

Hyponatriëmie samenhangend met het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

N.C. DE HARTOG, H. KOERS

SAMENVATTING Naar aanleiding van een gevalsbeschrijving wordt een overzicht gegeven van de literatuur over het optreden van hyponatriëmie volgend op het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers. Behandeld worden de klinische presentatie, pathofysiologie, diagnostiek en behandeling. Wat betreft de incidentie wordt vastgesteld dat de meeste auteurs spreken over een zeldzame bijwerking, maar dat in enkele recente onderzoeken hoge percentages worden gevonden. Hieruit volgt de hypothese dat er niet zozeer sprake is van een zeldzame bijwerking, maar van een zelden vastgestelde bijwerking. Prospectief onderzoek is nodig om deze hypothese te toetsen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 10, 779-783]

TREFWOORDEN hyponatriëmie, SSRI's

In de algemene ziekenhuispsychiatrie komt het regelmatig voor dat psychiatrische stoornissen samengaan met lichamelijke ziekten. Lang niet altijd is het direct duidelijk of er sprake is van een psychiatrische stoornis veroorzaakt door een somatische ziekte, een psychiatrisch symptoom als uitingvorm van een somatische ziekte, een somatisch symptoom van een psychiatrische stoornis dan wel een toevallig tegelijkertijd optreden van een somatische ziekte en een psychiatrische stoornis. Dit artikel beschrijft een somatische complicatie van de behandeling van een psychiatrische stoornis die optrad tijdens een internistische opname voor een somatische aandoening: hyponatriëmie volgend op SSRI-gebruik vanwege een depressieve stoornis bij een patiënte opgenomen met onregelde diabetes mellitus.

METHODE

Literatuur werd verzameld door middel van een Medline search op trefwoorden Hyponatremia en Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Daarnaast werden gegevens uit de database van Solvay Pharma betrokken.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 57-jarige vrouw, werd opgenomen op de afdeling interne geneeskunde van een algemeen ziekenhuis in verband met onregelde diabetes mellitus type II (glucose bij opname 20,2 mmol/liter) en ernstige obesitas.

Bij opname woog patiënte 105 kg bij een lengte van 1,65 m. Omdat afvallen onder poliklinische begeleiding tot op heden was mislukt, werd besloten de opname ook te gebruiken om te beginnen met een vermageringsdieet.

Aanvankelijk was patiënte optimistisch en

gemotiveerd. Na enkele dagen werd ze echter rusteloos en angstig en kreeg ze inslaapproblemen. Medicamenteus werd gestart met oxazepam driemaal daags 10 mg en temazepam 20 mg. Vanwege onvoldoende verbetering werd de psychiater in consult en meebehandeling gevraagd.

Wij zagen een geagiteerde en nerveuze, adipeuze vrouw. Het bewustzijn was helder, de oriëntatie intact. Patiënte benoemde concentratieverlies. Er waren geen wanen of hallucinaties, wel vertelde patiënte dat ze zich niet 'zichzelf' voelde en dat ze bang was om gek te worden. De stemming was uitgesproken depressief.

De psychiatrische voorgeschiedenis vermeldde een eerdere depressieve episode, twintig jaar tevoren, waarvoor klinische behandeling nodig was geweest.

Als diagnose werd een depressieve stoornis gesteld en er werd begonnen met antidepressieve medicatie (fluvoxamine). Twee dagen later werd vanwege een toename van angst de benzodiazepinedosering verhoogd. Zes dagen na begin van de behandeling met fluvoxamine zagen wij patiënte met spoed terug, omdat ze traag reageerde. Bij onderzoek bleek het bewustzijn gedaald, patiënte was dysartrisch en kon nauwelijks op haar benen blijven staan. Tevens was er een tremor aan beide armen. Er was geen tandradfenomeen, maar de temperatuur was verhoogd: 38,2 °C.

Bij laboratoriumonderzoek kwamen hyponatriëmie (104 mmol/liter, normaal 138-148) en hypokaliëmie (2,4 mmol/liter, normaal 3,8-5,0) als afwijkend naar voren, met een eveneens verlaagd natrium en kalium in de urine. De osmolaliteit van de urine was normaal. Bij opname waren natrium en kalium routinematig bepaald, respectievelijk 134 en 4,1 mmol/liter, zodat kon worden vastgesteld dat er geen sprake was van een preëxistente elektrolytendysbalans. Na uitsluiting van andere oorzaken werd geconcludeerd dat er mogelijk sprake was van hyponatriëmie volgend op fluvoxaminegebruik. Het middel werd gestaakt en er werd begonnen met intraveneuze toediening van natriumchloride en kali-

umchloride onder vochtbeperking per os. Binnen enkele uren verdwenen de sufheid, tremor en spierzwakte en binnen enkele dagen herstelde het klinische beeld zich geheel.

