

Farmacotherapeutisch Kompas

Diuretica

1. Werkingsmechanisme

Diuretica verhogen de uitscheiding van natriumchloride en water door vermindering van de terugresorptie in de nieren.

Onderscheiden worden osmotische diuretica, lisdiuretica, thiazidediuretica en kaliumsparende diuretica. Zij oefenen hun werking in verschillende delen van de nier uit (zie tabel 1). Alle diuretica, uitgezonderd spironolacton en eplerenon, zijn alleen werkzaam vanuit het lumen van de renale tubulus. Osmotische diuretica bereiken het lumen met het filtraat in de glomerulus. Lis- en thiazidediuretica worden in de proximale tubulus actief uitgescheiden als organische zuren en amiloride en triamteren als organische basen. Voor de werking van de osmotische diuretica is een voldoende nierdoorbloeding en glomerulaire filtratie noodzakelijk.

Omdat de osmotische diuretica niet bij hart-en vaatstoornissen worden gebruikt, wordt de behandeling ermee verder besproken in [Oedemen](#) en [Middelen bij glaucoom en oculaire hypertensie](#).

Tabel 1: **Diuretica en werking**

Diuretica	Werkingsmechanisme	Werking	Indicatie (behandeld in genoemd subhoofdstuk)
<i>Osmotische diuretica</i> Mannitol Sorbitol	Proximale tubulus en lis van Henle: door osmose vermindering terugresorptie van water en daarmee van Na^+Cl^-.		
	Verder: - door verbetering van de medullaire doorbloeding verlaging van de toniciteit van de medulla met als gevolg een verminderd vermogen van de nier tot urineconcentratie. - verhoging osmolaliteit van de extracellulaire ruimte waardoor waterverschuiving optreedt van intracellulair naar extracellulair.	Voornamelijk diuretisch, echter ook natriuretisch en kaliuretisch.	Hersenoedeem, verhoogde intracraniele druk tijdens neurochirurgie, acute nierinsufficiëntie met oligurie, acute verhoogde intra-oculaire druk (Middelen bij glaucoom en oculaire hypertensie), dialyse disequilibrium syndroom.
	Lis van Henle: remming van het $\text{Na}^+/\text{K}^+ 2\text{Cl}^-$-cotransport en daarmee van het		

Lisdiuretica
Bumetanide
Furosemide

- passieve transport van Na^+ met als gevolg een verlaging van de toniciteit van de medulla. Dit heeft als gevolg een verminderd vermogen van de nier tot urineconcentratie.
- een hoger aanbod van Na^+ in de distale tubulus en eerste deel van de verzamelbuis activeert het Na^+/K^+ -countertransport met een verhoogde K^+ -uitscheiding.
 - bij het $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -cotransport lekt K^+ langs de chemische gradiënt weer terug naar het lumen van de tubulus, waardoor hyperpolarisatie van de celmembraan optreedt. Hierdoor worden positieve ionen langs een elektrische gradiënt via de paracellulaire route teruggeresorbeerd. Remming van het cotransport vermindert dus de passieve resorptie van Ca^{++} .
- Sterk diuretisch, sterk natriuretisch en matig kaliuretisch. Calciuretisch. Licht antihypertensief.
- Oedeem door hartfalen, nefrotisch syndroom, levercirrose (Oedemen); oedeem of hypertensie bij chronische nierinsufficiëntie; acute hypercalciëmie (zie Calcium- en fosfaathuishouding); intoxicaties.

De distale tubulus:

Thiazidediuretica
Hydrochloorthiazide
Overige
Chloortalidon
Indapamide

- remming van het $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-$ -cotransport en daarmee van het passieve transport van Na^+ met als gevolg een verminderde lokale resorptie van Na^+ en water.
 - een hoger aanbod van Na^+ in de distale tubulus en eerste deel van de verzamelbuis activeert het Na^+/K^+ -countertransport met een verhoogde K^+ -uitscheiding.
 - mechanisme van calciumretentie is niet bekend, maar waarschijnlijk
- Matig diuretisch, matig natriuretisch en kaliuretisch. Calciumretentie bevorderend. Antihypertensief.
- Hypertensie. Oedeem door hartfalen, nefrotisch syndroom, levercirrose (Oedemen). Renale diabetes insipidus (zie Natriumhuishouding). Idiopathische hypercalciurie, profylaxe van kalkhoudende

resorptie langs een chemische gradiënt ontstaan door een verhoogde activiteit van de $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ countertransport in de basolaterale membraan.

nierstenen.

