

# Diuretica\*

DOOR DR. H. J. VIERSMA, INTERNIST TE AMSTERDAM

**Begripsbepaling.** Als clinici spreken over diuretica denken zij aan stoffen die de nieren aanzetten tot een verhoogde uitscheiding van water en keukenzout, ten koste van de hoeveelheid extracellulair lichaamsvocht. Volgens deze opvatting is elk diureticum een salureticum en omgekeerd. Anders gezegd, alle diuretica in de hier bedoelde zin drijven water, natrium en chloor uit, hetgeen niet wegneemt dat de uitscheidingspatronen bij verschillende stoffen uiteenlopen. Osmotische diuretica, zoals ureum en mannitol, drijven naar verhouding weinig en in bepaalde omstandigheden zelfs geen elektrolyten uit.

Het interstitiële vocht — dit is het extracellulaire vocht behalve het bloedplasma — maakt normaliter ongeveer 16 procent van het lichaamsgewicht uit en bevat per liter 140 milli-equivalenten Na en 110 milli-equivalenten Cl als kwantitatief verreweg de voornaamste bestanddelen.

**Indicaties en contra-indicaties.** Met de toepassing van diuretica beogen wij de hoeveelheid extracellulair lichaamsvocht te verminderen. Uiteraard bestaat hiervoor bovenal aanleiding indien er abnormaal veel interstitiële vloeistof is: bij alle vormen van min of meer gegeneraliseerd oedeem, hetzij latent of manifest. Het doel van de behandeling is dan de overmaat vloeistof uit te drijven, het extracellulaire vocht tot normale proporties terug te brengen.

Een andere indicatie doet zich voor bij ernstige graden van hypertensie. In dit geval trachten wij de hoeveelheid extracellulair vocht tot onder de norm te doen dalen, teneinde via een kleiner bloedvolume, een lagere centrale veneuze druk en een verminderde hartprestatie het vaatstelsel te ontspannen en de arteriële druk omlaag te brengen. Deze indicatie krijgt nog bijzondere betekenis wanneer er medicamenten worden gegeven die belangrijke orthostatische bloeddrukdalingen teweegbrengen (ganglionblokkerende stoffen, guanethidine en dergelijke). De orthostatische hypotensie geeft namelijk aanleiding tot retentie van water en zout met als gevolgen onder andere de kans op een aanzienlijke bloeddrukstijging gedurende de nacht en de behoefte aan steeds hogere doses van de medicamenten.

Met nadruk zij er op gewezen dat diuretica niet

kunnen dienen voor het opheffen van anurie of sterke oligurie ten gevolge van nierziekten — zoals acute glomerulonephritis, shocknier, toxische tubulusnecrose — waar zij de schade alleen maar zouden verergeren; evenmin kunnen zij urineretentie opheffen. In beide gevallen is het geven van diuretica een grove kunstfout. Er bestaat vooralsnog maar één uitzondering: in een heel vroeg stadium van acute nierinsufficiëntie door shock is de diurese soms nog op gang te brengen door een mannitolinfuus; in een later stadium lukt dat niet meer en dan is een dergelijke poging zelfs gevaarlijk. Dit is eigenlijk meer profylaxe dan therapie. Ernstige nierinsufficiëntie is steeds een contra-indicatie en reeds bij een matig gestoorde nierfunctie is grote voorzichtigheid en terughoudendheid met diuretische therapie geboden.

