

In dit proefschrift staat een aantal aspecten van de effecten van hoge doseringen furosemide centraal. Furosemide is een lisdiureticum dat toegepast wordt bij de behandeling van een aantal ziektebeelden, die als gemeenschappelijk kenmerk de retentie van vocht oftewel de ontwikkeling van oedeem heeft. Gebruikelijke orale doseringen furosemide kunnen variëren van 40 mg tot 240 mg per dag. Met de term "hoge doseringen" furosemide wordt in dit proefschrift bedoeld dagdoseringen, variërend van 250 mg tot 4000 mg. Het is ruim twintig jaar bekend dat het gebruik van hoge doseringen furosemide effectief kan zijn, wanneer er na toediening van gebruikelijke doseringen furosemide een onvoldoende diuretische respons wordt gezien. De kennis omtrent de toepassing van hoge doseringen furosemide is echter nog steeds onvolledig. De studies, beschreven in dit proefschrift, werden uitgevoerd om meer inzicht te verwerven in de effecten en bijwerkingen van de toepassing van hoge doseringen furosemide in de klinische praktijk. Drie onderdelen werden bestudeerd en beschreven:

- De diuretische effectiviteit van hoge doseringen furosemide en de behandeling van diureticaresistentie bij patiënten met chronisch hartfalen
- De vasculaire effecten van furosemide
- De ototoxische bijwerking van het gebruik van hoge doseringen furosemide en de invloed hierop van de wijze van toediening

## HOOFDSTUK 2

Eerdere studies hebben aangetoond dat de toediening van hoge doseringen furosemide resulteerde in een correctie van de hydratietoestand van patiënten met chronisch hartfalen, die na het gebruik van conventionele doseringen furosemide onvoldoende diuretische respons vertoonden. Deze studie werd uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit en de veiligheid van de toediening van hoge doseringen furosemide als continue toegediende intraveneuze infusie bij de behandeling van bovengenoemde patiëntengroep. De theoretische voordelen van deze toedieningswijze, in vergelijking met toediening als intraveneuze bolusinjecties, zijn een toename in effectiviteit en een kleinere kans op ototoxische bijwerkingen. In deze ongecontroleerde studie bleek continue intraveneuze infusie van hoge doseringen furosemide een veilige, stuurbare en effectieve behandelingsoptie voor patiënten met chronisch congestief hartfalen.

## HOOFDSTUK 3

De effectiviteit van twee manieren van toediening van equivalente hoge doseringen furosemide werd vergeleken bij patiënten met ernstig chronisch hartfalen: continue intraveneuze infusie versus intraveneuze bolusinjectie. Toegediend als continue intraveneuze infusie bleken hoge doseringen furosemide effectiever te zijn. Ototoxische bijwerkingen werden door de patiënten vaker gemeld na intraveneuze bolusinjectie. Daarbij dient aangetekend te worden dat in deze studie ototoxiciteit niet geëvalueerd werd met behulp van een valide audiometrisch onderzoek.

## HOOFDSTUK 4

In de klinische praktijk blijkt dat sommige patiënten met ernstig chronisch hartfalen, uiteindelijk niet meer of onvoldoende reageren op de behandeling met hoge doseringen furosemide. Dit gaat vaak gepaard met ernstige symptomatologie.

De vraag was of deze groep patiënten baat heeft bij de correctie van de hydratietoestand met behulp van chronisch intermitterende hemofiltratie en/of hemodialyse. De resultaten van deze behandelingsvorm waren teleurstellend, zowel wat betreft de invloed op de kwaliteit van leven als op de overleving. Op grond van deze resultaten luidde de conclusie dan ook dat de waarde van chronisch intermitterende hemofiltratie en/of hemodialyse beperkt is bij de behandeling van patiënten met chronisch gedecompenseerd hartfalen, met onvoldoende respons op de behandeling met hoge doseringen furosemide. Naar onze mening dient deze behandelingsoptie voor deze patiëntengroep dan ook alleen toegepast te worden, wanneer er sprake is van een reversibele vorm van hartfalen of in een overbruggingsfase naar een harttransplantatie.

## HOOFDSTUK 5

Op zoek naar een effectieve behandeling voor patiënten met ernstig chronisch hartfalen, bij wie toepassing van hoge doses furosemide onvoldoende effect sorteert, behandelden we deze groep patiënten door het thiazidediureticum hydrochloorthiazide toe te voegen aan de hoge doses furosemide. In de afgelopen drie decennia hebben diverse studies aangetoond dat lisdiuretica en thiazidediuretica (werkzaam in de distale tubulus) synergistisch zijn. Het was echter onduidelijk of deze synergie nog steeds aanwezig is wanneer de diuretische respons op hoge doseringen furosemide insufficient is. In deze studie bleek de combinatie van hoge doseringen furosemide en hydrochloorthiazide ook in deze patiëntengroep een zeer krachtige diuretische behandelmethode, resulterend in een afname van oedeem bij alle behandelde patiënten. Hypokaliëmie en dehydratie vormden de belangrijkste bijwerkingen.

## HOOFDSTUK 6

In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat chronische behandeling met lisdiuretica leidt tot een toename van de natriumreabsorberende capaciteit van de distale tubulus. Deze functionele adaptatie van dit segment van het nefron leidt tot een reductie van het natriuretische effect van furosemide. Bovendien bleek dat de gelijktijdige toediening van een thiazidediureticum de toename in natriumreabsorberende capaciteit kon voorkomen. Dit betekent dat de natriuretische respons op toediening van een lisdiureticum behouden zou kunnen worden door gelijktijdige toediening van een thiazidediureticum. Het is onduidelijk of dit mechanisme ook aanwezig is bij de mens, en zo ja, of dit mechanisme klinisch relevant is. Om hier meer inzicht in te krijgen voerden we de in dit hoofdstuk beschreven studie bij gezonde jonge vrijwilligers uit. Hoewel we in deze studiepopulatie konden aantonen dat het natriuretische effect van furosemide 'uitdooft' bij chronisch gebruik van dit diureticum, bleek uit deze studie niet dat door gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide, het natriuretische effect van furosemide "gefixeerd" kon worden.

## HOOFDSTUK 7

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de behandeling van diureticaresistentie bij patiënten met ernstig hartfalen, waarbij de nadruk ligt op de toepassing van combinaties van diuretica.

## HOOFDSTUK 8

In dit hoofdstuk wordt een literatuuroverzicht gegeven van de studies naar de vasculaire effecten van lisdiuretica. Op basis hiervan kan vastgesteld worden dat waarschijnlijk diverse factoren een rol spelen bij de arteriele vasculaire respons op lisdiuretica, onder andere de mate van zoutdepletie, de plasma renine activiteit, angiotensine II en prostaglandines. De veneuze vasculaire respons lijkt door een direct effect van het diureticum op de veneuze vaatwand bepaald te worden. Wat betreft de aanwezigheid van direct vasculaire effecten van furosemide *in vivo*, is de literatuur is echter niet een duidelijk

## HOOFDSTUK 9

Bij gezonde vrijwilligers werden een aantal studies uitgevoerd, met als doel meer inzicht te verkrijgen in de direct vasculaire effecten van furosemide. De effecten van furosemide op de arteriele vaatwand werden bestudeerd met behulp van het onderarmsmodel, de effecten op de veneuze vaatwand werden bestudeerd met behulp van de 'linear variable differential transducer', met deze techniek kunnen variaties in de diameter van een vene op de handrug bepaald worden. Een direct effect van furosemide op de arteriele vaatwand kon niet vastgesteld worden. Wel bleek er een dosisafhankelijk direct venodilaterend effect te bestaan, hetgeen leek te berusten op de lokale afgifte van prostaglandines.

## HOOFDSTUK 10

In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven, waarin de ototoxische effecten van furosemide geëvalueerd werden. Ototoxische bijwerkingen werden al kort na de introductie van furosemide in de klinische praktijk beschreven. Hoewel het merendeel van de beschreven casus reversibele ototoxiciteit vermeldde, is er echter ook een zeer beperkt aantal gevallen bekend, waarbij irreversibele ototoxiciteit het directe gevolg was van het gebruik van furosemide. Het gevolg hiervan is dat veel klinici vanwege deze potentiële bijwerking huiverig zijn om furosemide, en met name hoge doseringen furosemide voor te schrijven. Het merendeel van het onderzoek naar door furosemide geïnduceerde ototoxiciteit is verricht bij proefdieren. In hoofdstuk 10 worden de resultaten weergegeven van een audiometrische evaluatie van de invloed van de wijze van toediening van hoge doseringen furosemide op de ototoxische bijwerking bij patiënten met chronisch hartfalen, chronische nierinsufficiëntie of nefrotisch syndroom. Met behulp van hoge tonen audiometrie kon worden aangetoond dat het gebruik van hoge doseringen furosemide vaak gepaard gaat met ototoxiciteit, weliswaar meestal zonder otologische symptomatologie (doofheid, tinnitus, vertigo). De waargenomen ototoxische schade bleek altijd volledig reversibel. Door furosemide toe te dienen als continue intraveneuze infusie in plaats van intraveneuze bolusinjecties, kan de incidentie van door furosemide geïnduceerde ototoxiciteit in belangrijke mate worden beperkt. Er bleek een duidelijk verband te bestaan tussen de maximale serum furosemide concentratie en het optreden van ototoxiciteit.

Het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, voltrok zich voor een belangrijk deel in de 'verloren' uurtjes, in de avonduren, tijdens rustige diensten, uitgevallen poli-bezoeken, 'compensatiedagen', etc. In de afgelopen 6 jaren kwam het onderzoek vaak op het tweede plan, naast opleidings-, gezins- en sociale verplichtingen, maar bleef steeds prominent aanwezig. Het geeft dan ook veel voldoening, dat het is afgerond. Om op deze manier onderzoek te kunnen doen, moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan.

De belangrijkste voorwaarde is een stimulerende en inspirerende omgeving. Met name in de persoon van dr. P.G.G. Geilag werd hierin ruimschoots voorzien. Beste Paul, voordat er een letter op papier stond had je het al over het schrijven van 'een boekje'. Toen lachte ik je uit, nu ben ik blij dat ik je uiteindelijk gelijk moet geven. Je zorgvuldige en accurate manier van werken, maar vooral je betrokkenheid zijn, zowel in de klinische als in de wetenschappelijke praktijk, dagelijks een voorbeeld voor mij.

Daarnaast is medewerking en begrip van de omgeving van groot belang. Paul Smits en Frans Russel wil ik bedanken voor de mogelijkheid het in Veldhoven gestarte onderzoek voort te zetten en uit te bouwen tot dit proefschrift.

In een willekeurige volgorde bedank ik een groot aantal mensen die op een of andere manier hebben bijgedragen aan dit onderzoek: Astrid, Chris Vonk, Petra Zijlmans, Saskia van der Sande, Harm Kahlman, Henk Dinnissen, alle arts assistenten in Veldhoven, Yuen Tan, Peter Pickkers, Cees Tack en Gerald Vervoort, Eugenie Olderiekerink en Arnoud Jansen van Rosendaal, de analisten van het klinisch chemisch lab (zowel in Nijmegen als in Veldhoven), alle patiënten en gezonde vrijwilligers die de beschreven onderzoeken ondergingen en iedereen die ik hier had moeten noemen. Juup van Meyel wil ik bedanken voor het "voorwerk". Theo Mady wil ik bedanken voor zijn enthousiaste en deskundige bijdrage aan de vormgeving. Harmen, Geert, Wilco, Frans, Ivo, Frank, Bas, Roger en Paul, bedankt voor de ontvullende drinkgelagen, ik kan me nu meer op mijn "gloente-specialisme" gaan toeleggen! Pa en ma, bedankt voor de mogelijkheden die jullie me hebben geboden.

Niek en Thijs, jullie visie op dit alles kan waarschijnlijk als volgt samengevat worden (vrij naar Annie M.G. Schmidt): "proefschriften zijn aardig, maar wat moeten we d'r mee?" Felice, misschien was je het wel deels met Niek en Thijs eens, maar je hebt dat nooit laten merken. Om aan te sluiten bij het bovengenoemde citaat: "nu kunnen we verder gaan op onze kleine voetjes, naar de wildernis, want daar zijn de kaketoetjes".