

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 12

7 september 1983

DIURETICA*

Basisprincipes van de werking en toepassing

Diuretica zijn farmaca die in de nieren de uitscheiding van natrium, chloride en water bevorderen. Zij worden toegepast bij aandoeningen die gepaard gaan met retentie van water en keukenzout, bij hypertensie, en voorts bij aandoeningen waarbij men tracht de terugresorptie van bepaalde elektrolyten (calcium, bicarbonaat) in de niertubuli te bevorderen. In dit artikel wordt ingegaan op de in Nederland toegepaste diuretica, het aangrijpingspunt en de hiermee samenhangende werking, en de meest voorkomende bijwerkingen. Het is niet de bedoeling een volledig overzicht te geven.

WERKINGSPRINCIPES

Eén van de mogelijkheden om diuretica in te delen is die naar het *aangrijpingspunt in de nier*. Dit kan zijn: de proximale tubulus, de lis van Henle, de distale tubulus en de verzamelbuis. In principe zijn diuretica werkzaam in één of meer van de laatstgenoemde delen van het nefron, en weinig of niet in de proximale tubulus.¹⁻³ Een andere indeling, die met de eerste redelijk overeenkomt en in de praktijk

goed bruikbaar is, is naar de sterkte van werking.¹ Hierbij wordt ingedeeld naar de hoeveelheid natrium, die na toediening van de maximale dosis van het diureticum extra in de urine wordt uitgescheiden, uitgedrukt in procenten van de door de glomeruli gefilterde hoeveelheid. Dit is dus een indeling naar de mate waarin de natriumterugresorptie wordt geremd. Diuretica waarbij deze extra hoeveelheid groter is dan 15%, noemt men *sterkwerkende*, diuretica waarbij deze 5-10% bedraagt, noemt men *middelsterkwerkende*, en diuretica waarbij deze kleiner is dan 5%, *zwakwerkende*.

De *sterkwerkende diuretica* zijn werkzaam in de lis van Henle en worden daarom ook *lisdiuretica* genoemd. Het zijn furosemide, bumetanide en etacrynezuur, terwijl ook de vroeger veelvuldig toegepaste kwikdiuretica (o.a. mersalyl) tot deze groep worden gerekend. Al deze stoffen remmen waarschijnlijk de actieve terugresorptie van chloorionen en daardoor passief die van natriumionen en water^{4 5} in het opstijgende deel van de lis. Etacrynezuur heeft een werking die ongeveer een half uur na het innemen be-

*Dr J.R.E. Haalboom en prof. dr A. Struyvenberg, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

gint en zes tot acht uur aanhoudt; furosemide en bumetanide werken mogelijk iets korter.⁶ De lisdiuretica zijn alle, zij het in hogere dosering, ook werkzaam bij een gestoorde nierfunctie. De overige diuretica werken slechts bij een normale, of vrijwel normale, nierfunctie.

De *middelsterkwerkende diuretica* remmen de terugresorptie van natrium en water vooral in de distale tubulus. Tot deze groep behoren de benzothiazidinederivaten en verwante stoffen zoals chloortalidon, clopamide en quinetazon. Aangezien natrium en water al grotendeels in de proximale tubulus en in de lis van Henle zijn teruggeresorbeerd, is het effect van deze farmaca geringer dan dat van de sterkwerkende diuretica.

Binnen de groep bestaat er een vrij groot verschil in werkingsduur: chloorthiazide is circa 12 uur werkzaam, chloortalidon 48-72 uur. Mefruside hoort qua aangrijpingspunt tot de lisdiuretica, maar qua effect tot de middelsterkwerkende diuretica.

De *zwakwerkende diuretica* zijn werkzaam in de distale tubulus, vooral in het eerste, in de nierschors gelegen deel van de verzamelbuis. De groep wordt gevormd door spironolacton, canrenoaat, triamteren en amiloride. Deze diuretica worden niet zozeer gebruikt om hun natrium- en wateruitdrijvende werking, maar om de uitscheiding van kalium tegen te gaan. Zij worden daarom ook wel kaliumspaarders genoemd. Veelal worden zij toegepast in combinatie met andere diuretica.

Spironolacton en canrenoaat worden in vivo omgezet in het werkzame canrenon. Dit is een competitieve antagonist van aldosteron en remt daardoor zowel de terugresorptie van natrium als de uitscheiding van kalium. Daaruit is een groot deel van de effecten te verklaren, met name de stijging van het plasmakalium. Dit laatste wordt tevens verklaard door het uittreden van kalium uit de lichaamscellen. Daarnaast heeft spironolacton nog andere, niet aan aldosteron gebonden effecten, onder andere een kinidine-achtige werking op het myocard⁷ en een gering progesteronachtig effect.⁸ Spironolacton ontplooit in de regel eerst een maximale werking na 48-72 uur, maar bij hyperaldosteronisme werkt het eerder, en

wel binnen 24 uur.^{9 10} Van deze eigenschap kan gebruik worden gemaakt bij de correctie van hypokaliëmie tengevolge van secundair hyperaldosteronisme (bv. door diureticagebruik) wanneer op korte termijn een operatie onder algehele anesthesie moet plaatsvinden. Triamteren en amiloride werken door een ander mechanisme dan remming van aldosteron. Waarschijnlijk hebben zij een directe invloed op de transportmechanismen van natrium en kalium. De werking ervan wordt gekarakteriseerd door een geringe toename van de natriumuitscheiding en een relatief geringe uitscheiding van kalium.

De *overige diuretica* hebben verschillende aangrijpingspunten. Een afzonderlijke groep, die buiten de bovengenoemde indeling valt, zijn de osmotische diuretica. Dit zijn stoffen die weinig of niet door de niertubuli worden teruggeresorbeerd en daardoor osmotisch ook de terugresorptie van water remmen. Hiervan wordt mannitol het meest toegepast. Zij worden onder andere gebruikt bij de behandeling van hersenoedeem. In de eerstelijns geneeskunde hebben zij geen indicatiegebied.

Tenslotte wordt hier nog genoemd acetazolamide, dat het voor de waterstofionen-uitscheiding belangrijke enzym koolzuuranhydrase remt. De toediening ervan veroorzaakt een voorbijgaande diurese en een lichte metabole acidose. Het heeft slechts een gering diuretisch effect en wordt voornamelijk bij de behandeling van glaucoom toegepast.

INDICATIES

Enkele indicaties voor het gebruik van diuretica zijn reeds in de inleiding genoemd.

In deze paragraaf worden de verschillende indicatiegebieden nader toegelicht.

Oedeemvorming. Retentie van zout en water komt voor bij decompensatio cordis, levercirrose met ascites, het nefrotisch syndroom en het premenstrueel spanningssyndroom. In het begin van de behandeling van decompensatio cordis wordt, naast een parenteraal toegevend digitalispreparaat, gebruik gemaakt van de intraveneuze of orale toediening van furosemide of bumetanide. Bij de voortgezette behandeling

van decompensatio cordis en het nefrotisch syndroom verdienen de benzothiazines en verwante preparaten, gezien de langere werkingsduur en het gelijkmatige diuretische effect, in het algemeen de voorkeur boven de relatief kort werkzame lisdiuretica. Het voorschrijven van een sterkwerkend diureticum als furosemide eenmaal per dag is in de regel niet zinvol. Veelal ondergaat een patiënt met normale nierfunctie kort na het innemen van het middel een enige uren durende diurese en urineert de rest van de dag nauwelijks meer. Het in de tweede helft van de dag opgenomen keukenzout wordt dan niet meer uitgescheiden. Het voorschrijven van een lisdiureticum drie-maal (of zelfs tweemaal) per week is om die reden nog minder juist. Het op deze wijze verkregen effect is meer psychologisch dan diuretisch te verklaren. Het kan wel zinvol zijn patiënten met een hinderlijke nycturie een sterkwerkend diureticum in de namiddag te laten innemen. Doordat de diurese in de avond optreedt, kan zo de nachtrust worden bevorderd. Bij gestoorde nierfunctie dient een sterkwerkend diureticum te worden voorgeschreven. Bij levercirrose is er vrijwel steeds sprake van secundair hyperaldosteronisme,^{11 12} zeker indien er ascites is. Het gebruik van spironolacton is hierbij dan ook zinvol. Er moet met een lage dosis worden begonnen, bijvoorbeeld viermaal daags 12½ mg. Deze kan dan langzaam worden opgevoerd tot maximaal viermaal daags 50 mg. Lisdiuretica moeten in deze situaties niet zonder meer worden gegeven. Een sterke afname van het circulerende bloedvolume kan hepatisch coma en nierfunctiestoornissen uitlokken. Vaak echter is het gebruik van alleen spironolacton onvoldoende. Er kan dan een middelsterkwerkend diureticum of een lage dosis van een sterkwerkend diureticum worden toegevoegd. Diuretica worden soms toegepast bij de behandeling van het premenstruele spanningssyndroom. Het voorschrijven van een thiazide of één van de andere middelsterkwerkende diuretica gedurende de laatste vier tot zeven dagen van de cyclus is veelal afdoende. Men moet zich realiseren dat vooral bij deze patiënten door een 'rebound-effect' direct na het staken retentie van wa-

ter en zout kan optreden. Dit kan leiden tot een vicieuze cirkel en daarmee tot chronische voortzetting van het gebruik.

