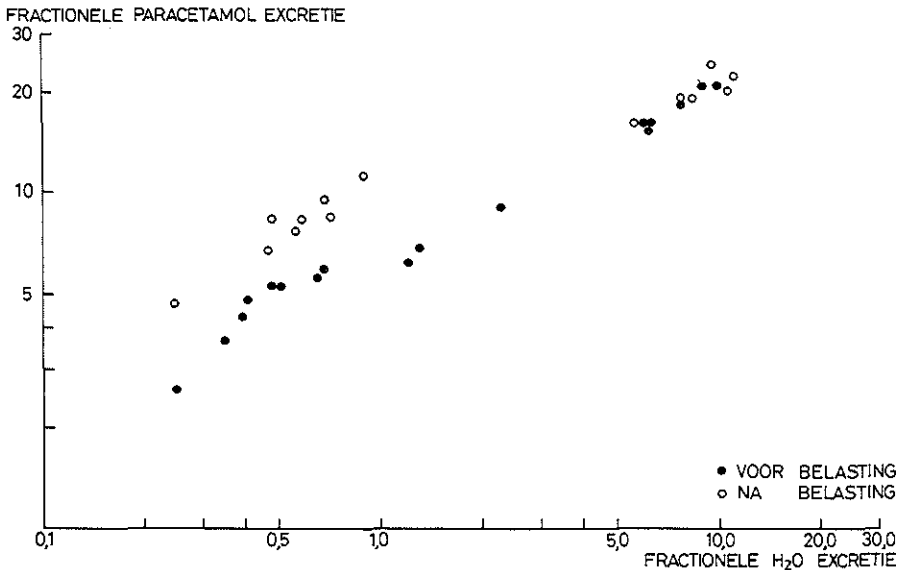


FIG. 15  
DE STIJGING VAN DE FRACTIELE EXCRETIES VAN PARACETAMOL (●) EN UREUM (◦), UITGEZET TEGEN DE STIJGING VAN DE FRACTIELE OSMOLAIRE EXCRETIE BIJ GEHYDREERDE PROEFPERSONEN.

Figuur 14 en 15 geven op dezelfde wijze als bij de dorstende proefpersonen, de relatie aan tussen procentuele veranderingen van de fractionele excreties van paracetamol en ureum ten opzichte van de procentuele veranderingen in de uitscheiding van water en osmolen. Het blijkt dat de toeneming van de fractionele excretie van paracetamol minder groot is dan die van H<sub>2</sub>O en van osmolen, dat wil zeggen de punten blijven onder de bisectrice en vertonen een relatie die vergelijkbaar is met die van ureum in deze en in de voorgaande experimenten tijdens dorsten.





FIGUUR 16: De invloed van chronische belasting op de relatie tussen de fractionele H<sub>2</sub>O-excretie en de fractionele excretie van paracetamol.

In figuur 16 zijn de gegevens uit tabel 1 (proeven tijdens dorsten) en tabel 2 (proeven onder maximale hydratatie) verwerkt. Daarnaast zijn nog de resultaten ingetekend van clearancebepalingen met een middelmatige diuresis zonder chronische belasting, die overigens buiten de verdere berekeningen vielen. In deze figuur wordt de relatie aangegeven tussen de fractionele wateruitscheiding en de fractionele excretie van paracetamol. De weergave op log — log schaal werd gekozen omdat de relatie tussen diuresis en fractionele excretie van paracetamol berust op een passief volgen van de paracetamolterugdiffusie op waterreabsorptie. Veranderingen in de uitscheiding van water zullen gepaard gaan met evenredige veranderingen in die van paracetamol waarbij procentuele veranderingen een constanter betrekking zullen tonen dan absolute. Om nu de verschillen in procentuele veranderingen op de verschillende diuresis niveau's duidelijk tot uiting te laten komen en met elkaar te kunnen vergelijken, werden de resultaten op log — log schaal weergegeven.

De punten die betrekking hebben op alle proeven zonder voorafgaande belasting met paracetamol geven de relatie aan tussen de fractionele wateruitscheiding en paracetamoluitscheiding. De punten die betrekking hebben op de proeven na chronische belasting laten zien dat een wezenlijke verandering optreedt in de paracetamoluitscheiding in het gebied met de kleine diureses (fractionele H<sub>2</sub>O-uitscheiding < 1%). Na chronische belasting is de fractionele excretie van paracetamol in alle gevallen aanzienlijk meer gestegen dan op grond van het diureseverval mag worden verwacht.

In het gebied van de (sub)maximale waterdiureses (fractionele H<sub>2</sub>O-uitscheiding

> 5.8%) heeft de chronische belasting geen ander effect dan overeenkomt met de toeneming van de diurese.

## b. Beschouwingen.

Bij de proeven met (sub)maximale waterdiurese betekenen de hoge fractionele H<sub>2</sub>O-excreties van 7.5 respectievelijk 9.0% en de lage osmolariteit van de urine (steeds < 104 mosm/kg) dat in deze reeks proeven de distale H<sub>2</sub>O-reabsorptie, zo niet compleet uitgeschakeld, dan toch uiterst beperkt moet zijn geweest. De passieve teruggdiffusie van diffundabele stoffen zal hier dus eveneens tot een minimum beperkt zijn en de fractionele excretie mag als een maat gelden voor de hoeveelheid van deze stof die aan proximale reabsorptie is ontsnapt.

De veranderingen die zich onder invloed van chronische belasting voordoen zijn in deze experimenten wat de excretie van osmolen en water betreft, een maat voor veranderde reabsorptie in de proximale tubulus. Voor ureum respectievelijk paracetamol mogen de veranderingen als een maat gelden voor veranderingen in passieve teruggdiffusie in dit zelfde segment van het nephron.

Zowel in vergelijking met de toeneming in diurese als met de toeneming in osmolaire uitscheiding blijft paracetamol wat zijn excretiestijging betreft achter in deze experimenten met opgewekte polyurie. De stof gedraagt zich dus op dezelfde wijze als gevonden was bij andere diffundeerbare stoffen zoals ureum, acetamide en methylureum.

De toeneming in wateruitscheiding was gemiddeld 19.5% en in de uitscheiding van paracetamol 11.3%. Deze verhouding van circa 10 : 6 is ook af te lezen in de curve die Rabinowitz (1965) voor acetamide verkreeg bij bestudering van excretie van deze stof onder variërende omstandigheden van de diurese.

De beïnvloeding van de uitscheiding van paracetamol blijkt in de experimenten met (sub)maximale waterdiurese overeenkomstig te zijn met de beïnvloeding van de ureumuitscheiding, hetgeen in tegenstelling is met de bevindingen in de proeven tijdens dorsten.

Uit deze gegevens mag men concluderen dat chronische belasting met paracetamol bij submaximale waterdiurese, geen andere invloed heeft op de fractionele excretie van deze stof dan die welke samenhangt met de afgenomen proximale retentie van water en zout in de tweede infusieproef.

Samenvoeging van de resultaten uit de proeven tijdens vochtbeperking en waterdiurese zoals in figuur 16, laat het contrasterende effect zien dat chronische belasting met paracetamol heeft op de fractionele excretie van deze stof bij een geringe diurese ten opzichte van het effect bij een grote wateruitscheiding. Het gevonden verschil duidt op een essentieel andere renale verwerking van een chronisch paracetamolaanbod bij de twee typen van diurese.

Als verklaring voor deze bevindingen postuleren wij dat in de dorstsituatie chronische belasting leidt tot de vorming van een medullaire ophoping van paracetamol die de netto teruggdiffusie van deze stof belemmert.

Een alternatieve verklaring kan gezocht worden in het zogenaamde 'abatement' fenomeen. Hieronder verstaat men het voor ureum bekende verschijnsel dat tijdens dalende diurese de ureumclearance lager ligt dan tijdens een equivalente

diurese in een 'steady state'. Men zou de diurese in de herhalingsproef als 'steady state' kunnen beschouwen omdat de abrupte retentie van water en zout tijdens de infusie van paracetamol meer uitgesproken is in de eerste proef. Deze verklaring lijkt minder waarschijnlijk omdat voor ureum geen duidelijk 'abatment-effect' in onze proeven valt waar te nemen. Bovendien zou indien met behulp van onze proeven 'abatment' voor paracetamol is aangetoond, dit op zich reeds een bewijs zijn dat er sprake is van medullaire oplading met deze stof, zoals dit voor ureum kan worden beredeneerd (Thomas 1964).

## 5. De concentrering van paracetamol in de tubulus voor en na chronische belasting.

### a. Inleiding.

De aanwezigheid van een hoge ureumconcentratie in de medulla heeft een verhogende werking op de concentratie van ureum in de urine en maakt het mogelijk om veel ureum, sterk geconcentreerd, in weinig urine uit te scheiden. Een analoog mechanisme voor paracetamol zou zich in onze proeven moeten manifesteren door een stijging van de concentratie van deze stof in de urine bij het clearance onderzoek na chronische belasting. De mate waarin een stof in het tubulaire lumen wordt 'ingedikt' wordt het beste weergegeven door zijn  $\frac{U}{P}$  concentratieratio. Deze ratio is voor diffundabele stoffen steeds afhankelijk van de diurese zoals werd aangetoond door Shannon (1938) voor ureum en door Rabinowitz (1965) voor enkele analogen. Wil men de concentratie ratio's in twee verschillende proeven met elkaar vergelijken dan moet de diurese hier altijd bij betrokken worden.

In deze paragraaf zal een vergelijking gemaakt worden tussen de  $\frac{U}{P}$  concentratie ratio's van paracetamol respectievelijk ureum in de proeven voor en na chronische belasting met deze stof.

Pat. no	Diurese ml/min		$\Delta$ in %	$\frac{U}{P}$ ratio ureum		$\frac{U}{P}$ ratio paracetamol	
	I	II		I	II	I	II
1	0.24	0.24	0	96.5	104.2	10.5	18.7
2	0.40	0.54	+35	74.0	62.0	10.7	14.3
3	0.37	0.44	+19	53.2	50.6	11.3	17.3
4	0.45	0.55	+22	74.6	45.2	12.3	13.4
6	0.44	0.52	+18	41.2	34.8	11.2	13.9
5	0.53	0.71	+34	52.0	39.6	10.4	13.2
7	0.56	0.75	+36	53.6	39.3	8.8	12.2
8	0.43	0.45	+5	74.0	55.6	8.7	11.6
Gemidd.	0.43	0.52	+21	64.9	53.9	10.5	14.4

TABEL XI De diuresestijging en de waarden van de  $\frac{U}{P}$  ratio voor ureum en paracetamol vóór (proef I) en na belasting met paracetamol (proef II) bij dorstende proefpersonen.

Pat. no	Diurese ml/min		$\Delta$ in %	$\frac{U}{P}$ ratio ureum		$\frac{U}{P}$ ratio paracetamol	
	I	II		I	II	I	II
1	6.5	6.2	-5	11.0	11.7	2.6	2.8
2	12.6	14.1	+12	6.0	5.3	2.1	1.9
3	9.4	10.4	+9	5.2	5.4	2.4	2.5
4	6.6	8.5	+29	9.7	8.7	2.5	2.3
5	6.3	9.3	+48	10.8	8.3	2.6	2.2
6	5.5	7.6	+38	8.4	6.9	2.3	1.9
Gemidd.	7.80	9.20	+21	8.5	7.8	2.4	2.25

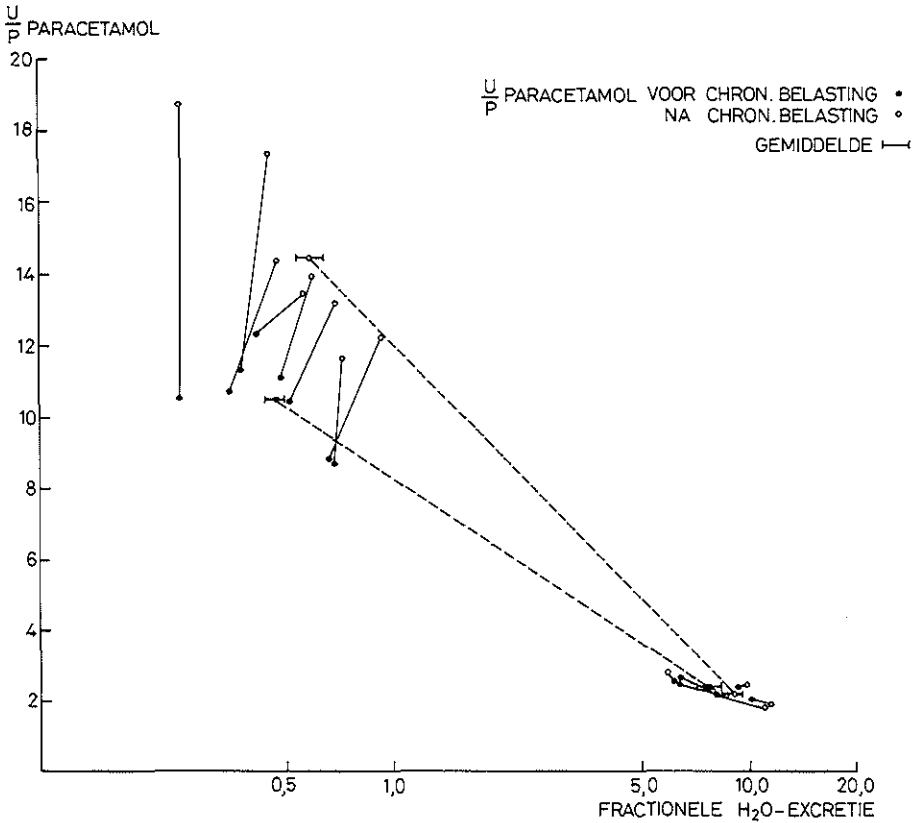
TABEL XII De diurese stijging en de verandering van de  $\frac{U}{P}$  ratio van ureum en van paracetamol in de proeven vóór (I) en na (II) belasting met paracetamol bij gehydrerde proefpersonen.

### b. Resultaten.

Tabel XI geeft de resultaten tijdens dorsten en laat zien dat in de proeven na chronische belasting met paracetamol de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio voor ureum in alle gevallen op één na, gedaald was ten opzichte van de eerste proef hetgeen overeenkomt met de waargenomen diuresestijging en voldoet aan de aangegeven wetmatigheid voor diffundeerbare stoffen. De resultaten voor paracetamol laten een tegengesteld patroon zien. Hier blijkt de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio in de proeven na chronische belasting, ondanks de diurese stijging te zijn toegenomen van gemiddeld 10.5 naar 14.4. Er is dus in deze herhalingsproeven sprake van een grotere concentrering in de tubulus ondanks een toegenomen diurese.

Tabel XII toont de resultaten van de proeven tijdens (sub)maximale waterdiurese. Hier blijkt dat daar waar de diurese bij de proef na chronische belasting met paracetamol is toegenomen, de verwachte daling van de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio waarneembaar is zowel voor paracetamol (gemiddeld van 2.4 naar 2.25) als voor ureum (gemiddeld van 8.5 naar 7.8).

Figuur 17 laat de gegevens van tabel XI en XII zien waarbij de veranderingen van de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio in de herhalingsproef zijn af te lezen op de y-as terwijl de veranderingen van de fractionele wateruitscheiding op de x-as worden geprojecteerd. Elk paar punten, verbonden door een lijn, geeft de resultaten weer van experiment I en II bij hetzelfde individu. Links in de figuur zijn de proeven bij de dorstende proefpersonen weergegeven (fractionele  $H_2O$ -excreties < 1%) terwijl rechts de resultaten bij de gehydrerde individuen staan (fractionele  $H_2O$ -excreties > 5.8%). Het is duidelijk uit deze figuur dat in het lage diuresetraject, de  $\frac{U}{P}$  con-



FIGUUR 17 De invloed van chronische belasting op de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio van paracetamol.

concentratieratio een stijging vertoont na chronische belasting ook in die gevallen waarin de diuresis stijgt terwijl in het hoge diuresegebied de veranderingen in de  $\frac{U}{P}$ -concentratieratio overeengekomen met de veranderingen in de diuresis.

### c. Beschouwing.

Bij een toegenomen diuresis zoals zich in de herhalingsproeven van onze experimenten voordoet is een stijging van de fractionele excretie van diffundabele stoffen te verwachten. Deze hoort echter gepaard te gaan met een vermindering van de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio van de betreffende stof. Voor ureum wordt deze verlaging in al onze proeven die een diuresisestijging vertonen, waargenomen. Voor paracetamol blijkt deze regel uitsluitend op te gaan in het traject van de grote waterdiureses. Bij proeven die plaatsvonden in een antidiuretische toestand zien we dat de  $\frac{U}{P}$  concentratieratio na chronische belasting ondanks een stijging van de diuresis,

toeneemt. In de reeks van proeven met een antidiuretische toestand, wordt tijdens het herhalingsonderzoek paracetamol tot een hogere concentratie in de tubulus 'ingedikt' dan tijdens het eerste onderzoek. De terugresorptie van water in het nephron wordt blijkbaar gevolgd door een minder sterke passieve teruggdiffusie van paracetamol ondanks een hogere concentratie van deze stof in het lumen. Deze grotere mate van concentrering die paracetamol in het tubulaire lumen ondergaat, na chronische belasting, duidt op een speciale verandering van de concentratie van deze stof in het weefsel dat de verzamelbuis omgeeft in casu de binnenzône van het merg.

## **6. Verandering in de teruggdiffusie van paracetamol in het distale deel van het nephron.**

Wil men een medullair concentreringsproces van een stof beoordelen door middel van clearanceveranderingen, dan dient men zich uitsluitend te richten op de veranderingen die optreden als gevolg van een veranderde teruggdiffusie langs dat deel van het nephron dat door de medulla heen loopt, met name de verzamelbuis. Veranderingen in proximale reabsorptie zijn voor het gestelde probleem irrelevant en vormen slechts een storende factor.

In onze proefopstelling werd in de herhalingsproeven zowel tijdens dorsten als bij hydratatie een geringe diuresestijging waargenomen van gemiddeld 21%.

Wij hebben in paragraaf 3 reeds geargumenteed dat deze diuresestijgingen berusten op de vermindering van de proximale retentie van zout en water in de herhalingsproef. Ongetwijfeld heeft deze verandering in proximale retentie ook een invloed op de klaring van paracetamol en het is daarom noodzakelijk om de betekenis hiervan te evalueren, alvorens een gevonden stijging van de paracetamolklaring toe te schrijven aan veranderingen in teruggdiffusie uit de meer distaal gelegen delen van het nephron.

De mogelijkheid hiertoe wordt geboden door een vergelijking te maken tussen de veranderingen die optreden bij de dorstende proefpersonen en de proeven tijdens maximale hydratatie. In deze laatste situatie ontbreekt de vorming van een medullaire hyperconcentratie voor ureum (Ullrich en Jarausch 1956), en paracetamol (Bluemle en Goldberg 1968) hetgeen men ondermeer toeschrijft aan een toegenomen doorbloeding tijdens waterdiurese met diensengevolge een 'wash-out' effect op het weefsel (Thureau 1964). Daarbij is door de snelle urinestroom en het ontbreken van circulerend ADH de levering van ureum (respectievelijk paracetamol) aan het medullaire weefsel vrijwel nihil (Ullrich en Jarausch 1956).

Op grond van deze gegevens mag worden aangenomen dat de klaring van paracetamol en ureum in de proeven met een maximale waterdiurese, niet beïnvloed wordt door medullaire ophoping van deze stoffen en dat de teruggdiffusie van deze stoffen voorbij de proximale tubulus vrijwel ontbreekt omdat er geen water meer wordt teruggeresorbeerd voorbij dit segment.

De proeven tijdens maximale waterdiurese vormen aldus een model waarin de waterreabsorptie voorbij de proximale tubulus is uitgeschakeld en waarmee diensengevolge de teruggdiffusie van passief diffunderende stoffen selectief in de proximale tubulus kan worden bestudeerd (Goldstein e.a. 1968). De in deze proefopstelling gevonden fractionele excreties van water, ureum en paracetamol, kunnen

worden beschouwd als datgene dat aan proximale reabsorptie is ontsnapt, terwijl verschillen in deze fractionele excreties voor en na chronische belasting een indruk geven van de veranderingen die optreden op het niveau van de proximale tubulus.

Wij stelden ons tot doel om een indruk te krijgen over de teruggiffusie langs de verzamelbuis en de verandering die hierin ontstaat na chronische belasting met paracetamol. Deze teruggiffusie is te berekenen uit het verschil tussen aanbod ter plaatse en uitscheiding. Het aanbod kan bij benadering gelijk gesteld worden aan de fractie die aan proximale reabsorptie is ontsnapt. Deze fractie kan worden berekend uit de proeven met maximale waterdiurese.

In deze paragraaf zullen we met behulp van de gemiddelde resultaten uit de proeven tijdens hydratatie en tijdens dorsten, de gemiddelde distale teruggiffusie berekenen voor water, ureum en paracetamol.

#### **a. Fractionele distale H<sub>2</sub>O-reabsorptie.**

In de proeven met (sub)maximale waterdiurese kon de diurese min of meer gelijk gesteld worden aan de hoeveelheid die aan proximale reabsorptie ontsnapt. Dit quantum wordt aan de distale tubulus aangeboden, maar dankzij volledige suppressie van de ADH productie wordt het volume distaal niet verder gereduceerd. In de onbelaste proeven was dit volume 7.58% van de glomerulaire filtratie en na belasting gemiddeld 9.01% (zie tabel X). Door nu aan te nemen dat overeenkomstige fracties aan de distale tubulus worden aangeboden in de experimenten I en II tijdens dorsten, kan de distale reabsorptie van water worden berekend uit het verschil tussen gemiddeld aanbod en gemiddelde uitscheiding.

#### **Onbelaste dorstproeven:**

Fractionele distale H<sub>2</sub>O-reabsorptie =

$$\frac{\text{Gemiddeld distale aanbod} - \text{gemiddeld fractionele excretie}}{\text{gemiddeld distale aanbod}} =$$

$$\frac{7.58 - 0.47}{7.58} = 93.8\% \text{ reabsorptie en } 6.2\% \text{ excretie.}$$

#### **Dorstproeven na paracetamolbelasting:**

$$\frac{9.01 - 0.54}{9.01} = 93.5\% \text{ reabsorptie en } 6.5\% \text{ excretie.}$$

Het aldus berekende gemiddelde voor de distale reabsorptie en excretie van water toont een vrijwel identieke waterreabsorptie in de distale tubulus voor en na chronische belasting met paracetamol. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de opvatting dat de gevonden diureseverschillen in de proeven te herleiden zijn tot veranderingen in het proximale nephron.

#### **b. Fractionele distale ureumreabsorptie.**

Op dezelfde wijze als voor water kan de distale ureumreabsorptie bij benadering

berekend worden uit het verschil in excretie tijdens maximale waterdiurese en anti-diurese. Hierbij veronderstellen wij weer dat in de dorstproeven, het distale aanbod van ureum gelijk is aan het gemiddelde van de excreties tijdens waterdiurese.

**Onbelaste dorstproeven:**

$$\frac{\text{Gemiddeld distale aanbod} - \text{gemiddelde fractionele excretie}}{\text{gemiddeld distale aanbod}} \times 100 =$$

$$\frac{61.56 - 28.70}{61.56} = 54\% \text{ reabsorptie en } 46\% \text{ excretie.}$$

**Dorstproeven na paracetamolbelasting:**

$$\frac{66.71 - 29.46}{66.71} = 56\% \text{ reabsorptie en } 44\% \text{ excretie.}$$

Uit deze berekeningen blijkt dat wat voor de distale H<sub>2</sub>O-reabsorptie was gebleken namelijk dat de fractionele reabsorptie voor en na belasting niet wezenlijk verschilde, eveneens geldt voor de distale reabsorptie van ureum. Dit is geenszins onverwacht gezien de heersende opvatting dat de ureumreabsorptie passief plaats heeft en afhankelijk is van die van water. De nauwe relatie tussen reabsorptie van ureum en water zal immers ook gelden wanneer men min of meer exclusief de gebeurtenissen in het distale nephron bestudeerd.

**c. Fractionele distale paracetamolreabsorptie.**

Toepassing van hetzelfde principe als voor water en ureum geeft voor paracetamol de volgende resultaten.

**Onbelaste dorstproeven:**

$$\frac{\text{Gemiddelde distale aanbod} - \text{gemiddelde fractionele excretie}}{\text{gemiddelde distale aanbod}} =$$

$$\frac{17.97 - 4.70}{17.97} = 74\% \text{ reabsorptie en } 26\% \text{ excretie.}$$

**Dorstproeven na belasting:**

$$\frac{19.96 - 8.14}{19.97} = 59\% \text{ reabsorptie en } 41\% \text{ excretie.}$$

Er blijkt uit deze berekening een markant verschil in de distale teruggdiffusie van paracetamol op te treden na chronische belasting. Dit verschil is geïsoleerd aanwezig voor paracetamol en ontbreekt voor water en ureum. Het verschil steekt ook scherp af ten opzichte van de veranderingen die optreden in de proximale teruggdiffusie zoals die af te lezen zijn uit de proeven tijdens hydratatie. Hier heeft een diurese stijging van gemiddeld 21% slechts een teruggang van de fractionele paracetamol teruggdiffusie tot gevolg van 82 naar 80%.



## Beschouwingen.

In deze paragraaf wordt een poging gedaan de veranderingen in fractionele reabsorptie en excretie van paracetamol, ureum en H<sub>2</sub>O in het distale deel van het nephron als het ware los van de proximale fluctuaties te schatten. Hierbij gingen wij van twee veronderstellingen uit.

1. De excretie van H<sub>2</sub>O, ureum en paracetamol tijdens waterdiurese is gelijk aan de fractie van elk van deze stoffen die aan proximale reabsorptie ontsnapt en vertegenwoordigd het aanbod aan de distale tubulus.

Dit is uiteraard slechts bij benadering het geval, doordat er altijd nog wel enige distale waterresorptie zal plaatsvinden, waarbij deze terugresorptie van proef tot proef zal wisselen. Toch tonen de excretiepercentages voor ureum (gemiddeld 64%) een overeenstemming met de door middel van micropunctie verkregen resultaten, wat betreft de proximale reabsorptie van ureum. Zo vonden Lassiter e.a. (1961 en 1964) dat circa 50% van het gefiltreerde ureum uit de proximale tubulus verloren ging door terugdiffusie. Ook de stop-flow proeven van Aukland (1961) tonen overeenkomstige percentages voor proximale reabsorptie van ureum. Over paracetamol zijn geen micropunctie proeven bekend maar dergelijke proeven zijn wel verricht over acetamide. De hierbij verkregen resultaten (Rabinowitz 1968) tonen een proximale reabsorptie van 76% waarbij dus 24% aan de proximale tubulus ontsnapt. Deze percentages vertonen een opmerkelijke gelijkheid met die van de reabsorptie respectievelijk excretie van paracetamol in onze proeven tijdens waterdiurese (gemiddeld 81 respectievelijk 19%).

Om deze reden menen wij te mogen aannemen dat de distale terugdiffusie van ureum en paracetamol in onze polyurische proeven van weinig betekenis is.

2. In de dorstproeven zal de proximale resorptie van ultrafiltraat, ureum en paracetamol niet wezenlijk anders zijn dan in de hydratatieproeven zodat de urine excreties in deze hydratatieproeven mogen worden geacht een indruk te geven van het distale aanbod in de proeven tijdens dorsten.

Ook dit is uiteraard slechts een benadering van de werkelijke situatie aangezien verschillen in extracellulair volume, circulatie en intrarenale haemodynamiek waarschijnlijk een zekere invloed zullen hebben op de proximale reabsorptie van water en zout.

Ondanks de opgesomde bezwaren menen wij dat de methode waarbij de distale reabsorptie wordt berekend uit subtractie van de excretie tijdens dorsten van die tijdens hydratatie, een indruk kan geven over de veranderingen in distale terugdiffusie onder invloed van chronische belasting. Uit deze berekeningen blijkt dat bij een wezenlijk gelijk blijven van de distale reabsorptie van water en ureum, die van paracetamol een daling vertoont van 74 naar 59%. Deze vrij grote en exclusieve verandering van de distale terugdiffusie van paracetamol duidt op een locale verandering in de medullaire verhoudingen waardoor het paracetamol specifiek beïnvloed wordt.

## Conclusie.

De in paragraaf 3 beschreven stijging van de fractionele paracetamoluitscheiding

na chronische belasting met bijna 75% berust op een daling in de teruggifusie van deze stof in zowel de proximale tubulus (door toegenomen diurese) als de distale segmenten van het nephron. De sterkste daling heeft plaats in het distale deel van het nephron waar de teruggifusie daalt van 74 naar 59% zonder dat hier de teruggifusie van ureum en de reabsorptie van water wezenlijk veranderen. Dit maakt intrinsieke veranderingen van de tubuluswand onaannemelijk en is derhalve goed verenigbaar met de vorming van een hoge weefselconcentratie in het medullaire interstitium die er toe leidt dat de transtubulaire concentratiegradiënt afneemt en paracetamol meer geconcentreerd in de urine kan worden uitgescheiden.

## **7. Verschillen in teruggifusie tussen paracetamol en ureum in het proximale respectievelijk in het distale deel van het nephron.**

### **a. Inleiding.**

Paracetamol en ureum zijn beide stoffen waarvan wordt aangenomen dat zij na glomerulaire filtratie, passief uit de tubulus teruggifunderen. Er bestaan uiteraard verschillen in deze teruggifusie welke samenhangen met verschillen in de doorgankelijkheid van de tubuluswand voor deze stoffen. Deze verschillen hoeven voor de verschillende segmenten van het nephron niet even groot te zijn omdat, zoals in hoofdstuk I reeds werd beschreven, met name de verzamelbuis zich wat betreft transtubulaire transporten, heel anders gedraagt dan de rest van het nephron. De vraag die ons voor ogen stond, was of er met behulp van vergelijking tussen excretiepercentages voor ureum en paracetamol bij de twee vormen van diurese uit onze proefopstelling, een inzicht kon worden verkregen in de teruggifusie van beide stoffen op het niveau van de proximale tubulus en de meer distale delen van het nephron.

Tijdens continue en maximale waterdiurese is de tubulaire reabsorptie van water voorbij de proximale tubulus opgeheven. De teruggifusie van ureum, zijn analogen methylureum en acetamide en wellicht ook paracetamol, die passief volgt op de waterreabsorptie zal dan ook min of meer ophouden voorbij de proximale tubulus. Het is in deze situatie dus mogelijk om de proximale reabsorptie van deze stoffen af te lezen uit de excretiepercentages. De verhouding van de excreties in deze proeven geven de situatie weer zoals die is ontstaan na passage van het ultrafiltraat door de proximale tubulus. Door diverse auteurs is deze proefopstelling gebruikt om de aangrijpingsplaats van diuretica vast te stellen (Goldstein 1961 en 1968, Goldberg 1964 en Lant 1966).

De verhouding van de excretiepercentages van ureum en paracetamol tijdens (sub)maximale waterdiurese geven een afspiegeling van de intratubulaire toestand wat betreft deze beide stoffen, aan het begin van het distale nephron. De resultaten tijdens dorsten geven de verhouding weer na passage door dit segment. Uit de verschillen hieruit kon een indruk worden verkregen hoe de teruggifusie van beide stoffen verloopt tijdens passage door de distale tubulus en de verzamelbuis.

### **b. Resultaten.**

Er werden twee series van elk zes proeven verricht tijdens waterdiurese, waarbij

Pat. no.	Fract. ureum- excretie		Fract. parace- tamol excretie		$\frac{\text{Frac. paracetamolexcr.}}{\text{Fract. ureumexcr.}} \times 100$	
	I	II				
1	68.13	67.80	16.02	16.18	23.51	23.86
2	60.40	66.43	20.60	21.98	34.11	33.09
3	47.43	52.03	21.65	24.03	45.65	46.18
4	60.32	68.36	15.55	18.69	25.78	27.33
5	66.38	70.68	15.95	18.89	24.03	26.73
6	66.69	74.95	18.04	19.98	27.05	26.66
Gem.	61.56	66.71	17.97	19.98	30.02 ± 3.49	30.64 ± 3.34

**TABEL XIII A De verandering van de ureum- en paracetamolexcreties na be-  
lasting met paracetamol bij gehydrerde proefpersonen.  
In de rechter kolom de verhouding tussen deze beide excreties.**

Pat. no.	Fract. ureum- excretie		Fract. parace- tamol excretie		$\frac{\text{Fract. paracetamolexcr.}}{\text{Fract. ureumexcr.}} \times 100$	
	I	II				
1	24.13	26.86	2.62	4.70	10.86	17.50
2	25.40	29.59	3.67	6.80	14.45	22.98
3	20.40	24.60	4.32	8.42	21.18	34.23
4	29.37	28.83	4.80	7.69	16.34	26.67
5	19.80	20.80	5.34	8.33	26.97	40.05
6	26.60	28.32	5.31	9.45	19.96	33.37
7	34.91	36.29	5.62	11.28	16.10	31.08
8	49.15	40.40	5.91	8.44	12.02	20.89
Gem.	28.72	29.46	4.70	8.14	17.23 ± 1.87	28.35 ± 2.70

**TABEL XIII B De verandering van de ureum- en paracetamolexcreties na be-  
lasting bij dorstende proefpersonen.  
In de rechter kolom de verhouding tussen deze beide excreties.**

experiment I de resultaten geeft voor chronische belasting met paracetamol en experiment II na een dergelijke belasting. De proeven tijdens vochtbeperking omvatten twee series van elk acht experimenten waarbij experiment I en II weer de proeven vertegenwoordigen van voor respectievelijk na chronische belasting met paracetamol.

Tabel XIII A bevat de resultaten van de experimenten tijdens (sub)maximale waterdiurese. De fractionele excreties voor ureum in proef I en II bedragen gemiddeld respectievelijk 61.6 en 66.7 hetgeen proximale teruggediffusies inhoudt van respectievelijk 38.4 en 33.3%. Voor paracetamol zijn de fractionele teruggediffusies respectievelijk 82 en 80% bij excreties van 18 en 20%. Deze uitslagen demonstreren dat er onafhankelijk van voorafgaande belasting met paracetamol, een proximale teruggediffusie van deze stof bestaat die ruim tweemaal zo groot is als die van ureum.

De ratio  $\frac{\text{fractionele paracetamolexcretie}}{\text{fractionele ureumexcretie}} \times 100$ , die een maat is voor de verhouding van de diffusiesnelheden van beide stoffen, laat een daling zien tijdens de passage door de proximale tubulus van 100% (direct na glomerulaire filtratie) naar 30.02% in de onbelaste proeven en 30.64% na chronische belasting.

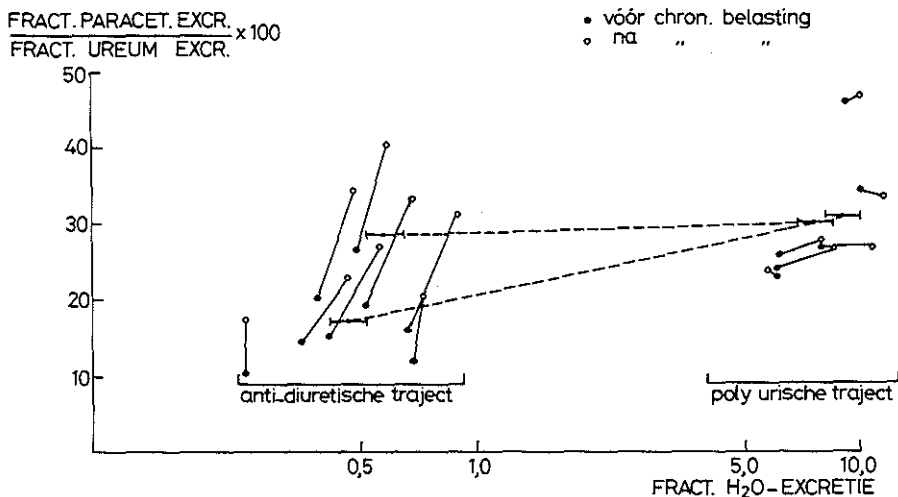
Tabel XIII B laat de resultaten zien van de proeven tijdens vochtbeperking. Het excretieverschil voor ureum tijdens de passage door de distale tubulus blijkt in proef I gemiddeld van 61.56 naar 28.72% te dalen en in proef II gemiddeld van 66.71 naar 29.46%. Er treedt dus geen wezenlijke verandering op in het excretieverschil van ureum voor en na chronische belasting.

Geheel in tegenstelling hiermee is het patroon voor paracetamol en deze tegenstelling komt tot uiting in de stijging van de ratio  $\frac{\text{fractionele paracetamolexcretie}}{\text{fractionele ureumexcretie}} \times 100$ . Deze ratio stijgt van gemiddeld 17.2 naar 28.3% na chronische belasting. Uit tabel XIII A viel af te lezen dat deze ratio aan het begin van de distale tubulus voor zowel experiment I als II circa 30% bedraagt. Dit betekent dat in de onbelaste proeven de teruggediffusie van paracetamol tijdens passage door het distale nephron veel groter is dan die voor ureum, maar dat na chronische belasting de teruggediffusie van paracetamol dusdanig afneemt dat het distale verlies van paracetamol vrijwel gelijk wordt aan dat van ureum.

In figuur 18 wordt het verloop van de ratio  $\frac{\text{fractionele paracetamolexcretie}}{\text{fractionele ureumexcretie}} \times 100$  in beeld gebracht tijdens de passage door het distale nephron. Rechts in de figuur zijn de ratio's te zien aan het begin van de distale tubulus en links zoals deze gevonden worden na passage door het distale nephron bij vochtbeperking. Elke ratio is uitgezet tegen de diurese (als fractionele H<sub>2</sub>O-excretie) en de proeven voor en na chronische belasting met paracetamol zijn verbonden met elkaar. De horizontale verbindingslijnen lopen van het gemiddelde tijdens waterdiurese naar het gemiddelde resultaat tijdens vochtbeperking, waarbij de stippellijn de verbinding vormt van de proeven voor belasting en de getrokken lijn die van de resultaten na belasting.

De gegevens uit figuur 18 leiden tot de volgende twee conclusies:

1. In het antidiuretische traject (fractionele excreties < 1%) stijgt na belasting met paracetamol de uitgebeelde ratio in een mate die niet te verklaren is door de toe-



FIGUUR 18:

De invloed van chronische belasting op de ratio:  $\frac{\text{paracetamol excretie}}{\text{ureum excretie}} \times 100$   
 De stippellijnen verbinden de gemiddelde ratio's voor en na belasting in de beide diurese trajecten.

neming in diurese. De stijging van de diurese zal beide fractionele excreties positief beïnvloeden zodat hun onderlinge verhouding nauwelijks zal veranderen. Er blijkt voor de punten in het antidiuretische gebied dan ook in het geheel geen relatie te bestaan tussen diurese en de excretieverhouding van paracetamol en ureum. De gevonden verschuiving van de paracetamoluitscheiding ten opzichte van die van ureum in de proeven tijdens antidiurese kan dus niet het gevolg zijn van de diurese-toename en moet dus een andere verklaring hebben.

2. De ratio's gevonden tijdens de, met dorsten gepaard gaande, proeven stijgen na chronische belasting vrijwel tot binnen het spreidingsgebied van de proeven tijdens overhydratie. De gemiddelde ratio daalt bij een bijna 20-voudige indikking van de urine, slechts van 30.64 naar 28.40%. Dit betekent dat na chronische belasting de distale teruggdiffusie van paracetamol en ureum gelijke tred houden. Dit laatste is dus in grote tegenstelling tot het proximale segment waar de teruggdiffusie van paracetamol onafhankelijk van chronische belasting ruim tweemaal zo groot is als die van ureum.

### c. Beschouwingen.

In deze paragraaf wordt een vergelijking gemaakt tussen de teruggdiffusie van paracetamol en ureum langs de proximale tubulus (resultaten van de proeven tijdens polyurie) en het distale nephron (verschil tussen de resultaten van de proeven tijdens polyurie en die tijdens dorsten).

Voor de distale tubulus bleek te gelden dat in de situatie vóór chronische belasting, de teruggdiffusie van paracetamol zoveel groter was dan die voor ureum, dat de ratio  $\frac{\text{fractionele paracetamolexcretie}}{\text{fractionele ureumexcretie}} \times 100$  een gemiddelde waarde van 17.23% bereikte. Na chronische belasting met paracetamol steeg deze ratio echter tot een waarde van 28.40% en bereikte een niveau dat overeen kwam met de gemiddelde waarde in de proeven tijdens waterdiurese.

Chronische belasting met paracetamol heeft dus een specifieke invloed die de distale teruggdiffusie van deze stof doet afnemen en die van ureum ongemoeid laat. De teruggdiffusie in dit deel van de nier wordt sterk bepaald door de concentratie in het merginterstitium van de betreffende stof. Voor ureum zullen geen verschillen bestaan tussen deze weefselconcentraties, voor en na chronische belasting. Voor paracetamol kan de verminderde distale teruggdiffusie na belasting op de meest voor de hand liggende wijze verklaard worden met de vorming van een interstitiële hyperconcentratie.

De vergelijking tussen de excreties van beide stoffen laat zien dat de proximale tubulus ten alle tijde een veel grotere teruggdiffusie (dus permeabiliteit) toont voor paracetamol dan voor ureum. Voor de distale tubulus daarentegen blijkt, mits door voorafgaande belasting de gelegenheid is gegeven voor de vorming van een medullaire hyperconcentratie, dat de paracetamolteruggdiffusie gelijkwaardig is aan die van ureum. Het doordringend vermogen van beide stoffen ten aanzien van de wand van de verzamelbuis moet dus eveneens gelijk zijn. In deze uitkomsten is een paradoxaal element te herkennen.

De gangbare theorie over teruggdiffusie langs de niertubuli van in het ultrafiltraat opgeloste stoffen, is gebaseerd op het concept dat deze diffusie plaats heeft door lipóide delen van de celmembraan. De membraanpermeabiliteit is afhankelijk van de mate waarin de diffunderende stof vetoplosbaar is. Bergmann e.a. (1959) onderzochten met behulp van fractionele excreties, de tubuluspermeabiliteit voor de thio-ureumderivaten. In de reeks thio-ureum, methylthio-ureum, trimethylthio-ureum en methyl-diethylthio-ureum was de transtubulaire teruggdiffusie groter, naarmate de alkylzijketens langer waren. De permeabiliteit van de tubuli nam toe naarmate het aantal C-atomen in de zijketens groter was en ditzelfde gold ook voor de distributiecoëfficiënten tussen olie en water of benzeen en water.

Rabinowitz (1965) onderzocht de transtubulaire teruggdiffusie van ureum, methylureum en acetamide en kwam tot de conclusie dat er een omgekeerde correlatie bestond tussen de lipide-water partitie coëfficiënt van een stof en zijn fractionele excretie.

Stof	Olie-water partitie coëfficiënt $\times 10^{-3}$	Fractionele excretie
Ureum	0.15	70 %
Methylureum	0.44	32 %
Acetamide	0.83	9.5%

Het door ons gevonden verschijnsel dat de totale transtubulaire teruggdiffusie voor paracetamol veel groter is dan voor ureum is gezien de structuurformule van beide

stoffen niet opmerkelijk. Bij ontleding van de transtubulaire terugdiffusie van paracetamol in zijn proximale en distale component blijkt echter dat het gedrag in het distale nephron afwijkt van dat in de proximale tubulus en in tegenspraak is met de theorie, dat de tubuluswand vetoplosbare stoffen met lange zijketens (minder polaire stoffen) gemakkelijker doorlaat dan ureum.

Deze discrepantie met betrekking tot de distale tubuli is echter ook door verschillende andere onderzoekers ten aanzien van andere stoffen gemeld. Voor thio-ureum ge'dt aldus Bray (1960) dat de verzamelbuis ook in aanwezigheid van ADH nauwelijks permeabel is; dit ondanks een laag moleculair gewicht (76) en een hogere olie-water partitie coëfficiënt dan ureum. Ditzelfde is ook gevonden in het model van de geïsoleerde paddenblaas (Maffly e.a. 1960). NAAP met een olie-water partitie coëfficiënt die 20 maal die van ureum bedraagt diffundeert in sterkere mate door de capillairwand dan ureum (Renkin 1953 en 1955) maar in veel geringere mate door de verzamelbuis tijdens anti-diurese (Rabinowitz 1969). Beide stoffen vertonen dus het verschijnsel dat, ondanks een grotere olie-water partitie coëfficiënt dan ureum, een geringere mate van terugdiffusie bestaat langs de wand van de verzamelbuis. Deze resultaten, verkregen door middel van micropunctie's en weefselanalyses, laten zien dat de permeabiliteit van de distale nephrondelen andere wetten volgt dan die van het proximale deel van het nephron. Terwijl de proximale reabsorptie van water en opgeloste stoffen een simpele diffusie behelst door lipide membraandelen, is het proces langs het distale deel van het nephron gecompliceerder doordat de waterreabsorptie hier plaats heeft langs een speciale route bestaande uit waterporiën in de celwand die zich openen onder inwerking van ADH. Kennelijk vinden thio-ureum en NAAP geen toegang tot deze waterporiën en ureum wel, waardoor de grotere terugdiffusie van deze laatste stof kan worden verklaard. Voor sommige stoffen blijkt de distale terugdiffusie veel groter dan de proximale. Zo vonden Swanson en Thomson (1969) met behulp van stop-flow technieken dat ethyleenglycol in de proximale tubulus nauwelijks terugdiffundeert terwijl de verzamelbuis zeer permeabel voor de stof bleek te zijn.

Het onderscheid tussen de doorlaatbaarheid voor diverse stoffen van proximale en distale nephron bleek ook uit de onderzoeken van Rabinowitz en Baines (1968). Zij vonden met behulp van micro-injectie in het rattenephron dat er voor de reeks ureum, methylureum en acetamide een duidelijk verschil bestond in de fractionele proximale reabsorptie. Dit segment kon afzonderlijk onderzocht worden met deze methode en de terugdiffusie bleek voor ureum 20%, voor methylureum 42% en voor acetamide 76% te bedragen. In de distale tubulus en de verzamelbuis die eveneens afzonderlijk werden onderzocht, bleken de fractionele reabsorpties van de drie stoffen hoegenaamd niets te verschillen. Rabinowitz en Baines menen dan ook dat de permeabiliteit van de distale segmenten van het nephron door geheel andere eigenschappen wordt bepaald dan die van de proximale tubulus. Verminderde polariteit en vetoplosbaarheid is voor het doordringend vermogen van een stof ten aanzien van de distale celwand van ondergeschikte betekenis. De terugdiffusie wordt hier bepaald door de aanwezigheid van een specifieke chemische groep in het molecuul te weten de amidegroep. Men stelt zich hierbij voor dat een specifieke interactie van dit molecuuldeel met de poriënroute moet plaatshebben, alvorens de passage door de celwand mogelijk is. Het zijn dan ook slechts de amides (naast enkele alcoholen zoals ethyleenglycol) die onder inwerking van

ADH uit het distale nephron kunnen diffunderen. Deze distale teruggdiffusie van de amides kan dan voor uiteenlopende structuren zoals ureum, methylureum en acetamide met gelijke snelheid verlopen, geheel onafhankelijk van polariteit en vetoplosbaarheid.

In het licht van al deze gegevens is het verklaarbaar dat paracetamol door zijn langere zijketen en grotere vetoplosbaarheid in de proximale tubulus gemakkelijker teruggdiffundeert dan ureum terwijl in de distale tubulus geen verschil in teruggdiffusie waarneembaar is. De door Rabinowitz en Baines (1968) in het rattenephron gevonden verhouding tussen de proximale teruggdiffusies van ureum en acetamide van 20 : 76% toont een zekere mate van overeenkomst met de verhouding tussen de reabsorpties bij maximale waterdiurese (bij benadering gelijk te stellen aan reabsorpties in de proximale tubulus) van paracetamol en ureum in onze proeven (33.3 : 80%). Indien men verder in aanmerking neemt dat bij de directe meetmethode van Rabinowitz en Baines wat betreft acetamide en de langs indirecte weg verkregen resultaten in dit onderzoek wat betreft paracetamol, een distale teruggdiffusie voor beide stoffen gevonden wordt die gelijk is aan die voor ureum, dan lijkt een grote overeenkomst in nierfysiologisch gedrag tussen deze beide stoffen voor de hand te liggen. Voor acetamide is al geruime tijd bekend dat het zich in de medulla ophoopt (Truniger 1964). Dat dit ook blijkt te gelden voor paracetamol zowel bij de hond (Bluemle en Goldberg 1968) als bij de mens (dit onderzoek) behoeft dan ook geenszins verwondering te wekken.

