

Het gebruik van thiazidediuretica bij een zeer lage glomerulaire filtratiesnelheid

Harm Geers^{ab*}

a Service Apotheek Bennekom.

b Divisie farmacoepidemiologie en klinische farmacologie, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: hcj.geers@apotheekbennekom.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Geers H. Het gebruik van thiazidediuretica bij een zeer lage glomerulaire filtratiesnelheid. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1664.

Kernpunten

- Thiazidediuretica worden in het algemeen ontraden bij een eGFR < 30 ml/min.
- Thiaziden kunnen werkzaam zijn bij een zeer lage GFR door aanpassingen van intacte nefronen, verhoogde postglomerulaire concentratie door hyperfiltratie en upregulatie van transporters in de proximale tubulus.
- Thiaziden kunnen worden ingezet bij een lage eGFR en een hoge volumestatus of hyperkaliëmie, maar ook bij hypertensie.
- Doseringadviezen bij lage eGFR moeten worden genuanceerd.

Inleiding

In het boekje *Verminderde nierfunctie* van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) wordt geadviseerd om thiazidediuretica bij een creatinineklaring onder de 30 ml/min niet te gebruiken, omdat het diuretisch effect onvoldoende is en dit kan leiden tot therapiefalen. Bij een klaring beneden de 10 ml/min kan een algemeen doseringsadvies niet gegeven worden. Het advies van deze aanbeveling is gebaseerd op een farmacokinetische studie uit 1983 [1]. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van studies gedaan met thiazidediuretica bij mensen met een sterk verminderde nierfunctie en het effect van thiazidediuretica op de bloeddruk, de natriumuitscheiding en het extracellulair volume.

Methoden

In PubMed en EMBASE is gezocht naar studies waarbij thiaziden of thiazideachtige diuretica werden gebruikt bij mensen met chronische nierschade. Chronische nierschade werd gedefinieerd als een gemiddelde glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 40 ml/min of minder. Er werden alleen Engels- en Nederlandstalige artikelen opgenomen waarbij thiazidediuretica gebruikt

ABSTRACT

Using thiazide diuretics with a very low glomerular filtration rate

BACKGROUND

Diuretic therapy with thiazides is usually not recommended in chronic kidney disease (CKD, i.e. glomerular filtration rate [GFR] < 30 ml/min), because of the supposed low or absent diuretic effect due to lower tubular concentrations of the thiazide. The antihypertensive volume status and sodium excretion effects of thiazide diuretics in patients with CKD and low GFR are investigated in this literature review.

METHODS

PubMed and EMBASE were searched using "thiazides" and "chronic kidney disease" as key search terms to identify studies on thiazide use in patients with an estimated GFR (eGFR) < 40 ml/min. Extracted from the included studies were effects on: blood pressure, volume status, fractional sodium excretion and side effects. Case reports were excluded. Ten studies were included.

RESULTS

Overall, thiazide diuretics lowered blood pressure, increased fractional sodium excretion and decreased extracellular volume in patients. The mean eGFR ranged from 4 to 40 ml/min. Side effects were usually mild and thiazides were well tolerated.

CONCLUSION

Thiazides are effective in patients with low GFR and can be used more often in these patients. The advice to be restrictive on using thiazides in patients with an eGFR < 30 ml/min needs to be differentiated based on the results of this review. The effectiveness of thiazide diuretics may be caused by adaptive responses of intact nephrons, which leads to increased filtration and increased distal sodium delivery, which increases the effect on sodium excretion of thiazides. In addition the concentration of thiazides at postglomerular capillaries may increase, because more fluid is filtered and upregulation of organic anion transporters may increase active secretion of thiazides into the tubules.

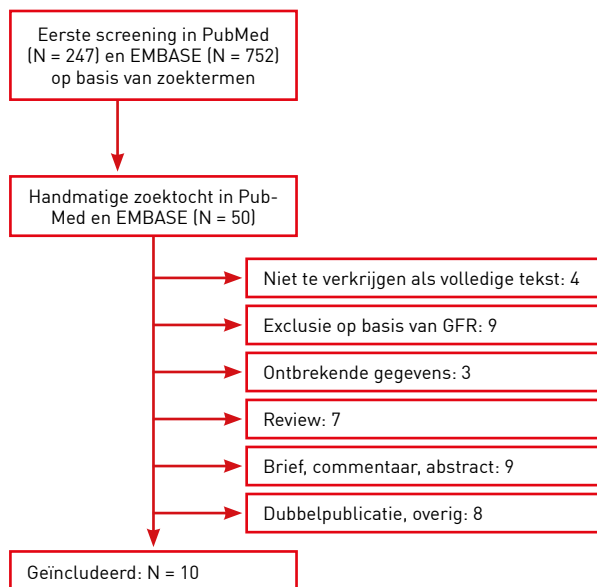
Tabel 1 Studiekekenmerken van onderzochte literatuur