De behandeling van hypertensie. Hierbij dient in het algemeen de voorkeur te worden gegeven aan een middelsterkwerkend diureticum waarmee een gelijkmatig effect wordt bereikt. Vooral in de eerste weken dient het kaliumgehalte te worden gecontroleerd.

De zwakwerkende diuretica komen slechts in aanmerking in combinatie met de eerstgenoemde middelen. Zij moeten pas worden voorgeschreven indien het plasmakalium lager is dan 3,0-3,5 mmol/l of indien hypokaliëmie risico's oplevert (bv. bij digitalisgebruik). Met deze farmaca is de kans op het ontstaan van hyperkaliëmie echter niet denkbeeldig. Ook dit kan tot ernstige cardiale complicaties leiden.

Idiopathische hypercalciurie en proximale renale tubulaire acidose. Hierbij wordt gebruik gemaakt van benzothiazinederivaten en verwante stoffen, die de terugresorptie van calcium en van bicarbonaat in de proximale respectievelijk distale tubulus bevorderen. Het is nuttig te weten, dat de lisdiuretica juist de uitscheiding van calcium door de nieren doen toenemen.

Het behoeft geen betoog, dat het gebruik van een diureticum als vermageringsmiddel zinloos is.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN EN INTER-ACTIES

De belangrijkste bijwerkingen van diuretica zijn: hypokaliëmie, verhoging van het plasma-urinezuur en verlaging van de calciumuitscheiding door de nieren (bij gebruik van thiazide-diuretica en verwante stoffen, niet bij gebruik van lisdiuretica), verminderde glucosetolerantie, stijging van de plasmalipiden en tenslotte hyponatriëmie.

Hypokaliëmie (d.w.z. een plasmaconcentratie lager dan 3,5 mmol/l) treedt op bij ongeveer 30% van de patiënten die orale diuretica (met uitzondering van de 'kaliumsparende' diuretica) gebruiken.¹³⁻¹⁹ De kans op het optreden van hypokaliëmie en de ernst ervan worden mede bepaald door de dosering en werkingsduur van de farmaca (hoe hoger de

dosis en hoe langer de werking aanhoudt, hoe groter de kans op hypokaliëmie), door het reeds bestaan van hyperaldosteronisme (zoals bij levercirrose en bij nierarteriestenose) en door de zoutopname met de voeding (er zijn aanwijzingen dat zowel bij strenge zoutbeperking²⁰ als bij het gebruik van veel keukenzout²¹ een grotere kans bestaat op het ontstaan van hypokaliëmie). Verder kan gelijktijdig gebruik van drop een zeer ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Hypokaliëmie geeft spierzwakte, vermoeidheid, concentratiestoornissen, neiging tot obstipatie en - en dat is het belangrijkste - soms aanleiding tot hartritmestoornissen. Het risico is groter indien de patiënt tevens digitalispreparaten gebruikt. Het is voorts aangetoond, dat een verhoogde adrenalineconcentratie tijdens een myocardinfarct op zich zelf reeds het plasmakalium verlaagt. Met het oog hierop dient het plasmakalium bij cardiale patiënten hoger dan 3,5 mmol/l te blijven. In dit kader is het van belang erop te wijzen dat kaliumbepalingen slechts volledig betrouwbaar zijn, indien het bloed kort na afnemen is gecentrifugeerd en het plasma is afgepipeerd. Bloed dat enige tijd heeft gestaan, is enigszins gehemolyseerd, met als gevolg dat het plasmakalium toeneemt en een foutief hoge uitslag wordt verkregen.