**De homeostase van het extracellulaire vocht en de pathogenese van oedemen.** Van Starling hebben wij geleerd welke factoren de uitwisseling van vocht tussen het bloedplasma en de weefselspleten beheersen. De hydrostatische druk van het bloed in de haarvaten (ongeveer 32 mm Hg of 44 cm H<sub>2</sub>O aan het begin en ongeveer 12 mm Hg of 16 cm H<sub>2</sub>O aan het einde) is groter dan de weefseldruk; hij vormt een kracht die water en elektrolyten door de „semipermeabele” vaatwand naar buiten drijft. Omdat deze vaatwand de plasma-eiwitten niet of nauwelijks doorlaat en het weefselvocht eiwitarm is, zal de colloïd-osmotische druk van het plasma-eiwit (normaal ongeveer 25 mm Hg of 34 cm H<sub>2</sub>O) echter een tegengestelde kracht uitoefenen, die vocht uit het weefsel naar de vaten aanzuigt. Aan het arteriële begin van de capillairen overweegt de uittreding van vocht uit de bloedbaan, aan het veneuze einde de diffusie in omgekeerde richting. Zo bestaat er een evenwicht van krachten die gevormd worden door de druk van het bloed in de haarvaten, de weefselspanning, het gehalte van het bloedplasma aan eiwitten (vooral albumine) en de permeabiliteit van de capillairwanden. Verhoging van de capillaire bloeddruk, verlaging van de colloïd-osmotische druk van het plasma, vermindering van de weefselspanning en verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwanden voor eiwitten zullen leiden tot een verschuiving van het evenwicht met een ophoping van vocht in het weefsel, dus vorming van oedeem. Anderzijds heeft Vidal er op gewezen dat oedeemvocht voornamelijk bestaat uit water en zout en dat een uitgebreide oedeemvorming slechts mogelijk is als de nieren abnormaal veel water en zout retineren. Aan Borst

\* Voordracht, gehouden op het door de afdeling Tilburg en Omstreken der Maatschappij georganiseerde therapiesymposium in Tilburg, maart/april 1965.

danken wij het inzicht dat de retentie respectievelijk de uitscheiding van water en zout door de nieren een functie is ten dienste van de regeling der bloedcirculatie.

Wij kunnen nu de pathogenese van oedemen in grote trekken en met terzijdelating van allerlei bijzonderheden als volgt beschrijven. Soms, bijvoorbeeld bij acute glomerulonephritis, is er primair een onvermogen van de nieren om het water en zout dat wordt opgenomen, in voldoende mate uit te scheiden. Meestal evenwel is de water- en zoutretentie die oedeemvorming op grote schaal mogelijk maakt geen uiting van een nierfunctiestoornis, maar integendeel een verrichting die de nieren presenteren ten bate van een bedreigde circulatie. Om slechts één voorbeeld te noemen: als een groot en langdurig eiwitverlies heeft geleid tot een sterke hypalbuminemie, zal er een evenwichtsverschuiving ontstaan in het mechanisme van Starling waarbij het weefselvocht toeneemt ten koste van het bloedplasma. Door indikking van het bloed en afnemings van het verschil tussen de capillaire bloeddruk en de weefselspanning zou aan deze verschuiving spoedig een einde komen, ware het niet dat de hierdoor ontstane verslechtering van de bloedsomloop automatisch een reeks afweermaatregelen opwekt. Deze leiden tot een andere verdeling van de bloedstroom en — wat voor het onderhavige onderwerp van belang is — tot retentie van water en zout door de nieren. Als gevolg van die retentie neemt het bloedvolume weer toe en de circulatie verbetert, maar dit houdt in dat de oedeemvorming kan doorgaan.

De reactie van de nieren op een ondercirculatie met water- en zoutretentie — en omgekeerd op een hypercirculatie met verhoogde uitscheiding van water en zout — is gebleken een fysiologische wettmatigheid te zijn, van het grootste belang voor de handhaving van een normale bloedsomloop. Wij hebben hier te maken met een homeostatisch mechanisme dat onmisbaar is voor een goede functie van het organisme als geheel. Het werkt voortdurend en wordt geactiveerd als de circulatie tekort dreigt te schieten.

De bloedstroom door de nieren is normaliter zeer groot. Bij een man van 75 kg wegen de nieren 300 g, of wel 1/250 van het lichaamsgewicht. Maar van het hart-minuut-volume gaat in rust 1/4 tot 1/5 deel door de nieren. Dat betekent dat de nieren per gewichtseenheid 50 tot 60 maal zoveel bloed krijgen als de andere organen gemiddeld. Wanneer nu de nierdoorstroming afneemt, wordt er in het juxtaglomerulaire apparaat meer renine geproduceerd. Hieruit ontstaat angiotensine dat ten eerste vaatvernauwend en bloeddrukverhogend werkt, dat bovendien ten tweede waarschijnlijk rechtstreeks de tubulaire terugresorptie van natrium verhoogt en ten derde de bijniere aanzet tot een verhoogde afscheiding van aldosteron. Dit mineralocorticoïde hormoon stimuleert dan de tubuli tot een grotere terugresorptie van natrium en, zodra de elektrolytisch-osmotische druk van het plasma daardoor