Referentie	Jaar	Thiazide	Dosis (mg)	N	eGFR (ml/min)	Follow-up (dagen)	Studieopzet	Uitkomst
Dargie et al. [2]	1972	metolazon	79	14	4,2	1	cohort, blinding onduidelijk	FE _{Na}
Jones et al. [3]	1979	chloorthiazide	500	16	5-24	42	dubbelblind, <i>crossover</i>	BD, FE _{Na}
Wollam et al. [4]	1982	HCT	70	8	13-30*	11	cohort, ongeblindeerd	BD, ECV
Fliser et al. [5]	1994	isobutyl-HCT	20	10	13,1	14	enkelblind, placebo-gecontroleerd, kruislings	BD, FE _{Na}
Knauf et al. [6]	1995	HCT	25-50	19	39,5	7	gerandomiseerd, enkelblind	FE _{Na}
Dussol et al. [7]	2005	HCT	25	7	29	150	dubbelblind, gerandomiseerd, kruislings	BD, FE _{Na}
Dussol et al. [8]	2011	HCT	25	23	24,6	270	dubbelblind, gerandomiseerd, kruislings	BD, FE _{Na} , ECV
Agarwal et al. [9]	2014	chloortalidon	51	14	26,8	84	pilotstudie	BD, ECV
Hoshino et al. [10]	2014	HCT	13,6	11	21,5	365	retrospectief, cohort	BD, ECV
Cirillo et al. [11]	2014	chloortalidon	25	57	38,8	42	enkelblind, cohort	BD, ECV

*Berekende klaring uit gemiddelde serumcreatininewaarde van 50-jarige kaukasiër middels MDRD-20 ml/min.

N: aantal proefpersonen, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, FE_{Na}: fractionele natriumuitscheiding, BD: bloeddruk, HCT: hydrochloorthiazide, ECV: extracellulair volume.

werden bij volwassenen als monotherapie of als *add-on*-therapie bij hypertensie of hartfalen en waarbij als uitkomstmaten het effect op de bloeddruk, circulerend volume of de fractionele natriumexcretie werden gemeten. Individuele *case reports* werden niet opgenomen.

Figuur 1 Overzicht van zoekstrategie in EMBASE, PubMed en handmatig zoeken

Als zoektermen werden gebruikt:

- PubMed: (“thiazides”[MeSH Terms] OR “thiazides”[All Fields]) AND (“renal insufficiency, chronic”[MeSH Terms] OR (“renal”[All Fields] AND “insufficiency”[All Fields] AND “chronic”[All Fields]) OR “chronic renal insufficiency”[All Fields] OR (“chronic”[All Fields] AND “kidney”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “chronic kidney disease”[All Fields]).
- EMBASE: ‘thiazide diuretic agent’ AND ‘chronic kidney disease’.

Van alle zoekresultaten werd op basis van titel en samenvatting bekeken of de betreffende studie kon worden opgenomen voor verdere analyse. De geselecteerde studies werden als volledig tekstbestand onderzocht voor definitieve inclusie. Van geïnccludeerde studies werden de referenties nagezocht om extra relevante studies te identificeren. Uit de geïnccludeerde studies werden de volgende items geëxtraheerd: studieopzet, aantal patiënten in de thiazidegroep, naam thiazide, gemiddelde dosering, gehanteerd protocol, gemiddelde GFR, publicatiejaar, follow-up, effect op de bloeddruk, oedeem of symptomen van hartfalen, extracellulair volume en de fractionele natriumuitscheiding. Verder werden bijwerkingen toegeschreven aan de thiazidecomponent meegenomen.

Resultaten

In totaal werden in PubMed 247 en in EMBASE 752 potentiële artikelen gevonden met bovenstaande zoekstrategie. Op basis van titel en samenvatting bleven er 32 artikelen over en handmatig zoeken leverde nog 18 extra referenties

Tabel 2 Beknopt overzicht van alle gehanteerde studieprotocollen

Referentie	Jaar	Protocol
Dargie et al. [2]	1972	Vooraf 1L water, urineafname tussen 8:00 en 10:00, interval: twee uur, vanaf 22:00 om de 10 uur. Thiazide-inname om 14:00 uur.
Jones et al. [3]	1979	Patiënten mochten eigen bloeddrukmedicatie blijven gebruiken. Kregen vervolgens 500 mg chloorthiazide of placebo gedurende zes weken en daarna omgekeerd. Wekelijkse bloeddrukmeting, liggend en twee minuten na opstaan. Wekelijks werd de 24-uurs natriumkaliumexcretie bepaald in urine.
Wollam et al. [4]	1982	Escalatie furosemide tot 360 mg en dan toevoeging HCT 25-50 mg tweemaal daags. Na drie dagen gecombineerde therapie werd de bloeddruk gemeten.
Fliser et al. [5]	1994	Placebo-infusie op dag 6 en 13, op dag 7 en 14 torasemide-infusie 50 mg en (gerandomiseerd) wel of geen 20 mg isobutylhydrochloorthiazide. Urinecollectie 1-3, 3-6, 6-12 en 12-24 uur na infusie.
Knauf et al. [6]	1995	Alle medicatie stop één week, gecontroleerde intake 200 mmol natrium, 1,5 L vocht per dag en meer tijdens diureticum. Deel 1 studie: eenmalig 25 ml HCT en daarna verzamelen urine voor bepaling natrium, kalium, chloride, calcium, magnesium: 12-18, 18-24 en 24-48 uur). Idem voor furosemide 40 mg. Deel 2 studie: groep 1 40 mg furosemide (n = 12), groep 2 25 mg HCT en 40 mg furosemide. Diurese en natriurese werden bepaald op 12 uur na dosis, op dag twee na kruisen van de groepen.
Dussol et al. [7]	2005	Ambulante patiënten, gerandomiseerd om één maand HCT 25 mg of furosemide 60 mg met gereguleerde afgifte te gebruiken, daarna kruisligns en daarna <i>open-label</i> -combinatietherapie in beide groepen. Tussen crossover telkens één maand <i>wash out</i> -periode.
Dussol et al. [8]	2011	Eén maand <i>wash out</i> diuretica, dan drie maanden furosemide 60 mg met gereguleerde afgifte of HCT 25 mg. Dan <i>wash out</i> (30 dagen), dan <i>crossover</i> 90 dagen, dan <i>wash out</i> 30 dagen en dan 90 dagen combinatie furosemide 60 mg met gereguleerde afgifte + HCT.
Agarwal et al. [9]	2014	Patiënten met hypertensie (systolische bloeddruk > 135 en < 165 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg) en nierfunctie 20-45 ml/min, ontvingen chloortalidon 25 mg met een verdubbeling van de dosering elke vier weken. Geen thiazidegebruik < 3 maanden voor inclusie. Inlopen met lisinopril 20-40 mg per dag, amlodipine 10 mg per dag, torasemide 10-20 mg per dag.
Hoshino et al. [10]	2014	In een database werden patiënten met diabetische nefropathie en eGFR < 30 ml/min die allen > 12 maanden lisdiuretica gebruikten en > 12 maanden HCT als additie kregen, gevolgd. Allen ernstig oedeem hadden (> 5% toename in lichaamsgewicht). Ook albuminurie werd als uitkomst gemeten.
Cirillo et al. [11]	2014	Hypertensie met verminderde eGFR (twee metingen < 60 ml/min) of niet-verminderde nierfunctie, waarbij 45-59, 30-44 en 15-30 ml/min werden geanalyseerd. Beide groepen ontvingen chloortalidon 25 mg per dag en hun bloeddrukdaling werd vergeleken.

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, HCT: hydrochloorthiazide.

op, waardoor er 50 artikelen werden gescreend op basis van de volledige tekst. Dit leverde uiteindelijk 10 artikelen op die werden geïncludeerd [2-11]. In figuur 1 is grafisch weergegeven hoe het selectieproces van de studies is verlopen.