Hypokaliëmie kan worden behandeld door een verlaging van de dosering van het gebruikte diureticum. Is deze maatregel niet voldoende, dan kan een matig natriumbepert dieet worden voorgeschreven met ongeveer 5 g zout per dag. Helpt ook dit niet, dan verdient het aanbeveling een zwakwerkend diureticum zoals triamteren of amiloride toe te voegen. Het verdient aanbeveling spironolacton alleen voor te schrijven in min of meer acute toestanden, bijvoorbeeld bij patiënten met hypokaliëmie door secundair hyperaldosteronisme, die op korte termijn een operatie onder algehele anesthesie moeten ondergaan (zie eerder). Er zijn aanwijzingen dat spironolacton op langere termijn, bij een constante plasmakaliumconcentratie, kaliumverlies uit de cel zou veroorzaken.¹⁴ Het toevoegen van kaliumchloride is alleen zinvol bij patiënten met een gedaald totaal lichaamskalium, zoals bij decompensa-

tio cordis, levercirrose en na een grote chirurgische ingreep. Bij patiënten met essentiële hypertensie is het totale lichaamskaliumgehalte in de regel normaal.¹⁷ Het voorschrijven van kaliumchloride is hier dan ook waarschijnlijk niet erg zinvol. Geeft men deze patiënten kaliumchloride, dan gaat er met urine en faeces evenveel kalium verloren als er extra wordt gegeven.¹⁰ Indien men echter toch besluit kaliumchloride te geven, kan men het beste gebruik maken van kaliumchloridedrank.* Het nadeel van een onaangename smaak weegt niet op tegen de voordelen van een betere resorptie en minder complicaties (ulcera van de tractus digestivus), in vergelijking met kaliumchloridetabletten, waartoe ook de tabletten met vertraagde afgifte moeten worden gerekend.²²⁻²⁷ De combinatie van een kaliumsparend diureticum met kaliumchloride zonder controle van het plasmakalium kan gevaarlijk zijn, gezien de kans op het optreden van hyperkaliëmie.

De overige bijwerkingen en interacties

Bij het gebruik van diuretica daalt het volume van de extracellulaire ruimte. De concentraties van bepaalde stoffen zullen dan, al dan niet door een verandering van de nierfunctie, toenemen. Voorbeelden zijn *urinezuur*, *glucose* en de *plasmalipiden*. Een verhoogd plasma-urinezuur geeft slechts aanleiding tot jichtaanvallen bij hen die hiervoor zijn gepredisposeerd.^{28 29} Is er wel sprake van manifeste jicht, dan kan vermindering van de dosering van de gebruikte diuretica voldoende zijn. Soms echter is staken noodzakelijk of dient allopurinol te worden voorgeschreven, aanvankelijk in combinatie met een lage dosis colchicine. Een gestoorde glucosetolerantie komt voor bij ongeveer 20% van de patiënten die diuretica gebruiken.³⁰ De ernst ervan hangt samen met de mate van hypokaliëmie, aangezien hypokaliëmie een daling geeft van de prikkelbaarheid van de eilandjes van Langerhans.³¹ Ook een direkt effect van met name de benzothiadiazines op de β -cellen is beschreven.³² In het merendeel van de gevallen geeft de gedaalde glucosetolerantie geen verschijnselen en is al-

* Kaliumchloridedrank FNA bevat 0,9 mol/l (1 g per 15 ml).
Eventueel: Kaliumbitartraat suspensie FNA (bevat 0,9 mol/l)
indien kaliumchloridedrank slecht wordt verdragen

leen te vinden met een tolerantietest. Bij een manifest wordende diabetes mellitus is allereerst verlaging van de dosering van het gebruikte diureticum aan te bevelen.

Uit enkele onderzoeken is gebleken, dat tijdens het gebruik van met name thiazidediuretica de plasmatriglyceriden, alsmede de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL-cholesterol toenemen.²⁰ Andere onderzoekers spreken dit tegen.^{33 34} De praktische betekenis hiervan staat nog niet vast. Het effect van diuretica op de calciumstofwisseling is al beschreven. De toename van het plasmacalcium is in de regel gering.^{35 36}

Het gebruik van diuretica kan tevens een verhoging geven van de terugresorptie van lithium in de proximale tubulus. Dit kan aanleiding geven tot li-

thiumintoxicaties. Bij patiënten, die met lithium worden behandeld, dienen diuretica in principe te worden vermeden.

Een niet-zeldzame complicatie van spironolacton is gynaecomastie. Een hoge dosis furosemide of etacrynezuur kan, met name bij snelle intraveneuze toediening en dan vooral bij patiënten met nierfunctiestoornissen, een voorbijgaande gehoorstoornis geven. Bij gebruik van thiaziden, furosemide en acetazolamide is een enkele maal nierinsufficiëntie door interstitiële nefritis beschreven.

De zelden voorkomende hyponatriëmie tijdens diureticagebruik berust op een gestoorde vrijwaterklaring en niet op een absoluut zouttekort; matige vochtbeperking is in de meeste gevallen de juiste therapie.

