

# Diuretica? De spons erover.

*Thierry Christiaens*

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en ELGZ  
& Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent  
& Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie  
(BCFI/CBIP)

# Verloop

- Wat staat er in het GGR/de bijsluiter?
- Het ene diureticum is het ander niet
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden broel”?
- Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?
- Dikke voeten? Een plaspil!
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# Indicaties

- GGR
  - Hypertensie
  - Oedemen door hartfalen (acuut /chronisch)
  - Spironolacton: (ernstig) hartfalen
  - Oedemen door nierlijden
  - Oedemen door veneuze insufficiëntie, trombose...
  - Profylaxie van calciumoxalaatlithiase
  - Acetazolamide: hoogteziekte
  - Intoxicaties, (acuut) glaucoom , intracraniële overdruk, hyperaldosteronisme, ascites-oedeem

# Indicaties

- GGR

- Hypertensie
- Oedemen door hartfalen (acuut /chronisch)
- Spironolacton: (ernstig) hartfalen
- Oedemen door nierlijden
- Oedemen door veneuze insufficiëntie, trombose...
- Profylaxie van bewezen calciumoxalaatlithiase (2/3 vd nierstenen): chlortalidon of indapamide geeft ↓20% (AAFP, DARE)
- Acetazolamide: hoogteziekte: profylaxie 2 x 125 à 250 mg; starten 2 dagen voor klimmen tot 2 dagen na (Folia / Clinical Evidence) (NB *therapeutisch* : ??)

# Verloop

- Wat staat er in de bijsluiter?
- **Het ene diureticum is het ander niet**
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden broel”?
- Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?
- Dikke voeten? Een plaspil!
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# Thiaziden vs Lisdiuretica vs K-sparende

|                                 | Thiaziden en chlortalidon                                | Lisdiuretica   | Kaliumsparende   |
|---------------------------------|--|--|--|
| Hypertensief effect             | Standaardtherapie, studies*+++                           | Nauwelijks studies   | Zwakke AHT, studies met combinaties ++                                   |
| Chronisch Hartfalen             | Gebruik +++, studies +                                   | Gebruik +++, studies +   | Spironolactone++, rest -   |
| Oedemen (?studies ivm prognose) | Gebruik +++, studies ?                                   | Gebruik +++, studies ?   | Gebruik + (tenzij ascites ++), studies?                                  |
| Opletten!!                      | <b>Hypokaliëmie</b> (zeker bij digitalis, antiarritmica) | <b>Hypokaliëmie</b> (zeker bij digitalis, antiarritmica)<br>Hypotensie (ouderen) | <b>Hyperkaliëmie</b> (zeker bij combinaties)<br>Gynecomastie, impotentie |
| Nierfalen                       | Niet meer actief   | Blijvend actief  | Cave hyperkaliëmie   |

\* Studie = KLINISCHE STUDIES met harde eindpunten (sterfte, ziekte)

# Verloop

- Wat staat er in de bijsluiter?
- Het ene diureticum is het ander niet
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden brol”?
- Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?
- Dikke voeten? Een plaspil!
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# Diuretica voor hypertensie: dien ouden broel ?!

- SIEGEL ea JAMA 1997;278:1745-8

| GEBRUIK VAN ANTIHYPERTENSIVA IN DE V.S |      |      |
|--|------|------|
|  | 1992 | 1995 |
| DIURETICA                              | 16   | 8    |
| BETABLOKKERS                           | 18   | 11   |
| CALCIUMANTAGON.                        | 33   | 38   |
| ACE-I                                  | 25   | 33   |

- “dit ondanks eerste keus..”  
(maar dit was 1997)



## Diuretica?? Dien ouden bro!

Dutch setting: choice of first antihypertensives by age

(Br J Clin Pharmacol 2008; 66:313-5)

| GEBRUIK VAN ANTIHYPERTENSIVA IN DE NL 2005 |      |      |
|--|------|------|
|  | <55j | >55j |
| DIURETICA                                  | 30   | 44   |
| BETABLOKKERS                               | 54   | 35   |
| CALCIUMANTAGON.                            | 6    | 5    |
| ACE-I                                      | 10   | 17   |