KLINISCHE PRESENTATIE, PATHOFYSIOLOGIE EN BEHANDELING VAN HYPONATRIËMIE

De meest voorkomende vroege symptomen van hyponatriëmie zijn: zwakte, moeheid, lethargie, gewichtstoename, hoofdpijn en anorexie. Andere specifieke symptomen kunnen zijn: pollakisurie, diarree, misselijkheid, braken en tremoren. Ernstige hyponatriëmie wordt gekarakteriseerd door verwardheid, convulsies, stupor en coma (Liu e.a. 1996; Spigset & Mjörndal 1997; Woo & Smythe 1997; Lishman 1998). Enerzijds zijn hyponatriëmie en verstoorde secretie van het antidiuretisch hormoon beschreven bij de SSRI's en klassieke antidepressiva, anderzijds wordt hyponatriëmie in de literatuur genoemd als voorbeeld van een metabole stoornis die depressie kan veroorzaken (Nolen & Hoogduin 1998, p. 8). Dit kan een differentieel-diagnostisch probleem zijn indien geen elektrolyten worden bepaald bij depressieve patiënten voordat met behandeling met antidepressiva wordt begonnen. Daarnaast kan hyponatriëmie een gevolg zijn van psychogene polydipsie, in welk geval de osmolaliteit van de urine lager is dan van het serum (Gutkovich e.a. 1998).

In de literatuur wordt in verband met het gebruik van SSRI's zowel gesproken van hyponatriëmie zonder meer als van hyponatriëmie in het kader van het syndroom van de verstoorde secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH). Hoewel een uitgebreide bespreking van deze discussie buiten het bestek van deze gevalsbeschrijving valt, kan worden opgemerkt dat bijvoorbeeld Liu e.a. (1996) stellen dat sommige van de gevallen van hyponatriëmie gevonden bij SSRI-gebruik bij ouderen compatibel zijn met SIADH, terwijl volgens Spigset & Hedenmalm (1997) hyponatriëmie bij antidepressiva vrijwel

uitsluitend schijnt te worden veroorzaakt door SIADH. Voorzover ons bekend, geeft de literatuur hierover op dit moment geen uitsluitsel. Wel lijkt er pathofysiologisch meestal sprake van SIADH. Dit syndroom manifesteert zich door hyponatriëmie, hypo-osmolaliteit van het serum met een relatieve hyperosmolaliteit van de urine en verhoogde natriumconcentratie van de urine. (Woo & Smythe 1997) De door ons beschreven casus voldoet dus niet aan de criteria voor SIADH (verlaagde natriumconcentratie en normale osmolaliteit van de urine. Hypokaliëmie wordt vaker gezien; zie bijvoorbeeld Voegeli & Baumann 1996). Er worden drie manieren onderscheiden waarop geneesmiddelen de waterhuishouding kunnen beïnvloeden: ze kunnen de secretie van ADH centraal verhogen, het effect van ADH in de nier vergroten en de drempel voor ADH-secretie verlagen (Liu e.a. 1996). In dierstudies is gevonden dat noradrenaline en serotonine de ADH-secretie verhogen door stimulatie van respectievelijk alfa-1-adrenerge receptoren en serotonine 5-HT_{1c}- en 5-HT₂-receptoren (Spigset & Hedenmalm 1997). Daarnaast is het denkbaar dat hyponatriëmie samenhangend met SSRI-gebruik een verschijnsel is van een geneesmiddeleninteractie. Zoals bekend remmen SSRI's een aantal cytochroom P450 iso-enzymen, waardoor het metabolisme van andere geneesmiddelen kan worden geremd. Hierdoor kan een nadelig effect op bijvoorbeeld uitscheiding van natrium worden vergroot. Zo vonden Liu e.a. (1996) in hun overzichtsonderzoek verschillende gevallen waarin de patiënten naast SSRI's andere geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze SIADH kunnen veroorzaken.

Voor de behandeling van het syndroom van de verstoorde secretie van het antidiuretisch hormoon is beperking van de vochtopname tot 1 liter per dag essentieel. Doordat het vochtverlies via urine en verdamping meestal groter is, komt het tot een geleidelijke maar progressieve toename van de serumnatriumconcentratie met symptomatische verbetering. Patiënten met ernstige verwardheid, convulsies of coma dienen te

worden behandeld met intraveneuze toediening van natriumchloride (bijvoorbeeld 3%) naast de vochtbeperking (Woo & Smythe 1997).