stijgt, neemt — via een toegenomen produktie van anti-diuretisch hormoon (ADH) — ook de terugresorptie van water toe. Het reactieve (secundaire) hyperaldosteronisme is niet de enige schakel tot een verhoogde tubulaire terugresorptie van natrium en water, want deze komt ook tot stand als de bijniere ontbreken, maar een belangrijke factor is het wel. Zulk een secundair hyperaldosteronisme is vooral dan te verwachten als de ondercirculatie aanzienlijk is en tijdens perioden waarin oedemen snel toenemen. Aldosteron stimuleert de retentie van natrium en de uitscheiding van kalium; anders gezegd, het bevordert de uitwisseling in de tubuli van natrium tegen kalium.

*Hoe werken diuretica?* In het algemeen kan men stellen dat het diuretisch effect uitsluitend of voornamelijk berust op het remmen van de tubulaire terugresorptie van water en zout, doordat de tubuli tijdelijk op de een of andere wijze (bijvoorbeeld door uitschakeling van fermenten) worden beschadigd. Dagelijks stroomt er ongeveer 1600 liter bloed door de nieren dat wil zeggen ongeveer 900 liter plasma, waaruit 180 liter glomerulusfiltraat wordt gevormd. Hiervan wordt ruim 99 procent teruggeresorbeerd. Als deze terugresorptie met slechts één procent vermindert, zal de diurese verdubbelen; een vermindering van de terugresorptie met twee procent betekent een drievoudige toename van de diurese. Dit geldt voor normale nieren. Zijn de nieren echter ziek en bedraagt de glomerulusfiltratie slechts 18 liter per dag (een creatinineklaring van 10 procent) dan wordt er van dit glomerulusfiltraat geen 99 doch slechts 90 procent teruggeresorbeerd. Om nu de diurese te verdubbelen moet de tubulusfunctie niet met één maar met tien procent worden verminderd, met andere woorden de tubuli van deze zieke nieren moeten tien maal zo sterk worden beschadigd als die van gezonde nieren om eenzelfde diuretisch effect te bereiken. En is er heel weinig glomerulusfiltraat, bijvoorbeeld bij anurie, dan is ook de terugresorptie minimaal en diuretica hebben niet eens meer een aangrijpingspunt.

*Zoutloos dieet.* Wil men van een behandeling met diuretica succes zien, dit wil zeggen een vermindering van het extracellulaire vocht (lichaamsgewicht), dan moet deze medicatie worden gecombineerd met zoutloos dieet. Doet men dit niet dan wordt het min of meer een spel van kat en muis. Het dieet moet verhinderen dat het tijdens de diurese bereikte zoutverlies, na de uitwerking van het diureticum onmiddellijk weer ongedaan wordt gemaakt. Hoe minder NaCl er wordt opgenomen, des te groter de kans op resultaat. Hierbij dient opgemerkt dat de uitscheiding van water en zout onder invloed van een bepaalde dosis van een diureticum tijdens zoutloos dieet kleiner zal zijn dan bij normaal zoutgebruik. Wie op deze grond propageert wel zout toe te staan, vergeet dat het doel van de therapie niet is een grote uitscheiding van

water en zout, maar een vermindering van het bestand aan water en zout in het lichaam. De hoeveelheid vocht behoeft meestal niet belangrijk te worden beperkt omdat zonder zout slechts zelden water wordt gereteneerd. Waar dit wel gebeurt en dus hyponatriëmie ontstaat, zal ook vochtbeperking (bijvoorbeeld tot 0.6 liter per dag) noodzakelijk zijn.

*Enkele bezwaren van diuretica.* Op goede wijze gebruikt zijn diuretica vaak nuttige middelen, die wij niet graag zouden missen. Toch hebben zij meestal meer van een noodzakelijk kwaad dan van een ideaal therapeuticum.