- België:?
- Europese richtlijn ESH (2007) én NICE (2006):  
→ Diuretica in stap 1 van behandeling
- CADTH (2008): geen enkel AHT ooit superieur gebleken aan thiazide-diuretica

# Update aanbeveling hypertensie (Domus 2009)

Hypertensiepatiënten zonder comorbiditeit

- Een laaggedoseerd *thiazide(-like)* diureticum ligt voor de hand als eerste keus gezien de zeer ruime evidentie, de goede tolerantie, de beperkte contra-indicaties en de lage prijs .
- Nog nooit bleek een ander product superieur aan de diuretica
- (ook NHG, NICE , ESH, ISDB)

# Diuretica↑: HYVETT studie

[N Engl J Med 2008; 358: 1887-98](#) ,

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie over behandeling van HTbij ongeveer 4.000 HT-ptn van *80 jaar of ouder* met een systolische bloeddruk van 160 mmHg of meer gedurende 2 jaar
- Het effect op het primair eindpunt (fataal of niet-fataal CVA) was statistisch gezien net niet significant (daling met 30%, 95%-BI -1 tot 51%).
- significant gunstig effect op secundaire eindpunten
  - daling van de **totale mortaliteit** met 21% (95%-BI 4 tot 35%)
  - daling van de incidentie van hartfalen met 64% (95%-BI 42 tot 78%)
  - daling van de incidentie van fataal cerebrovasculair accident met 39% (95%-BI 1 tot 62%).

# Diuretica↓: ACCOMPLISH studie

*New England Journal of Medicine* 2008;359:2417-28

- gerandomiseerde studie over de behandeling van hypertensie bij een hoogrisicopopulatie gedurende 3j
- Volgende associatie van antihypertensieve behandelingen :
  - benazepril (20 mg p.d.) + amlodipine (5 mg p.d.) *versus*
  - benazepril (20 mg p.d.) + hydrochloorthiazide (12,5 mg p.d.).
- incidentie van het primaire eindpunt (AMI, CVA, CVsterfte, ZH-opname, CVreanimatie of revascularisatie)
  - 9,6% in de groep benazepril + amlodipine
  - versus 11,8% in de groep benazepril + hydrochloorthiazide.
- Dit betekent een absolute risicoreductie van 2,2%, en een relatieve risicoreductie van ongeveer 20%.
- ➔  $NNT = 100/2,2 = 45$  ptn 3j behandelen 1 event extra winst door ACEI+CCB versus ACEI+D

# Rasgebonden factoren

- Afrikaanse en Aziatische origine: soms zeer hardnekkige (en op jonge leeftijd ontstane) HT
- Specifieke studies tonen hier specifiek voordeel van diuretica en/of calciumantagonisten (in vergelijking met betablokkers en ACEI)

# Conclusie diuretica en HT

- Als starttherapie veilig bewezen effectief en goedkoop
- Enige CI = actieve jicht
- **MAAR**
  - LAGE DOSES!! (hoger nauwelijk meer effect en wel meer ongewenste effecten)
  - Hydrochloortiazide 12,5 tot 25 mg (niet in B)
  - Chloortalidone **12,5 tot 25 (= ¼ tot ½ Hygroton®!)**
  - Indapamide **2,5 mg**

# Verloop

- Wat staat er in de bijsluiter?
- Het ene diureticum is het ander niet
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden broel”?
- **Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?**
- Dikke voeten? Een plaspil!
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# RALES studie

(B. Pitt et al. *N Engl J Med* 1999;**341** : 709-717)

- **Patiënten:**
  - 1.663 patiënten ingesloten
  - met ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV)
  - en met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie lager dan 35%).
  - + Alle patiënten werden behandeld met een ACE-inhibitor en een lisdiureticum, en de meesten kregen ook digoxine.
- **Interventie:** Associatie van spironolacton in een dosis van **25 mg** per dag (eventueel verhoogd tot 50 mg per dag) aan deze standaardbehandeling
- **Controle** : placebo
- **Outcome:** Na twee jaar ongeveer bedroeg de **totale mortaliteit** in de groep behandeld met spironolacton 35%, versus 46% in de placebogroep.  
P < 0,001
- **→ NNT = 9 voor 2 jaar (NB hoge sterfte in beide groepen!)**  
(NB NNT= verschil in risico in % en dan 100/verschil + altijd ifv studieDUUR)



