

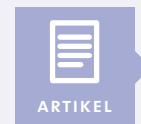
# Het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH) met letale afloop tijdens gebruik van paliperidon en lamotrigine

M.A.H. MONDEN, L.P. VAN DER VORST, H.J.M. MARTENS, A. VAN DER WOLK

**SAMENVATTING** Hyponatriëmie als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH) is bekend bij vrijwel alle antipsychotica en stemmingsstabilisatoren. De eerste symptomen zijn atypisch en worden niet altijd direct door de patiënt gemeld. Niet tijdige onderkenning van het syndroom kan leiden tot een letale afloop. Wij beschrijven de casus van een 35-jarige vrouw met een bipolaire stoornis die al geruime tijd ingesteld was op een paliperidondepot waarnaast met lamotrigine was gestart. Na twee weken werd de dosering lamotrigine verhoogd en kreeg zij binnen enkele dagen klachten in de vorm van misselijkheid, braken en dorst met uiteindelijk insulpen met fatale afloop. Een niet tijdig onderkend SIADH door het gebruik van paliperidon en lamotrigine was de meest waarschijnlijke oorzaak van deze letale afloop. Alertheid op symptomen die dit syndroom kunnen veroorzaken en vroegtijdig ingrijpen kunnen levens redden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 848-851

**TREFWOORDEN** lamotrigine, paliperidon, SIADH



ARTIKEL



Hyponatriëmie als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH) is bekend bij vrijwel alle antipsychotica en stemmingsstabilisatoren (van den Heuvel e.a. 2006; Ellison & Berl 2007; Liamis e.a. 2008; Lange e.a. 2013). De eerste symptomen zijn atypisch en worden niet altijd direct door de patiënt gemeld. Niet tijdige onderkenning van het syndroom kan leiden tot een letale afloop. Wij beschrijven een patiënte bij wie het syndroom te laat werd onderkend en die overleed aan een ernstige hyponatriëmie ten gevolge van SIADH.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 35-jarige vrouw, was in behandeling bij onze ggz-instelling met als diagnose een bipolaire stoornis. In het verleden had ze diverse ernstige suïcidepogingen gedaan, onder andere met lithium. Dat was de voornaamste reden dat ze geen orale medicatie wilde om zo te voorkomen dat ze daar opnieuw een suïcidepoging mee zou doen. Ze werd ingesteld op een risperidondepot 50 mg per

twee weken. Daarop bleef de bipolaire stoornis ruim 5 jaar in remissie.

Nadat ze haar baan had verloren, recidiveerde de bipolaire stoornis met aanvankelijk een maniform beeld. Daarop volgde een ernstige depressie waarvoor ze opgenomen werd in verband met een hoog suïciderisico.

Na het ontslag werd ze ingesteld op een paliperidondepot 100 mg per 4 weken en valproïnezuur 600 mg 2 dd. In tegenstelling tot 5 jaar geleden koos ze nu wel voor orale medicatie omdat het haar kans op een remissie van haar symptomen vergrootte. Valproïnezuur werd daarna nog gecombineerd met lurasidon 37 mg 2 dd. Lurasidon werd toegevoegd vanwege het mogelijke positieve effect op de depressie via de 5HT<sub>7</sub>-receptor (Monden e.a. 2016).

In de periode daarna bleef ze depressief. Tijdens gesprekken uitte ze zich regelmatig suïcidaal. Ze werd gezien door een collega voor een second opinion. Daaruit kwam dat de behandel mogelijkheden nog niet uitgeput waren en was het advies patiënte in te stellen op lamotrigine.

De valproïnezuur en de lurasidon werden afgebouwd en er werd begonnen met lamotrigine 25 mg 2 dd (FIGUUR 1). Een paar dagen voordat ze ziek werd, was de dosering verhoogd naar 50 mg 2 dd. In de week hierop werd ze misselijk en consulteerde daarvoor de huisarts die een anti-emeticum (metoclopramide zo nodig 10 mg max 3 dd) voorschreef, wat ze echter niet bij de apotheek ophaalde. Twee dagen daarna nam de misselijkheid toe, gaf patiënte veel over en dronk zij bijna onophoudelijk water uit de kraan.

Verpleegkundigen troffen patiënte thuis nauwelijks aanspreekbaar aan; ze was opgezwollen, had epileptische insulten en er was projectiel braken. Eenmaal in het ziekenhuis werd ze gereanimeerd en kwam ze kort bij kennis, waarna ze in coma raakte.

Op het moment van opname had ze een pH van 6,56,  $P_{CO_2}$  van 74 kPa,  $P_{O_2}$  van 420 kPa, natrium 113 mmol/l en een kalium van 2,2 mmol/l. De serumosmolaliteit bedroeg 248 mosmol/kg. De urine liet hoge waarden zien voor de osmolaliteit (342 mosmol/kg) en natrium (69 mmol/l). Door toxicologisch onderzoek werd een (intentionele) overdosering uitgesloten van de gebruikte medicijnen en van 450 overige relevante geneesmiddelen. De radioloog concludeerde dat de CT-scan een verstreken sulcus-gyripatroon liet zien over de hele hersenen, eventueel passend bij hersenoedeem, met wijde ventrikels en weinig ruimte in de basale cisternen.

24 uur later werd patiënte hersendood verklaard en overleed zij. Als diagnose werd gesteld: het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH). Nadat andere oorzaken van SIADH waren uitgesloten, werd als mogelijke oorzaak het gebruik van paliperidon en lamotrigine genoemd.

## BESPREKING

Hyponatriëmie is een verschijnsel dat met regelmaat voorkomt bij psychiatrische patiënten als gevolg van polydipsie of als bijwerking van geneesmiddelen (Lange e.a. 2013). Bij SIADH wordt een ontregelde natrium- en waterhuishouding waargenomen als gevolg van een inadequate secretie van het effect van het antidiuretisch hormoon argininevasopressine (ADH en AVP) (Ellison & Berl 2007). SIADH kenmerkt zich door hyponatriëmie ( $< 135$  mmol/l), hypo-osmolaliteit ( $< 275$  mosmol/kg), een urine-osmolaliteit  $> 100$  mosmol/kg en een urinenatriumconcentratie  $> 40$  mmol/l.

Ook een verlaging van de drempel voor ADH-secretie ('reset van de osmostat') kan een rol spelen. ADH werkt op de AVP-2-receptoren in de distale gedeelten van de tubuli renales. Een verhoogd ADH-effect leidt hierbij tot waterretentie zonder vergroting van het extracellulaire volume. Het intracellulaire volume neemt toe met oedeem als gevolg.

## AUTEURS

**MARCEL MONDEN**, psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, Schagen.

**LIESETTE VAN DER VORST**, arts in opleiding tot psychiater, thans psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

**HARRIE MARTENS**, ziekenhuisapotheker, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

**AUKJE VAN DER WOLK**, intensivist, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

## CORRESPONDENTIEADRES

M.A.H. Monden, GGZ Noord-Holland-Noord,  
Piet Ottstraat 2, 1741 NX Schagen.  
E-mail; m.monden@ggz-nhn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-6-2018.

De hyponatriëmie wordt ernstiger als tevens de waterinname niet beperkt wordt.

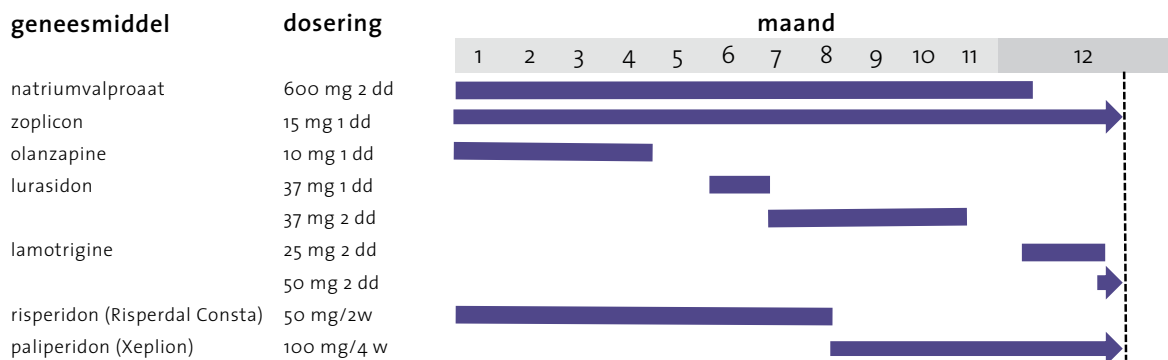
De neurologische en neuropsychiatrische symptomen kunnen levensbedreigend zijn indien de hyponatriëmie acuut optreedt (binnen 48 uur). Deze begint meestal met malaise en misselijkheid en een toegenomen dorstgevoel (bij natrium  $< 125$  mmol/l), gevolgd door hoofdpijn, lethargie, epileptische insulten en coma, waarna de patiënt kan overlijden.

Als er sprake is van over- of dehydratie, gestoorde nier-, bijnier- en schildklierfunctie of diureticagebruik mag de diagnose SIADH niet gesteld worden (van den Heuvel e.a. 2006; Ellison & Berl 2007).

## Oorzaken en differentiaaldiagnose

Er is een groot aantal oorzaken beschreven van SIADH. Allereerst zijn er de aandoeningen van het centrale zenuwstelsel zoals infecties, vasculaire aandoeningen, trauma en neoplasma.

Toegenomen ADH-secretie vanuit de hypothalamus kan SIADH veroorzaken, waarbij diverse psychofarmaca als risicofactor genoemd worden, zoals SSRIs, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers en antipsychotica. Verondersteld wordt dat dit te maken heeft met direct effect door stimulatie door serotonine en andere monoamines en in het geval van antipsychotica een upregulering van de dopamine  $D_2$ - en in mindere mate serotonine  $5HT_{2A}$ -receptoren. Hyponatriëmie bij antipsychotica kan hierdoor later optreden en is niet, zoals bij antidepressiva, dosisgerelateerd (Meulendijks e.a. 2010; Lange e.a. 2013).

**FIGUUR 1** Medicatiehistorie van beschreven patiënte

Stemmingsstabilisatoren en benzodiazepines kunnen hiernaast de werking van ADH op de AVP-2-receptor versterken.

Postoperatieve pijn en directe stimulatie van afferente pijnzenuwen kunnen ook een toegenomen ADH-secretie geven. SIADH kan ook ontstaan door activering van cardiale volumereceptoren bij verminderde veneuze return en door ectopische productie van ADH (van den Heuvel e.a. 2006).

Ten slotte moet ook nog gedacht worden aan een pancreasmaligniteit en aan potentiëring van de werking van ADH door NSAID's. Het laatste is des te verraderlijker omdat deze middelen zonder recept vrij verkrijgbaar zijn (Ellison & Berl 2007).

Risicofactoren voor het ontstaan van hyponatriëmie zijn hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht, hyponatriëmie in de voorgeschiedenis, comorbiditeit (polydipsie) en comedatie zoals diuretica (Lange e.a. 2013).

Differentiaaldiagnostisch dient men bij hyponatriëmie na te gaan of er sprake is van isotone, hypotone of hypertone hyponatriëmie. De hypotone hyponatriëmie wijst op SIADH.

### Paliperidon en lamotrigine

Zowel bij paliperidon als bij lamotrigine is SIADH beschreven. In de officiële productinformatie van paliperidon wordt SIADH niet als bijwerking beschreven, wel waterintoxicatie met een frequentie van 1/1000 tot 1/10.000. ADH-secretiedeficiëntie wordt met dezelfde frequentie beschreven. Kaur e.a. (2016) beschreven in een recent *case report* SIADH bij paliperidongebruik. Bij Lareb zijn geen meldingen gedaan. De wereldwijde database van de WHO met meer dan 100 aangesloten landen vermeldt 5 meldingen van paliperidon en SIADH.

In de literatuur zijn drie case reports beschreven van hyponatriëmie door lamotrigine (Mewasingh e.a. 2000;

Ruiz Gines e.a. 2007). Kloster e.a. (1998) beschreven een patiënt die overleed aan SIADH bij lamotriginegebruik. Verder is er nog een Japanse publicatie (Tsuru e.a. 2012) waarin een casus beschreven wordt van een 13-jarige jongen met SIADH en lamotriginegebruik. De hyponatriëmie kan mogelijk ook ontstaan bij de dosisverhoging van lamotrigine door een sterker effect op de AVP-2-receptor (Liamis e.a. 2008).

### CONCLUSIE

Het SIADH heeft bij de door ons beschreven patiënte geleid tot een ernstige hyponatriëmie, wat de waarschijnlijke oorzaak voor het overlijden van patiënte was. Dit syndroom werd waarschijnlijk veroorzaakt door lamotrigine en/of paliperidon. Omdat patiënte een relatief jonge vrouw zonder somatische voorgeschiedenis was, zijn andere oorzaken van SIADH onwaarschijnlijk.

Na het starten en wijzigen van psychofarmaca moet men bij symptomen van algemene malaise, misselijkheid en een dorstgevoel altijd alert zijn op een zich ontwikkelend SIADH. Er moet dan met spoed controle van de serumconcentratie natrium gedaan worden. Lethargie, braken en epileptische insulten zijn latere symptomen die duiden op cerebrale inklemming. Bij vroegtijdige detectie van dit syndroom was het overlijden van deze jonge vrouw mogelijk te voorkomen geweest.

**LITERATUUR**

- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064.
- Heuvel van den OA, Bet PM, van Dam ECWM, Eeckhout EM. Het syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch syndroom (SIADH) tijdens het gebruik van de antipsychotica haloperidol en quetiapine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1944-8.
- Kaur J, Kumar D, Alfishawy M, Lopez R, Sachmechi I. Paliperidone inducing concomitantly syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016: 2587963.
- Kloster R, Børresen HC, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Seizure* 1998; 7: 419-20.
- Lange C, Kojda G, Cordes J, Hellen F, Gillmann A, Grohmann R, e.a. Epidemiology, symptoms, and treatment characteristics of hyponatremic psychiatric inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 799-805.
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-53.
- Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; 33: 101-14.
- Mewasingh I, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatraemia associated with lamotrigine associated with cranial diabetes insipidus. *Lancet* 2000; 356: 656.
- Monden MAH, Schulte PFJ, Cohen D. Plaatsbepaling van lurasidon. *Psyfar* 2016; 1: 23-7.
- Ruiz Gines MA, Garcia Garcia S, Ruiz Ginés JA, Tze Kiong E, Fernández Rodríguez E. Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy? *An Med Interna* 2007; 24: 335-8.
- Tsuru T, Akiyama R, Kohashi K, Okumura K. Case of a 13 year old boy with hyponatraemia due to lamotrigine induced of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *No To Hattatsu* 2012; 44: 73-4.

**SUMMARY**

## The syndrome of inappropriate diuretic hormone secretion (SIADH) ending lethal during the use of paliperidone and lamotrigine

**M.A.H. MONDEN, L.P. VAN DER VORST, H.J.M. MARTENS, A. VAN DER WOLK**

Hyponatremia, as a result of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), is well known with the use of nearly all antipsychotics and mood stabilizers. The first symptoms are atypical and are not always mentioned by the patient. However, not recognising the syndrome in due time can be lethal.

We describe a 35-year-old woman who died due to lack of recognition of SIADH. The patient, who had a bipolar disorder and was for a long time on a paliperidone depot, developed complaints of nausea, vomiting and thirst after lamotrigine was prescribed. A few days after increasing the dose, she died; no evidence was found of suicide.

The SIADH was probably triggered by the use of lamotrigine and paliperidone. Paying sufficient attention to the symptoms that may cause this syndrome, as well as their early recognition, could save lives.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 848-851

**KEY WORDS** lamotrigine, paliperidone, SIADH