

Twee verwarde patiënten

Tanne van Wijngaarden, Janny Dekker

Inleiding

De differentiaaldiagnose van verwardheid bij een oudere patiënt is uitgebreid. Veelvoorkomende oorzaken zijn een urineweginfectie, dehydratie of een onregelde diabetes mellitus. Ook trauma, depressie en dementieel syndroom kunnen verwardheid veroorzaken.¹ Soms echter ligt het onderliggend lijden minder voor de hand, zoals duidelijk zal worden uit het verhaal van de volgende twee patiënten.

Beschouwing

In beide casus zien we een oudere patiënt met verwardheid, die bij nadere analyse blijkt samen te hangen met hyponatriëmie bij diureticagebruik. Hadden we dit probleem bij mevrouw Peters en mevrouw Thomas kunnen voorkomen? Is de bij hen aangetroffen hyponatriëmie een zeldzaamheid of komt dat vaker voor bij gebruik van een thiazidediureticum? Welke patiënten hebben een verhoogd risico?

Van hyponatriëmie spreken we als het serumnatrium lager is dan 135 mmol/l. Hyponatriëmie is een veelvoorkomende, bij ouderen zelfs de meest voorkomende elektrolytstoornis.² Bij een beginnende hyponatriëmie kunnen de volgende klachten optreden: verminderde eetlust, vermoeidheid, misselijkheid en malaisegevoel. Later kunnen gewichtstoename, pollakisurie en hoofdpijn ontstaan. Als de concentratie natrium verder daalt, kan de patiënt last krijgen van tremoren, verminderde reflexen en diarree. Een

Samenvatting

Van Wijngaarden T, Dekker JH. Twee verwarde patiënten. *Huisarts Wet* 2010;53(6):337-9.

Hyponatriëmie is een elektrolytstoornis die veel voorkomt bij ouderen. De stoornis kan lang symptomeloos verlopen, maar heeft uiteindelijk ernstige gevolgen. De belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van hyponatriëmie is het gebruik van een thiazidediureticum. Risicofactoren zijn hogere leeftijd, ondergewicht en een eerdere episode van hyponatriëmie bij diureticagebruik. Bij patiënten die diuretica gebruiken moet men extra alert zijn op symptomen als verwardheid, malaise en braken. Het kan zinvol zijn om bij patiënten ouder dan 70 jaar twee weken na de start van het diureticum niet alleen het kalium- maar ook het natriumgehalte in het bloed te bepalen.

Academische Huisartsenpraktijk Groningen en afdeling Huisartsgeneeskunde UMCG, Postbus 880, 9700 AW Groningen. T. van Wijngaarden, huisarts; dr. J.H. Dekker, huisarts en universitair hoofddocent.

Correspondentie: t.van.wijngaarden@ahg.umcg.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Casus A

De zoon van de 78-jarige mevrouw Peters belt op zaterdagavond de huisartsenpost. Hij is bij zijn moeder op bezoek en vindt haar erg verward. Ze kan niet goed uit haar woorden komen en kan zijn vragen niet goed beantwoorden. Ze heeft de dag tevoren van haar eigen huisarts antibiotica gekregen vanwege een blaasontsteking. Deze morgen heeft ze overgegeven en wat diarree gehad. Dit is nu over, maar ze heeft een trillerig en doof gevoel in handen en voeten. Mevrouw Peters heeft geen koorts en geen pijn. De dienstdoende huisarts legt een visite af en ziet een patiënte met een verlaagd bewustzijn, die af en toe contact maakt. Ze geeft inadequate antwoorden op vragen, het is niet geheel duidelijk of er een afasie is. Bij lichamelijk onderzoek vindt de huisarts een temperatuur van 36,8 °C en een bloeddruk van 140/80, met een regulaire pols van 80 per minuut. Bij auscultatie zijn aan hart en longen geen afwijkingen te vinden. Er is enkeloedeem beiderzijds. Bij neurologisch onderzoek vindt de huisarts geen afwijkingen, er is geen parese en de reflexen zijn normaal. Wel geeft de patiënte een verminderd gevoel aan in handen en voeten. Aanvullend onderzoek met behulp van een urinestick toont een spoortje bloed. Bij navraag blijkt mevrouw Peters al jarenlang nifedipine, atenolol en hydrochloorthiazide te gebruiken in verband met hypertensie. Verder gebruikt ze sinds twee dagen nitrofurantoïne vanwege de urineweginfectie. De dienstdoende huisarts constateert een delier, met in de differentiaaldiagnose een cerebrovasculair accident, en belt met de dienstdoende internist. Deze denkt dat het probleem waarschijnlijk niet op zijn terrein ligt en adviseert de neuroloog te bellen. Uiteindelijk wordt de patiënte met de werkdiagnose cerebrovasculair accident ingestuurd naar de neuroloog.

In het ziekenhuis wordt mevrouw Peters na een oriënterend laboratoriumonderzoek alsnog overgedragen aan de internist. Het natriumgehalte in haar bloed is 111 mmol/l, het kaliumgehalte 2,9 mmol/l. De rest van het laboratoriumonderzoek laat behalve een bezinking van 61 mm, waarmee ze al langer bekend is, geen afwijkingen zien. Het gehalte C-reactief proteïne is 15 mg/l. Na twee dagen intraveneus vocht en natrium is mevrouw Peters weer helemaal helder, maar ze kan zich niet meer precies herinneren wat er gebeurd is. Twee dagen later mag ze naar huis. De conclusie van de internist is: verwardheid door hyponatriëmie, geluxeerd door braken bij antibiotica in combinatie met het gebruik van hydrochloorthiazide. De hypokaliëmie zou geen problemen veroorzaakt hebben. Patiënte heeft nu een relatieve contra-indicatie voor thiazidediuretica, de hydrochloorthiazide wordt dan ook gestopt. De overige medicatie blijft hetzelfde.

Achteraf blijkt mevrouw Peters al jaren een streng zoutarm dieet te gebruiken in verband met haar hoge bloeddruk. En bij bestudering van haar dossier is een brief van vier maanden voor de opname gevonden, waarin de internist een natriumgehalte van 129 mmol/l vermeldde. Op deze melding was geen actie ondernomen.

Casus B

Mevrouw Thomas, 87 jaar oud, belt de huisarts omdat ze zich moe en ziek voelt. Ze heeft een slap gevoel in haar benen, een droge mond en pijn in de rug. Ze heeft hypertensie en gebruikt losartan 50 mg tweemaal daags, en sinds vier maanden ook atenolol/chloorthalidon 50/12,5 mg. De huisarts vindt bij lichamenlijk onderzoek geen afwijkingen. De urinestick toont een positieve leukocytesterasetest en een negatieve nitriettest. De dipslide blijkt de volgende dag positief, waarop de huisarts nitrofurantoïne voorschrijft.

Twee dagen later belt de zoon van mevrouw Thomas naar de praktijk, omdat het helemaal niet goed gaat. Zijn moeder kan niet meer lopen, voelt zich misselijk en is incontinent voor urine. Ook heeft ze een doof gevoel aan het linker been en lijkt ze verward. Als de huisarts arriveert, klaagt ze over slaptte, misselijkheid en aandrang om te plassen. Bij lichamenlijk onderzoek is de temperatuur normaal, de bloeddruk 150/90 en de pols 80 per minuut regulair. Bij onderzoek van de buik wordt een blaasdemping gevonden en bij katheteriseren wordt een retentie van 700 ml vastgesteld. De urine is helder en wordt ingestuurd voor een kweek. Omdat de retentie lijkt samen te hangen met obstipatie, krijgt patiënte lactulose voorgeschreven.

Drie dagen later belt de thuiszorg dat het steeds slechter gaat. Mevrouw Thomas ligt op bed, kan nauwelijks overeind komen en zegt dat ze het gevoel heeft dood te gaan. De huisarts legt opnieuw een visite af en treft een angstige, wat verwarde patiënte aan. De mictie verloopt inmiddels goed en de uitslag van de urinekweek blijkt negatief te zijn. De patiënte wil per se niet worden opgenomen in het ziekenhuis. De huisarts vraagt met spoed een bloedonderzoek aan waarbij licht verhoogde infectieparameters en een natriumgehalte van 109 mmol/l worden gevonden. Het kaliumgehalte is 3,5 mmol/l. De telefonisch geraadpleegde geriater adviseert om de losartan en de atenolol/chloorthalidon te stoppen en de patiënte veel bouillon te laten drinken.

Na twee dagen is de patiënte weer wat opgeknapt; de misselijkheid is verdwenen. Het natrium wordt een week later opnieuw geprikt en is dan 133 mmol/l. Mevrouw Thomas is niet meer verward. Kort voor ze startte met de chloorthalidon bleek er nog een natriumbepaling gedaan te zijn, die geheel normaal was.

zeer ernstige hyponatriëmie gaat gepaard met verwardheid, convulsies en coma.³ De symptomen van een hyponatriëmie worden veroorzaakt door hersenoedeem (te veel water intracellulair). Met name een snelle daling van het natrium veroorzaakt klachten; als de hyponatriëmie langzaam ontstaat, heeft het lichaam voldoende tijd om transporteiwitten te synthetiseren die zorgen voor een osmotische gradiënt zodat het overtollige water zich verplaatst naar extracellulair. Dit verloopt vaak symptomloos. Een tekort aan kalium versterkt de hyponatriëmie omdat het kalium in dat geval naar de extracellulaire ruimte verschuift en het natrium de cel in gaat. Dit mechanisme kan bij mevrouw Peters een rol hebben gespeeld. Een ernstige hyponatriëmie kan dodelijk zijn.

Er is een uitgebreide differentiaaldiagnose van aandoeningen die hyponatriëmie veroorzaken (zie de *tabel*), maar bovenaan staat het gebruik van een diureticum.³ Volgens de literatuur komt hyponatriëmie voor bij 4 tot 17% van de gebruikers van een thiazidediure-

De kern

- ▶ Hyponatriëmie komt bij ouderen veel voor en verloopt vaak symptomloos, maar kan ernstige gevolgen hebben. Risicofactoren zijn hogere leeftijd, ondergewicht en een eerdere episode van hyponatriëmie.
- ▶ De voornaamste symptomen zijn malaise, braken, vermoeidheid of verwardheid; daarnaast ook diarree, polydipsie en oedeem.
- ▶ Thiazidediuretica zijn de belangrijkste oorzaak voor een te laag natriumgehalte. Het is daarom raadzaam het natriumgehalte van risicopatiënten die starten met diuretica goed in de gaten te houden.

ticum.^{2,4} De prevalentie van hyponatriëmie stijgt met de leeftijd: het SHEP-onderzoek liet zien dat bij 4,1% van de mensen boven de 75 die een lage dosis thiazide gebruikten een natriumconcentratie lager dan 130 mmol ontstond.⁵

Bovenstaande onderzoeken zijn gedaan in ziekenhuispopulaties. In een retrospectief onderzoek in de eerste lijn bleek 13,7% van de patiënten die een thiazidediureticum gebruikten een hyponatriëmie te hebben. In de meeste gevallen was deze mild (131-134 mmol), maar 3,7% van de patiënten had een natriumconcentratie lager dan 130 mmol.⁶ In dit onderzoek was overigens niet geregistreerd of de patiënten klachten hadden.

Twee NHG-Standaarden raden het gebruik van thiazidediuretica aan. De NHG-Standaard Hartfalen adviseert om eventueel hydrochloorthiazide toe te voegen aan furosemide bij een moeilijk behandelbare decompensatio cordis, en na twee weken thiazidegebruik het kalium- en kreatininegehalte te bepalen. De natriumspiegel wordt pas meegenomen bij de zesmaandelijks controle.⁷ De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement acht hydrochloorthiazide het middel van eerste keus bij patiënten met hypertensie zonder hart-en vaatziekten of diabetes mellitus, en adviseert om vóór het starten van de behandeling het kaliumgehalte te bepalen. De standaard stelt dat mensen zonder pre-existente hypokaliëmie (< 3,5 mmol/liter) na de start van de behandeling geen verdere controle van elektrolyten meer behoeven, maar geeft geen advies met betrekking tot de natriumspiegel.⁸ Omdat zeer lage natriumspiegels verantwoordelijk zijn voor hoge mortaliteit en ernstige morbiditeit, én omdat thiazidediuretica veelgebruikte middelen zijn, zou men willen kunnen voorspellen welke patiënten een hyponatriëmie gaan ontwikkelen. Een asymptomatische hyponatriëmie is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van een ernstiger hyponatriëmie.⁹ Uit een prospectief onderzoek bleek ook dat een eerdere hyponatriëmie als gevolg van diureticagebruik gemakkelijk kan terugkeren wanneer de patiënt opnieuw start met diuretica.¹⁰ Ook combinaties van thiazidediuretica met andere middelen die de elektrolythuishouding kunnen verstoren, zoals furosemide, tolbutamide, NSAID's, anti-epileptica en antidepressiva, kunnen het natriumgehalte verlagen.¹¹ Risicofactoren zijn hoge leeftijd, laag lichaamsgewicht, hypokaliëmie, immobiliteit en verblijf in een verpleeg- of verzor-

Tabel Oorzaken van hyponatriëmie

	water	natrium	bloedvolume	oorzaken
A	↓	↓↓	hypovolemie	<ul style="list-style-type: none"> - renaal zoutverlies: diuretica, osmotische diurese, hypoadosteronisme, ketonurie - extrarenaal zoutverlies: vochtverlies via de huid (transpireren, brandwonden, cystische fibrose) gastro-intestinaal vochtverlies (braken, sonde, fistels, ileus, diarree), bloedverlies, peritonitis, pancreatitis
B	↑↑	↑	hypervolemie	<ul style="list-style-type: none"> - decompensatio cordis - levercirrose - nefrotisch syndroom - zwangerschap
C	↑	=	normovolemie	<ul style="list-style-type: none"> - SIADH: oorzaken onder andere meningitis, tumor cerebri, psychose, tumoren (duodenum, pancreas, prostaat, leukemie), pijn/emotie, postoperatief (stress + infuus), geneesmiddelen (NSAID's, SSRI's, carbamazepine), longziekten (infecties, tbc) - hormonale ontregeling: hypothyreoidie, bijnierschorsinsufficiëntie (glucocorticoidtekort) - zoutarm of zoutloos dieet

SIADH = Syndrome of inappropriate ADH secretion. NSAID = Niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel. SSRI = Selectieve serotonineheropnameremmer.

gingshuis, zo bleek uit retrospectief onderzoek. Geslacht, duur van het diureticagebruik, nierfunctie en comedatie daarentegen lijken niet geassocieerd te zijn met een laag natriumgehalte.¹² De associatie met leeftijd is ook gevonden in het eerder aangehaalde onderzoek uit de eerste lijn: mensen boven de 70 jaar hadden driemaal zoveel kans om een hyponatriëmie te ontwikkelen dan mensen jonger dan 70. De onderzoekers vonden geen relatie met geslacht en met de dosering van het diureticum.⁶

De literatuur meldt weliswaar dat de natriumdaling meestal ontstaat in de eerste vier weken na de start van de medicatie,¹³ maar de daling kan ook wel degelijk optreden na langdurig symptomeloos gebruik. In de tweede lijn is gebleken dat de meeste patiënten (37%) zich presenteren met malaise en braken maar dat een nog steeds aanzienlijk deel (17%) geen enkel symptoom had. Bij hen werd de hyponatriëmie bij een routinecontrole gevonden.¹⁴

Conclusie

Hyponatriëmie door thiazidegebruik bij ouderen kan symptomeloos verlopen, maar bij de combinatie van diureticagebruik en malaise, braken, vermoeidheid of verwardheid is het goed om aan een te laag natriumgehalte te denken. Ook lijkt het zinvol om bij oudere patiënten het natrium te laten controleren wanneer zich verschijnselen voordoen als diarree, polydipsie of oedeem. Hyponatriëmie kan ook na langdurig diureticagebruik nog ontstaan, en voorzichtigheid is geboden bij de combinatie met bepaalde geneesmiddelen zoals NSAID's en SSRI's (zie tabel 1). Ook is het nuttig in de anamnese aandacht te besteden aan het dieet. Ouderen en mensen met een laag lichaamsgewicht lopen waarschijnlijk een hoger risico om een hyponatriëmie te ontwikkelen. Mensen die eerder een hyponatriëmie hebben gehad door diuretica hebben eveneens een verhoogd risico. Het is te overwegen, zeker wanneer er sprake is van additionele risicofactoren, om bij ouderen twee weken na de start van een diureticum het natriumgehalte te laten bepalen, ook al vermelden de betreffende NHG-Standaarden dit onderzoek niet.

Literatuur

- 1 Van der Wee GM, Van Dijk A, Eekhof JAH, Olde Rikkert MGM, Scholtes ABJ, Veehof LJG, et al. NHG-Standaard Delier bij ouderen. Huisarts Wet 2003;46:141-6.
- 2 Passare G, Viitanen M, Törring O, Winblad B, Fastbom J. Sodium and potassium disturbances in the elderly: prevalence and association with drug use. Clin Drug Investig 2004;24:535-44.
- 3 Adroque HJ, Madias N.E. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581-9.
- 4 Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J R Soc Med 1990;83:704-8.
- 5 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
- 6 Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol 2006;61:87-95.
- 7 Rutten FH, Walma EP, Kruizinga GI, Bakx HCA, Van Lieshout J. NHG-Standaard Hartfalen: eerste herziening. Huisarts Wet 2005;48:64-76.
- 8 Stalman WAB, Scheltens T, Burgers JS, Hukkelhoven CWPM, Smorenburg SM, Banga JD, et al. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement. In: Wiersma Tj, Geijer RRM, editors. NHG-Standaarden voor de huisarts 2010. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
- 9 Bissram M, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. Intern Med J 2007;37:149-55.
- 10 Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia: Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med 1989;110:24-30.
- 11 Kalksma R, Leemhuis MP. Hyponatriëmie bij gebruik van thiazide diuretica: let op combinaties van geneesmiddelen die dit effect versterken. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1521-5.
- 12 Chow KM, Szeto CC, Wong TYH, Leung CB, Li PKT. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. QJM 2003;96:911-7.
- 13 Sonnenblick MY, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia: Review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993;103:601-6.
- 14 Sharabi Y, Illan R, Kamari I, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2002;16:631-5.

Abstract

Van Wijngaarden T, Dekker JH. Two confused patients. Huisarts Wet 2010;53(6):337-9.

Hyponatraemia, an electrolyte disturbance, is common in elderly individuals. Although it may have a long asymptomatic course, it ultimately has serious consequences. The main cause of hyponatremia is the use of thiazide diuretics. Risk factors are old age, underweight, and an earlier episode of diuretic-associated hyponatremia. Doctors should be alert to signs of confusion, malaise, and vomiting in patients taking diuretics. It might be useful to measure not only blood potassium but also blood sodium levels two weeks after patients older than 70 years have started taking a diuretic.