

Hyponatriëmie bij gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers

T.J. HOLWERDA, P.F.J. SCHULTE, M.G. CHARBON-ROSIER

SAMENVATTING Een 73-jarige vrouw presenteerde zich met een insult nadat zich bij haar binnen enkele dagen ernstige duizeligheidsklachten en evenwichtsstoornissen hadden ontwikkeld. Patiënte bleek een hyponatriëmie te hebben. Zij gebruikte sinds 17 maanden citalopram, een selectieve serotonineheropnameremmer. Nadat het middel was gestaakt en haar hyponatriëmie was behandeld, verdwenen haar klachten volledig en deden insulten zich niet meer voor. Deze gevalsbeschrijving illustreert dat hyponatriëmie een gevaarlijke bijwerking van SSRI's kan zijn, zelfs na een langdurig gebruik zonder bijverschijnselen. Vooral bij ouderen, bij gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica en andere medicatie die tot hyponatriëmie kan leiden, is het raadzaam te letten op verschijnselen die kunnen wijzen op hyponatriëmie. Het is noodzakelijk de precieze incidentie van deze bijwerking vast te stellen om tot passende veiligheidsmaatregelen te komen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 115-119]

TREFWOORDEN bijwerkingen, hyponatriëmie, SIADH, SSRI

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) kennen een breed toepassingsgebied en worden veel voorgeschreven bij patiënten met depressieve stemmings- en angststoornissen (Moleman e.a. 1998). Deze middelen hebben ten opzichte van andere groepen psychofarmaca zoals tricyclische antidepressiva en MAO-remmers (mono-amino-oxidase-remmers) een gunstiger bijwerkingenprofiel. Ze zijn veiliger bij overdosering, maar niet vrij van bijwerkingen. Bekende bijwerkingen van SSRI's zijn gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, agitatie, angst, verwardheid, slaapstoornissen, tremor, zweten en seksuele stoornissen. Minder bekende bijwerkingen zijn bewegingsstoornissen en extrapiramidale reacties, convulsies, galactorroe, purpura en hyponatriëmie (Van Ermen e.a. 1996).

Aan de hand van de beschrijving van een 73-jarige vrouw met progressieve evenwichtsstoornissen en een epileptisch insult bij een hypona-

triëmie ruim 17 maanden nadat gestart werd met citalopram, willen wij de aandacht vestigen op laatstgenoemde bijwerking.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte is een 73-jarige vrouw die wij zagen op de afdeling spoedeisende hulp (SEH). De huisarts had haar verwezen omdat zij op zijn spreekuur een kortdurende episode had doorgemaakt met bewustzijnsverlies en trekkingen aan de armen. Hierna had patiënte gebrakt en maakte zij een slaperige en verwarde indruk. De huisarts dacht aan een epileptisch insult. De heteroanamnese vermeldde ernstige duizeligheidsklachten die in enkele dagen waren ontstaan en evenwichtsstoornissen, waardoor lopen zonder ondersteuning niet meer mogelijk was. De voorgeschiedenis vermeldde sinds drie jaar evenwichtsproblemen in lichtere mate, een tremor van

hoofd en handen, een depressieve stoornis en de operatieve resectie van een darmpoliep. Als medicatie gebruikte mevrouw propranolol 80 mg 1 dd (sinds 31 maanden), oxazepam 5 mg 1 dd (sinds 10 jaar in wisselende dosering), carbasalaatcalcium 38 mg 1 dd en citalopram 20 mg 1 dd (beide sinds 17 maanden).

Op de SEH zagen wij een trage vrouw met een helder bewustzijn, een goede oriëntatie en een normale spraak. Aan de hersenzenuwen werden geen afwijkingen gevonden. De motoriek en sensibiliteit waren intact. Lopen was onzeker en wankel en zonder ondersteuning niet mogelijk. Aan armen en benen vertoonde zij levendige reflexen, de voetzoolreflex rechts was volgens Babinski, links was deze normaal.

Patiënte werd voor verdere analyse opgenomen. De bevindingen van het laboratoriumonderzoek waren: ureum 4,1 mmol/l, creatinine 65 µmol/l, natrium 127 mmol/l, kalium 4,2 mmol/l; leverenzymen, bloedbeeld, glucose, schildklierfunctie, bijnierschorsfunctie en osmolaliteit (serum en urine) waren normaal. De MRI-scan van de hersenen liet enkele puntvormige afwijkingen zien in de witte stof en op het niveau van de basale kernen rechts en in de pons. Er waren geen aanwijzingen voor tumor cerebri, recente bloeding of infarcering. Het EEG toonde een traag achtergrondritme van 6-7/sec zonder specifieke epileptische afwijkingen. Elektrocardiografie en een röntgenfoto van de thorax leverden geen afwijkingen op.

Wij concludeerden dat patiënte mogelijk een insult bij hyponatriëmie ten gevolge van citalopram had doorgemaakt. Hierop werd het middel gestaakt. Patiënte werd behandeld met een infuus met NaCl 0,9%. Na 4 dagen normaliseerde het natriumgehalte, verbeterden de evenwichtsstoornissen en duizeligheidsklachten en kon patiënte weer zonder steun lopen. Er deden zich geen insulten meer voor. Bij poliklinische controle was het serumnatriumgehalte 137 mmol/l.