Verder:

- verlaging perifere weerstand; het mechanisme hiervan is onbekend.

Kaliumsparende diuretica

Amiloride

Triamtereen

Aldosteronantagonisten:

eplerenon

en

spironolacton

Corticale verzamelbuis:

- remming van het actieve $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+/\text{NH}_4^+$ -cotransport zonder tussenkomst van aldosteron (amiloride en triamtereen) en via blokkade van de aldosteronreceptor (eplerenon, spironolacton).

Licht diuretisch en natriuretisch.

Oedeem en ascites door hartfalen of levercirrose (Oedemen). In combinatie met een thiazidediureticum indien kaliumdepletie is te verwachten. Spironolacton wordt bij bovenstaande indicaties alleen toegepast indien sprake is van hyperaldosteronisme. Verder bij renovasculaire hypertensie indien operatief ingrijpen niet mogelijk is. Eplerenon is alleen geregistreerd voor hartfalen met linkerventrikeldisfunctie na een recent myocardinfarct (zie Diuretica).

2. Indicaties

In tabel 1 worden kort de indicaties van de verschillende groepen diuretica aangegeven. Niet altijd is iedere werkzame stof van een bepaalde groep bij alle genoemde indicaties geregistreerd. Zie ook de preparaatteksten van deze stoffen.

Oedemen

Onder sommige condities ontstaat lokaal of systemisch een grote hoeveelheid interstitieel vocht(oedeem). Voorbeelden zijn oedemen bij hartfalen, het nefrotisch syndroom en levercirrose, veneuze insufficiëntie of een hersentrauma. In hoofdstuk Oedemen wordt behandeld bij welke oedemen diuretica zinvol zijn en voor welk diureticum dan moet worden gekozen. Aldosteronantagonisten worden in lage dosering tevens nog toegepast om de negatieve effecten van aldosteron op het hart- en vaatsysteem tegen te gaan. Zie voor meer informatie hierover Diuretica.

Hypertensie

De hoeveelheid extracellulair volume (ECV) is bij hypertensie doorgaans normaal. De door een diureticum initieel ontstane vermindering van het intravasale volume en de daarmee gepaard gaande bloeddrukdaling, wordt door fysiologische mechanismen snel teniet gedaan. De antihypertensieve werking komt daarom niet voort uit de diuretische werking, maar door een natriuretische werking en bij de thiazidediuretica ook door een vermindering van de perifere weerstand. In hoofdstuk Diuretica wordt aangegeven in welke omstandigheden thiazidediuretica, lisdiuretica en kaliumsparende diuretica zinvol zijn bij hypertensie.

Idiopathische calciurie, kalkhoudende nierstenen

Bij deze indicatie kunnen thiazidediuretica worden toegepast. Omdat de proximale calciumresorptie wordt gestimuleerd, heeft het een preventieve werking op de vorming van calciumhoudende nierstenen. Matige natriumrestrictie tot bijvoorbeeld 5 g NaCl per etmaal in het dieet is daarbij aangewezen.

Hypercalciëmie

De plaats van lisdiuretica bij deze indicatie wordt besproken in Calcium- en fosfaathuishouding.

Geforceerde diurese bij intoxicaties

Lisdiuretica en mannitol worden nauwelijks meer gebruikt bij intoxicaties.

3. Bijwerkingen

De bijwerkingen beperken zich doorgaans tot verstoringen van de water- en elektrolytenbalans. Hier worden de belangrijkste besproken. Zie voor meer informatie de preparaatteksten.

Vermindering effectief circulerend volume

Aggressieve therapie met diuretica kan leiden tot dehydratie en een vermindering van het circulerend volume met de symptomen slaptte, malaise, orthostatische hypotensie en spierkrampen. Echter ook bij minder hoge doseringen kan dit al optreden bij hiervoor gevoelige patiënten zoals ouderen. Het is van belang dat vooral bij gebruik van lisdiuretica de patiënt voldoende drinkt. Teveel drinken kan echter aanleiding geven tot hyponatriëmie (cave hersenoedeem). Daarom is regelmatige controle van de hydratietoestand en de elektrolyten (met name natrium en kalium) bij gebruik van met name lisdiuretica aangewezen.

Hypokaliëmie

Bij lis- en thiazidediuretica is er een verhoogde actieve uitwisseling van natrium tegen kalium door een verhoogde beschikbaarheid van natrium in meer distale segmenten. Voorts kunnen hypovolemie en onderliggende ziekten (hartfalen, levercirrose) aldosteronsecretie verhogen met als gevolg de stimulering van dit actieve cotransport $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+ / \text{NH}_4^+$. Het gevolg is een verhoogde uitscheiding van kalium.

Bij de indicatie *hypertensie* is er discussie over het risico van milde hypokaliëmie (plasmaconcentratie 3–3,5 mmol/l). In het algemeen geven lage doseringen thiazidediuretica weinig problemen. Belangrijk is echter dat in sommige omstandigheden de plasmaconcentratie van kalium verder kan afnemen zoals bij een stressreactie (waarschijnlijk door een verhoogde kaliuminstroom in de cellen door epinefrine (adrenaline, β_2 -adrenerg effect), door activering van het RAAS (vooral tijdens een strenge zoutrestrictie), overmatig braken en diarree. Ook overmatig drop eten kan het ontstaan van hypokaliëmie bevorderen. Bij een verhoogd risico voor hypokaliëmie, zoals bij gestoorde glucosetolerantie, ritmestoornissen, coronaire hartziekte, gedigitaliseerde patiënten, bij corticosteroïdgebruik, hoge dosering lis- of thiazidediureticum, en in al die gevallen waarin de plasmakaliumconcentratie lager is dan 3,0 mmol/l, is de toevoeging van een kaliumsparend diureticum zinvol. Hierbij blijft controle van de kaliumspiegel noodzakelijk, omdat het gebruik van een kaliumsparend diureticum hypokaliëmie namelijk niet uitsluit. Ook hyperkaliëmie is mogelijk, met name bij lever- en/of nierfunctiestoornissen. Bij een tekort aan kalium wordt vanwege een hogere effectiviteit de voorkeur gegeven aan een kaliumsparend diureticum boven kaliumzouten. Combinatie van een kaliumsparend diureticum en kaliumzouten verhoogt het risico van hyperkaliëmie.

Andere bijwerkingen op de water- en elektrolytenbalans

Men moet bedacht zijn op het ontstaan van *hyponatriëmie* en *hypomagnesiëmie* bij gebruik van lis- en thiazidediuretica. Hyponatriëmie komt bij beide voor en kan ernstige gevolgen hebben Stoornissen van de water- en elektrolytenhuishouding.

De verhoogde uitwisseling van Na^+ / K^+ in de distale tubulus en de verzamelbuis bevordert lokaal het countertransport K^+ / H^+ . Om deze reden kan bij intensief gebruik van lis- en thiazidediuretica een hypochloremische alkalose ontstaan.

Bij gebruik van aldosteronantagonisten kan *hyperkaliëmie* optreden, zeker wanneer tevens andere geneesmiddelen worden gebruikt die eveneens de kaliumspiegel verhogen zoals ACE-remmers, AT_1 -antagonisten en β -blokkers. Bestaande diabetes mellitus of een verminderde nierfunctie (cave NSAID's) verhoogt het risico van hyperkaliëmie.