Studiekenmerken

In de geïncludeerde studies werden vier verschillende orale thiaziden onderzocht (metalozon, chloorthiazide, hydrochloorthiazide en chloortalidon), en één parenteraal thiazide (isobutylhydrochloorthiazide). Een overzicht van de studiekenmerken is weergegeven in tabel 1. De meeste studies werden prospectief gedaan en één studie retrospectief. Drie studies hadden een dubbele blindering en drie

andere een enkele blindering. Van één studie werd dit niet gemeld. In acht studies werd als uitkomst de bloeddrukdaling bepaald, in zes de fractionele natriumuitscheiding (FE_{Na}) en in vijf studies een daling in extracellulair volume (ECV). De gemiddelde GFR was in acht studies < 30 ml/min en in twee studies tussen de 30 en 40 ml/min. De follow-up varieerde van 1 dag tot maximaal 1 jaar thiazidetherapie. Het aantal geïncludeerde patiënten lag tussen de 7 en 57 personen.

Er was een grote verscheidenheid aan studieprotocollen die gehanteerd werden, een overzicht is te vinden in tabel 2. In vier studies werd gebruik gemaakt van een combinatie tussen een lis- en een thiazidediureticum, drie studies onder-

Tabel 3 Overzicht van de verschillende uitkomsten in de thiazidegroep

Referentie	Jaar	FE _{Na} -stijging	BD (mmHg), SBD/DBD	ECV
Dargie et al. [2]	1972	13%		
Jones et al. [3]	1979	NS	-13 / -5	
Wollam et al. [4]	1982		• -34 / -13 (liggend) • 7 / -15 (staand)	• -3 kg (combinatie) • -0,43 L
Fliser et al. [5]	1994	9-37%	NS	
Knauf et al. [6]	1995	NS [alleen combinatie]	-14 MAP	
Dussol et al. [7]	2005	48%	-7 / NR	
Dussol et al. [8]	2011	NS [alleen combinatie]		NS
Agarwal et al. [9]	2014		• -10,5 (ABPM) • 0,4 / -6,0 (thuismeting)	• -1,7 kg • -0,9 L
Hoshino et al. [10]	2014		-32 / -13	-2,7 kg (NS)
Cirillo et al. [11]	2014		-20,3 / -8,9	• -3,0 kg (oedeem) • 0,6 kg (totaal)

FE_{Na}: fractionele natriumuitscheiding (relatief verschil met uitgangswaarde), (S/D)BD: (systolische/diastolische) bloeddruk, ECV: extracellulair volume, NS: niet significant, MAP: *mean arterial pressure*, NR: niet gerapporteerd, ABPM: ambulante 24-uurs bloeddrukmeting.

zochten thiazidemonotherapie en in drie studies werden lis- en thiazidediuretica in de laatste fase van de studie gecombineerd.

De fractionele natriumuitscheiding is het percentage van het gefilterde natrium dat wordt uitgescheiden in de urine, omdat de natriumconcentratie in de urine een slechte maat is voor de beoordeling van de natriumuitscheiding in de urine en omdat deze mede beïnvloed wordt door het urinevolume. Door gebruik te maken van de FE_{Na} wordt gecorrigeerd voor het urinevolume. De FE_{Na} wordt volgens deze formule berekend:

$FE_{Na} = 100 \times (U_{Na} \times S_{Cr}) / (S_{Na} \times U_{Cr})$ [12], waarin $U_{Na/Cr}$ = natrium-/serumcreatinineconcentratie in urine (mmol/L), $S_{Na/Cr}$ = natrium-/serumcreatinineconcentratie (in mmol/L).

In drie van de zes studies waarin de FE_{Na} werd gemeten gaven thiaziden een verhoogde uitscheiding ten opzichte van de uitgangswaarde. Deze verhoging lag tussen de 9 en 48%. In twee studies was dit alleen het geval in de combinatie van een lis- met thiazidediureticum.

Het ECV werd veelal gemeten door de gewichtsafname of -toename van de patiënt te meten en in één studie via gewichtsafname en pletysmografie (Agarwal). Met pletysmografie kan worden bepaald met hoeveel het extracellulair volume (ECV) van een patiënt is toe- of afgenomen. De resultaten staan in tabel 3. Het ECV nam in twee van de vijf studies significant af in de thiazidegroep en in één studie in de combinatiegroep van lis- en thiazidediureticum. In twee studies werd geen significante afname in ECV gevonden.