BESPREKING

Na het staken van de citalopram en de behandeling van de hyponatriëmie verdwenen de klachten van patiënte en bleef de serumspiegel van het natrium binnen de normaalwaarden. Omdat de hyponatriëmie na staken van de citalopram verdween, werd dit middel als oorzaak verondersteld. Het farmacotherapeutisch kompas meldt hyponatriëmie en *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)* als zeldzame bijwerking van citalopram (College voor zorgverzekeringen 2003). In de literatuur zijn individuele gevallen beschreven, vooral bij ouderen (Berrocal e.a. 1999; Bourgeois e.a. 2002; Christensen e.a. 1996; Hüll e.a. 2002; Odeh e.a. 2001; Pradalier e.a. 1998; Zullino e.a. 2000). Insulten kunnen een gevolg van hyponatriëmie zijn (Singer & Brenner 2001). Insulten zijn bij een hyponatriëmie van 127 µmol/l – zoals bij onze patiënte – bij fluoxetine al eerder beschreven (Romerio e.a. 2000).

De klinische verschijnselen van hyponatriëmie (natrium < 135 mmol/l) zijn gerelateerd aan een osmotische waterverplaatsing die leidt tot zwelling van hersencellen en cerebraal oedeem. Daarom zijn de symptomen van hyponatriëmie primair neurologisch en neuropsychiatrisch. Het verloop van hyponatriëmie kan asymptomatisch zijn, maar er kan ook sprake zijn van misselijkheid, malaise, hoofdpijn, slaperigheid en verwardheid. De ernst van de symptomen hangt af van de snelheid van de natriumdaling. Ernstige gevallen (natrium < 120 mmol/l, of snelle daling) kunnen gepaard gaan met insulten, verlaagd bewustzijn en coma (Singer & Brenner 2001). Het is onduidelijk hoe hyponatriëmie bij SSRI's ontstaat. In sommige gevallen kan hyponatriëmie bij gebruik van SSRI's optreden in het kader van SIADH (Robertson 2001; Liu e.a. 1996).

Er is tot nu toe geen goed onderzoek gedaan naar de incidentie van hyponatriëmie/SIADH bij SSRI's. Een in Zuid Nederland verricht *case-control*-onderzoek toonde wel een verhoogd risico aan van hyponatriëmie bij gebruik van een SSRI

in vergelijking met andere antidepressiva (odds ratio (OR) 3,3; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,3 - 8,6). Dit risico was nog hoger bij een leeftijd boven 65 jaar en gebruik van een diureticum (OR bij combinatie van deze 3 factoren 13,5; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,8-101) (Movig e.a. 2002a). Dezelfde onderzoeksgroep stelde vast dat SSRI's ten opzichte van niet-gebruikers van antidepressiva de kans op ziekenhuisopname vanwege hyponatriëmie doen verviervoudigen (OR 3,96; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,33-11,83) (Movig e.a. 2002b). In een retrospectief Engels onderzoek ontwikkelden 4 (12,5%) van 32 gerontopsychiatrische patiënten bij gebruik van een SSRI een symptomatische hyponatriëmie op basis van SIADH. Andere patiënten ontwikkelden een asymptomatische hyponatriëmie terwijl een SIADH niet werd aangetoond (Bouman e.a. 1998). In ander onderzoek onder eenzelfde groep patiënten werd bij 13 (24%) van 55 SSRI-gebruikers een hyponatriëmie geconstateerd (Strachan & Shepherd 1998). Anderen meldden onder oudere SSRI-gebruikers (65 jaar en ouder) een geschatte incidentie van 1 per 200 patiënten per jaar (Wilkinson e.a. 1999). Onderzoekers vonden dat bij de SSRI's fluoxetine, fluvoxamine, sertraline en paroxetine, hyponatriëmie of SIADH in dezelfde mate werd gemeld (Liu e.a. 1996). Voor citalopram ontbreken vergelijkende gegevens.

Hyponatriëmie bij SSRI-gebruik treedt in de meeste gevallen binnen de eerste 30 dagen na start van het antidepressivum op. Bij ruim een kwart wordt de afwijking echter pas na de derde maand geconstateerd. Er zijn patiënten gemeld waarbij de klachten ten gevolge van de SSRI-geïnduceerde hyponatriëmie pas na 2 jaar optraden (Liu e.a. 1996). Bij onze patiënte traden ernstige duizeligheidsklachten, evenwichtstoornissen en een insult pas op bij een hyponatriëmie na 17 maanden gebruik van citalopram. Hyponatriëmie is in principe een reversibele bijwerking van SSRI's: door het middel te staken normaliseert het natrium in 95,8% van de gevallen. Herstarten met hetzelfde middel (gemeld bij fluoxetine, paroxetine en sertraline) leidt bij 66,7% van de gerap-

porteerde gevallen tot hernieuwd optreden van hyponatriëmie (Liu e.a. 1996). Bij individuele gevallen is ook beschreven dat vervolgbehandeling met een ander SSRI opnieuw tot hyponatriëmie kan leiden (Flint e.a. 1996; Arinzon e.a. 2002).

