



ONKOLOJİ HASTALARINDA UYGUNSUZ ADH SENDROMU NEDENLERİ VE YÖNETİMİ

Zekeriya HANNARİCİ¹

Mehmet Emin BÜYÜKBAYRAM²

Salim Başol TEKİN³

GİRİŞ

Hiponatremi kanser hastaları arasında en sık görülen elektrolit bozukluğudur (1). Hiponatremi kemoterapötik ilaçlara kötü yanıt ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2). Kanser hastalarındaki hiponatremi esas olarak uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınım sendromu (UADHS)'na bağlıdır (3). UADHS spontan ADH salınımından kaynaklanan idrar dansite artışının eşlik ettiği hipotonik ve övolemik hiponatremi ile karakterize klinik bir tablodur. Bu tanımlama ilk olarak 1957'de Schwartz ve arkadaşları tarafınca hiponatremik akciğer kanserli iki hastanın böbreklerinin sodyumu muhafaza etmemesi nedeniyle ortaya atılmıştır (4). Bu tanımlamadan sonra UADHS bir çok farklı tıbbi durumun komplikasyonu olarak ortaya çıktığı raporlanmıştır.

MEKANİZMA VE ETYOLOJİ

ADH normalde plazma ozmolalitesinin artması veya plazma volümünün düşmesine yanıt olarak posterior hipofizden salgılanır. Bunun yanında normalde plazma ozmolalitesinin azalması veya plazma volümünün artması ADH salınımını inhibe etmektedir. Ancak UADHS'da bu mekanizma bozulmuştur. Malignite seyrinde ektopik ADH salınımına bağlı olarak plazma volüm artışına

¹ Uzm. Dr., Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, hannarici@hotmail.com

² Uzm. Dr., Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, m.eminbuyukbayram@hotmail.com

³ Uzm. Dr., Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, salim_b_tekin@hotmail.com

tolvaptan kolunda plaseboya göre daha fazla olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak tolvaptan kesildiğinde hiponatremi tekrarlanmıştır. Tolvaptan ilişkili yan etkiler olarak ağız kuruluğu, susuzluk ve poliüri görülmüştür (31,32). SALT-1 ve SALT-2 çalışmalarını müteakiben post-hoc analizi yapılarak subgrup değerlendirilmesi yapılmıştır. Kanser tanılı olup UADHS'ı olan 28 hasta 30 gün takip edilmiştir. 12 hasta oral tolvaptan ve 16 hasta oral plasebo almıştır. Tolvaptan kolunda hem dördüncü günde hem de otuzuncu günde serum sodyum artışı plasebo koluna göre daha fazla bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Tedavi ilişkili yan etkiler ise önceki yan etkiler ile benzer bulunmuştur (33). Bunlara ek olarak vaptan grubu ilaç başlanan hastalar sıvı kısıtlamasından kaçınılmalı ve sıvı alımı teşvik edilmelidir. Serum sodyumunun düzeltilme hızını monitörize etmek amaçlı ve osmotik demiyelinizasyon riskini azaltmak amaçlı hastalar hastanede yatırılarak tolvaptan başlanmalıdır (21).

SONUÇ

Hiponatremi etyolojik faktörlerden bağımsız olarak mortal izleyen bir klinik durumdur. Hiponatremi gelişim hızı ve gelişen semptomlar göz önüne alınarak morbidite ve mortalite riski öngörülmeli ve uygun basamaklarda gerekli tedaviler zamanında yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohè C, Santoni M, Morgese F, Torniai M, Savini A, Fiordoliva I, Cascinu S. Hyponatremia in cancer patients: Time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jun;102:15-25. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.010. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27066939.
2. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):246-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x. PMID: 16886968.
3. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012;17(6):756-65. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0400. Epub 2012 May 22. PMID: 22618570; PMCID: PMC3380874.
4. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957 Oct;23(4):529-42. doi: 10.1016/0002-9343(57)90224-3. PMID: 13469824.

5. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med.* 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S36-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.006. PMID: 16843083.
6. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, Festuccia F, Menè P. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest.* 2010 Oct;33(9):671-82. doi: 10.1007/BF03346668. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20935451.
7. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, Berardi R. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Jul 24;16:663-672. doi: 10.2147/TCRM.S206066. PMID: 32801723; PMCID: PMC7386802. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 2000 May;8(3):192-7. doi: 10.1007/s005200050284. PMID: 10789959.
8. Abu Zeinah GF, Al-Kindi SG, Hassan AA, Allam A. Hyponatraemia in cancer: association with type of cancer and mortality. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Mar;24(2):224-31. doi: 10.1111/ecc.12187. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24661476.
9. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DP Jr, Brennan J, Le PT, Simmons A, Phelps R, Mulshine JL, Ihde DC, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res.* 1993 Jan 1;53(1):67-74. PMID: 8380126.
10. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986 Aug;4(8):1191-8. doi: 10.1200/JCO.1986.4.8.1191. PMID: 3016206.
11. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):246-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x. PMID: 16886968.
12. Pettengill OS, Faulkner CS, Wurster-Hill DH, Maurer LH, Sorenson GD, Robinson AG, Zimmerman EA. Isolation and characterization of a hormone-producing cell line from human small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Natl Cancer Inst.* 1977 Mar;58(3):511-8. doi: 10.1093/jnci/58.3.511. PMID: 190410.
13. Talmi YP, Hoffman HT, McCabe BF. Syndrome of inappropriate secretion of arginine vasopressin in patients with cancer of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992 Nov;101(11):946-9. doi: 10.1177/000348949210101111. PMID: 1332568.
14. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995 Aug;238(2):97-110. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb00907.x. PMID: 7629492.
15. De las Peñas R, Escobar Y, Henao F, Blasco A, Rodríguez CA; Spanish Society for Medical Oncology. SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. *Clin Transl Oncol.* 2014 Dec;16(12):1051-9. doi: 10.1007/s12094-014-1234-2. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25304221; PMCID: PMC4239780.
16. Maxwell, C 2017, 'Metabolic Complications', Chmielowski B & Territo MC (eds.), *Manual of Clinical Oncology*, 8th edn, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp. 628-630

17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006. PMID: 24074529.
18. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014 Feb 25;170(3):G1-47. doi: 10.1530/EJE-13-1020. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2014 Jul;171(1):X1. PMID: 24569125.
19. Kitchlu A, Rosner MH. Hyponatremia in patients with cancer. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019 Sep;28(5):433-440. doi: 10.1097/MNH.0000000000000525. PMID: 31232709.
20. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol.* 2010 Jun;162 Suppl 1:S13-8. doi: 10.1530/EJE-09-1057. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164215.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006. PMID: 24074529.
22. Pierrakos C, Taccone FS, Decaux G, Vincent JL, Brimiouille S. Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: a single-center experience. *Ann Intensive Care.* 2012 May 30;2(1):13. doi: 10.1186/2110-5820-2-13. PMID: 22647340; PMCID: PMC3488535.
23. Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia--SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Oct;96(1):1-8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.005. Epub 2015 Apr 23. PMID: 26070626.
24. Dousa TP, Wilson DM. Effects of demethylchlortetracycline on cellular action of antidiuretic hormone in vitro. *Kidney Int.* 1974 Apr;5(4):279-84. doi: 10.1038/ki.1974.37. PMID: 4368644.
25. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1978 Jan 26;298(4):173-7. doi: 10.1056/NEJM197801262980401. PMID: 413037.
26. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA.* 1980 Jun 27;243(24):2513-5. PMID: 6770106.
27. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040. Epub 2014 Feb 25. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jun;40(6):924. PMID: 24569496.

28. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007 May 17;356(20):2064-72. doi: 10.1056/NEJMcp066837. PMID: 17507705.
29. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):159-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03149.x. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18034777.
30. Vaprisol [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2006.
31. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2099-112. doi: 10.1056/NEJMoa065181. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105757.
32. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS; SALT Investigators. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):725-32. doi: 10.1530/EJE-10-1078. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317283; PMCID: PMC3573862.
33. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J 3rd, Zhou W, Glaser LA, Czerwiec FS. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. *Cancer Med*. 2017 Apr;6(4):723-729. doi: 10.1002/cam4.805. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28251822; PMCID: PMC5387121.