

Bei Natriuretika und Aquaretika unerwünschte Wirkungen vermeiden

Update Diuretika

Der menschliche Körper besteht zu über 50% aus Wasser. Störungen des Flüssigkeitsvolumens und der Elektrolytzusammensetzung stellen häufige klinische Probleme dar, zu deren Therapie Diuretika eingesetzt werden. Im Allgemeinen werden Diuretika als Substanzen, welche das Harnvolumen erhöhen, definiert. Dies lässt sich auf zwei Weisen erzielen: «Natriuretika» erhöhen die renale Natriumausscheidung und damit osmotisch bedingt das Harnvolumen, während «Aquaretika» zu einer vermehrten Ausscheidung von freiem Wasser führen.

Insgesamt stellen Diuretika demnach einen Überbegriff für eine Reihe unterschiedlicher Substanzklassen dar und das therapeutische Einsatzgebiet ist gross. Dieser Artikel resümiert die Wirkmechanismen der unterschiedlichen Diuretika-Klassen und weist auf klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen hin.

Carboanhydrasehemmer

Die Carboanhydrase ist ein Enzym, welches vor allem in den Epithelzellen des proximalen Tubulus zu finden ist. Hier katalysiert es die Hin- und Rückreaktion von H_2CO_3 zu CO_2 und H_2O unter verstärkter Resorption von Na^+ und HCO_3^- . Durch Hemmung der Carboanhydrase wird auch die Aufnahme von Na^+ und HCO_3^- gehemmt, woraus eine erhöhte Diurese resultiert.

Der am häufigsten verwendete Carboanhydrasehemmer ist Acetazolamid. Er ist in der Schweiz unter den Namen Diamox® und Glau-pax® zugelassen. Die Anwendungsgebiete umfassen Glaukom, Ödeme unterschiedlicher Genese, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie, Hirn-ödem, Pankreatitis, Pankreasfisteln und die Prophylaxe der Höhenkrankheit.

Schleifendiuretika

Schleifendiuretika inhibieren selektiv die NaCl-Resorption im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife durch Hemmung des $Na^+/K^+/2Cl^-$ -Symporters. Aufgrund der hohen Absorptionskapazität

in diesem Segment sind Schleifendiuretika die effizientesten diuretisch wirkenden Substanzen.

Schleifendiuretika haben über einen weiten Dosisbereich eine annähernd lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, was bedeutet, dass bei Dosissteigerung eine stärkere Diurese erreicht werden kann. Dies wird als «high ceiling»-Effekt bezeichnet.

In der Schweiz sind die Wirkstoffe Furosemid, Torasemid und Piretanid auf dem Markt zugelassen. Handelsnamen und die üblichen Dosierungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Dosis ist auch abhängig von der Indikation, welche vor allem die Ausschwemmung von Ödemen und Hypertonie umfasst.

Thiazide

Thiaziddiuretika wirken durch die Hemmung von Na^+/Cl^- -Co-transportern im frühdistalen Tubulus und damit einhergehender Diurese. Im Gegensatz zu den Schleifendiuretika lässt sich die Wirksamkeit von Thiaziddiuretika ab einer gewissen Dosierung nicht mehr nennenswert steigern. Sie gehören daher zu den «low ceiling»-Diuretika.

Thiazide haben einen wichtigen Platz in der Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz. Weitere Indikationsgebiete sind



Hendrike Dahmke
Zürich



Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick
Zürich

TAB. 1 Wirkstoffe, exemplarische Handelsnamen und verfügbare Dosierungen

| | Wirkstoff | Handelsname (exemplarisch) | Dosis |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Carboanhydrasehemmer | Acetazolamid | Diamox® | 250 mg |
| Schleifendiuretika | Furosemid | Lasix® | 40 mg, 500 mg (Tabletten) |
| | Torasemid | Torem® | 2,5 mg, 5 mg, 10 mg |
| | Piretanid | Trialix® (Kombination mit Ramipril) | 6 mg |
| Thiazide | Hydrochlorothiazid | Esidrex® | 25 mg |
| | Chlortalidon | Hygroton® | 25 mg, 50 mg |
| Kaliumsparende Diuretika | Spiro-nolacton | Aldactone® | 25 mg, 50 mg, 100 mg |
| | Eplerenon | Inspra® | 25 mg, 50 mg |
| Vaptane | Tolvaptan | Jinarc® | 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg |

Ödeme unterschiedlicher Genese, renaler Diabetes insipidus, idiopathische Hyperkalzurie und die Rezidivprophylaxe kalziumhaltiger Steine. Das weltweit am häufigsten verwendete Thiaziddiuretikum ist Hydrochlorothiazid.

Kaliumsparende Diuretika

Die drei Aldosteronrezeptorantagonisten Spironolacton, Eplerenon und Kaliumcanrenoat sowie Amilorid und Triamteren werden als kaliumsparende Diuretika bezeichnet. Auch sie werden den «low ceiling»-Diuretika zugeordnet.

Aldosteron bewirkt durch die Bindung an Mineralokortikoidrezeptoren im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr unter anderem die Synthese von Na⁺-Kanälen, Na⁺/H⁺-Antiportern und Na⁺/K⁺-ATPasen. Aldosteronrezeptorantagonisten wirken der Bildung dieser Transportmechanismen entgegen und führen daher zu einer erhöhten Natrium-Ausscheidung, während Kalium retiniert wird. Die Wirkung ist abhängig von der Anwesenheit von Aldosteron. Indikationsgebiete sind das Conn-Syndrom, Aszites bei Leberinsuffizienz und Herzinsuffizienz ab NYHA III in Kombination mit einem weiteren Diuretikum.

Amilorid und Triamteren hemmen Natriumkanäle im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr, wodurch ebenfalls die Natrium Rückresorption reduziert wird. Sie werden fast ausschliesslich in fixer Kombination mit einem Thiazid- oder Schleifendiuretikum eingesetzt.

Osmotische Diuretika

Die Zuckeralkohole Mannitol und Sorbitol werden nach intravenöser Infusion glomerulär filtriert, aber nicht aus dem Tubuluslumen rückresorbiert. Hierdurch kommt es zu einem erhöhten osmotischen Druck, was zu einer erhöhten Wasserausscheidung führt. Aufgrund des Verdünnungseffektes ist der Harn natriumarm (Aquaretikum). Diese Art der Diurese wird bei Oligurie und akutem Nierenversagen, zur Herabsetzung des intraokulären Drucks, Behandlung des Hirnödems bei intakter Blut-Hirn-Schranke und zur Förderung der Eliminierung von harnfähigen toxischen Substanzen bei einer Vergiftung eingesetzt.

Vaptane

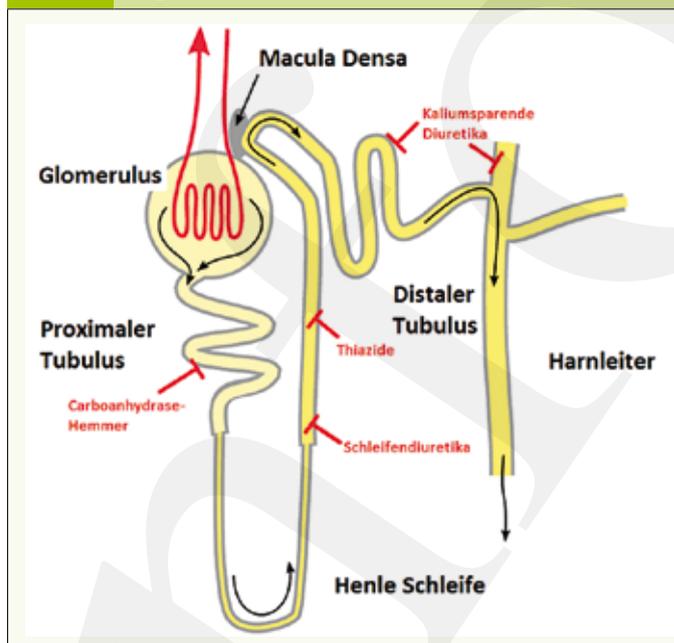
Mit den Vaptanen ist 2005 eine neue Diuretikagruppe auf den Markt gekommen. Die selektiven Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Bindung von Arginin-Vasopressin an den V2-Rezeptoren der distalen Teile des Nephrons. Hierdurch wird die Vasopressin-vermittelte Rückresorption von Wasser über Aquaporine unterdrückt, so dass es zu einer erhöhten Diurese kommt. Der erste oral verfügbare Vertreter dieser neuen Wirkstoffgruppe ist Tolvaptan, welcher unter dem Handelsnamen Samsca® zur Behandlung der Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) eingesetzt wird.