1. Diuretica werken symptomatisch en niet causaal. Causale therapie is, indien mogelijk, altijd te verkiezen. Zo zal men een lijder aan decompensatio cordis met cardiale hydrops tengevolge van boezemfibrilleren met hoge kamere frequentie, indien er nog geen therapie was ingesteld, in de eerste plaats digitalis en bedrust voorschrijven. In voldoende dosering verbetert digitalis de hartfunctie snel: de kamere frequentie neemt af, de contracties worden krachtiger, het polsdeficit verdwijnt. De circulatie herstelt zich en dan volgt er vanzelf een abundante diurese. Een ander voorbeeld: nefrotische oedemen ontstaan door hypalbuminemie tengevolge van een langdurig groot eiwitverlies met de urine als de glomerulusemembranen abnormaal doorlaatbaar zijn geworden voor eiwit. Bestrijdt men deze oedemen met diuretica, dan verminderen de circulatie en de glomerulusfiltratie; als dientengevolge de albuminurie afneemt is dat echter geen wezenlijke verbetering. Daarentegen herstelt prednison soms de impermeabiliteit der glomerulusemembranen voor eiwit. In dit geval neemt primair de albuminurie af, vervolgens stijgt het serumalbuminegehalte en dan wordt het oedeem geresorbeerd en uitgescheiden zonder vermindering van circulatie en glomerulusfiltratie. Dit is wel een reële verbetering.

2. Diuretica werken door het belemmeren van een op zichzelf nuttig homeostatisch mechanisme. De diurese welke zij verwekken, leidt tot vermindering van de circulatie, waardoor het homeostatische mechanisme wordt geactiveerd: er ontstaat onder andere een secundair hyperaldosteronisme. De behandeling wekt weerstand, het wordt een spel van kracht en tegenkracht. Is de circulatie zeer slecht dan blijken de meeste diuretica geen uitwerking te hebben en stoffen die dan toch een diurese vermogen op te wekken, zoals ethacrynezuur, kunnen in deze omstandigheden levensgevaarlijk zijn. Weliswaar is dit geen regel zonder uitzonderingen. Er bestaat, zoals men weet, een verband tussen de centrale veneuze druk en de hartprestatie, welke tot uitdrukking komt in de curve van Starling. Bij stijging van de veneuze druk tot een bepaald niveau neemt de hartprestatie toe, maar wordt dit niveau overschreden dan neemt de hartprestatie

weer af. Het hart is dan „over de top van de curve”. In dit geval zal een flinke diurese via een daling van de centrale veneuze druk een verbetering van de hartprestatie teweeg kunnen brengen. Maar omdat deze toestand zich meestal voordoet bij ernstig zieke, sterk gedilateerde harten met een slechts flauw gebogen curve van Starling, is dit effect zelden indrukwekkend.

3. Wordt een diurese opgewekt door een min of meer causale therapie, door primaire verbetering van de hartfunctie of van de permeabiliteit der glomeruli, dan gaat deze gepaard met een „intelligente” wijze van uitscheiding der elektrolyten zodat de normale samenstelling der lichaamsvloeistoffen vrijwel is gewaarborgd. Dit geldt niet voor de diurese opgewekt door diuretica. Integendeel, men moet hierbij altijd rekening houden met de mogelijkheid dat er stoornissen in de elektrolytenbalans en (of) in het zuur-base-evenwicht ontstaan, zoals kaliumdeficiëntie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose of hyperchloremische acidose. In het bijzonder is dit het geval bij langdurige ongecontroleerde toediening van diuretische middelen. Intensieve behandeling met diuretica vereist daarom zorgvuldige klinische en biochemische controle. Er is bovendien een goede regel om de kans op dergelijke stoornissen te verminderen, dat is: diuretica niet onderbroken, maar altijd intermitterend toe te dienen, vooral als de mogelijkheden voor biochemisch onderzoek beperkt zijn. Het organisme krijgt dan gelegenheid tijdens de onderbrekingen correcties aan te brengen.

4. Er zijn nog enkele bezwaren welke in het algemeen aan het gebruik van diuretica zijn verbonden. Vooral de thiazides, maar ook vele andere diuretica, veroorzaken op den duur een stijging van het urinezuurgehalte van het bloed, die niet onbedenklijk is; een enkele keer ontstaan daarbij jichtaanvallen. Indikking van het bloed en vertraging van de bloedstroom verhogen de kans op trombose en embolie. Bij oude mannen met prostaathypertrofie kan een sterke diurese aanleiding geven tot acute retentie in de blaas. Diuretica zouden de uitscheiding van B-vitamines verhogen; sommigen achten daarom het verstrekken van extra vitamine B bij deze behandeling gewenst. Een al te sterke diurese ten slotte kan een circulatoire shock ten gevolge hebben.

Het spreekt vanzelf dat al de genoemde bezwaren betrekkelijk zijn. De voornaamste strekking van deze opsomming is dat de arts zich van de beperkingen dezer therapie bewust moet zijn en dat hij zich dient te wachten voor overdrijving.

*Enkele van de voornaamste diuretica.* Allereerst moeten de kwikdiuretica worden genoemd omdat hierover een grote en langdurige ervaring bestaat (sinds 1920: Saxl en Heilig) en omdat deze verbindingen nog steeds tot de werkzaamste en betrouwbaarste diuretica behoren. Mersalyl (Salyrgan) is de

koppeling van een organische kwikverbinding aan theophylline; dit preparaat wordt intramusculair toegediend in een hoeveelheid van één tot twee ml. De injectie is pijnlijk maar intraveneuze inspuiting is niet raadzaam vanwege de kans op cardiale aritmieën en zelfs op mors subita. Inspuiting in een oedemateus gebied moet worden vermeden gezien de slechte resorptie aldaar. Soms ontstaan er allergische reacties (koorts), zelden komt het tot een diepe shock. Mercaptopurine (Thiomerin) kan ook subcutaan worden gegeven. Chlormerodrin is een organische kwikverbinding voor oraal gebruik; in werkzaamheid staat deze stof bij de eerst genoemde preparaten ten achter. Het geeft bovendien meer bijwerkingen zodat dit middel — mede doordat er thans zoveel andere orale diuretica zijn — in onbruik is geraakt.

Over het mechanisme van de kwikdiurese bestaan verschillende opvattingen. Een aantrekkelijke, zij het niet algemeen aanvaarde voorstelling is dat de werking voornamelijk berust op remming van de enzymatische terugresorptie van Cl-ionen in de distale tubuli waarbij Na wordt meegesleept. Deze hypothese verklaart op eenvoudige wijze dat de Cl-uitscheiding bij de kwikdiurese overweegt boven die van Na. Na herhaalde toediening ontstaat dientengevolge een hypochloremische alkalose waarbij het Hg onwerkzaam wordt. Daarom laat men herhaalde injecties voorafgaan door de toediening van  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (of bij levercirrose van  $\text{CaCl}_2$ ) in doseringen van drie tot vier gram per dag gedurende twee tot drie dagen. Als de nierfunctie goed is en er een flinke diurese volgt, wordt 50 procent van het Hg binnen acht uur met de urine uitgescheiden en 100 procent in twee tot drie dagen. De uitscheiding is echter veel geringer als het diuretisch effect achterwege blijft en vooral als de nierfunctie slecht is! Bij het geven van herhaalde injecties houdt men hiermede rekening.

Sinds een jaar of zeven zijn de kwikdiuretica voor een belangrijk deel verdrongen door een aantal orale diuretica, vooral de thiazideverbindingen. Uit praktische overwegingen rangschikken wij hierbij ook enige stoffen met een andere chemische structuur, zoals chloorthalidon (Hygroton) en Clopamide (Brinaldix) — die evenals de thiazides een sulfanilamidegroep bevatten — en quinazolinederivaten, zoals quinethazonum (Aquamox), zonder deze groep. Deze middelen hebben het voordeel dat zij in tabletvorm kunnen worden gebruikt; de keerzijde van de medaille is de kans op te veelvuldige of te langdurige toediening. Tussen de thiazides onderling bestaan enorme verschillen in werkzaamheid. Cyclopenthiazide (Navidrex) bijvoorbeeld werkt 1500 tot 2000 maal zo sterk als chloorthiazide; de normale (equivalente) doses zijn respectievelijk  $\frac{1}{4}$  en 500 mg. Deels hangt dit wellicht samen met verschillen in resorptie en omzetting in de lever. Afgezien daarvan loopt het effect van equivalente doses dezer middelen op de uitscheiding van water en elektrolyten niet sterk uit-

een. Van belang is wel dat chloorthalidon bijzonder lang werkt — tot 72 uur — de meeste thiazides niet langer dan 12 tot 18 uur.

Voor al deze stoffen geldt dat zij weinig invloed uitoefenen op het zuur-base-evenwicht, maar een relatief sterke kaliumuitscheiding veroorzaken waardoor vooral bij langdurig gebruik hypokaliëmie en cellulaire kaliumdepletie ontstaan. Hierdoor kan, onder andere bij patiënten die met digitalis worden behandeld, een digitalisintoxicatie ontstaan en bij levercirrose een coma hepaticum. Daarom moet tijdens het gebruik van deze diuretica de voeding veel kalium bevatten (vruchten, groenten, aardappelen) en bijna altijd is het nodig bovendien extra KCl te geven. Het doelmatigst lijkt te zijn intermitterende toediening van het diureticum, bijvoorbeeld een of twee maal per week, en op de tussenliggende dagen KCl, bijvoorbeeld drie gram per dag. Bij levercirrose kan ondanks vier tot zes gram KCl per dag soms nog een K-tekort ontstaan door de thiazide-therapie, vanwege het bij deze ziekte menigmaal voorkomende sterke hyperaldosteronisme. KCl is niet prettig in te nemen en veroorzaakt nogal eens maagklachten. Vandaar dat het dikwijls in „enteric coated” tabletten wordt gegeven. Het is echter gebleken dat hierdoor ernstige zweren in de dunne darm, met bloeding en perforatie kunnen ontstaan zodat thans moet worden aangeraden gewone niet „enteric coated” KCl-tabletten of een KCl-oplossing voor te schrijven, in te nemen gedurende of onmiddellijk na de maaltijden.

Tijdens thiazide-therapie moet de urine geregeld worden gecontroleerd op reductie omdat deze stoffen diabetes mellitus kunnen doen ontstaan of verergeren. Een ononderbroken diurese, vooral tijdens intermitterend gebruik van deze middelen, is verdacht voor een diabetische polyurie. Overigens schijnt de kans hierop bij intermitterend gebruik kleiner te zijn dan bij doorlopende toediening. Meestal, maar niet altijd, blijkt deze bijwerking reversibel te zijn als het diureticum wordt weggelaten.

Een afzonderlijke plaats onder de orale diuretica dient te worden toegekend aan fur(o)semide (Lasix). Deze stof bevat ook een sulfanilamidegroep, maar het diuresepatroon staat in tussen dat van kwik en dat van de thiazides. Er wordt meer Cl uitgescheiden dan Na — hoewel het zelden tot een hypochloremische alkalose komt — en de K-uitscheiding is niet zo groot als bij de thiazides, zodat er minder kans is op K-depletie. Lasix is een sterk diureticum en salureticum, dat zowel oraal als parenteraal kan worden toegediend. Het werkt snel en kort (vier tot acht uur). Aangrijpingspunten zijn zowel de proximale als de distale tubuli en de lissen van Henle. Het middel wordt in het algemeen goed verdragen en is zelfs bij vrij sterk gestoorde nierfunctie nog effectief. Van schadelijke bijwerkingen is tot dusver weinig gebleken; trombocytopenie werd een enkele maal waargenomen. Een invloed op de koolhydraatstofwisseling is tot nog toe niet aangetoond. Furosemide lijkt belangrijke voor-

delen te hebben, maar de ervaring is te kort voor een definitief oordeel.

Aldosteron-antagonisten, met name spironolactonum (Aldactone A) (dit is de microkristallijne vorm), werken alleen diuretisch als er hyperaldosteronisme is, met neiging tot Na-retentie en K-verlies, zoals bij levercirrose met ascites, in perioden van snel toenemende oedemen of bij secundair hyperaldosteronisme verwekt door andere diuretica. In die omstandigheden is de combinatie van Salyrgan, Lasix of een thiazidederivaat met Aldactone A menigmaal nuttig. Vooral bij levercirrose is het effect — retentie van kalium en sterkere uitdrijving van natrium — vaak goed. Bij zwangerschapstoxicose werken aldosteron-antagonisten niet.

