

Hyponatriëmie onder invloed van carbamazepine en oxcarbazepine

Op 19 december 2022 vond in Utrecht de promotie plaats van Bianca Berghuis, op een proefschrift getiteld: Carbamazepine en Oxcarbazepine Induced Hyponatremia.¹

Carbamazepine (CBZ) en oxcarbazepine (OXC) horen, ook zestig jaar na de introductie, tot de meest voorgeschreven aanvalsmedicatie. Al in de eerste jaren werd bekend dat hyponatriëmie een veel voorkomende bijwerking was. Deze bijwerking treedt bij OXC zelfs vaker op (23-73%) dan bij CBZ (4-40%). CBZ en OXC geïnduceerde hyponatriëmie (COIH) is een relevant onderwerp voor onderzoek, want deze middelen worden wereldwijd zeer veel gebruikt, ondanks de komst van nieuwe middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Door de vergrijzing is er een toename van incidentie van deze bijwerking. Veel vragen over COIH zijn onbeantwoord: wat zijn de oorzaken en risicofactoren, wat is het onderliggende mechanisme, en wat zijn de mogelijke genetische invloeden. Naast de wetenschappelijke studies is er in het proefschrift plaats voor praktische adviezen over het management, en er zijn illustratieve casussen opgenomen die diepgang geven aan de klinische aspecten van COIH.

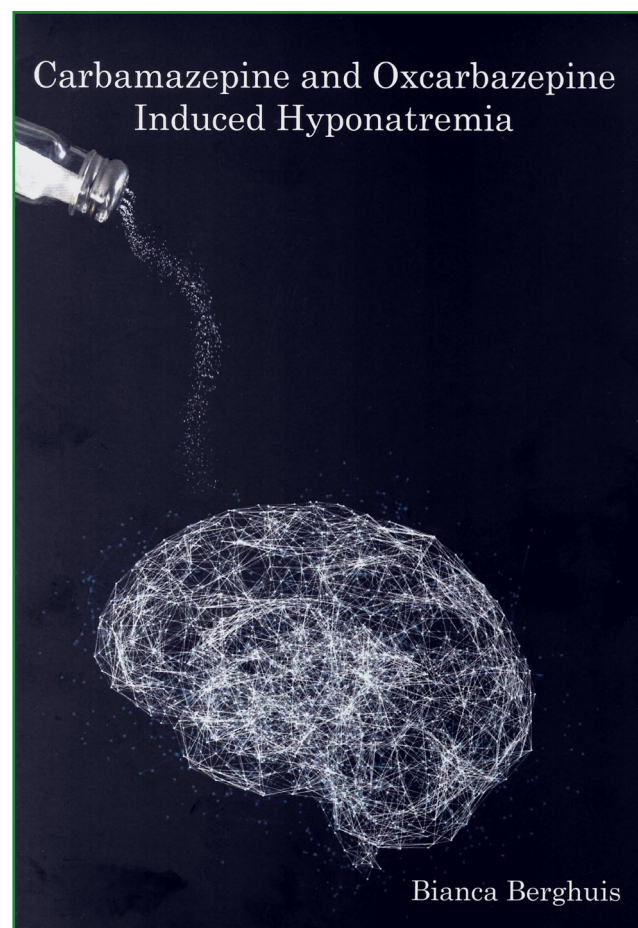
Het onderzoek

De onderzoeken in het proefschrift richten zich op de volgende vragen:

- 1 Bij COIH ontstaat de hyponatriëmie zeer geleidelijk, vaak ongemerkt voor de patiënt. Zijn er, behalve de afwijkende laboratoriumuitslagen, relevante klinische gevolgen?

In een grote farmacogenetische databank werden 1782 CBZ/OXC gebruikers geïdentificeerd, van wie meer dan de helft een hyponatriëmie had. Klinisch relevante bijwerkingen, zoals duizeligheid, vermoeidheid, instabiliteit en dubbelzien, kwamen voor bij 65% van mensen met

hyponatriëmie. Bij een ernstige hyponatriëmie ($\text{Na} < 128$ mmol/l) was dit 83%. Zonder hyponatriëmie had 21% bijwerkingen: dat betekent dat mensen met een hypona-



triëmie zeven keer meer kans hebben op bijwerkingen. Daarnaast wordt met een enkele casus geïllustreerd dat bij mensen met een milde hyponatriëmie zonder veel

¹ https://www.globalacademicpress.com/ebooks/bianca_berghuis/. Promotoren: prof. dr. D. Lindhout en prof. dr. J.W. Sander en copromotoren: dr. B.P.C. Koeleman en dr. G.J. de Haan.

klachten, een acute ontregeling dreigt wanneer een ander medicament wordt toegevoegd met invloed op deze as. Het pleit voor een actieve houding van de behandelaren in het opsporen en behandelen van COIH.

- 2 Hoe vaak komt COIH voor en welke patiëntgebonden factoren bepalen het risico?

Bij 26% van de CBZ gebruikers en bij 46% van de OXC gebruikers werd een hyponatriëmie gevonden. De belangrijkste risico verhogende factoren waren: een leeftijd boven 40 jaar; hoge bloedspiegels van CBZ of OXC; en het gelijktijdig gebruik van andere aanvalsmedicamenten. Vrouwelijke OXC-gebruikers hadden een hoger risico -op COIH dan mannen, bij CBZ was er geen significant verschil.

- 3 Zijn er genetische factoren aan te geven?

Met een genoom-brede associatie studie werden geen genetische risicofactoren voor hyponatriëmie gevonden onder CBZ/OXC gebruikers. Er werden evenmin associaties gevonden met polymorfismen in het *KCNJ1* gen, dat een rol speelt bij thiazide-geassocieerde hyponatriëmie.

Er zijn sterke aanwijzingen dat COIH multifactorieel bepaald is. Bijvoorbeeld, waar voorheen gedacht werd dat COIH vooral berustte op een inappropriate antidiuretisch hormoon secretie, blijkt uit dierexperimenteel onderzoek dat een directe stimulatie van de vasopressine 2 receptor en de aquaporine 2 expressie waarschijnlijk een belangrijkere rol speelt.

Praktische adviezen

Het proefschrift eindigt met een praktisch advies voor de praktijk (zie kader). Het betreft een advies over een optimale monitoring van het natrium gehalte bij de start en op gevorderde leeftijd, en behandeladvies bij een matige en een ernstige hyponatriëmie.

Conclusie

Dit proefschrift verdient een plaats in de boekenkast (of in de lijst met belangrijke linkjes) van iedere behandelaar van volwassenen met epilepsie. Het toont aan dat COIH vaak leeftijdgebonden is, en dat de klachten door het sluipend verloop kunnen worden gemaskeerd. Van de behandelaar is een actieve benadering vereist, natuurlijk ook vanwege invloed van CBZ en OXC op de minerale bothuishouding, en potentie van medicijninteracties.

Measure sodium levels

- At the start, after 1 month and after 3-6 months of CBZ or OXC use
- After dosage increase, alterations in co-medication or reports of AEs'
- In chronic CBZ users over 60 and OXC users over 40 years of age, once a year

Treatment

Sodium level 134-128 mMol/l

- 1 Fluid restriction (1,5 L/day)
- 2 Not resolved and AEs: decrease dose/substitute/ fluid restriction 1 L/day

Sodium level <128 mMol/l

- 1 Substitute ASM
- 2 Restriction of 1 L/day
- 3 Consult an internal medicine doctor

Praktische adviezen [ASM: anti-seizure medication; CBZ: carbamazepine; OXC: Oxcarbazepine; AEs: Adverse Effects].