

## DE COX-2-SELECTIEVE NSAIF'S EN DE NIER

Het effect van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAIF's) berust op de inhibitie van het cyclo-oxygenase (COX), één van de enzymen dat tussenkomt bij de synthese van prostaglandines. Er bestaan 2 isovormen van COX : COX-1 en COX-2.

- COX-1 is constitutief, d.w.z. constant aanwezig, en dit vooral ter hoogte van nier, maag en bloedplaatjes.
- COX-2 wordt gevormd in geactiveerde inflammatoire cellen, en wordt verondersteld tussen te komen bij de productie van de prostaglandines betrokken bij ontstekingsprocessen.

De klassieke NSAIF's inhiberen zowel COX-1 als COX-2. De COX-2-selectieve NSAIF's – tot nu toe rofecoxib en celecoxib - zijn ontwikkeld, met de hoop de typische ongewenste effecten van de NSAIF's vooral deze ter hoogte van de maag en de nieren, te verminderen [zie ook Folia juli 2000].

Naast gastro-intestinale problemen die in het algemeen het meeste aandacht krijgen, kunnen de NSAIF's ook renale problemen veroorzaken, o.a. vermindering van de glomerulaire filtratie, de nierdoorbloeding, en de natrium- en kaliumexcretie, met mogelijk oedeem, verslechtering van hartfalen, hypertensie en hyperkaliëmie. Dergelijke effecten treden vooral op bij patiënten bij wie prostaglandines belangrijk zijn om de nierfunctie in stand te houden, zoals bejaarden, patiënten op diuretica, patiënten met hartfalen of renovasculair lijden.

Wat weet men over het effect van COX-2-selectieve NSAIF's op de nierfunctie ?

### Rol van COX-1 en COX-2 in de nier

COX-1 is constant aanwezig in de nier, met een belangrijke rol in de hemodynamiek en de controle van de zout- en waterhuishouding.

Voor COX-2 is de rol in de nier momenteel nog veel minder duidelijk. Studies bij dieren en mensen wijzen er op dat in de nier ook COX-2 constant aanwezig zou zijn, maar op andere plaatsen dan COX-1. Daarenboven toonde een studie bij de rat een verhoogde expressie van COX-2 bij zoutdepletie. Er is daarom gesuggereerd dat COX-2 een rol zou spelen in de regulatie van de vaattonus en in de zout- en waterhuishouding, in het bijzonder bij zoutdepletie en hypovolemie.

### Is voor de COX-2-selectieve NSAIF's een effect op de nierfunctie beschreven?

- Er zijn recent een aantal studies gepubliceerd waarbij het effect van 7 à 10 dagen toediening van rofecoxib of celecoxib op de nierfunctie werd vergeleken met dit van een klassiek NSAIF; de studies waren van beperkte omvang en betroffen o.a. gezonde volwassenen op zoutarm dieet, en bejaarden al dan niet op zoutarm dieet. In de meeste van deze studies werd zowel met

de klassieke NSAIF's als met rofecoxib (12,5 of 25 mg per dag) of celecoxib (400 of 800 mg per dag) een daling van de natrium- en/of kaliumexcretie en/of van de glomerulaire filtratie gezien. In sommige studies normaliseerden deze parameters zich wel tijdens herhaalde toediening.

- In de *Annals of Internal Medicine* werd een patiënt beschreven die een aantal jaren tevoren niertransplantatie had ondergaan, en die omwille van afstotingsproblemen werd behandeld met ciclosporine: na instellen van een behandeling met rofecoxib werd een progressieve stijging van het serumcreatinine vastgesteld, met normalisatie na staken van rofecoxib.
- Nierfalen, of effecten die mogelijk veroorzaakt zijn door een effect van celecoxib of rofecoxib op de nier (b.v. oedeem, hypertensie, hartfalen) zijn gerapporteerd aan geneesmiddelenbewakingscentra, b.v. in het Verenigd Koninkrijk en Australië. Meldingen aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking worden verder in dit nummer van de Folia besproken.

## Besluit

De huidige gegevens suggereren dat COX-2-selectieve NSAIF's de nierfunctie verminderen en natriumretentie veroorzaken bij patiënten met voorafbestaand nierfalen en waarschijnlijk ook bij sommige bejaarden met b.v. hypovolemie. Dezelfde voorzorgen in verband met de renale problemen gelden dus zowel voor de COX-2-selectieve NSAIF's als voor de klassieke NSAIF's.

Naar M. Stubanus et al.: Renal side effects of cyclo-oxygenase-type-2-inhibitor use (correspondence). *Lancet* **355**, 753 (2000)

J. Rossat et al.: Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **66**, 76-84 (1999)

A. Whelton et al.: Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch. Intern. Med.* **160**, 1465-1470 (2000)

S.K. Swan et al.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann. Intern. Med.* **133**, 1-9 (2000)

G.Wolf et al.: Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann. Intern. Med.* **133**, 394 (20 In focus... Rofecoxib (Vioxx). *Current problems in Pharmacovigilance* **26**, 13 (2000)

Celecoxib: early Australian reporting experience. *Austr. Adv. Drug Reactions Bulletin* **19**, 6 (2000)

---

## VACATURE

De Farmaceutische Inspectie van het Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is voor het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking op zoek naar een *Nederlandstalige arts (M/V)*. Vragen voor informatie en kandidaturen, vergezeld van een curriculum vitae, kunnen gestuurd worden naar het adres van het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (zie blz. 66), of via e-mail aan [xavier.kurz@afigp.fgov.be](mailto:xavier.kurz@afigp.fgov.be).