



## Nutriëntenstatus bij hydrochloorthiazide

Gebruik van hydrochloorthiazide kan leiden tot verstoring van de elektrolytenbalans. Hierdoor kunnen op lange termijn mineralentekorten ontstaan. Welke mineralentekorten kunnen ontstaan? En welke klachten kunnen optreden als gevolg van deze tekorten? Waarop dienen arts en apotheker alert te zijn? En wat is mogelijk beleid bij een mineralentekort door gebruik van hydrochloorthiazide? Deze factsheet gaat daar op in.

### Hoe werkt hydrochloorthiazide?

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Dit geneesmiddel is een van de eerstekeusmiddelen bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie. Het remt de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -cotransporter in het distale gedeelte van het nefron in de nier, waardoor de concentratie natrium en chloride in de urine stijgt. Hierdoor neemt de wateruitscheiding via de urine toe en daalt de bloeddruk.

### Wat zijn mogelijke gevolgen van langdurig gebruik van hydrochloorthiazide?

Gebruik van hydrochloorthiazide kan de elektrolytenbalans verstoren. Dit veroorzaakt bij meer dan 10% van de patiënten hypokaliëmie (KNMP, 2018). Er is sprake van hypokaliëmie bij een kaliumspiegel van  $< 3,5$  mmol/l. Een ernstige hypokaliëmie treedt op bij een kaliumspiegel van  $< 2,5$  mmol/l.

Hydrochloorthiazide verhoogt mogelijk de uitscheiding van magnesium via de urine. Als de serumconcentratie lager is dan  $0,7$  mmol/l, dan is sprake van hypomagnesiëmie. Aan de andere kant kan er bij gebruik van hydrochloorthiazide ook juist een hypermagnesiëmie ontstaan.

Kalium is belangrijk voor de vochtbalans en bloeddruk in het lichaam.

Daarnaast is kalium essentieel voor de handhaving van het rustmembraan-potentiaal, de neuromusculaire signaaloverdracht en spiercontracties.

Magnesium is essentieel voor honderden enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de energieproductie. Daarnaast speelt magnesium een belangrijke rol bij de proteïne- en nucleïnezuursynthese, neurotransmissie en botopbouw. Tenslotte gaat men ervan uit dat magnesium een rol heeft bij de calcium-, kalium- en natriumhomeostase.

Het risico op verstoring van de elektrolytenbalans door hydrochloorthiazide is afhankelijk van de dosering. Een dosering hoger dan  $25$  mg geeft nauwelijks extra bloeddrukverlaging, maar wel meer risico op bijwerkingen, zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie. Uit een meta-analyse bleek dat de kaliumspiegel met gemiddeld  $0,16$  mmol/l daalde tijdens gebruik van  $12,5$  mg hydrochloorthiazide per dag. Met  $25$  mg per dag was dit  $0,30$  mmol/l en met  $50$  mg per dag  $0,48$  mmol/l (Musini et al., 2014).

## Literatuur

- Bortel van LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement. Huisarts Wet 2012;55(1):14-28.
- Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol 2006;61(1):87-95.
- Cohen N, Golik A. Zinc balance and medications commonly uses in the management of heart failure. 2006;11(1):19-24.
- College ter beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Hydrochloorthiazide. Geraadpleegd 18 december 2017.
- European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report 2017.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Zie <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd 18 december 2017.
- Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen. Nr. 2018/19. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018. Zie [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).
- Golik A, Modai D, Weissgarten J, et al. Hydrochlorothiazide-amiloride causes excessive urinary zinc excretion. Clin Pharmacol Ther 1987;42(1):42-4.
- Grewal S, Hofstee HMA, Hoorn EJ, Zwan van der M. NIV Het Acute Boekje: hypomagnesiëmie. Zie [www.hetacuteboekje.nl](http://www.hetacuteboekje.nl). Laatste update: 13-04-2017.
- KNMP Kennisbank. Zie [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) (alleen voor abonnees). Geraadpleegd 18 december 2017.
- Mountokalakis T, Dourakis S, Karatzas N, et al. Zinc deficiency in mild hypertensive patients treated with diuretics. S hypertens Suppl 1984;2(3):S571-2.
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014;(5):CD003824.

Vaak gebruiken patiënten hydrochloorthiazide in combinatie met andere bloeddrukverlagende middelen. Bij een combinatietherapie is het precieze effect van hydrochloorthiazide op de kalium- of magnesiumspiegel niet duidelijk. Van sommige bloeddrukverlagende middelen is bijvoorbeeld bekend dat ze de kaliumspiegel verhogen, zoals ACE-remmers en kaliumsparende diuretica.

Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van diuretica kan leiden tot vitamine B<sub>1</sub>-deficiëntie. Studies laten echter zien dat een vitamine B<sub>1</sub>-deficiëntie voornamelijk voorkomt bij lisdiuretica en in veel mindere mate bij hydrochloorthiazide (Suter & Vetter, 2000). Vitamine B<sub>1</sub> is als co-enzym essentieel voor het vrijmaken van energie uit koolhydraten. Ook is vitamine B<sub>1</sub> belangrijk voor het centraal zenuwstelsel voor geleiding van zenuwimpulsen.

Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van hydrochloorthiazide mogelijk leidt tot zinktekort (Cohen & Golik, 2006). Studies laten zien dat hydrochloorthiazide de uitscheiding van zink via de urine mogelijk verhoogt. De kwaliteit van het bewijs is echter laag, omdat het vaak kleine studies met specifieke patiëntgroepen betreft. Daarnaast wordt zink hoofdzakelijk met de feces uitgescheiden en slechts voor een klein gedeelte via de urine. Ook is nog niet duidelijk of een verhoogde zinkuitscheiding daadwerkelijk leidt tot een zinktekort op lange termijn. Zink is een spoelement dat betrokken is bij een groot aantal stofwisselingsenzymen. Zink is nodig bij opbouw van eiwitten, groei en ontwikkeling van weefsel, en een goede werking van het immuunsysteem.

## Waarom ontstaan hypokaliëmie en hypomagnesiëmie door hydrochloorthiazide?

### Hypokaliëmie

Door gebruik van hydrochloorthiazide scheidt het lichaam meer natrium en chloride uit. Door een hogere concentratie natrium in de urine, treedt kaliumverlies op. Dit komt doordat het lichaam natrium in het verzamelkanaal van het nefron inruilt voor kalium.

### Hypomagnesiëmie

Het precieze mechanisme waardoor hydrochloorthiazide mogelijk de uitscheiding van magnesium via de urine verhoogt, is onbekend. Hypokaliëmie lijkt geassocieerd te zijn met hypomagnesiëmie. Bij gebruik van hydrochloorthiazide kan echter ook een hypermagnesiëmie ontstaan. Ook hiervoor is het mechanisme onbekend.

## Hoe herkent en behandelt u hypokaliëmie?

### Diagnose

Milde hypokaliëmie (3 tot 3,5 mmol/l) geeft meestal geen klachten. Matige hypokaliëmie (2,5 tot 3,0 mmol/l) leidt tot vermoeidheid en spierzwakte. Hartritmestoornissen, spierzwakte, verlamming, kramp, rabdomyolyse, paresthesie, obstipatie, misselijkheid, hyperglykemie en verminderde nierfunctie treden op bij ernstige hypokaliëmie (< 2,5 mmol/l). Patiënten met cardiale problemen of behandeling met digoxine hebben extra risico op ernstige complicaties. De arts bepaalt of sprake is van hypokaliëmie door middel van een meting van de kaliumspiegel. Voor volwassenen is de referentiewaarde 3,5 tot 5,0 mmol/l. Volgens de NHG-Standaard *Cardiovasculair risicomangement* (2012) dienen artsen de kaliumspiegel ten minste jaarlijks te bepalen bij gebruikers van hydrochloorthiazide.

- Natural Medicines. Zie [www.naturalmedicines.therapeuticresearch.com/](http://www.naturalmedicines.therapeuticresearch.com/). Geraadpleegd 18 december 2017.
- Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Elektrolytenstoornissen 2012. Zie <https://www.internisten-apps.nl/elektrolytstoornissen/>.
- Rang HP, Ritter JM, Henderson G, Flower RJ. Pharmacology. Toronto: Elsevier, 2012.
- Reyes AJ. Urinary zinc excretion, diuretics, zinc deficiency and some side-effects of diuretics. S Afr Med J 1983;64(24):936-41.
- Scientific Committee on Food & Scientific Panel on Dietetic Food Products NaA. Tolerable upper intake levels for vitamin and minerals. European Food Safety Authority 2006.
- Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? Nutr Rev 2000;58(10):319-23.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003;24(2):47-66.
- Sijs van der IH, Ho-Dac-Pannekeet MM. De behandeling van hypomagnesiëmie. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:934-8.
- Voedingscentrum. Zie [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl). Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. 1980;208(3):209-12.

## Behandeling

De behandelaar dient hydrochloorthiazide als monotherapie te staken bij een hypokaliëmie (NHG, 2012). Bij een kaliumspiegel van < 3,5 mmol/l is kaliumsuppletie een behandeloptie totdat de kaliumspiegel genormaliseerd is. Kaliumsuppletie kan bijvoorbeeld met kaliumchloridedrank of slow-k. Alternatief is behandeling met een kaliumsparend diureticum, zoals spironolacton of triamteren. Bij een kaliumspiegel < 2,0 mmol/l is ziekenhuisopname meestal noodzakelijk, waarbij de patiënt intraveneus kalium krijgt toegediend (NIV, 2012).