Bloeddruk

De bloeddruk werd in de meeste studies gemeten met een sphygmomanometer of een kwikmanometer. Bij thuismetingen werd gebruik gemaakt van een automatische bloeddruk-

meter. In één studie werd gebruik gemaakt van zowel thuismeting als 24-uurs ambulante bloeddrukmeting [9].

In de acht studies waarin het bloeddrukverlagende effect van het thiazidediureticum werd onderzocht, werd in zeven studies een statistisch significante afname gevonden in de systolische en diastolische bloeddruk. In slechts één studie werd geen significant effect gevonden van het thiazidediureticum op de bloeddruk. De systolische bloeddruk daalde tussen de 9 en 37 mmHg en de diastolische bloeddruk tussen de 5 en 15 mmHg. In één studie werd de *mean arterial pressure* (MAP) bepaald: de bloeddruk in een enkele hartcyclus. De MAP daalde in deze studie met 14 mmHg.

Een interessante observatie was dat in de studie van Hoshino et al. er een significante daling plaatsvond in albuminurie, de albumine-creatinineratio nam af van 6,7 naar 2,4 g/g creatinine (-4,3 g/g creatinine) [10].

Bijwerkingen

Als bijwerkingen werden in de verschillende studies gemeld: een stijging van het urinezuur, hypokaliëmie, hyponatriëmie, daling in GFR (-8 ml/min, -2 ml/min), polyurie, asthenie (zwakte), spierkramp, daling in bloeddruk en daardoor uitval uit de studie, duizeligheid, hyperglykemie, obstipatie. De cardiovasculaire bijwerkingen zoals bloeddrukdaling en orthostase kwamen vooral voor bij de lis-thiazidecombinatie. In de thiazidegroep waren de bijwerkingen meestal mild en tijdelijk van aard. Bij één studie werden geen bijwerkingen gemeld, bij een andere studie werd vermeld dat de bijwerkingen zeer mild van aard waren.

Beschouwing

Thiazidediuretica worden in het algemeen ontraden bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min), omdat

wordt verondersteld dat het diuretisch en bloeddrukverlagende effect minder is. De verklaring die hiervoor wordt aangedragen is, dat bij een verlaagde GFR er minder thiazidediureticum wordt uitgescheiden in de proximale tubuli en er daarom minder van het diureticum beschikbaar is om in de distale tubuli de natriumchloride-cotransporter (NCC) te remmen. Hierdoor worden minder natrium en chloride uitgescheiden en neemt de diurese af en derhalve ook het bloeddrukverlagend effect [13,14]. Voor lisdiuretica geldt ook dat hun uitscheiding in de tubulaire vloeistof afneemt met een verminderde nierfunctie. In de lis van Henle wordt echter ongeveer 20% van het gefiltreerde natrium teruggesorbeerd via de natriumkaliumchloride-cotransporter (NKCC2), tegenover slechts 5% in de distale tubulus waar de NCC's zich bevinden. Het diuretisch effect van lisdiuretica is daardoor groter [13]. Onderzoek naar de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide (HCT) door Niemeyer et al. onder 23 personen bij verschillende nierfuncties liet zien dat de plasmahalfwaardetijd van HCT toenam van 6,4 uur bij patiënten met een normale nierfunctie naar 11,5 uur bij patiënten met een nierfunctie tussen de 30 en 90 ml/min en naar 20,7 uur bij personen met een klaring < 30 ml/min (n = 7). In deze studie werd het (verkeerde) advies gegeven om de HCT-dosis te halveren bij een nierfunctie tussen de 30 en 90 ml/min en om de dosis te verlagen tot 25% bij een klaring onder de 30 ml/min om bijwerkingen te voorkomen [1]. De studie van Niemeyer wordt aangehaald in de doseeradviezen van de kennisbank van de KNMP, samen met de *summary of product characteristics*.

Uit de kleinschalige studies die in dit artikel worden gepresenteerd, blijkt echter dat thiazidediuretica ook bij een sterk verminderde nierfunctie wel degelijk effectief kunnen zijn. Zo verlagen ze de bloeddruk, verhogen ze de natriumuitscheiding en verminderen ze het extracellulair volume in het merendeel van de studies. Daarnaast versterken thiazidediuretica het effect van lisdiuretica bij patiënten met een verminderde nierfunctie en hypertensie. Hoe kan het dat thiazidediuretica toch een effect hebben bij een lage GFR zoals blijkt uit de hier gepresenteerde studies?

Een mogelijke verklaring voor de werkzaamheid van thiazidediuretica bij een verminderde nierfunctie kan gegeven worden als men bedenkt dat de nier diverse aanpassingsmechanismen heeft om, ondanks de afnemende GFR, toch het circulerend volume in stand te houden tot vrijwel normale waarden. Pas bij *endstage renal disease* ontstaan er volumeproblemen. Deze observaties kunnen worden verklaard door de *intact nephron hypothesis*, die inhoudt dat de volumestatus en het serumnatriumgehalte veelal langdurig behouden blijven bij lage GFR, waarschijnlijk door hypertensie van de steeds kleiner wordende set van functionerende nefronen. De intacte nefronen ondergaan veranderingen en gaan glomerulaire hyperfiltratie en glomerulaire hypertensie vertonen. Door afnemende weerstand van de afferente en efferente arteriolen, neemt de doorstroming

van de intacte nefronen toe. Omdat de afferente arteriole sterker in weerstand daalt dan de efferente arteriole, ontstaat er glomerulaire hypertensie (de hydrostatische druk in de glomerulus neemt toe), waardoor de filtratiefraction stijgt. Dus in de intacte nefronen stijgt de zogenaamde *single nephron GFR* (SNGFR) en in de beschadigde nefronen daalt de SNGFR, de totale GFR daalt. Doordat de filtratiefraction stijgt, neemt het natriumaanbod in het distale gedeelte (vanaf de lis van Henle) van het intacte nefron toe. De reabsorptie van natrium in de proximale tubulus verandert niet veel. De uitscheiding / resorptie van natrium vindt vooral plaats in het distale gedeelte van het nefron. (Voor een uitgebreide verhandeling van adaptatie van nefronen bij chronische nierziekte wordt verwezen naar hoofdstuk 51 van handboek *Brenner & Rector's, The Kidney* [15].) Doordat er meer natrium aanwezig is, zal het aanwezige thiazidediureticum dus een sterker natriuretisch effect hebben.

Thiazidediuretica zijn voor het grootste gedeelte gebonden aan eiwitten (volgens de kennisbank van de KNMP is dat voor HCT 40-70%, chloortalidon 76% en indapamide 79%). Ze worden niet gefiltreerd in de glomeruli, maar worden actief uitgescheiden in de proximale tubuli vanuit de peritubulaire capillairen [16,17]. Doordat de filtratiefraction is gestegen in de intacte nefronen, zal er meer vloeistof worden gefiltreerd en stijgt postglomerulair de concentratie van het eiwitgebonden thiazidediureticum, waardoor er meer thiazide beschikbaar is voor secretie in de proximale tubulus. Secretie vindt plaats via de *organic anion transporters* 1 en 3 (OAT1 en OAT3) [16-19]. Een andere factor die mogelijk bijdraagt aan de uitscheiding in de proximale tubulus (naast de verhoogde concentratie) van de thiazidediuretica in de peritubulaire capillairen is de observatie uit studies in muizen en ratten dat thiazidediuretica (en lisdiuretica) bij herhaalde toediening een upregulatie van OAT1 veroorzaken [20]. Dit laatste zal in de mens echter nog verder onderzocht moeten worden. Door upregulatie van OAT1 stijgt de capaciteit in de intacte nefronen om thiazide uit te scheiden in de tubuli en zal de concentratie ervan toenemen.

Er zijn dus potentieel drie mogelijkheden waardoor thiaziden hun werking kunnen uitoefenen in patiënten met een lage GFR, dit zijn:

- toegenomen concentratie van het thiazidediureticum postglomerulair;
- upregulatie van OAT1 bij herhaalde toediening;
- verhoogde effectiviteit doordat er distaal meer natrium beschikbaar is door hyperfiltratie in intacte nefronen.

Uit de bevindingen van de in dit artikel gepresenteerde, kleine studies blijkt dat thiazidediuretica de natriumexcretie verhogen, het ECV doen dalen en een bloeddrukverlagend effect hebben bij patiënten met een GFR < 40 ml/min. Hiervoor lijkt bovendien een plausibele verklaring gevonden te kunnen worden. Er kan geconcludeerd worden dat het advies om terughoudend te zijn met het voorschrijven van thiazidediuretica bij een lage GFR wel-

licht niet zo strikt dient te worden opgevolgd en dat thiazidediuretica een goede keuze kunnen zijn met name bij patiënten met een toegenomen ECV (zoals veel voorkomt bij chronische nierziekten) en hyperkaliëmie (denk aan patiënten met hartfalen, die bètablokkers, ACE-remmers en aldosteronantagonisten gebruiken). Bij deze patiënten kunnen thiaziden een toegevoegde waarde hebben om de volumestatus te normaliseren en om de kaliumuitscheiding te verhogen, zeker als deze gecombineerd worden met lisdiuretica. Ook bij patiënten met hypertensie kunnen thiaziden hun bloeddrukverlagende effect bewerkstelligen, ondanks een lage GFR. Voor een definitieve uitspraak over thiazidegebruik bij patiënten met een lage GFR en hun effect op mortaliteit zijn grotere gerandomiseerde, klinische studies nodig (dit geldt overigens ook voor andere antihypertensiva).

Om de bevindingen uit de in dit artikel geïncludeerde studies om te zetten in een concreet doseeradvies voor een eGFR < 40 ml/min moet worden gekeken naar de studies waarbij gebruik gemaakt werd van chloortalidon en HCT, omdat deze middelen in Nederland geregistreerd zijn. De gebruikte HCT-doseringen liepen uiteen van 14 tot 70 mg per dag waarbij de doseerfrequentie in de studie van Wollam et al. tweemaal daags was en voor de andere studies eenmaal daags. Voor chloortalidon werd een dosering van 25-50 mg gebruikt. Het blijkt dat de in de studie gevonden doseringen wat hoger liggen dan de doseringen die bij hypertensie in het algemeen gebruikelijk zijn (12,5 mg HCT of chloortalidon). Omdat de meeste studies begonnen met een dosering van 25 mg per dag voor zowel HCT als chloortalidon, lijkt het logisch om deze bevinding over te nemen in een concreet doseeradvies bij een eGFR < 40 ml/min oor HCT en chloortalidon en het effect op de bloeddruk (en plasmanatrium en -kalium) te monitoren. Desgewenst kunnen de doseringen worden opgehoogd tot 50 mg per dag voor beide middelen. Het advies van de KNMP Kennisbank om thiaziden niet te gebruiken bij een GFR < 30 ml/min dient dus minder strikt te worden opgevolgd en te worden genuanceerd. ■

Literatuur

- Niemeyer C, Hasenfuss G, Wais U, Knauf H, Schäfer-Korting M, Mutschler E. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in relation to renal function. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;24(5):661-5.
- Dargie HJ, Allison M, Kennedy AC, Gray M. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br Med J*. 1972 Oct 28;4(5834):196-8.
- Jones B, Nanna RS. Double-blind trial of antihypertensive effect of chlorothiazide in severe renal failure. *The Lancet*. 1979;314(8155):1258-60.
- Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *The American Journal of Medicine*. 1982 Jun;72(6):929-38.
- Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int*. Elsevier Masson SAS; 1994 Aug 1;46(2):482-8.
- Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995 Sep;26(3):394-400.
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Jan 26;20(2):349-53.
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011 Dec 9;14(1):32-7.
- Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):171-82.
- Hoshino T, Ookawara S, Miyazawa H, et al. Renoprotective effects of thiazides combined with loop diuretics in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 May 13;19(2):247-53.
- Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):692-7.
- Bertholf RL, Jialal I, Path FRC, Winter EW. The adrenal cortex, In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 1865.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998 Aug 6;339(6):387-95.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361:2153-2164.
- Taal MW, Brenner BM. Adaptation to nephron loss and mechanisms of progression in chronic kidney disease. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's, The Kidney*. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 1918-71.
- Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Nov 6;10(11):2039-49.
- VanWert AL, Gionfriddo MR, Sweet DH. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;11.
- Vallon V, Rieg T, Ahn SY, Wu W, Eraly SA, Nigam SK. Overlapping in vitro and in vivo specificities of the organic anion transporters OAT1 and OAT3 for loop and thiazide diuretics. *AJP: Renal Physiology*. 2008 Jan 23;294(4):F867-73.
- Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Oct;295(1):261-5.
- Kim GH. Up-regulation of organic anion transporter 1 protein is induced by chronic furosemide or hydrochlorothiazide infusion in rat kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Aug 1;18(8):1505-11.