INCIDENTIE EN PREVALENTIE

De incidentie is moeilijk te schatten; de meeste auteurs spreken van een waarschijnlijk zeldzame bijwerking. Hyponatriëmie ontwikkelt zich meestal in de eerste weken van behandeling en komt vooral voor bij oudere patiënten (meer dan 80% is ouder dan 65 jaar) en bij patiënten die antidiuretica gebruiken. De bijwerking is niet aan de dosis gerelateerd. Bij oudere patiënten die op SSRI's worden ingesteld, moet men de eerste vier weken alert zijn op tekenen die op hyponatriëmie kunnen wijzen (Moleman 1998).

Wereldwijd zijn honderden gevallen gemeld (Baliga & McHardy 1993; Ball 1993; Bouman e.a. 1997a en b; Feighner & Boyer 1997). In Nederland en België ging het in 1995 om acht meldingen bij de toen geregistreerde SSRI's: tweemaal bij fluoxetine, tweemaal bij fluvoxamine en viermaal bij paroxetine (Van Ermen e.a. 1996). Onderzoek van de database van de World Health Organization (WHO), waar bijwerkingen van medicijnen uit 33 landen uit Europa, de Verenigde Staten, Azië en Australië worden verzameld, leverde 668 meldingen op van hyponatriëmie tijdens behandeling met antidepressiva over de periode van 1968 tot eind 1993 (Spigset & Hedenmalm 1997). In het meest uitgebreide onderzoek naar spontane meldingen van het optreden van hyponatriëmie tijdens het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers zijn naast de WHO-database ook ongepubliceerde meldingen bij de farmaceutische industrie bekeken. Dit leverde over de periode 1980 tot mei 1995 736 gevallen op (Liu e.a. 1996). Het aantal met SSRI's behandelde patiënten werd op dat moment geschat op meer dan tien miljoen. Dertig van de 736 in dit onderzoek gevonden gevallen waren in de literatuur beschreven; met enige regelmaat verschijnen nog nieuwe gevalsbeschrijvingen. Eigen navraag bij Solvay Pharma

leerde dat in de periode tussen 1 januari 1994 en 31 december 1998 hyponatriëmie bij fluvoxaminegebruik mondiaal 21 keer werd gemeld bij de eigen Drug Safety Unit, op circa 15 miljoen behandelde patiënten.

Uit spontane meldingen van bijwerkingen kunnen echter geen conclusies worden getrokken over de incidentie: niet elke bijwerking wordt vastgesteld; niet elk geval wordt gemeld (in Nederland werden vier tot vijf keer zoveel bijwerkingen van SSRI's gemeld als in België bij waarschijnlijk minder prescripties (Van Ermen e.a. 1996)); niet elke melding wordt gepubliceerd en het totale aantal behandelde patiënten is meestal niet bekend. Liu e.a. (1996) vonden daarnaast 25 gevallen die meerdere keren waren gerapporteerd: een probleem dat zich vooral voordoet bij zeldzame bijwerkingen.

Om een uitspraak over incidentie en prevalentie te kunnen doen is prospectief onderzoek nodig waarbij wordt vastgesteld of hyponatriëmie optreedt na het begin met antidepressieve behandeling. Dit is nog zelden gedaan en volgens Spigset & Hedenmalm (1997) nog helemaal niet, hoewel later in dat jaar door een van deze auteurs een onderzoek wordt gemeld waarin bij 16,7% van alle met clomipramine behandelde patiënten een serumnatriumconcentratie lager dan 135 mmol/liter werd gevonden (Spigset & Mjörndal 1997). In een recent onderzoek werd voor het eerst de incidentie van door SSRI's geïnduceerde hyponatriëmie vastgesteld, door bij alle patiënten die gedurende een jaar op een afdeling voor ouderenpsychiatrie werden opgenomen, de serumnatriumconcentratie te bepalen tijdens behandeling met SSRI's. Van de 32 patiënten ontwikkelden vier een symptomatische hyponatriëmie ten gevolge van SIADH en nog eens vier een asymptomatische hyponatriëmie (Bouman e.a. 1998). Uit dit onderzoek komt dus een hoge incidentie bij oudere patiënten naar voren, op basis waarvan de auteurs routinecontrole van elektrolyten tijdens behandeling van bejaarden met SSRI's bepleiten.

CONCLUSIE EN AANBEVELING VOOR VERDER ONDERZOEK

Er is een opvallende discrepantie tussen het betrekkelijk kleine aantal spontane meldingen en de hoge percentages die bij recent prospectief onderzoek zijn gevonden. Om de echte incidentie te bepalen is replicatieonderzoek over grotere populaties nodig. In de huidige psychiatrische praktijk worden geen elektrolyten bepaald alvorens wordt begonnen met behandeling met antidepressiva, behalve als patiënten vanwege somatische aandoeningen in een algemeen ziekenhuis zijn opgenomen. Het is dan ook zeer goed mogelijk dat er niet zozeer sprake is van een zeldzame bijwerking, maar van een zelden vastgestelde bijwerking van SSRI's door onderdiagnostiek.

De meeste beschreven gevallen doen zich voor bij patiënten die ouder zijn dan de door ons beschreven patiënte (meer dan 80% is ouder dan 65 jaar). Te overwegen valt dan ook om zeker bij oudere patiënten, en vooral als zij diuretica gebruiken, bij het voorschrijven van SSRI's routinematig de elektrolyten te controleren – zeker in de eerste vier weken van de behandeling.

 De auteurs danken Solvay Pharma voor het beschikbaar stellen van gegevens.

LITERATUUR

- Baliga, R.R., & McHardy, K.C. (1993). Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to fluvoxamine therapy. *British Journal of Clinical Practice*, 47, 62-63.
- Ball, J.C. (1993). Fluvoxamine and SIADH. *British Journal of Clinical Practice*, 47, 227.
- Bouman, W.P., Johnson, H., & Pinner, G. (1997a). Inappropriate antidiuretic hormone secretion and SSRIs. *British Journal of Psychiatry*, 170, 88-89.
- Bouman, W.P., Johnson, H., Trescoli-Serrano, e.a. (1997b). Recurrent hyponatremia associated with sertraline and lofepramine. *American Journal of Psychiatry*, 154, 580.
- Bouman, W.P., Pinner, G., & Johnson, H. (1998). Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

- (SIADH) secretion in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 12-15.
- Ermen, A.M.C. van, Ottervanger, J.P., Roisin, T., e.a. (1996). Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van selectieve serotonine-heropnameremmers in België en Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 1817-1820.
- Feighner, J.P., & Boyer, W.F. (1997). *Selective serotonin reuptake inhibitors*, second edition. Chichester: John Wiley & Sons.
- Gutkovich, Z., Rosenthal, R.N., & Bogdonoff, L. (1998). Transient psychosis with psychogenic polydipsia in schizotypal patient taking fluoxetine. *Psychosomatics*, 39, 295-296.
- Liu, B.A., Mittmann, N., Knowles, S.R., e.a. (1996). Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *Canadian Medical Association Journal*, 155, 519-527.
- Lishman, W.A. (1998). *Organic Psychiatry*, third edition. Blackwell Science LTD.
- Moleman, P. (red.) (1998). *Praktische psychofarmacologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Nolen, W.A., & Hoogduin, C.A.L. (1998). *Behandelingsstrategieën bij depressie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Spigset, O., & Hedenmalm, K. (1997). Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: A survey of reports in the World Health Organization database for spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*, 17, 348-352.
- Spigset, O., & Mjörndal, T. (1997). The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentrations: Relation to platelet 5-HT_{2A} Receptor Status. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 292-297.
- Voegeli, J., & Baumann, P. (1996). Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and SSRI's. *British Journal of Psychiatry*, 169, 524-525.
- Woo, M.H., & Smythe, M.A. (1997). Association of SIADH with selective serotonin reuptake inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy*, 31, 108-110.

AUTEURS

N.C. DE HARTOG, huisarts in opleiding Rijks Universiteit Utrecht, destijds arts-assistent Psychiatrisch Consultatieve Dienst, Mesos Medisch Centrum.

H. KOERS, psychiater, Mesos Medisch Centrum, Parandreef 2, 3563 AZ Utrecht.

Correspondentieadres: H. Koers, Mesos Medisch Centrum, locatie Overvecht, Parandreef 2, 3563 AZ Utrecht. Telefoon: (030) 2633322, fax: (030) 2633314, e-mail: hkoers@mesos.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-1-2000.

SUMMARY

Hyponatremia associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) – N.C. de Hartog, H. Koers –

Following a case history, the literature concerning hyponatremia associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors is reviewed. Discussed are presenting symptoms, pathophysiology, diagnosis and treatment. Although hyponatremia usually is considered to be a rare side effect of SSRI's, higher percentages are reported in recent research reports. We offer the hypothesis that hyponatremia may not be a rare side effect, but a rarely diagnosed side effect of SSRI's. In order to test this hypothesis, further research is needed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 10, 779-783]

KEYWORDS hyponatremia, selective serotonin reuptake inhibitors