## 8. Samenvatting en conclusies.

In dit hoofdstuk wordt de invloed van chronische belasting met paracetamol bestudeert op de excretie van deze stof tijdens dorsten en bij een (sub)maximale waterdiurese.

Tijdens dorsten steeg de fractionele excretie van paracetamol met  $74.8 \pm 7.1\%$ , dit was significant meer dan de stijging van de fractionele waterexcretie ( $24.2 \pm 5.1\%$ ), de fractionele osmulaire excretie ( $23.6 \pm 5.2\%$ ) en de fractionele ureumexcretie ( $4.4 \pm 4.6\%$ ). De gemiddelde  $\frac{U}{P}$  concentratieratio voor paracetamol steeg van 10.5 naar 14.4.

Tijdens (sub)maximale waterdiurese steeg de fractionele excretie van paracetamol met  $11.3 \pm 2.9\%$ . Dit was niet significant verschillend van de stijging van de fractionele excreties van water ( $19.5 \pm 7.1\%$ ) en ureum ( $7.7 \pm 2.7\%$ ). De fractionele excretie van osmolen steeg significant meer ( $29.0 \pm 5.1\%$ ) dan die van paracetamol, ureum en water. De gemiddelde  $\frac{U}{P}$  concentratieratio voor paracetamol daalde van 2.40 naar 2.25.

De berekende teruggdiffusie van paracetamol in het distale nephron daalde na chronische belasting van 74 naar 59%. De teruggdiffusie van water en ureum bleven in het distale nephron onveranderd. De ratio  $\frac{\text{fractionele paracetamol excretie}}{\text{fractionele ureum excretie}} \times 100$ , die een maat is voor de verhouding van teruggdiffusie van beide stoffen, stijgt onder invloed van chronische belasting van  $17.23 \pm 1.87\%$  naar  $28.35 \pm 2.70\%$ . Deze



laatste waarde is niet significant verschillend van de waarden tijdens (sub)maximale waterdiurese. Hieruit blijkt dat in de 'steady state' (na chronische belasting) het distale verlies door teruggiffusie van paracetamol en ureum gelijkwaardig is. Dit staat in tegenstelling tot de teruggiffusie in de proximale tubulus. Hieruit diffundeert ook na chronische belasting altijd ruim tweemaal zoveel paracetamol als ureum.

Uit deze gegevens kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Chronische belasting met paracetamol bewerkstelligt een verandering in de nier die gepaard gaat met een aanzienlijke daling van de distale teruggiffusie van deze stof.

2. De proximale tubulus is veel meer doorgankelijk voor paracetamol dan voor ureum. De doorgankelijkheid in het distale nephron is gelijkwaardig voor beide stoffen.

De verklaring voor deze bevindingen wordt gezocht in de veronderstelling dat paracetamol zich in de fysiologie van het merg gedraagt als een ureumanalagon en dienovereenkomstig bij een chronisch aanbod van deze stof, een medullaire ophoping ondergaat.

# Hoofdstuk V

## OVERZICHT VAN HET PATIËNTENMATERIAAL EN NIET-RENALE VERSCHIJNSELEN BIJ PATIËNTEN MET ANALGETICA MISBRUIK.

### 1. Inleiding.

In de literatuur zijn, sinds de publicatie van Spühler en Zollinger in 1953, meer dan 2000 gevallen beschreven van het klinisch beeld en de nierbeschadiging na jarenlang misbruik van analgetica. Het verband tussen dit misbruik en de nier-aandoening wordt thans vrijwel algemeen aanvaard, maar enkele auteurs (Reubi 1958, Sørensen 1966) hebben deze relatie aangevochten.

Op onze afdeling is de laatste jaren een levendige belangstelling ontstaan voor de gevolgen van chronisch misbruik van analgetica. De verzameling van het hier beschreven patiëntenmateriaal is een gevolg hiervan en hangt samen met een tendens om de anamnese op het gebied van zelfmedicatie zorgvuldig en indringend op te nemen.

De nierbeschadiging bij chronisch misbruik van analgetica is slechts een onderdeel van een polymorf ziektebeeld dat door Gault (1968) het syndroom van het analgeticamisbruik wordt genoemd. Wij zullen in dit hoofdstuk onze groep van patiënten beschrijven voor wat betreft de symptomen die kunnen worden waargenomen buiten de specifiek renale verschijnselen. Het doel hiervan is een indruk te geven op welke wijze de toestand zich kan voordoen in de kliniek en welke onderdelen van het klinisch beeld in het bijzonder suggestief kunnen zijn voor de diagnose. Het stellen hiervan wordt meestal bemoeilijkt door de veelheid van verschijnselen die elk op zich weinig geprononceerd kunnen zijn. Hun onderlinge samenhang komt vaak niet naar voren omdat het bindende element, de langdurige, overmatige inname van analgetica, nogal eens in eerste instantie wordt verzwegen. De herkenning van enkele aanwijzingen in de voorgeschiedenis of het presenterende ziektebeeld van de patiënt kan ook bij weinig uitgesproken nierafwijkingen de diagnostiek in de goede richting leiden, waarna via een gerichte auto- of hetero-anamnese voldoende informatie over het misbruik van analgetica kan worden verkregen.

### 2. Samenstelling van de groep van patiënten.

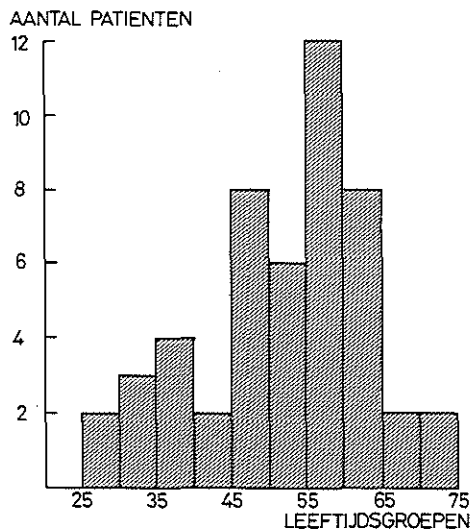
Tussen januari 1967 en mei 1971 werden door ons 53 patiënten onderzocht die blijkens de anamnese een overmatig en langdurig gebruik van analgetica hadden gemaakt. Misbruik wordt hier gedefinieerd als een dagelijks gebruik van tenminste 2 tabletten gedurende meer dan vijf jaar. De patiënten uit deze groep hadden allen een berekend totaal gebruik aan phenacetine van meer dan 2½ kg.

Daar in het huidige onderzoek onze belangstelling uitging naar de invloed van dit misbruik op de toestand van de nieren, werden patiënten die tevens andere erkende

nephropathogene factoren vertoonden buiten dit onderzoek gehouden. Dit gold voor 4 van de 53 patiënten uit onze serie. Twee patiënten hadden een diabetes mellitus, 1 patiënt een bilaterale hydronephrose bij een neurologische blaasaandoening en 1 patiënt vertoonde het röntgenologische beeld van cystenieren. De overige 49 patiënten zullen in de hier volgende hoofdstukken worden besproken. De gegevens over deze patiënten zijn gerangschikt in tabel XIX.

### 3. Leeftijden.

Deze variëren van 28 tot 72 jaar met een gemiddelde van 50 jaar. De frequentie in de verschillende leeftijdsgroepen is weergegeven in figuur 19. Het beeld wordt kennelijk het meest frequent gevonden tussen het 45ste en het 65ste jaar. Toch kunnen incidentele gevallen, ook met reeds vergevorderde nierbeschadiging, op jongere leeftijd worden gevonden (Patiënt no. 4, 5, 6, 8 en 10 uit tabel XIX).



FIGUUR 19 Leeftijdsverdeling bij 49 patiënten met misbruik van analgetica.

Misbruik van analgetica kan op elke leeftijd na de puberteit beginnen. De gevolgen, met name de nephropathie, worden als regel pas op middelbare leeftijd manifest. De door ons gevonden leeftijdsverdeling komt overeen met hetgeen in de literatuur wordt gemeld. Hoewel de nephropathie dus typisch een aandoening is van de middelbare patiënt, omvatten vele series enkele relatief jeugdige individuen met ernstige nierinsufficiëntie. Illustratief in dit opzicht is de publicatie van Frithz (1967) waarin een moeder en dochter worden beschreven met een ernstige nieraandoening na misbruik van phenacetine. Beiden overleden aan uraemie, de moeder op 57-jarige leeftijd en de dochter op 34-jarige leeftijd. Bij obductie vertoonden zij een vrijwel identiek beeld van de nieren.

#### **4. Geslachtsverdeling.**

Slechts 10 van de 49 patiënten waren mannen. De geslachtsverdeling tussen vrouwen en mannen bedroeg dus 3,9 : 1. Dit komt ongeveer overeen met hetgeen in de literatuur wordt gemeld over patiënten dit uit ziekenhuispopulaties werden geselecteerd (Bengtsson 1962, Dawborn 1966, Gault 1968 en Murray 1971). Het materiaal van Grimlund (1963) die een onderzoek deed bij de fabrieksarbeiders van de Husquarnafabriek toont dat ook bij een manlijke populatie nierinsufficiëntie niet ongebruikelijk is. Onder de manlijke gebruikers van analgetica in deze fabriek, kwamen nierfunctiestoornissen in hetzelfde percentage voor als bij andere epidemiologische onderzoeken (Schweingruber 1955, Kasanen e.a. 1962, Larson en Møller 1959), zodat het aannemelijk is dat de geslachtsverhouding in onze serie evenals in die van anderen, samenhangt met de consumptieverhouding onder de bevolking.

#### **5. Reden voor het continue gebruik van phenacetine houdende analgetica.**

##### **a. Gegevens eigen patiënten.**

Bij 42 patiënten werd hoofdpijn als de primaire reden opgegeven. Slechts bij een minderheid van deze groep bestonden aanvallen met de typische kenmerken van migraine. De meeste patiënten spraken van een continue hoofdpijn die meer hinderlijk dan hevig was. Zij meenden zich echter vaak te herinneren dat de hoofdpijn vele jaren geleden wel in de vorm van aanvallen was begonnen en toen ook erger placht te zijn.

Bij 10 patiënten werd hoofdpijn als de primaire reden opgegeven maar zij gaven toe, dat zij ook op dagen dat zij geen hoofdpijn hadden, analgetica hadden ingenomen. De reden hiertoe bleek desgevraagd te zijn: moeheid bij 4, nerveuze en gejaagde gevoelens bij 2, neerslachtigheid bij 2 en rugpijn bij 2 patiënten.

Slechts bij 7 patiënten van de 49 bestond geen hoofdpijn als reden tot chronisch misbruik. Bij 3 van hen vormde arthrosis van diverse gewrichten de basis van het jarenlange misbruik. Drie anderen gaven aan dat zij met de analgetica een gebrek aan energie en vitaliteit bestreden, terwijl 1 patiënt wegens een bizarre pijn in de linker lichaamshelft, waarvoor nooit een verklaring was gevonden, grote hoeveelheden van deze preparaten gebruikte.

Nadat er enig contact met de patiënt was gelegd, gelukte het meestal een zekere schroom te overwinnen waarna vaak een openhartig gesprek over de verslaving mogelijk was. Hoewel het begin van het gebruik van analgetica vaak niet goed kon worden aangegeven, konden de meesten wel schatten hoe lang het gebruik tot een dagelijkse noodzaak was geworden. De meerderheid bleek al direct 's morgens bij het opstaan 1 tot 2 tabletten in te nemen en het gebruik dan in de loop van de dag voort te zetten. Enkele patiënten brachten het tot 16 tabletten per dag hetgeen overeenkomt met 4 gr phenacetine.

Bij 2 patiënten was het chronisch misbruik reeds op 13-jarige leeftijd begonnen. Beiden waren op deze leeftijd gaan werken in een drogisterij van een familielid, waar zij vrij toegang hadden tot de pijnstillende preparaten.

## b. Bespreking.

Hoofdpijn is ook in alle andere gepubliceerde series de belangrijkste reden voor het continue gebruik van analgetica (Hultengren 1961, Dawborn 1966, Prescott 1966, Bengtsson 1962, Gault 1968). Het was opmerkelijk dat in totaal 11 patiënten mededeelden dat zij de preparaten tevens of uitsluitend gebruikten om het kalmerende of vitaliserende effect. Zij ondervonden een gunstige invloed van deze stoffen bij vermoeidheid, energieverlies, depressies en gejaagdheid. De euphoriserende werking van phenacetine wordt in de literatuur onderstreept door Moeschlin (1957) en Prescott (1970).

## 6. Duur van het dagelijks gebruik en totale dosis phenacetine.

De duur van het dagelijks gebruik varieerde van 6 tot 37 jaar. De totale dosis lag tussen de 3.5 en 20 kg phenacetine. Het aantal tabletten dat dagelijks werd geconsumeerd varieerde tussen 2 en 16.

Tabel XX geeft een overzicht van de merken van de gebruikte preparaten en de frequentie waarin een bepaald merk door onze patiënten werd gebruikt.

TABEL XX **Namen van de specialité's die door de patiënten werden gebruikt. Enkele patiënten gebruikten meer dan één merk.**

Merk van het gebruikte preparaat	Aantal patiënten
Chefarine 4	17
APC	15
Witte Kruis Poeders	11
Saridon	6
Doiviran	3
Sanalgin	2
Lekasine	2
Zwitsalletten	2
Andere preparaten	1

## 7. Psychische en sociale verschijnselen.

### a. Gegevens eigen patiënten.

In de literatuur wordt een hoog percentage van psychiatrische verschijnselen opgegeven bij lijdens aan chronisch misbruik van analgetica. Van onze patiënten hadden slechts 8 van de 49 een psychiatrisch contact in de voorgeschiedenis. Bij 2 patiënten vond dit plaats wegens een tentamen suïcidi met barbituraten. Drie anderen waren opgenomen geweest in een psychiatrische kliniek wegens depressies met angst-hysterische verschijnselen. Eén patiënt was diverse malen psychiatrisch onderzocht waarbij de diagnose conversie-hysterie was gesteld terwijl twee patiënten, beiden weduwe, wegens depressies door de psychiater werden behandeld.

Er bestaat dus in dit materiaal een relatief laag percentage patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis vergeleken met de opgaven in de literatuur. Dit neemt niet weg dat ons bij de meerderheid van de patiënten een labiele, onzelf-

standige persoonlijkheidsstructuur opviel. Een aantal patiënten onderscheidden zich daarentegen doordat zij ook in het verdere contact steeds een redelijk gebalanceerde indruk maakten en in geen enkel opzicht eigenschappen te zien gaven die met een addictie-neiging overkwamen.

De meest kenmerkende sociale bijzonderheid die bij deze groep patiënten bleek te bestaan was het ontbreken van de gehuwde status. Dit gold hoofdzakelijk bij de vrouwelijke patiënten. Van de 39 vrouwen waren 7 nooit gehuwd geweest, 5 waren vele jaren tevoren gescheiden terwijl 5 anderen meer dan 10 jaar weduwe waren. Bij 2 gehuwde patiënten bestond een chronische huwelijksproblematiek. Bij 1 patiënte berustte dit op alcoholisme bij de man, bij de andere speelden eenzaamheidsproblemen een belangrijke rol doordat de echtgenoot zeevarend was en het huwelijk kinderloos bleef. Slechts ongeveer de helft van de vrouwelijke patiënten bevond zich dus in een min of meer normale huwelijkssituatie.

Van de 10 mannen was er 1 sedert geruime tijd weduwnaar. Het phenacetine-misbruik dateerde sinds het langdurige ziekbed van zijn echtgenote. De overige mannen waren normaal getrouwd terwijl zij ook overigens geen bijzonderheden in de psycho-sociale anamnese vertoonden.

## **b. Bespreking.**

Verscheidene auteurs hebben de nadruk gelegd op de psychiatrische verschijnselen bij de misbruikers van analgetica. Harvald (1963) vermeldt dat 25% van de door hem beschreven patiënten psychiatrische behandeling hadden genoten en meer dan de helft van de gehele groep had een echtscheiding achter de rug. Van de 30 patiënten door Dawborn e.a. (1966) beschreven, vertoonden er 20 psychische afwijkingen terwijl Koch e.a. (1968) 7 van de 14 door hem beschreven patiënten als psychisch abnormaal betitelt. Gault e.a. (1968) beschrijft 22 patiënten van wie 17 psychiatrische behandeling nodig hadden gehad, de meerderheid lang voor dat het nierlijden manifest was geworden. Van de 35 door Fellner (1969) beschreven patiënten vertoonden 17 psychische stoornissen. In de patiëntengroep van Murray e.a. (1971) hadden 26 van de 60 patiënten voorafgaande psychiatrische behandeling achter de rug.

In onze serie hadden slechts 8 van de 49 patiënten een psychiatrische anamnese en bij een belangrijk aantal patiënten viel op dat zij ook na een langdurig contact, in het geheel geen psycholabiele of anderszins afwijkende indruk maakten. Prescott (1966) meent dat de meerderheid van de door hem onderzochte patiënten niet als psychisch afwijkend kan worden geïnclassificeerd.

Er bestond bij onze vrouwelijke patiënten een relatief hoog percentage waarbij een normale huwelijkssituatie ontbrak. Kennelijk vormt dit wel een belangrijk praedisponerend moment bij de ontwikkeling van een analgetica-addictie. Onder de mannen werd deze factor niet in frequente mate aangetroffen.

## **8. Gastro-intestinale voorgeschiedenis.**

### **a. Gegevens eigen patiënten.**

Bij 18 van de 49 patiënten kwam een maaglijden in de voorgeschiedenis voor. Bij 8 van hen was er sprake van een duidelijk ulcuslijden. De overige 10 patiënten

hadden langdurige maagklachten gehad waarvoor bij herhaling maagfoto's waren gemaakt. Op deze foto's was nooit een zeker ulcus aangetoond, wel vertoonden de foto's die in ons ziekenhuis waren verricht, het beeld van een gastritis.

Van de 8 patiënten die wel een ulcuslijden hadden gehad, hadden 4 een resectie ondergaan wegens recidiverende ulcera, bij 2 andere patiënten hadden zich grote maagbloedingen voorgedaan uit later aangetoonde ulcera, terwijl bij 2 patiënten een bewezen ulcus ventriculi respectievelijk duodeni in de voorgeschiedenis bestond.

Bij al deze patiënten gingen de gastro-intestinale klachten en manifeste ziekteverschijnselen met vele jaren vooraf aan de eerste tekenen van nieraantasting.

#### b. Bespreking.

Een ulcuslijden komt frequent voor in de anamnese van analgetica-addicten (zie tabel XXI). De verklaring wordt in het algemeen gezocht in het chronisch gebruik van salicylaten die vrijwel altijd in de analgeticamengsels voorkomen.

TABEL XXI De frequentie van een maaglijden onder patiënten met analgetica-nephropathie.

Auteur	Aantal patiënten	Ulcuslijden	Gastritis
Ramsay en White 1965	4	3	1
Olafsson e.a. 1966	19	7	10
Prescott 1966	36	6	6
Dawborn e.a. 1966	92	30	42
Koch e.a. 1968	15	9	—
Gault e.a. 1968	22	13	1
Koutsaimanis en de Wardener 1970	17	0	9
Murray e.a. 1971	86	24	zeer frequent

In onze serie hadden 18 van de 49 patiënten een maaglijden in de voorgeschiedenis. Bij 10 was er sprake van chronische maagklachten echter met negatieve röntgenologische bevindingen. De klachten waren in de meerderheid der gevallen als berustend op een gastritis geïnterpreteerd. Bij 8 patiënten was een ulcus aangetoond hetgeen bij 4 tot resectie had geleid op grond van frequente recidieven.

Evenals in vele andere series was het maaglijden vele jaren eerder begonnen dan de eerste verschijnselen van nierbeschadiging. Dit pleit voor de opvatting dat bij chronisch misbruik van analgetica, de aantasting van het maagslijmvlies zich eerder voordoet dan de stoornis in het nierparenchym.

#### 9. Anaemie.

Anaemie bij chronisch misbruik van analgetica wordt in de literatuur als een frequent voorkomend verschijnsel vermeld. Als oorzaken hiervan worden verschillende mechanismen aangegeven.

1. Chronisch gastro-intestinaal bloedverlies door de salicylaten uit de analgetica-mengsels.
2. Een verhoogde afbraak van erythrocyten die een toxische (oxidatieve) maar ook een immunologische genese kan hebben.
3. Bij voortschrijdend nierfunctieverlies kan zich de anaemie van de terminale nierinsufficiëntie ontwikkelen.

#### **a. Gegevens eigen patiënten.**

Van de 49 patiënten uit onze serie hadden 12 een haemoglobinegehalte dat initieel minder bedroeg dan 7.8 m mol/L. Bij 6 andere patiënten die oorspronkelijk een haemoglobinegehalte hadden dat binnen de norm lag, trad later in de onderzoeksperiode een daling op tot onder 7.8 m mol/L. Bij 3 van deze 6 trad de daling op parallel met achteruitgang van de nierfunctie en konden geen andere oorzaken zoals ijzerdeficiëntie of haemolyse worden aangetoond. Bij de andere 3 daalde het haemoglobinegehalte bij een stationaire nierfunctie. Deze 3 patiënten vertoonden een laag serumijzer en na orale toediening van ijzer volgde een stijging van het haemoglobinegehalte tot normale waarden.

Een verlaagd serumijzer werd in totaal bij 8 patiënten gevonden, van wie 5 nog een normaal haemoglobinegehalte hadden.

Bij slechts 3 patiënten kon een haemolytische anaemie worden aangetoond bijkennis een reticulocytose, een celrijk beenmerg, een verhoging van het serum LDH en een verlaagd haptoglobinegehalte.

Bij de eerste patiënte (C.D.), een 50-jarige vrouw, ontstond een vrij acute anaemie, waarbij het Hb tot 5.4 m mol/L daalde en het reticulocytenaantal tot 147% steeg. Het serum LDHgehalte bedroeg 1260 E. Er waren geen irregulaire antistoffen tegen de eigen erythrocyten aantoonbaar in haar serum maar naar antistoffen tegen het complex erythrocyten-phenacetine werd niet gezocht. Het haptoglobinegehalte was sterk verlaagd, het G6PD-gehalte verhoogd. Deze patiënte toonde een spontane remissie en heeft daarna geen phenacetine meer ingenomen. Bij enkele heropnamen konden geen tekenen van haemolyse meer worden aangetoond.

De tweede patiënte, een 61-jarige vrouw, had bij opname een Hb van 5.1 m mol/L. Het aantal reticulocyten bedroeg 56%, het serumijzer was 13.2 m mol/L en daalde tijdens de herstelfase tot 6.4 mol/L. Het LDHgehalte was 367 E. Het haptoglobinegehalte was sterk verlaagd, het gehalte aan G6PD normaal. Er konden geen irregulaire antistoffen tegen de erythrocyten worden gevonden ook niet in aanwezigheid van phenacetine.

Tijdens de opname in het ziekenhuis herstelde het Hb zich spontaan, maar na ontslag werd bij het poliklinische vervolgonderzoek steeds een licht verlaagd gehalte gevonden gepaard met een reticulocytenaantal van omstreeks 40%. Deze patiënte heeft na haar ontslag het gebruik van phenacetine weer hervat zoals ons door middel van steekproeven uit de urine was gebleken.

Bij de derde patiënte (J.G.), een 33-jarige ziekenverzorgster, was in 1965 tijdens een ziekenhuisopname elders, een spontaan remitterende anaemie gevonden. In



1971 bij de opname in ons ziekenhuis bleek een splenomegalie te bestaan met een licht verlaagd Hb van 7.2 m mol/L. Er bestond een reticulocytenaantal van 27‰ en het serum LDH was 371 E. Het haptoglobine was sterk verlaagd en in het beenmerg werd een actieve erythropoïese gevonden. Ook bij deze patiënte konden geen irregulaire antistoffen tegen erythrocyten of erythrocyten + phenacetine worden aangetoond. Tijdens de ziekenhuisopname steeg het Hb spontaan terwijl het reticulocytenaantal zich normaliseerde evenals het haptoglobine en het serum LDH. Na ontslag uit het ziekenhuis hervatte patiënte het gebruik van grote hoeveelheden phenacetine zoals steekproeven van de urine aantoonde. Het Hb daalde geleidelijk tot 5.9 m mol/L, het reticulocytenaantal steeg tot 36‰ en het haptoglobine daalde tot zeer lage waarden. De milt bleef vergroot. Bij haar werd door diverse medici in de afgelopen jaren een cyanose waargenomen, maar sulf- en methaemoglobine konden ook na herhaald onderzoek niet in het bloed aangetoond worden.

Een belangrijk deel van de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie hield een geheel normaal haemoglobinegehalte. Patiënt 10, 32, 34, 37, 43 en 45 uit tabel XIX hadden bij een creatinineclearance  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> een normaal Hb. Patiënt 10, 34, 37 en 42 continueerden het gebruik van phenacetine houdende analgetica zoals urine-onderzoek kon aantonen. Desondanks trad bij deze patiënten geen daling van het haemoglobinegehalte op.

## **b. Bespreking.**

Anaemie wordt in de literatuur opgegeven als een zeer frequent verschijnsel bij patiënten met analgetica-abus (Dawborn e.a. 1966: 85‰, Prescott e.a. 1966: 86‰, Gault e.a. 1968: 90‰ en Murray e.a. 1971: 85‰). Bij onze patiënten werd initieel een anaemie aangetroffen bij 12 van de 49 terwijl later in het verloop nog in totaal 6 andere patiënten anaemisch werden. In totaal bleek dus slechts bij 37‰ van onze patiënten een anaemie te zijn opgetreden. Dit lagere percentage is wellicht te wijten aan de wijze waarop ons patiëntenmateriaal was samengesteld. Wij gingen uit van de aanwezigheid van chronisch analgeticamisbruik in de anamnese terwijl bovengenoemde auteurs hun materiaal samenstelden uit lijders aan nephropathie.

In ons materiaal bleek een aantal patiënten met een aanzienlijke graad van nierbeschadiging (creatinineclearance  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) een geheel normaal Hb te handhaven ook wanneer zij ten tijde van het follow-up onderzoek het gebruik van phenacetine continueerden zoals met behulp van urine-onderzoek kon worden aangetoond. Het ontbreken van een anaemie mag daarom niet als een argument tegen de diagnose worden aangevoerd en de regel dat de anaemie vooraf pleegt te gaan aan het ontstaan van de nierinsufficiëntie (Prescott e.a. 1966, Gault e.a. 1968) blijkt lang niet altijd te gelden.

De diverse oorzaken voor de anaemie worden besproken door Moeschlin (1957), Reynolds e.a. (1963), Dawborn e.a. (1966) en Gault (1968). Chronisch bloedverlies in de tractus digestivus is één der hoofdoorzaken in de meeste gevallen. De patiënten die een maagresectie achter de rug hebben, kunnen uit dien hoofde deficiënties ontwikkelen aan ijzer en vitamine B12. In de terminale stadia treedt een anaemie op horend bij de ernstige nierinsufficiëntie.

Het haemolytische proces onder invloed van chronisch gebruik van phenacetine werd diepgaand bestudeerd door Mac Gibbon e.a. (1960), Friis e.a. (1960) en

Nissen en Friis (1962 en 1963). Het mechanisme dat verantwoordelijk lijkt voor deze haemolyse lijkt bij de meerderheid der gevallen een vorm van sensibilisatie te zijn waarbij antilichamen worden gevormd tegen het complex erythrocyten-phenacetine.

In ons materiaal kon op goede gronden het bestaan van haemolyse worden aangetoond bij 3 patiënten. Deze patiënten vertoonden duidelijke remissies na staken van de analgetica; bij 2 van hen bleek de haemolytische anaemie te recidiveren na ontslag uit het ziekenhuis. In beide gevallen bleek uit urine-onderzoek dat het gebruik van phenacetine weer was hervat. Deze beide patiënten vertonen het beeld zoals door Azen e.a. (1970) beschreven van chronische, recidiverende haemolytische anaemie met spontane remissies in het ziekenhuis. Deze zag bij de 3 beschreven patiënten een steeds opnieuw recidiverende haemolytische anaemie gepaard met cyanose en een splenomegalie. Slechts bij 1 patiënt kon een toename van methaemoglobine in het bloed worden aangetoond. De urine van deze patiënten bevatte grote hoeveelheden paracetamolmetabolieten terwijl ten tijde van de (ziekenhuis-)remissies geen paracetamol in de urine werd gevonden.

Bij de 2 patiënten die door ons in dit opzicht werden onderzocht, konden geen antilichamen worden gevonden tegen het complex erythrocyt-phenacetine. Het is hierdoor niet mogelijk om een uitspraak te doen over de vraag door welk mechanisme de verhoogde erythrocyten-afbraak plaats vond.

#### **Samenvattende conclusies.**

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de bevindingen buiten de renale verschijnselen bij 49 patiënten met misbruik van analgetica in de anamnese die in de periode van januari 1967 tot mei 1971 in onze kliniek werden onderzocht.

De leeftijden van de patiënten varieerden van 28 tot 72 jaar, de gemiddelde leeftijd was 50 jaar. De geslachtsverhouding tussen vrouwen en mannen was 3.9 : 1.

De reden voor het continue gebruik van analgetica vormde in de meerderheid der gevallen een jarenlange hoofdpijn. Een aantal patiënten bestreed met deze preparaten naast hoofdpijn ook andere onaangename sensaties zoals moeheid, gejaagdheid of neerslachtigheid.

De duur van het geregelde gebruik van analgetica varieerde van 6 tot 37 jaar, de totale dosis phenacetine lag tussen de 3.5 en 20 kg.

Slechts 8 van de 49 patiënten hadden een contact met de psychiater in de voorgeschiedenis, onder de 39 vrouwelijke patiënten kwamen 7 ongehuwde en 5 gescheiden vrouwen voor, terwijl 5 anderen weduwe waren en 2 chronische huwelijksproblemen hadden.

Bij 18 van de 49 patiënten kwam een maaglijden in de anamnese voor, bij 10 leek er sprake van een chronische gastritis terwijl 8 patiënten een bewezen ulcus hadden.

Van de 49 patiënten hadden 18 een anaemie die in de meerderheid der gevallen beruhte op ijzeregebrek of samenhang met ernstige nierinsufficiëntie. Slechts bij 3 patiënten werd een haemolytische anaemie vastgesteld. Deze anaemie verdween bij staken van het phenacetinemisbruik en recidiveerde bij 2 nadat het gebruik weer werd hervat.

# Hoofdstuk VI

## **NIERBESCHADIGING EN HYPERTENSIE BIJ MISBRUIKERS VAN ANALGETICA.**

### **1. Inleiding.**

Nierbeschadiging na chronisch misbruik van analgetica wordt thans vrijwel algemeen als een vaststaand feit aanvaard. De gegevens betreffende de nierfunctie bij onze 49 patiënten die in de anamnese een chronisch misbruik van analgetica vertoonden, hadden dan ook onze speciale aandacht. Een belangrijk deel van de patiënten werd in eerste instantie onderzocht zonder dat het bestaan van nierafwijkingen werd vermoed. Bij andere patiënten werd het chronisch misbruik van analgetica pas ontdekt nadat min of meer typische nierafwijkingen aan het licht waren gekomen. Wij zijn ons bewust dat ongetwijfeld nog een belangrijk aantal patiënten met chronisch misbruik onze afdeling en polikliniek gepasseerd zijn zonder dat dit gegeven ontdekt is. Dit zullen waarschijnlijk overwegend patiënten zijn zonder nierbeschadiging. Het is dan ook geenszins de bedoeling om hier van een ongeselecteerd aantal misbruikers te spreken en het is evenmin onze gerichte bedoeling geweest om alle patiënten, die op onze afdeling of polikliniek verschenen, in te delen naar hun kwantitatief gebruik van analgetica. Veeleer kan gesproken worden van een bestudering van de nephropathologie bij patiënten die op een algemene interne afdeling en polikliniek werden gesignaleerd als chronische misbruikers door medici met een meer dan matige belangstelling voor dit probleem.

In dit hoofdstuk wordt de frequentie van nierinsufficiëntie belicht bij onze groep patiënten, terwijl de relatie tussen de mate van chronisch misbruik en de nierfunctie wordt nagegaan.

Het probleem rondom de hypertensie in een dergelijk materiaal wordt door een aantal complexe factoren beheerst. De belangrijkste hiervan zijn:

1. Onder een populatie van chronische hoofdpijnlijders zal men een belangrijk aantal hypertenici aantreffen.
2. Bij voortschrijdende nierinsufficiëntie bestaat een tendens tot stijging van de bloeddruk.
3. De overwegend medullaire localisatie van de nierlaesie na chronisch misbruik van analgetica brengt een antihypertensieve component met zich mee, te weten een stoornis in de zoutconservatie van de nier.

Bij het onderzoek naar het voorkomen van hypertensie bij onze groep patiënten zal rekening gehouden moeten worden met de genoemde factoren.

### **2. De frequentie van nierbeschadiging bij de patiënten met chronisch misbruik van analgetica.**

In tabel XIX valt af te lezen dat op het totale aantal van 49 bij 13 patiënten noch wat betreft de creatinine clearance (en de overige functieproeven voorzover ver-

richt) noch door middel van röntgenonderzoek enig teken van nierbeschadiging kon worden aangetoond. Deze groep, die 27% van het totale materiaal vormt, was ondanks een totale consumptie variërend van 3.5 tot 14 kg phenacetine over een aantal jaren, geheel vrij van aantoonbare nierverschijnselen. De groep vormt dus een categorie die niet valt onder het epitheton nephropathie door analgetica, maar zij waren in andere opzichten nauwelijks van de overige 73% te onderscheiden. Zij laten zich dus wel inpassen in het syndroom van chronisch misbruik van analgetica.

Bij 12 van deze 13 patiënten bestond jarenlange hoofdpijn en bij 1 patiënt een chronische depressie, als reden voor de langdurige toepassing van zelfmedicatie. De veronderstelde vitaliserende werking van analgetica bij moeheid en gejaagdheid was ook hier vaak een bijkomende reden tot voortdurend gebruik.

Een maaglijden kwam bij 6 van de 13 patiënten in de anamnese voor. Bij 2 van deze 6 was er sprake van een ulcusvorming (resectie bij patiënt no. 23 en een grote bloeding uit een ulcus duodeni bij patiënt no. 9), de overige 4 patiënten hadden min of meer typische maagklachten gehad die wel tot röntgenonderzoek aanleiding hadden gegeven zonder dat evenwel een ulcus werd aangetoond.

Hoewel geen objectieve tekenen van een nierlijden kon worden aangetoond bij deze 13 patiënten, bestond bij 6 uit deze groep een aantal verschijnselen in de voorgeschiedenis van de kant van de urinewegen. Bij 3 hebben zich kolieken voorgedaan gevolgd door het uitwateren van een 'steentje'. Drie andere patiënten vermeldden episodes met cystitisklachten in het verleden. Vage rugpijn en lendenpijn kwam frequent voor in deze patiëntengroep evenals een heel scala van andere atypische klachten.

Bij de overige 36 patiënten (73%) uit deze serie kwamen dus wel verschijnselen van nierbeschadiging tot uiting bij het functie- en röntgenonderzoek. Dit percentage onder een groep misbruikers, is relatief hoog ten opzichte van hetgeen in de literatuur wordt gemeld. Ongetwijfeld zal deze hoge frequentie een gevolg zijn van de wijze waarop en de reden waarom de patiënten met ons in contact kwamen, dus door een vorm van selectie waarbij relatief meer patiënten met nieraandoeningen naar ons werden doorverwezen of herkend als lijdende aan een addictie aan analgetica. Hierop zal in de bespreking verder worden ingegaan.

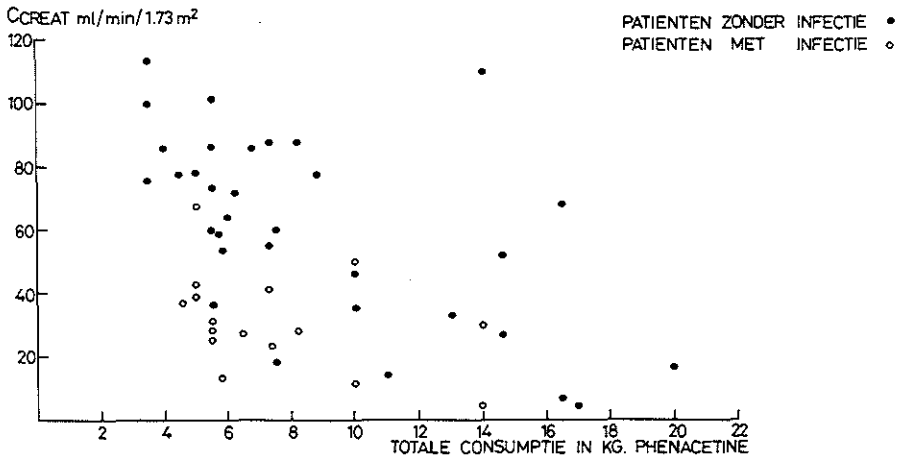
### **3. De relatie tussen het phenacetine-gebruik en de nierfunctie.**

De creatinineclearance geeft bij benadering weer in welke mate het nierparenchym gedestruëerd is door het langdurig misbruik van analgetica. Hierbij dienen acute verslechtingen van de nierfunctie door superponerende factoren zoals ureter-obstructie, dehydratie en acute pyelonephritis buiten beschouwing gelaten te worden. De clearances in tabel XIX die verder in dit hoofdstuk zullen worden gebruikt, waren gemeten in een stabiele situatie. Bij patiënten die aanvankelijk een verslechting hadden door de genoemde superponerende factoren, werden de clearances gekozen nadat de betreffende toestand was gecorrigeerd en de nierfunctie weer in een steady state was gekomen.

De ondergrens van een normale waarde voor de creatinineclearance in een groep met sterk uiteenlopende leeftijden is altijd arbitrair. Een creatinineclearance van 80 respectievelijk 74 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> worden door Nitzsche (1970) en Bengtsson (1962)

als minima voor normalen aangegeven. Boven het 50e jaar daalt de inulineclearance met 17 respectievelijk 20% voor de decaden 50 tot 60 en 60 tot 70 jaar (Davies en Shock 1950). Wij stelden daarom dat een creatinineclearance van 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> kan gelden als het absolute minimum van de normaalwaarden voor de gehele groep.

De totale consumptie van phenacetine die zo goed mogelijk berekend werd uit de anamnestiche gegevens betreffende gebruiksduur en dosering werd tegen de creatinineclearance uitgezet in figuur 20. Deze figuur toont dat de relatie tussen totaal gebruik en resterende nierfunctie niet scherp tot uitdrukking komt.



FIGUUR 20: De relatie tussen het totale gebruik van phenacetine en de creatinineclearance.

1e. Van de 10 patiënten met een totaal gebruik van 5 kg of minder hadden 3 een duidelijk verlaagde creatinineclearance (Duidelijk lager dan het gestelde absolute minimum van de norm van 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

2e. Van de 15 patiënten die in totaal 10 of meer kg phenacetine hadden geconsumeerd, bleken 2 nog een creatinineclearance te hebben die binnen de norm valt. Bij deze patiënten bedroeg de clearance bij een consumptie van 14 respectievelijk 16,5 kg, 110 en 68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. De eerste patiënt, no. 12 uit tabel XIX, had geen afwijkingen op het IVP, een normaal concentrerend vermogen terwijl het zuuruitscheidend vermogen niet werd onderzocht. De tweede patiënt, no. 33 uit tabel XIX, toonde wel tekenen van beginnende nephropathie, met name enkele medullaire caviteiten op het IVP en een stoornis in het concentrerend en het zuuruitscheidend vermogen.

De groep met een totale consumptie tussen 5 en 10 kg phenacetine bestond uit 24 patiënten. Hiervan hadden 9 een normale clearance, bij 3 bestond een grenswaarde van 59 en 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> terwijl de 12 overigen een duidelijk

te lage clearance vertoonden. Van de 9 patiënten met een normale clearance hadden 8 een normaal IVP en 1 het beeld van papilnecrose; het concentrerende vermogen van deze 9 was bij 5 normaal en bij 4 gestoord. Bij de 3 patiënten met een creatinineclearance die op de grens lag van normaal en verlaagd, was het IVP in alle 3 gevallen normaal en het concentrerend vermogen intact bij 1 patiënt, gestoord bij de tweede en niet onderzocht bij de derde.

Van het totaal van 24 patiënten met een phenacetine gebruik tussen de 5 en 10 kg kan aldus gesteld worden dat 12 patiënten een normale of marginale clearance vertoonden en dat slechts 1 van deze 12 een afwijkend IVP had, maar dat het concentrerend vermogen bij 5 van de 11 die onderzocht werden, gestoord bleek te zijn. Het is opmerkelijk dat 5 patiënten uit deze groep, ondanks een fors misbruik van analgetica, geen aantoonbare schade aan de nieren hebben ondervonden. De overige 12 patiënten hadden wel een verlaagde clearance. Dit ging, voor zover onderzocht (bij 7 patiënten), altijd gepaard met een stoornis in het concentrerende vermogen, terwijl een min of meer typisch afwijkend IVP werd gevonden bij 9 patiënten. Bij 2 patiënten was het IVP niet duidelijk afwijkend en bij de 12e patiënt werd geen beoordeelbaar IVP verkregen wegens een te slechte nierfunctie (Deze patiënt had wel papilnecrose want een operatief gecorrigeerde ureterobstructie bleek bij histologisch onderzoek veroorzaakt door een losliggende papilfragment).

Voor de groep patiënten met een totale consumptie van 5 tot 10 kg geldt dus dat slechts 5 van de 24 voor zover na te gaan, geheel intacte nieren vertoonden terwijl 4 anderen-als enige uiting van nephropathie, een stoornis in het concentrerend vermogen hadden.

**TABEL XXII: De relatie tussen het totale gebruik van phenacetine en de nierfunctie.**

Tot. phenacetine gebruik in kg	< 5 kg	5 - 10 kg	> 10 kg
Aantal patiënten	10	24	15
Ccreat < 60 ml	3	12	13
Nephropathie			
gestoord conc.vermogen bij normale clearance	1	5	1
afwijkend IVP bij normale clearance	0	1	1
Geen aantoonbare nephropathie	6	5	1
Dubieuze gevallen	—	marginale clearance 2 conc.vermogen intact resp. niet onderzocht	—

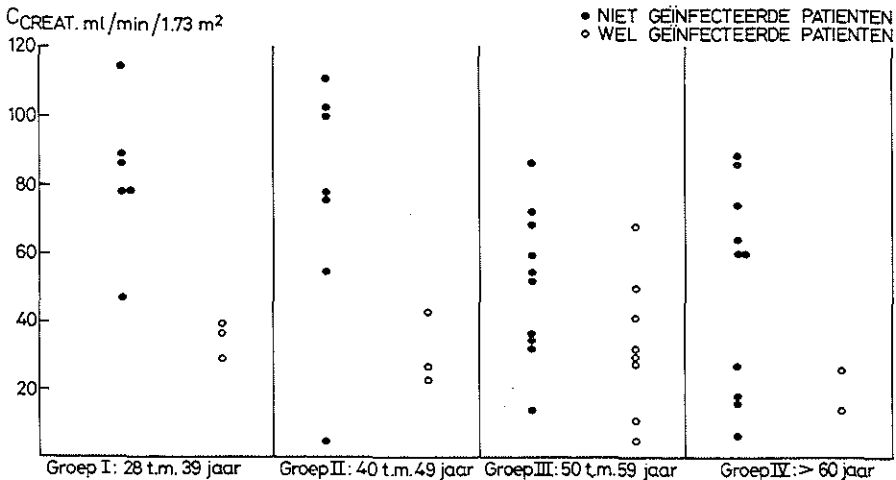
In tabel XXII zijn de hierboven beschreven gegevens gerangschikt. Het blijkt dat de kans op nierbeschadiging in de groep met het geringste totale gebruik 40% is en in de groep met een verbruik tussen 5 en 10 kg 70% (17 van de 24 patiënten). Bij 10 kg of meer totaal gebruik wordt bij 95% (14 van de 15 patiënten) een nephropathie gevonden. Deze gegevens leren dat in de groepen met een verbruik tussen

3,5 en 10 kg phenacetine een belangrijk deel van de patiënten nog intacte nieren kan vertonen terwijl bij anderen met het zelfde totale gebruik een ernstige nephropathie kan worden aangetroffen.

#### 4. De betekenis van urineweginfectie voor de nierfunctie bij patiënten met chronisch misbruik van analgetica.

Men kan zich afvragen of er factoren aanwijsbaar zijn die het ontstaan van nierbeschadiging bevorderen bij lijdens aan abuis van analgetica. Wij waren met name geïnteresseerd in de betekenis van het al of niet aanwezig zijn van een urineweginfectie bij onze patiënten. Van 47 van de 49 patiënten werden, nadat bekend was geworden dat er sprake was van chronisch misbruik van analgetica., tenminste twee midstream urines op kweek onderzocht. Bij de meeste patiënten vonden herhaalde kweken plaats. Bij 2 patiënten was aanvankelijk niet gekweekt omdat zij een geheel normaal sediment hadden en op grond hiervan werd aangenomen dat geen infectie bestond. Dit werd later alsnog door een kweek geverifieerd.

Tabel XIX toont dat 16 van de 49 patiënten bij het eerste onderzoek een urineweginfectie hadden. De betekenis hiervan voor de nierfunctie blijkt reeds uit figuur 20. De patiënten met infectie blijken bij een geringer totaal gebruik van phenacetine, een clearance te hebben die duidelijk lager ligt dan die van patiënten met overeenkomstig gebruik maar zonder infectie. Uit deze figuur blijkt eveneens dat bij een gebruik van minder dan 10 kg slechts 2 patiënten zonder infectie een zeer ernstige nierinsufficiëntie vertonen (creatinine < 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) terwijl vrijwel alle geïnfecteerde patiënten dit wel deden.



FIGUUR 21 Nierfunctie in de verschillende leeftijdsgroepen.

Patiënt No.	Leeftijd + geslacht	Beroep	Psychische en sociale achtergronden	Reden voor het misbruik	Duur in jaren	Totaal geb. in kg phenaceti
1	28 ♀	Huisvrouw	Gehuwd met alcoholist	Hoofdpijn	7	4.0
2	29 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn + moeheid	11	5.0
3	33 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	6	3.5
4	34 ♀	Verkoopster drogisterij	2x opname psychiatrische afd. (addictie), ongehuwd	Hoofdpijn + moeheid	18	10
5	34 ♀	Röntgenlab.	Gescheiden	Hoofdpijn	10	4.6
6	36 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	10	5.0
7	39 ♀	Kraam-verzorgster	2x psychiatrisch opgenomen, ongehuwd	Hoofdpijn	10	7.3
8	39 ♀	Huisvrouw	Man zeevarend → eenzaamheid, gehuwd	Hoofdpijn	10	5.5
9	39 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	10	4.5
10	40 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	5.0
11	41 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	12	7.4
12	45 ♀	Kantoorbediende	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	25	14.0
13	46 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	16	8.8
14	46 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	18	3.5
15	47 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	30	5.5
16	47 ♀	Verkoopster drogisterij	Geen bijzonderheden, ongehuwd	Moeheid	19	17.0
17	48 ♀	Huisvrouw	Barbituradintoxicatie (tent. suïcidi?), gehuwd	Hoofdpijn	10	6.5
18	48 ♀	Huisvrouw	Gehuwd	Hoofd- en rugpijn	10	3.5
19	49 ♀	Stofzuigerm.	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	10	7.3
20	50 ♀	Muzikier.	Epilepsie, gehuwd	Hoofdpijn	15	5.7
21	50 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	23	6.3
22	50 ♀	Acteur	Geen bijzonderheden, gehuwd	Moeheid	25	13.0
		Technisch	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	15	5.5
23	52 ♀	vertegenw.				
24	54 ♀	Werkster	Geen bijzonderheden, ongehuwd	Hoofdpijn + rugklachten	25	5.8
25	54 ♂	Wachtsman	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	14.6
26	55 ♀	Huisvrouw	Depressies, gehuwd	Depressies + hoofdpijn	10	5.5
27	56 ♀	Huisvrouw + werkster	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn + moeheid	16	10.0
28	56 ♀	Huisvrouw	Weduwe, tevoren huwelijksprobl.	Hoofdpijn	25	5.0
29	57 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	5.5
30	57 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	10.0
31	58 ♀	Geen	Conversie hysterie	Pijn li. lichaamshelft	30	8.2
32	58 ♀	Huisvrouw	Depressies, gescheiden (> 15 jr.)	Hoofdpijn	25	14.0
33	59 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	30	16.5
34	59 ♀	Huisvrouw	Depressies > opname psych. afd., gescheiden	Hoofdpijn	30	11.0
35	59 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn + moeheid	10	7.3
36	59 ♀	Winkelier	Depressies, weduwe	Hoofdpijn	20	14.0
37	59 ♂	Slager	Geen bijzonderheden, weduwnaar	Hoofdpijn	14	10.0
38	61 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gescheiden (> 20 jr.)	Anthrosis deformans	20	7.5
39	61 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	5.5
40	61 ♀	Huisvrouw	Depressies, weduwe (> 10 jr.)	Moeheid + depressies	10	5.5
41	62 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	15	6.8
42	62 ♀	Colporteur	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn + gejaagdheid	37	20.0
43	64 ♀	Huisvrouw	Opname psych. afd. (addictie), gescheiden (> 20 jr.)	Hoofdpijn	15	8.2
44	64 ♂	Kunstsmid	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	5.5
45	64 ♀	Tuinder	Geen bijzonderheden, gehuwd	Hoofdpijn	20	5.8
46	66 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, ongehuwd	Hoofdpijn + nervositeit	30	7.5
47	67 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, weduwe (> 20 jr.)	Coxarthrosis	12	14.8
48	71 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, ongehuwd	Hoofdpijn	30	16.5
49	72 ♀	Huisvrouw	Geen bijzonderheden, weduwe (> 10 jr.)	Anthrosis deformans	20	6.0

TABEL XIX Overzicht van enkele klinische en laboratoriumgegevens bij 49 patiënten



tro-intestinale geschiedenis	Hb (initieel) in m mol/L	Bloeddruk mm Hg	Ccreat ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Urineweg- infectie	Cone- vermogen	Zuuruit- scheidend- vermogen	IVP
n	9.1	180/130	86	—	Gestoord	NV	Normaal
ritisklachten	8.0	120/80	78	—	NV	NV	Normaal
naagfoto's							
n	8.4	140/90	114	—	Normaal	Normaal	Normaal
n	7.2	130/70	47	—	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
n	9.4	140/80	37	+	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
n	7.5	120/90	39	+	NV	NV	Kleine nieren dub. papilnecrose
ritisklachten	9.4	140/90	88	—	Gestoord	Normaal	Normaal
naagfoto							
perforatie → ctie	7.5	200/120	29	+	Gestoord	NV	Papilnecrose
ding uit sduodeni	8.9	120/80	78	—	NV	NV	Normaal
sduodeni + ritis	8.8	150/100	23	+	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
γ	7.8	180/110	43	+	NV	NV	Papilnecrose
ritisklachten	10.0	200/125	110	—	Normaal	NV	Normaal
naagfoto							
ritisklachten	9.0	190/120	77	—	Normaal	NV	Normaal
naagfoto							
γ	10.0	230/135	76	—	NV	NV	Normaal
γ	9.1	130/90	102	—	Gestoord	Normaal	Normaal
γ	4.0	140/90	4.6	—	NV	NV	NV
γ	7.3	220/130	27	+	Gestoord	Normaal	Papilnecrose
γ	8.1	150/90	100	—	Normaal	NV	Normaal
γ	8.1	200/125	55	—	NV	NV	Normaal
γ	5.4	150/100	59	—	Gestoord	Normaal	Normaal
γ	9.4	230/140	72	—	Gestoord	Normaal	Normaal
γ	7.8	150/100	33	—	NV	Normaal	Dub. papilnecrose
gesectie	9.4	150/90	86	—	Normaal	Normaal	Normaal
γ	8.3	140/80	54	—	NV	NV	Kl. nieren incipiente papilnecrose
ritisklachten	8.1	220/130	52	—	NV	Gestoord	Normaal
: maag							
γ	7.5	195/110	31	+	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
ritisklachten	8.4	120/80	50	+	Gestoord	NV	Papilnecrose
- x maagfoto's							
γ	8.3	180/105	68	+	NV	NV	Normaal
γ	9.1	260/130	36	—	NV	NV	Papilnecrose
γ	8.7	230/130	35	—	NV	NV	Papilnecrose
gesectie	5.1	140/75	28	+	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
γ	8.6	230/140	30	+	Gestoord	Normaal	Papilnecrose
γ	7.8	200/110	68	—	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
isventriculi + prafie	8.4	150/85	14	—	NV	NV	Papilnecrose
γ	8.7	165/90	41	+	Gestoord	NV	Dub. papilnecrose
ding uit sduodeni	4.9	180/110	5.1	+	NV	NV	NV
ritisklachten	9.7	160/100	11.5	+	NV	NV	obductie: papilnecrose
naagfoto							Papilnecrose
γ	8.1	170/110	18	—	Gestoord	Normaal	Dub. papilnecrose
ritisklachten	7.0	160/95	25	+	Gestoord	Gestoord	Papilnecrose
naagfoto							
γ	8.2	210/120	74	—	Normaal	Normaal	Normaal
γ	8.4	150/85	86	—	Normaal	NV	Normaal
γ	8.1	140/70	16.5	—	NV	NV	Papilnecrose
ritisklachten	8.4	140/85	88	—	Normaal	NV	Normaal
naagfoto							
γ	9.4	170/110	60	—	NV	NV	Normaal
gesectie	9.4	200/100	14	+	NV	NV	NV
ritisklachten	7.9	160/90	64	—	Normaal	NV	histolog.: papilnecrose
naagfoto							Normaal
γ	6.9	140/80	27	—	NV	NV	Papilnecrose
n	6.3	140/80	6.5	—	NV	NV	NV
n	7.8	170/100	64	—	Gestoord	NV	Papilnecrose

met misbruik van analgetica.

In tabel XXIII A zijn alle patiënten verdeeld naar gelang de creatinineclearance boven of onder 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> lag en naar het al of niet voorkomen van een urineweginfectie. Het blijkt dat een verlaagde clearance veel frequenter wordt gezien bij de geïnfecteerde patiënten. Dit verschil is nog markanter wanneer wij de patiënten met een relatief lage totale consumptie (tussen 3 en 10 kg phenacetine) afzonderlijk beschouwen (tabel XXIII B).

De meeste patiënten waren op jong volwassen leeftijd verslaafd geraakt aan analgetica. Dit betekent dat er een verband bestaat tussen de leeftijd en het totaal verbruik van phenacetine. Het door ons waargenomen verschil in nierfunctie tussen geïnfecteerde en niet geïnfecteerde patiënten zal dus ook tot uiting komen in de nierfunctie op een bepaalde leeftijd.

Figuur 21 toont dat in de leeftijdsgroepen tot 50 jaar, 6 van de 9 patiënten met een verlaagde clearance (< 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) een infectie hadden. Slechts 3 van de 13 patiënten onder de 50 jaar, bij wie geen infectie aantoonbaar was, hadden een creatinineclearance die onder 60 ml/min lag. Twee van hen zijn de reeds genoemde vrouwen die direct na beëindigen van de lagere school in de drogisterij van een familielid zijn gaan werken en hier reeds op jeugdige leeftijd gemakkelijk toegang hadden tot de analgetica.

In de twee hogere leeftijdsgroepen wordt het percentage patiënten met nierinsufficiëntie bij het ontbreken van een urineweginfectie, veel groter. Toch heeft ook boven het 50e jaar een infectie een ongunstige invloed op de nierfunctie.

**TABEL XXIII A: De betekenis van een urineweginfectie voor het bestaan van nierinsufficiëntie. Gehele materiaal.**

	Totaal	Met infectie	Zonder infectie
Aantal patiënten	49	16	33
Patiënten met Ccreat > 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	20	1	19
Patiënten met Ccreat < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	29	15	14
Percentage met verlaagde clearance		93%	42%

**TABEL XXIII B: De betekenis van een urineweginfectie voor het bestaan van nierinsufficiëntie. Patiënten met totale consumptie < 10 kg.**

	Totaal	Met infectie	Zonder infectie
Aantal patiënten	34	12	22
Patiënten met Ccreat > 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	18	1	17
Patiënten met Ccreat < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	16	11	5
Percentage met verlaagde clearance		91%	23%

In onze populatie geldt dus de regel dat een manifeste nierinsufficiëntie onder het 50e jaar betrekkelijk zeldzaam is tenzij een urineweginfectie bestaat. De kans op nierinsufficiëntie in afwezigheid van infectie wordt groter met het stijgen van de leeftijd. De combinatie chronisch misbruik van analgetica en urineweginfectie ging bij onze patiënten vrijwel altijd gepaard met een ernstige nierinsufficiëntie ook bij jeugdige individuen.

TABEL XXIV: Percentages patiënten met hypertensie uit de literatuur.

Auteurs	Aantal patiënten	% met hypertensie	Land
1. Spühler en Zollinger (1953)	27	22	Zwitserland
2. Moeschlin (1957)	9	11	Zwitserland
3. Hultengren (1961)	96	37	Zweden
4. Bengtsson (1962)	94	36	Zweden
5. Harvald (1963)	34	10	Denemarken
6. Reynolds (1963)	8	25	USA
7. Olafsson (1966)	19	16	IJsland
8. Dawborn (1966)	30	56	Australië
		(40% zelfs ernstig)	
9. Gault (1968)	21	47	Canada
10. Koch (1968)	15	13	Canada
11. Nitzsche (1970)	30	50	Duitsland

##### 5. Hypertensie bij 49 patiënten met chronisch misbruik van analgetica.

De frequentie van hypertensie bij lijdens aan analgeticaneuropathie wordt in de literatuur wisselend opgegeven (tabel XXIV). Terwijl de Zwitserse auteurs hypertensie slechts in een gering percentage vinden evenals de Deense en IJslandse, ziet men in de Zweedse series een hoger percentage dat weer overtroffen wordt in de reeksen uit Australië en Canada. Deze sterke variaties in frequentie wordt door Bengtsson (1962) en Dawborn (1966) verklaard door de sterke wisselingen in de bloeddruk die zich bij deze patiënten kunnen voordoen. Tijdens koorts en dehydratie daalt de bloeddruk soms sterk en er zijn abrupte dalingen gemeld tijdens incidenten met verse necrose en in het praeterminale stadium (Dawborn e.a. 1966).

##### Huidige onderzoek:

De bloeddruk die in tabel XIX is weergegeven, betreft de initiële waarde die werd gevonden tijdens verblijf in het ziekenhuis in een periode, waarin de patiënt geen antihypertensieve therapie ontving en eventuele eerder gegeven therapie geruime tijd gestaakt was. De hypertensieve patiënten hadden evenwel allen een zoutloos dieet. Enkele patiënten vertoonden bij opname een acute infectie of uitdroging. Bij deze groep werd die bloeddruk gekozen, die gemeten werd na correctie en therapie van de betreffende toestand.

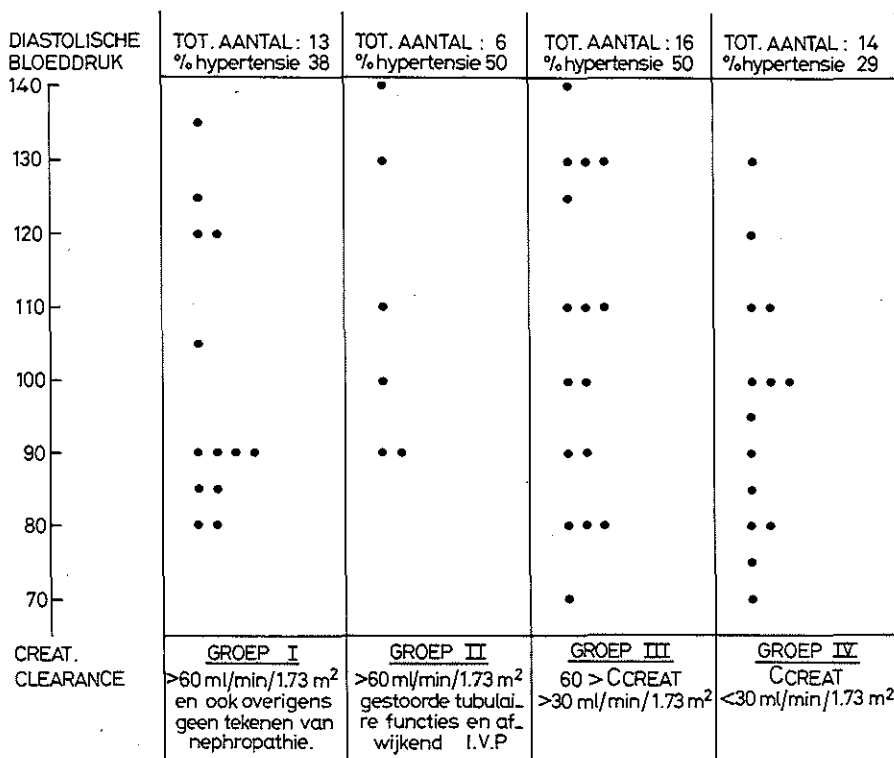
Van 20 patiënten, allen met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, zijn gegevens bekend over een vervolgonderzoek gedurende een periode variërend tussen 12 en 88 maanden (gemiddeld 32 maanden). De bevindingen bij dit vervolgonderzoek zullen

worden beschreven in hoofdstuk VIII. Hier zal slechts in het kort het beloop van de bloeddruk bij deze patiënten worden genoemd.

### Resultaten.

Tabel XIX laat zien dat van het totale aantal van 49 patiënten, 20 (= 40%) een diastolische bloeddruk hadden die initieel hoger dan 100 mm Hg was. Beschouwen wij de 13 patiënten die wel analgetica misbruik hadden maar geen aantoonbare nephropathie, apart, dan blijken 5 uit deze groep (= 38.5%) een diastolische bloeddruk te hebben hoger dan 100 mm Hg. Hieruit valt af te leiden dat bij onze patiënten met misbruik van analgetica, in de groep zonder nierbeschadiging in eenzelfde percentage hypertenici voorkomen als in de groep met nierbeschadiging. Dit duidt er op dat de ontwikkeling van nierbeschadiging bij deze patiënten geen tendens tot hypertensie met zich mee hoeft te brengen.

In fig. 22 zijn de gevallen ingedeeld naar de ernst van hun nierlijden. Hieruit valt af te leiden dat de groep met de slechtste nierfunctie het laagste percentage hypertenici heeft. Van de 14 patiënten met een creatinineclearance lager dan 30 ml/min, hadden slechts 2 patiënten een ernstige hypertensie. Uit deze figuur blijkt dat een



FIGUUR 22: Diastolische bloeddruk bij 49 patiënten verdeeld in 4 functie groepen.

belangrijk deel van de patiënten met ernstige nephropathie en nierinsufficiëntie, geen hypertensie ontwikkelt en dat hypertensie geen obligaat of zelfs frequent verschijnsel is bij een vergevorderd stadium van de analgeticaneuropathie. De gegevens suggereren zelfs dat bij progressie van de nierinsufficiëntie, de bloeddruk tot dalen neigt hetgeen overeenkomt met de conclusies van Dawborn e.a. (1966).

Bij het vervolgonderzoek van 28 patiënten over een periode van gemiddeld 32 maanden, zagen wij bij 6 van de 28 de nierfunctie verslechteren. Bij geen van deze patiënten werd echter een daling van de bloeddruk waargenomen ten tijde van de nierfunctie-achteruitgang. Bij 4 bleef de bloeddruk normaal en bij 2 trad een stijging op. Deze stijging was bij 1 patiënt aanzienlijk en noopte tot intensieve therapie. Bij de 2e patiënt was de stijging gering en de bloeddruk kon met behulp van een zoutbeperkend dieet binnen de norm gehouden worden.

## 6. Bespreking.

### a. Frequentie van nierbeschadiging.

Het door ons uitgevoerde onderzoek bij 49 patiënten die langdurig en overmatig analgetica hebben gebruikt, heeft aangetoond dat bij 73% verschijnselen van nephropathie bestonden. In de literatuur zijn meerdere onderzoeken bekend, waarbij men onder patiënten (of andere populaties) met chronisch misbruik van analgetica de frequentie van nierbeschadiging heeft geprobeerd vast te stellen. Schweingruber (Zwitserland, 1955) vond bij 47% van een groep misbruikers van analgetica, tekenen van nierbeschadiging. Larsen en Møller (Denemarken, 1959) onderzochten alle patiënten die in een periode van zes maanden werden opgenomen op een interne afdeling. Onder 698 opgenomen patiënten vonden zij 205 (= 29%) individuen die dagelijks phenacetine consumeerden. Van deze groep had 33% een gestoorde nierfunctie. Kasanen e.a. (Finland, 1962) troffen een nierandoening aan bij 43% van een groep ziekenhuispatiënten die dagelijks 2 of meer analgeticatabletten gebruikten. Grimlund (Zweden, 1963) onderzocht de arbeiders uit de Husvarna fabriek. Hij vond bij de groep die meer dan 1 kg in totaal aan phenacetine had geconsumeerd, in 34% van de gevallen een gestoorde nierfunctie. Bij 32 aan analgetica verslaafde patiënten die door Gault e.a. (Canada, 1968) werden gevonden onder 500 achtereenvolgens opgenomen patiënten van het Queens Mary Veterans Hospital werden de volgende nierfunctie stoornissen aangetroffen. Gestoorde concentratieproef bij 8 patiënten, verlaagde clearance bij 4 patiënten en röntgenologische afwijkingen bij 7 patiënten. Het totale gebruik van deze 32 patiënten bedroeg gemiddeld 6 kg phenacetine en 8 kg acetylsalicylzuur.

Het wordt uit het bovenstaande duidelijk dat de frequentie van nierlijders in een groep patiënten die regelmatig en overmatig gebruik maken van analgetica, nogal uiteenloopt (25% in het onderzoek bij Gault tot 47% bij Schweingruber). Dergelijke verschillen zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan selectiefactoren, verschillen in nieronderzoek en verschillen in definitie van nierinsufficiëntie. Het veel hogere percentage patiënten met nierafwijkingen in de door ons onderzochte groep berust waarschijnlijk voornamelijk op selectiefactoren.

1. Zelfs wanneer aangenomen wordt dat aan alle patiënten bij klinisch of poliklinisch onderzoek, gericht gevraagd werd naar het gebruik van analgetica, zal de

anamnese op dit punt, bij het bestaan van nierafwijkingen, met meer klem worden afgenomen dan bij de overige patiënten.

2. Enkele patiënten zijn van andere afdelingen naar ons verwezen nadat een nierlijden was vastgesteld. Deze twee factoren zullen een belangrijke rol hebben gespeeld bij de samenstelling van onze serie die een groep misbruikers omvat, waarin patiënten met niersymptomen en functiestoornissen relatief meer voorkomen dan in de eerder gepubliceerde reeksen, waarbij men veelal met vragenlijsten te werk ging bij een minder geselecteerde populatie.

#### **b. De relatie tussen het phenacetinegebruik en de nierfunctie.**

Figuur 20 en tabel XXII tonen dat wanneer in totaal meer dan 10 kg phenacetine is verbruikt, de nierfunctie nog slechts bij uitzondering intact is gebleven. Bij een verbruik onder de 10 kg zijn evenwel alle variaties in nierfunctie mogelijk. Ook in de groep met het geringste totale verbruik (tussen 3.5 en 5 kg) worden enkele patiënten gevonden met ernstige nierinsufficiëntie. In de groep met een middelmatig gebruik (tussen 5 en 10 kg) heeft de helft van de patiënten een normale clearance, maar een deel hiervan vertoont wel een concentratiestoornis.

Larson en Møller (1959) vonden in een groep van 205 patiënten die dagelijks analgetica gebruikten, dat bij een totaal verbruik van meer dan 4 kg 55% een gestoorde nierfunctie had en dat bij een totaal gebruik van meer dan 7 kg, een nierfunctie stoornis voorkwam bij 80%. Grimlund (1963) vond veel lagere percentages bij overeenkomstig totaal gebruik. Bij slechts 19% van de individuen die  $\pm$  5 kg phenacetine hadden geconsumeerd werd een nierinsufficiëntie gevonden, terwijl bij een totaal verbruik van meer dan 10 kg slechts 50% van de personen een nierfunctiestoornis vertoonde. Beide auteurs maken geen onderscheid tussen wel en niet geïnfecteerde patiënten. De serie van Grimlund omvatte echter overwegend mannelijke arbeiders van de Husqvarna fabrieken. Onder deze groep zal de frequentie van infectie lager zijn geweest dan in de ziekenhuisbevolking die door Larson en Møller werd onderzocht (verhouding tussen vrouwen en mannen in deze serie was 136 : 69).

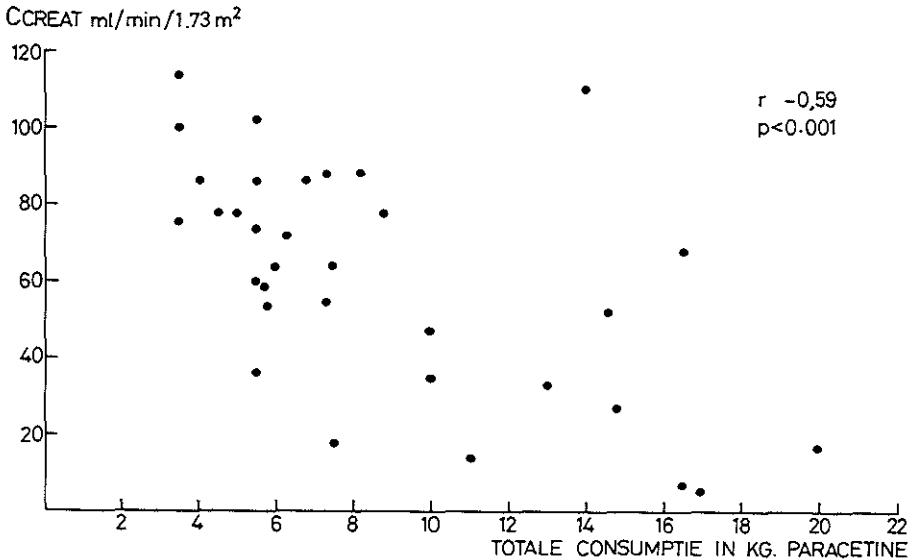
#### **c. De betekenis van een urineweginfectie voor de nierfunctie bij onze patiënten met misbruik van analgetica.**

De aanwezigheid van een urineweginfectie blijkt in onze serie een belangrijke invloed te hebben op de relatie tussen totaal gebruik van phenacetine en creatinineclearance en op de relatie tussen de leeftijd en creatinineclearance. Slechts 5 van de 22 niet geïnfecteerde patiënten met een phenacetine gebruik tussen 3.5 en 10 kg hadden een creatinineclearance  $<$  60 ml/min en bij slechts 2 van deze 5 was de clearance lager dan 40 ml/min. In de zelfde verbruiksgroep hadden 11 van de 12 geïnfecteerde patiënten een creatinineclearance lager dan 60 ml/min en bij 10 van deze 11 was de clearance zelfs lager dan 40 ml/min (Tabel XXIII B en figuur 20).

Bij het indelen in leeftijdsgroepen van onze patiënten blijkt de langere duur van het misbruik bij oudere patiënten zich ook te weerspiegelen in het toenemende percentage van patiënten met gestoorde nierfunctie. Ook hier blijkt evenwel dat patiënten beneden de 50 jaar, op 2 uitzonderingen na, slechts een daling van de

creatinineclearance vertonen, wanneer zij een infectie hebben (figuur 21). De twee uitzonderingen zijn beiden op zeer jeugdige leeftijd begonnen met het misbruik van analgetica. Onder het 50e jaar komt een ernstige nierinsufficiëntie bij niet geïnfecteerde patiënten dus uiterst zelden voor. Daarentegen blijken alle geïnfecteerde patiënten op 1 na, een ernstige nierfunctiestoornis te hebben, ook in de jongste leeftijdsgroepen.

Wanneer men de geïnfecteerde patiënten buiten beschouwing laat, bestaat er in ons materiaal een negatieve correlatie tussen het totaal gebruik van phenacetine en



FIGUUR 23: De relatie tussen de totale hoeveelheid phenacetine en de creatinine clearance bij 33 patiënten zonder urineweginfectie.

de creatinineclearance (figuur 23). Bij deze patiënten blijkt nierinsufficiëntie echter slechts sporadisch aanwezig wanneer meer dan 5 kg phenacetine in totaal gebruikt is, terwijl pas na meer dan 10 kg nierinsufficiëntie als regel wordt waargenomen. Dit betekent dat de nierbeschadiging pas na een lange latente periode optreedt. Het is ook mogelijk dat er in deze periode al afwijkingen bestaan maar dat het sluipende proces zich in het begin onttrekt aan opsporing met de methoden zoals door ons toegepast. Deze lange latente periode wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door de primaire localisatie in het merginterstitium. Hier kunnen uitgebreide histologische veranderingen ontstaan zonder meetbaar verlies van functie. Zo vonden Harrow (1967) en Gault e.a. (1968) enkele patiënten die röntnologisch aantoonbare papilnecrose combineerden met geheel normale excretiefuncties. Onderzoekingen van biopsiemateriaal (Gault e.a. 1968, Clausen en Jensen 1968) hebben aangetoond dat de chronische misbruikers van analgetica uitgebreide leucocyteninfiltraten in het merg kunnen hebben bij behouden nierfunctie, inclusief het concentrerend vermogen.

Na het bereiken van de middelbare leeftijd en bij een gebruik van meer dan 5 kg phenacetine worden steeds meer individuen getroffen door een manifeste nierinsufficiëntie.

In onze reeks komen 20 patiënten voor die zonder aantoonbare infectie toch een min of meer aanzienlijk nierfunctie verlies vertonen. Dit is een bevestiging van de opvatting dat verregaande nierdestructie kan optreden zonder infectie (Dawborn e.a. 1966, Gault e.a. 1968, Nordenfelt 1972). Er bestaat echter een sterke variatie in gevoeligheid, gezien het feit dat men bij sommige patiënten ondanks een grote totale dosis, nog een goede tot redelijke nierfunctie kan aantreffen.

Het sluipende beloop met een lange latente fase is niet van toepassing op de patiënten met een urineweginfectie. Bij deze groep blijkt de meerderheid een ernstige nierinsufficiëntie te hebben, hetgeen er op duidt dat een snelle destructie van nierparenchym kan optreden bij relatief jonge patiënten met een middelmatig totaal misbruik. De vraag rijst of er sprake is van een door analgetica primair aangetaste nier met hierdoor een praedispositie voor het ontstaan van chronische pyelonephritis of dat het overmatig gebruik bij deze patiënten een gevolg is van een primaire pyelonephritis. Tegen de laatste opvatting pleiten de volgende gegevens.

1. Bij alle patiënten bestond de chronische hoofdpijn en het daarmee samenhangende gebruik van analgetica al vele jaren (soms meer dan 20 jaar) voordat de eerste verschijnselen van een nierlijden zich voordeden.

2. Er waren geen patiënten bij met acute pyelonephritisaanvallen tijdens de kindjaren of tijdens de graviditeiten in de anamnese.

3. Patiënten met mogelijke primaire oorzaken voor chronische pyelonephritis zoals congenitale afwijkingen aan de afvoerwegen, neurologische blaasstoornissen, diabetes, jicht of stoornissen in de Ca-stofwisseling werden buiten het onderzoek gelaten.

Deze drie punten pleiten tegen een chronische pyelonephritis als primaire ziekte, maar het is uiteraard niet mogelijk een jarenlang bestaande asymptomatische vorm uit te sluiten.

Verreweg de meeste auteurs zijn van mening dat het verband tussen chronisch misbruik van analgetica en pyelonephritis hieruit bestaat, dat een primaire toxische nephropathie praedisponereert voor een secundaire pyelonephritis (Hultengren 1961, Spühler 1961, Bengtsson 1962, Reynolds 1963, Dawborn 1966, Harrow 1967, Gault 1968 en Nordenfelt 1972). Slechts een enkeling (Reubi 1958) meent dat het analgetica gebruik een secundair gevolg is en samenhangt met de klachten die door een primaire pyelonephritis worden veroorzaakt. Het is niet mogelijk hierover een zekere uitspraak te doen, mede doordat de klinische beelden van de analgetica-nephropathie en de chronische niet-obstructieve pyelonephritis vaak moeilijk te onderscheiden zijn terwijl ook de röntgenologische verschillen niet scherp zijn (Bengtsson 1962, Bell 1969, Murray 1971).

Onze bevinding dat patiënten met een urineweginfectie als regel een sterke nierfunctiestoornis vertonen die in vergelijking tot hun leeftijd en totaal gebruik van phenacetine buitensporig groot is, duidt op de snelle progressie die het proces in het nierparenchym kan ondergaan bij bacteriële invasie van dit weefsel. Deze geaccelereerde progressie met verlies van nierfunctie ten gevolge van gesuperponeer-



de infectie wordt ook in de literatuur gesignaleerd (Hultengren 1961, Reynolds e.a. 1963, Gault e.a. 1968). Het onderzoek van Burry (1967) levert de histologische verklaring voor het afwijkende beloop bij secundaire infectie. Hij kon in een grote reeks obductiepreparaten van chronische misbruikers van analgetica, vier stadia van een specifieke afwijking in het nierparenchym onderkennen. Deze stadia correleerden met de totaal ingenomen hoeveelheid phenacetine uit de anamnese. Volgens Burry representeerden deze stadia de evolutie van het toxische beeld, dat zich vooral kenmerkte door plaatselijke necrose die overwegend in de medulla was gelocaliseerd. Corticale laesies van enige betekenis werden uitsluitend in een vergevorderd stadium van medullaire necrose gezien. Zij bestonden uit diffuus interstitieel oedeem en tubulaire degeneratie. Deze 'toxische' afwijkingen lieten zich goed afgrenzen van de infiltratieve beelden zoals die worden gezien bij pyelonephritis. Bij een deel van de patiënten was een bacteriële pyelonephritis gesuperponeerd op het oorspronkelijke beeld van de medullaire necrose. Dergelijke gesuperponeerde afwijkingen konden in elk stadium worden gezien en gingen gepaard met min of meer uitgebreide celfiltraten, periglomerulaire fibrose en littekenvorming in de cortex. Het onderzoek van Burry levert een acceptabele verklaring voor het fenomeen, dat bij misbruikers van analgetica die een urineweginfectie hebben, de glomerulaire filtratie vroegtijdig en na relatief weinig totaal verbruik, zeer ernstig verminderd kan zijn.

#### **d. Hypertensie bij 49 patiënten met misbruik van analgetica.**

De gegevens in de literatuur over de frequentie van hypertensie bij analgetica-nephropathie lopen sterk uiteen (tabel XXIV). Onze bevindingen hierover komen overeen met de resultaten van Hultengren (1961), Bengtsson (1962) en Gault (1968). De opvatting van Spühler en Zollinger (1953) en Moeschlin (1957) dat deze vorm van nephropathie zich kenmerkt door het ontbreken van hypertensie, kan dus niet volledig gesteund worden. Toch is het opmerkelijk dat in het huidige materiaal, hypertensie in de groep met de ernstigste nierinsufficiëntie het minst frequent werd waargenomen. Deze gegevens suggereren dat bij progressie van de nierinsufficiëntie, de bloeddruk tot dalen neigt, een gang van zaken die door Dawborn (1966) wordt gesteld.

Als verklaring voor dit fenomeen worden in de literatuur diverse mogelijkheden geopperd. Necrose van medullair weefsel zou gepaard gaan met het vrij komen van een antihypertensieve substantie, hetgeen zou blijken uit de proeven van Muirhead e.a. (1960). Deze auteurs toonden dat inplantatie van niermerg bij proefdieren beschermde tegen de ontwikkeling van hypertensie na verwijdering van de nieren. Ook het frequent ontstaan van een zoutverliezende tendens bij deze aandiening wordt als oorzaak aangevoerd voor de paradoxale tensieverlaging in de eindstadia (Pearson 1967).

In het vervolgonderzoek van 20 patiënten met gestoorde nierfunctie zagen wij in geen enkel geval de bloeddruk dalen. Bij 6 van deze patiënten werd een ernstige verslechtering van de nierfunctie gezien, echter zonder dat dit begeleid werd door een bloeddrukverlaging. Het lijkt daarom aannemelijk dat de distributie in figuur 22 het gevolg is van het feit dat de misbruiker van analgetica zonder hypertensie veel later met de specialist in aanraking komt dan degene die wel een hypertensie heeft. Het sluipende, symptomarme nierproces dat nogal eens bij een routinebepaling

van de nierfunctie aan het licht komt, blijkt daardoor bij de normotonicus in een veel verder stadium te verkeren dan bij de patiënt met hypertensie. Het gevolg is dat in een patiëntenserie zoals de onze, de hypertonici relatief meer vertegenwoordigd zijn in de groep met normale of slechts licht gestoorde nierfunctie.

Hoewel dus de dwarsdoorsnede door de populatie niet als een pendant van een longitudinale studie van lijders aan analgetica-nephropathie mag worden beschouwd, valt uit figuur 22 wel af te lezen dat zich bij een belangrijk deel van de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie geen hypertensie heeft ontwikkeld. Bij de zes patiënten die tijdens het vervolgonderzoek een achteruitgaande nierfunctie vertoonden, waren slechts twee die parallel hiermee een hypertensie ontwikkelden, slechts bij één hiervan was deze hypertensie dusdanig dat therapie noodzakelijk was. Uit deze gegevens valt te concluderen dat zg. 'renale' hypertensie bij de nephropathie door analgeticamisbruik nogal eens ontbreekt, zelfs bij het bereiken van het praeterminale stadium. Met andere woorden, in de natuurlijke ontwikkeling van de chronische nierinsufficiëntie bij analgeticaneuropathie lijkt hypertensie niet frequent op te treden als begeleidend symptoom. In een groep patiënten die na langdurig misbruik een nephropathie hebben, komt hypertensie wel tamelijk frequent voor, maar waarschijnlijk berust dit in de meeste gevallen op een prae-existente hypertensie. Bengtsson e.a. (1968) vonden in een vergelijkend onderzoek tussen patiënten met pyelonephritis en papilnecrose (hoofdzakelijk veroorzaakt door analgetica misbruik) dat de diastolische bloeddruk gemiddeld duidelijk lager lag bij de laatste groep patiënten. Op elk nierfunctieniveau kwam hypertensie ook minder frequent voor in de groep patiënten met papilnecrose dan bij de patiënten met chronische pyelonephritis. Ook deze bevindingen illustreren het feit dat in het natuurlijke beloop van de analgetica nephropathie, hypertensie relatief minder frequent en later optreedt.

### **Samenvatting.**

In dit hoofdstuk worden de gegevens betreffende de nierfunctie en de bloeddruk belicht bij 49 patiënten met chronisch misbruik van analgetica in de anamnese.

Bij 73% (36 patiënten) werden functiestoornissen en röntgenologische afwijkingen van de nieren gevonden. Dit percentage is hoger dan in het algemeen in de literatuur wordt opgegeven. De verklaring hiervoor moet ons inziens vooral gezocht worden in selectiefactoren bij de samenstelling van onze serie.

De relatie tussen de creatinineclearance en het totale gebruik van analgetica kwam niet duidelijk tot uitdrukking voor het gehele materiaal. Wel bleek bij een totaal verbruik van meer dan 10 kg phenacetine, dat 13 van de 15 patiënten een verlaagde clearance hadden terwijl 1 patiënt met een normale clearance wel een gestoord concentrerend vermogen had. Van de 34 patiënten die minder dan 10 kg phenacetine geconsumeerd hadden, hadden sommigen wel en anderen geen gestoorde nierfunctie. Zeer ernstige nierinsufficiëntie kwam ook voor bij een totaal gebruik van minder dan 5 kg phenacetine.

Er bleek een duidelijke invloed te bestaan van het al of niet aanwezig zijn van een urineweginfectie. Van de 16 patiënten met een infectie had 93% (15 patiënten) een verlaagde clearance. Van de 33 patiënten zonder infectie bestond bij 42% (14 patiënten) een verlaagde clearance. Deze verschillen waren nog duidelijker bij

aparte beschouwing van de patiënten met minder dan 10 kg totale consumptie (91% bij de patiënten met infectie en 23% bij de patiënten zonder infectie).

Ook bij het indelen van de patiënten in leeftijdsgroepen, kwam de invloed van de urineweginfectie tot uitdrukking. Onder het 50e jaar hadden alle geïnfecteerde patiënten een clearance lager dan 45 ml/min terwijl slechts 1 van de 13 niet geïnfecteerde patiënten uit deze leeftijdsgroep een clearance onder dit niveau vertoonde.

Uit deze gegevens wordt een theorie geconstrueerd over het natuurlijk beloop van de nephropathie door analgetica misbruik. Dit beloop wordt gekenmerkt door een langdurige latente fase waarin met de gebruikelijke onderzoekmethode geen functiestoornissen zijn aan te tonen. In deze fase veroorzaakt een gesuperponeerde pyelonephritis een snelle ombuiging van het natuurlijke beloop, waardoor bij een relatief gering totaal verbruik reeds een ernstige nierinsufficiëntie wordt waargenomen.

Bij 40% van onze patiënten bestond een hypertensie. De frequentie van hypertensie was in de groep met de slechtste nierfunctie het laagst. Dit lijkt te berusten op een tendens bij normotonici, om pas in een laat stadium van hun nierlijden ontdekt te worden. Ernstige nierinsufficiëntie ontwikkeld zich meestal zonder dat zogenaamde renale hypertensie als begeleidend symptoom optreedt.

# Hoofdstuk VII

## DE RENALE SYMPTOMATOLOGIE BIJ 36 PATIËNTEN MET NIERBESCHADIGING NA CHRONISCH MISBRUIK VAN ANALGETICA.

### 1. Inleiding.

In het vorige hoofdstuk werd vermeld dat onder het totaal van 49 patiënten met in de anamnese een chronisch misbruik van analgetica, een groep van 13 patiënten bestond die geen aantoonbare nierafwijkingen heeft gehad met de door ons toegepaste onderzoeksmethoden. De overige 36 patiënten hadden wel een gestoorde nierfunctie en (of) een afwijkend intraveneus pyelogram. Deze 36 patiënten vertonen dus het beeld van de nephropathie na misbruik van analgetica. Zij zullen in het huidige hoofdstuk wat betreft hun renale symptomen uitvoerig worden beschreven.

In het vorige hoofdstuk werd getoond dat onder het patiëntenmateriaal een zeer wisselende mate van nieraantasting bestond. De nieraandoening kan variëren van een geringe dysfunctie tot een dusdanig ernstige nierinsufficiëntie dat de patiënt spoedig overlijdt ten gevolge van een terminale uraemie. In het huidige hoofdstuk zijn de verschijnselen waarmee de nierlaesie zich in de kliniek manifesteert, systematisch gerangschikt. Het doel hiervan is een indruk te geven van de wijze waarop de nieraandoening zich kan presenteren. Vermeerdering van de kennis hieromtrent kan leiden tot sneller herkenning van het ziektebeeld.

### 2. De anamnese en de macro-symptomen.

Volgens de literatuur manifesteert het renale proces zich klinisch op klassieke wijze, wanneer verschijnselen optreden die samenhangen met losraking van papilfragmenten. Hierbij treden haematurien op gepaard met kolieken en uitwatering van weefselbrokken. Ook vage lendenpijn wordt in de literatuur vaak genoemd. Wanneer deze met hoge piekende temperatuur gepaard gaat, werd hij meestal aan pyelonephritis toegeschreven. Er zijn echter enkele publicaties (Bengtsson 1962, Fifield 1963 en Dawborn 1966) waarin een dergelijke pijn met hoge koorts verliep terwijl de urine steriel bleef en ook bij pyelografie geen ureterobstructie kon worden aangetoond. Genoemde auteurs schreven dergelijke episodes toe aan het optreden van verse necrose in de nier, zonder dat het tot loslating van nierweefsel hoeft te komen.

De anamnestiche gegevens en de renale symptomen bij onze patiënten zijn weergegeven in tabel XXV. Hierin zijn ook verwerkt de klachten en macroscopische verschijnselen die zich in het vervolgonderzoek hebben voorgedaan, bij dat deel van de patiënten dat na vaststelling van de diagnose gedurende een langere periode poliklinisch werd geobserveerd.

Het zal duidelijk zijn dat het anamnestiche meestal niet goed mogelijk was om precies na te gaan of een pijnaanval in de bovenbuik of lendenstreek te herleiden was op een koliek, een acute pyelonephritis of een incident met verse necrose in de nier. In tabel XXV wordt dit dan ook in de meeste gevallen in het midden gelaten.

Pat. No.	Anamnestiche en klinische verschijnselen samenhangend met nieren of urinewegen	Ccreat. ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	In-fectie	IVP
1	geen, behalve incidenteel dysurie	102	—	Normaal
2	geen	88	—	Normaal
3	koliekaanvallen	86	—	Normaal
4	dysurie	72	—	Normaal
5	geen	68	—	Dub. papilnecrose
6	pijnloze haematuri	64	—	Papilnecrose
7	geen	60	—	Normaal
8	geen, behalve cystitisperiode in verleden	59	—	Normaal
9	geen	55	—	Normaal
10	geen	54	—	Kleine nieren.
11	geen			Incip. papilnecrose
12	koliek- en pyelitisaanvallen	52	—	Normaal
13	geen	50	+	Papilnecrose
14	<b>pyelitisaanvallen</b>	47	—	Papilnecrose
15	geen	43	+	Papilnecrose
16	geen	41	+	Dub. papilnecrose
17	kolieken, papilfragment uit ureterverwijderd	39	+	Kleine nieren.
18	kolieken + 'nierstenen'			Dub. papilnecrose
19	geen	37	+	Papilnecrose
20	kolieken met hoematurie	35	—	Papilnecrose
21	kolieken + pyelitisaanvallen. Papilfragment uit ureter verwijderd	35	—	Papilnecrose
22	polyurie. Cystitisaanvallen in verleden	33	—	Papilnecrose
23	kolieken	31	+	Papilnecrose
24	Macroscopische haematuri + vage	30	+	Dub. papilnecrose
25	geen, behalve dysurie in verleden flankpijn	29	+	papilnecrose
26	koliekaanvallen + haematuri	28	+	Papilnecrose
27	koliekaanvallen + haematuri	27	—	Papilnecrose
28	koliekaanvallen	27	+	Papilnecrose
29	geen	25	+	Papilnecrose
30	kolieken + haematuri + lozing van brokjes	23	+	Papilnecrose
31	geen	18.0	—	Dub. papilnecrose
32	kolieken. Papilfragment uit ureter verwijderd	16.5	—	Papilnecrose
33	geen	14.0	—	Papilnecrose
34	geen	14.0	+	Niet verricht
35	geen, behalve polyurie. Bij obductie necrose van alle papillen	11.5	—	Papilnecrose
36	geen, behalve af en toe vage flankpijn	6.3	—	Niet verricht
		5.1	+	Niet verricht
		4.6	—	Niet verricht

TABEL XXV **Overzicht van de anamnese, klinische verschijnselen, nierfunctie en de resultaten van het röntgenologisch respectievelijk bacteriologisch onderzoek bij 36 patiënten met tekenen van analgeticanephropathie.**

Uit tabel XXV blijkt dat 14 van de 36 patiënten aanvallen of episoden met flankpijn hebben gehad in de voorgeschiedenis of tijdens de periode dat wij de patiënt kenden. Bij 5 patiënten (no. 20, 24, 26, 27 en 30) waren de pijnaanvallen begeleid door macroscopische haematuri en bij 3 anderen door een ureterobstructie die operatief ver-

wijderd werd (no. 17, 21 en 32). Deze ureterobstructie bestond uit een papilfragment dat losgeraakt was (bij 2 histologisch bewezen, bij de 3e werd helaas geen histologisch onderzoek verricht). Slechts 2 patiënten hadden spontaan vormsels geloosd bij of na de koliekaanvallen. De ene patiënt gaf op dat het ging om 'weke brokjes' (patiënt no. 30), de andere meende kleine stenen geloosd te hebben (patiënt no. 18). Bij 5 patiënten deden zich aanvallen voor van pijn in de flanken zonder macroscopische haematuri of anderszins tekenen van papilloslating. Bij 3 hiervan gingen deze pijnaanvallen gepaard met hoge koorts en een urineweginfectie. Zij werden geduid als aanvallen van acute pyelonephritis. De 2 overigen vertoonden geen duidelijke tekenen van infectie. Zij hadden uitsluitend hevige flankpijn waarvoor bij 2 patiënten een galblaas onderzoek werd uitgevoerd, zonder resultaat. Bij 1 patiënt vermeldde de anamnese een pijnloze haematurie (patiënt no. 6).

In totaal bestond dus bij 15 van de 36 patiënten een anamnese die enigszins wees in de richting van een necrotiserend of inflammatoir proces in de nieren. Dit betekent dat 21 van de 36 patiënten (= 60%) geen klachten in de anamnese hadden wijzend op een nierlijden (uitgezonderd een enkele maal een cystitis, hetgeen bij 8 patiënten werd geregistreerd). Tot deze groep van patiënten met negatieve anamnese behoorden o.a. ook 11 patiënten (no. 15, 16, 19, 22, 25, 29, 31, 33, 34, 35 en 36) met een clearance lager dan 45 ml/min. Deze hadden dus verregaande destructie van hun nierparenchym ondergaan, zonder duidelijke klachten hebbend bij het klassieke beeld. Patiënt 12 heeft totdat de clearance gedaald was tot 35 ml/min nooit klachten gehad. Zijn nierinsufficiëntie werd geheel tot verrassing gevonden. Daarna hebben zich bij hem wel enkele episoden met kolieken en haematuri voorgedaan.

Ook röntgenologisch aantoonbare papilnecrose kan worden waargenomen bij patiënten zonder dat in de anamnese verschijnselen bestaan die wijzen op papilloslating. Bij 5 patiënten (no. 13, 19, 25, 31 en 33) bestond een specifiek beeld op het intraveneuze pyelogram bij een geheel blanco-anamnese wat betreft kolieken, pijn of haematuri. Bij 6 andere patiënten met een niet geheel typisch, maar wel suggestief beeld voor papilnecrose was de anamnese eveneens geheel vrij van genoemde verschijnselen (patiënten no. 5, 10, 15, 16, 22 en 29).

Patiënt 35 vermeldde ook geen pijn, kolieken of haematurie in haar voorgeschiedenis. Bij obductie bleek zij necrose van alle papillen te hebben. Sommige necrotische papillen waren in situ gebleven, andere ontbraken geheel waarbij een grote holte was overgebleven.

### **3. Het onderzoek van de urine.**

De urine werd bij alle patiënten frequent onderzocht op de aanwezigheid van eiwit en sedimentsafwijkingen.

#### **a. Proteinurie.**

Urinemonsters werden onderzocht met behulp van de albustix-methode. Bij enkele patiënten werd kwantitatief eiwitonderzoek verricht in de 24-uurs urine (Biureetmethode).

Van 397 onderzoeken bij 36 patiënten, bleken 200 urineporties geen eiwit te bevatten. Er waren 112 porties met een spoor eiwit (overeenkomend met < 30 mg%)

terwijl 85 urines 1+ eiwit bevatten (overeenkomend met 30-100 mg<sup>o</sup>/o). Meer dan 1+ eiwit werd nooit aangetroffen en 13 van de 36 patiënten hebben nooit meer dan een spoor eiwit in de urine vertoond. De overige 23 vertoonden incidenteel 1+ eiwit meestal ten tijde van actieve infectie en koorts. Bij een aantal patiënten bestond min of meer persistent een 1+ proteïnurie. Bij 8 patiënten uit deze groep vond kwantitatief eiwitonderzoek plaats in de 24-uurs urine. Er werd geen enkele maal een eiwituitscheiding gevonden van meer dan 1.5 gr per 24 uur.

#### **b. Het sedimentsonderzoek.**

Bij alle patiënten op 4 na werd het urinesediment tijdens de eerste observatie en in het vervolgonderzoek systematisch onderzocht. Van elk van deze 32 patiënten werden tenminste 3 en maximaal 25 sedimentsonderzoekingen verricht. De periode waarin het sedimentsonderzoek regelmatig plaatsvond varieerde van enkele weken tot 4 jaar. Vrijwel elk sedimentsonderzoek werd gecombineerd met een tegelijkertijd afgenomen urinekweek zodat het verband tussen het urinesediment en eventuele bacterurie kon worden vastgesteld.

Het sedimentsonderzoek vond plaats volgens de richtlijnen aangegeven in Gorter en de Graaf (7e druk 1955). Vers geloosde urine werd gedurende 3 min. op 2000 toeren gecentrifugeerd. Het centrifugebuisje werd omgekeerd en van het achterblijvende sediment werd na schuddx, één druppel op een objectglas gebracht en met een dekglasje bedekt. Het preparaat werd bekeken met een vergroting van 100 en 400x. Het aantal leucocyten en erythrocyten per gezichtsveld bij een vergroting van 400x werd genoteerd (het gemiddelde van 5 gezichtsvelden).

#### **Haematuri.**

Bij 5 patiënten vermeldde de anamnese macroscopische haematuri, maar slechts bij 1 patiënt werd dit verschijnsel door ons zelf waargenomen. Ook microscopische haematuri was betrekkelijk zeldzaam. Bij in totaal 10 patiënten werd incidenteel een microscopische haematuri gevonden. Bij 2 van hen bestond hiervoor naast papilnecrose nog een tweede verklaring. Bij de ene bestonden blaaspoliepen (met cystoscopie aangetoond) en bij de andere werd een uraatsteen geloosd. Dus slechts 8 patiënten uit deze reeks hadden een microscopische erythrocyturie die waarschijnlijk met de papilnecrose samenhangt. Deze haematurie bleek bij de patiënten die langdurig gevolgd werden, slechts incidenteel voor te komen en verdween altijd weer vrij spoedig.

#### **Leucocyturi.**

Leucocyturi bij een urineweginfectie is niet opzienbarend, maar 22 patiënten van de 36 hadden aanvankelijk geen significante bacterurie en van 20 hiervan vond tijdens de eerste observatie en gedurende een langdurig vervolgonderzoek, een geregeld onderzoek van het urinesediment plaats. Van deze 20 hebben 18 nooit, zolang wij de patiënt kenden, een significante bacterurie vertoond. Desondanks werd bij deze groep in een belangrijk percentage een lichte tot matige leucocyturie gevonden. Zij vertoonden dus het verschijnsel van de zogenaamde steriele pyurie.

De groep van 20 patiënten die geen significante bacterurie hadden werd voor het merendeel aan een langdurig vervolgonderzoek onderworpen. Hierin vond het sedi-

mentsonderzoek steeds plaats door ons zelf, zodat de frequentie van het voorkomen van pyurie kon worden bepaald. Daar er bovendien bij elk sedimentsonderzoek ook een urinekweek werd verricht valt met zekerheid te vermelden dat de gevonden pyurie inderdaad steriel was.

Pat. no.	Aantal onderzochte sedimenten	Leuco's/gezichtsveld bij 40x vergroting				% sedimenten met pyuri	Creat clear ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
		> 5	5-15	15-30	> 30		
1	10	4	6	0	0	60	54
2	4	0	4	0	0	100	60
3	16	14	2	0	0	12.5	86
4	6	4	2	0	0	33	36
5	3	3	0	0	0	0	54
6	8	6	2	0	0	25	59
7	9	7	2	0	0	20	68
8	11	6	5	0	0	45	72
9	6	4	2	0	0	33	64
10	25	3	8	11	3	88	16
11	12	6	5	0	1	50	33
12	8	1	4	1	2	87	14
13	23	2	6	7	8	91	27
14	17	6	8	3	0	65	4.6
15	6	0	4	2	0	100	6.5
16	12	11	1	0	0	8	52
17	14	4	7	2	1	70	46
18	6	3	3	0	0	50	18
19	3	3	0	0	0	0	88
20	2	2	0	0	0	0	102

TABEL XXVI Resultaten van het onderzoek naar leucocyurie bij 20 patiënten  
A zonder infectie.

Tabel XXVI A geeft de resultaten weer van 193 sedimentsonderzoekingen in een vervolgperiode verierend van 2 tot 48 maanden bij 20 patiënten met niet geïnfecteerde urines. De 2 patiënten die in de loop van het vervolgonderzoek wel een positieve kweek kregen, zijn in deze tabel vertegenwoordigd voor wat betreft de periode dat de kweek nog steriel was.

Deze tabel toont dat 10 patiënten (no. 1, 2, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17 en 18) bij meer dan de helft van de gelegenheden een pyurie hebben vertoond.

De overige 10 patiënten uit deze groep hadden zo nu en dan een pyurie. De frequentie variëerde hier van 0 tot 45% van de verrichte onderzoekingen. Pyurie komt dus bij de helft van de patiënten die geen urineweginfectie hebben vrij constant voor en ontbreekt of bestaat slechts incidenteel bij de andere helft.

Tabel XXVI A toont tevens dat de patiënten die in frequente mate pyurie vertoonden, in het algemeen de slechtste nierfunctie hadden. Van de 10 patiënten met geregeld pyurie (meer dan 50% van het aantal onderzoekingen) hadden 8 een clearance lager dan 50 ml/min, terwijl de groep van 10 patiënten met alleen zo nu en dan pyurie, slechts 1 patiënt bevat met een clearance lager dan 50 ml/min



(patiënt no. 4). Dit betekent dat persisterende steriele pyurie een verschijnsel is dat voornamelijk bij de vergevorderde stadia van analgetica-nephropathie wordt gezien en in de beginstadia ontbreekt. Hiermee overeenkomstig werd bij de 13 patiënten die wel analgeticamisbruik hadden maar nog geen aantoonbare nephropathie, die in de voorgaande hoofdstukken zijn genoemd, slechts 1x persisterende steriele pyurie gevonden.

Hoewel pyurie dus vrij frequent kan worden waargenomen bij de niet geïnfecteerde patiënt met analgetica-nephropathie, blijkt uit tabel XXVI A dat de mate waarin leucocyten in het sediment voorkomen, niet zeer groot is. Slechts bij 5 patiënten werd een enkele maal een fors aantal leucocyten per gezichtsveld (meer dan 30) waargenomen en als regel bevatte het sediment een matige hoeveelheid leucocyten. De pyurie kon ook wisselen in de tijd en soms gedurende enkele weken tot maanden afwezig zijn om daarna weer te verschijnen. Hoewel er nadrukkelijk naar gezocht werd, zijn nooit leucocyten cilindfers waargenomen bij de steriele pyurie.

Alle 16 patiënten met een urineweginfectie (14 hiervan hadden initieel een infectie en 2 hebben dit later tijdens het vervolgonderzoek gekregen) hadden een pyurie die altijd massaal was (meer dan 50 leucocyten per gezichtsveld). Van 12 van deze patiënten zijn voldoende sedimenten onderzocht na effectieve behandeling van de infectie, om een indruk te geven van het beloop van de pyurie. Deze gegevens zijn gerangschikt in tabel XXVI B.

Pat. no.	Aantal onderzoeken	Leuco's/gezichtsveld bij 40x vergroting				% sedimenten met pyuri	Creat clear ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
		> 5	5-15	15-30	> 30		
1	9	0	2	2	5	100	30
2	13	11	2	0	0	15	50
3	17	8	9	0	0	53	23
4	11	11	0	0	0	0	41
5	10	2	4	4	0	80	14
6	15	12	1	2	0	20	27
7	8	0	1	3	4	100	37
8	14	3	7	2	1	65	11.5
9	8	8	0	0	0	0	29
10	5	5	0	0	0	0	43
11	18	3	6	6	3	83	28
12	4	4	0	0	0	0	30.5

TABEL XXVI **Resultaten van het onderzoek naar leucocyturie bij 12 patiënten, B na effectieve behandeling van een urineweginfectie.**

Bij alle 12 verminderde de pyurie na behandeling, maar bij 6 van de 12 bleef een zekere mate van pyurie voortbestaan als steriele pyurie (patiënt no. 1, 3, 5, 7, 8 en 11). Er was bij deze patiënten geen sprake van recidiefinfecties want de kwaken bleven steriel. De overige 6 patiënten hadden geen of nog slechts af en toe leucocyten in de urine. Bij recidiefinfecties werd steeds opnieuw een massale pyurie gezien.

De gegevens uit tabel XXVI A en XXVI B kunnen samengevoegd worden waarbij blijkt dat in totaal 16 van de 32 patiënten die in dit opzicht regelmatig werden onderzocht, een steriele pyurie blijken te hebben. Hiervan hadden 10 nooit een manifeste urineweginfectie vertoond terwijl bij 6 na effectieve bestrijding van hun aanvankelijke infectie, de pyurie bleef bestaan.

#### **4. Het zuuruitscheidend vermogen.**

##### **a. Inleiding.**

De nier heeft tot taak een hoeveelheid zuur uit te scheiden gelijk aan het endo-geen geproduceerde niet-vluchtige zuur. Ongeveer 1 m aeq per kilogram lichaamsgewicht per dag (Relman e.a. 1961), ontstaat bij de oxidatie van voedselwit, waarbij sulfaat, fosfaat en anorganische zuren gevormd worden. Bij een stoornis in het vermogen van de nier om deze zure lading uit te scheiden ontstaat een metabole acidose. Treedt deze stoornis op in het kader van een globale nierinsufficiëntie, dan berust de metabole acidose hoofdzakelijk op retentie van  $\text{HPO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^-$  en organische zuren. De verlaging van het serum  $\text{HCO}_3^-$  wordt niet begeleid door een reciproke verandering van het  $\text{Cl}^-$ , dat normaal blijft of veelal ook enigszins is verlaagd. Bij een zogenaamd tubulaire acidose, die kan bestaan met, maar ook zonder daling van de glomerulaire filtratie, bestaat een stoornis in het tubulaire systeem dat de uitwisseling regelt tussen gereabsorbeerd Na en gesecerneerd  $\text{H}^+$ . Bij deze uitwisseling, die zowel in de proximale als distale tubulus plaats heeft, is de Na-reabsorptie gekoppeld aan  $\text{HCO}_3^-$ -generatie in de tubuluscel en vermindering van deze reabsorptiecomponent resulteert in een verlaging van het serum bicarbonaat en een verhoging van het  $\text{Cl}^-$ .

Het syndroom van de renale tubulaire acidose werd voor het eerst beschreven door Lightwood in 1936. Het klassieke beeld vertoont in zijn complete vorm, tijdens belasting met zuur, een onvermogen van de nier om de pH van de urine onder 6 te laten dalen (Wrong en Davies 1959, Györi e.a. 1968, Morris 1969). Bij patiënten met globale nierinsufficiëntie, onafhankelijk van de aetiologie, vonden Wrong en Davies (1959) een niet van de norm afwijkende minimale urine pH. Incomplete vormen van de renale tubulaire acidose bereiken een waarde van de minimale urine pH die ligt tussen het normale minimum en de waarde die bij de complete renale tubulaire acidose wordt gevonden (Wrong en Davies 1959, Györi e.a. 1968).

Bij de incomplete vormen van de renale tubulaire acidose wordt als regel geen of slechts een geringe acidose gevonden omdat ondanks de gebrekkige pH daling, de netto zuurexcretie door de nieren toereikend is voor de uitscheiding van de dagelijkse zuurlading. Wanneer echter bij een dergelijke, matige stoornis van de tubulaire zuurexcretie, tevens een globale nierinsufficiëntie ontstaat, kan zich gemakkelijk een acidose ontwikkelen. De gestoorde  $\text{HCO}_3^-$ -generatie in de tubuli manifesteert zich dan als een hyperchloaemische acidose.

##### **b. Methoden.**

Bij 30 van de 36 patiënten werden gegevens verkregen over het serumbicarbonaat en  $\text{Cl}^-$  voor toediening van extra bicarbonaat. Deze gegevens verschaffen een indruk over het voorkomen van acidose bij onze patiënten met analgetica nephropathie.

Bij 17 van de 36 patiënten werd een adequate zuurbelastingstest uitgevoerd. De overige 19 patiënten werden of niet aan een zuurbelastingstest onderworpen wegens een sterk gestoorde nierfunctie waarbij reeds basaal een sterke verlaging van het serum  $\text{HCO}_3^-$  bestond, of de test moest achteraf beschouwd als niet adequaat worden beoordeeld. Dit was het geval bij 2 patiënten die het toegediende ammoniumchloride uitbraakten en bij 5 andere patiënten die te voren langdurig met thiazide diuretica waren behandeld. Deze laatste groep vertoonde een hypokalaemische alkalose en tijdens de zuurbelastingstest daalde het serum  $\text{HCO}_3^-$  nauwelijks tot onder de norm zodat geen adequate stimulatie tot acidificatie van de urine werd bewerkstelligd.

De acidificatietest werd uitgevoerd volgens de richtlijnen van de zogenaamde korte test van Wrong en Davies (1959).

### **Uitvoering.**

De patiënt urineerde uit om 08.00 uur. Vervolgens werd tot 18.00 uur elk uur de blaas geledigd in een receptaculum waarin zich een laag paraffine en enkele druppels tolueen bevonden. Om 10.00 uur, nadat 2 contrôle porties waren verkregen, werd 0.1 gr/kg lichaamsgewicht ammoniumchloride in gelatine capules ingenomen. Er werden 3 bloedmonsters genomen, één voor de inname van ammoniumchloride, en respectievelijk 2 en 4 uur na de inname. Van elke urine portie werd de pH gemeten met een glaselectrode. De overige componenten in de urine, die de netto zuurexcretie bepalen, werden niet gemeten. In het bloed werden  $\text{HCO}_3^-$  (methode van Van Slyke) en Cl (potentiometrische bepaling) gemeten.

Bij de geïnfecteerde patiënten werd met de uitvoering van de zuurbelastingstest gewacht tot effectieve bestrijding van de infectie bereikt was, ter voorkoming van beïnvloeding door ureum splitsende bacteriën.

### **c. Gegevens over serum $\text{HCO}_3^-$ en Cl<sup>-</sup> bij 30 patiënten.**

Bij 17 van de 30 patiënten, van wie gegevens bekend zijn over Cl<sup>-</sup> en  $\text{HCO}_3^-$  voordat enige vorm van anti-acidotische therapie werd toegepast, werd een hyperchloaemische acidose gevonden. ( $\text{HCO}_3^-$  lager dan 22.0 m aeq/L en Cl<sup>-</sup> hoger dan 107 m aeq/L). Bij 19 patiënten van deze 30, die een creatinineclearance hadden minder dan 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, werden 14 patiënten aangetroffen met hyperchloaemische acidose, terwijl 2 patiënten met een zeer geringe clearance (respectievelijk 4.5 en 6.5 ml/min) een narmochloaemische acidose vertoonden. Slechts 3 patiënten uit de groep van 19 met verlaagde clearance, hadden dus een normaal serum  $\text{HCO}_3^-$ .

Deze gegevens wijzen op het relatief frequent voorkomen van hyperchloaemische acidose in de ernstige stadia van de nephropathie door analgeticamisbruik. In de meeste gevallen werd op grond hiervan een behandeling ingesteld met  $\text{NaHCO}_3$ .

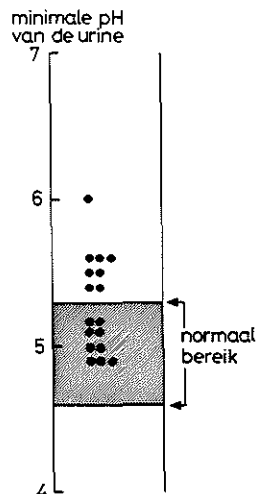
### **d. Gegevens over de zuurbelastingstest bij 17 patiënten.**

De minimale urine pH en de hierbij gevonden waarden voor het serum  $\text{HCO}_3^-$  en Cl<sup>-</sup> zijn weergegeven in tabel XXVII en figuur 24. Van de 17 patiënten blijken 9 een minimale pH van de urine te bereiken die binnen de normale grenzen valt

volgens de criteria van Wrong en Davies (1959), Györy e.a. (1968) en Morris (1969). De overige 8 hebben een te hoge minimale urine pH die echter slechts bij 1 patiënt niet lager dan 6 wordt en bij de andere 7 patiënten tussen 5.4 en 5.6 varieert. Van de 12 patiënten uit deze tabel met een ernstige nierinsufficiëntie (Creat. lager dan 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) vertoonden 7 een gestoorde acidificatie van de urine terwijl 5 nog een normale waarde voor de minimale urine pH bereikten.

Pat. no.	ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Creat. Cl.	Bloed		Minimale urine pH	
		HCO <sub>3</sub> -maeq/l	Cl-mmol/l		
1	30	20.3	110	5.0	N
2	88	20.0	109	5.0	N
3	23	20.7	110	5.5	
4	52	20.3	105	5.5	
5	27	16.2	120	4.9	N
6	64	23.2	106	5.1	N
7	102	22.1	117	4.9	N
8	37	13.7	121	6.0	
9	28	14.4	122	5.6	
10	60	23.9	109	5.15	N
11	33	14.6	113	5.10	N
12	31	19.4	108	5.60	
13	47	19.8	112	5.40	
14	68	20.7	119	5.60	
15	18	20.3	110	5.15	N
16	25	21.6	114	5.40	
17	72	20.5	117	4.90	N

TABEL XXVII Resultaten tijdens de NH<sub>4</sub>Cl-belastingtest.



FIGUUR 24: De minimale pH van de urine tijdens de NH<sub>4</sub>Cl-belastingstest bij 17 patiënten.

## 5. Het concentrerend vermogen.

### a. Inleiding.

Door Kincaid-Smith (1967) en Burry (1967) werd op histologische gronden geargumenteed dat het nierbeschadigende proces door chronisch misbruik van analgetica, primair en overwegend de medulla treft. Om deze reden mag een stoornis van de bij uitstek hier gelocaliseerde functie van de nier, te weten de concentrerende capaciteit, als een vroeg en constant verschijnsel worden verwacht.

Het onderzoek van de concentrerende capaciteit van de nier met behulp van een dorstproef geeft slechts informatie over de partiële functie van het concentrerende systeem, zolang het totaal aantal nephronen normaal is. Bij een verlaagde creatinine-clearance, mag een subnormale maximale urineconcentratie, niet als een argument gelden voor een specifieke laesie van het concentrerende systeem. Bij een globale nierinsufficiëntie met een gereduceerd aantal nephronen zal zelfs bij een geheel intact concentrerend systeem, altijd een vermindering van de maximale urine-osmolaliteit na dorsten worden gevonden. Dit werd onder meer aangetoond door proeven met subtotaal nephrectomi waarbij 5/6 deel van het nierweefsel werd verwijderd en de overblijvende (normale) nierrest aan een concentratieproef werd onderworpen (Coburn e.a. 1965). Hierbij bleek dat de maximale urineconcentratie op elk niveau van osmolaire excretie, verlaagd was in vergelijking met de controlewaarden. Bij invoering van een correctiefactor voor de osmolaire excretie per functionerende hoeveelheid nierparenchym, bleken de resterende nierdelen geheel normaal te kunnen concentreren.

De verklaring voor de daling van de maximale urine-osmolaliteit bij een globale nierinsufficiëntie wordt toegeschreven aan een sterke toename van zowel doorstroomvolume als osmotische belading per nephron (de Wardener 1964 Anastasakis en Buchborn 1966, Györy 1969). Het doorstroomvolume is vooral toegenomen doordat de proximale reabsorptie van ultrafiltraat aanzienlijk is gedaald deels op grond van een (humorale?) regulatoire invloed in het kader van de zouthuishouding en deels door de osmotische werking van de per nephron sterk toegenomen filtratie van deeltjes. In een dergelijke situatie zal zelfs bij volledig intact blijven van het vermogen tot reabsorptie van vrij water per functionerende eenheid, deze reabsorptie ten opzichte van het sterk toegenomen volume dat door het nephron heenstroomt zo gering zijn, dat de urineosmolaliteit hierdoor slechts in beperkte mate wordt beïnvloed. Met andere woorden, de massale doorstroming per nephron maakt dat de, op zich normale prestatie wat betreft de 'vrij' H<sub>2</sub>O-reabsorptie, een zeer gering effect heeft op de osmolaliteit van de urine. Een geheel analoge situatie ontstaat wanneer normale nieren via zout of mannitolinfusie aan een osmotische diurese worden bloot gesteld. Hoewel de 'vrij' H<sub>2</sub>O-reabsorptie tot een maximum van 5-7 ml/min opklimt, daalt de osmolaliteit van de urine en nadert asymptotisch tot die van het plasma.

Wil men bij patiënten met een verminderde glomerulaire filtratie nagaan of er naast de reductie van het aantal functionerende nephronen tevens een specifieke stoornis van het concentrerende systeem bestaat, dan geeft de maximale urine-osmolaliteit na dorsten geen afdoende informatie. Hiertoe zouden metingen van de  $Tm^c_{H_2O}$  met behulp van een osmotische diurese moeten worden verricht. Deze

methode is tijdrovend en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is de snelle toediening van een grote osmotische lading niet ongevaarlijk.

Een alternatieve mogelijkheid om na te gaan of er behalve een globale nierinsufficiëntie, ook een specifieke stoornis van het concentrerend vermogen bestaat, wordt gehanteerd door Steele e.a. (1969). Deze auteurs redeneren als volgt. Aangenomen dat er bij een vermindering van de glomerulaire filtratie, sprake is van een gereduceerd aantal van op zich normale nephronen, dan moeten verschillende individuele nieren met toenemende insufficiëntie, vergelijkbaar zijn met normale nieren met toenemende osmotische belasting. Van de normale nier weet men dat er tijdens osmotische belasting een vaste kromlijnige relatie bestaat  $\frac{U}{P}$  osmol en de diurese (Rapoport e.a. 1949, Raisz e.a. 1959, Buchborn 1966). Van een reeks nieren met progressief kleiner aantal nephronen mag men in de dorstproef een soortgelijke constante relatie verwachten omdat elke functionerende eenheid als het ware meer belast wordt naarmate de totale functie geringer is. In de hypothetische situatie van een nier met een verlaagd aantal geheel intacte nephronen, mag men verwachten dat de relatie tussen  $\frac{U}{P}$  osmol en de gecorrigeerde diurese (= de diurese die deze nier gehad zou hebben indien de GFR 100 ml/min bedroeg, dat wil zeggen de feitelijke diurese vermenigvuldigt met een factor  $\frac{100}{GFR}$ ) overeenkomt met de bevindingen bij normale nieren. Deze normale relatie tussen  $\frac{U}{P}$  osmol en de gecorrigeerde diurese tijdens een concentratie-proef werd door Györy en Steele (1969) empirisch vastgesteld uit een groot aantal waarnemingen tijdens een concentratie-proef bij normale proefpersonen en patiënten met slechts 1 overigens gezonde nier. De gevonden regressievergelijking,  $\log y = 0.4307 - 0.1108 x$ , waarin  $y = \max. \frac{U}{P}$  osmol  $- 1$  en  $x =$  gecorrigeerde diurese, bleek volgens Steele e.a. (1969) ook te gelden voor het materiaal van een reeks andere auteurs. Met behulp van deze regressievergelijking en de normale spreiding, is het mogelijk om te differentiëren tussen patiënten met een specifieke stoornis van het concentrerende systeem en patiënten die een verlaagd maximum hebben van de urine-osmolaliteit op grond van een toegenomen doorstroomvolume en osmotische lading per nephron.

## b. Methoden.

Bij 27 van de 49 patiënten met chronisch misbruik van analgetica werd het concentrerend vermogen getest volgens het onderstaande voorschrift:

Na 06.00 uur wordt gedurende 36 hieropvolgende uren gedorst. Hierbij ontvangt de patiënt hetzelfde dieet als tevoren voor hem was vastgesteld echter zonder drinken, terwijl vloeibaar voedsel zoals pap, jus e.d. werden weggelaten. Tijdens de laatste 12 uur van de dorstperiode urineerde de patiënt elke 6 uur uit. Van de twee verkregen urineporties werd de osmolaliteit bepaald door middel van vriespuntsdaling (Advanced Instrument Osmometer).

Bij 18 van deze 27 patiënten werd de dorstproef dusdanig gewijzigd uitgevoerd dat de relatie tussen  $\frac{U}{P}$  osmol en de gecorrigeerde diurese kon worden vastgesteld

en vergelijking met het normaal gebied volgens Steele e.a. (1969) mogelijk was. Hiertoe werd gedurende de laatste 12 uur van de 36 uren dorstperiode, de urine opgevangen in 4 porties van elk 3 uur en werd naast de osmolaliteit van de urine, ook die van het serum bepaald evenals het volume van elke urine portie. Bij deze patiënten werd de creatinineclearance gemeten op de dag voorafgaande aan de dorstproef. Uit de portie met de hoogste osmolaliteit van de urine werd met behulp van de bijbehorende serumosmolaliteit, het volume van deze portie en de creatinineclearance, de relatie tussen  $\frac{U}{P}$  osmol en de op 100 ml clearance gecorrigeerde diurese vastgesteld.

### c. Resultaten.

1. Tabel XXVIII toont de maximale urine-osmolaliteit bij 27 patiënten met misbruik van analgetica. Het vaststellen van een ondergrens van de norm bij een groep patiënten met grote leeftijdsverschillen blijft altijd arbitrair. Een waarde lager dan 850 m osm/kg H<sub>2</sub>O geldt in het algemeen als de absolute ondergrens van normaal, terwijl waarden boven 900 m osm/kg H<sub>2</sub>O waarschijnlijk normaal zijn (Miles e.a. 1954, Wijdeveld 1961, Jacobson 1962).

Pat. no.	Ccreat ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Maximale urine osm na 36 uur dorsten	Minimale urin epH bij NH <sub>4</sub> Cl belasting
1	25	481	5.40
2	18	456	5.16
3	68	616	5.60
4	47	454	5.40
5	31	526	5.60
6	60	753	5.15
7	28	449	5.60
8	37	388	6.00
9	102	846	4.90
10	64	822	5.10
11	27	497	4.90
12	23	457	5.50
13	29	456	
14	88	725	5.00
15	30	394	5.00
16	72	545	4.90
17	41	454	
18	11.5	350	
19	86	749	
20	50	— (Sq 1011)	
21	64	922	4.70
22	100	878	4.85
23	77	1065	4.70
24	86	980	5.10
25	86	1264	5.10
26	88	1021	4.60
27	114	1055	4.90

TABEL XXVIII Resultaten bij de concentratieproef en de zuurbelastingstest.

Tabel XXVIII toont dat 20 van de 27 patiënten een maximale osmolaliteit van de urine hadden die lager was dan 850 m osm/kg H<sub>2</sub>O. Van deze 20 patiënten hadden 4 een normale clearance (gedefinieerd als 70 ml/1.73 m<sup>2</sup>) terwijl 3 van deze 4 patiënten na belasting met NH<sub>4</sub>Cl een normale acidificatie van de urine vertoonden terwijl bij de 4e de acidificatietest mislukt was. Deze 4 patiënten, die ook een normaal IVP hadden, hebben als enige aantoonbare stoornis, het insufficiënte concentratievermogen.

Alle patiënten met een clearance lager dan 70 ml/1.73 m<sup>2</sup> hadden een maximale urineconcentratie onder 850 m osm met uitzondering van patiënt 21 uit tabel XXVIII. Wanneer patiënt 21 en 10 uit deze tabel buiten beschouwing worden gelaten hebben alle patiënten met een gestoorde clearance een maximale osmolaliteit van de urine die ver beneden het normale minimum ligt, zodat men op grond hiervan geneigd zou zijn een stoornis van het concentrerende systeem aan te nemen. Zoals in de inleiding reeds werd gesteld is deze conclusie niet gerechtvaardigd.

Van de 20 patiënten met een te lage maximale concentratie werden 15 tevens met een zuurbelastingstest onderzocht. Bij 7 bleek het zuuruitscheidend vermogen gestoord. Bij 8 bestond een minimale pH van de urine die binnen de norm lag. Geen enkele patiënt had een gestoord zuuruitscheidend vermogen wanneer de concentratieproef normaal uitviel.

Er waren 7 patiënten met een normaal concentrerend vermogen. Patiënt 21 had een geringe clearancedaling, de overige 6 een normale clearance. Allen hadden een normaal zuuruitscheidend vermogen en een normaal IVP.

2. Bij 18 patiënten werd gedurende de laatste 12 uur van de dorstproef de serum-osmolaliteit en de diurese bepaald. Met behulp hiervan is het mogelijk de relatie tussen  $\frac{U}{P}$  osmol en de gecorrigeerde diurese vast te stellen. Figuur 25 toont de door Steele e.a. (1969) opgestelde regressielijn voor een normaal concentrerend vermogen en de 95% tolerantiegrenzen van het normale gebied. De punten van 17 van de 18 onderzochte patiënten vallen beneden de onderste begrenzing van het normale gebied. Hiermee is dus aangetoond dat de daling van de  $\frac{U}{P}$  osmol ratio bij deze patiënten niet uitsluitend berust op een vermindering van het aantal functionerende nephronen, maar dat er tevens een specifieke stoornis van het concentrerende systeem bestaat.

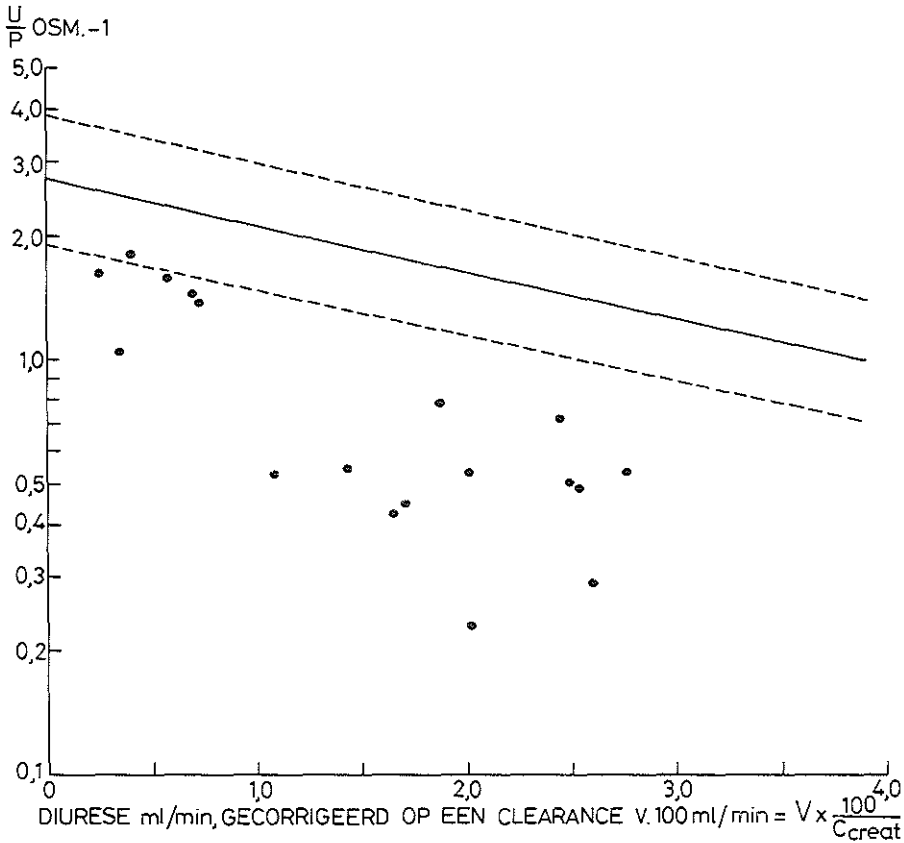
Van de 18 op deze wijze onderzochte patiënten hadden 14 een verlaagde creatinineclearance en 4 een normale clearance. Alle 14 patiënten met een verlaagde clearance en 3 van de 4 patiënten met een normale clearance vertoonden het beeld van een specifieke stoornis van het concentrerend vermogen.

## 6. Het röntgenologisch onderzoek.

### a. Inleiding.

De medullaïre laesie door chronisch misbruik van analgetica mondt in vele gevallen uit in een necrose van de papil. Deze vormt de meest karakteristieke macroscopische afwijking van de analgeticanephropathie. Het is mogelijk deze afwijking



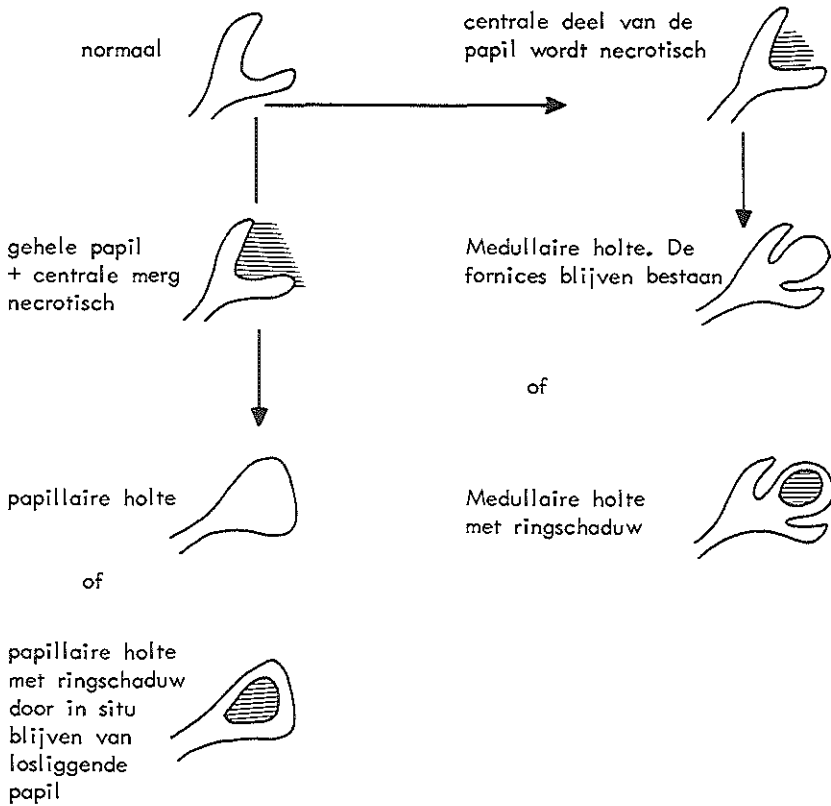


FIGUUR 25: **Relatie tussen  $\frac{U}{P} \text{ osm-1}$  en gecorrigeerde diurese bij 18 patiënten. Het gebied tussen de stippellijnen is het normale bereik zoals vastgesteld door Steele e.a. (1969).**

röntgenologisch te visualiseren doordat de necrotische papil in zijn geheel of in delen losraakt waardoor een holte in het medullaire parenchym overblijft. Deze zich met contrast vullende holte vormt de röntgenologische weergave van de papilnecrose. De holten worden ingedeeld in 2 typen die naast elkaar in dezelfde nier kunnen voorkomen: het medullaire en het papillaire type. Wanneer de papil of het papilfragment in de holte is blijven liggen, ontstaat een centrale uitsparing in het contrast, de zogenaamde ringschaduw. Soms verkalkt de losgeraakte of nog vastliggende necrotische papil waardoor kalkhoudende uitsparingen ter plaatse van de papillen worden gezien. In figuur 26 zijn de diverse verschijningsvormen van de papilnecrose schematisch getekend.

#### b. Methoden.

Door Lindvall (1960) en Harrow (1963) zijn de röntgenologische criteria voor de papilnecrose uitvoerig beschreven evenals de differentiaal diagnose ten opzichte



a. PAPILLAIRE TYPE

b. MEDULLAIRE TYPE

FIGUUR 26: Schematische voorstelling van de ontstaanswijze van de diverse röntgenologische manifestaties van papilnecrose.

van andere aandoeningen met kelkdeformaties. Uitgaande van deze criteria werden de intraveneuze pyelogrammen van onze patiënten nauwkeurig bestudeerd.

Bij 32 van de 36 patiënten uit onze reeks werd een intraveneus pyelogram gemaakt. Na de gebruikelijke voorbereiding volgde intraveneuze toediening van 40 ml urombrine 65% (of Isopaque 440). Bij de patiënten met gestoorde nierfunctie werd steeds een dubbele dosis toegediend of een zogenaamd infusiepyelogram gemaakt. De opnames werden waar nodig gecompleteerd met planigrafie van de nieren. Er werd bij deze opnames geen compressie van de ureteren toegepast.

Bij de 4 overige patiënten met een clearance van respectievelijk 14, 6,5, 5,1 en 4,7 ml/min werd van intraveneuze pyelografie afgezien.

c. Resultaten.

In tabel XXIX zijn de patiënten gerangschikt naar de grootte van hun creatinine-

clearance. In deze tabel valt af te lezen dat 8 patiënten een normaal intraveneus pyelogram hadden, terwijl bij 6 anderen wel afwijkingen aan de kelken gezien werden die echter of niet karakteristiek waren, of met een dusdanig slechte uitscheiding van contrast gepaard gingen dat de beelden niet met zekerheid te beoordelen waren. Bij 17 patiënten werden beelden gezien waarop de diagnose papilnecrose volgens de criteria van Lindvall en Harrow met zekerheid gesteld kon worden.

Tabel XXIX toont dat 4 patiënten uitsluitend medullaire holten hadden en 8 patiënten uitsluitend papillaire, terwijl 5 patiënten holten van beide typen naast elkaar vertoonden. Ringschaduw en papilverkalkingen werden elk bij 3 patiënten waargenomen.

Pat. no.	Ccreat 1.73 m <sup>2</sup>	Normaal	Afwijkend maar niet karakteristiek I.V.P.	Papilnecrose			
				Medullaire holtes	Papillaire holtes	Verkalkte papillen	Ring-schaduw
1	102	×	—	—	—	—	—
2	88	×	—	—	—	—	—
3	86	×	—	—	—	—	—
4	72	×	—	—	—	—	—
5	68	—	kelkdeformaties	—	—	—	—
6	64	—	—	×	—	—	—
7	60	×	—	—	—	—	—
8	59	×	—	—	—	—	—
9	54	×	—	—	—	—	—
10	54	—	kleine nieren	—	—	—	—
11	52	×	—	—	—	—	—
12	50	—	—	—	×	—	—
13	47	—	—	×	×	—	—
14	43	—	—	—	×	—	—
15	41	—	kelkdeformaties	—	—	—	—
16	39	—	kelkdeformaties	—	—	—	—
17	37	—	—	×	×	×	—
18	36	—	—	—	×	—	—
19	35	—	—	×	—	×	—
20	33	—	kelkdeformaties	—	—	—	—
21	30.5	—	—	—	×	—	—
22	30	—	niet te beoordelen	—	—	—	—
23	29	—	—	—	×	—	—
24	28	—	—	×	—	—	—
25	27	—	—	×	×	—	—
26	25	—	—	—	×	—	—
27	23	—	—	×	×	—	×
28	18	—	—	×	×	—	—
29	16.5	—	kelkdeformaties	—	—	—	—
30	14	—	—	—	×	×	—
31	11.5	—	—	—	×	—	×
32		—	—	×	—	—	×

TABEL XXIX Bevindingen bij het intraveneuse pyelogram bij 32 patiënten met analgeticanephropathie.

Figuur 27 tot en met 31 tonen de beelden zoals bij een deel van onze patiënten werden waargenomen.

## **7. Bespreking.**

De renale symptomen bij onze 36 patiënten met aantoonbare nierbeschadiging na jarenlang misbruik van analgetica, komen in grote trekken overeen met hetgeen vermeld wordt in de uitvoerige literatuur, die zich gevormd heeft sedert de eerste publicatie over dit onderwerp van Spühler en Zollinger in 1953. Het huidige onderzoek beoogt een aanvulling te zijn op deze literatuur waarbij bepaalde onderdelen van het ziektebeeld zoals het urinesediment en de tubulaire functies extra werden belicht.

### **a. Anamnese en de macro-symptomen.**

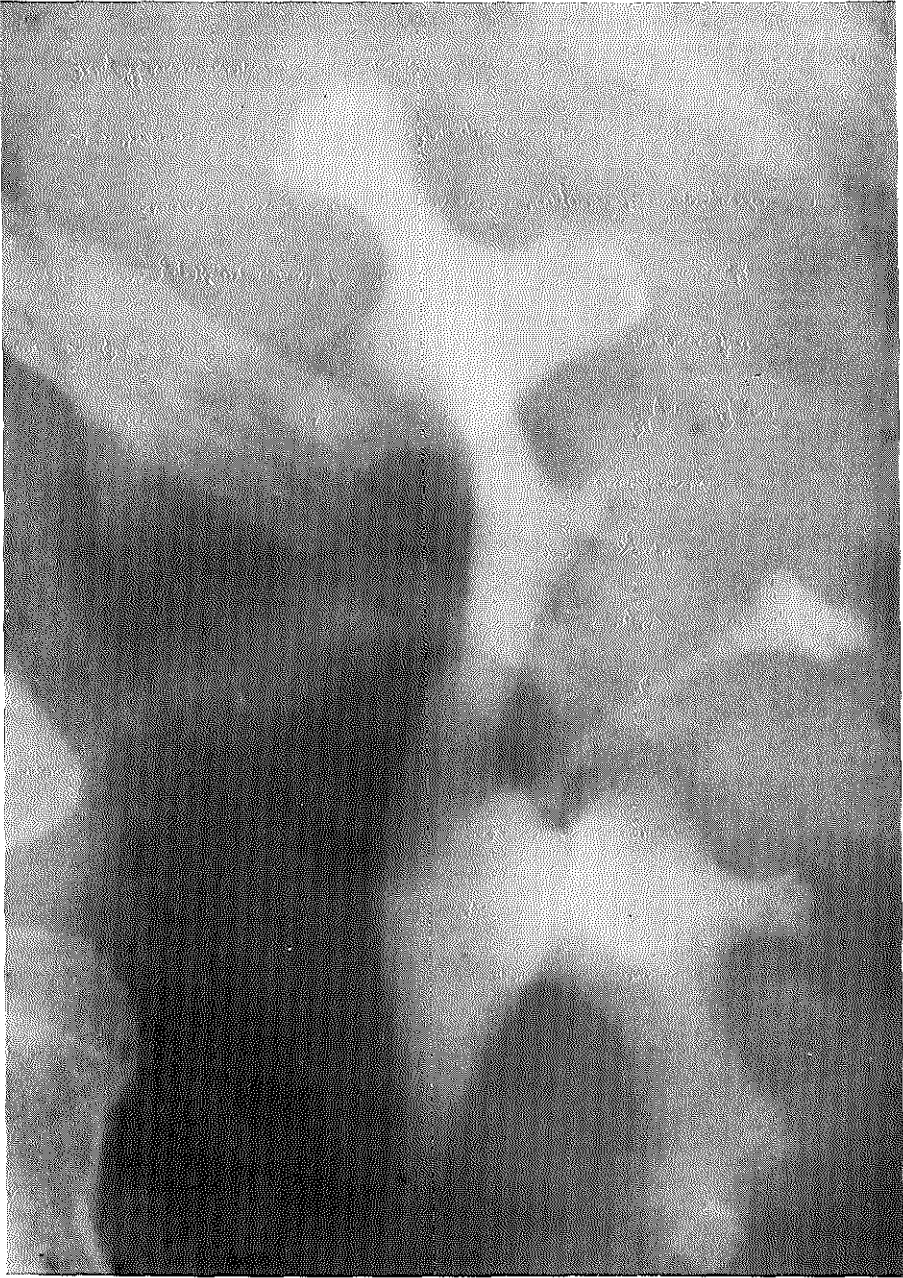
Bij slechts 15 van de 36 patiënten werd een anamnese verkregen die wees in de richting van papilnecrose of pyelonephritis. De overige 21 patiënten hadden geen klachten of verschijnselen in hun voorgeschiedenis die suggestief waren voor een dergelijk proces of zelfs wezen in de richting van een nierlijden. Hieronder kwamen 11 patiënten voor waarbij de nierbeschadiging dusdanig was voortgeschreden dat zij een clearance van minder dan 45 ml/min vertoonden. Bij 5 patiënten bestonden duidelijke röntgenologische tekenen van papilnecrose zonder dat dit proces tot klachten aanleiding had gegeven. Met andere woorden, papilloslating en parenchymdestructie kon zich ontwikkelen zonder dat klachten of verschijnselen tot het vermoeden van een nierlijden aanleiding geven. Deze 'stille' fase van de aandoening lijkt zich als regel voort te zetten totdat een vergevorderd stadium bereikt wordt of een secundaire infectie optreedt.

Verscheidene auteurs melden soortgelijke gevallen met een 'stomme anamnese'. Spühler en Zollinger (1963) beschreven 44 patiënten van wie slechts 7 een anamnese hadden waarin kolieken of lendenpijn voorkwam. Van de 53 patiënten van Harvald (1963) hadden 30 wel en 23 geen anamnese wijzend op papilloslating, necrose of ontsteking in de nieren. Bij Dawborn (1966) hadden 13 van de 30 patiënten, noch in de anamnese, noch in het verdere beloop, klachten horend bij papilnecrose en (of) acute pyelonephritis. Gault (1968) stelt op grond van eigen waarnemingen en literatuuronderzoek, dat de nierziekte als regel sluipend begint en pas symptomen geeft als 60-85% van de nierfunctie verloren is gegaan. Een enkele maal worden patiënten met symptomen van papilloslating beschreven, die nog geen daling van de clearance hebben (Harrow 1967).

De bevinding van duidelijke en uitgebreide caviteiten op het intraveneuse pyelogram bij 5 patiënten die geen verschijnselen van papilloslating in de anamnese hadden, heeft een bijzondere betekenis. Kennelijk kan papillaire necrose met afstoting en holtevorming dusdanig verlopen, dat de betrokkene er niets van merkt. De afstoting moet dan in zulke kleine fragmenten plaatshebben, dat geen kolieken optreden en geen materiaal in de urine wordt opgemerkt.

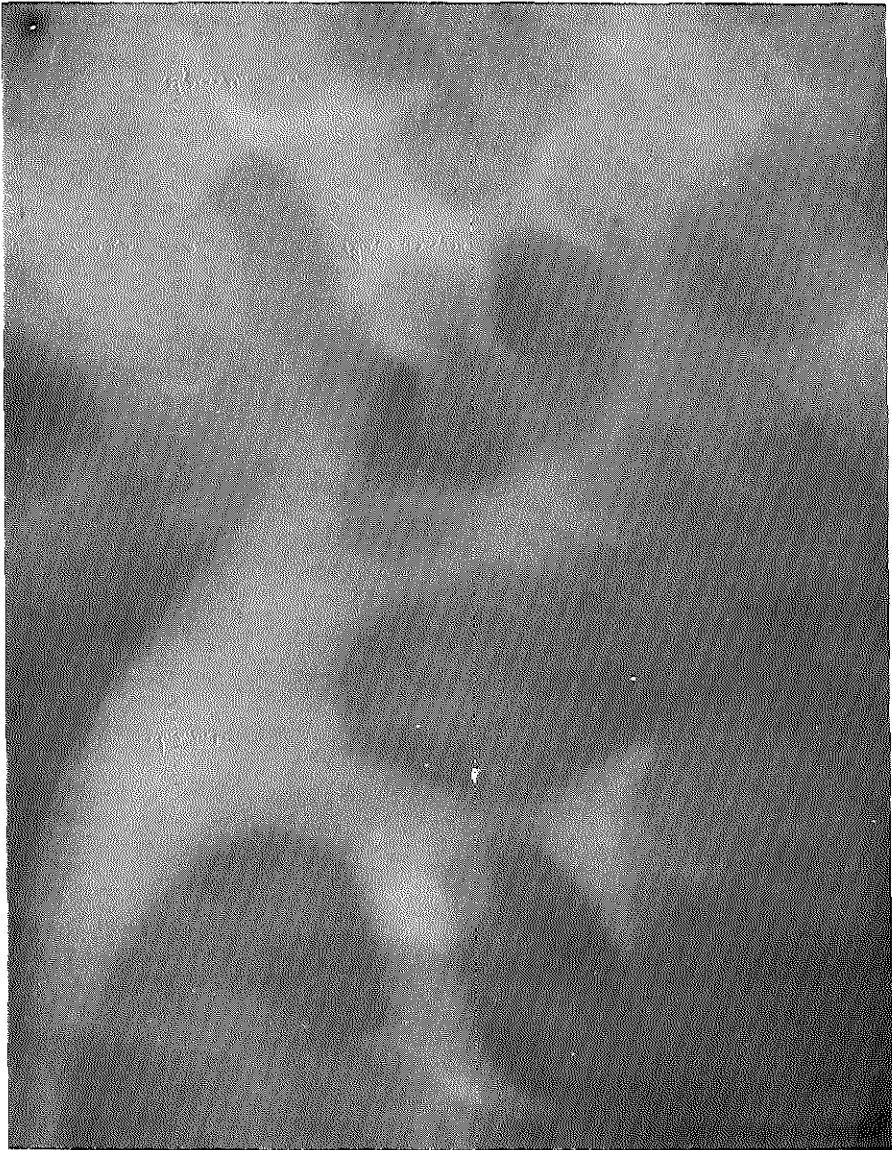
### **b. Het onderzoek van de urine.**

Het urine-onderzoek bij onze patiënten laat zien dat een sterke proteïnurie vrijwel niet voorkomt. Bijna 80% van de 397 urineporties die onderzocht werden bevatten



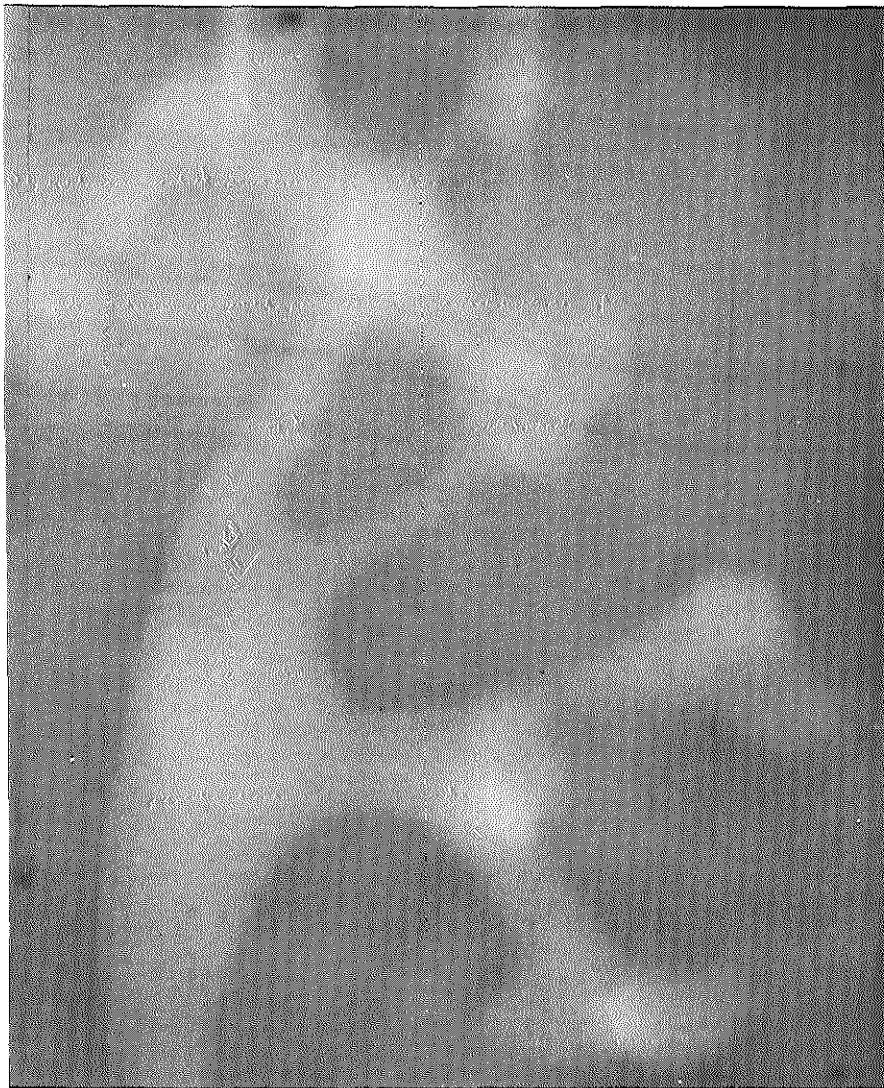
**FIGUUR 27**    **Patiënt 19 uit tabel XXIV. Medullaire caviteiten op de plaats van de meeste papillen.**

slechts een spoor of in het geheel geen eiwit. Quantitatief eiwitonderzoek bij enkele patiënten met een persistente 1+ reactie leerde dat de 24-uursexcretie van eiwit maximaal 1.5 gram bedroeg.



**FIGUUR 28 A: Patiënt 25 uit tabel XXIV. 1966 Normaal beeld.**

De afwezigheid van sterke proteïnurie bij de analgetica nephropathie, wordt in alle publicaties die aandacht schenken aan dit punt, nadrukkelijk vermeld. (Spühler en Zollinger 1953, Moeschlin 1957, Reynolds en Edmundson 1963, Dawborn 1966, Gault 1968 en Fellner 1969). Dit hangt ongetwijfeld samen met het interstitiële karakter van het proces, waarbij de glomerulus lang gespaard blijft. Uit deze gegevens



**FIGUUR 28 B:** Zelfde patiënt. 1971 Alle papillen zijn vervangen door grote papillaire holten.

mag worden geconcludeerd dat een sterke proteïnurie eerder tegen dan vóór de diagnose lijkt te pleiten. Macroscopische en microscopische haematuri bleek een zeldzaam en vaak kortdurend verschijnsel te zijn bij onze patiënten. Bij twee patiënten waarbij de haematuri lang aanhield, bleek na verder onderzoek hiernaar dat een andere oorzaak bestond. Bij de ene patiënt werd een uraatsteen in het pyelum aangetroffen terwijl de tweede patiënt multipele blaaspoliepen had.



**FIGUUR 29:** Patiënt 14 tabel XXIV. De onderste kerken zijn intact. De bovenste papillen zijn vervangen door enkele papillaire holten.



De meest frequente en constante afwijking in de urine door ons waargenomen, was een lichte tot matige leucocyturi. Dit verschijnsel trok uiteraard slechts dáár de aandacht, waar de urinekweek steeds uitwees dat geen infectie bestond. In het huidige onderzoek werd het urinesediment steeds door ons zelf bekeken, zowel bij de eerste opname als tijdens het vervolgonderzoek. Bovendien werd van hetzelfde specimen een kweek verricht zodat met zekerheid kon worden vastgesteld dat de urine op dat moment geen bacteriën bevatte. Op deze wijze was het mogelijk de frequentie van steriele pyurie vast te stellen in elk individu afzonderlijk en bij de gehele groep.



**FIGUUR 30: Patiënt 32 uit tabel XXIV. 3 grote medullaire holten met contract-uitsparingen resulterend in ringschaduw.**

Van de 20 patiënten zonder infectie (tabel XXVI A) bleek de helft zeer frequent (50 - 100<sup>o</sup>/<sub>o</sub> van de keren dat de urine werd onderzocht) een verhoogd aantal leucocyten per gezichtsveld te hebben. Dit waren allen patiënten met een vergevorderd



**FIGUUR 31:** Patiënt 13 uit tabel XXIV. Bovenste holten zijn verdwenen. Ter plaatse enkele confluërende papillaire holten. Onderste kelk vertoont een typische medullaire holte.

stadium van de ziekte. Ook de helft van de patiënten met initiële infectie (tabel XXVI B), houdt een pyurie na sterilisatie van de urinewegen. Als regel was er slechts sprake van een matige pyurie met tussen 5 en 30 leucocyten per gezichtsveld. Tijdens infecties werd altijd een veel sterkere pyuri waargenomen die na behandeling weer verminderde maar in de helft van de gevallen niet volledig verdween ondanks sterilisatie van de urinewegen.

Leucocyturi bij steriele urinekweek werd gesignaleerd door Bengtsson (1962), Dawborn (1966) en Bell (1969). Dawborn (1966) postuleert dat necrose van papil en merg een leucocytenreactie oproept langs de necrotische zone. Op deze wijze zou de steriele leucocyturi verklaard moeten worden.

Het ontbreken van leucocytencylinders zoals door ons werd geconstateerd, wordt in de eerdere publicaties niet vermeld. Als factoren die hierbij een rol spelen kunnen worden genoemd: het ontbreken van proteïnuri, het insufficiënte concentratievermogen en de destructie van het tubulaire systeem (waarin de cilindres gevormd zouden moeten worden) op de plaats waar de leucocytenreactie optreedt.

### c. Het zuuruitscheidend vermogen.

Acidose van het hyperchloraemische type werd bij onze patiënten in tamelijk frequente mate waargenomen bij retrospectie van de gegevens uit de status. Ook anderen (Spühler en Zollinger 1953, Reynolds en Edmundson 1963, Ramsay en White 1965, Prescott 1966 en Koch e.a. 1968) hebben gewezen op de hoge frequentie van acidose bij deze vorm van nieraandoening. Het was daarom in zekere zin een verrassing dat bij de zuurbelastingstest de helft van de onderzochte patiënten nog een minimale urine pH bereikte die binnen de norm lag, terwijl bij de overige patiënten een stoornis van slechts beperkte omvang werd gezien. Slechts 1 patiënt (no. 8 uit tabel XXVIII) had een waarde die overeenkwam met de zogenaamde klassieke renale tubulaire acidose in zijn complete vorm, uit de reeksen van Wrong en Davies (1959) en Györy (1968). De gestoorde acidificatie bij de overige 7 patiënten ging gepaard met een minimale pH van de urine die zelfs nog lager lag dan gevonden werd bij de incomplete asymptomatische vormen van de renale tubulaire acidose die onderzocht werden door Wrong en Davies en Györy. Deze resultaten duiden er op, dat het vermogen om een  $H^+$  ionen-gradient (lumen-peritubulair) te handhaven in de verzamelbuis, normaal of slechts relatief licht gestoord pleegt te zijn. De onderzoeken van Bengtsson (1962), Steele e.a. (1969) en Gault e.a. (1971) wijzen in dezelfde richting. Deze auteurs vonden slechts bij hoge uitzondering dat de pH van de urine tijdens de zuurbelastingstest hoger dan 6 bleef. In het overgrote deel van de patiënten werd een normale of slechts licht gestoorde minimale urine-pH gevonden.

Uiteraard vormt de door ons onderzochte parameter, de pH van de urine, geen quantitative maat voor de totale  $H^+$  excretie door de nier, maar weerspiegelt slechts een onderdeel van deze complexe tubulaire functie. De excretie van ammonium en titreerbaar zuur is echter, in vergelijking tot de creatinineclearance en de urine-pH, normaal bij analgeticanephropathie (Bengtsson 1962, Steele e.a. 1969), zodat niet aangenomen mag worden dat hierin de verklaring ligt voor de hoge frequentie van hyperchloraemische acidose bij onze patiënten. Het is waarschijnlijk dat een deel van de patiënten bij opname, hetzij door een complicerende infectie,

hetzij doordat zij nog recent aan analgetica hadden blootgestaan, een geringer acidificerend vermogen hadden dan ten tijde van de zuurbelastingstest die altijd plaats heeft gevonden nadat de patiënt reeds enige tijd opgenomen was. Op deze wijze valt te verklaren dat een hyperchloaemische acidose werd gezien bij patiënten die later een normale minimale urine-pH bereikten. Bij patiënten met een lichte stoornis van het acidificerend vermogen is een hyperchloaemische acidose in een stadium dat de nierfunctie gedaald is, verklaarbaar wanneer men bedenkt dat een klein aantal nephronen onder deze omstandigheden aan een relatief groot aanbod van zuur blootstaat.

Een alternatieve verklaring voor het voorkomen van een hyperchloaemische acidose in combinatie met een lage pH van de urine wordt geboden door de recente bevinding van Soriano (1967) en Morris (1968, 1969) dat er naast de klassieke vorm van deze aandoening nog een tweede type bestaat met een geheel ander patroon. Deze tweede vorm wordt als prototype gezien bij de zogenaamde hereditaire fructose-intolerantie. Bij dergelijke patiënten bestaat een stoornis in de proximale reabsorptie van gefiltreerd  $\text{HCO}_3^-$ . Die proximale 'lek' van  $\text{HCO}_3^-$  leidt tot overstroming van het op zich geheel normale distale segment dat met de uiteindelijke acidificatie van de urine is belast, met als resultaat een alkalische urine en een renale acidose. Wanneer echter door het grote verlies aan  $\text{HCO}_3^-$  de acidose eenmaal ontstaan is en het serum  $\text{HCO}_3^-$  onder een zekere drempelwaarde daalt, wordt de proximale reabsorptie van  $\text{HCO}_3^-$  wel min of meer volledig en krijgt de distale tubulus een normaal aanbod te verwerken. Onder deze omstandigheden kan de urine-pH tot een geheel normaal minimum dalen en wordt het intacte vermogen van de distale tubulus manifest. Behalve bij de hereditaire fructose-intolerantie is dit zogenaamde type II van de renale tubulaire acidose ook waargenomen bij het syndroom van Sjögren, amyloidose van de nier, multipele myeloom en na toediening van overjarige tetracycline preparaten. De vraag of een deel van de patiënten met analgeticanephropathie een dergelijke vorm van renale tubulaire acidose heeft, zal moeten worden beantwoord met onderzoeken naar de  $\text{Tm}^c \text{HCO}_3^-$  van de nier onder bicarbonaat-belasting.

#### **d. Het concentrerend vermogen.**

Bij 20 van de 27 patiënten die aan een concentratieproef werden onderworpen, vonden wij een maximale urine-osmolaliteit die lager dan 850 m osm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  bedroeg. Bij het overgrote deel van deze 20 patiënten bestond een sterke daling van de creatinineclearance zodat de uitslag van de concentratieproef geen uitsluitsel geeft over het al of niet bestaan van een specifieke stoornis van het concentrerende systeem.

Met behulp van een gemodificeerde concentratieproef, waarbij de  $\frac{U}{P}$  osmol ratio vergeleken werd met de gecorrigeerde diurese, bleek bij 17 van de 18 onderzochte patiënten, dat het concentrerende vermogen meer gedaald was dan theoretisch verwacht kon worden op grond van de daling van de creatinineclearance. Er is dus sprake van een selectieve aantasting van het concentrerende systeem. Dit bleek het geval bij alle 14 onderzochte patiënten met een verlaging van de creatinineclearance. Deze bevinding toont aan dat, indien de glomerulaire filtratie gedaald is

bij een lijder aan nephropathie door analgeticamisbruik, een specifieke stoornis van het concentrerende systeem obliagaat is.

Bij 4 patiënten met een intacte creatinineclearance bestond een gestoord concentrerend vermogen, zodat deze functiestoornis de enige aantoonbare afwijking kan zijn bij beginnende nephropathie.

Deze resultaten zijn geheel in overeenstemming met de ontwikkeling van de nierlaesie zoals in de histologische onderzoeken werd waargenomen (Kincaid-Smith 1967, Burry 1968). De beginnende laesie wordt steeds in de medulla aangetroffen en deze primaire localisatie correspondeert met de selectieve stoornis van het concentrerend vermogen welke in de lichtere gevallen bij de functieproeven wordt gevonden. In de ernstigere stadia neemt ook de glomerulaire filtratie af maar de concentratiezwakte blijft ook dan aantoonbaar. Vele auteurs hebben reeds gewezen op de daling van het concentrerend vermogen bij normale of slechts licht gestoorde nierfunctie (Spühler en Zollinger 1953, Larsen en Møller 1959, Hultengren 1961, Bengtsson 1962, Reynolds e.a. 1963, Koch e.a. 1968, Steele e.a. 1969). Slechts Bengtsson (1962) en Steele e.a. (1969) hebben gepoogd om na te gaan of bij patiënten met een verlaagde clearance de te lage maximale osmolaliteit van de urine op een werkelijke specifieke concentratiestoornis berustte. Bengtsson (1962) vond dat de hellingshoek van de regressielijn, berekend uit de relatie tussen maximale osmolaliteit en creatinineclearance, kleiner is bij papilnecrose dan bij chronische pyelonephritis. Zij concludeert hieruit dat er bij papilnecrose meer nog dan bij pyelonephritis een specifieke stoornis van het concentrerend systeem bestaat.

Met de door Steele e.a. (1969) gekozen benadering is het mogelijk na te gaan of de gevonden te lage osmolaliteit van de urine buiten proportie is ten opzichte van de daling van de creatinineclearance. Evenals wij vonden Steele e.a. dat alle patiënten met een verlaging van de creatinineclearance, een stoornis in het concentrerend vermogen hadden die sterker was dan op grond van de reductie in het aantal functionerende nephronen, kon worden verwacht.

De vraag rijst of een dergelijke specifieke stoornis van het concentrerende vermogen kenmerkend is voor de nephropathie bij analgeticamisbruik. Met behulp van osmotische diurese en meting van  $Tm_{H_2O}^c$  werd bij chronische glomerulonephritis meestal een normale of bijna normale concentrerende capaciteit van de nier gevonden, althans in vergelijking tot de glomerulaire filtratie (Baldwin e.a. 1955, Anastasakis en Buchborn 1966). Bij chronische pyelonephritis daarentegen werd o.a. door Kleeman e.a. (1960), Anastasakis en Buchborn (1966) gevonden dat het concentrerend vermogen buiten proportie gestoord is ten opzichte van de glomerulaire filtratie. Bij polycytische nieren en de zogenaamde nephrosclerose werden resultaten verkregen die wezen op een concentrerend vermogen dat matig gestoord was (meer dan bij chronische glomerulonephritis, minder dan bij pyelonephritis). Hieruit valt af te leiden dat de concentratiezwakte bij analgeticaneuropathie niet exclusief is en dat bij diverse andere nephropathiën een dergelijke functiestoornis kan worden waargenomen.

Vergelijking tussen de resultaten verkregen bij de acidificatietest en concentratieproef toont dat 8 van de 15 patiënten met nephropathie die aan beide onderzoeken onderworpen werden, wel een concentratiezwakte hadden maar een normale minimale pH van de urine konden creëren. Bij de overige 7 patiënten waren beide

functies gestoord. Met andere woorden, van de 2 onderzochte tubulaire functies was het concentrerend vermogen in 100% van de gevallen gestoord, het vermogen om de pH van de urine te verlagen, slechts bij minder dan de helft van de patiënten. Ook bij de door Steele e.a. (1969) onderzochte patiënten kwam de concentratiestoornis veel frequenter voor dan die van de acidificatie.

#### **e. Het röntgenologische onderzoek.**

De bevindingen bij 17 van de 32 patiënten bij wie een intraveneus pyelogram werd verricht, werden geïnterpreteerd als een uiting van papilnecrose volgens de criteria van Lindvall (1960) en Harrow (1963). Van de overige 15 patiënten hadden 8 een normaal intraveneus pyelogram terwijl bij 7 niet-typische kelkafwijkingen werden gezien. Dit laatste hing meestal samen met het feit dat het beeld niet goed beoordeelbaar was op grond van een geringe nierfunctie.

Hoewel de röntgendiagnostiek in vele gevallen een duidelijk en pathognomonisch beeld kan geven van papilnecrose, blijkt uit deze gegevens dat dit in vele gevallen niet goed mogelijk is. Dit kan het gevolg zijn van het feit dat het proces reeds in een te ver stadium verkeert waardoor de beelden van geringe kwaliteit zijn. Anderzijds blijkt dat nogal eens een geheel normaal intraveneus pyelogram kan worden gevonden bij een functioneel reeds duidelijk aantoonbare laesie. Dit laatste wordt ook expliciet genoemd door Dawborn (1966) en Harrow (1967) die beiden bij enkele patiënten met beginnende uraemie, normale intraveneuse en retrograde pyelogrammen vonden. Fairley en Kincaid-Smith (1968) beschrijven een patiënt die 10 dagen voor haar overlijden nog een normaal beeld van de kelken had vertoond op het intraveneuse en retrograde pyelogram. Bij Bij de obductie vertoonden beide nieren uitgebreide papilnecrose. De necrotische papillen waren normaal van vorm en de kelken hadden hierdoor hun normale configuratie behouden. Het ontbreken van papilnecrose op het pyelogram sluit de diagnose analgeticanephropathie dus geenszins uit.

#### **Samenvatting.**

Bij het onderzoek van 36 patiënten met nierbeschadiging na jarenlang misbruik van analgetica werden de volgende resultaten verkregen.

#### **Anamnese en macro-symptomen.**

Slechts 15 van de 36 patiënten vertoonden anamnestiche of klinische tekenen van een necrotiserend of inflammatoir proces in de nieren. De overige 21 patiënten hadden een geheel 'stille' voorgeschiedenis waarbij in vele gevallen toch een ernstige nierbeschadiging kon worden aangetroffen.

#### **Het onderzoek van de urine.**

Hierbij bleek dat een ernstige proteïnurie ( $> 2$  gr/24 uur) nooit werd gevonden. Een lichte proteïnurie kwam voor bij 20% van de urineonderzoekingen, de meerderheid leverde slechts een spoor of geheel geen eiwit op.

Macroscopische en microscopische haematuri werden respectievelijk bij 5 (waarvan 4 slechts anamnestic) en 10 patiënten gevonden. Het verschijnsel trad slechts kortdurend op en verdween meestal weer spoedig.

Leucocyturi was het meest constante verschijnsel. Bij 10 van de 20 niet geïnfecteerde patiënten bestond een vrij constante, zij het slechts matige leucocyturi. Van de geïnfecteerde patiënten die effectief behandeld werden voor hun infectie, behielden 6 van de 12 een leucocyturi.

#### **Het zuuruitscheidend vermogen.**

Bij 8 van de 17 in dit opzicht onderzochte patiënten, bleek de minimale pH van de urine niet onder de normale bovengrens (5.30) te kunnen dalen. De overige 9 patiënten konden wel een verlaging van de urine-pH creëren tot binnen de grenzen van een normale responsie. Bij 7 van de 8 gestoorde proeven werd slechts een geringe verhoging van de minimale urine-pH gevonden (tussen 5.40 en 5.00).

#### **Het concentrerend vermogen.**

Bij 4 patiënten bleek als enige uiting van nierbeschadiging, een stoornis van het concentrerend vermogen te bestaan. Zij hadden een normale creatinineclearance, een normale acidificatietest en een normaal intraveneus pyelogram.

Alle 14 patiënten met een verlaagde clearance die in dit opzicht werden onderzocht, hadden een stoornis van het concentratievermogen die buitensporig was ten opzichte van het verlies aan functionerende nephronen. Van de 2 onderzochte tubulaire functies bleek het concentrerend vermogen veel vaker gestoord dan het acidificerend vermogen.

#### **Het röntgenologisch onderzoek.**

Een voor papilnecrose typisch röntgenbeeld werd waargenomen bij 17 van de 32 patiënten bij wie een intraveneus pyelogram werd verricht. Bij 8 patiënten bestond een geheel normaal pyelogram terwijl de nierfunctie reeds gestoord was. Bij 7 patiënten was het beeld afwijkend maar niet typisch voor papilnecrose.

# Hoofdstuk VIII

## VERVOLGONDERZOEK BIJ PATIËNTEN MET NEPHROPATHIE DOOR LANGDURIG MISBRUIK VAN ANALGETICA.

### 1. Inleiding en literatuuroverzicht.

In tegenstelling tot de totale literatuur over de analgetica nephropathie, is het aantal publicaties over het beloop van de nierfunctie bij lijdende aan deze aandoening vrij beperkt. Bovendien zijn de gegevens nogal tegenstrijdig, zodat het moeilijk is bepaalde tendenzen vast te stellen. Verschillen in indeling, in gradering naar ernst en zelfs in definiëring van nierbeschadiging, maakt het vergelijken van de diverse onderzoeken niet goed uitvoerbaar. De belangrijkste publicaties zullen in een kort overzicht worden genoemd. Hierbij zullen enkele factoren, waarvan wordt aangenomen dat zij van betekenis zijn voor het verdere beloop en de prognose (voor zover in de betreffende publicatie vermeld), extra worden beklemtoond. Deze factoren zijn:

1. voortzetting van het gebruik van analgetica.
2. urineweginfectie.
3. het stadium waarin de nieraandoening verkeert aan het begin van het vervolgonderzoek.

Hultengren (1961, Zweden) beschreef 65 patiënten met papilnecrose en phenacetinmisbruik bij wie de diagnose in de meeste gevallen op röntgenologische gronden werd gesteld. De mate van nierbeschadiging werd als creatinineclearance uitgedrukt. Het vervolgonderzoek bestreek gemiddeld 18 maanden. In deze periode zag hij bij 31 van de patiënten een röntgenologische progressie van het ziektebeeld terwijl bij 13 patiënten de nierfunctie daalde.

Van 35 patiënten nam de auteur aan dat zij het gebruik van phenacetine gestaakt hadden. In deze groep verslechterden 4 patiënten röntgenologisch en 1 wat betreft de nierfunctie. De overigen bleven stationair en een duidelijke verbetering werd niet waargenomen. Door 30 patiënten werd het misbruik gecontinueerd. Hiervan gingen 17 patiënten achteruit wat betreft de röntgenbeelden en 12 wat betreft de nierfunctie.

De aanvankelijke nierfunctie wordt bij de bestudering van het beloopspatroom buiten beschouwing gelaten. Wel wordt de betekenis van infecties bestudeerd. Bij 83% van de patiënten bestond initieel een infectie; maar slechts bij  $\frac{1}{4}$  van deze infecties gelukte het om ze volledig en afdoende te bestrijden. Na permanente uitroeiing van de infectie werd altijd een gunstig beloop gezien. Deze patiënten hadden een stationaire nierfunctie en slechts bij een klein percentage werd een verslechtering van het röntgenbeeld gezien. Aangezien de geïnfecteerde patiënten gemiddeld een veel slechtere nierfunctie hadden dan de patiënten met steriele urine, is het gelijk blijven van de nierfunctie na succesvolle antibacteriële therapie wellicht van



grote betekenis. Naar later zou blijken (zie onder) is het beloop in het algemeen ongunstiger wanneer de nierfunctie eenmaal ernstig is verminderd.

Harvald (1963, Denemarken) vervolgde 27 patiënten langer dan 6 maanden. Het al of niet voortzetten van het misbruik van phenacetine werd gecontroleerd met behulp van bloedonderzoek naar de aanwezigheid van met- en sulphaemoglobine. Bij de patiënten die het misbruik stakten, daalde de gemiddelde waarde van het serumcreatinine van 3.5 naar 2.8 mg %. Bij de groep met voortgezet gebruik werd een stijging gezien van 4.2 naar 8.4 mg %. Uit dit onderzoek lijkt dus een duidelijke invloed te voorschijn te komen van het staken respectievelijk voortzetten van phenacetinemisbruik. Met- en sulphaemoglobine in het bloed vormen echter slechts een zeer indirecte maat voor het constateren van phenacetinegebruik. Deze pigmenten kunnen door een reeks andere stoffen worden veroorzaakt onder andere sulfapreparaten.

Bij 80% van de patiënten van Harvald bestond een urineweginfectie. Over de betekenis hiervan ten aanzien van de prognose wordt echter niet gesproken. Ook over het stadium waarin de patiënt verkeert en de betekenis hiervan met betrekking tot de prognose, wordt niet gerept.

Grimlund (1963, Zweden) vervolgde 64 patiënten, allen werknemers van de Husqvarna wapenfabriek, met analgetica nephropathie. Het onderzoek bestreek een periode van 18-48 maanden, waarin naar werd aangenomen het phenacetinegebruik onder deze patiënten geheel was gestopt omdat phenacetine vanaf 1961 op de receptenlijst was gekomen in Zweden.

In deze groep van overwegend mannelijke patiënten kwamen vrijwel geen infecties voor. Het resultaat van het vervolgonderzoek liet een duidelijke relatie zien tussen de mate van nierdestructie en de prognose. Bij een serumcreatinine tussen 1.5 en 2.5 mg % trad in slechts 20% van de gevallen een verslechtering van nierfunctie op. Bij een serumcreatinine boven 2.5 mg % bleef slechts 30% van de patiënten stationair (of verbeterde), terwijl 70% een dalende nierfunctie vertoonde. De helft van deze patiënten overleed binnen 4 jaar aan uraemie. Grimlund concludeert dan ook dat wanneer de ziekte eenmaal een bepaald stadium heeft bereikt, het beloop in de meeste gevallen onherroepelijk bergafwaarts gaat, ook bij staken van de inname van phenacetine.

Reynolds e.a. (1963, USA) beschreven 8 patiënten met een ernstige vorm van analgeticanephropathie. Van deze groep overleden 4 kort nadat de diagnose gesteld was. Van de overige patiënten werden 3 langere tijd vervolgd. Eén van deze patiënten continueerde het gebruik van phenacetine, de andere 2 patiënten namen geen analgetica meer in. Bij alle 3 patiënten bleef de nierfunctie vrij ernstig tot ernstig gestoord, maar vertoonde geen achteruitgang. Bij 6 van de 8 patiënten bestond een urineweginfectie. De betekenis hiervan voor de prognose komt in de publicatie niet duidelijk tot uiting.

Kasanen (1967, Finland) verrichtte een vervolgonderzoek bij 152 misbruikers van phenacetine met nephropathie. De definitie van nephropathie was in dit onderzoek niet scherp omschreven. Zo werden ook patiënten met normale nierfunctie maar met een urineweginfectie in het materiaal opgenomen. Het onderzoek liep van 1961 tot 1966. Aan het einde waren 118 patiënten beschikbaar voor herwaardering van de

nierfunctie. De auteur veronderstelde dat 80% het misbruik van analgetica had gestaakt. Het was niet mogelijk een duidelijk verschil aan te wijzen tussen de patiënten die het gebruik staakten en zij die doorgingen.

Over het geheel genomen kon een lichte daling van de gemiddelde nierfunctie worden waargenomen. Er bestond geen verschil in beloop tussen de geïnfecteerde patiënten en de groep zonder infectie. Er bleek wel een duidelijke invloed te bestaan van de prae-existente nierfunctie op de prognose. Bij een serumcreatinine onder 1.5 mg % was het overlevingspercentage na 4 jaar 92%, terwijl bij een waarde hoger dan 5 mg %, slechts 25% van de patiënten na 4 jaar nog in leven was. Kasanen komt tot de slotconclusie dat het proces in de nieren in de lichtere gevallen tot stilstand komt wanneer het gebruik van phenacetine wordt gestaakt. In een vergevorderd stadium mag een dergelijke stabiliteit van de nierfunctie niet verwacht worden.

Gault e.a. (1968, Canada) beschreven 13 patiënten die 1 tot 4 jaar werden vervolgd. Hiervan hadden 11 een vrij ver voortgeschreden laesie gezien een creatinine-clearance lager dan 50 ml/min. Over het al of niet staken van het phenacetine gebruik wordt geen duidelijke uitspraak gedaan. Wel vermelden deze auteurs dat 3 patiënten ondanks staken van het analgeticagebruik een progressieve nierinsufficiëntie vertoonden die tot de uraemische dood leidde.

Infecties speelden geen belangrijke rol bij het beloopspatroom van deze patiënten, volgens de schrijvers. De betekenis van de aanvankelijke nierfunctie komt tot uitdrukking in het gegeven dat 5 van de 11 patiënten met matige nierinsufficiëntie een achteruitgang vertoonden in de periode van het vervolgonderzoek.

Bell e.a. (1969, Engeland) beschrijven het beloop van 11 patiënten waarvan het merendeel met ernstige nierinsufficiëntie waren opgenomen. Deze patiënten werden met veel zorg van hun misbruik afgewend. Het aanvankelijke beloop was bij alle patiënten gunstig hetgeen door de schrijvers wordt toegeschreven aan een correctie van dehydratie en bestrijding van infecties. Hierna was de nierfunctie stabiel of verbeterde bij 9 patiënten terwijl 2 een achteruitgang vertoonden. Aan het staken van de analgetica wordt door deze auteurs dan ook een grote betekenis toegekend.

Over de betekenis van infecties wordt gesteld dat deze een serieuze bedreiging vormen. Er wordt niet ingegaan op de invloed van infecties en de bestrijding hiervan op de prognose. Alle 11 patiënten hadden een ernstige nierinsufficiëntie (clearance lager dan 30 ml/min) zodat het relatief gunstige beloop afsteekt bij de gegevens van Grimlund over ernstige stadia. Daar moet bij worden aangetekend dat slechts 2 van de 11 patiënten geen bacterurie hadden zodat bestrijding van de infectie mede bepalend kan zijn geweest voor de prognose.

Nitzsche en Boch (1970, Duitsland) deden een na-onderzoek bij 23 patiënten bij wie tussen 1962 en 1967 de diagnose analgeticanephropathie was gesteld.

Bij 10 patiënten was het misbruik gecontinueerd. Hiervan bleken 5 overleden terwijl bij 5 de nierfunctie constant was gebleven. Bij 9 patiënten was het misbruik opgehouden. Deze groep had geen overleden patiënten terwijl de nierfunctie onveranderd was gebleven of zelfs verbeterd. Bij deze groep bleek dat het röntgenbeeld vaak wel een progressie van de aandoening liet zien. De schrijvers kennen een grote betekenis toe aan het al of niet continueren van phenacetinegebruik. De

gegevens hierover werden echter verkregen uit de auto-anamnese of uit inlichtingen van de huisarts. Het is de vraag of hieruit betrouwbare conclusies te trekken zijn aangaande het phenacetinegebruik.

Hoewel 55% van de patiënten een urineweginfectie hadden wordt over de betekenis hiervan ten aanzien van de prognose niet geschreven.

Aangezien deze schrijvers hun patiënten niet indelen in groepen wat betreft de nierfunctie, valt over de prognose met eenmaal vergevorderde destructie niets te zeggen. Wel melden de auteurs dat de patiënten die verbeterden na staken van het misbruik, uitsluitend mensen waren met een geringe nierfunctiestoornis en dat de ernstige gevallen op zijn gunstigst stabiel bleven.

Nanra e.a. (1970, Australië) vervoegden 50 patiënten met analgeticaneuropathie en nierinsufficiëntie. De begeleiding van deze patiënten was intensief en infecties werden rigoreus bestreden. Bij 20% van de patiënten werd een achteruitgang van de nierfunctie waargenomen. De overigen verbeterden of vertoonden een constante nierfunctie. Deze resultaten zijn de gunstigste uit de literatuur en de auteurs menen dat dit berust op een goede begeleiding waarbij het meestal gelukte de patiënten van het misbruik af te helpen.

Murray e.a. (1971, Schotland) vervoegde 65 patiënten gedurende een periode van gemiddeld 29 maanden. Zij meenden een duidelijk verschil in beloop te zien tussen de patiënten die het misbruik staakten en zij die doorgingen. Van 26 patiënten die zich onthielden van phenacetine zijn 3 overleden, terwijl de overigen een stabiele of verbeterende nierfunctie vertoonden. Van 30 patiënten bij wie het misbruik voortgang vond waren 13 overleden, 12 verslechterd en slechts 5 stabiel. Op grond van deze resultaten kennen Murray e.a. een zeer grote betekenis toe aan het al of niet voortzetten van het misbruik van phenacetine. De gegevens hierover werden echter verkregen uit de auto-anamnese zodat de betrouwbaarheid weer in twijfel kan worden getrokken. Het is opmerkelijk dat de patiënten van Murray e.a. die het phenacetinegebruik staakten, een zoveel gunstiger prognose hadden dan die van Grimlund (1963), die (op goede gronden) aannam dat zijn patiënten eveneens geen phenacetine meer hadden ingenomen.

De rol die de infecties spelen in het beloop wordt in het onderzoek van Murray e.a. wel genoemd maar niet nader geanalyseerd. Persisterende infectie ging gepaard met verslechterende nierfunctie en kwam vooral voor bij de groep die het gebruik van phenacetine voortzette. Bij de patiënten bij wie infecties geen ernstig probleem vormden was de prognose in het algemeen gunstiger. De op deze wijze terloops afgehandelde invloed van infectie en bestrijding hiervan, kan een zeer grote rol gespeeld hebben bij het verloop van de ziekte. Het is zeer goed denkbaar dat bestrijding van infectie(s) waarbij veel afhangt van de coöperatie van de patiënt en de inzet van de behandelend medicus, veel grondiger en effectiever is geweest bij de patiënten die het misbruik hebben gestaakt dan bij de groep die dit niet konden of wilden opbrengen.

#### **Samenvattende conclusies van het literatuuroverzicht.**

De onderzoekingen gericht op het beloop bij lijdens aan anaïgeticaneuropathie blijken nogal uiteenlopende resultaten te hebben gegeven. De prognose van het nierlijden blijkt individueel en van reeks tot reeks vrij sterk te kunnen verschillen.

De meeste auteurs zijn het er over eens dat de prognose gunstig is bij een normale of slechts lichtgestoorde nierfunctie. Bestaat daarentegen een matige tot ernstige functiedaling, dan wordt geen volledig functioneel of anatomisch herstel mogelijk geacht. Zowel verbetering, constant blijven van de functie als achteruitgang zijn gerapporteerd en men heeft vooral gepoogd het beloop in verband te brengen met het al of niet continueren van het misbruik. De onderzoeken die tot dergelijke conclusies hebben geleid, hebben allen als belangrijk bezwaar dat men is afgedaan op auto-anamnestiche opgaven over de inname van analgetica.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium wordt in een belangrijk percentage (20-70%) een achteruitgang geregistreerd. Alle series bevatten enkele tot meerdere gevallen van achteruitgaande nierfunctie ondanks staken van de analgetica, zodat een dergelijke handelwijze lang niet altijd een gunstig beloop garandeert. Het onderzoek van Grimlund (1963) dat wat betreft de omstandigheden tijdens de follow up nog het meest constant is (phenacetine na 1961 nog slechts op recept verkrijgbaar in Zweden en gezien de manlijke populatie vrijwel geen infecties), liet zien dat 70% van de patiënten met een creatinine  $> 2.5$  mg %, achteruitgang vertoonde. Het lijkt om deze redenen nog lang niet opgelost op welke wijze de ziekte verloopt wanneer de analgetica niet meer worden ingenomen.

In vele gevallen wordt verbetering van de nierfunctie gemeld, hetgeen ook weer zou berusten op staken van phenacetine. De behandeling van een bijkomende infectie zou echter ook een grote rol kunnen spelen. Deze factor is zeker niet uit te vlakken, gezien de hoge frequentie van urineweginfecties bij deze patiënten (meer dan 50% in alle publicaties met uitzondering van Grimlund).

Een tweede factor die de beoordeling van het beloop bemoeilijkt is de onder andere door Dawborn e.a. (1966) waargenomen plotselinge verslechtering van de nierfunctie die gevolgd kunnen worden door een verbetering enzovoort. Deze fluctuaties in het beloop van de nierfunctie kunnen een schijnbare relatie tussen het stoppen van de analgetica en verbetering van de nierfunctie laten zien.

### **Probleemstelling en doel van het huidige onderzoek.**

Gezien de uiteenlopende, soms zelfs tegenstrijdige resultaten uit de literatuur betreffende de prognose van lijders aan analgeticanephropathie, werd het huidige onderzoek opgezet. Het doel was door middel van een vervolgonderzoek bij onze patiënten een indruk te krijgen van het beloop van de nierfunctie in relatie tot het al of niet voortzetten van het misbruik en de aanwezigheid respectievelijk behandeling van een urineweginfectie.

### **2. Patiëntenmateriaal.**

In totaal 28 van de 49 patiënten met chronisch misbruik van analgetica werden sedert 1967 poliklinisch langer dan 1 jaar door ons gevolgd. Van de overige 21 patiënten zijn onvoldoende gegevens bekend over de periode na het vaststellen van de diagnose. Dit had de volgende redenen. Bij 10 patiënten werd het vervolgonderzoek door de betrokken patiënt zelf afgebroken. Bij 9 patiënten bestrijkt het vervolgonderzoek slechts enkele maanden zodat hieruit nog geen conclusies kunnen worden getrokken. Tenslotte zijn 2 patiënten tijdens de eerste opname aan uraemie overleden zodat hierover ook geen waarnemingen over het beloop mogelijk zijn.

TABEL XXX      Overzicht van 28 patiënten betrokken bij het vervolgonderzoek.

no	naam	totaal gebruik aan phenacetine in kg.	C.creat ml/min/1.73m <sup>2</sup>	serum creat. in mg% begin van het onderzoek	duur follow-up in mnd.
1	H.S.	10.0	110	1.19	27
2	V-v.L.	4.0	86	0.97	26
3	vdB-A	6.8	86	0.90	12
4	vV-L	8.8	77	0.95	22
5	vM-S	5.5	74	1.00	22
6	vL-N	6.3	72	0.93	34
7	S-C	16.5	68	1.19	12
8	J.B.	7.5	64	0.88	25
9	G.K.	5.8	54	1.30	18
10	J.H.	14.6	52	1.40	24
11	K.H.	10.0	50	1.38	39
12	J.G.	10.0	47	1.48	12
13	J.K.	7.3	41	1.84	39
14	M-vD	5.0	39	1.58	16
15	JvL	4.6	37	1.63	22
16	W.D.	13.0	33	2.14	36
17	vS-K	5.5	31	1.95	12
18	vH-D	14.0	30	2.00	26
19	B-vD	5.5	29	1.85	26
20	JvM	8.2	28	2.59	52
21	P-vA	6.5	27	2.65	88
22	vdA-vdA	14.6	27	2.25	41
23	J-K	7.4	23	2.75	49
24	L.F.	20.0	16.5	5.21	40
25	M.P.	11.0	14	2.95	26
26	J.Y.	5.8	14	4.96	20
27	KvdP	10.0	11.5	7.08	20
28	HvdB	17.0	4.6	12.07	24
gemiddeld		9.3	44.5	2.47	29

IN tabel XXX zijn enkele essentiële gegevens gerangschikt over de 28 patiënten die langdurig poliklinisch werden vervolgd. De follow-up periode dateert van januari 1967 en werd afgesloten op 1 november 1971. De duur varieert van 12 tot 52 maanden behalve voor patiënt 21 die reeds sinds 1963 bij ons bekend is en poliklinisch werd vervolgd.

Uit de grote onderzoeken van Larson en Möller (1959), Grimlund (1963) en Gault e.a. (1968) was gebleken dat de meerderheid van chronisch misbruikers van analgetica een normale nierfunctie behoudt. Om deze reden vermoedden wij dat bij patiënten met een normale nierfunctie geen of nauwelijks waarneembare progressie zou plaatsvinden gedurende een betrekkelijk kort vervolgonderzoek zoals het onze. Het zijn de patiënten met een verlaagde clearance die reeds een aanzienlijke nieraantasting achter de rug hebben, waar een bepaald patroon in het beloop kan worden verwacht. Deze categorie werd dan ook afzonderlijk bestudeerd.

### 3. Methodieken.

Alle patiënten werden na hun ontslag uit het ziekenhuis door dezelfde behande-

verlaten van het ziekenhuis uitvoerig ingelicht over de gevaren van gebruik van analgetica en kregen het dwingend advies in het geheel geen pijnstillende medicamenten te gebruiken behoudens die welke door ons werden voorgeschreven. De patiënten met migraine kregen recepten mee voor cafergotsuppositoria. Incidenteel werden recepten verstrekt voor glifanan terwijl de hoofdpijn bij de gespannen lende arts tenminste viermaal per jaar poliklinisch onderzocht. Zij werden bij het patiënten bestreden werd met een onderhoudsdosering valium. De meerderheid van de patiënten verklaarde geen ernstige hoofdpijn meer te hebben bij de nacontroles.

Bij de controles op onze polikliniek werden de volgende onderzoeken verricht.

1. Er werd geïnformeerd naar het gebruik van analgetica in de voorafgaande periode.
2. De arteriële bloeddruk werd gemeten.
3. De urine werd onderzocht op eiwit (Albustix) en het sediment werd bekeken.
4. Er werd een bloedmonster afgenomen waarin bepaald werden het serumcreatinine, de electrolyten en zonodig het ureumgehalte (Creatine als totaal chromogeen met de Technicon Autoanalyzer).
5. Er werd een midstream-urine afgenomen en gekweekt.
6. Urinemonsters werden onderzocht op de aanwezigheid en het gehalte aan phenacetine (methode volgens Welch en Conney 1965).
7. Tenminste eenmaal per jaar werd een intraveneus pyelogram gemaakt.

Deze parameters spreken allen voor zich en zullen niet nader worden uiteengezet, behalve het punt van de nierfunctie en de urinecontrole op het gebruik van phenacetine.

### **Nierfunctie.**

Bij de beoordeling van het beloop van een parenchymateuze nieraandoening in de tijd is het belangrijk om de functiestatus aan het begin van het onderzoek te beoordelen met uitsluiting van extra renale factoren zoals dehydratie en obstructie. Aangezien bij een acute pyelonephritis een passagère functieverlies niet aan destructie van nefronen, maar aan oedemateuze en infiltratieve zwelling moet worden toegerekend, is het ook bij deze toestand van belang uit te gaan van de resttoestand nadat de acute fase voorbij is. Om deze reden werd niet bij iedere patiënt als beginwaarde voor het serumcreatinine (en de creatinineclearance) de waarde gekozen bij opname of bij het eerste onderzoek. Bij 3 patiënten die allen een urineweginfectie hadden werd op grond van stuwings door een papilfragment in de ureter bij 1 en sterke dehydratie bij de 2 anderen, als beginwaarde voor het vervolgonderzoek, het serumcreatinine gekozen bij ontslag uit het ziekenhuis. Dit betekent dat bij deze 3 patiënten de ureterstuwings respectievelijk dehydratietoestand reeds langer dan 1 maand waren opgeheven. Ook de infecties waren op dat moment al geruime tijd effectief bestreden en de nierfunctie had zich gestabiliseerd dat wil zeggen het serumcreatinine vertoonde geen duidelijke veranderingen meer gedurende de laatste week van opname. De overige geïnfecteerde patiënten vertoonden

geen duidelijke tekenen van acute pyelonephritis terwijl de infectiebestrijding geen dramatische functieverandering met zich meebracht. Hier werd dan ook de initiële waarde van het serumcreatinine gehanteerd.

De niet-geïnficeerde patiënten hadden geen van allen extra renale factoren die de nierfunctie zouden kunnen beïnvloeden. Hier was de nierfunctie steeds stabiel tijdens de eerste observatieperiode.

#### Urinecontrole op het gebruik van phenacetine.

De urinemonsters die op phenacetine werden onderzocht bestonden uit ter plaatse op de polikliniek geloosde verse urine. In enkele gevallen werden 24-uurs urines nagekeken zodat de totale daguitscheiding van phenacetine kon worden uitgerekend.

De methode van Welch en Conney (1965) bleek in onze handen geen vals-positieve uitslagen te geven bij het gebruik van de volgende medicamenten: sulfonamiden, trimetoprim, furadantine, ampicilline, hexamine, nibiol, valium, mogadon, indomethacin, glifanan, ergometrine alkaloiden, reserpine, methyldopa, ismeline, thiazide diuretica en natrium bicarbonaat.

#### 4. Voortzetting van het gebruik.

Regelmatig steekproevenonderzoek van de urine werd bij 27 van de 28 patiënten die door ons vervolgd werden variërend per patiënt van 4 tot 14x verricht. Er bleek een tamelijk constant patroon te bestaan bij deze patiënten, zodat het materiaal kon worden ingedeeld in een groep die altijd phenacetine in de urine vertoonde en een groep die nooit of slechts sporadisch positief was.

pat.no.	duur follow-up in mnd.	aantal steekproeven		gemidd.concentratie phenac.in urine mg%
		totaal	positief	
1 P.v.A.	88	10	10	44
2 J.v.M.	52	10	10	56
3 L.F.	40	10	10	20
4 K.-H.	39	7	7	25
5 J.-K.	49	8	8	41
6 M.P.	26	6	6	38
7 K.v.P.	20	9	9	22
8 J.G.	12	6	6	50
9 V.-v.	26	9	8	28
10 S.-C.	12	5	5	32
11 v.d.B.-A.	12	4	4	15
11 patiënten met gecontinueerd gebruik.				

pat.no.	duur follow-up in mnd.	aantal steekproeven	
		totaal	positief
1 J.K.	39	7	0
2 W.D.	36	8	0
3 B.-v.D.	26	8	1
4 v.d.H.-D.	26	7	0
5 H.v.D.	24	12	0
6 J.Y.	20	6	0
7 K.H.	24	8	1
8 G.K.	18	6	0
9 v.S.-K.	12	4	0
10 J.v.L.	22	7	0
11 J.S.	27	8	0
12 v.M.S.	22	6	0
13 J.B.	25	7	1
14 v.L.-N.	34	10	1
15 v.A.-v.A.	41	14	2
16 v.V.-L.	22	7	0
16 patiënten met negatieve of sporadisch positieve steekproeven.			

TABEL XXXI Gegevens inzake gebruik van phenacetine tijdens de follow-up bij 27 patiënten.

Tabel XXXI toont dat 11 van de 27 patiënten altijd phenacetine in de urine vonden. Bij 16 patiënten was de reactie als regel negatief of slechts sporadisch positief.

De concentraties in de urine varieerde van 15-100 mg % hetgeen neerkomt bij een diurese van 1.5 à 2 L op een excretie van 250-2000 mg. De inname moest dan waarschijnlijk nog groter zijn geweest indien bedacht wordt dat de recovery met de methode van Welch en Conney bij mensen met normale nierfunctie 53% is en bij een verlaagde clearance slechts  $\pm 44\%$  (Prescott 1969).

Het percentage met voortgezet misbruik van phenacetine (11 van de 27 = 41%) is wellicht nog te laag. Er hebben zich immers 10 patiënten aan verdere controle onttrokken en het is aannemelijk dat onder deze wegblijvers het percentage met voortzetting van misbruik veel groter is dan bij de groep die zich wel liet controleren.

De auto-anamnestiche gegevens over phenacetinegebruik correleerden slecht met de bevindingen van het urineonderzoek. Slechts een enkele patiënt gaf zonder meer toe dat hij nog steeds analgetica gebruikte. Pas na confrontatie met enkele gegevens uit het urineonderzoek volgde uiteindelijk altijd een bekentenis. Anderzijds bleek bij enkele patiënten met negatieve urines, dat zij bij navraag opgaven incidenteel nog analgetica te gebruiken. In combinatie met een labiele en soms hysterische persoonlijkheid, waren wij aanvankelijk geneigd dit als een erkenning van voortgezet gebruik te interpreteren. De urinegegevens toonden dan echter dat deze oorspronkelijke indruk onjuist was.

Deze gegevens maken de indelingen van andere onderzoekers, die uitsluitend afgingen op anamnestiche gegevens (Bell e.a. 1969, Nitzsche en Boch 1970, Murray e.a. 1971) tamelijk discutabel.

## **5. Beloop van het serumcreatinine bij patiënten met prae-existent verminderde nierfunctie.**

### **a. De betekenis van voortzetting van het gebruik voor het beloop.**

In het relatief korte tijdsbestek dat ons vervolgonderzoek bestrijkt, zullen bepaalde invloeden op de nierfunctie zich hoofdzakelijk manifesteren bij die groep van patiënten, die bij de aanvang van het onderzoek reeds een gestoorde nierfunctie had. Om deze reden worden de patiënten met een verlaagde creatinineclearance en de patiënten met een normale clearance afzonderlijk bestudeerd.

Van het totaal van 20 patiënten met prae-existent verlaagde clearance trad in de vervolperiode variërend van 1 tot 4 jaar bij 6 patiënten een duidelijke stijging van het serumcreatinine op (= 30%) terwijl 14 patiënten een constante waarde hielden of verbeterden.

Tabel XXXII toont het beloop van het serumcreatinine bij alle patiënten met een verlaagde creatinine clearance. De patiënten zijn ingedeeld in twee groepen. Groep I omvat 8 patiënten bij wie door middel van het steekproevenonderzoek was komen vast te staan dat zij het gebruik van phenacetine hadden voortgezet (8 patiënten uit de linker kolom van tabel XXXI). Groep II zijn 11 patiënten die geen of nog slechts sporadisch phenacetine hebben ingenomen (patiënten uit de rechter kolom van tabel XXXI).



pat. no.	duur follow-up in mnd.	serum creatinine mg%	
		begin	eind follow-up
1. P-vA	88	2.65	2.10
2. JvM	52	2.59	1.52
3. L.F.	40	5.20	12.00
4. K.H.	39	1.38	1.15
5. J-K	49	2.75	2.09
6. M.P.	26	2.95	4.28
7. KvdP	20	7.08	3.24
8. J.G.	12	1.48	2.03
gemiddeld	40,6	3,26	3,55

Beloop serumcreatinine bij 8 continueerders van phenacetine.

pat. no.	duur follow-up in mnd.	serum creatinine mg%	
		begin	eind follow-up
1. N.D.	36	2.14	8.00
2. J.K.	39	1.84	1.66
3. B-vD	26	1.85	1.89
4. HvdB	24	12.07	10.20
5. vH-D	26	2.00	1.48
6. JvL	22	1.63	1.36
7. J.Y.	20	4.96	3.70
8. J.H.	24	1.40	1.09
9. G.K.	18	1.30	1.19
10. vS-K	12	1.95	1.74
11. vdA-vA	41	2.25	5.04
gemiddeld	26,2	3,03	3,40

Beloop serumcreatinine bij 11 patiënten met gestaakt gebruik van phenacetine.

**TABEL XXXII Beloop van het serum creatinine bij 19 patiënten met gestoorde nierfunctie, ingedeeld in 2 groepen wat betreft phenacetinegebruik.**

Uit tabel XXXII blijkt dat 3 van de 8 patiënten met voortgezet gebruik een achteruitgang van de nierfunctie vertonen (patiënt no 3, 6 en 8). Van de 11 patiënten met gestaakt gebruik tonen 2 een stijging van het serumcreatinine (patiënt no 1 en 11). Patiënt 4 uit deze tabel toont een verbetering, maar deze heeft zich slechts 1 jaar voortgezet. Haar nierfunctie is het laatste jaar weer aan het verslechteren hetgeen niet in deze tabel tot uitdrukking komt, maar wel in figuur 32 (patiënt 6 uit deze figuur).

Het verschil tussen de groepen I en II is wat het beloop van de nierfunctie betreft vrij gering. Wij kunnen het enorme verschil zoals aangegeven in het onderzoek van Harvald (1963) en Murray (1971) niet bevestigen.

Men zou kunnen aanvoeren dat de 5 patiënten uit groep I die ondanks voortgezet gebruik een verbetering lieten zien hun inname drastisch verlaagd hebben. Op zich was deze inname echter niet gering gezien de urinepercentages (tabel XXXI). Patiënt 1, 2, 5 en 7 die een verbetering van de nierfunctie vertoonden, hadden in de urine-monsters tussen 20 en 90 mg % phenacetine. Dit komt overeen bij een dagdiurese van 1½ L met 0.3 tot 1.3 gr phenacetine. Wanneer het recovery percentage met deze methode bij gestoorde nierfunctie geschat wordt op circa 50% (Prescott 1969) dan moeten deze patiënten 2½ tot 10 tabletten per dag hebben ingenomen.

**b. De invloed van de aanwezigheid van een urineweginfectie (en de behandeling hiervan) op het beloop van de nierfunctie.**

Aangezien pyuri geen bewijs is voor infectie bij deze patiënten werd bij elke patiënt nadat de diagnose was gesteld een aantal urinekweken verricht (tenminste twee bij de eerste opname) terwijl dit bij elke poliklinische controle werd herhaald. Significante bacteriurie werd gedefiniëerd als meer dan 100.000 per ml (Kass 1956) terwijl

Gegevens inzake urineweginfecties bij 20 patienten met gestoorde nierfunctie.

I. Zonder urineweginfectie

pat. no.	follow-up in maanden	positieve urinekeuken		aantal infecties tijdens follow-up
		bij 1e observatie	follow-up	
1	41	0/3	3/13	1
2	40	0/5	0/12	0
3	36	0/2	0/5	0
4	26	0/2	0/5	0
5	24	0/3	0/10	0
6	24	0/2	0/6	0
7	18	0/2	0/4	0
8	12	0/3	0/6	0

II. Met urineweginfectie

pat. no.	follow-up in maanden	positieve urinekeuken		aantal infecties tijdens follow-up
		bij 1e observatie	follow-up	
1	88	8/8	1/8	1
2	52	6/6	0/15	0
3	49	6/6	0/14	0
4	39	5/5	7/15	2
5	39	6/6	16/27	4
6	26	15/15	8/17	3
7	26	2/2	0/10	0
8	22	3/3	9/21	3
9	20	14/14	2/12	1
10	20	3/3	3/14	1
11	16	3/3	14/19	3
12	12	3/3	0/3	0

TABEL XXXIII

tellingen van < 1000 per ml als afwezigheid van infectie werden beschouwd. Bij uitslagen tussen deze hoeveelheden werd de patiënt opgeroepen voor een herhaling van de urinekeek. Meestal bleek de urine dan minder dan 1000 bacteriën per ml te bevatten, soms bestond dan wel een significante bacteriuri. Geen enkele patiënt had persisterende grenswaarden. In tabel XXXIII zijn de gegevens betreffende urine-

TABEL XXXIV **Belooop van het serum creatinine bij 20 patiënten met gestoorde nierfunctie, ingedeeld in 2 groepen wat betreft de aanwezigheid van een urineweginfectie.**

Groep I: patiënten zonder urineweginfectie

pat. no.	Ccreat. ml/min/1.73m <sup>2</sup>	duur in mnd. follow-up	Serum creatinine mg%	
			begin	einde f.u.
1 L.F *	16.5	40	5.21	12.00
2 W.D	33	36	2.14	8.00
3 vdA-vdA	27	41	2.25	5.04
4 M.P *	14	26	2.95	4.28
5 G.k	54	18	1.30	1.19
6 H.vd.B	4,6	24	12.07	10,20
7 J.H	52	24	1.40	1.09
8 J.G *	47	12	1.48	2.03
gemiddeld	31	27,6	3.60	5,48

Groep II: patiënten met urineweginfectie

pat. no.	Ccreat. ml/min/1.73m <sup>2</sup>	duur in mnd. follow-up	Serum creatinine mg%	
			begin	einde f.u.
1 J. vM *	28.0	52	2.59	1.52
2 P.-vdA *	27	88	2.65	2.10
3 J.-k *	23	49	2.75	2.09
4 J.k.	41	39	1.84	1.66
5 B.-vdD	29	26	1.85	1.89
6 KvdP *	11.5	20	7.08	3.24
7 J.Y	14.0	20	4.96	3.70
8 JvL	37.0	22	1.63	1.36
9 vS-k	31	12	1.95	1.74
10 M-vD	39	16	1.58	1.38
11 vH-D	30	26	2.00	1.48
12 K-H *	50	39	1.38	1.15
gemiddeld	30	34,1	2.69	1.94

\* patiënten die tijdens het vervolgonderzoek het gebruik van phenacetine hebben voortgezet.

weginfecties en de behandeling hiervan weergegeven. Hier zijn weer de 20 patiënten met een gestoorde nierfunctie afgezonderd van het gehele follow-up materiaal van 28 patiënten.

De patiënten kunnen verdeeld worden in twee groepen. Er waren 8 patiënten zonder infectie (Groep I). Deze patiënten hadden bij het eerste onderzoek bij tenminste twee kweken geen bacteruri. Tijdens het vervolgonderzoek bleven de urinekweken steeds een afwezigheid van infectie aantonen behalve bij patiënt no 1, die na een follow-up van 24 maanden een episode met bacteruri kreeg waarvoor zij prompt behandeld werd. Haar nierfunctie heeft ten tijde van de infectie geen duidelijke verandering vertoond.

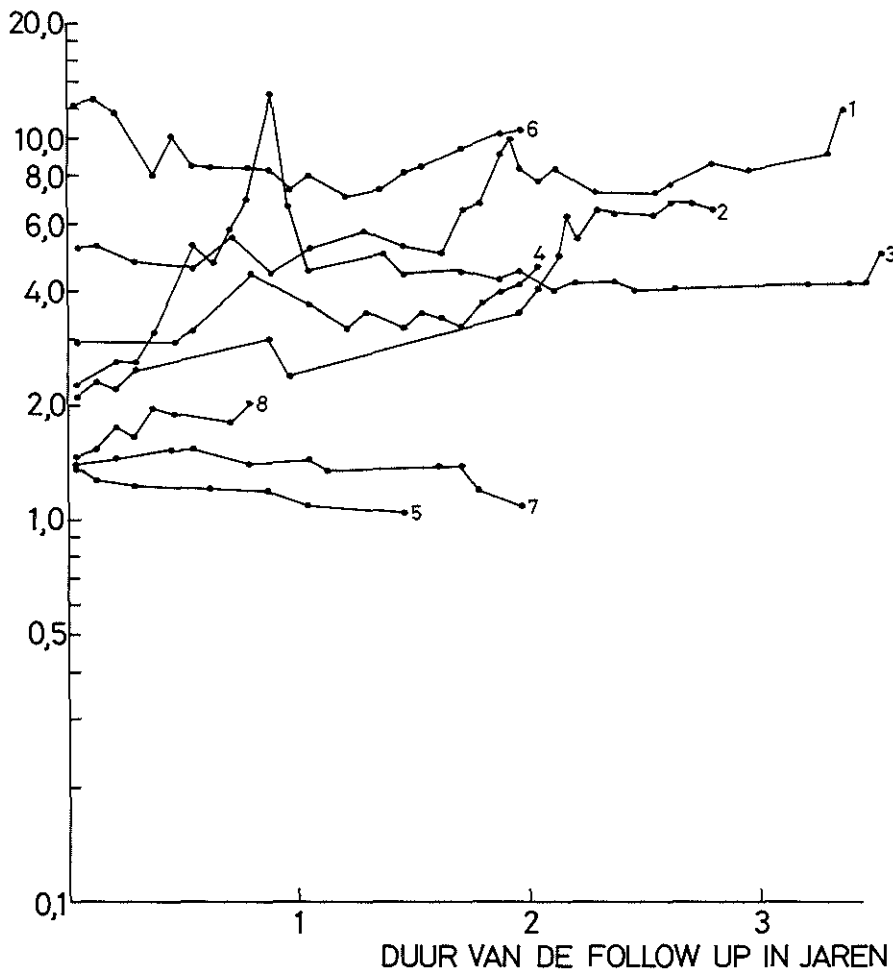
Groep II bestaat uit 12 patiënten die aan het begin van de vervolgperiode wel een infectie hadden zoals blijkt uit de veelvuldige positieve urinekweken. Er was sprake van een intensieve en vooral langdurige behandeling bij deze patiënten. Dit berustte er deels op dat recidieven frequent optraden en steeds weer tot behandeling dwongen, deels dat als regel geanticipeerd werd op recidieven of reïnfecties gezien de voorgeschiedenis van misbruik van analgetica. Alle patiënten op 1 na, hebben in de vervolgperiode wel een longterm therapie gehad met één of ander preparaat. Patiënt 1, 2, 6, 9 en 10 hebben jaren ampicilline gebruikt. Patiënt 4, 7, 8 en 11 hebben gedurende  $\frac{1}{2}$  tot 2 jaar een sulfapreparaat ingenomen terwijl patiënt 10 langere tijd furadantine kreeg voorgeschreven.

De patiënten hadden instructie om bij klachten van de kant van de urinewegen direct contact met ons op te nemen. Wanneer een bacteruri werd gevonden, volgde altijd zo snel mogelijk een gerichte behandeling en een frequentie controle van het resultaat hiervan. Als het niet lukte om de urine poliklinisch te steriliseren, werd de patiënt opgenomen voor een klinische behandeling met potentiëel toxische antibiotica. Zo heeft patiënt 4 twee maanden chloromecytine gekregen. Patiënt 5 en 8 hebben kanamycinekuren ondergaan waarbij de dosering in verband met de gestoorde nierfunctie geschiedde op geleide van de bloedspiegels. Patiënt 6, 7, 8 en 12 hebben ook klinische kuren ondergaan. Bij patiënt 6 werd een kuur met colimycine later gevolgd door een behandeling met gentamycine. Patiënt 7 heeft tweemaal een kuur met gentamycine nodig gehad, onder controle van de bloedspiegels. Patiënt 8 en 12 hebben kuren met pyopen gehad. Bij geen van de patiënten werd een bacteruri als onafwendbaar geaccepteerd en bij alle patiënten gelukte het uiteindelijk altijd om de urine te steriliseren. Zoals uit tabel XXXIII blijkt, werden bij 8 van de 12 patiënten, 1 tot 4 recidieven waargenomen, die echter allen tenslotte succesvol zijn bestreden.

Tabel XXXIV en figuur 32 en 33 geven het beloop van de nierfunctie weer bij deze 20 patiënten. Er blijkt een opmerkelijk verschil te bestaan tussen de patiënten uit groep I (geen infectie) en die uit groep II (wel een infectie bij het eerste onderzoek).

**Groep I.** Hierin vertonen 5 van de 8 een stijging van het serumcreatinine gedurende de follow-up periode van gemiddeld 27 maanden. Patiënt 6 heeft over het geheel genomen een verbetering laten zien, maar zoals figuur 32 laat zien is deze slechts tijdelijk geweest en haar nierfunctie gaat het laatste jaar weer achteruit. In werkelijkheid vertonen dus 6 van de 8 patiënten een achteruitgang in deze groep. Hoe ernstig het beloop is bij deze patiënten bleek toen in juli 1972, dus 9 maanden na afsluiting van het onderzoek, werd nagegaan hoe het met deze patiënten ging.

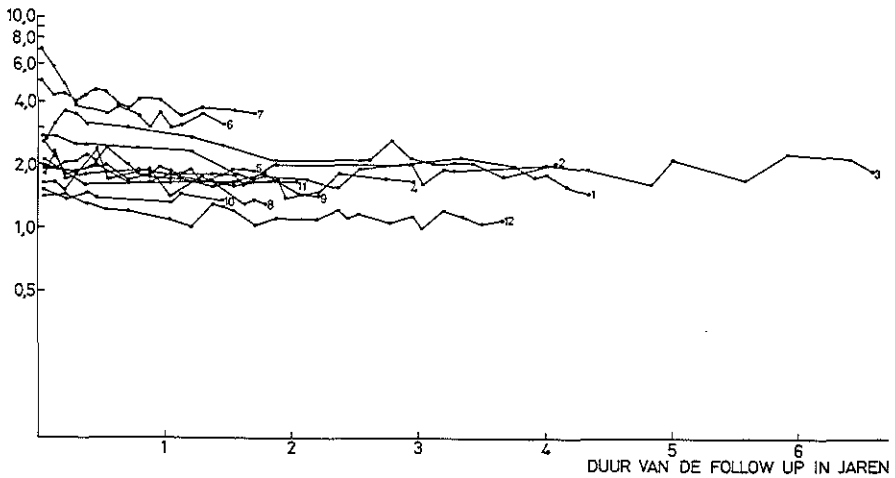
SERUM CREATININE mg‰



FIGUUR 32: Beloop van de nierfunctie bij patiënten zonder infectie.

Toen bleek dat patiënt 4 elders was overleden onder het beëid van een terminale uraemie. Patiënt 2 was inmiddels op dialyse genomen evenals patiënt 6 (die aanvankelijk verbeterde). Patiënt 1 leeft met een serumcreatinine van  $\pm 17.00$  mg % in zijn laatste dagen. Ondanks een eiwitbeperkend diët is hij sterk uraemisch. Ook patiënt 3 is verder verslechterd. Haar serumcreatinine bedraagt 6.5 mg %, maar haar algemene toestand is nog goed. Uit dit na-onderzoek is dus gebleken dat van de 6 verslechterende patiënten in de follow-up periode, er 5 een duidelijke verdere achteruitgang vertonen die bij 4 tot het stadium van de terminale uraemi heeft geleid.

SERUM CREATININE mg%



FIGUUR 33: Beloop van de nierfunctie bij geïnfecteerde patiënten.

**Groep II.** Tabel XXXIV en figuur 33 laten zien dat het serumcreatinine bij geen van de patiënten uit deze groep is gestegen tijdens de vervolperiode die gemiddeld 34 maanden bedroeg. Bij 10 van de 12 patiënten wordt zelfs een verbetering van de nierfunctie gezien terwijl de 12e patiënt een stabiele waarde vertoont. Zoals in de inleiding werd vermeld zijn de waarden van het beginonderzoek bij patiënten met dehydratie, acute koortsende pyelonephritis en urinewegobstructies, niet gebruikt, maar werd in deze gevallen de 'stabiele' waarde bij ontslag uit het ziekenhuis gehanteerd. Anders zou de verbetering bij patiënt 6, 7 en 10 nog veel groter zijn geweest. De gemiddelde waarde van het serumcreatinine bij patiënten uit groep II daalde van 2.69 naar 1.94 mg %.

Het beloop van het serumcreatinine bij de twee patiëntengroepen is ook weergegeven in figuur 32 en 33. Figuur 33 laat zien dat de gunstige ontwikkeling in groep II berust op een geleidelijke verbetering in de eerste paar maanden, gevolgd door een langere periode waarin de nierfunctie hetzij constant blijft, hetzij zeer langzaam nog iets verder verbetert. Er zijn in deze groep 5 patiënten die 3 jaar of langer werden geobserveerd. Ook bij hen wordt geen wending van het gunstige beloop waargenomen.

In figuur 32 is het beloop getekend bij de 8 niet geïnfecteerde patiënten. Hier vertoont het serumcreatinine golfbewegingen. Na een periode van stabiliteit volgt een vrij snelle stijging die weer overgaat in een daling. Het blijkt echter dat er na elke piek een daling volgt tot een plateau dat hoger ligt dan de waarden voor de piek. Ook in het tweede en derde jaar van de follow-up worden bij deze patiënten meestal verslechtingen waargenomen.

In tabel XXXV zijn de belangrijkste gegevens betreffende klinische presentatie van deze patiënten weergegeven. Hieruit blijkt dat de twee groepen niet duidelijk verschillen in dit opzicht. Slechts 3 van de geïnfecteerde patiënten hebben een

TABEL XXXV      **Overzicht van enkele klinische gegevens bij 20 patiënten met gestoorde nierfunctie.**

Pat. no.	Leeft. + gesl.	Anamnese en presenterende ziekte	Tot. Hv. Phenacetine in kg	Maag-anamnese	Serum Creat. begin mg %	IVP	Duur follow-up rud.
1	30	kolieken en haematuri	20.0	geen	5.11	papilnecrose	40
L.F.	62						
2	50	Aanv. stille anamnese	13.0	geen	2.14	dubieuze	36
W.D.	50	later kolieken				papilnecrose	
3	50	rugpijn, later	14.6	geen	2.25	papilnecrose	41
vdA.-vdA.	67	kolieken					
4	50		11.0	ulcus	2.95	papilnecrose	26
M.P.	59	'stille' anamnese		ventriculi			
5	50		5.8	geen	1.30	dubieus	18
G.K.	54	moeheid + rugpijn					
6	50	recidiv. rugpijn en	17.0	geen	12.07	niet verricht	24
H.vdB.	47	flankpijn					
7	53	Hoofdpijn + moeheid	14.5	gastritis-	1.40	normaal	24
J.H.	54			klachten			
8	50	Anaemie + cyanose	10.0	geen	1.48	papilnecrose	12
J.G.	34	vage klachten					
Gem.	54		13.0		3.60		27,6

Nat. no.	Leeft. + gesl.	Anamnese en presenterende ziekte	Tot. Hv. Phenacetine in kg	Maag-anamnese	Serum Creat. begin	IVP	Duur follow-up rud.
1	50	vage klachten	8.2	maag-	2.59	papilnecrose	52
M.vM.	58			resectie			
2	50	acute pyelonephritis	6.5	geen	2.65	papilnecrose	88
P.-vA.	48						
3	50	buikklasten en	7.4	ulcus	2.75	papilnecrose	49
J.-K.	40	flankpijn		duodeni			
4	50	Hoofdpijn + moeheid	7.3	geen	1.84	dubieus	39
J.-K.	59						
5	50	acute pyelonephritis	5.5	maag-	1.85	papilnecrose	26
B.vD.	39			resectie			
6	50	vage klachten	10.0	gastritis	7.08	papilnecrose	20
K.vdP.	59						
7	50	koliekaanvallen	5.8	maag-	4.96	niet verricht	20
J.Y.	64			resectie			
8	50	koliekaanvallen	4.6	geen	1.63	papilnecrose	22
J.vL.	34						
9	50	koliekaanvallen	5.5	geen	1.95	papilnecrose	12
vS.-K.	55						
10	50	vage klachten +	5.0	geen	1.58	dubieus	16
M.-vD.	36	dehydratie					
11	50	Depressies, hoofdpijn	14.0	geen	2.00	dubieus	26
vA.-D.	58						
12	50	acute pyelonephritis	10.0	gastritis	1.38	papilnecrose	39
K.-H.	56						
Gem.	50		7.5		2.69		34,1

anamnese of klinisch beeld van acute pyelonephritis. In beide groepen vindt men patiënten met een zogenaamde 'stille' nierinsufficiëntie en patiënten met koliekaanvallen.

De gemiddelde leeftijd in groep I was 54 jaar, in groep II 50 jaar. Het totale phenacetinemisbruik was wel veel groter in groep I. Bij deze patiënten varieerde het gebruik van 5.8 tot 20.0 kg met een gemiddelde van 13 kg. In groep II werd tussen 5 en 14 kg phenacetine opgegeven, als totaal gebruik met een gemiddelde van 7.5 kg.

Een aangetoond ulcuslijden in de voorgeschiedenis bestond bij de geïnfecteerde patiënten bij 4 van de 12, terwijl 1 van de 8 patiënten zonder infectie een ulcus had vertoond.

Het intraveneuze pyelogram was bij 4 patiënten uit groep I typisch voor papilnecrose terwijl 8 van de 12 patiënten uit groep II een dergelijk beeld lieten zien.

De nierfunctie aan het begin van het vervolgonderzoek was bij de geïnfecteerde patiënten gemiddeld iets beter dan bij de groep zonder bacteriuri. Dit verschil is echter niet bijzonder groot terwijl tevens blijkt dat in groep I het merendeel van de patiënten met slechts matige nierinsufficiëntie toch duidelijk achteruit gaat (patiënt nr 2, 3, 4 en 8 uit tabel XXXIV).

Voortzetting van phenaceticinemisbruik wordt in beide groepen in dezelfde frequentie gezien. Tabel XXXIV laat zien dat 3 van de 8 patiënten uit groep I het gebruik continueren. Van de 11 patiënten uit groep II (bij patiënt 10, tabel XXXIV en XXXV zijn geen steekproeven van de urine verricht), blijken 5 het gebruik van phenacetine voort te zetten.

## 6. Beloop van de nierfunctie bij patiënten met prae-existent normale nierfunctie.

De nier is een orgaan met een zeer grote reservecapaciteit. Tijdens een langzaam, sluipend ziekteproces, zal de invloed hiervan op de functie, veel minder tot uiting komen in een stadium dat deze nog normaal is. In een vervolgonderzoek dat slechts enkele jaren bestrijkt, zal bij het hanteren van een betrekkelijk grove maat als het serumcreatinine, geen of nauwelijks verandering waarneembaar zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. In tegenstelling hiermee hebben de patiënten met een reeds gestoorde nierfunctie nog slechts een klein deel van hun functionerend parenchym over. In een dergelijke fase van de ziekte zal een geringe progressie met een duidelijke achteruitgang van de nierfunctie gepaard gaan.

De bovenstaande redenatie is aanleiding geweest om bij de bestudering van het verloop van de nierfunctie in de tijd, onze patiënten in twee groepen te verdelen. De patiënten met een normale nierfunctie worden hieronder afzonderlijk besproken.

Pat. no.	Duur follow-up in mnd.	Serum creatinine		Urine op phenacetine		Urine kweken	
		begin	eind follow-up	totaal	positief	totaal	positief
1. V.-v.I.	26	0.97	0.90	9	8	9	0
2. J.S.	27	1.19	1.00	8	0	8	0
3. v.M.-S.	22	1.00	0.84	7	0	7	0
4. v.d.B.-A.	12	1.19	1.05	5	5	5	0
5. J.B.	25	0.88	0.94	7	1	6	1
6. S.-C.	12	1.19	1.05	5	5	6	2
7. v.L.-N.	34	0.93	0.89	10	1	11	2
8. v.V.-L.	22	0.95	0.84	7	0	6	0
Gemiddeld	23	1.01	0.93				

TABEL XXXVI Resultaten van het vervolgonderzoek bij 8 patiënten met prae-existent normale nierfunctie.



Bij 8 patiënten uit de groep die langer dan 1 jaar werd vervolgd, bestond een normale creatinineclearance. Deze patiënten zijn weergegeven in tabel XXXVI. Patiënt no. 1, 6 en 7 hadden een stoornis van het concentrerend vermogen, bij patiënt 6 bestond ook een gestoorde acidificatie-test. Bij deze patiënt werd op het IVP ook een beeld gezien van papilnecrose, de overige patiënten hadden een normaal pyelogram. Patiënt no 2, 3, 4, 5 en 8 hadden geen enkel verschijnsel van nierbeschadiging. Tabel XXXVI toont dat het serumcreatinine bij alle 8 patiënten niet veranderde tijdens het vervolgonderzoek. Dit gold ook voor de 3 patiënten (no 1, 4 en 6) die het gebruik van phenacetine continueerden. Hoewel het materiaal beperkt is, komt toch als totale indruk naar voren dat patiënten met een normale creatinineclearance die overigens geen of slechts geringe tekenen van nephropathie hebben, tijdens een relatief korte vervolgeriode zoals in het huidige onderzoek, een stabiele nierfunctie vertonen.

## **7. Bespreking.**

### **a. Inleiding.**

De prognose van het nierlijden door misbruik van analgetica blijkt nogal uiteenlopend te worden opgegeven in de literatuur. Het percentage dat een duidelijke achteruitgang van de nierfunctie laat zien, varieert van 20 tot 70% in de verschillende reeksen. Voor deze grote diversiteit in de resultaten zijn verscheidene factoren aan te wijzen zoals het al of niet staken van het misbruik, succesvolle behandeling van infecties en het stadium waarin het nierlijden is beland op het moment dat de follow-up periode begint. In de meeste publicaties wordt aan de eerste factor de grootste betekenis toegekend.

Ons onderzoek betreft een kleine groep patiënten, waardoor de bevindingen slechts beperkte betekenis kunnen hebben. Daar staat tegenover dat bij deze patiënten frequente waarnemingen zijn gedaan in een intensieve observatie door steeds dezelfde onderzoekers. Hierdoor is het beloop in de tijd bij deze patiënten redelijk goed vastgelegd en wordt de mogelijke fout door incidentele variaties in de nierfunctie omzeild.

Ook op enkele andere punten verschilt ons onderzoek van dat bij andere schrijvers.

1. Het al of niet continueren van gebruik van phenacetine werd niet vastgesteld aan de hand van auto-anamnestiche gegevens, maar met behulp van steekproeven in urinemonsters.

2. Het opsporen van urineweginfecties werd bij het eerste onderzoek en tijdens de vervolgeriode systematisch verricht.

3. De behandeling van urineweginfecties vond op zeer intensieve wijze plaats. In geen geval werd een urineweginfectie als onbehandelbaar geaccepteerd en zodanig werden de patiënten met klinische kuren van in principe toxische antibiotica behandeld op geleide van de bloedspiegels.

### **b. Voortzetting van het gebruik van phenacetine.**

Het steekproeven onderzoek bij 28 patiënten uit ons materiaal die langer dan 1 jaar vervolgd werden, toont dat 11 van de 27 patiënten het regelmatig gebruik van

analgetica hebben gecontinueerd, terwijl 16 patiënten geen of slechts sporadisch een positieve reactie in de urine vertoonden. Dit percentage van 41 (11 van de 27 patiënten) is waarschijnlijk niet representatief voor voortzetting van misbruik onder een groep lijdens aan een verslaving aan analgetica. Bij 10 patiënten werd de controle door de betrokkene zelf afgebroken en het is aannemelijk dat er onder deze categorie meer mensen voorkomen die door zijn gegaan met het misbruik dan onder de patiënten die zich wel lieten controleren. Grofweg kan worden gesteld dat circa de helft van de patiënten doorgaat met misbruik van analgetica ondanks intensieve begeleiding, ook wat betreft pijnbestrijding en regelmatige waarschuwingen aangaande de risico's van dit misbruik.

### **c. Beloop in relatie tot de prognose bepalende factoren.**

#### **Beloop van het serumcreatinine bij patiënten met prae-existent verminderde nierfunctie.**

Bij 30% van onze 20 patiënten die tussen 12 en 88 (gemiddeld 33 maanden) werden vervolgd, bleek de nierfunctie te verslechteren, terwijl 70% verbeterde of stabiel bleef.

#### **De invloed van het wel of niet voortgezet gebruik van analgetica op de nierfunctie.**

Van de 8 patiënten die het gebruik van analgetica continueerden, vertoonden 3 een achteruitgaande nierfunctie terwijl 5 verbeterden of constant bleven. Bij voortgezet gebruik hoeft dus lang niet altijd een achteruitgang op te treden. Er kan zelfs in enkele gevallen ondanks voortzetting, een duidelijke verbetering worden waargenomen. Hoewel niet met zekerheid kan worden ontkend dat deze patiënten hun gebruik drastisch omlaag hebben gebracht, blijkt uit de gevonden waarden voor phenacetine in de urine, dat dit gebruik op zich niet gering is geweest.

Van de 11 patiënten die het gebruik van phenacetine gestaakt hebben, bleken eveneens 3 te verslechteren. Deze patiënten hebben tijdens een lange vervolperiode steeds negatieve steekproeven (bij twee) of slechts sporadisch positieve urinemonsters (bij één patiënt) laten zien. De verslechtering is bij twee van de drie dermate snel verlopen dat zij thans beiden in een dialyseprogramma zijn opgenomen. Deze bevinding is strijdig met de uitspraak dat altijd herstel mogelijk is wanneer geen analgetica meer worden ingenomen (Kincaid-Smith 1970) en ondersteunt de opvatting dat bij eenmaal ernstig opgetreden nierbeschadiging, het proces voort kan gaan ook na staken van het misbruik (Grimlund 1963, Gault e.a. 1968).

Het geringe verschil in prognose tussen de groep met voortgezet en gestaakt gebruik van phenacetine wil geenszins zeggen dat deze factor geen rol speelt bij het ontstaan en beloop van de ziekte. Het is echter hierdoor aannemelijk dat de invloed van phenacetinemisbruik zeer langzaam verloopt en dat in het korte bestek van een klinisch vervolgonderzoek zoals het onze, de rol van enkele andere factoren van overwegend belang is.

Het voortgaande verlies van nierfunctie bij sommige patiënten in een vergevorderd stadium vindt mogelijk zijn verklaring in de experimenten van Lucke e.a. (1968).

Deze onderzoekers vonden na papilectomi bij het konijn, dat zich in de cortex een langzaam progressief proces ontwikkelde bestaande uit fibrosering en ophoping van collageen in het interstitium. Het proces leidde tenslotte tot schrompeling en langzame hyalinisatie van de glomeruli. Gezien de histologische gelijkenis met de bevindingen bij analgetica nephropathie, menen zij dat ook daar de corticale laesie secundair aan de papiinecrose kan optreden. Bovendien wordt hiermee aangetoond dat na destructie van de papil, fibrosering en hyalinisatie in de cortex voort kan schrijden, ook zonder het continue effect van analgetica of de aanwezigheid van infectie.

#### **De invloed van de aanwezigheid van een urineweginfectie (en de behandeling hiervan) op het beloop van de nierfunctie.**

Bij 12 van de 20 patiënten uit onze serie bestond bij de aanvang van het onderzoek een urineweginfectie. Dit hoge percentage komt overeen met hetgeen in de literatuur wordt gemeld. Tabel XXXVII laat zien dat tussen 36 en 83% van de

Auteurs	Land	% met urineweginfectie
1. Hultengren 1961	Zweden	83%
2. Harvald 1963	Denemarken	80%
3. Larsen en Møller 1959	Denemarken	70%
4. Olafsson 1966	IJsland	42%
5. Dawborn 1966	Australië	64%
6. Gault e.a. 1968	Canada	36%
7. Kasanen 1967	Finland	59%
8. Nitzsche en Boch 1970	Duitsland	55%

**TABEL XXXVII    Overzicht van gegevens uit de literatuur betreffende urineweginfecties bij lijdende aan analgeticanephropathie.**

patiënten met analgeticanephropathie een urineweginfectie vertoont.

In onze serie blijkt dat het klinische beeld bij de patiënten zonder infectie niet duidelijk verschilt van dat bij patiënten die wel bacterurie hebben. Slechts 3 patiënten van de 12 uit deze laatste categorie hadden een anamnese of presenterend ziektebeeld van acute pyelonephritis. Bij de overigen bestond een beeld dat zich kenmerkte door vage klachten waarbij geenszins primair het vermoeden van een nierlijden werd opgewekt (tabel XXXV). Het klinische en röntgenologische beeld van analgeticanephropathie en chronische pyelonephritis is als regel niet te differentiëren van elkaar (Bell e.a. 1969, Murray e.a. 1971).

De behandeling van urineweginfecties bleek als regel vele problemen met zich mee te brengen. Zes van de 12 patiënten hebben één of meerdere behandelingskuren nodig gehad met in principe toxische antibiotica die veelal klinisch moesten plaatsvinden op geleide van de bloedspiegels. Recidieven (of reïnfecties) kwamen frequent voor en bij 11 van de 12 patiënten vonden zogenaamde longterm behandelingen plaats met verscheidene antibacteriële middelen.

Het resultaat van deze benadering van infecties is geweest dat het in alle gevallen gelukte de urinewegen uiteindelijk te steriliseren. Dit gold voor de primaire infecties zowel als voor de recidieven.

Het meest verrassende resultaat van ons onderzoek is het grote verschil in beloop van de nierfunctie tussen de patiënten met en zonder urineweginfectie. Ondanks een minimaal verschil in gemiddelde nierfunctie aan het begin van het vervolgonderzoek (gemiddelde serumcreatinine bij niet geïnfecteerde patiënten 3.60 mg % en bij patiënten met infectie 2.69 mg %) zagen wij in de eerste groep in een periode van gemiddeld 27 maanden bij 6 van de 8 patiënten een achteruitgang. Bij de patiënten met infecties bleek de nierfunctie tijdens een gemiddelde observatie van 34 maanden in geen enkel geval te verslechteren maar juist in de meerderheid te verbeteren.

Het percentage patiënten dat in de vervolgperiode doorgaat met phenacetine was vrijwel identiek in beide groepen (3 van de 8 bij de niet geïnfecteerden en 5 van de 11 onder de patiënten met infecties) zodat hierin niet de verklaring voor het gunstige beloop bij groep II kan worden gezocht.

De gevonden verbetering is niet te danken aan een snelle daling van het serumcreatinine in het acute stadium. Bij deze patiënten werd als aanvangswaarde gekozen de gestabiliseerde waarde bij ontslag uit het ziekenhuis. Figuur 33 laat zien dat er sprake is van een geleidelijke verbetering van de nierfunctie die zich uitstrekt over een periode van vele maanden en gevolgd wordt door een langdurige stabiliteit. In contrast hiermee staat het beloop bij de meeste niet geïnfecteerde patiënten (figuur 32). Hier werd meestal een zekere golfbeweging in het serumcreatinine gezien, waarbij een exacerbatie gevolgd werd door een spontaan herstel die leidde tot een nieuwe periode met stabiele functie. Deze was echter altijd slechter dan die vóór de voorafgaande piek van het serumcreatinine. Een dergelijk beloop is onder meer door Dawborn e.a. (1966) beschreven en evenals in genoemde publicatie vertoonden ook onze patiënten tijdens een exacerbatie in geen enkel geval tekenen van een ureterobstructie of acute infectie. Deze episoden met plotselinge achteruitgang moeten dus herleid worden tot een intrinsiek gebeuren in de nier.

Het door ons gevonden percentage (6 van de 8 = 75%) met verslechtering van de nierfunctie onder de niet geïnfecteerde groep vertoont een opmerkelijke overeenstemming met de bevindingen van Grimlund (1963). Hij vond dat 70% van de patiënten met een serumcreatinine > 2.5 mg % in de loop van enkele jaren achteruitging. Zoals in de inleiding reeds vermeld, bevatte het materiaal van Grimlund bijna uitsluitend patiënten zonder urineweginfecties. In alle overige reeksen in de literatuur wordt geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder infectie zodat vergelijking niet goed mogelijk is. Het feit dat het beloop in de overige series als regel veel gunstiger is, vormt een aanwijzing dat hier onopgemerkte invloeden van goed behandelde urineweginfecties zijn opgetreden.

#### **Beloop bij patiënten met prae-existent normale nierfunctie.**

Er zijn slechts 8 patiënten in dit materiaal met een normale creatinineclearance, die langer dan 1 jaar door ons werden gevolgd. Bij 5 bestond geen enkel ander teken van analgetica nephropathie, bij 2 werd een concentratiestoornis gevonden

terwijl 1 patiënt een gestoord concentrerend en acidificerend vermogen had met daarnaast een afwijkend intraveneus pyelogram.

Bij geen van deze 8 patiënten werd gedurende een periode van gemiddeld 23 maanden een stijging van het serumcreatinine waargenomen. Bij 3 van de 8 patiënten werd een voortzetting van het phenacetinegebruik geconstateerd. Het beleid ten aanzien van urineweginfecties bij deze patiënten was gelijk aan dat bij de patiënten met gestoorde nierfunctie.

Het gunstige beloop bij patiënten met normale nierfunctie komt overeen met hetgeen in de literatuur wordt vermeld (zie inleiding).

#### **d. Beschouwingen over de onstaanswijze van nierinsufficiëntie bij lijdende aan analgeticaverslaving.**

Er bestaat geen zekerheid over de pathogenese van de nierinsufficiëntie bij analgeticaneuropathie. Vele resultaten wijzen in de richting van een primaire medullaire aandoening met secundair hieraan de corticale uitval. Burry (1967) vond in een groot obductiemateriaal, dat corticale afwijkingen slechts voorkwamen boven papillen met ernstige necrose. Papillen met lichte necrose hadden een normale cortex en de columnae Bertini waren vrijwel altijd gaaf. Kincaid-Smith (1967) kwam tot soortgelijke bevindingen. Zij constateerde een duidelijke (compensatoire) hypertrophie van de nefronen in de columnae Bertini, waarin nooit interstitiële infiltraties werden gezien. Beide auteurs stellen de theorie op dat blokkade van de tubuli in de necrotische medulla secundair tot gevolg heeft dat de bovenliggende cortex verandert. De nefronen in de columnae Bertini passeren het centrale merg niet. Zij worden daarom relatief gespaard.

Het is experimenteel aangetoond dat wanneer de papil chirurgisch wordt geëxideerd (Lucke 1968) of selectief wordt beschadigd met ethylenimine (Davies e.a. 1968) of vinylamine (Ham en Tange 1969) de bovenliggende cortex later secundaire veranderingen gaat vertonen.

Het biopsie-onderzoek van Claussen en Jensen (1968) en Gault e.a. (1971) wijst ook op een selectieve medullaire laesie in de vroege stadia, een lichte corticale verandering in de middelmatige gevallen en pas in de eindstadia een ernstige beschadiging van de cortex.

De overwegend medullaire localisatie van de primaire laesie bij analgeticaneuropathie vormt de verklaring voor het feit dat de ziekte een langdurige latente fase heeft, waarin geen duidelijke invloed op de nierfunctie wordt waargenomen. Het bestaan van een dergelijke latente fase wordt aannemelijk uit de bevindingen bij epidemiologisch onderzoek naar het voorkomen van nierfunctieverlies bij diverse groepen van misbruikers. Hierbij bleek dat de meerderheid onder dergelijke misbruikers geen klinisch waarneembare nierafwijkingen vertoont. Het is hieruit duidelijk dat vele patiënten grote hoeveelheden analgetica kunnen consumeren en desondanks geen klinisch aantoonbare nierinsufficiëntie hebben. Deze gegevens zijn zelfs gebruikt als een argument tegen een causale relatie tussen langdurig analgeticamisbruik en nierbeschadiging (Reubi 1958, Sørensen 1966). Zorgvuldige analyse van de nierfunctie bij patiënten met een normale- of grenswaarde van de clearance, heeft bewezen dat hierbij vaak een concentratiestoornis kan worden aangetoond

(Pearson 1967, Steele 1969, Gault e.a. 1971). Deze specifieke medullaire functiestoornis kan in een niet onaanzienlijk percentage van de gevallen met zogenaamde normale nierfunctie onopgemerkt zijn gebleven.

De klinische manifestatie van de nierbeschadiging pleegt door de typische localisatie in het merg pas in een relatief laat stadium op te treden. Histologisch worden onder patiënten met een totale consumptie van meer dan 5 kg phenacetine, altijd afwijkingen gevonden ook als het serumcreatinine nog normaal is (Claussen en Jensen 1968). Men kan op grond van deze gegevens, de klinische openbaring van de nieraandoening beschouwen als de top van een ijsberg, waarbij achter discrete klinische symptomen een langdurig en uitgebreid pathologisch proces moet worden gezocht.

In het licht van de hierboven geschetste gegevens moet een verklaring worden gezocht voor het markante verschil in beloop tussen de geïnfecteerde en niet geïnfecteerde patiënten uit ons materiaal.

De lange gebruiksduur die nodig is voordat de nierlaesie zich klinisch als een nierinsufficiëntie openbaart, maakt duidelijk waarom in een betrekkelijk kort vervolgonderzoek zoals het onze, geen duidelijke daling van de nierfunctie wordt gezien bij patiënten bij wie de functie normaal is. Deze groep bevindt zich in het klinisch latente stadium en ook de 3 patiënten die het gebruik continueerden, behielden aan het einde van de follow-up periode een normale clearance.

Van de 20 patiënten met een prae-existente nierinsufficiëntie, bleken 6 in de loop van het onderzoek te verslechteren. Deze 6 bevonden zich allen in de groep zonder urineweginfectie. Zoals uit tabel XXXIV blijkt hadden alle patiënten met gestoorde nierfunctie een creatinineclearance lager dan 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Bij de niet geïnfecteerde patiënten bedroeg de gemiddelde clearance 31 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (4.6-54 ml) en bij de geïnfecteerden 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (11.5-50 ml). Beide groepen bestaan dus uit patiënten die een aanzienlijk functieverlies achter de rug hebben. Verdere uitval van nefronen in het vervolgonderzoek zal afhankelijk zijn van het af of niet voortduren van het pathologische proces dat tot deze destructie aanleiding heeft gegeven. Daarnaast zal littekenvorming, schrompeling en vaatclerosering mede bepalend zijn voor het beloop van de nierfunctie. Deze laatste factoren zullen wellicht in beide categorieën van patiënten in gelijke mate werkzaam zijn. Het verschil in beloop kan dus hieruit niet verklaard worden.

Er kunnen ons inziens twee verklaringen worden gepostuleerd voor het verschil tussen beide groepen wat betreft beloop van de nierfunctie.

I. De toxische beschadiging van de nier door chronisch misbruik van analgetica is een langzaam sluipend proces met een lange latente periode. In deze fase wordt geen functionele uitval, met name vermindering van glomerulaire filtratie gevonden. Dit berust op de overwegend medullaire localisatie van de beginnende laesie. Er bestaat echter wel een verhoogde vatbaarheid voor secundaire infecties (Burry 1967, Gault 1968, Claussen en Jensen 1968). Het is deze vatbaarheid die verantwoordelijk is voor het hoge percentage urineweginfecties dat in vrijwel alle series uit de wereldliteratuur wordt gevonden, speciaal bij vrouwen.

Wordt het proces niet gecompliceerd door een secundaire urineweginfectie dan zal het op een gegeven moment uitlopen op een dusdanig ernstige papilnecrose en

interstitiële nephritis, dat secundair hieraan uitval van nephronen optreedt en het beeld overgaat in een manifeste nierinsufficiëntie. Wordt een patiënt die in de manifeste fase is beland vervolgd, dan blijkt hij een achteruitgang te vertonen zelfs in een betrekkelijk kort tijdsinterval. In dit stadium zal voortzetting van het phenacetinegebruik de progressie waarschijnlijk wel versnellen maar ook bij staken hiervan (patiënt 2, 3 en 6 uit tabel XXXIV) kan progressie van de nierinsufficiëntie optreden. Deze bevinding sluit aan bij de experimentele resultaten van Lucke e.a. (1968).

De patiënten die wel een infectie hebben, hebben een andere pathogenese van hun nierinsufficiëntie. Bij deze groep is in de latente fase een secundaire pyelonephritis ontstaan die veel sneller tot insufficiëntie heeft geleid. Wordt nu deze infectie effectief bestreden en vindt een goede recidief prophylaxe plaats, dan treedt een verbetering op en geraken zij wat betreft de toxische component van hun ziekte weer in het latente stadium. Om deze reden wordt bij hen het beloop niet beïnvloed door het al of niet continueren van analgeticamisbruik, althans niet binnen een relatief kort tijdsbestek van enkele jaren (patiënt no 1, 2, 3, 5 en 12 uit tabel XXXIV, groep II). Er is bij deze patiënten nog geen eindstadium van de toxische nephropathie bereikt en zij gedragen zich op dezelfde wijze als niet-geïnfecteerde patiënten met een normale nierfunctie.

Tabel XXXV laat zien, dat deze patiënten noch op klinische, noch op röntgenologische gronden te onderscheiden zijn van de niet geïnfecteerde patiënten. De anamnese, ook wat betreft het voorkomen van een maaglijden, het röntgenbeeld en zelfs het urinesediment vertonen grote overeenkomsten in beide groepen. Het vervolgonderzoek leerde ons pas dat de geïnfecteerde patiënten, wat betreft hun renale proces, nog niet in het irreversibele, progressieve stadium waren beland.

II. Een tweede verklaring voor het verschil in beloopspatroom tussen beide groepen is ook mogelijk. Het enige verschil in beleid ten aanzien van deze patiëntengroepen bestond hieruit dat de geïnfecteerde patiënten intensief en langdurig met antibiotica zijn behandeld. De niet-geïnfecteerde patiënten hebben een dergelijke behandeling niet gekregen op grond van de uitslag van de urinekweken. De vraag moet gesteld worden of dit een juist criterium is geweest. Met andere woorden, of bij een urinekweek waarbij minder dan 1000 kolonies per ml worden geteld, voldoende zekerheid bestaat dat geen infectieuze component van het proces in de nieren bestaat.

Er bestaan meerdere literatuurgegevens die er op wijzen dat ook bij afwezigheid van significante bacteriuri een bacteriële infectie van het nierparenchym aanwezig kan zijn of geweest zijn. Zo vond Bengtsson (1962) bij 2 lijdende aan papilnecrose, coliforme bacteriën in geloosde papilfragmenten terwijl gelijktijdig verrichte urinekweken negatief uitvielen. Cotran (1968) en Aoki (1969) hebben met behulp van immunofluorescentie de aanwezigheid van bacteriële antigenen in het parenchym aangetoond bij proefdieren en patiënten die geen bacteriëngroei van enige betekenis in de urine hadden. De aanwezigheid van antigeen ging gepaard met histologische kenmerken van ontstekingsreactie in het nierweefsel. Ook antilichamen tegen bacteriën konden ter plaatse worden aangetoond.

Tenslotte werd o.a. door Gnarp (1971) gewezen op het feit dat een deel van de patiënten met verschijnselen van chronische pyelonephritis maar zonder bacteriuri,

in hun nierweefsel en urinewegen bacteriën kunnen hebben in de zogenaamde L-phase. Deze kunnen slechts met behulp van speciale voorzorgen worden gekweekt.

Al de hierboven genoemde variaties in de existentiële vorm van bacteriën, in het nierparenchym, zouden een progressieve nierdestructie kunnen bewerkstelligen zonder significante bacteriurie. Het is echter lang niet zeker of deze bacteriële derivaten, waarvan bekend is dat zij niet of nauwelijks tot vermenigvuldiging in staat zijn, werkelijk een schadelijk effect hebben. Het is om deze reden dat wij de onder I genoemde verklaring het meest waarschijnlijk achten.

Ongeacht de interpretatie van onze resultaten, blijkt uit het huidige vervolgonderzoek dat de prognose van het nierlijden bij onze patiënten veel minder afhankelijk blijkt te zijn van het wel of niet doorgebruiken van analgetica, dan van het al of niet aanwezig zijn van urineweginfectie en de bestrijding hiervan. Deze resultaten wijken sterk af van hetgeen door Gault e.a. (1968) en Murray e.a. (1971) wordt gesteld. De eerste meent dat infecties geen rol van betekenis hebben voor de prognose terwijl Murray e.a. concludeerden dat bij urineweginfecties de prognose meestal veel slechter was.

Het gegeven dat 50% van de patiënten het chronisch gebruik van analgetica continueert, is een realiteit waarmee men rekening dient te houden. Dat desondanks een meerderheid van de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie door een rigoreuze antibacteriële therapie in een stabiele situatie kan worden gehouden gedurende vele jaren, ondanks voortgezet misbruik, wordt nergens in de literatuur voldoende bevestigd.

## **8. Samenvattende conclusies.**

Het vervolgonderzoek bij 28 patiënten met chronisch misbruik van analgetica over een periode variërend van 12 tot 88 maanden, gaf de volgende resultaten.

1. Met behulp van steekproeven van de urine bleek dat circa 50% van de patiënten het misbruik continueerde ondanks intensieve begeleiding.
2. Bij 8 patiënten met een normale creatinineclearance werd geen achteruitgang van de nierfunctie waargenomen.
3. Bij 20 patiënten met een gestoorde nierfunctie werd bij 30% een verslechtering gevonden.
4. Het verschil in beloop van de nierfunctie tussen de patiënten die het misbruik continueerden en die dit niet deden was slechts gering.
5. Er bestond een markant verschil in beloop van de nierfunctie tussen de groep zonder en met bacteriurie. Bij 6 van de 8 patiënten zonder infectie verslechterde de nierfunctie aanzienlijk. Alle 12 patiënten met infectie verbeterden en bleven daarna gedurende vele maanden tot jaren stabiel. De antibacteriële maatregelen waren zeer intensief en de controle op recidiefinfectie frequent.

Op grond van deze resultaten wordt een concept opgesteld over de ontwikkeling van nierinsufficiëntie bij chronisch analgeticamisbruik. Dit concept vindt steun in literatuurgegevens van epidemiologische en histologische aard. Er worden aan de hand van deze bevindingen enkele consequenties voor de praktische benadering van het probleem analgeticaneuropathie naar voren gebracht.



# SAMENVATTING

In **hoofdstuk I** wordt gewezen op de overeenkomst tussen paracetamol en ureum wat betreft de vorming van een concentratiegradiënt in het merg van de dorstende hond. De literatuur over het tot stand komen van een dergelijke gradiënt voor ureum wordt uitvoerig besproken. Daarnaast wordt de betekenis van deze gradiënt voor de conservatie van water en voor de uitscheiding van ureum belicht. Het feit dat de verzamelbuis omgeven wordt door een mantel van ureumrijk weefsel, maakt het mogelijk uit het lumen water osmotisch weg te zuigen, zonder dat dit begeleid wordt door uittreding van ureum. Dit ondanks een grote permeabiliteit voor ureum op deze plaats.

Tijdens toestanden waarin deze medullaire ophoping van ureum ontbreekt, is de efflux van ureum in de verzamelbuis relatief veel groter. Zo wordt tijdens eiwitdepletie en na overgang van een waterdiurese naar een toestand van antidiurese (door ADH) een relatief lage ureumclearance gevonden.

Dit op ureum gerichte medullaire mechanisme blijkt niet uitsluitend voor deze stof te gelden. Enkele aanverwante stoffen zoals acetamide en methylureum worden eveneens in het merg geconcentreerd. De eigenschappen waaraan een dergelijke stof moet voldoen blijken als volgt te kunnen worden gekarakteriseerd.

1. Er moet een toegenomen doordringbaarheid ontstaan in de verzamelbuis onder inwerking van ADH. Aan de hand van onderzoek met de geïsoleerde paddenblaas (een experimenteel analogon van de verzamelbuis) blijkt dit uitsluitend te gelden voor amides, sommige alcoholen en natrium.

2. De doordringbaarheid in de corticale segmenten, speciaal in de distale tubulus, moet gering zijn, zelfs in aanwezigheid van ADH.

Er wordt op gewezen dat paracetamol een amidegroep aan het molecuul heeft.

In **hoofdstuk II** wordt ingegaan op de farmacologie van phenacetine en paracetamol. Paracetamol is kwantitatief de belangrijkste metaboliet van phenacetine en het renale aanbod na inname van phenacetine bestaat dan ook overwegend uit deze stof.

Na vrijwel volledige opname uit de tractus digestivus, verdeelt paracetamol zich egaal over alle lichaamswater. Over de binding aan plasma-eiwitten bestaan slechts schaarse gegevens in de literatuur.

Er werd een reeks stuwproeven verricht tijdens continue infusie van paracetamol, met het doel de mate van eiwitbinding te bepalen. In zes proeven bleek bij een paracetamolspiegel tussen 8,0 en 11,5  $\mu\text{g/ml}$ , dat tussen 5,5 en 25,6% (gemiddeld 17%) van deze stof aan de eiwitten was gebonden.

De halfwaarde tijd van de serumconcentratie van paracetamol na intraveneuse toediening bleek 75 minuten te bedragen.

Het farmacologische effect van paracetamol en phenacetine beperkt zich tot analgesis en antipyresis. Een antiphlogistische werking lijkt niet te bestaan. Ook zijn deze stoffen vrij van een laederende werking op het slijmvlies van de maag in tegenstelling tot salicylaten, phenylbutazon enzovoort. Tenslotte wordt de door ons gebruikte bepalingmethode van paracetamol beschreven in dit hoofdstuk. De methode is relatief eenvoudig en de nauwkeurigheid is groot.

**Hoofdstuk III** begint met een literatuuroverzicht over de Na-retinerende werking van analgetica. Hoewel deze werking al vele tientallen jaren bekend is, bestaan geen gegevens over de aangrijpingsplaats in het nephron van de Na-retentie.

Van paracetamol (en phenacetine) was een dergelijke werking niet bekend. Wel werd aan deze stof een ADH-achtig effect toegeschreven. Met behulp van drie balansproeven werd aangetoond dat paracetamol een Na-retinerende werking op de nier heeft. Vervolgens werd gepoogd dit effect te localiseren wat betreft zijn aangrijpingsplaats in het nephron. Hiertoe werd een proefopstelling gekozen, waarin de invloed van intraveneus toegediend paracetamol werd nagegaan op het verdunningsproces van de nier tijdens een kunstmatig onderhouden (sub)maximale waterdiurese. Bij zes proefpersonen werden zeer gelijkvormige resultaten verkregen.

1. De door paracetamol opgewekte Na-retentie gaat gepaard met een evenredige daling van de diurese en de klaring van puur water ( $C_{H_2O}$ ). Op theoretische gronden wordt geargumenteerd dat dit pleit voor een aangrijpingsplaats van de Na-retentie in de proximale tubulus.

2. De variatie in de diurese en de puur waterklaring verloopt in alle proeven met een zeer nauwe lineaire relatie tussen beide grootheden. Deze relatie is vrijwel identiek aan die welke in de literatuur bekend was bij veranderingen in  $C_{H_2O}$  en V als gevolg van zoutbelasting. Aangezien van zoutbelasting algemeen aanvaard wordt dat de Na-reabsorptie overwegend in de proximale tubulus geremd wordt, vormt deze bevinding een extra argument voor eenzelfde localisatie wat betreft de gestimuleerde Na-reabsorptie door paracetamol.

3. Er is geen duidelijke invloed waarneembaar van paracetamol op de bloeddruk en de creatinineclearance. Dit sluit discrete veranderingen in de haemodynamica van de nier echter niet uit.

4. In tegenstelling tot gegevens uit de literatuur kon geen ADH-achtige werking van paracetamol worden aangetoond. Analyse van de gegevens uit de publicatie waarin dit wel gesteld wordt, leert dat hier waarschijnlijk een foutieve interpretatie van de resultaten heeft plaatsgevonden doordat het Na-retinerende effect niet werd onderkend.

De invloed van paracetamol op het concentreringsproces van de nier werd nagegaan door middel van twee proeven tijdens dorsten. De resultaten laten zich niet zo volledig interpreteren doordat er tijdens de proef een storende variabele, te weten de voortzetting van het dorsten door de proefpersonen, niet is uit te schakelen. Uit deze proeven konden de volgende conclusies getrokken worden.

1. Ook tijdens dorsten treeds onder invloed van paracetamol een sterke daling van de diurese op. Deze wordt niet begeleid door een passende stijging van de

osmolaliteit in de urine. Dit contrasteert met de veranderingen bij stoffen die de Na-reabsorptie in de distale tubulus stimuleren, bijvoorbeeld aldosteron.

2. De concentratie van ureum in de urine stijgt niet tijdens deze diuresedaling. Dit duidt er op dat de reabsorptie van ultrafiltraat toeneemt in een segment van het nefron dat goed voor ureum doorgankelijk is.

3. Onder invloed van paracetamol dalen zowel  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$  als  $V$ , een patroon zoals gezien wordt bij constrictie van de a.renalis of na verbloeding.

Deze bevindingen tijdens dorsten wijzen evenals de resultaten tijdens (sub)maximale waterdiurese op een localisatie van de Na-retinerende werking in de proximale tubulus. De vraag of deze proximale retentie ontstaat door een direct effect op de tubuluscel of via een circulatoire invloed wordt door onze proeven niet beantwoord.

In **hoofdstuk IV** wordt een onderzoek beschreven naar de invloed van chronische belasting met paracetamol op de fractionele excretie van deze stof in vergelijking met enkele andere parameters. Hiertoe worden clearancemetingen van paracetamol verricht tijdens continue infusie met handhaving van een constante spiegel in het bloed. Na zes dagen orale belasting met paracetamol werd het onderzoek herhaald.

Bij 8 proefpersonen die tijdens de gehele periode van het onderzoek aan een vochtbeperking onderworpen waren, steeg de fractionele excretie van paracetamol met gemiddeld  $74.8 \pm 7.1\%$ . Weliswaar stegen de fractionele excreties van water ( $24.2 \pm 5.1\%$ ), osmolen ( $23.6 \pm 5.2\%$ ) en ureum ( $4.4 \pm 4.6\%$ ) ook enigszins, maar de stijging van de paracetamolexcretie was significant hoger dan die van de andere parameters.

Bij 6 proefpersonen die tijdens de clearancemeting een opgedrongen maximale waterdiurese hadden, bleek de fractionele excretie van paracetamol met gemiddeld  $11.3 \pm 2.9\%$  te stijgen. De fractionele excretie van water steeg met  $19.5 \pm 7.1\%$ , van osmolen met  $29.0 \pm 5.1\%$  en van ureum met  $7.7 \pm 2.7\%$ . In deze groep verschilde de stijging voor paracetamol niet significant van die voor water en ureum terwijl de stijging van de osmolaire excretie significant hoger lag.

Er treedt na chronische belasting bij de dorstende proefpersonen een vermindering van de transtubulaire teruggdiffusie van paracetamol op, die voor het grootste deel niet terug te voeren is op de geringe toename van de diurese. Bij de gehydrerde proefpersonen wordt deze extra verandering van de teruggdiffusie niet waargenomen. De verklaring voor deze bevinding wordt gezocht in de vorming van een medullaire hyperconcentratie met paracetamol tijdens de periode van orale belasting. De bij dierproeven met behulp van weefselanalyse aangetoonde medullaire ophoping van paracetamol, wordt op deze wijze ook waarschijnlijk gemaakt in de menselijke nier.

De gemiddelde  $\frac{U}{P}$  concentratie ratio van paracetamol steeg na chronische belasting van 10.5 naar 14.4 hetgeen aangeeft dat paracetamol ook meer geconcentreerd wordt in het tubulaire lumen.

Door vergelijking van de resultaten van de proeven tijdens waterdiurese met die

tijdens dorsten, kon een indruk verkregen worden over de teruggdiffusie in het distale segment van het nephron. Terwijl de teruggdiffusie van water en ureum na belasting met paracetamol hier niet wezenlijk veranderde, bleek de teruggdiffusie van paracetamol te dalen van 74 naar 59% van het aanbod.

De verhouding tussen de fractionele excretie van paracetamol en ureum geeft de doordringbaarheid van de tubuluswand weer, voor deze beide stoffen. In de proximale tubulus (proeven tijdens waterdiurese waarbij de distale teruggdiffusie vrijwel is uitgeschakeld) diffundeert gemiddeld 33% van het gefiltreerde ureum terug en 80% van het gefiltreerde paracetamol. Deze verhouding bleef onveranderd na chronische belasting.

Tijdens vochtbeperking bleek de ratio fractionele paracetamolexcretie: fractionele ureumexcretie vóór belasting gemiddeld  $17.23 \pm 1.87\%$  te bedragen en na belasting op te lopen tot  $28.35 \pm 2.70\%$ . De ratio na belasting verschilde niet significant van hetgeen in de proeven tijdens waterdiurese was gevonden. Dit betekent dat na chronische belasting (wanneer de medullaire hyperconcentratie voor paracetamol gevormd is), het distale verlies door teruggdiffusie van paracetamol gelijke tred houdt met dat van ureum.

Deze bevindingen duiden op een principiële verschil tussen de membraanpassage in de proximale en distale tubulus. Soortgelijke permeabiliteitsverschillen ten opzichte van ureum waren in de literatuur bekend voor acetamide en methylureum.

De teruggdiffusie langs de proximale tubulus lijkt vooral afhankelijk van polariteit en molecuulgrootte. Die langs de distale tubulus wordt bepaald door het al of niet bestaan van de mogelijkheid gebruik te maken van poriën in de verzamelbuis die zich openstellen onder inwerking van ADH. In dit opzicht lijkt paracetamol zich te gedragen als de ureumanalogen acetamide en methylureum. Van deze stoffen is bekend dat zij in de medulla worden geconcentreerd.

De invloed van chronische belasting op de excretie en teruggdiffusie van paracetamol kan in het kort als volgt worden samengevat. De veranderingen tijdens dorsten kenmerken zich door:

1. Een toegenomen fractionele excretie van paracetamol.
2. Een toegenomen concentrering van deze stof in het tubulaire lumen.
3. Een vermindering van de distale teruggdiffusie van 74 naar 59% van het aanbod.
4. De onder 3 genoemde vermindering resulteert in een teruggdiffusie voor paracetamol in het distale nephron die vrijwel gelijk is aan die voor ureum. Dit in tegenstelling tot de proximale tubulus, waar de teruggdiffusie van paracetamol altijd veel groter is dan voor ureum.

Tijdens (sub)maximale hydratatie blijkt dat na chronische belasting met paracetamol, geen andere toename van de fractionele excretie optreedt, dan als gevolg van de diuresestijging, terwijl deze stof niet in sterkere mate wordt geconcentreerd in het tubulaire lumen.

Deze bevindingen duiden op de vorming van een medullaire hyperconcentratie met paracetamol bij chronische belasting tijdens vochtbeperking.

In **hoofdstuk V** wordt geschetst hoe en waarom de belangstelling is ontstaan voor de gevolgen van het chronisch misbruik van analgetica. Er wordt ingegaan op de wijze waarop het patiëntenmateriaal is samengesteld. In totaal 49 patiënten met een totaal gebruik aan phenacetine van meer dan 2.5 kg werden tussen januari 1967 en mei 1971 door ons verzameld. De meerderheid van de patiënten had de middelbare leeftijd en vrouwen kwamen viermaal zo frequent voor in dit materiaal. Hoofdpijn was verreweg de meest frequente oorzaak van het misbruik en ernstige psychische stoornissen kwamen betrekkelijk weinig voor. Onder de vrouwelijke patiënten leek eenzaamheidsproblematiek een belangrijke factor te zijn bij het ontstaan van het misbruik.

Van de niet-renale verschijnselen onder deze patiënten bestond een maaglijden bij 18 van de 49 patiënten (bij 8 een bewezen ulcus en bij 10 een gastritis) en een anaemie eveneens bij 18. De anaemie bleek in de meerderheid der gevallen te berusten op ijzergebrek of ernstige nierinsufficiëntie. Bij 3 patiënten werd een haemolytische anaemie vastgesteld. Deze verdween bij staken van het phenacetinegebruik en recidiveerde bij 2 patiënten die het gebruik later weer hervatten.

In **hoofdstuk VI** worden de gegevens betreffende de nierfunctie en de bloeddruk belicht bij 49 patiënten met chronisch misbruik van analgetica in de anamnese.

Bij 73% (36 patiënten) werden functie-stoornissen en röntgenologische afwijkingen van de nieren gevonden. Dit percentage is hoger dan in het algemeen in de literatuur wordt opgegeven. De verklaring hiervoor moet ons inziens vooral gezocht worden in selectie-factoren bij de samenstelling van onze serie.

De relatie tussen de creatinineclearance en het totale gebruik van analgetica kwam niet duidelijk tot uitdrukking voor het gehele materiaal. Wel bleek bij een totaal verbruik van meer dan 10 kg phenacetine, dat 13 van de 15 patiënten een verlaagde clearance hadden terwijl 1 patiënt met een normale clearance wel een gestoord concentrerend vermogen had. Van de 34 patiënten die minder dan 10 kg phenacetine geconsumeerd hadden, hadden sommigen wel en anderen geen gestoorde nierfunctie. Zeer ernstige nierinsufficiëntie kwam ook voor bij een totaal gebruik van minder dan 5 kg phenacetine.

Er bleek een duidelijke invloed te bestaan van het al of niet aanwezig zijn van een urineweginfectie. Van de 16 patiënten met een infectie had 93% (15 patiënten) een verlaagde clearance. Van de 33 patiënten zonder infectie bestond bij 42% (14 patiënten) een verlaagde clearance. Deze verschillen waren nog duidelijker bij aparte beschouwing van de patiënten met minder dan 10 kg totale consumptie (91% bij de patiënten met infectie en 23% bij de patiënten zonder infectie).

Ook bij het indelen van de patiënten in leeftijdsgroepen, kwam de invloed van de urineweginfectie tot uitdrukking. Onder het 50e jaar hadden alle geïnfecteerde patiënten een clearance lager dan 45 ml/min terwijl slechts 1 van de 13 niet geïnfecteerde patiënten uit deze leeftijdsgroep een clearance onder dit niveau vertoonde.

Uit deze gegevens wordt een theorie geconstrueerd over het natuurlijk beloop van de nephropathie door analgetica misbruik. Dit beloop wordt gekenmerkt door een langdurige latente fase waarin met de gebruikelijke onderzoeksmethode, geen

functiestoornissen zijn aan te tonen. In deze fase veroorzaakt een gesuperponeerde pyelonephritis een snelle ombuiging van het natuurlijke beloop, waardoor bij een relatief gering totaal verbruik reeds een ernstige nierinsufficiënte wordt waargenomen.

Bij 40% van onze patiënten bestond een hypertensie. De frequentie was het laagst in de groep met de slechtste nierfunctie. Dit lijkt vooral te berusten op een tendens om hypertenici die analgetica misbruiken, in een vroeger stadium uitgebreid te onderzoeken dan normotonici. Ernstige nierinsufficiëntie ontwikkeld zich meestal zonder dat zogenaamde renale hypertensie als begeleidend symptoom optreedt.

In **hoofdstuk VII** wordt het renale symptomencomplex beschreven van 36 patiënten met analgeticaneuropathie. De groep omvat het hele spectrum wat betreft de ernst van de aandoening met aan de ene kant patiënten die slechts een lichte concentratie zwakte vertonen en aan de andere kant patiënten in het praeterminale stadium van een uraemie.

**Anamnese en macrosymptomen.** Bij 60% van de patiënten ontbraken alle anamnestiche verschijnselen die wezen in de richting van een nierlijden. Hiertoe behoorden ook vele patiënten die in een ver voortgeschreden stadium verkeerden. Slechts een minderheid van de patiënten vertoonden klinische verschijnselen passend bij necrose in de nieren en papilloslating.

**Het onderzoek van de urine.** Bij geen van de patiënten werd een sterke proteinuri gevonden en de meerderheid vertoonde slechts een spoor of in het geheel geen eiwit in de urine. Ook microscopische haematuri was een betrekkelijk zeldzaam verschijnsel, dat nooit lang placht aan te houden. Een lichte tot matige leucocyturi werd daarentegen, vooral in de ernstige gevallen, frequent waargenomen. Van de 20 patiënten zonder infectie, bleek de helft een verhoogd aantal leucocyten in het urinesediment te hebben en bijna alle patiënten met een verlaagde clearance vertoonden deze steriele pyurie. Bij de geïnfecteerde patiënten persisteerde de pyurie na bestrijding van de infectie in 50% van de gevallen.

Een lichte tot matige leucocyturie, bij afwezigheid van infectie (of na bestrijding hiervan) in combinatie met een afwezige of geringe proteinurie, is de meest karakteristieke bevindingen bij het onderzoek van de urine.

**Het zuuruitscheidend vermogen.** Het onderzoek (adequaat uitgevoerd bij 17 patiënten) hiernaar beperkte zich tot meting van de minimale pH van de urine na een orale zuurbelasting. Bij 9 van de 17 patiënten werd een resultaat verkregen dat binnen de norm lag en bij 7 patiënten bestond een geringe vermindering van het acidificerend vermogen (minimale urine pH tussen 5.30 en 5.60). Slechts 1 patiënt vertoonde een waarde zoals voorkomt bij de renale tubulaire acidose.

**Het concentrerend vermogen.** De concentratieproef werd bij 27 van de 49 patiënten met misbruik van analgetica uitgevoerd. Bij 18 patiënten werden gedurende de laatste 12 uur van de 36 uur durende dorstperiode, naast de urineosmolaliteit, ook de osmolaliteit van het plasma en de diurese gemeten. Hierdoor is het mogelijk na te gaan of er een specifieke stoornis van het concentrerende systeem bestaat.

Bij 20 patiënten werd een verlaagde maximale osmolaliteit van de urine gevonden ( $< 850 \text{ m.osm/kg H}_2\text{O}$ ). Er waren 4 patiënten met een normale clearance ( $> 70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) die onvoldoende konden concentreren (max.  $U \text{ osm} < 850 \text{ m.osm/kg H}_2\text{O}$ ). Bij 18 patiënten werd de maximale  $\frac{U}{P}$  osm. tijdens de dorstproef vergeleken met de gecorrigeerde diurese. Hierbij bleek dat 17 van de 18 patiënten onder het normale bereik vielen zoals dit werd afgegrensd door Steele e.a. (1969). Alle patiënten met een verlaging van de creatinineclearance hebben aldus een stoornis in het concentrerende vermogen die groter is dan uitsluitend op grond van een daling van het aantal functionerende eenheden mag worden verwacht. Dit vormt een aanwijzing dat het concentrerende systeem van de nier relatief meer is aangetast dan de glomerulaire filtratie. Deze buitensporige concentratiestoornis is ook beschreven bij chronische pyelonephritis en polycystische nieren. Bij een chronische glomerulonephritis werd als regel gevonden dat de daling van de glomerulaire filtratie en de concentrerende capaciteit gelijke tred houden.

Bij 22 patiënten werd zowel de acidificatietest als de concentratieproef uitgevoerd. Acht patiënten hadden wel een concentratiestoornis maar een normaal vermogen om de pH van de urine te verlagen, bij 7 patiënten waren beide functies gestoord en bij de rest beide functies normaal. Het concentrerend vermogen raakt dus altijd eerder en ernstiger gestoord dan het acidificerend vermogen bij deze vorm van nephropathie.

**Het röntgenologisch onderzoek.** Een voor papilnecrose typisch röntgenbeeld werd aangetroffen bij 17 van de 32 onderzochte patiënten. Er waren 8 patiënten met een normaal pyelogram terwijl de nierfunctie reeds gestoord was. In vele gevallen is het röntgenbeeld niet goed te beoordelen door een te geringe nierfunctie. Deze gegevens leren dat het intraveneuze pyelogram bij de diagnostiek van de analgetica-nephropathie nogal eens in de steek laat.

In **hoofdstuk VIII** wordt het beloop van de nierfunctie beschreven bij 28 van onze patiënten die tussen 12 en 88 maanden poliklinisch werden vervolgd. Hierbij werd de invloed bestudeerd van drie factoren die volgens de literatuur bepalend zijn voor de prognose.

1. De prae-existente nierfunctie.
2. Het al of niet voortzetten van het misbruik van phenacetine.
3. De aanwezigheid en behandeling van secundaire infecties.

1. Bij 8 patiënten met een normale creatinineclearance trad in een vervolgperiode van gemiddeld 23 maanden in geen enkel geval een verslechtering op. Van de 20 patiënten met een gestoorde creatinineclearance vertoonden 6 een matige tot ernstige achteruitgang van de nierfunctie (vervolgperiode gemiddeld 30 maanden).

2. Regelmatig steekproeven onderzoek van de urine bij 27 van de 28 vervolgde patiënten toonde dat het misbruik werd voortgezet door 11 terwijl 16 geen of slechts sporadisch phenacetinemetabolieten uitscheidde.

De 19 patiënten met een gestoorde nierfunctie kunnen verdeeld worden in twee groepen. Bij 8 patiënten bestond een voortzetting van het misbruik terwijl 11 patiënten geen phenacetine meer gebruikten. Er was nauwelijks enig verschil in het

beloop tussen beide groepen (gemiddeld serumcreatinine steeg in gemiddeld 41 maanden van 3.26 naar 3.55 mg % bij de 8 continueerders en in gemiddeld 26 maanden van 3.03 naar 3.40 bij de 11 patiënten die het misbruik staakten. In beide groepen kwamen 3 patiënten voor die een achteruitgang vertoonden, terwijl bij de overige 5 respectievelijk 8 patiënten de nierfunctie constant bleef of verbeterde).

3. Opsporing en behandeling van urineweginfecties vond op zeer intensieve wijze plaats. Van de 20 patiënten met een gestoorde nierfunctie hadden 8 steriele urines en 12 een urineweginfectie. Het klinisch en röntgenologische beeld tussen beide groepen was in de meeste gevallen niet duidelijk verschillend (slechts 3 van de geïnfecteerde patiënten vertoonden een beeld van een acute pyelonephritis).

Onder 8 patiënten zonder infectie vertoonden 6 een achteruitgang van de nierfunctie (gemiddelde serumcreatinine steeg in gemiddeld 27 maanden van 3.60 naar 5.48 mg %). Bij 4 van deze 6 patiënten was de progressie dusdanig dat zij in enkele jaren in een fase van terminale uraemi geraakten. Bij 2 van hen vond deze noodlottige ontwikkeling plaats ondanks het feit dat zij gedurende 36 respectievelijk 24 maanden geen phenacetine meer hadden ingenomen.

Onder 12 patiënten met een urineweginfectie aan het begin van het onderzoek was het beloop veel gunstiger. In een vervolperiode van gemiddeld 34 maanden vertoonde geen enkele patiënt een achteruitgang van de nierfunctie; in tegendeel bij 10 van de 12 patiënten trad een verbetering op. Het gemiddelde serumcreatinine daalde van 2.69 naar 1.94 mg %.

Deze twee groepen waren niet verschillend wat betreft de nierfunctie aan het begin van het onderzoek. Ook het aantal patiënten dat het misbruik voortzette was in beide groepen gelijk (3 van de 8 patiënten zonder infectie respectievelijk 5 van de 12 patiënten met infectie continueerden het gebruik van phenacetine).

Uit deze bevindingen tezamen met gegevens uit de literatuur wordt een concept opgesteld over de ontwikkeling van nierbeschadiging na jarenlang misbruik van analgetica. De toxiciteit van analgetica resulteert in een langzaam progressieve laesie die uiteindelijk tot een irreversibele nierinsufficiëntie aanleiding kan geven. De patiënten zonder infectie die eenmaal in de fase van nierinsufficiëntie zijn beland, hebben een slechte prognose. De patiënten die nog een normale nierfunctie hebben, zullen in een betrekkelijk korte follow-up periode geen duidelijke achteruitgang vertonen. Bij patiënten met een secundaire infectie en nierinsufficiëntie is het beloop indien zij effectief worden behandeld, gunstig, zelfs indien zij het misbruik voort zetten. Deze groep is prognostisch vergelijkbaar met de patiënten zonder nierinsufficiëntie.



# SUMMARY

The renal toxicity of phenacetin and its metabolic derivative paracetamol is well known. However, the mechanism of the singular vulnerability of the kidney has not been completely explained. The first part of this thesis presents the results of an experimental study of the effect of paracetamol loading on the excretion of paracetamol itself. The results suggest the accumulation of this substance in the renal medulla which provides an hypothesis for the specific action of paracetamol in long term abuse.

The second part of this thesis consists of a clinical study of 49 patients with a history of chronic phenactin abuse. It is shown that both the presenting symptoms as well as the course of the disease are compatible with a localisation of the primary lesion in the renal medulla.

**Chapter I** describes the similarity of paracetamol and urea, concerning the formation of a renal medullary gradient in the hydropenic dog. The literature concerning urea accumulation resulting in such a gradient is reviewed. The significance of this gradient for the waterconservation is discussed. The fact that the collecting duct is surrounded by an interstitium with a high tissue concentration of urea, allows the osmotic diffusion of water in this segment to take place without concomitant loss of urea, despite a high permeability.

In the absence of a medullary accumulation, the efflux of urea in the collecting duct will be much higher. This circumstance exists during protein depletion and when waterdiuresis is abruptly converted into a state of anti-diuresis. During both experimental conditions a relatively low urea clearance has been found. The medullary concentrating mechanism designed by nature for urea, traps also some related substances like acetamide and methylurea. The substances which are concentrated in this system have to fulfill the following conditions.

1. ADH should increase the collecting duct permeability for this substance. The isolated toad bladder (an experimental analogue of the collecting duct) appears to possess a high specificity in this respect. Only in the case of certain small amides, certain small alcohols and sodium, was the permeability increased by vasopressin.

2. The permeability of the cortical distal tubule must be low even in the presence of ADH.

The resemblance of paracetamol to urea concerning the possession of an amide group is pointed out.

In **chapter II** some pharmacological aspects of phenacetine and paracetamol are reviewed. The largest part of phenacetine is metabolised to paracetamol in the liver and the renal load after phenacetine intake is formed mainly by this substance.

After almost complete resorption in the digestive tract, paracetamol is equally

distributed in all tissue water. In the literature only scarce information about protein binding of paracetamol is available.

Venous compression tests were performed during continuous infusion of paracetamol to assess the protein binding of this substance. In six experiments in which the paracetamol bloodlevel was maintained, between 8.0-11.5  $\mu\text{g/ml}$  it appeared that 5.5-25.6% (average 17%) was bound to the plasma proteins.

The paracetamol half-life after intravenous administration was 75 minutes.

The pharmacological effect of paracetamol and phenacetine is limited to analgesis and anti-pyresis. There seems to be no antiphlogistic action and no injurious influence on the mucous membrane of the stomach in contrast to salicylates and phenylbutazone.

Finally the method of paracetamol estimation in this study is discussed. This method proved to be relatively simple and showed a consistent reproducibility.

**Chapter III** starts with a review of the literature concerning the Na-retaining properties of analgesics. Although this action has been known during many decades, conclusive studies establishing the site of action in the nephron are lacking. There have been no reports ascribing Na-retention to paracetamol or phenacetine but a vasopressin action has been observed of paracetamol both in vitro and in vivo.

In 3 balance studies a Na-retaining action of paracetamol could be demonstrated. To localize the site of action of paracetamol concerning this effect, we studied the influence of intravenous paracetamol on the urinary dilution proces during sustained water diuresis. In 6 subjects very uniform results were obtained.

1. The Na-retention evoked by paracetamol is accompanied by a proportional decrease of diuresis and  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ . On theoretical grounds it can be argued that this indicates a proximal localisation of the Na-retention.

2. There was a very close linear relation between the diuresis and  $C_{\text{H}_2\text{O}}$  in all experiments. This relation was practically identical with that reported for  $C_{\text{H}_2\text{O}}$  and V in salt loading. As it is generally accepted that salt loading inhibits Na-retention in the proximal tubule, our results give an additional argument for a localisation in the proximal tubule of the paracetamol effect.

3. There was no clear influence of paracetamol on blood pressure and creatinine-clearance, but the possibility of discrete renal hemodynamic changes cannot be excluded.

4. Contrary to earlier reports, no vasopressin action of paracetamol was demonstrated. Analyzing the publication in which the existence of such an effect is stated, learned that in this study the Na-retention has been overlooked causing an incorrect interpretation of the results.

The effect of paracetamol on the concentration proces in the kidney was also studied in two thirsting subjects. The results do not allow unequivocal interpretation because of the non steady state conditions concerning dehydration. Nevertheless the following conclusions can be drawn from these experiments.

1. In hydropenia there is an at least equal reduction in diuresis after paracetamol as in hydrated subjects. This reduction is not accompanied by a corresponding increase in urinary osmolality. This contrasts with the results obtained with substances like aldosteron, enhancing distal sodium reabsorption.

2. There is no increase in urinary urea concentration suggesting an increase in tubular fluid reabsorption in a nephron segment with high permeability for urea.

3. Both  $T_{\text{H}_2\text{O}}$  and  $V$  decrease during paracetamol administration, a pattern also seen with constriction of the renal artery or after bleeding.

Like the findings in the polyuric experiments, the results in hydropenia indicate that paracetamol stimulates sodium reabsorption in the proximal tubule. The question whether this proximal influence is caused by a direct action on the cell or by an indirect hemodynamic process, cannot be answered.

In **chapter IV** we studied the influence of paracetamol loading on the fractional excretion of this substance in comparance with some other parameters. The experiments were performed in hydropenic and hydrated subjects. For this purpose we measured the paracetamol clearance during continuous infusion sustaining a constant bloodlevel. After 6 days of oral loading with paracetamol the study was repeated.

In 8 persons who were subjected to fluid restriction, the fractional excretion of paracetamol increased with  $74.8 \pm 7.1\%$ . This increase was significant higher than the increases of the fractional water excretion ( $24.2 \pm 5.1\%$ ), osmolar excretion ( $23.6 \pm 5.2\%$ ) and urea excretion ( $4.4 \pm 4.6\%$ ).

In 6 persons, who during the clearance measurements were kept in a state of maximal water diuresis, the fractional excretion of paracetamol rose after the loading period, with  $11.3 \pm 2.9\%$ . This did not differ significantly from the increases of the fractional water excretion ( $19.5 \pm 7.1\%$ ), urea excretion ( $7.7 \pm 2.7\%$ ) and was significant less than the increase in osmolar excretion ( $29.0 \pm 5.1\%$ ).

These findings show that oral loading with paracetamol in hydropenic subjects results in a decrease in transtubular backdiffusion of this substance which for the greater part cannot be ascribed to the concomitant increase in diuresis. Hydrated subjects do not demonstrate an increase which surpasses the increase in diuresis or osmolar excretion. We postulate that these findings constitute indirect evidence for the formation of a medullary gradient for paracetamol during oral loading. Our findings in humans are in agreement with earlier slice analysis studies in the dog.

After loading, the mean  $\frac{U}{P}$  concentration ratio for paracetamol showed an increase from 10.5 to 14.4, demonstrating the higher level to which filtered paracetamol is concentrated in the tubular lumen.

Bij comparing the results of the experiments during water diuresis with those during hydropenia, an impression could be obtained of the backdiffusion in the distal segment of the nephron. While backdiffusion of water and urea did not change essentially after loading with paracetamol, backdiffusion of paracetamol decreased from 74 to 59%.

The permeability of the tubular wall for paracetamol can be compared with that of urea by the ratio of the fractional excretions of both substances. In the proximal tubule the backdiffusion of urea amounts to 33% and that of paracetamol to 80% of the filtered load. After paracetamol loading there was no essential change in the comparative proximal backdiffusion of urea and paracetamol.

In contrast in hydropenic subjects the ratio fractional paracetamol excretion: fractional urea excretion, increased from  $17.23 \pm 1.87\%$  to  $28.35 \pm 2.70\%$  after loading. The ratio after loading was not significantly different from the values in the polyuric state. This implies that after oral loading, the distal loss of paracetamol and urea occur with the same rate, while in the proximal tubule the backdiffusion of paracetamol is more than twice that of urea. Similar results regarding permeability differences of these tubular segments have been reported in studies comparing urea with acetamide. Permeability in the proximal tubule appears to be mainly dependent of molecular size and polarity. Backdiffusion in the distal nephron is determined by the possibility for the substance to move across the lining epithelium through aqueous pores. ADH increases the transfer through these pores by enlarging their radius. In this respect paracetamol shows a corresponding pattern with the urea analogue acetamide and methyl urea, both of which have been known for some time to concentrate in the medulla.

The influence of paracetamol loading on excretion and backdiffusion of this substance can be summarized as follows:

In hydropenia the following changes can be observed:

1. An increase in fractional excretion of paracetamol.
2. An increase of the level to which paracetamol is concentrated in the tubular lumen.
3. A decrease in backdiffusion from 74 to 59% of the amount delivered to the distal nephron.
4. This decrease results in a backdiffusion rate of paracetamol approaching urea backdiffusion in the distal nephron. In contrast the proximal backdiffusion of paracetamol is always more than twice that of urea.

In a state of maximal hydration, chronic paracetamol loading causes no other increase in fractional excretion than can be accounted for by the increase in diuresis and no higher level of urinary paracetamol concentration can be seen.

**Chapter V** outlines the reasons why our interest was aroused concerning the effects of longterm analgesic intake. The group discussed in this section is composed of 49 patients who came under our care between January 1967 and May 1971. Each patient had consumed at least 2.5 kg phenacetine. The majority of our patients had reached middle age and the female to male ratio was 4 : 1. Headache was by far the most frequent cause of analgesic abuse and relatively few patients gave a history of psychiatric disturbances. Nearly 50% of the 39 female patients had problems of solitude.

The non-renal symptoms consisted of a history of gastric disease in 18 (proven ulcer in 8 and gastritis in 10) and anemia also in 18. In most cases the anemia

could be accounted for by iron deficiency or severe renal insufficiency. In 3 patients a hemolytic anemia was diagnosed. This anemia disappeared under clinical observation but relapsed in 2 patients after discharge from the hospital when they resumed to take phenacetin containing drugs.

In **chapter VI** the data concerning renal function and blood pressure in 49 patients with analgesic abuse are considered.

Thirtysix patients (73%) showed disturbances in renal function and radiological abnormalities. This higher incidence than what is usually reported, can be ascribed to patient selection.

There was no close relation between total phenacetin consumption and creatinine clearance when total material was considered, but 14 of 15 patients with a total consumption of more than 10 kg phenacetin, showed renal insufficiency. There was an appreciable number of patients with only moderate total consumption (< 5 kg), yet demonstrating reduced kidney function. Urinary tract infection appeared to be the dominating factor, producing renal failure among moderate consumers. Of 16 infected patients, 15 had a clearance below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Of the patients under the age of 50 with reduced renal function, all but 2 had an infection. These findings lead to the theory that analgesic toxicity causes a slowly progressive lesion with a long lasting latent phase. When superinfection occurs however, the course is accelerated towards early failure in comparison with age and total consumption.

Hypertension existed in 40% of our patients. The incidence was lowest in the group with the most advanced renal damage. This appears to be caused mainly by the fact that hypertensive abusers are examined in an earlier phase of their kidney disease. Still the conclusion seems warranted that so called renal hypertension is an uncommon symptom in analgesic nephropathy.

In **chapter VII** the symptoms and signs in 36 patients with analgesic nephropathy are described. In this group the complete progression scale of the disease is represented. On one side there are patients with a slight disturbance in the concentrating capacity as the only expression and on the other side severely ill patients in terminal uremia.

### **History and symptoms.**

In 60% of our patients a history or symptoms pointing to a kidney disorder were lacking. Among these were many patients in an advanced stage of the disease. Only a minority of the patients presented symptoms corresponding with papillary necrosis and sloughing.

### **Urinary findings.**

Heavy proteinuria was absent in all cases. Most patients showed slight or no proteinuria at all. Microscopic hematuria was also a rare phenomenon never of long duration. On the other hand, a moderate leucocyturia appeared to be a relatively constant feature, mostly in the advanced cases. Of 20 patients without infection, 10 showed an increase in the leucocyte count of the urinary sediment. This sterile

pyuria was nearly always present in the more advanced stages of the disease. In infected cases pyuria persisted in 50% after eradication of the infection. To summarize, a moderate pyuria in absence of infection in combination with absent or slight proteinuria seems to be the most characteristic urinary finding in analgesic nephropathy.

### **Urinary acidification.**

This was tested in 17 patients and the investigation was limited to the determination of the minimal urinary pH after oral loading with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Nine of our patients could create an urinary pH under 5.30 and 7 patients reached values between 5.30 and 5.60 indicating that the acidification capacity is mostly unimpaired or slightly reduced. Only 1 patient demonstrated an acidification defect of the magnitude found in renal tubular acidosis.

### **The concentrating capacity.**

In 27 of 49 abusers a concentration test was performed and in 18 patients, in addition to maximal urinary osmolality, plasma osmolality and urine flow were measured during the final 12 hours of the 36 hour thirsting period. In the last group it is possible to separate a specific dysfunction of the concentrating system from reduced maximal osmolality arising from reduction in the number of functional units.

In 20 patients the maximal urinary osmolality was below the lower normal limit of 850 m osm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Of 17 patients with a creatinineclearance  $< 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 15 showed an osmolality  $< 750$  m osm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  suggesting a grave disturbance in concentrating capacity. There were 4 patients with normal clearance ( $> 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) who could not rise their urinary osmolality above 850 m osm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

In those 18 patients who underwent the modified test, maximal  $\frac{U}{P}$ -osm. could be compared with corrected diures and 17 out of 18 fell under the lower boundary as established by Steele et al (1969) for normal kidneys and kidneys with a reduced number of otherwise intact nephrons. This demonstrates that in all cases with reduction of creatinineclearance, the concentration disturbance is proportionally much than can be accounted for by the decrease in the number of functional units. The concentrating system of the kidney appears to be always more affected by analgesic toxicity than the glomerular filtration, as has been described in chronic pyelonephritis and polycystic kidneys. On the other hand in chronic glomerulonephritis, the decrease in filtration rate and concentrating capacity usually keep pace with each other.

Twentytwo patients were subjected to both concentration and acidification test. In 3 patients the concentration was subnormal while the capacity to reduce urinary pH remained intact. Seven patients combined a concentrating defect with a reduction in acidification and 7 others showed normal results in both tests. Thus, the concentrating system in the kidney is always earlier and stronger affected in the development of analgesic nephropathy, than the acidification capacity.

## Radiological findings.

A typical picture of papillary necrosis was found in 17 of 32 patients examined with intravenous pyelography. In 8 patients a normal pyelogram was obtained in combination with reduced renal function. In many cases unsatisfactory results with pyelography were attributed to insufficient renal function. These findings show that in nearly half of our cases, intravenous pyelography did not contribute in the diagnosis of analgesic nephropathy.

**Chapter VIII** describes the course and prognosis of 28 patients followed between 12 and 88 months. According to the literature course and prognosis are mainly depending on the following factors.

1. The state of renal function at the beginning of the follow-up.
2. Whether analgesic abuse is continued or not.
3. The existence and treatment of a superimposed urinary tract infection.

We tried to evaluate the significance of each of these factors.

1. In 8 patients with normal creatine clearance, serumcreatinine remained normal in all cases during a follow-up period averaging 23 months. Six of 20 patients with reduced with reduced renal functions deteriorated during a mean period of 30 months.

2. Continuation of phenacetin consumption was assessed by testing random urinary samples at each follow-up visit. It was found that 11 out of 27 patients tested in this regard, continued to consume phenacetin while 16 never or rarely excreted phenacetin metabolites in their urine. Nineteen patients with reduced renal function could be divided in 2 groups. Among 8 continuing phenactin, 3 patients showed deterioration of renal function while the average serum creatine rose from 3.26 to 3.55 mg % in a mean follow-up duration of 41 months. In the group of 11 patients that stopped taking phenacetin also 3 patients showed an increase in serum creatinine while the average value rose from 3.03 to 3.40 during a mean duration of 40 months. We cannot confirm the conclusions of others, that a favourable prognosis in analgesic nephropathy is mainly depended on achieving withdrawal of drug intake and vice versa.

3. Our patients were frequently examined regarding the existence of urinary tract infections and treatment if necessary was fulfilled thoroughly. Of 20 patients with reduced renal function 12 presented with an infection while in 8 repeated cultures proved sterile. There was no clear distinction in clinical picture between the 2 groups (only 3 of the infected patients presented with symptoms of active pyelonephritis).

In the group without infection, 6 out of 8 patients deteriorated during the follow-up period (mean serum creatinine increased from 3.60 to 5.48 mg %, average follow-up 27 months. The 12 patients presenting with urinary tract infection showed a completely different course. During a mean follow-up of 34 months there was not one case of decreasing renal function; instead 10 of 12 patients improved (the mean serum creatinine decreased from 2.69 to 1.94 mg %).

