FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2026

Geneesmiddelenbewaking

Hyponatriëmie door thiazidediuretica: hoe dit risico beheersen?

In 2025 formuleerde *La Revue Prescrire* een aantal voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van thiazidediuretica en aanverwante middelen (hierna "thiaziden" genoemd). Deze werden geformuleerd naar aanleiding van de resultaten van verschillende observationele studies naar het risico op hyponatriëmie door thiaziden. We vatten deze voorzorgsmaatregelen samen en lichten toe hoe ze in de klinische praktijk kunnen worden toegepast.

Kernboodschappen

- In België bevatten ongeveer **vijftig geneesmiddelen** (vaak in de vorm van combinaties) een thiazidediureticum of aanverwant middel (hierna allemaal "thiaziden" genoemd). Ze kunnen allemaal **hyponatriëmie** veroorzaken.
- Het risico op **ernstige complicaties** van hyponatriëmie neemt toe naarmate de hyponatriëmie zich **sneller** ontwikkelt **(< 48 uur)** en **ernstiger** is.
- De verschillende studies die in dit artikel worden besproken, suggereren
  - dat het risico op hyponatriëmie het grootst is tijdens de **eerste maand** na het starten van het thiazide;
  - dat thiaziden het **risico op hospitalisatie** verhogen (vooral in de eerste week na starten);
  - dat **gevorderde leeftijd** en een **laag lichaamsgewicht** risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van hyponatriëmie.
- *La Revue Prescrire* stelt voor om **de natriëmie te controleren** vóór de start van het thiazide, vervolgens na 1 week en 1 maand, en bij symptomen die wijzen op hyponatriëmie.
- **Commentaar van het BCFI: Thiaziden blijven een standaardbehandeling bij arteriële hypertensie vanwege hun cardiovasculaire voordelen, hun goede tolerantie en hun lage kostprijs. Hoewel het risico op hyponatriëmie bijzondere aandacht verdient, mag dit op zich geen reden zijn om het voorschrijven van deze geneesmiddelen te beperken.**

Enkele aandachtspunten

Hydrochloorthiazide is het enige "echte" thiazidediureticum dat in België verkrijgbaar is. Het is uitsluitend verkrijgbaar in combinatie met een bètablokker, een ACE-remmer, een sartaan of een sartaan + calciumantagonist.
Chlortalidon en **indapamide** zijn verwant aan de thiaziden. Ze zijn verkrijgbaar als monotherapie en in combinaties.
We vermelden ze in dit artikel allemaal onder de noemer van "thiaziden".

Hyponatriëmie wordt doorgaans gedefinieerd als een natriumgehalte < 135 mmol/L (normaalwaarden: 135-145 mmol/L). Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de thiaziden.

Het risico op symptomen en **ernstige complicaties** van hyponatriëmie neemt toe naarmate de hyponatriëmie zich **sneller** ontwikkelt en **ernstiger** is.

De symptomen van hyponatriëmie zijn vaak aspecifiek: misselijkheid, braken, vermoeidheid, verwardheid, loopstoornissen... Deze komen zelden voor wanneer het natriumgehalte ≥ 130 mmol/L is of wanneer de hyponatriëmie geleidelijk ontstaat. Het risico op complicaties zoals hersenoedeem (mogelijk fataal) neemt daarentegen gevaarlijk toe bij ernstige hyponatriëmie (< 125 mmol/L) of acute hyponatriëmie (ontstaan in < 48 uur).[1,2]

NB Hyponatriëmie kan ook worden veroorzaakt door **andere geneesmiddelen** (zie Folia juni 2016: Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong), en door bepaalde, **soms ernstige aandoeningen** (bv. hypothyreoïdie, hartfalen, nierinsufficiëntie, cirrose, kanker...).

Wat tonen de studies?

In 2025 besprak *La Revue Prescrire*[3] de resultaten van verschillende observationele studies[4,5,6] over het risico op hyponatriëmie bij gebruik van thiaziden. Deze worden hieronder samengevat.

- Het **risico op hyponatriëmie** lijkt **het grootst** te zijn in de **eerste 30 dagen** na starten van het thiazide (Andersson et al.[4]).