# Wat sinds RALES?

- Slechts 1 studie met spironolacton
- Er is alleen ook EPHESUS met eplerenone bij hartfalen (Eject F <40) direct post infarct : totale sterfte 16,7 naar 14,4% NNT43 voor 16 maanden (→ ook hier relatief hoge sterfte)
- NYHA klasse 3 tot 4!! **GEEN studies over graad 1 tot 2**
- Ong Effecten:
  - Rales: bij ongeveer 10% van de mannen behandeld met spironolacton werden **gynaecomastie** en spanning ter hoogte van de borsten gerapporteerd; klinisch significante **hyperkaliëmie** werd slechts zelden waargenomen.
  - EPHESUS > 5% hyperkaliëmie

# Wat sinds RALES?

- *OE buiten studieverband hyperkaliëmie* meest te vrezen: combinatie met ACEI of sartanen is regel! Nierinsufficiëntie!
- Een Canadese studie (N Engl J Med 2004;351:543-51) onderzocht het effect van de RALES-studie (gegevens uit individuele dossiers van de ptn>65 jaar (1,3 miljoen personen)
  - gegevens van vóór en na 1999 ( publicatie RALES).
  - Bij patiënten die een ACE-remmer namen omwille van chronisch hartfalen, steeg het aantal voorschriften van spironolacton met een factor 4,3 in de periode na 1999.
  - Het aantal opnames voor hyperkaliëmie steeg van 2,4 per duizend in 1994 tot 11 per duizend in 2001 ( $p<0,001$ ).
- De mortaliteit ten gevolge van hyperkaliëmie steeg in dezelfde periode van 0,3 per duizend tot 2,0 per duizend ( $p<0,001$ ).

# Conclusie Hartfalen

- Spironolactone geeft bij zwaar hartfalen belangrijke extra winstmogelijkheid
- Bij lichtere vormen van hartfalen: onduidelijk
- Altijd sterk opletten voor hyperkaliëmie en zeker bij ouderen en/of ACEI-sartanen
- NB Serum kalium moeilijke bepaling in de huisartsgeneeskunde!! (hemolyse door stuwning, warmte en tijd)

# Verloop

- Wat staat er in de bijsluiter?
- Het ene diureticum is het ander niet
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden brol”?
- Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?
- **Dikke voeten? Een plaspil!**
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# Dikke voeten? Een plaspil!

- Cardiaal oedeem (NB pt wegen bij hartfalen), renaal oedeem, hepatisch oedeem

➔ allemaal erkende indicaties voor comfort van de patiënt (? Overleving ? Prognose)

- Veneus oedeem ➔ geen indicatie

- Gemengd/atypisch oedeem OL:?

**Withdrawal of long term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial** (*BMJ* 1997;315:464-468) in NI HA-praktijken

Na 6 maanden onderbreking moest herstart worden bij 65% van wie het initieel kreeg voor “hartfalen”, 38% voor HT, en (slechts) **23% voor niet cardiaal enkeloedeem**

# Verloop

- Wat staat er in de bijsluiter?
- Het ene diureticum is het ander niet
- Diuretica en hypertensie, “dien ouden brol”?
- Alle patiënten met hartfalen verdienen spironolactone?
- Dikke voeten? Een plaspil!
- Diuretica bij polyfarmaciepatiënten: interacties bestaan echt!

# Interacties bestaan echt

- Reeds vermeld: kaliumsparende diuretica + *ACEI/sartanen* en hypokaliëmie + *digitalis*
- *ACEI* + D ook verslechtering bestaand nierfalen
- *Litium* (come back GM) verhoogde spiegel door Thiaziden en Lisdiuretica → toxiciteit
- !! *NSAID* (doen antihypertensief effect teniet + ) niertoxiciteit *NSAID* versterkt door diuretica + hyperkaliëmie versterkt door kaliumsparende diuretica