CONCLUSIE, AANBEVELINGEN

Diuretica zijn veel voorgeschreven farmaca met als voornaamste indicaties retentie van zout en water, hypertensie en aandoeningen waarbij een verhoogde terugresorptie van bepaalde elektrolyten in de niertubuli wordt nagestreefd. Er zijn vele diuretica in de handel. Iedere arts zou ervaring moeten opdoen met één preparaat uit elke groep, dus één sterk-, middelsterk- en zwakwerkend (kaliumsparend) diureticum. Bij acute stoornissen en in geval van gestoorde nierfunctie dienen de sterkwerkende lisdiuretica zoals furosemide of bumetanide te worden gebruikt, bij chronische stoornissen de middelsterkwerkende diuretica zoals de thiazidediuretica en verwante stoffen. Triam-

tereen en amiloride moeten pas worden gebruikt indien andere maatregelen ter preventie of behandeling van hypokaliëmie hebben gefaald. Spironolacton kan met name bij hypokaliëmie door diureticagebruik worden toegepast in min of meer acute situaties, zoals bij een patiënt die op korte termijn moet worden geopereerd. In het geval dat er tegelijkertijd een middelsterk en een zwakwerkend diureticum wordt gegeven, kan men in uitzonderingsgevallen zijn toevlucht nemen tot een combinatiepreparaat. Deze preparaten moeten zeker niet de eerste keuze zijn, omdat bij een deel van de patiënten die diuretica gebruiken geen hypokaliëmie ontstaat en op deze wijze de kans op hyperkaliëmie toeneemt.

Tabel 2 DIURETICA: COMBINATIEPREPARATEN		
stofnaam en sterkte	merknaam [®]	dosering
<i>MET ANDERE DIURETICA</i>		
triamtereen 50 mg/epithiazide 4 mg	Dyta-urese	1-2 dd 1 caps.
triamtereen 50 mg/hydrochloorthiazide 25 mg	Dytenzide	1-2 dd 1 tabl.
amiloride 5 mg/hydrochloorthiazide 50 mg	Moduretic	1-2 dd 1 tabl.

Gebu© 8'83

Tabel 1 DIURETICA: VORMEN EN DOSERING				
stofnaam	merknaam ®	capsules, dragees, tabletten	ampullen	orale dosering
STERKWERKENDE DIURETICA				
bumetanide	Burinex Leo	1 en 5 mg	0,5 en 6,25 mg	1-2 dd 0,5-1 mg
etacrynezuur	Edecrin	50 mg	50 mg	1-3 dd 50 mg
furosemide	Lasix	40 mg	20 en 250 mg	1-3 dd 40 mg
	Lasiletten	20 mg	-	1-3 dd 20 mg
MIDDELSTERKWERKENDE DIURETICA				
bendroflumethiazide	Pluryl Leo	2,5 en 5 mg	-	1-2 dd 2,5-5 mg
chloorthiazide	Chlotride	500 mg	-	1-2 dd 500 mg
clopamide	Brinaldix	20 mg	-	1 dd 10-20 mg
cyclopentthiazide	Navidrex	0,5 mg	-	1 dd 0,5 mg
hydrochloorthiazide	Dichlotride	25 en 50 mg	-	1-2 dd 25-50 mg
	Esidrex	25 en 50 mg	-	1-2 dd 25-50 mg
hydroflumethiazide	Rontyl Leo	25 en 50 mg	-	1 dd 25-100 mg
polythiazide	Renese	2 mg	-	1-2 dd 0,5-2 mg
acetazolamide	Diamox	250 en 500 mg	500 mg	1-2 dd 250-500 mg
chloortalidon	Hygroton	25, 50 en 100 mg	-	1 dd 25-50 mg
indapamide	Fludex	2,5 mg	-	1 dd 2,5 mg
mefruside	Baycaron	25 mg	-	1-2 dd 25 mg
quinethazon	Aquamox	50 mg	-	1 dd 50 mg
ZWAKWERKENDE DIURETICA				
amiloride	Midamor	5 mg	-	1-4 dd 5 mg
canrenoaat	Soldactone	-	200 mg	2-3 dd 200** mg
	Spiroctan pro injectione*	-	200 mg	2-3 dd 200** mg
spironolacton	Aldacton	25, 50 en 100 mg	-	2-4 dd 50-100 mg
	Spiroctan*	25, 50 en 100 mg	-	2-4 dd 50-100 mg
triamtereen	Dytac	50 mg	-	1 dd 50 mg

* Spiroctan pro injectione bevat canrenoaat; spiroctantabletten bevatten spironolacton

** Parenterale doses

Gebu© 7 '83

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur