

Klinische les

Desmopressine voor de behandeling van nycturie bij ouderen: ongewenst door hoog risico op bijwerkingen?

T. ten Doesschate^a, L.J.M. Reichert^b, J.A.H.R. Claassen^c

Desmopressin for nocturia in the old: an inappropriate treatment due to the high risk of side-effects?

Desmopressin, a synthetic analog of the antidiuretic hormone, is used in the treatment of enuresis nocturna in children and increasingly also in adults. Nocturia in the elderly causes sleeping disorders and is associated with a higher risk of falling and increased mortality. Desmopressin leads to a significant decrement of nocturia and consequently, a better sleep quality and is for this reason increasingly prescribed in the old. Desmopressin causes borderline hyponatremia (130-135mmol/l) in 15% and severe hyponatremia in 5% of all adult users. Factors that predispose to hyponatremia are a higher dose, age > 65 years, a low-normal serum sodium, a high 24-hour urine volume and co-medication (thiazide diuretics, tricyclic antidepressants, serotonin-reuptake-inhibitors, chlorpromazine, carbamazepine, loperamide, Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs). Hyponatremia is associated with headache, nausea, vomiting, dizziness, and can cause somnolence, loss of consciousness and death. We present two cases where initiation of desmopressin led to hyponatremia, requiring hospitalization. In view of the high risk of desmopressin-associated hyponatremia in the older population, alternative treatment strategies for nocturia must be considered first. If desmopressin is prescribed, strict follow-up of serum sodium levels is necessary.

Key-words: Vasopressins (MESH), Deamino Arginine Vasopressin (MESH), inappropriate ADH syndrome (MESH), Water-Electrolyte Balance (MESH).
Tijdschr Gerontol Geriatr 2010; 41: 256-261

^a Co-assistent, UMC St Radboud, Nijmegen

^b Internist-nefroloog, vasculair geneeskundige, afdeling interne geneeskunde, Alysis zorggroep, locatie Rijnstate, Arnhem

^c Klinisch geriater, senior onderzoeker, afdeling Geriatrie,

UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentie: Dr. J.A.H.R. Claassen, 925 Geriatrie, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. T: 024-3616772 E: j.claassen@ger.umcn.nl

Samenvatting

Desmopressine, een synthetische analoog van het antidiuretisch hormoon, wordt gebruikt ter behandeling van nachtelijke incontinentie bij kinderen en sinds enkele jaren ook in de behandeling van nycturie bij ouderen. Nycturie bij ouderen veroorzaakt slaapstoornissen en is geassocieerd met een hogere kans op vallen en een hogere mortaliteit. Desmopressine leidt bij ouderen tot een significante afname van de nycturie en daarmee tot een betere slaapkwaliteit. Hierdoor wordt het steeds meer voorgeschreven bij ouderen. Desmopressine veroorzaakt bij volwassenen in 15% een borderline hyponatriëmie (Na=130-135mmol/l) en in 5 % een ernstige hyponatriëmie. Predisponerende factoren hiervoor zijn een hogere dosis, leeftijd > 65jaar, een laag-normaal serum natrium, een hoog basaal 24-uurs urine volume, co-medicatie, zoals thiazidediuretica, tricyclische antidepressiva's, specifieke serotonineheropnameremmers, chlorpromazine, carbamazepine, loperamide en NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). Een hyponatriëmie kan, indien ernstig en snel ontstaan, klachten geven zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken, duizeligheid en het kan in ernstige gevallen leiden tot somnolentie, bewustzijnsverlies en overlijden. Wij presenteren twee patiënten waarbij desmopressine-gerelateerde hyponatriëmie aanleiding was voor ziekenhuisopname. Vanwege het hoge risico op hyponatriëmie bij ouderen na gebruik van desmopressine, moeten alternatieve behandelingsstrategieën voor nycturie eerst worden overwogen. Indien desmopressine toch wordt voorgeschreven, is nauwgezette controle van het serum natrium noodzakelijk.

Trefwoorden: Farmacotherapie; veiligheid; mictieklachten; siADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) ; desmopressine

Inleiding

Desmopressine is een synthetische analoog van het antidiuretisch hormoon (ADH). Het wordt in Nederland al jaren gebruikt voor de behandeling van enuresis nocturna bij kinderen. Sinds een aantal jaar wordt het tevens gebruikt in de behandeling van nycturie bij volwassenen. Desmopressine leidt tot een vermindering van het dagelijkse urinevolume en, indien 's avonds ge-

geven, daarmee tot een afname van de nycturie. Een belangrijk nadeel van dit geneesmiddel is echter het risico op ernstige hyponatriëmie, welke rechtstreeks gerelateerd is aan het werkingsmechanisme van ADH, en daarom ook wel gerapporteerd wordt als een iatrogeen siADH (syndrome of inappropriate ADH).

Bij kinderen is dit fenomeen een zeldzame bijwerking, maar de incidentie stijgt sterk met de leeftijd, waardoor deze bijwerking bij ouderen veel vaker voorkomt dan gedacht. Deze hyponatriëmie kan, indien ernstig of snel ontstaan, hoofdpijn, misselijkheid, braken en duizeligheid geven. Het kan daarnaast tot somnolentie en bewustzijnsverlies leiden en zelfs fataal aflopen.¹ Wij beschrijven hier twee gevallen van hyponatriëmie door desmopressine gebruik waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was.

Ziektegeschiedenissen

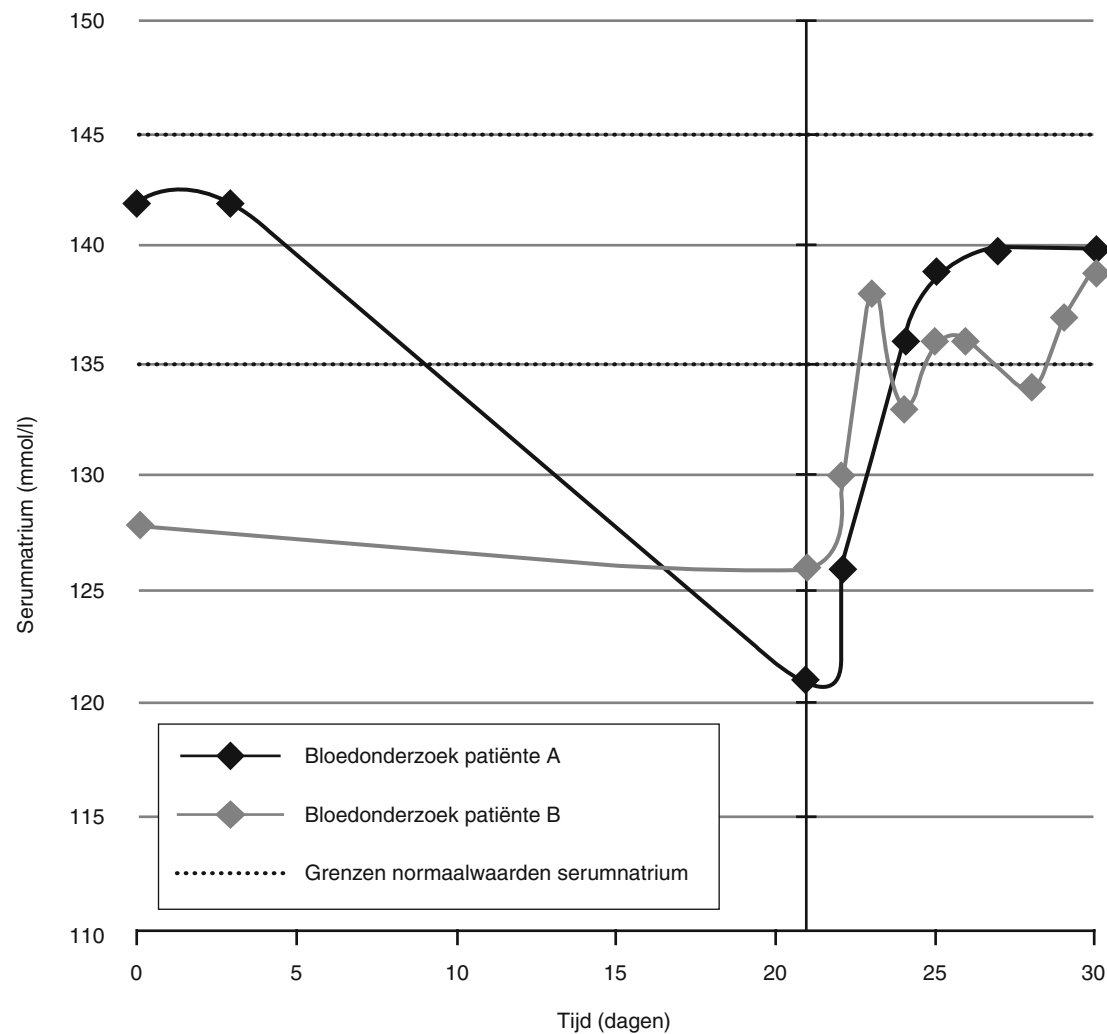
Patiënte A, een vrouw van 82 jaar, bezocht de huisarts wegens nycturie (5 maal per nacht mictie), waardoor slaapgebrek optrad. Door de negatieve invloed op het dagelijks functioneren besloot haar huisarts haar desmopressine 0,2 mg 1dd1 voor te schrijven voor de nacht. De nycturie verbeterde en patiënte sliep beter. Vier weken later echter werd zij gepresenteerd op de spoedeisende hulp vanwege herhaalde bewustzijnsdalingen, waarbij ze na bijkomen herhaaldelijk moest braken, met blijvende misselijkheid. Er werd geen uitlokkend moment beschreven. Patiënte was tijdens de aanvallen bleek en niet aanspreekbaar geweest. Achteraf kon ze zich niets van het voorval herinneren. De twee weken voorafgaand aan de opname had zij al drie maal een soortgelijke bewustzijnsdaling gehad. Er waren anamnestic geen aanwijzingen voor cardiale of epileptische oorzaken. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een somnolente, verminderd aanspreekbare vrouw. Haar bloeddruk was 180/75 mmHg aan beide armen, pols 80 slagen per minuut regulair, eequaal. Er waren geen focale neurologische afwijkingen. Laboratoriumonderzoek liet een laag serum natrium zien; 122 mmol/l (normaal 136-146 mmol/l), waarbij een relatief hoog urine natrium gehalte werd gevonden; 95 mmol/l (normaal 28 - 150 mmol/l), maar daarbuiten geen afwijkingen (zie tabel 1). Het monster urine osmolaliteit was aangevraagd, maar helaas niet bepaald.

Patiënte B, een vrouw van 79 jaar presenteerde zich op de spoedeisende hulp in verband met maagpijn, misselijkheid en overgeven sinds 14 dagen. Sinds drie dagen hield ze niets meer binnen, omdat ze continu moest braken. Zij had deze klachten nooit eerder gehad. Ontlasting en mictie waren niet afwijkend. Zij had geen koorts en er waren geen andere klachten of symptomen. In haar omgeving waren geen andere personen ziek. De voorgeschiedenis vermeldde een milde hypothyreoïdie, een overactieve blaas en diverticulose. Als medicatie gebruikte zij thyrox (0,025mg 1dd1), desmopressine (0,2mg 1dd1) en movicolon 1dd1. De desmopressine was voorgeschreven vanwege de overactieve blaas. Bij lichamenlijk onderzoek zagen we een niet zieke vrouw, die snel afleidbaar was. Bloeddruk: 190/83 mmHg aan beide armen, pols: 67 regulair, eequaal. Over het hart een systolische soufflé graad III/IV, verdacht voor een aortastenose of -sclerose. Verder toonde lichamenlijk onderzoek geen bijzonderheden. Bloedonderzoek liet een laag serum natrium zien (126 mmol/l), waarbij een relatief hoog urine natrium (69 mmol/L) (zie figuur 1).

Beschouwing

Hyponatriëmie, gedefinieerd als een serum natrium kleiner dan 130 mmol/l, kan verschillende oorzaken hebben, zoals weergegeven in tabel 2. De combinatie van hyponatriëmie in het serum en het relatief hoge natrium in de urine bij beide patiënten wezen in de richting van een siADH, veroorzaakt door desmopressine gebruik. Dit vermoeden werd gesterkt door het gegeven dat beide patiënten geen diuretica gebruikten. Het serum kalium en kreatinine waren normaal, wat andere oorzaken als een hypoaldosteronisme of nierinsufficiëntie onwaarschijnlijker maakt. SiADH op zich kan veroorzaakt worden door een niet-fysiologische afgifte van ADH uit de posterieure hypofyse, dan wel uit een "ectopische" bron zoals bijvoorbeeld een maligniteit (zie tabel 2). Bij onze patiënten was de voor de hand liggende reden voor het siADH echter de voorgeschreven desmopressine. Dit is een synthetische analoog van het antidiuretisch hormoon (ADH) met een lang en sterk antidiuretisch effect.² De behandeling van de hyponatriëmie en de daarmee geassocieerde klachten bestaat dan ook eenvoudigweg uit het stoppen van de desmopressine, in combinatie met een vochtbeperking. Bij beide patiënten herstelde het serumnatrium na deze behandeling (zie figuur 1).

Tabel 1 Laboratoriumuitslagen bij onze patiënten			
Laboratoriumbepaling	Casus 1	Casus 2	Normaalwaarden
Hemoglobine (mmol/l):	7.5	9.6	7.4-9.9
Serum natrium (mmol/l):	122	126	133-143
Serum kalium (mmol/l):	4.3	3.5	3.6-4.8
Serum kreatinine (µmol/l):	60	65	50-80
Serum osmolaliteit (mOsm/kg H ₂ O):	269.1	261	275-295
Urine natrium (mmol/l):	95	69	28-150
Urine kalium (mmol/l):	43.9	27.8	17.0-80.0
Urine kreatinine (mmol/l):	3.0	-	4.0-6.0
Urine osmolaliteit (mOsm/kg H ₂ O):	-	347	0-1500



Figuur 1

Serum natrium uitgezet tegen de tijd

Casus 1: de huisarts heeft op de 3e dag desmopressine voorgeschreven. Casus 2: patiënte gebruikte reeds langere tijd desmopressine. Op de 21e dag is de desmopressine bij beide casus gestopt.

SiADH door desmopressine

Hyponatriëmie (serumnatrium <130mmol/L) komt bij volwassenen voor bij 5 % van de desmopressine gebruikers, borderline hyponatriëmie (130-135 mmol/L) bij 15%.³ De hyponatriëmie treedt vooral op in de eerste weken van de behandeling. Factoren die het risico van hyponatriëmie verhogen zijn een hogere dosis, leeftijd >65 jaar, een laagnormaal uitgangsserum natrium, een hoge basale 24-uurs urine volume en co-medicatie, bijvoorbeeld thiazidediuretica, tricyclische antidepressiva's, specifieke serotonineheropnameremmers, chlorpromazine, carbamazepine, loperamide en NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). De leeftijd is echter de beste voorspeller voor hyponatriëmie.^{3,4,5,6}

Desmopressine tegen nycturie

Het farmacotherapeutisch kompas noemt nycturie bij ouderen niet specifiek als indicatie voor desmopressine (in tabletvorm of neusspray), maar beperkt zicht tot enuresis nocturna, voor Nederland. In Vlaanderen wordt desmopressine sinds enkele jaren niet meer vergoed voor de indicatie enuresis. Desmopressinebehandeling voor nycturie bij ouderen kan dus gezien worden als een off-label therapie die niet altijd vergoed zal worden.

De prevalentie van nycturie, twee of meer keer per nacht, is hoger naarmate de leeftijd stijgt en ligt boven de 70 jaar tussen de 10 en 50%.⁷ Patiënten die per nacht minimaal twee keer wakker worden om te moeten plassen en dientengevolge slaapgebrek ervaren worden beschouwd als kandidaten voor behandeling. Nycturie leidt naast

Tabel 2 Meest voorkomende oorzaken voor hyponatriëmie			
Oorzaken:	Serum natrium	Urine natrium	Overige kenmerken
<i>Zout tekort:</i>			
Renaal zoutverlies: Diuretica, nierinsufficiëntie	< 130 mmol/l	> 40 mmol/l	GFR ↓, diuretica gebruik
Extrarenaal zoutverlies: Dehydratie, braken, diarree, oedeem	< 130 mmol/l	< 25 mmol/l	
<i>Water teveel:</i>			
SiADH: Maligniteit, pulmonaal, centraal zenuwstelsel, medicatie	< 130 mmol/l	> 40 mmol/l	Laag-normaal serum kreati- nine, ureum en kalium
Reactieve ADH-stijging: hartfalen, levercirro- se.	< 130 mmol/l	< 25 mmol/l	
<i>Overige:</i>			
Hypothyreoïdie :	< 130 mmol/l	normaal	TSH ↓
Aldosteron-deficiëntie:	< 130 mmol/l	> 40 mmol/l	Serum kalium ↑
Primaire polydipsie:	< 130 mmol/l	< 25 mmol/l	
Hyperglykemie:	< 130 mmol/l	normaal	Serum osmol. hoog

een slechte slaap ook tot een verminderde kwaliteit van leven, een hoger valrisico, en een daarmee geassocieerde hogere morbiditeit en mortaliteit.⁸ Desmopressine zorgt voor een significante afname van nycturie bij deze patiënten en tevens een verbeterde slaapkwaliteit.⁹ De hoge frequentie van nycturie bij ouderen, gepaard met het vaak voorkomen op deze leeftijd van slaapproblemen en vallen, maakt de kans groter dat in deze groep gekozen zal worden voor behandeling met desmopressine. Bij ouderen zal echter eerst onderzocht moeten worden of de nycturie verklaard kan worden door andere factoren (zie tabel 3 voor geassocieerde factoren van nycturie).^{10,11,12} Indien geen verklaring wordt gevonden voor de nycturie zal de behandeling van deze idiopathische nycturie allereerst moeten bestaan uit gedragsmaatregelen, zoals alcohol- en cafeïnereductie, alsook vochtbeperking in de avond. Pas hierna kan eventueel over worden gegaan op farmacotherapie door middel van desmopressine.