Bij gebruik van SSRI's is het van belang te letten op gebruik van andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken, zoals diuretica (thiazide- en lis-), andere psychofarmaca (bv. amitriptyline, haloperidol, MAO-remmers (mono-amino-oxidaseremmers)), anti-epileptica (bv. carbamazepine), NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs; prostaglandinesynthetaseremmers), cytostatica (vincristine, cyclofosfamide) en hypofyse- en hypothalamushormonen (desmopressine, oxytocine (Kalksma & Leemhuis 2002)). Het hyponatriëmie-effect van SSRI's kan hierdoor versterkt worden. In de differentiële diagnose moeten andere oorzaken van hyponatriëmie uiteraard worden uitgesloten (Singer & Brenner 2001).

Het merendeel van de gevallen van hyponatriëmie bij SSRI's betreft patiënten van 65 jaar en ouder (Liu e.a. 1996; Movig e.a. 2002a). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn: toegenomen basale ADH-secretie, toegenomen ADH-respons bij stimulatie van de osmoreceptoren, verminderde glomerulaire filtratiesnelheid en renale bloedstroom bij het ouder worden; toename van de secretie van het atriaal natriuretisch peptide, een minder actief renine-aldosteronsysteem, een verminderd dorstgevoel en verminderde intake na dehydratie bij ouderen (Kirchner e.a. 1998).

Onderzoekers adviseren controle van het serumnatriumgehalte bij ouderen in de eerste weken nadat gestart is met een SSRI (Movig e.a. 2002b) of regelmatig gedurende de gehele behandeling (Arinzon e.a. 2002, Bouman e.a. 1998). Bij lichte hyponatriëmie is een beperking van de vochtinname soms voldoende en kan het veroorzakende SSRI worden voortgezet, waarbij het natrium frequent moet worden gecontroleerd. Bij een ernstigere vorm van hyponatriëmie moet het veroorzakende SSRI worden gestaakt en moeten de hyponatriëmie en de consequenties daarvan

symptomatisch worden behandeld. Herstart van het middel leidt dus in 67% van de gevallen opnieuw tot de elektrolytafwijking en ook bij overstappen naar een ander SSRI kan opnieuw hyponatriëmie optreden. Hyponatriëmie lijkt een groepseffect van SSRI's te zijn; overstappen naar een tricyclisch antidepressivum of reversibele MAO-remmer is daarom wellicht een veiligere optie.

CONCLUSIE

Deze gevalsbeschrijving past in een reeks van publicaties over hyponatriëmie bij citalopram en illustreert dat hyponatriëmie een gevaarlijke bijwerking van SSRI's kan zijn, niet alleen kort na de start, maar ook pas na vele maanden gebruik. Vooral bij ouderen en gelijktijdig gebruik van diuretica en andere medicatie die deze bijwerking kunnen veroorzaken, is het raadzaam te letten op verschijnselen die kunnen wijzen op hyponatriëmie. Controle van het natriumgehalte bij patiënten met een groter risico is te overwegen, ook na de eerste maand. Het is noodzakelijk de precieze incidentie van deze potentieel levensbedreigende bijwerking van SSRI's te bepalen om tot passende veiligheidsmaatregelen te komen.

☞ De heer B.M. van Geel, neuroloog, las een eerdere versie van het manuscript kritisch door.

LITERATUUR

- Arinzon, Z.H., Lehman, Y.A., Fidelman, Z.G., e.a. (2002). Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36, 1175-1177.
- Berrocal, E., Esteban, C., Delgado, V., e.a. (1999). The inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome and citalopram. *Medicina Clinica*, 112, 78.
- Bouman, W.P., Pinner, G., & Johnson, H. (1998). Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 12-15.
- Bourgeois, J.A., Babine, S.E., & Bahadur, N. (2002). A case of SIADH and hyponatremia associated with citalopram. *Psychosomatics*, 43, 241-242.
- Christensen, O., Sorensen, H.A., & Almdal, T.P. (1996). Adverse effects of selective serotonin uptake inhibitors. Hyponatremia caused by the Schwartz-Bartter syndrome. *Ugeskr Laeger*, 158, 6920-6922.
- College voor zorgverzekeringen. (2003). *Farmacotherapeutisch kompas*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen.
- 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.
- Flint, A.J., Crosby, J., & Genik, J.L. (1996). Recurrent hyponatremia associated with fluoxetine and paroxetine. *American Journal of Psychiatry*, 153, 134.
- Hüll, M., Kottlors, M., & Braune, S. (2002). Prolonged coma caused by low sodium and hypo-osmolality during treatment with citalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 337-338.
- Kalksma, R., & Leemhuis, M.P. (2002). Hyponatriëmie bij gebruik van thiazidediuretica: let op combinaties van geneesmiddelen die dit effect versterken. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 1521-1525.
- Kirchner, V., Silver, E., & Kelly, C.A. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatremia: review and proposed mechanisms in the elderly. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 396-400.
- 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.
- Moleman, P., