

University of Groningen

## Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the nephrotic syndrome

Vriesendorp, Robert

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1988

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vriesendorp, R. (1988). Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the nephrotic syndrome s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

In dit proefschrift is een aantal onderzoeken over de werking van indometacine en soortgelijke antiflogistica - de zogenaamde nonsteroidal antiinflammatoire drugs (NSAID's) - op de nierfunctie en eiwituitscheiding in de urine van patiënten met een nefrotisch syndroom gebundeld. In eerder onderzoek van onze afdeling was aangetoond dat indometacine binnen 24 uur de glomerulaire filtratiesnelheid, de filtratiefraction, het eiwitverlies in de urine, de selectiviteitsindex van de proteinurie en de plasma-renine-activiteit verlaagt. Tevens is gebleken dat de remmende werking van indometacine vooral optreedt, indien de nefrotische patiënten in sterke mate ontzout zijn door een strenge diëtaire zoutbeperking en een diureticum. Tenslotte is uit eerder onderzoek duidelijk geworden dat alle door indometacine veroorzaakte veranderingen in nierfunctie en eiwituitscheiding binnen enkele dagen na het staken van dit middel verdwijnen. De effecten van indometacine werden toegeschreven aan de meest bekende werking van de NSAID's: de remming van de prostaglandine-synthese door blokkade van het enzymcomplex prostaglandine synthetase. Uit dierexperimenten is bekend geworden, dat angiotensine en prostaglandine-synthese-blokkers de renale doorbloeding veranderen. Op basis van deze gegevens is vanuit de Groningse Kliniek de veronderstelling geuit, dat indometacine het eiwitverlies in de urine doet afnemen door zijn interferentie in het hormonale evenwicht van het renine-angiotensine systeem en de prostaglandines, hetgeen leidt tot een verandering van de glomerulaire doorbloeding.

Ter verdere beoordeling van deze hypothese is een aantal klinische onderzoeken verricht en in dit proefschrift beschreven. In de eerste instantie is nagegaan of een ander NSAID dan indometacine soortgelijke effecten op nierfunctie en het eiwitverlies in zout-gedepleerde nefrotische patiënten heeft als indometacine. In hoofdstuk 2 beschrijven we, dat naproxen vergelijkbare veranderingen in nierfunctie, eiwitverlies en plasma-renine-activiteit teweeg brengt als indometacine, maar in maximale dosering minder effectief is dan indometacine. Tevens blijkt in dit onderzoek dat naarmate de daling van de glomerulaire filtratiesnelheid tijdens de behandeling met de NSAID's groter is, het eiwitverlies meer afneemt, maar dat de procentuele daling van de glomerulaire filtratiesnelheid telkens kleiner is dan die van de proteinurie. Er lijken dus meer, of andere factoren dan de achteruitgang van de glomerulaire filtratiesnelheid verantwoordelijk voor de daling van de proteinurie tijdens de behandeling met indometacine en naproxen.

Eén van deze factoren kan de mate van prostaglandine-synthese remming zijn. Zoals uit dierexperimenteel en in vitro onderzoek is gebleken remmen NSAID's op molaire basis de prostaglandine-synthese niet in gelijke mate. Of dit ook geldt

voor de remming van de prostaglandine-synthese in de nier, is het onderwerp van onderzoek, beschreven in hoofdstuk 3. Bij dit onderzoek is ervan uitgegaan dat de uitscheiding van prostaglandine E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) in de urine een betrouwbare afspiegeling van zijn renale synthese is, indien voldoende voorzorgsmaatregelen bij het verzamelen van de urine in acht zijn genomen. Op basis van in vitro activiteit op de prostaglandine-synthese is een aantal NSAID's voor dit onderzoek geselecteerd. Het blijkt dat flurbiprofen en diclofenac natrium evenals indometacine de proteinurie in zoutgedepleerde nefrotische patienten verlagen. Het valt echter op, dat sulindac geen effect heeft op eiwitverlies. Eenzelfde fenomeen wordt bij beoordeling van de PGE<sub>2</sub>-uitscheiding opgemerkt: tijdens de behandeling van flurbiprofen, diclofenac natrium en indometacine neemt de PGE<sub>2</sub>-uitscheiding wel af, maar tijdens de behandeling met sulindac niet. De afname van de PGE<sub>2</sub>-uitscheiding komt niet alleen met de daling van de proteinurie overeen, maar ook met die van de glomerulaire filtratiesnelheid. Het verband tussen de veranderingen in PGE<sub>2</sub>-uitscheiding en eiwitverlies is opvallend groot (R = 0.89). Deze bevinding is een krachtige ondersteuning van de hypothese dat NSAID's het eiwitverlies in de urine doen afnemen door blokkade van de prostaglandine-synthese in de nier.

Op welke wijze veroorzaakt remming van de renale prostaglandine-synthese afname van de proteinurie?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is het nodig een aantal dierexperimenten te beschouwen. De groep van Brenner uit New York heeft zich op basis van een natuurkundig rekenmodel vooral beziggehouden met druk- en flowveranderingen in de glomerulus. In de rat gaan intrarenale infusies van angiotensine, PGE<sub>2</sub> en PGI<sub>2</sub> gepaard met een toename van de postglomerulaire weerstand en van de glomerulaire intracapillaire waterdruk. Het effect van de PGE<sub>2</sub> en PGI<sub>2</sub> kan voorkomen worden door een gelijktijdige infusie met saralasin. In diabetische ratten leidt behandeling met indometacine inderdaad tot een verlaging van de glomerulaire intracapillaire waterdruk, echter niet door afname van de postglomerulaire weerstand, maar door stijging van de preglomerulaire weerstand.

Een andere hemodynamische uitleg van de werking van indometacine steunt op het werk van Dunn en zijn medewerkers. Zij tonen in vitro aan dat angiotensine II een glomerulaire contractie veroorzaakt en dat deze door arachidonzuur en PGE<sub>2</sub> kan worden afgezwakt. Indomethacine blijkt in dit model de gevoeligheid van glomeruli voor angiotensine II te vergroten. Glomerulaire contractie is te beschouwen als een maat voor mesangiale contractie en voor filtratie-oppervlak, één van de determinanten van de glomerulaire ultrafiltratie-coëfficiënt. Op grond van bovenstaande dierexperimenten lijkt het zeer waarschijnlijk dat tijdens de behandeling van ratten met indometacine er intrarenale hemodynamische veranderingen (daling van de glomerulaire transcapillaire druk en/of ultrafil-

tratie-coëfficiënt) ontstaan en eiwitverlies in de urine veroorzaakt.

Treden soortgelijke veranderingen op bij de behandeling van de mens? Gedurende de behandeling met NSAID's neemt de proteinurie af. Het is niet duidelijk of dit voortvloeit uit de selectiviteitsinhibitor van het kleinere molecuul van de glomerulaire wand wordt de daling van het grotere molecuul van de glomerulaire wand niet. De daling van de eiwitmoleculen IgG. De daling van de proteinurie tijdens de behandeling met NSAID's kan voortvloeien uit een verband tussen de veranderingen in de filtratie-oppervlak voor glomerulaire tussentijdse behandeling met NSAID's. Het is niet duidelijk of de grootte-afname van de proteinurie voortvloeit uit de tussentijdse afname van de proteinurie tijdens NSAID behandeling. Het is niet duidelijk of de daling van de proteinurie voortvloeit uit de daling van de intracapillaire waterdruk, ten grondslag liggende veranderingen in nierfunctie.

De effecten van NSAID's op de nierfunctie zijn niet duidelijk. Het is niet duidelijk of er een relatie tussen de mate van de afname van de proteinurie en de verandering in glomerulaire filtratie-oppervlak is in dit proefschrift beschouwd. Het is niet duidelijk of de afname van de proteinurie voortvloeit uit de afname van de intracapillaire waterdruk, ten grondslag liggende veranderingen in nierfunctie.

Voorafgaand aan de behandeling met NSAID's is de nierfunctie verhoogd. Het is niet duidelijk of de afname van de proteinurie voortvloeit uit de afname van de intracapillaire waterdruk, ten grondslag liggende veranderingen in nierfunctie. Het is niet duidelijk of de afname van de proteinurie voortvloeit uit de afname van de intracapillaire waterdruk, ten grondslag liggende veranderingen in nierfunctie.

tratie-coëfficiënt) ontstaan, die afname van glomerulaire filtratiesnelheid en eiwitverlies in de urine verklaren.

Treden soortgelijke veranderingen ook op bij de mens?

Gedurende de behandeling van zoutgedepleerde nefrotische patienten met NSAID's neemt de proteinurie sterker af dan de glomerulaire filtratiesnelheid en daalt de selectiviteitsindex van de proteinurie. Met andere woorden, de passage van het kleinere molecuul (de glomerulaire tracer  $^{125}\text{I}$ -iothalamaat) over de glomerulaire wand wordt door NSAID's in mindere mate belemmerd dan de passage van het grotere molecuul albumine, en dit laatste weer minder dan het nog grotere eiwitmolecuul IgG. De lekken in de glomerulaire wand lijken dus tijdens de behandeling met NSAID's in grootte af te nemen. Bovendien bestaat er een verband tussen de veranderingen in eiwituitscheiding en filtratiefraction, een indicator voor glomerulaire transcappillaire druk. Naarmate de proteinurie tijdens de behandeling met NSAID's meer daalt, neemt de filtratiefraction sterker af. De grootte-afname van de glomerulaire lekken en de bovengeschetste samenhang tussen de afname in proteinurie, glomerulaire filtratiesnelheid en filtratiefraction tijdens NSAID behandeling wijzen erop dat hemodynamische veranderingen, zoals daling van intracapillaire glomerulaire waterdruk en/of ultrafiltratie-coëfficiënt, ten grondslag liggen aan de tijdens NSAID's behandeling ontstane veranderingen in nierfunctie en eiwitverlies.

De effecten van NSAID's treden vooral op wanneer de nefrotische patienten zoutgedepleerd zijn en het renine-angiotensine systeem gestimuleerd is. De sterke relatie tussen de mate van renale prostaglandine-synthese remming en de verandering in glomerulaire filtratie-snelheid en eiwitverlies in deze patientengroep is in dit proefschrift beschreven. De bovenstaande dierexperimentele gegevens in beschouwing nemend is het zeer waarschijnlijk, dat NSAID's hun intrarenale hemodynamische effecten bewerkstelligen door interferentie in het delicate, hormonale evenwicht tussen het renine-angiotensine systeem en de prostaglandines, dat in deze groep van patienten de glomerulaire filtratie reguleert.

Vooraf door Brenner en zijn medewerkers is naar voren gebracht dat langdurig verhoogde intraglomerulaire druk en flow leiden tot een snelle achteruitgang van de nierfunctie (de hyperfiltratie-hypothese). Aangezien wij veronderstellen dat NSAID's deze druk in patienten met een nefrotisch syndroom verlagen, hebben wij onderzocht of indometacine op lange termijn de nierfunctie van deze patienten in gunstige zin beïnvloedt. De retrospectieve analyse van 98 patienten met een nefrotisch syndroom op basis van verschillende nierziekten waarvoor geen effectieve behandeling bekend is, is weergegeven in hoofdstuk 4. Uit dat onderzoek blijkt dat de met indometacine behandelde patienten uiteindelijk een beter behoud van hun nierfunctie hebben dan niet-met-indometacine behandelde patienten.

ten. Een univariantie-analyse toont dat een ernstige proteinurie en de door middel van een nierbiopsie gestelde diagnose membranoproliferatieve glomerulonefritis in deze groep van patienten de snelheid van nierfunctie-afname ongunstig beïnvloeden. De aanvangsbloeddruk en nierfunctie blijken geen effect te hebben op de snelheid van nierfunctie-afname. Het betere behoud van nierfunctie in de met indometacine behandelde patienten is des te opvallender, omdat zij aan het begin van het onderzoek veel meer proteinurie blijken te hebben dan de onbehandelde patienten. In het licht van de hyperfiltratie-hypothese is het opmerkelijk, dat vooral in patienten met een lage of normale serumcreatinineconcentratie het gunstige effect van indometacine op het nierfunctiebehoud blijkt. Het retrospectieve karakter van het onderzoek laat echter geen harde conclusies over de wenselijkheid van NSAID's in de behandeling van patienten met een idiopathisch nefrotisch syndroom toe.

De behandeling met NSAID's is niet de enige therapievorm die gepaard gaat met afname van proteinurie en behoud van nierfunctie bij patienten met een nefrotisch syndroom. Zowel uit dierexperimenteel onderzoek als uit klinische waarnemingen blijkt behandeling met angiotensine convertend enzym-remmers (ACE-remmers), dipyridamol of eiwit-beperkt dieet - zij het in wisselende mate - te leiden tot vermindering van het eiwitverlies. Telkens lijkt ook een daling van de filtratiefraction op te treden, hoewel dit niet in alle drie behandelingsmethoden evengoed is gedocumenteerd. Het is vooral van het eiwit-beperkt dieet en van de behandeling met ACE-remmers bekend, dat zij de achteruitgang van nierfunctie in een aantal nieraandoeningen vertragen.

De overeenkomsten tussen de verscheidene behandelingsmethoden zijn groot. Verminderen zij de proteinurie in nefrotische patienten via een gemeenschappelijke pathofysiologisch mechanisme? Heeft dit op de lange duur een gunstige invloed op het behoud van nierfunctie van de nefrotische patienten? Deze vragen kunnen alleen worden beantwoord met behulp van prospectieve onderzoeken waarin de effecten van deze behandelingsmethoden op de renale hemodynamiek, het eiwitverlies in de urine en het behoud van nierfunctie in deze groep van patienten vergeleken worden.

12999/80