The 2 groups were not essentially different regarding initial kidney function. The frequency of continued abuse was also comparable in both groups (3 of 8 of the not infected and 5 of 12 of the infected patients).

From our own findings together with data from the literature a concept is constructed concerning the development of renal damage by analgesic abuse. Analgesic toxicity results in a slow destructive process progressing eventually to a stage of irreversible renal failure. Patients without infection, once in this stage, often proceed towards terminal renal failure. In cases with normal renal function, deterioration is not detectable, at least by serum creatinine measurements, in a follow-up period of limited duration. In patients with a superimposed infection and renal insufficiency, succesful treatment of infection is followed by a favourable course even in the face of continued abuse. The prognosis in these cases appears to be the same as in the group with normal renal function.



# LITERATUURLIJST

## Deel I.

- Aukland K.: Renal tubular permeability to urea.  
Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 13:646, 1961.
- Balsam Th., Katz M. H.: Diabetes insipidus succesfully treated with oral aminopyrine.  
J. A. M. A. 176:98, 1961.
- Bartelheimer H. K., Senft G.: Zur lokalisation der tubulären wirkung einiger anti-rheumatisch wirkender Substanzen.  
Z. Artz. Forsch 18:567, 1968.
- Bennet C. M., Brenner B. M., Berliner R. W.: Micropuncture study of nephron function in the rhesus monkey.  
J. Clin. Invest. 47:203, 1968.
- Bergmann F., Dikstein S., Menezel J., Ullmann T. D.: Renal clearance of uncharged particles as exemplified by thioureas.  
J. Physiol. 145:22, 1959.
- Berliner R. W., Davidson D. G.: Production of hypertonic urine in the absence of pituitary anti diuretic hormone.  
J. Clin. Invest. 36:1416, 1957.
- Blom P. S., Rook L., Sonneveldt H. A.: Sodium economy in the proximal and distal parts of the nephron studied in patients with diabetes insipidus.  
Acta Med. Scand. 174:201, 1963.
- Bluemle jr. L. W., Goldberg M.: Renal accumulation of salicylate and phenacetin: possible mechanism in the nephropathy of analgesic abuse.  
J. Clin. Invest. 47:2507, 1968.
- Bray G. A., Preston A. S.: Effect of urea on urine concentration in the rat.  
J. Clin. Invest. 40:1952, 1961.
- Bray G. A.: Distribution of urea, thiourea-C<sup>14</sup> and sucrose-C<sup>14</sup> in dog kidney during anti diuresis.  
Am. J. Phys. 199:1211, 1960.
- Brodie B. B., Axelrod J.: The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material.  
J. Pharmacol. and Exper. Therap. 97:58, 1949.
- Brodie B. B., Lowman E. W., Burns J. J., Lee P. R., Chenkin Th., Goldman A., Weiner M., Steele M. J.: Observations on the antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone and some comparisons with cortisone.  
Am. J. Med. 16:181, 1954.
- Brown R. A. P., Currie J. P.: Letter to the ed.  
Lancet 263:682, 1952.

- Buckalew W. M., Walker B. R., Puschett J. B., Goldberg M.: Effects of increased sodium delivery on distal tubular sodium reabsorption with and without volume expansion in man.  
*J. Clin. Invest.* 49:2336, 1970.
- Burg M. B., Papper S., Rosenbaum J. D.: Factors influencing the diuretic response to ingested water.  
*J. Lab. & Clin. Med.* 57:533, 1961.
- Capec K., Fuchs G., Rumrich G., Ullrich K. J.: Harnstoffpermeabilität der corticalen Tubulusabschnitte von Ratten in Antidiurese und Wasserdiurese.  
*Pflueger Arch. Ges. Physiologie* 290:237, 1966.
- Clapp J. R.: Renal tubular reabsorption of urea in normal and protein-depleted rats.  
*Am. J. Physiol.* 210:1304, 1966.
- Clapp J. R., Robinson R.R.: Osmolality of distal tubular fluid in the dog.  
*J. Clin. Invest.* 45:1847, 1966.
- Chasis H., Smith H. W.: The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis.  
*J. Clin. Invest.* 17:347, 1938.
- Cortney M. A., Mylle M., Lassiter, W. E., Gottschalk C. W.: Renal tubular transport of water, solute and PAH in rats loaded with isotonic saline.  
*Am. J. Physiol.* 209:1199, 1965.
- Crabbé J.: Stimulation by aldosterone of sodium transport in the loop of Henle.  
*Nature* 4790:817, 1961.
- Crone Ch.: The renal excretion of lipid soluble substances as exemplified by the excretion of ethanol.  
*Acta Physiol. Scand.* 55:342, 1962.
- Chenkin T., Brodie B. B., Lee P., Burns J. J., Lowman E. W.:  
*Fed. Proc.* 12:310, 1953.
- Danielson R. A., Schmidt-Nielsen B., Hohberger C.: Micropuncture study of the regulation of urea excretion by the collecting duct in rats on high and low protein diets.  
 In *Urea and the Kidney* p. 375. Excerpta Medica 1970.
- Davison C., Guy J. L., Levitt M., Smith P. K.: The distribution of certain nonnarcotic analgetic agents in the CNS of several species.  
*J. Pharm. Exper. Ther.* 134:176, 1961.
- Dirks J. H., Suly J. F.: Micropuncture study of proximal and distal tubular reabsorption during mannitol and saline diuresis in the dog.  
*Proc. IVth Int. Congress Nephrol. Stockholm* 1969.
- Dirks J. H., Cirkseña W. J., Berliner R. W.: The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog.  
*J. Clin. Invest.* 44:1160, 1965.
- Dole V. P.: Back-diffusion of urea in the mammalian kidney.  
*Am. J. Phys.* 139:504, 1943.
- Eknoyan G., Suki W. N., Rector F. C., Seldin D. W.: Functional characteristics of the

- diluting segment of the dog nephron and the effect of extracellular volume expansion on its reabsorptive capacity.  
*J. Clin. Invest.* 46:1178, 1967.
- Epstein F. H., Kleeman C. R., Pursel S., Hendrikx A.: The effect of feeding protein and urea on the renal concentrating process.  
*J. Clin. Invest.* 36:635, 1957.
- Foulkes E. C.: The action of pitressin on solute permeability of the rabbit nephron in vivo.  
*J. Gen. Physiol.* 50:1, 1966.
- Gamble J. L., Mc Kahn C. F., Butler A. M., Tuthill E.: An economy of water in renal function referable to urea.  
*Am. J. Physiol* 109:139, 1934.
- Gardner K. D., Maflay R. H.: The effect of vasopressin on rat collecting tubule permeability to urea studied in vitro.  
*Clin. Res.* 1963:11:241, 1963.
- Gerbrandy J., van Leeuwen A. M., Hellendoorn H. B. A., de Vries L. A.: The binding between electrolytes and serum proteins calculated from an in vivo filtration method.  
*Clin. Sc.* 19:181,1960.
- Giesen G. van, Reese M., Kiiil F., Rector F. C., Seldin D. W.: The characteristics of renal hypoperfusion in dogs with acute and chronic reductions in G.F.R. as disclosed by the patterns of water and solute excretion after hypotonic saline infusions.  
*J. Clin. Invest.* 43:416, 1964.
- Gill J. R., Casper A. G. T.: Depression of proximal tubular sodium reabsorption in the dog in response to renal beta adrenergic stimulation by isoproterenol.  
*J. Clin. Invest.* 50:112, 1971.
- Gill J. R., Barbour B. H., Slater J. D. H., Bartter F. C.: Effect of angiotensin II on urinary dilution in normal man.  
*Am. J. Physiol.* 206:750, 1964.
- Goldberg M., McCurdy D. K., Foltz E. L., Bluemle L. W.: Effects of ethacrynic acid on renal diluting and concentrating mechanisms: evidence for site of action in the loop of Henle.  
*J. Clin. Invest.* 43:201, 1964.
- Goldstein M. H., Marsaka J. K., Levitt M. F.: Utilization of changes in urea excretion to assess the sites of action of diuretics.  
*Urea and the Kidney* p. 450. Excerpta Medica Foundation Amsterdam 1970.
- Goldstein M. H., Levitt M. F., Hauser A. D.: Effect of meralluride on solute and water excretion in hydrated man: comments on site of action.  
*J. Clin. Invest.* 40:731, 1961.
- Goodman L. S., Gilman A.: *Pharmacological basis of therapeutics.*  
 4th ed. 1970 New York. The Macmillan Company.
- Goodman B., Cohen J. A., Levitt M. F., Kahn M.: Renal concentration in the normal dog: effects of an acute reduction in salt excretion.

- Am. J. Physiol. 206:1123, 1964.
- Gottschalk C. W., Mylle M.: Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: evidence for the counter current hypothesis.  
Am. J. Physiol. 196:927, 1959.
- Gottschalk C. W.: Micropuncture studies of tubular functions in the mammalian kidney.  
Physiologist 4:35, 1961.
- Gottschalk C. W.: Osmotic concentration and dilution of the urine.  
Am. J. Med. 36:670, 1964.
- Grantham J. J., Burg M. B.: Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubulus.  
Am. J. Physiol. 211-1:255, 1966.
- Greco F. del, de Wardener H. E.: The effect on urine osmolality of a transient reduction in glomerular filtration rate and solute output during a water diuresis.  
J. Physiol. 131:307, 1956.
- Guilt J. R., Robertson A., McChesney E. W.: Determinations of blood and other tissue concentration of paracetamol in dog and man.  
J. Pharmacy and pharmacology 15:440, 1963.
- Hajnal J., Sharp J., Poperta J.: A method for testing analgesis in rheumatoid arthritis using a sequential procedure.  
Ann. Rheum. Dis. 18:189, 1966.
- Harrington A. R., Valtin H.: Impaired urinary concentration after vasopressin and its gradual correction in hypothalamic diabetes insipidus.  
J. Clin. Invest. 47:502, 1968.
- Heinemann H. O., Demartini F. E., Laragh J. H.: The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water.  
Am. J. Med. 26:853, 1959.
- Hörlin W., Linke A., Messmer E.:  
Dtsch. Arch. Klin. Med. 201:690, 1955.
- Houde R. W., Wallenstein S. L., Beaver W. T.: Clinical measurement of pain.  
In Analgesics. ed. de Stevens G.  
New York Acad. Press. p. 75-122, 1965.
- Jaenike J. R.: Acute effects of the administration of vasopressin during water diuresis in the dog.  
J. Clin. Invest. 42-2:161, 1963.
- Jaenike J. R.: The relative rates of urea and water permeation in the distal nephron of the intact kidney.  
J. Clin. Invest 43-1:45, 1964.
- Johnston J. M.: Phenylbutazone and water retention.  
J. A. M. A. 152:75, 1953.
- Kiil F., Aukland K.: Renal tubular localisation of water and sodium reabsorption in antidiuresis and water diuresis.  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12:277, 1960.

- King M. E.: Effect of phenylbutazone on renal excretion of p-aminohippurate and thiosulfate in the dog.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83:827, 1953.
- Kleeman C. R., Epstein F. H., White C.: The effect of variations in solute excretion and G.F.R. on water diuresis.  
J. Clin. Invest. 35:794, 1956.
- Kleeman C. R., Maxwell M. H., Rockney R.: Production of hypertonic urine in humans in the probable absence of antidiuretic hormone.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96:189, 1957.
- Korst J. K. van der: Diuresis en Natriuresis bij diabetes insipidus.  
Proefschrift Nijmegen 1965.
- Kreppel E.: The influence of some phenylbutazone derivatives on the phenolred bloodlevel in the rat.  
Med. Exp. 1:285, 1959.
- Landwehr D. M., Schnermann J., Klose R. M., Giebisch G.: Effect of reduction in filtration rate on renal tubular sodium and water reabsorption.  
Am. J. Physiol. 215:687, 1968.
- Lant A. F., Baba W. I., Wilson G. M.: Localisation of the site of action of oral diuretics on the human kidney.  
Clin. Sci. 33:11, 1967.
- Lasagna L., Davis M., Pearson J. W.: A comparison of acetophenetidin and acetaminophen. Analgesic effects in postpartum patients.  
J. Pharmac. Exp. Ther. 155:296, 1967.
- Lassiter W. E., Gottschalk C. W., Mylle M.: Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in nondiuretic mammalian kidney.  
Am. J. Physiol. 200:139, 1961.
- Lassiter W. E., Mylle M., Gottschalk C. W.: Net transtubular movement of water and urea in saline diuresis.  
Am. J. Physiol. 206:669, 1964.
- Lassiter W. E., Mylle M., Gottschalk C. W.: Micropuncture study of urea transport in rat renal medulla.  
Am. J. Physiol. 210-2:965, 1966.
- Leaf A., Hays R. M.: Permeability of the isolated toad bladder to solutes and its modification by vasopressin.  
J. Gen. Physiol. 45:921, 1962.
- Leaf A.: Membrane effects of antidiuretic hormone.  
Am. J. Med. 42:745, 1967.
- Leaf, A.: In: Urea and the kidney.  
Ed. Excerpta Medica Foundation Amsterdam, 1970.
- Leeuwen A. M. van: Net cation equivalency of the plasma proteins.  
Proefschrift. Scheitema & Holkema, Amsterdam, 1964.
- Lester D., Greenberg L. A.: The metabolic fate of acetanilid and other anilines derivatives.

- J. Pharmacol. Exp. Ther. 90:68, 1947.
- Levinsky N. G., Berliner R. W.: The role of urea in the urine concentrating mechanism.  
J. Clin. Invest. 38:741, 1959.
- Levitin H. A., Goodman A., Pigeon G., Ebstein F. H.: Composition of the renal medulla during water diuresis.  
J. Clin. Invest. 41:1145, 1962.
- Linke A., Dowlatabadi H.: Nierenfunktion und Extracelluläre Flüssigkeit bei Diabetes insipidus.  
Klin. Woch. 36:78, 1958.
- Loxton G. E., Le Vay D., Wilson P.: Letter to the ed.  
Lancet 263:682, 1952.
- Maffly R. H., Hays R. M., Lamdin E., Leaf A.: The effect of neurohypophyseal hormones on the permeability of the toad bladder to urea.  
J. Clin. Invest. 39:630, 1960.
- Mauer E. F.: The toxic effects of phenylbutazone in rheumatoid arthritis.  
New Engl. J. Med. 253:404, 1955.
- Meiers H. G., Wetzels E.: Phenylbutazon und Nierenfunktionen.  
Z. Arz. Forsch. 14:252, 1964.
- Meinders A. E.: Diabetes insipidus en chloorpropamide.  
Proefschrift, Amsterdam, 1969.
- Miller M., Dalakos T., Moses A. M., Fellerman H., Streeten D. H. P.: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion.  
Ann. Intern. Med. 73:721, 1970.
- Morgan T., Sakai F., Berliner R. W.: In vitro permeability of medullary collecting ducts to water and urea.  
Am. J. Physiol. 214: 574, 1968.
- Morgan T., Berliner R. W.: Permeability of the loop of Henle, vasa recta and collecting duct to water, urea and sodium.  
Am. J. Physiol. 215:108, 1968.
- Murdaugh H. V., Schmidt-Nielsen B., Doyle E., O'Dell R.: Renal tubular regulation of urea excretion in man.  
Journ. Appl. Physiol. 13:263, 1958.
- Nelson E., Morioka T.: Kinetics of the metabolism of acetaminophen by humans.  
J. Pharm. Sci. 52:864, 1957.
- Nusynowitz M. L., Wegienka L. C., Bower B. F., Forsham P. H.: Effect on vasopressin action of analgesic drugs in vitro.  
Am. J. Med. Sciences 252:424, 1966.
- Nusynowitz M. L., Forsham P. H.: The anti diuretic action of acetaminophen.  
Am. J. Med Sciences 252:429, 1966.
- Orloff J., Walser M.: Water and solute excretion in pitressin-resistant diabetes insipidus.  
Clin. Res. Proc. 4:136, 1956.

- Orloff J., Wagner H. N., Davidson D. G.: The effect of variations in solute excretion and vasopressin dosage on the excretion of water in the dog.  
J. Clin. Invest. 37:458, 1958.
- Pitts R. F.: *Physiol. of the kidney and body fluids.*  
2nd ed. yearbook Med. Publ. Chicago, 1968.
- Porush J. G., Cassciaquida R. J., Pablo N. C., Basilio R. D., Kaloyanides G. J., Salzman K. H.: Urinary concentrating operation in caval dogs.  
Am. J. Physiol. 220:1547, 1971.
- Prescott L. F., Sansur M., Levin W., Conney A. H.: The comparative metabolism of phenacetin and N-acetyl-p-aminophenol in man, with particular reference to effects on the kidney.  
Clin. Pharm. Ther. 9:605, 1968.
- Prescott L. F., Steel R. F., Ferrier W. R.: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man.  
Clin. Pharmac. and Ther. 11-4:496, 1970.
- Prescott L. F.: The metabolism of phenacetin in patients with renal disease.  
Clin. Pharm. Ther. 10-3:383, 1969.
- Rabinowitz L., Kellogg R. H.: Enhancement of renal concentrating ability in the rat by urea and related compounds.  
Am. J. Physiol 205:101, 1963.
- Rabinowitz L.: Enhancement of renal concentrating ability in the rat by acetamide and methylurea.  
Am. J. Physiol. 214:737, 1968.
- Rabinowitz L.: Mechanism of renal excretion of methylurea and acetamide in the dog.  
Am. J. Physiol. 209:188, 1965.
- Rabinowitz L., Wagner R. B., Thomson A. B.: Renal excretion of N-acetyl-4-aminoantipyrine in the dog.  
Am. J. Physiol. 217:547, 1969.
- Rabinowitz L., Baines A. D.: Micro injection studies of renal tubular permeability to methylurea and acetamide in the rat.  
Am. J. Physiol. 214:745, 1968.
- Rabinowitz L.: In: *Urea and the kidney.*  
Exerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1970.
- Ramsay A. G., Elliot H. C.: Effect of acetylsalicylic acid on ionic reabsorption in the renal tubule.  
Am. J. Phys. 213:323, 1967.
- Renkin E. M.: Effects of bloodflow on diffusion kinetics in isolated perfused hind legs of cats.  
Am. J. Physiol. 183:125, 1955.
- Renkin E. M.: Capillary and cellular permeability to some compounds related to antipyrine.  
Am. J. Physiol. 173:125, 1953.

- Routh J. I., Shane N. A., Arrendo E. G., Paul W. D.: Determination of N-acetyl-p-aminiphenol in plasma.  
Clin. Chem. 14-9:882, 1968.
- Robinson J. R.: The excretion of urea.  
Med. J. Austr. 2:277, 1967.
- Scherf D.: Pyramidon und Wasserhaushalt.  
Klin. Wschr. 10:1110, 1931.
- Schmidt-Nielsen B.: Am. J. Physiol. 170:45, 1952.
- Schmidt-Nielsen B., Schmidt-Nielsen K., Haupt T. R., Jarnum S. A.: Urea excretion in the camel.  
Am. J. Physiol 188:477, 1957.
- Schmidt-Nielsen B., Osaki H., Murdaugh jr. J. V., O'Dell R.: Renal regulation of urea excretion in sheep.  
Am. J. Physiol. 194:221, 1958.
- Schmidt-Nielsen B., Robinson R. R.: Contribution of urea to urinary concentrating ability in the dog.  
Am. J. Physiol. 218:1363, 1970.
- Shand D. G., Mackenzie J. C., Cattell W. R., Cato J.: Estimation of residual urine volume with <sup>131</sup>I-Hippuran.  
Br. J. Urol. 40:196, 1968.
- Shannon J. A.: The renal reabsorption and excretion of urea under conditions of extreme diuresis.  
Am. J. Physiol. 123:182, 1938.
- Sirota J. H., Yu T. F.: Effects of phenylbutazone on urate clearance and other discrete renal functions in gout.  
J. Clin. Invest. 32:605, 1953.
- Smyth C. J., Clark G. M.: Phenylbutazone in rheumathoid arthritis.  
J. Chron. Dis. 5:734, 1957.
- Sonnenblich E. H., Cannon P. A., Laragh J. H.: The nature of the action of intravenous aldosterone; evidence for a role of the hormone in urinary dilution.  
J. Clin. Invest. 40:903, 1961.
- Stein R. M., Abrahamson R. G., Bercovitch D., Levitt M. F.: Effects of unilateral renal arterial constriction on tubular reabsorption of sodium and water during an osmotic diuresis.  
J. Clin. Invest. 44:1720, 1965.
- Strom L., Zemek L.: Studies on the antidiuretic action of aminopyrine.  
Metabolism 13:365, 1964.
- Suki W., Rector F. C., Seldin D. W.: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog.  
J. Clin. Invest. 44:1458, 1965.
- Swanson R. E., Thomson R. B.: Renal tubular handling of glycerol and ethylene glycol in the dog.  
Am. J. Physiol. 217:553, 1969.



- Thomas S.: Solute excretion in man during changing urine flow occurring spontaneously and induced by vasopressin injection.  
J. Clin. Invest. 43:1:1, 1964.
- Thurau K.: Renal hemodynamics.  
Am. J. Med. 36:698, 1964.
- Truniger B., Schmidt-Nielsen B.: Intrarenal distribution of urea and related compounds: effects of nitrogen intake.  
Am. J. Physiol. 207:971, 1964.
- Ullrich K. J., Jarausch K. H.: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung.  
Pflueger Arch. ges. Phys. 262:537, 1956.
- Ullrich K. J.: Function of the collecting ducts.  
Circulation 21:869, 1960.
- Ullrich K. J., Kramer F., Baylan J. W.: Present knowledge of the counter-current system in the mammalian kidney.  
Progr. Cardiovasc. Dis. 3:395, 1961.
- Ullrich K. J., Rumrich G., Schmidt-Nielsen B.: Urea transport in the collecting ducts of rats on normal and low protein diet.  
Pflueger Arch. ges. Phys. 295:147, 1967.
- Ullrich K. J., Rumrich C. A., Baldamus P.: Mode of urea transport across the mammalian nephron. In urea and the kidney, p. 175.  
Excerpta Medica Foundation Amsterdam 1970.
- Vries L. A. de, ten Holt S. P., van Daatselaar J. J., Mulder A. W., Borst J. G. G.: characteristic renal excretion patterns in response to physiological, pathological and pharmacological stimuli.  
Clin. Chim. Acta 5:915, 1960.
- Walker A. M., Hudson C. L., Findley T., Richards A. N.: Total molecular concentration and chloride concentration of the fluid from different segments of the renal tubule of amphibia.  
Am. J. Physiol. 118:121, 1937.
- Walker A. M., Bott P. A., Oliver J., Mac Dowell M.: Collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney.  
Am. J. Physiol. 134:580, 1941.
- Welt L. G., Young D. T., Thorup O. A., Burnett C. H.: A study of renal tubular phenomena under the influence of a carbonic anhydrase inhibitor.  
J. Clin. Invest. 33:972, 1954.
- Wilkinson E. L., Brown H.: Effect of butazolidin (phenylbutazone) on water and electrolyte excretion.  
Am. J. Med. Sci. 225:153, 1953.
- Wirz H., Hargitay B., Kuhn W.: Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.  
Helvet. Physiol. Acta 9:196, 1951.
- Yunis S. L., Bercovitch D., Stein R. M., Levitt M. F., Goldstein M. H.: Renal tubular

effects of hydrocortison and aldosteron in normal hydropenic man: comment on sites of action.  
J. Clin. Invest. 43:1668, 1964.

Deel II

- Abrahams C., Rubenstein A. H., Levin N. W., Wunderlich U.: Experimentally induced analgesic nephritis in rats.  
Arch. Path. (Chicago) 78:222, 1964.
- Anastasakis S., Buchborn E.: Störungen der Harnkonzentrierung bei chronischen Nephropathien  
Klin. Wschr. 44-6:289, 1966.
- Azen E. A., Bryan G. T., Shahidi N. T., Rossi E. C., Clatanoff D. V.: Obscure hemolytic anemia due to analgesic abuse.  
Am. J. Med. 48:724, 1970.
- Abrahams C., Levinson C.: Ultrastructure of the renal papilla in experimental induced analgesic nephritis in rats.  
S. Afr. Med. J. 44:63, 1970.
- Aoki S., Imamura S., Aoki M., McCabe W. R.: 'Abacterial' and bacterial pyelonephritis. Immunofluorescent localisation of bacterial antigen  
New Engl. J. Med. 281:1375, 1969.
- Bradley M. M., Little P. M.: Quantitative urine cultures.  
Brit. Med. J. 1963-2:361, 1963.
- Baldwin D. S., Berman H. J., Heinemann H. O., Smith H. W.: The elaboration of osmotically concentrated urine in renal disease.  
J. Clin. Invest. 34:800, 1955.
- Bell D., Kerr D. N. S., Swinney J., Yeates W. K.: Analgesic nephropathy. Clinical course after withdrawal of phenacetin.  
Brit. Med. J. 1969-3:378, 1969.
- Bengtsson U.: A comparative study of chronic non-obstructive pyelonephritis and renal papillary necrosis  
Acta Med. Scand. Suppl. 388, 1962.
- Bengtsson U., Högdahl A., Hood B.: Chronic non-obstructive pyelonephritis and hypertension: a longterm study.  
Quart. J. Med. 37:361, 1968.
- Bengtsson U.: Letter to the ed.  
Lancet 1969-1:264, 1969.
- Buchborn E. in Nierenkrankheiten Teil I. V. Schwiegk H. Handbuch der Inneren Medizin bidz. 605, 5e druk. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1968.
- Burry A. F.: The evolution of analgesic nephropathy.  
Nephron 5:185, 1967.

- Clausen E.: Histological changes in rabbit kidneys induced by phenacetin and acetylsalicylic acid.  
Lancet 2:123, 1964.
- Clausen E., Jensen K.: Renal biopsies from patients with a high analgesic intake.  
Acta Path. et Microbiol. Scand 72:219, 1968.
- Cotran R. S.: The renal lesion in chronic pyelonephritis: immunofluorescent and ultrastructural studies.  
J. Inf. Dis. 120:109, 1969.
- Davies D. F., Shock N. W.: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males.  
J. Clin. Invest. 29:496, 1950.
- Davies D. J.: Changes in the renal cortex following experimental medullary necrosis.  
Arch. Path. 86:377, 1968.
- Dawborn J. K., Fairly K. F., Kincaid-Smith P., King W. E.: The association of peptic ulceration, chronic renal disease and analgesic abuse.  
Quart. J. Med. 35:69, 1966.
- Dubach H. C., Levy P. S., Minder F.: Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary tract disorders in Switzerland.  
Helv. Med. Acta 34:297, 1968.
- Fairly K. F., Kincaid-Smith P.: Renal papillary necrosis with a normal pyelogram.  
Brit. Med. J. 1:156, 1968.
- Fellner S. K., Tuttle E. P.: The clinical syndrome of analgesic abuse.  
Arch. Int. Med. 124:379, 1969.
- Fifield M. M.: Renal disease associated with prolonged use of acetophenetidin containing compounds.  
New Engl. J. Med. 269:722, 1963.
- Fordham C. C., Huffines W. D., Welt L. G.: Phenacetin-induced renal disease in rats.  
Ann. Int. Med. 62:738, 1965.
- Friis T., Fogh J., Nissen N. I.: Erythrocyte survival time in persons abusing phenacetin, with and without renal insufficiency.  
Acta Med. Scand. 168:127, 1960.
- Friis T., Nissen N. I.: The effect of phenacetin without acetic-4-chloranilide on the erythrocyte lifetime in phenacetin habitué's.  
Acta Med. Scand. 173:333, 1963.
- Frithz G.: Phenacetin nephropathy in a mother and daughter.  
Acta Med. Scand. 181:529, 1967.
- Gault M. H., Rudwal T. Ch., Engles W. D., Dosseter J. B.: Syndrome associated with abuse of analgesics.  
Ann. Intern. Med. 68:906, 1968.
- Gault M. H., Rudwal T. Ch., Redmond N. I.: Analgesic habits of 500 veterans: incidence and complications of abuse.  
Can. Med. Ass. J. 98:619, 1968.

- Gault M. H., Blennerhassett J., Muehrcke R. C.: Analgesic nephropathy.  
Am. J. Med. 51:740, 1971.
- Gilman A.: Analgesic nephrotoxicity.  
Am. J. Med. 36:167, 1964.
- Gnarpe H.: Bakterier i L-fas vid urinvägsinfektioner.  
Läkartidn. 68:4361, 1971.
- Gorter E. en de Graaf W. C.: Klinische diagnostiek.  
H. E. Stenfert Kroese N.V. Leiden, 1955.
- Grimlund K.: Phenacetin and renal damage at a Swedish factory.  
Acta Med. Scand. Suppl. 405, 1963.
- Györy A. Z., Edwards K. D. G.: Renal tubular acidosis.  
Am. J. Med. 45:43, 1968.
- Györy A. Z., Stewardt J. H., George C. R. P., Tiller D. J., Edwards K. D. G.: Renal tubular acidosis, acidosis due to hyperkalaemia, hypercalcaemia, disordered citrate metabolism and other tubular dysfunctions following human renal transplantation.  
Quart. J. Med. 38:231, 1969.
- Ham K. N., Tange J. D.: Some experimental observations relating to the pathogenesis of renal papillary necrosis.  
Austr. Ann. Med. 18:199, 1969.
- Harrow B. R., Sloane J. A., Liebman N. C.: Renal papillary necrosis and analgesics.  
J. A. M. A. 184:107, 1963.
- Harrow B. R.: Renal papillary necrosis: a critique of pathogenesis.  
J. of Urol. 97:203, 1967.
- Harvald B.: Renal papillary necrosis.  
Am. J. Med. 35:481, 1963.
- Hultengren N.: Renal papillary necrosis.  
Acta Chir. Scand. Suppl. 277, 1961.
- Jacobson M. H. J., Levy S. E., Kauffman R. J., Gallinek W. E., Donnelly O. W.: Urine osmolality.  
Arch. Int. Med. 110:83, 1962.
- Kaitz A. L., Williams E. J.: Bacteruria and urinary tract infections in hospitalized patients.  
New Engl. J. Med. 262:425, 1960.
- Kasanen A., Forsström J., Salmi H. A.: On the commonness, causes and detrimental effects of the use of analgesics by factory workers and hospital patients.  
Acta Med. Scand. 172:15, 1962.
- Kasanen A.: The prognosis of kidney damage and anaemia in the analgesic abuser.  
Ann. Med. Int. Fenn. 56:93, 1967.
- Kass E. H.: Asymptomatic infections of the urinary tract.  
Trans. Ass. Amer. Physicians 69:56, 1956.
- Kincaid-Smith P., Saker B. M., McKenzie I. F. C.: Lesions in the vasa recta in experimental analgesic nephropathy.

- Lancet 1:24, 1968.
- Kincaid-Smith P.: Pathogenesis of the renal lesion associated with the abuse of analgesics.  
Lancet 1967-2:859, 1967.
- Kincaid-Smith P.: Letter to the ed.  
Brit. Med. J. 1970 IV:618, 1970.
- Kleeman C. R., Hewitt W. L., Guze L. B.: Pyelonephritis.  
Medicine 39:3, 1960.
- Koch B., Irvine A. H., McIver J. R., Liepa E.: Renal papillary necrosis and abuse of analgesics.  
Canad. Med. Ass. J. 98:8, 1968.
- Koutsaimanis K. G., de Wardener H. E.: Phenacetin nephropathy, with particular reference to the effect of surgery.  
Brit. Med. J. 1970-4:131, 1970.
- Larsen K., Møller C. E.: A renal lesion caused by abuse of phenacetin.  
Acta Med. Scand. 164:53, 1959.
- Lightwood R., Mac Lagan N. F., Williams J. G.: Persistent acidosis in an infant: cause not yet ascertained.  
Proc. Roy. Soc. Med. 29:1431, 1936.
- Lindvall N.: Renal papillary necrosis.  
Acta Radiol. (Stockholm) suppl. 192, 1960.
- Lucke V. M., Messermy M., Lucke J. N., Hunt, A. C.: Effects on the kidney of removal of the renal papilla.  
Arch. Path. 86:390, 1968.
- Mac Gibbon B. H., Loughridge L. W., Hourihane D. O., Boyd D. W.: Autoimmune hemolytic anemia with acute renal failure due to phenacetin and p-aminosalicylic acid.  
Lancet 1:7, 1960.
- Miles B. E., Paton A., de Wardener H. E.: 'Maximum urine concentration'.  
Brit. Med. J. 2:901, 1954.
- Moeschlin S.: Phenacetinsucht und -schäden.  
Schweiz. Med. Wschr. 87:123, 1957.
- Morris R. C.: An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance.  
J. Clin. Invest. 47:1648, 1968.
- Morris R. C.: Renal tubular acidosis.  
New Engl. J. Med. 281:1405, 1969.
- Muirhead E. E., Jones F., Stiemann J. A.: Antihypertensive property in renoprival hypertension of extract from renal medulla.  
J. Lab. Clin. Med. 56:167, 1960.
- Murray R. M., Lawson D. H., Linton A. L.: Analgesic nephropathy: clinical syndrome and prognosis.  
Brit. Med. J. 1971-1:479, 1971.

- Nanra R. S., Fairly K. F., Kincaid-Smith P.: Recovery of function in patients with analgesic nephropathy.  
*Austr. Ann. Med.* 1970-2:195, 1970.
- Nissen N. I., Friis Th.: Further study of the mechanism of reduction of erythrocyte survival time in phenacetin habitué's and its relation to 'phenacetin kidney disorders'.  
*Acta Med. Scand.* 171:125, 1962.
- Nitzsche T., Bock, K. D.: Verlaufsbeobachtungen bei Kranken mit Nephropathie nach Analgetika-abusus.  
*D. M. W.* 95:927, 1970.
- Nordenfelt O.: Deaths from renal failure in abusers of phenacetin-containing drugs.  
*Acta Med. Scand.* 191:11, 1972.
- Olafsson O., Gudmundsson K. R., Brekham A.: Migraine, gastritis and renal papillary necrosis.  
*Acta Med. Scand.* 179:121, 1966.
- Pearson H. H.: Residual renal defects in non-fatal phenacetin nephritis.  
*Med. J. Austr.* 1967-2:308, 1967.
- Prescott L. F.: Analgesic abuse and renal disease in North-East Scotland.  
*Lancet* 2:1143, 1966.
- Prescott L. F., Steel R. F., Ferrier W. R.: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man.  
*Clin. Pharm. and Ther.* 11:496, 1970.
- Raisz L. G., Au W. Y., Scheer R. L.: Studies on the renal concentrating mechanism (IV osmotic diuresis).  
*J. Clin. Invest.* 38:1725, 1959.
- Ramsay A. G., White D. F.: Phenacetin nephropathy.  
*Canad. Med. Ass. J.* 92:55, 1965.
- Rapoport S., Brodsky W. A., West D., Mackler B.: Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man.  
*Amer. J. Physiol.* 156:433, 1949.
- Relman A. S., Lennon E. J., Lemann J.: Endogenous production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects.  
*J. Clin. Invest.* 40:1621, 1961.
- Reubi F.: Zur Frage der sogenannten 'Saridon-Nephritis'.  
*Pharm. Acta Helv.* 33:703, 1958.
- Reynolds T. B., Edmondson H. A.: Chronic renal disease and heavy use of analgesics.  
*J. A. M. A.* 184:435, 1963.
- Ross P.: APC as a cause of renal disease.  
*Med. J. Austr.* 2:539, 1962.
- Schweingruber R. von: Probleme der chronischer Vergiftung mit kombinierten Phenecetinpräparaten.  
*Schweiz. Med. Wschr.* 85:1162, 1955.

- Singh R., Jackson B., Saker B. M., Kincaid-Smith P.: Experimental papillary necrosis due to analgesic drugs.  
Abstracts I p. 272, Proc. 4th Int. Congr. Nephrol Stockholm 1969.
- Sørensen A. W. S.: Is the relation between analgesics and renal disease coincidental and not causal?  
Nephron 3:366, 1966.
- Soriano J. R., Boichis H., Stark H., Edelman C. M.: Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification.  
Pediat. Res. 1967-1:8, 1967.
- Spühler O., Zollinger H. U.: Die chronisch-interstitielle Nephritis.  
Z. für klin. Med. 151:1, 1953.
- Spühler O.: Die chronische 'Pyelonephritis'. Eine chronische destruirende Nephritis und Nephropyelitis.  
Schweiz. Med. Wschr. 91:1079, 1961.
- Steele T. W., Györy A. Z., Edwards K. D. G.: Renal function in analgesic nephropathy.  
Brit. Med. J. 1969-2:213, 1969.
- Wardener H. E. de: in The Kidney bldz. 48, 2nd ed. London.  
J. and A. Churchill Ltd 1963.
- Weich R. M., Conney A. H.: A simple method for the quantitative determination of N-acetyl-p-aminophenol in urine.  
Clin. Chem. 11:1064, 1965.
- Wijdeveld P. G. A. B.: Het concentrerend en wateruitscheidend vermogen van de nier, in het bijzonder bij hyperthyreoidie.  
Proefschrift, Nijmegen 1961.

# CURRICULUM VITAE

op verzoek van de Medische Faculteit

De schrijver van dit proefschrift werd geboren in 1934 te Soerabaja. In 1953 behaalde hij het diploma HBS-B te Amsterdam en in 1961 legde hij het artsexamen af aan de Gemeente Universiteit van Amsterdam. Na de militaire dienst was hij in de periode 1963-1965 werkzaam op de Interne Afdeling van het Umea Lasarett te Umea, Zweden (hoofd Prof. Dr. N. Törnblom).

Van 1965 tot 1969 werd hij opgeleid tot internist op de afdeling Interne Geneeskunde I van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam (hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy). Van 1969-1971 was hij werkzaam als wetenschappelijk hoofdambtenaar in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam en na november 1971 tot op heden als internist te Middelburg.



### Addendum.

Statistische analyse van enige resultaten betreffende het onderzoek naar de excretietoename van paracetamol, water, osmolen en ureum na belasting met paracetamol.

Het experiment werd uitgevoerd met 2 groepen proefpersonen, te weten:

**Groep A:** de anti-diuretische groep van 8 personen, die tijdens de periode van paracetamol-toediening weinig mochten drinken.

**Groep B:** de poly-urische groep van 6 personen, die tijdens genoemde periode overmatig moesten drinken.

1. Vergelijking van de fractionele paracetamolexcretie met de gelijktijdig gemeten fractionele excreties van H<sub>2</sub>O, osmolen en ureum.

Als criterium werd genomen de relatieve verandering  $\Delta$  (in %) van bovengenoemde grootheden gedurende de periode waarin paracetamol werd toegediend.

De gevonden resultaten staan vermeld in Tabel XIV.

Het gemiddelde werd berekend als

$$(1) \bar{\Delta} = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta_i}{n}$$

en de standaardfout van het gemiddelde als

$$(2) s_{\bar{\Delta}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\Delta_i - \bar{\Delta})^2}{n(n-1)}}$$

waarin  $\Delta_i$  = de relatieve verandering in de betreffende grootheid bij de i-de persoon (i loopt van 1 tot n).

n = het aantal personen in de groep.

Het getallemateriaal van beide groepen werd geanalyseerd met behulp van een tweevoudige variantie-analyse voor gekruiste factoren. In dit geval was de eerste factor 'Personen' en de tweede factor de vier verschillende 'Stoffen' die werden uitgescheiden; het variantie-analyse-model is dan als vermeld in Tabel XV.

TABEL XIV Gemiddelde relatieve verschillen ( $\Delta$ ) — in % — tussen de fractionele excreties vóór en ná een periode met paracetamol toediening.

Code nr.	Verandering in de fractionele excretie van	Groep A (n=8) Anti-diuretische groep	Groep B (n=6) Poly-urische groep
1	H <sub>2</sub> O	24.2 ± 5.1 *	19.5 ± 7.1
2	Osmolen	23.6 ± 5.2	29.0 ± 5.1
3	Ureum	4.4 ± 4.6	7.7 ± 2.7
4	Paracetamol	74.8 ± 7.1	11.3 ± 2.9

\* gemiddelde ± standaardfout.

TABEL XV Variantie-analyse model van 2 gekruiste factoren.

Factor	Type	vr. gr. *	EMS **
Personen (P)	Random	n-1	$\sigma_e^2 + 2\sigma_P^2$
Stoffen (S)	Fixed	3	$\sigma_e^2 + \sigma_{PS}^2 + n\sigma_S^2$
Interactie (PS)		3(n-1)	$\sigma_e^2 + \sigma_{PS}^2$

\* Aantal vrijheidsgraden.

\*\* Expected mean square.

Onder de nulhypothese dat binnen een groep de  $\bar{\Delta}$ 's voor de 4 stoffen alle gelijk zijn, is in de EMS voor de factor 'Stoffen':  $\sigma_e^2 + \sigma_{PS}^2 + n\sigma_S^2$ , de term  $n\sigma_S^2$  gelijk aan nul. Deze hypothese kan men toetsen door met behulp van de F-toets de mean square voor de factor 'Stoffen' te vergelijken met de mean square voor de interactie PS, waarvan de EMS gelijk is aan  $\sigma_e^2 + \sigma_{PS}^2$ .

De uitkomsten van beide variantie-analyses staan in Tabel 16.

TABEL XVI

Factor	A: Anti-dimetische groep			B: Poly-urische groep		
	vr. gr.	Mean square	F-Toets	vr. gr.	Mean square	F-toets
Personen	7	662.57	} $F_{21}^3 = 58.4$	5	218.38	} $F_{15}^3 = 4.84$
Stoffen	3	7255.08		3	538.82	
Interactie	21	124.32		15	111.35	
Totaal	31	926.90		23	190.38	

In beide groepen blijkt de mean square voor de factor 'Stoffen' (veel) groter te zijn dan die voor de interactie. De voor groep A gevonden waarde van  $F_{21}^3 = 58,4$  is zo groot, dat de kans dat de verschillen in de vier  $\bar{\Delta}$ 's door meetfouten zijn veroorzaakt kleiner is dan 0.1%; met andere woorden de  $\bar{\Delta}$ 's in groep A zijn systematisch verschillend. De voor groep B gevonden waarde van  $F_{15}^3 = 4.84$  is beduidend lager dan in groep A; hier is de kans dat meetfouten de oorzaak van de verschillen in de vier  $\bar{\Delta}$ 's zijn kleiner dan 5%.

Het vaststellen welke  $\bar{\Delta}$ 's binnen een groep als verschillend moeten worden beschouwd is gedaan met betrekking van de toets van Tukey; hiebij wordt een zogenaamd 'kritiek verschil' berekend, zodanig dat twee  $\bar{\Delta}$ 's die tenminste dit verschil vertonen als systematisch verschillend moeten worden opgevat, waarbij een maxi-

mum-risico van 5% wordt geaccepteerd dat binnen een groep één of meer verschillen ten onrechte als systematisch worden aangemerkt. De betreffende kritieke verschillen zijn:

$$\text{voor groep A: } V_k = 3.96 \sqrt{\frac{124.32}{8}} = 15.6$$

$$\text{voor groep B: } V_k = 4.08 \sqrt{\frac{111.35}{6}} = 17.6$$

Twee  $\bar{\Delta}$ 's die **minder** dan  $V_k$  verschillen, worden **dus** niet als systematisch verschillend aangewezen. Door voor beide groepen de  $\bar{\Delta}$ 's te rangschikken naar opklimmende grootte, en de  $\bar{\Delta}$ 's die minder dan  $V_k$  van elkaar verschillen te onderstrepen met **dezelfde** lijn, krijgen wij het volgende resultaat:

groep A	stof	Ureum	Osmolen	H <sub>2</sub> O	Paracet
	codenr.	3	2	1	4
	$\bar{\Delta}$	<u>4.4</u>	<u>23.6</u>	<u>24.2</u>	<u>74.8</u>
groep B	stof	Ureum	Paracet	H <sub>2</sub> O	Osmolen
	codenr.	3	4	1	2
	$\bar{\Delta}$	<u>7.7</u>	<u>11.3</u>	<u>19.5</u>	<u>29.0</u>

Hieruit volgt dat in de anti-diuretische groep de paracetamol-excretie systematisch sterker en de ureum-excretie systematisch minder is toegenomen dan de osmolen — en de H<sub>2</sub>O-excretie.

In de poly-urische groep verschilt de toename in paracetamol-excretie niet systematisch van die in ureum — en H<sub>2</sub>O — excretie; de osmolen-excretie blijkt systematisch sterker te zijn toegenomen dan de ureum- en paracetamol-excretie.

## 2. Vergelijking van de fractionele paracetamol/ureum-excretie-ratio's aan het begin en aan het eind van de paracetamol-periode.

Hier werd als criterium genomen het quotiënt van de fractionele paracetamol-excretie en de fractionele ureum-excretie aan het begin zowel als aan het eind van de paracetamol/periode. De verkregen resultaten staan vermeld in Tabel XVII.

TABEL XVII Paracetamol/ureum-excretie-ratio's.

Groep	$\frac{\text{Fractionele paracetamol-excretie}}{\text{Fractionele ureum-excretie}} \times 100$	
	aan het begin van de periode	aan het eind van de periode
A: Anti-diuretisch	17.23 ± 1.87	28.35 ± 2.70
B: Poly-urisch	30.02 ± 3.49	30.64 ± 3.34

De resultaten werden geanalyseerd met een variantie-analyse voor 2 gekruiste factoren en 1 hiërarchische factor. De beide gekruiste factoren zijn hier

- het tijdstip van de meting (vóór of ná de paracetamol-periode).
- de beide groepen (anti-diuretisch vs poly-urisch), terwijl de hiërarchische factor wordt gevormd door de personen binnen de beide groepen.

Tabel 18 Variantie-analyse voor 2 gekruiste en 1 hiërarchische factoren paracetamol/ureum-excretie-ratio.

Model				Uitkomsten		
Factor	Type	vr. gr.	EMS	vr. gr.	Mean square	F-toets
Tijdstippen (T)	Fixed	1	$\sigma_e^2 + \sigma_{TP}^2 + 2n\sigma_T^2$	1	275.24	$F = \frac{1}{14} = 111.4$
Groepen (G)	Fixed	1	$\sigma_e^2 + 2\sigma_P^2 + 2n\sigma_G^2$	1	454.89	$F = \frac{1}{14} = 4.03$
Interactie (TG)		1	$\sigma_e^2 + \sigma_{TP}^2 + n\sigma_{TG}^2$	1	220.13	$F = \frac{1}{14} = 89.1$
Personen (P)**	Random	2(n-1)	$\sigma_e^2 + \sigma_P^2$	* 14	112.83	
Interactie (TP)**		2(n-1)	$\sigma_e^2 + 2\sigma_{TP}^2$	* 14	2.47	

\* Daar het aantal personen per groep verschillend was, kon de analyse slechts benaderend worden uitgevoerd; hier is gebruik gemaakt van 2 dummy-uitkomsten in de groepen met 6 personen, zodanig dat gemiddelde en standaarddeviatie niet veranderen.

\*\* Binnen groepen.

In de linkerhelft van Tabel XVIII is het model van de variantie-analyse vermeld: onder de nul-hypothesen, dat noch het tijdstip van de meting, noch de groep, noch hun interactie een systematische invloed op de paracetamol/ureum-ratio hebben, zijn de termen  $2n\sigma_T^2$ ,  $2n\sigma_G^2$  en  $n\sigma_{TG}^2$  gelijk aan nul; deze hypothesen kunnen getoetst worden door de voor deze factoren gevonden mean squares te vergelijken met die voor  $\sigma_e^2 + 2\sigma_P^2$  of  $\sigma_e^2 + \sigma_{TP}^2$ . De rechter helft van Tabel XVIII bevat de uitkomsten, waaruit blijkt dat de effecten 'Tijdstippen' en 'Interactie Tijdstip x Groep' met een betrouwbaarheid van > 99% als reëel kunnen worden aangemerkt, terwijl dit voor het effect 'Groepen' met een betrouwbaarheid van > 90% geldt.

De interactie T x G betekent, dat het verschil tussen de tijdstippen afhangt van de groep: in groep A is de paracetamol/ureum-ratio aan het eind veel hoger dan aan het begin, in groep B is dit verschil niet aanwezig; ook het verschil tussen de groepen A en B aan het eind van de periode is niet significant. Samenvattend kan dus geconcludeerd worden dat in Tabel 17 alleen de waarde van groep A aan het begin van de periode systematisch afwijkt van de overige drie waarden, die onderling niet systematisch verschillen.