Overige bijwerkingen

Verhoging van *serumlipiden* In kortlopende studies is bij gebruik van veelal hoge doseringen diuretica toename van LDL, VLDL, totaal cholesterol en triglyceriden waargenomen. Wel verschillen de diuretica onderling in de mate waarin ze deze serumlipiden beïnvloeden. In langetermijnstudies kon de genoemde negatieve beïnvloeding niet geheel worden bevestigd; men zag geen significante stijging van de cholesterolspiegels. Lis- en thiazidediuretica verhogen de *urinezuurspiegel* in het bloed, hetgeen bij hiertoe gepredisponeerde personen jichtaanvallen kan provoceren. Indien er echter geen klachten zijn, hoeft een stijging van de urinezuurconcentratie niet te worden behandeld. Furosemide en bumetanide zijn *ototoxisch*, zich manifesterend met oorsuizen, doofheid, duizeligheid en een vol gevoel in de oren. Een enkele maal blijkt de doofheid niet reversibel te zijn. De

ototoxiciteit treedt vaker op bij een snel intraveneus infuus dan bij de orale toedieningsvorm. De ototoxiciteit kan worden gepotentieerd door aminoglycosiden. Bumetanide lijkt een geringer risico van ototoxiciteit te hebben dan furosemide. Spironolacton kan bij ca. 9% van de mannen gynaecomastie veroorzaken. Bij eplerenon lijkt deze bijwerking minder vaak voor te komen.

4. Interacties

De natriuretische werking van diuretica wordt afgeremd door *prostaglandinesynthetaseremmers* (NSAID's). Laatst genoemde middelen beïnvloeden ook de glomerulusfiltratie in negatieve zin, zij het in lichte mate. Er kan evenwel ernstige nierinsufficiëntie worden opgewekt als dehydratie door sterk werkende diuretica samengaat met toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer. Dit kan resulteren in longoedeem en acuut hartfalen. Indien bij de combinatie diureticum/NSAID ook een kaliumsparend diureticum wordt gebruikt, kan een levensbedreigende hyperkaliëmie ontstaan. Ook bij patiënten die een *ACE-remmer* of *AT₁-antagonist* gebruiken, kan combinatie met een kaliumsparend diureticum tot ernstige hyperkaliëmie leiden. Een *aldosteronantagonist*, gecombineerd met een 'gewoon' diureticum en *zoutbeperking*, is een sterk volumedeplerende combinatie, daar de natuurlijke bescherming wordt doorbroken; met name in hoge doseringen is zij niet zonder gevaar. Door toegenomen terugresorptie in de proximale tubulus ontstaan bij diureticagebruik hogere *lithiumspiegels*.

5. Aanwijzingen voor het maken van een keuze

Voor de keuze van een diureticum bij een bepaalde indicatie wordt verwezen naar het betreffende hoofdstuk: Diuretica, Diuretica en de verschillende vormen van Oedemen. Bij *ouderen* moeten lis- en thiazidediuretica soms hoger worden gedoseerd, omdat deze middelen werken als ze renaal zijn geklaard en de nierfunctie bij ouderen vaak verminderd is. Dus oppassen voor onderdosereren van diuretica bij ouderen, maar ook voor dehydratie door een te sterke diurese. Vermindering van het circulerend volume kan met name bij hen trombo-embolische processen oproepen evenals orthostatische hypotensie met cerebrale ischemie (NB: vallen!).

De behandeling van *zwangerschapsoedeem* en *zwangerschapshypertensie* met diuretica moet in het algemeen worden ontraden, omdat dit tot hypovolemie zal leiden en dientengevolge tot een ongewenste vermindering van de placentaire perfusie. Orale diuretica kunnen tijdens zwangerschap slechts zijn aangewezen voor de behandeling van oedeem door pathologische oorzaken zoals hartfalen; de verwachte voordelen moeten dan worden afgewogen tegen de mogelijke nadelige gevolgen voor de foetus (zie voor meer details Zwangerschap/Lactatie).

Aanbevolen literatuur

- Brater DC. Pharmacology of diuretics. Am J Med Sci 2000; 319: 38-50.
- Ernst ME, Moser MM. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009; 361: 2153-64
- Fliser D, Haller H. Moderne Differenzialtherapie mit Diuretika. Internist 2004; 45: 598-605
- Szady AD, Hill JA. Diuretics in heart failure. A critical appraisal of efficacy and tolerability. Drugs 2009; 69: 2451-2461