Conclusie

Desmopressine heeft een, weliswaar beperkte, plaats in de behandeling van nycturie bij volwassenen. Door de hoge prevalentie van nycturie en met nycturie geassocieerde klachten bij ouderen ligt een toename van het aantal behandelingen met desmopressine op de loer. Desmopressine heeft bij ouderen echter een belangrijke en potentieel gevaarlijke bijwerking; het optreden van siADH met een klinisch manifeste hyponatriëmie.

Wij zouden daarom behandeling van nycturie bij ouderen met desmopressine ten zeerste willen ontraden. Indien toch gekozen wordt voor behandeling zullen de risico's zorgvuldig met patiënt en familie moeten worden besproken. Daarnaast zal, gelet op de hoge kans op bijwerkingen, voorschrijven van desmopressine, of verhoging van de dosis, gecombineerd moeten worden met controle van het serumnatrium op 1, 4 en 12 weken na de start en daarna elke 6 maanden.⁷

Tabel 3	In de literatuur beschreven factoren voor nycturie (>2/nacht mictie) bij ouderen (lft>60jr)
	Factoren gerelateerd aan nycturie bij ouderen:
	Oudere leeftijd ^{10, 12, 13}
	Recidiverende cystitis ¹²
	Hogere BMI ¹²
	Diureticagebruik ¹⁰
	Hypertensie ¹⁰
	Urge incontinentie of gemengde incontinentie (vrouwen) ^{11,14}
	Prostaatklachten ¹¹
	Slecht slapen ¹³
	Irregulaire hartslag ¹³
	Diabetes mellitus ¹³
	Nasleep CVA ¹³

Literatuur

- 1 Callr us T, Ekman E, Andersen M. Hyponatremia in elderly patients with desmopressin for nocturia: a review of a case series. *Eur J of Clin Pharmacol.* 2005 ;61: 281-4
- 2 Hvistendahl GM, Riis A, N rgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 microg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int.* 2005; 95: 804-9.
- 3 Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Th roff J, Riis A. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007 ;52: 221-9.
- 4 Ljung R. Use of desmopressin and concomitant use of potentially interacting drugs in elderly patients in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 439-44.
- 5 Rembratt A, Riis A, N rgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn.* 2006 ;25: 105-9.
- 6 Weatherall M. The Risk of Hyponatremia in Older Adults Using Desmopressin for Nocturia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurourol Urodyn.* 2004; 23: 302-5.
- 7 Jin MH, Moon du G. Practical management of nocturia in urology. *Indian J Urol.* 2008; 24: 289-94
- 8 Asplund R. Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly. *BJU Int.* 2005; 96 Suppl 1:15-21.
- 9 Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG. The Effects of Long-Term Administration of Oral Desmopressin on the Baseline Secretion of Antidiuretic Hormone and Serum Sodium Concentration for the Treatment of Nocturia: A Circadian Study. *J. Urol.* 2007;178: 200-3
- 10 Johnson TM, Sattin RW, Parmelee P, Fultz NH, Ouslander JG. Evaluating Potentially Modifiable Risk Factors for Prevalent and Incident Nocturia in Older Adults. *J. Am. Ger. Soc.* 2005; 53: 1011-1016
- 11 Bing MH, Moller LA, Jennum P, Mortensen S, Lose G. Pathophysiological Aspects of Nocturia in a Danish Population of Men and Women Age 60 to 80 Years. *J. Urol.* 2007; 178: 552-557
- 12 Bing MH, Moller LA, Jennum P, Mortensen S, Skovgaard LN, Lose G. Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60-80 years. *BJU Int.* 2006; 98: 599-604
- 13 Asplund R. Nocturia in relation to sleep, somatic diseases and medical treatment in the elderly. *BJU Int.* 2002; 90:533-536
- 14 Rembratt A, Norgaard JP, Andersson K. Nocturia and associated morbidity in a community-dwelling elderly population. *BJU Int.* 2006; 92 , 726-730