

SIADH bij patiënt die met quetiapine behandeld werd

A. L'Ecluse, Y. Balthasar, M. Destoop

Hyponatriëmie is een frequent voorkomende elektrolytenstoornis bij het gebruik van medicatie en kan ernstige gevolgen hebben. Het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) is de frequentste oorzaak. Wij beschrijven een 53-jarige patiënt met onrust, plasklachten, verhoogde mictiedrang, dorst en verwardheid, waarbij hyponatriëmie werd vastgesteld. Een restrictief vochtbeleid in combinatie met afbouw van de oorzakelijke medicatie werd gestart, waardoor patiënt opklaarde en spoedig klachtenvrij was. Deze casus illustreert de mogelijkheid van SIADH bij gebruik van quetiapine. Het vroegtijdig herkennen van dit syndroom is van vitaal belang voor het tijdig instellen van een correcte behandeling om verdere en meer permanente gevolgen te voorkómen.

Hyponatriëmie (gedefinieerd als serumnatriumwaarde < 135 mmol/l) is een frequent voorkomende elektrolytenstoornis in de zorgsector. De incidentie is 20-35% in ziekenhuissetting. Patiënten opgenomen op een intensivereafdeling en ouderen vallen binnen de risicogroep door de aanwezigheid van multiële comorbiditeit, polyfarmacie en een gedaalde inname van vocht en voedsel.¹ In de meeste gevallen wordt het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) als oorzaak aangewezen. Hierbij is er een overmatige secretie van antidiuretisch hormoon (ADH), oftewel vasopressine, ter hoogte van de hypofyse. Hierdoor ontstaat een euvolemische hyponatriëmie.²

De exacte incidentie van SIADH is niet bekend, maar deze is hoger bij ouderen en kinderen.³ Mogelijke oorzaken van SIADH zijn aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, geneesmiddelgebruik en specifieke ziektebeelden.² Wij zagen een patiënt bij wie quetiapine-inname als oorzaak (van SIADH) werd benoemd. Tot op heden zijn hierover slechts enkele kleinschalige studies en casusbeschrijvingen gepubliceerd. In dit artikel gaan we in op de pathofysiologie en de verschillende oorzaken van deze frequent voorkomende aandoening.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 53-jarige man, verbleef gedwongen in een psychiatrisch ziekenhuis wegens overmatig alcoholgebruik (20-30 eenheden per dag) en zelfverwaarlozing. Er was sprake van suïcidedgedachten zonder concreet plan of werkelijke intentie. Patiënt gaf aan geen suïcidepoging te hebben ondernomen in het verleden. Hij rookte, maar gaf aan geen andere middelen te gebruiken.

Bij opname was patiënt goed georiënteerd in trias en coöperatief. Hij vertoonde enkele tekenen van intoxicatie: hij maakte een slaperige indruk, rook naar alcohol, had dysartrie en vertoonde aandachtsproblemen bij het gesprek. Er waren geen argumenten voor een manisch of psychotisch toestandsbeeld, noch voor delier. Diagnostisch werd overmatig gebruik van alcohol, obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) en een lichte verstandelijke beperking vastgesteld. In de voorgeschiedenis was er sprake van psychoses. De somatische voorgeschiedenis bestond uit arteriële hypertensie waarvoor hij perindopril 5 mg éénmaal daags kreeg, orchidectomie na infectie, *gastric bypass* (GABY) 8 jaar eerder, een pneumothorax en een CVA 5 jaar eerder en recent een vermoedelijke epilepsieaanval na ontwenning, waarvoor een expectatief beleid was gevoerd.

Als onderhoudsmedicatie nam patiënt clomipramine 75 mg daags wegens de OCS, clozapine 25 mg daags voor een psychotische stoornis, lorazepam 1 mg 3 maal daags tegen agitatie en quetiapine 200 mg daags voor slaapproblematiek. Hiernaast nam hij paracetamol 1 g 3 maal daags, lidocaïne 700 mg transdermaal 1 maal daags wegens jeukklachten, esomeprazol 20 mg 1 maal daags, ijzer complex en vitamine B-suppletie. Hiernaast gebruikte hij fluticason-vilanterol per inhalatie. Zo nodig nam hij loperamide 2 mg tot maximaal 3 maal daags en tramadol 50 mg tot 4 maal daags wegens pijnklachten. Bij opname in het psychiatrisch ziekenhuis werd clorazepinezuur 50 mg in afbouwschema en ibuprofen 600 mg 1 maal daags opgestart. In de volgende week werd perindopril 5 mg daags opgestart voor hypertensie, alsook naltrexon 50 mg daags, naast een topicale behandeling 2 maal daags met propyleenglycolstearinezuur (indifferent middel) voor huidklachten.

Vervolgens werd de dosis quetiapine 100 mg XR (vertraagde afgifte) verhoogd naar quetiapine 200 mg IR (directe afgifte) wegens doorslaapproblemen.

7 dagen hierna begon patiënt grote hoeveelheden water te drinken en maakte hij een verwarde indruk. De verpleging observeerde dat hij vaak onrustig was, voornamelijk 's nachts. Bij een bloedafname werd een ferriprievieve anemie (Hb 10,7 g/dl; normaalwaarden: 13,4-16,5 g/dl) hyponatriëmie (126 mmol/l; normaal: 135-145 mmol/l), verlaagde osmolaliteit (248 mOsm/kg; normaal: 275-295 mOsm/kg) en een inflammatoir beeld (monocytose en leukocytose) zonder duidelijke focus vastgesteld. Verder waren er geen uitgesproken klachten en was patiënt hemodynamisch stabiel.

11 dagen na de dosisverhoging van quetiapine werd nogmaals geobserveerd dat patiënt verward was. Er was sprake van verstoorde oriëntatie in tijd en ruimte, ontremd gedrag en hij was langdradig en incoherent in zijn verhaal. In deze periode deden zich ook enkele urinaire klachten voor. De plasfrequentie bedroeg 1 maal per 2 uur met verhoogde aandrang en ook polydipsie was aanwezig. In het kader van deze klachten werd quetiapine verder verhoogd tot 400 mg daags, werd tamsulosine 0,4 mg 1 maal daags opgestart en een algemene vochtrestrictie gehandhaafd.

Wegens progressie van de hyponatriëmie (120 mmol/l) werd patiënt de volgende dag opgenomen op de afdeling Nefrologie. Hier werden echter geen specifieke verdere klachten of psychiatrische elementen geconstateerd. Patiënt was helder en georiënteerd in trias. Wel vermeldde hij dat hij veel dronk (tot 3 l per dag) en frequent moest plassen. Bij longauscultatie was lichte demping waarneembaar in de linker long. Ook werd hyponatriëmie (126 mmol/l) vastgesteld. De bloeddruk bedroeg 155/76 mmHg, consistent met de bekende hypertensie. Een vochtrestrictie van 800 ml/24 uur werd opgelegd en de quetiapinedosis werd gehalveerd tot 200 mg wegens een vermoeden van SIADH ten gevolge van antipsychotica.

Na heropname op de psychiatrische afdeling was patiënt helder en adequaat. Het restrictieve vochtbeleid werd voortgezet en aangehouden op 800 ml/24 uur. Patiënt had hier begrip voor en was coöperatief. We hadden wel enige twijfel over zijn compliantie aangezien er de mogelijkheid was tot bijdrinken. 7 dagen later bedroeg het serumnatrium 129 mmol/l, waarvoor bijdrinken als oorzaak werd aangewezen.

DISCUSSIE

SIADH – kliniek en pathofysiologie

Het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) is de voornaamste oorzaak van euvolemische hyponatriëmie en heeft een hogere incidentie bij ouderen en patiënten die verblijven op een intensiecareafdeling. In de meeste gevallen is het syndroom een gevolg van een onderliggende aandoening,

maar een erfelijke of iatrogene oorzaak is ook mogelijk. Verschillende ziektebeelden kunnen een SIADH uitlokken. Mogelijke oorzaken zijn: aandoeningen en trauma in het centrale zenuwstelsel, ectopische productie van ADH, hiv en longaandoeningen zoals pneumonie en tuberculose.⁴

Waar hyponatriëmie door SIADH onder antidepressiva uitvoerig beschreven en goed bekend is, kunnen wij stellen dat quetiapinegeïnduceerde SIADH op basis van de huidige literatuur nog steeds een zeldzaamheid is.⁵ Verder kunnen ook andere farmaca SIADH veroorzaken, waaronder: nicotinepreparaten, barbituraten, opiaten, thiazidediuretica, carbamazepine, chloorpropamide, cytotoxische en psychotrope farmaca.^{2,6}

Een laatste mogelijke oorzaak is chirurgie, hierbij manifesteert de hyponatriëmie zich kort na de operatie.⁷⁻⁹ Men vermoedt dat pijnreceptoren hierin een belangrijke rol spelen, verder onderzoek is echter vereist.

De pathofysiologie berust op een ongecontroleerde afgifte van ADH uit de posterieure hypofyse na aanmaak in de hypothalamus. In normale omstandigheden wordt ADH vrijgezet als reactie op een verhoogde osmolaliteit waargenomen ter hoogte van de posterieure osmoreceptoren van de hypothalamus. Wanneer het ADH zich eenmaal in de bloedbaan bevindt, zal het binden op V2-receptoren ter hoogte van de tubulaire cellen van de nier. Vervolgens worden aquaporine-2-waterkanalen gevormd die de absorptie/resorptie van vocht bevorderen. Dit zal een daling van de osmolaliteit teweegbrengen. De genoemde osmoreceptoren registreren deze daling en inhiberen de afgifte van ADH, waardoor de osmolaliteit normaliseert.

Het is belangrijk te vermelden dat in situaties waarin het totale bloedvolume significant gedaald is, er een ADH-afgifte plaatsvindt, ongeacht de osmolaliteit. De functie van ADH omvat dus osmo- en volumeregulatie van het lichaam. Bij patiënten met een SIADH is de ADH-waarde hoog en is deze onafhankelijk van de osmolaliteit. De gevolgen hiervan zijn hyponatriëmie en het ontstaan van (cerebraal) oedeem wegens de daling in osmolaliteit. Indien de hyponatriëmie niet uitgesproken is (> 130 mmol/l) en zich geleidelijk heeft ontwikkeld (over een periode > 24-48 uur) is het mogelijk dat de patiënt volledig asymptomatisch is.^{10,11} Indien de hyponatriëmie zich echter snel ontwikkeld heeft of meer uitgesproken is, kunnen de volgende symptomen optreden: nausea met of zonder braken, algemene malaise, hoofdpijn, spierzwakte, spierkrampen en lethargie.^{2,12} Bij een meer uitgesproken hyponatriëmie (< 120 mmol/l) zijn epileptische insulpen, coma en ademhalingsstilstand mogelijk.^{6,13} Acute hyponatriëmie encefalopathie is mogelijk reversibel, maar permanente neurologische schade en overlijden zijn ook beschreven.^{2,14}

SIADH – etiologische afwegingen

Clozapine, clomipramine en tramadol zijn alle beschreven als mogelijke oorzaak van SIADH en kunnen in deze casus als oorzakelijke factoren worden beschouwd.¹⁵⁻¹⁷

Quetiapine lijkt echter de meest waarschijnlijke oorzaak. Dit aangezien de klachten eerst ontstonden na dosisverhoging van quetiapine, toenamen na een tweede dosisverhoging en verdwenen na dosisreductie met aanvullende behandeling. Verder gebruikte patiënt al geruime tijd een constante dosis clomipramine en hebben tricyclische antidepressiva over het algemeen een relatief kleiner risico op hyponatriëmie. De clozapine nam hij eveneens geruime tijd met constante dosis in en de tramadol nam hij enkel zo nodig, wat niet het geval was in de besproken tijdsperiode.

Verder moet men ook rekening houden met het feit dat patiënten met schizofrenie primaire polydipsie kunnen vertonen en dat de anticholinerge bijwerkingen van antipsychotica een droge mond kunnen veroorzaken, wat de polydipsie kan verergeren.¹⁸ Polydipsie op zich kan ook leiden tot hyponatriëmie; men moet deze entiteit onderscheiden van een SIADH-geïnduceerde hyponatriëmie.¹⁹

SIADH bij antipsychoticagebruik

Zoals eerder vermeld, zijn psychotrope farmaca een mogelijke oorzaak van hyponatriëmie en het etiologisch mechanisme hierachter is bijna altijd SIADH.²⁰⁻²² Hierbij zijn verschillende pathofysiologische mechanismen mogelijk, naargelang het type medicatie. Uit de literatuur is reeds gebleken dat antidepressiva de meest frequente oorzaak zijn onder de psychotrope farmaca. Zowel de tricyclische antidepressiva, monoamineoxidaseremmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) als serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) zijn bekend als oorzaak van SIADH.²⁰⁻²² De SSRI's worden echter het frequentst in verband gebracht met SIADH.^{23,24} Men heeft lang gedacht dat het mechanisme hierachter berustte op de effecten van serotonine op de 5-hydroxytryptaminereceptoren (5HT) en de effecten van noradrenaline op α 1-adrenerge receptoren. In latere studies met paroxetine werd deze hypothese echter ontkracht. Nieuwere studies met sertraline en fluoxetine suggereren dat de SSRI's een agonistische functie hebben op de V2-receptoren met een opregulering van de aquaporinekanalen als gevolg.²⁵ Antipsychotica zijn minder bekend als oorzaak van SIADH. Hierbij heeft de eerste generatie antipsychotica (FGA's) een hogere associatie met SIADH dan de tweede generatie antipsychotica (SGA's).^{20,21,26,27} Tot op heden is het volledige ontstaansmechanisme nog niet geheel opgehelderd. Meerdere mechanismen werden reeds in verschillende studies gesuggereerd, maar een concrete conclusie kon niet getrokken worden. Eén van deze mechanismen is dat antipsychotica een hypersensitiviteit van de dopamine 2 (D_2)-receptor veroorzaken met verhoogde ADH-secretie als gevolg. Andere mechanismen zijn de hypotensiegerelateerde baroreflexstimulatie en de serotoninegemedeerde effecten op de 5-HT1A- en 5-HT2-receptoren.^{28,29}

Een patiënt-controlestudie toonde aan dat atypische antipsychotica zoals aripiprazol, clozapine en queti-

apine hyponatriëmie kunnen veroorzaken door hun serotoninegemedeerde effecten op centrale 5-HT2- en 5-HT1c-receptoren.³⁰ Een andere studie sprak dit tegen en suggereerde dat een 5-HT1A- en 5-HT2-bezetting juist een beschermend effect heeft op het ontstaan van hyponatriëmie.³¹ Hierbij concludeerde men ook dat verschillende atypische antipsychotica een hoge affiniteit hebben voor de D_2 - en D_3 -receptoren. Gezien de hoge affiniteit van D_3 voor endogene dopamine is er een minimale bezetting van deze receptoren in dopaminerijke gebieden of omstandigheden. Aangenomen wordt dan ook dat de verhoogde ADH-vrijstelling een gevolg is van een hogere bezetting van de D_2 -receptoren in combinatie met een supergevoeligheid van deze receptoren.³¹ Tot slot is er ook de hypothese dat antipsychotica, met name haloperidol, een agonistische werking hebben op de V2-receptoren met een opregulering van de aquaporinekanalen als gevolg.²⁵

SIADH bij quetiapine

Onder de antipsychotica wordt ook quetiapine benoemd als mogelijke oorzaak voor het ontstaan van hyponatriëmie en SIADH. Net als bij andere antipsychotica gebeurt dit bij quetiapine via vrijstelling van ADH, d.m.v. het effect op de centrale serotonerge 5-HT2- en 5-HT1c-receptoren.^{5,30} In de genoemde patiënt-controlestudie bestudeerde men hyponatriëmie bij psychiatrische patiënten.³⁰ Men onderzocht 264 casussen van hyponatriëmie vergeleken met een controlegroep en vond dat quetiapine een sterke risicofactor was voor het ontstaan van hyponatriëmie bij psychiatrische patiënten. Dezelfde studie toonde aan dat risperidon, olanzapine, clonazepam en zolpidem geassocieerd waren met een lagere incidentie van SIADH.³⁰

Hiernaast vonden we nog enkele casusbeschrijvingen van SIADH bij quetiapine. Zo werd een vrouw van 65 beschreven onder behandeling met quetiapine voor schizofrenie, bij wie quetiapinegeïnduceerde SIADH werd vastgesteld.⁵ Een hypertoon infuus werd gestart, gezien de extreem lage natriumwaarde en ernstige neurologische symptomen. In deze casus nam patiënte al 3 maanden quetiapine en ging men uit van chronische hyponatriëmie. In een andere casus beschreef men een 57-jarige vrouw met schizofrenie en hyponatriëmie, ze gebruikte 300 mg quetiapine. Na een week werd de hyponatriëmie toegeschreven aan quetiapinegeïnduceerde SIADH. Hypertone zoutoplossing werd gestart in combinatie met vochtrestrictie, quetiapine werd gestopt en later vervangen door een ander antipsychoticum.³² Verder vonden we ook nog een casus van quetiapinegeïnduceerde SIADH bij een 49-jarige man, met een niet-aangeboren hersenletsel, die behandeld werd met een dosis van 25 mg wegens slaapproblemen. Behandeling bestond uit hypertone zoutoplossing intraveneus, toevoeging van zout aan zijn dieet en het stoppen van quetiapine. Ook hier werd een vochtrestrictie toegepast.³³ In een oudere casus beschrijft men een 27-jarige man die na hoofdtrauma een geagiteerd delier doormaakte,

waarvoor hij behandeld werd met haloperidol en quetiapine, waarna hij een SIADH doormaakte. Hij werd enkel behandeld met vochtrestrictie en zoutinname per os. Na correctie werd quetiapine opnieuw opgestart, met nogmaals hyponatriëmie tot gevolg.³⁴

Behandeling en preventie

De behandeling berust op correctie en behoud van de natriumspiegel alsook de aanpak van mogelijke onderliggende problemen. Het streefdoel van de natriumspiegel is > 130 mmol/l.²

De keuze van de aanpak is afhankelijk van zowel de symptomen als de onset. Bij lichte tot matige symptomen wordt een vochtrestrictie van minder dan 800 ml/dag aanbevolen. Bij persisterende hyponatriëmie kan orale zoutsuppletie of intraveneuze suppletie opgestart worden; hierbij wordt een hypertone zoutoplossing van NaCl 3% aanbevolen. Lisdiuretica kunnen toegevoegd worden om de diurese te bevorderen.

Bij symptomatische patiënten met ernstige hyponatriëmie is snelle correctie aangewezen. Men moet echter bedacht zijn op centrale pontiene myelinolyse en andere ernstige, irreversibele neurologische complicaties zoals quadriparesis indien men te snel corrigeert, waarbij de grens wordt gelegd op 8 mmol/l per 24 uur of 0,5-1 mmol/l per uur.² Bij chronische hyponatriëmie zijn de risico's bij snelle correctie groter dan bij acute (< 48 uur bestaand).^{5,11}

Specifiek bij het opstarten van quetiapine of een ander SGA wordt systematische monitoring van elektrolyten en hyponatriëmie niet aanbevolen.³² Vanuit de praktijk adviseren deze auteurs wel 1-2 maal de natriumspiegels te bepalen binnen de eerste week bij opstart of aanpassing van een SGA. Frequentere monitoring kan nodig zijn bij individuen met bestaande hyponatriëmie en risicofactoren voor SGA-geïnduceerde hyponatriëmie.³²

CONCLUSIE

In deze casus beschreven we een zich snel ontwikkelende hyponatriëmie door SIADH, na opbouw van quetiapine. De SIADH werd toegeschreven aan quetiapine, waarbij we noteren dat patiënt eveneens behandeld werd met clomipramine, clozapine en tramadol. Alle een mogelijke oorzaak van SIADH, maar gezien het beloop van de klachten, de link met de dosisverhoging van quetiapine alsook het verdwijnen van de klachten na verlaging van de dosis ervan concluderen we dat quetiapine hier het oorzakelijke geneesmiddel was. Een bijkomende factor was de aanwezigheid van polydipsie, een frequente risicofactor in het ontstaan van hyponatriëmie bij patiënten met schizofrenie.

Waar hyponatriëmie door SIADH onder behandeling met antidepressiva een uitvoerig beschreven en goed bekend fenomeen is, kunnen wij besluiten dat quetiapinegeïnduceerde SIADH op basis van de huidige literatuur nog steeds een zeldzaamheid is.⁵ Gezien het frequente gebruik van deze medicatie, zowel binnen als buiten de psychiatrie, is het echter wel belangrijk om hier in de klinische praktijk alert op te zijn.

LITERATUUR

- 1 Burst V. Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; 52: 24-35.
- 2 Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
- 3 Wood JP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: Garfunkel LC, Kaczorowski JM, Christy C, red. *Pediatric clinical advisor* (2de ed.). Philadelphia: Mosby; 2007. p. 549.
- 4 Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, e.a. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1990; 263: 973-8.
- 5 Koufakis T. Quetiapine-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Case Rep Psychiatry* 2016; 4803132.
- 6 Seifert JA-O, Letmaier M, Greiner T, e.a. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program-an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128: 1249-64.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Andreas L'Ecluse, arts in opleiding tot huisarts, Universiteit Antwerpen.

Yannick Balthasar, psychiater, AZ Monica, Antwerpen.

Marianne Destoop, psychiater, Multiversum, Boechout en professor, CAPRI, Universiteit Antwerpen.

Correspondentie

Andreas L'Ecluse (andreas.lecluse@gmail.com).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-12-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(3):192-195