Triamterene (2-4-6-triamino-6-fenylpteridine) sinds kort in Nederland in de handel onder de naam Dytac, heeft op de uitscheiding van elektrolyten een invloed, gelijkende op die van Aldactone: een zwakke tot goede natriurese gepaard met een retentie of minder sterke uitdrijving van K- en H-ionen. Dit berust evenwel niet op aldosteron-antagonisme maar is het gevolg van een rechtstreekse inwerking op de distale tubuli. Als ongewenste bijwerkingen zijn te noemen: misselijkheid, braken, diarree en reversibele vermindering van de glomerulusfiltratie. De combinatie van triamterene met een thiazide-diureticum is soms rationeel.

Osmotische diuretica (ureum, mannitol) komen ter overweging bij oedemen met hyponatriëmie, tezamen met vochtbeperking en wat ureum betreft uiteraard alleen als de nierfunctie redelijk goed is.

Bij refractaire oedemen met hyponatriëmie kan prednison (20 tot 40 mg per dag) een gunstige invloed hebben. Deze wordt als volgt verklaard. Als antagonist van ADH remt prednison de tubulaire terugresorptie van water. Daarnaast doet het de bloeddruk stijgen en de glomerulusfiltratie toenemen. Bovendien vermindert het de doorlaatbaarheid der capillairen. Hoe dit zij, in deze omstandigheden worden echte diuretica na prednison-toediening soms werkzaam, terwijl ze het tevoren niet waren. Voorwaarden voor de toepassing van deze combinatie zijn: een streng zoutloos dieet en zorgvuldige observatie, want corticosteroïden kunnen ook antidiuretisch werken en de retentie van water en zout juist bevorderen.

Ten slotte nog iets over *refractaire of therapie-resistente oedemen* in het algemeen. Als er een goe-

de indicatie bestaat voor diuretische therapie (uitgebreid oedeem, waarvan de oorzaak niet is te beïnvloeden) en geen evidente contra-indicatie (nierinsufficiëntie) en de toediening van een diureticum in goede dosering heeft toch geen effect, dan moet men zich de volgende vragen voorleggen.

1. Is het dieet wel zoutloos?

2. Wordt er in de tijd waarin het diureticum moet werken wel bedrust gehouden? Bedrust doet namelijk de bloedstroom door de nieren en de glomerulusfiltratie toenemen, waardoor het diureticum een betere kans krijgt. Lichamelijke activiteit heeft een tegengestelde invloed.

3. Worden er tegelijkertijd geen stoffen gebruikt met een antidiuretische werking, zoals drop, amidopyrine, fenylbutazon, corticosteroïden of geslachtshormonen?

4. Als het patiënten betreft met cardiaal oedeem, is de digitalisatie wel optimaal?

5. Bestaan er wellicht sterke afwijkingen in de elektrolytenbalans of in het zuur-base-evenwicht? Genoemd werden al: hypochloremische alkalose, hypokaliëmie (secundair hyperaldosteronisme), hyponatriëmie. Ook bij hypernatriëmie en cellulaire dehydratie door gebruik van te weinig vocht neemt de werkzaamheid van diuretica af, misschien onder invloed van ADH.

6. Als de circulatie bijzonder slecht is werken diuretica — zoals reeds gezegd — meestal onvoldoende. Bij ernstige decompensatio cordis met hydrothorax en longstuwung verbetert de toestand na het aftappen van  $\frac{1}{2}$  tot 1 liter transsudaat of na een aderlating (500 ml) soms zodanig, dat diuretica wel werkzaam worden.

7. Zijn er geen latente complicaties die behandeld kunnen worden? Voorbeelden hiervan zijn tromboflebitis, longinfarcten, hartinfarct, infecties, anemie, hyper- of hypothyreoïdie, vitamine-B-tekort.

In bovenstaand overzicht is niet gestreefd naar volledigheid. Belangrijker dan de kennis van een groot aantal losse en vaak moeilijk naar waarde te schatten feiten is een goed begrip van de factoren die het ontstaan van oedemen en de werking van diuretica beheersen. Het doel van deze beschouwingen was het bevorderen van dit voor een juiste toepassing van diuretica zo noodzakelijke begrip.