  - Opzet: Cohortonderzoek (*population-based*) op basis van Deense gezondheidsregisters, gecorrigeerd voor talrijke confounders (*target trial emulation*)[4]
  - Populatie: Patiënten ouder dan 40 jaar die het afgelopen jaar geen bloeddrukverlagende middelen gebruikten
  - Interventie versus controle:
    - Thiazide versus calciumantagonist
    - Thiazide + ACE-inhibitor/sartaan versus ACE-inhibitor/sartaan
  - Eindpunten: Incidentie van hyponatriëmie (Na < 130 mmol/L) over een periode van 2 jaar
  - Resultaten:
    - Cumulatieve incidentie van hyponatriëmie na 2 jaar
      - Bendroflumethiazide (n=37.786) versus calciumantagonist (n=44.963): 3,83% versus 2,48%, wat neerkomt op een absolute risicotoename van 1,35% (95%-BI van 1,04 tot 1,66%)
      - Hydrochloorthiazide + ACE-inhibitor/sartaan (n = 11.943) versus ACE-inhibitor/sartaan (n = 85.784): 3,51% versus 2,12%, wat neerkomt op een absolute risicotoename van 1,38% (95%-BI van 1,01 tot 1,75%)
    - Relatief risico (hazardratio of HR) na 30 dagen:
      - Bendroflumethiazide versus calciumantagonist: HR 3,56 (95%-BI van 2,76 tot 4,60)
      - Hydrochloorthiazide + ACE-inhibitor/sartaan versus ACE-inhibitor/sartaan: HR 4,25 (95%-BI van 3,23 tot 5,59)
      - Het relatieve risico is het hoogst na 30 dagen. Het neemt vervolgens in de loop van de maanden af, maar blijft > 1 tot 2 jaar bestaan.
    - Het verhoogde risico op hyponatriëmie neemt toe naarmate de leeftijd en het aantal comorbiditeiten stijgen.
  - NB BCFI: Bendroflumethiazide is niet verkrijgbaar in België

- Thiaziden lijken het risico op hospitalisatie wegens hyponatriëmie te verhogen. Dit risico zou met name verhoogd zijn tijdens de eerste week na het starten van het thiazide (Mannheimer et al.[5]).

  - Opzet: Case-controlstudie (*population-based*) op basis van Zweedse gegevens over een periode van 8 jaar[5]
  - Populatie: Patiënten ≥ 18 jaar (de helft van de patiënten > 75 jaar)
  - "Cases" versus "controles": Patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met hyponatriëmie (11.213 "cases") versus patiënten zonder diagnose van hyponatriëmie (44.801 "controles"); de "controles" werden gematcht met de "cases" op basis van leeftijd, geslacht en woonplaats.
  - Resultaten « cases » versus "controles":
    - Risico op ziekenhuisopname bij starten van een thiazidediureticum, ongeacht de behandelingsduur: aOR 3,4 (95%-BI van 3,2 tot 3,7)
    - Risico op ziekenhuisopname bij starten van een thiazidediureticum in de voorgaande week: aOR 48 (95% BI van 28 tot 89)

- Het risico op hyponatriëmie lijkt hoger te zijn bij **oudere patiënten** en bij personen met **een laag lichaamsgewicht** (Chow et al.[6] , Rodenburg et al.[7]).

Onderzoek van Chow et al.[6]

- Opzet: Case-controlstudie op basis van gegevens uit Hongkong
- "Cases" versus "controles": Patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen wegens hyponatriëmie en die een thiazidediureticum gebruikten (223 „gevallen") versus patiënten die een thiazidediureticum gebruikten zonder hyponatriëmie (216 „controles")
- Resultaten:
  - Elke toename van de leeftijd met 10 jaar ging gepaard met een verdubbeling van het risico op hyponatriëmie: HR 2,14 (95%-BI van 1,59 tot 2,88).
  - Elke toename van het gewicht met 5 kg ging gepaard met een daling van het risico met 27%: HR 0,77 (95% BI van 0,68 tot 0,87)

Onderzoek van Rodenburg et al.[7]