Eine weitere Indikation ist der Einsatz zur Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung bei Erwachsenen. In der Schweiz ist Tolvaptan unter dem Namen Jinarc® für diese Indikation seit dem 21.04.2016 zugelassen. Die Angriffsorte der verschiedenen Diuretika sind in Abbildung 1 dargestellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Ein optimales Diuretikum würde die Harnmenge erhöhen, dabei jedoch die Elektrolytzusammensetzung im Körper nicht beeinflus-

ABB. 1 Angriffsorte von Diuretika (modifiziert nach [4])



TAB. 2 Einfluss von Diuretika auf die Elektrolytausscheidung

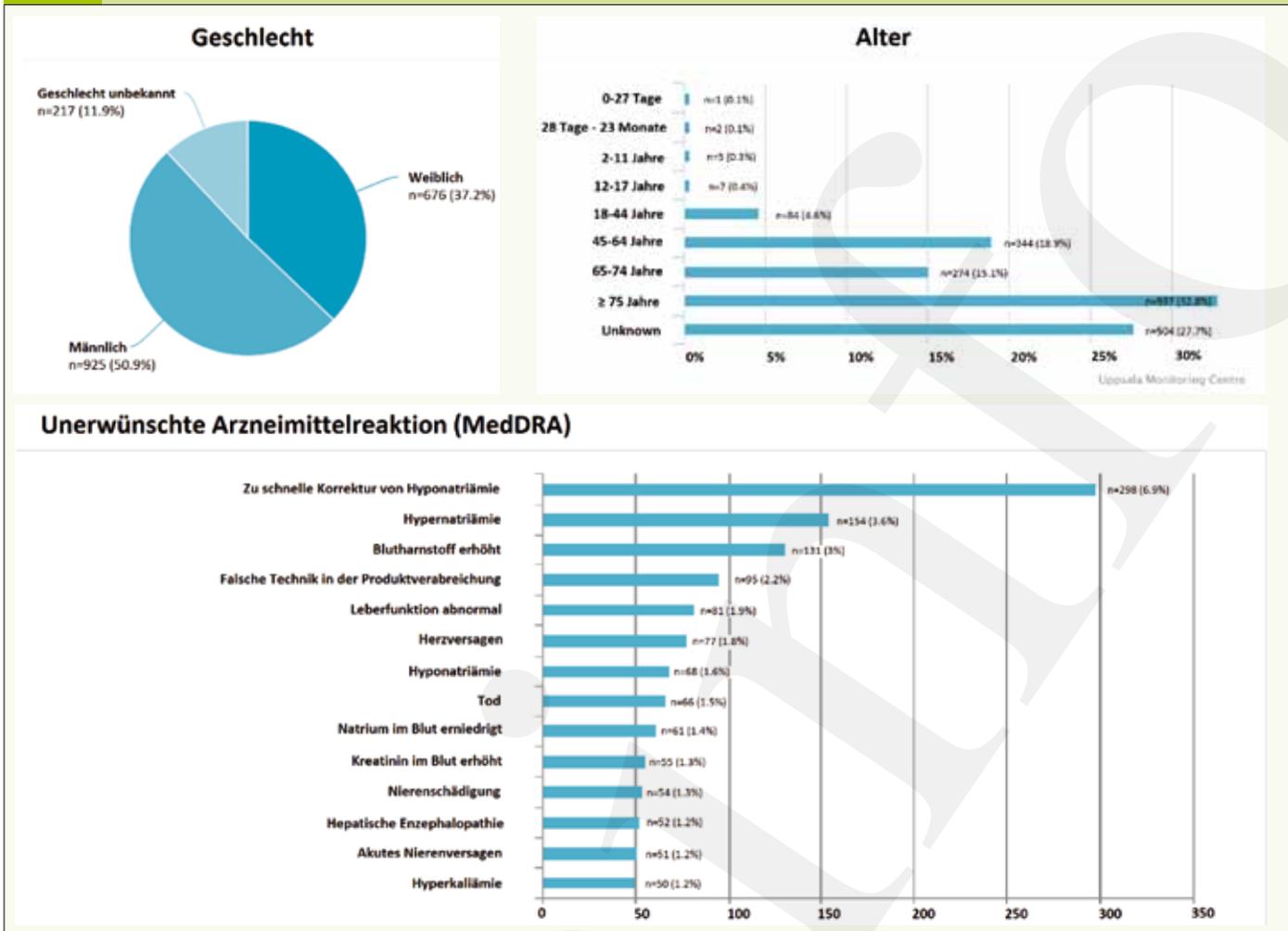
| | Na ⁺ | K ⁺ | Mg ²⁺ | Ca ²⁺ | Cl ⁻ |
|--------------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|
| Carboanhydrasehemmer | ↑ | ↑ | ± | ± | ↓ |
| Schleifendiuretika | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Thiazide | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Kaliumsparende Diuretika | ↑ | ↓ | ↓ | ± | ↑ |

sen. In der Praxis führt jedoch jede Diuretikagruppe zu Veränderungen im Elektrolythaushalt. In Tabelle 2 sind die Auswirkungen der verschiedenen Diuretikagruppen auf die Elektrolytzusammensetzung dargestellt. Eine bedeutsame UAW ist die Hypokaliämie, welche insbesondere durch Thiazide und Schleifendiuretika hervorgerufen werden kann.

Bedingt durch den Verlust von intravasaler Flüssigkeit kann es zu einer Erhöhung des Hämatokrits kommen, was mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergeht. Ebenso kann dies zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Triglyceride und LDL führen. Bei entsprechend veranlagten Patienten besteht durch erhöhte Blutharnsäurespiegel die Gefahr eines Gichtanfalls. Bei Diabetikern ist zu beachten, dass die Behandlung mit Diuretika, vor allem mit Thiaziden, zu einer verminderten Glukosetoleranz führen kann.

Gemäss dem Heilmittelgesetz sollen schwerwiegende UAW innerhalb von 15 Tagen an eines der sechs Pharmacovigilance Zentren der Schweiz gemeldet werden. Dies betrifft insbesondere neue Wirkstoffe wie beispielsweise Tolvaptan. Gemäss Arzneimittelinformation sind die am häufigsten beschriebenen UAW für Tolvaptan Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Zudem wurde es mit idiosyncratischen Zunahmen der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase Spiegel und in seltenen Fällen mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamtbilirubins assoziiert. In der internationalen WHO Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen VigiBase™ sind derzeit insgesamt 1818 Fallberichte von UAW unter Tolvaptan registriert

ABB. 2 Charakteristika der 1818 internationalen UAW-Meldungen unter Tolvaptan in der WHO Datenbank VigiBase® (Stand 1.7.2016). Es sind die zehn am häufigsten gemeldeten UAW aufgeführt



(Stand 1.7.2016). Die Charakteristika sind in Abbildung 2 dargestellt. Es ist zu betonen, dass die häufigsten gemeldeten UAW aufgrund der Datenerfassung über Spontanmeldesysteme nicht die tatsächliche relative Häufigkeit widerspiegelt.

Wechselwirkungen

Diuretika werden häufig in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt, wodurch sich ein hohes Wechselwirkungspotential ergibt. Einige der häufigsten Wechselwirkungen ergeben sich aus den UAW der Diuretika. So verstärkt eine Hypokaliämie die Wirkungen von Herzglykosiden und stabilisierenden Muskelrelaxantien. Die Gefahr einer Hypokaliämie wird zudem durch gleichzeitige Anwendung mit Glukokortikoiden und Laxantien erhöht.

Die Kombination von Schleifendiuretika mit Aminoglykosid-Antibiotika und Platinderivaten kann zu einer erhöhten Nephro- und Ototoxizität führen. Eine gleichzeitige Anwendung ist aus diesem Grund nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Die Wirksamkeit der meisten Diuretika wird durch die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika, welche über die Hemmung der Prostaglandinsynthese wirken, gehemmt, da hierdurch ein direkter vasodilatatorischer Einfluss entfällt und die vaskuläre Antwort auf vasokonstriktorische Stimuli erhöht wird.

Tolvaptan wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Medikamenten, welche CYP3A4 induzieren, inhibieren oder ebenfalls Substrate sind, gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich.

Hendrike Dahmke, Pharmazeutin

hendrike.dahmke@usz.ch

Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick

Klinische Pharmakologie und Toxikologie
 UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich
 gerd.kullak@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben in Zusammenhang mit diesem Artikel, dessen Erstellung von Swissmedic unterstützt wurde, keine Interessenkonflikte deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Diuretika sind eine heterogene Klasse mit einem breiten Anwendungsgebiet. Ihnen allen ist gemein, dass sie durch saluretische oder aquarische Effekte das Harnvolumen erhöhen
- ◆ Vaptane sind eine neue Substanzgruppe, welche durch die selektive Hemmung von Vasopressin-Rezeptoren aquarisch wirken
- ◆ UAWs von Diuretika betreffen häufig den Elektrolythaushalt. Gerade zu Beginn einer Diuretikatherapie ist daher eine Überwachung empfehlenswert
- ◆ Für Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen empfiehlt die Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIVIS) zu verwenden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular zu verwenden und an eines der regionalen Pharmacovigilance Zentren zu senden. (Meldeformular unter <http://www.pharmakologie.usz.ch/fachwissen/seiten/pharmakovigilance.aspx> abrufbar)

Weiterführende Literatur:

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. In: Kapitel 17: Niere und ableitende Harnwege; Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen Haushalt. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 2012. 625-61.
2. Turnheim K. Diuretika. In: Aktories K, Förstermann U, Hoffmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2013. 493-506.
3. Harlan EI. Diuretic Agents. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 12. Auflage. McGrawHill. 2012. 251-71.
4. Palmer M: Chapter 3 Pharmacokinetics. In: Lecture notes on biochemical pharmacology. University of Waterloo, Ontario, Canada. Abgerufen über: <http://wcut.uwaterloo.ca/webnotes/Pharmacology/> (Letzter Zugriff: 17.7.2016)
5. Fachinformationen abgerufen über: <http://www.swissmedicinfo.ch/> (Letzter Zugriff: 17.7.2016)
6. WHO Datenbank Vigilyze™ abgerufen über: <https://vigilyze.who-umc.org/> (Letzter Zugriff 22.7.2016)
7. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern: Swissmedic Journal 2016;15(4):258.
8. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014;19(1):5-13.
9. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. Semin Nephrol. 2011;31(6):483-94.
10. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med. 2009;361(22):2153-64.
11. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int. 2006;69(12):2124-30.
12. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S, Mori T. Tolvaptan, an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist - pharmacology and clinical trials. Cardiovasc Drug Rev. 2007;25(1):1-13.
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2407-18.
14. Blair HA, Keating GM. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Drugs. 2015;75(15):1797-806.