## Hoe herkent en behandelt u hypomagnesiëmie?

### Diagnose

Symptomen van hypomagnesiëmie zijn misselijkheid, apathie en braken. Een serumconcentratie lager dan 0,5 mmol/l kan ernstige cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen geven, zoals verwardheid, hartritmestoornissen en convulsie en een ziekenhuisopname tot gevolg hebben. De magnesiumstatus van het lichaam kan de arts bepalen door het meten van de concentratie in bloed, hoewel deze concentratie niet altijd een juist beeld geeft. De magnesiumspiegel in het bloed is een afspiegeling van slechts 0,3-2 procent van de totale hoeveelheid in het lichaam. Ongeveer de helft van het magnesium zit in botten en de rest zit in cellen, spieren, organen en zenuwweefsel. Voor volwassenen is de referentiewaarde van magnesium in serum 0,7-1,0 mmol/l. Een normale magnesiumconcentratie sluit een magnesiumdeficiëntie niet uit. Bij een normale magnesiumconcentratie geeft de magnesiumretentietest in de meeste gevallen uitsluitel. Daarnaast laat de fractionele magnesiumexcretie of de 24-uursmagnesiumuitscheiding in urine zien of er sprake is van extrarenaal magnesiumverlies.

### Behandeling

Er zijn nagenoeg geen studies bekend over de behandeling van hypomagnesiëmie veroorzaakt door hydrochloorthiazide. Er zijn wel publicaties over de behandeling van hypomagnesiëmie veroorzaakt door andere factoren. Dan bestaat de behandeling van hypomagnesiëmie uit magnesiumsuppletie. Bij magnesiumconcentraties tussen 0,5 en 0,7 mmol/l heeft orale magnesiumsuppletie de voorkeur. Bij ernstige magnesiumdeficiëntie, dat wil zeggen symptomatische deficiëntie en/of een magnesiumconcentratie < 0,5 mmol/l, is intraveneuze magnesiumsuppletie geïndiceerd.

Er zijn verschillende vormen van magnesium, zoals magnesiumaspartaat, -gluconaat, -citraat, -chloride, -lactaat, -oxide en -sulfaat. Er zijn echter geen goede studies die de verschillende magnesiumzouten met elkaar vergelijken. Magnesiumgluconaat heeft de voorkeur vanwege een betere beschikbaarheid en omdat het minder diarree veroorzaakt dan de andere magnesiumverbindingen. De Nederlandse Internisten Vereniging noemt bij milde hypomagnesiëmie een dosering van 5 tot 14 mmol magnesiumgluconaat (122 tot 340 mg magnesium) per dag en bij ernstige hypomagnesiëmie een dosering van 15 tot 28 mmol (365 tot 681 mg magnesium) per dag (Grewal et al., 2017).

Het is belangrijk dat u gebruikers van hydrochloorthiazide informeert dat hydrochloorthiazide kan leiden tot hypokaliëmie en hypomagnesiëmie en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn.

Op dit moment zijn geen studies bekend over het preventief gebruik van magnesiumsupplementen en/of kaliumsupplementen bij gebruik van hydrochloorthiazide.

### Gebruik van supplementen en therapeutische dosering kalium en magnesium

Voor kalium is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld. De dagelijks aanbevolen hoeveelheid kalium voor mannen en vrouwen vanaf 18 jaar is 3,5 g (Gezondheidsraad, 2018). Bij hypokaliëmie ligt de therapeutische dosering veel hoger dan de dosering van kaliumsupplementen. Voor orale behandeling van hypokaliëmie geldt een dosering van 3 tot 7,5 g per dag, maximaal 1,5 g per keer (KNMP, 2018).

De dagelijks aanbevolen hoeveelheid magnesium is voor mannen vanaf 18 jaar 350 mg en voor vrouwen vanaf 18 jaar 300 mg (Gezondheidsraad, 2018). Voor magnesium-supplementen is een aanvaardbare bovengrens vastgesteld van 250 mg per dag. Bij hypomagnesiëmie ligt de therapeutische dosering hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid (Grewal et al., 2017).

### Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat u bijwerkingen van hydrochloorthiazide meldt bij het Bijwerkingencentrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Sommige bijwerkingen van een geneesmiddel komen pas aan het licht als het geneesmiddel in de praktijk door veel patiënten wordt gebruikt. Of de bijwerkingen treden pas na langdurig gebruik op. En het risico op bijwerkingen kan verhoogd zijn als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die ook een negatieve invloed op de nutriëntenstatus hebben. Ook een wijziging in de voedingsstatus kan leiden tot bijwerkingen van hydrochloorthiazide. Door het tijdig herkennen en melden van bijwerkingen kan er adequaat medisch gehandeld worden. Informeer daarom ook de gebruikers van de hydrochloorthiazide over de bijwerkingen en de risico's van vitaminedeficiëntie en mineralentekort als gevolg van het gebruik van hydrochloorthiazide.

**Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.**

**Meer weten? [www.npninfo.nl](http://www.npninfo.nl) | NPN**