- Opzet: prospectieve (*population-based*) cohortstudie, gebaseerd op Nederlandse gegevens
- Populatie: Patiënten van ≥ 45 jaar (n = 13.325, gemiddelde leeftijd 63 jaar), woonachtig in Rotterdam
- Interventie versus controle: blootstelling aan een thiazide (als monotherapie of in combinatiepreparaat) of aan een verwant diureticum (chloortalidon, mefruside of indapamide) versus geen blootstelling
- Eindpunt: optreden van hyponatriëmie (Na ≤ 135 mmol/L)
- Resultaten:
  - Het risico op hyponatriëmie was vijf keer zo groot bij blootstelling aan thiaziden en aanverwante middelen: HR 4,95 (95%-BI van 4,12 tot 5,96).
  - Het risico op hyponatriëmie was des te hoger naarmate de BMI van de patiënt lager was:
    - BMI < 25 kg/m2: aHR 7,91 (95% BI van 5,31 tot 11,79)
    - BMI 25–<27 kg/m^2: aHR 5,93 (95% BI van 3,95 tot 8,92)
    - BMI 27–29 kg/m^2: aHR 5,77 (95% BI van 3,82 tot 8,70)
    - BMI > 29 kg/m^2: aHR 2,98 (95%-BI van 2,05 tot 4,32)
- NB BCFI: Mefruside is niet verkrijgbaar in België.

Welke voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen?

Er zijn op dit ogenblik geen aanbevelingen die gebaseerd zijn op gegevens van goede kwaliteit voor de opvolging van de natriëmie.
Op basis van de resultaten van de hierboven besproken observationele studies stelt*La Revue Prescrire*[3] de volgende voorzorgsmaatregelen voor bij een behandeling met thiaziden:

- Sluit hyponatriëmie uit **vóór starten** van de behandeling.
- Controleer het natriumgehalte (en het kaliumgehalte) **één week en één maand** na het starten van de behandeling. Zet de controle daarna voort met langere tussenpozen.
- Controleer het natriumgehalte **bij symptomen** die wijzen op hyponatriëmie (bv. misselijkheid, braken, verwardheid…).
- **Stop het diureticum** bij symptomatische hyponatriëmie of een natriëmie < 130 mmol/L.

Commentaren van het BCFI

In België bevatten **ongeveer vijftig geneesmiddelen** een thiazidediureticum of aanverwant middel. Ze kunnen allemaal hyponatriëmie veroorzaken. Omdat het vaak gaat om combinatiepreparaten, is men soms onvoldoende bewust van de aanwezigheid van het thiazide, waardoor het risico op hyponatriëmie over het hoofd wordt gezien.

Het risico op hyponatriëmie is echter op zich geen reden om het voorschrijven van thiaziden te beperken. Deze geneesmiddelen blijven een standaardbehandeling bij de behandeling van arteriële hypertensie. Bij gebruik in lage doseringen hebben ze hun **doeltreffendheid** bewezen bij het verminderen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (ook bij oudere patiënten), terwijl ze **goed** worden **verdragen** en **weinig kosten.**

Ook tijdens behandeling met een thiazide moeten **andere oorzaken** van hyponatriëmie worden onderzocht: andere geneesmiddelen en bepaalde (soms ernstige) aandoeningen kunnen immers eveneens aan de basis liggen van deze elektrolytenstoornis.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Chloortalidon:
  - Hygroton® (zie Repertorium)
  - In combinatie met een bètablokker (zie Repertorium)
- Hydrochloorthiazide:
  - In combinatie met bètablokker (zie Repertorium)
  - In combinatie met ACE-inhibitor (zie Repertorium)
  - In combinatie met sartaan (zie Repertorium)
  - In combinatie met sartaan + calciumantagonist (zie Repertorium)
- Indapamide:
  - Fludex®, Indapamide (zie Repertorium)
  - In combinatie met ACE-inhibitor (zie Repertorium)
  - In combinatie met ACE-inhibitor + calciumantagonist (zie Repertorium)

Bronnen

1. BMJ Best Practice. Assessment of hyponatraemia . Geraadpleegd op 19-06-2026.
2. Dynamed. Hyponatremia in Adults – Approach to the Patient . Geraadpleegd op 19/06/2026.
3. Hyponatrémie sous diurétique thiazidique : dès les premiers jours d'exposition . Revue Prescrire 2025; 45 (498): 273-275.
4. Andersson NW, Wohlfahrt J, Feenstra B, Hviid A, Melbye M, Lund M. Cumulative Incidence of Thiazide-Induced Hyponatremia : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2024;177(1):1-11. doi:10.7326/M23-1989
5. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(7):1049-1055. doi:10.1007/s00228-020-03086-6
6. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. QJM. 2003;96(12):911-917. doi:10.1093/qjmed/hcg157
7. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. Am J Kidney Dis. 2013;62(1):67-72. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.365

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.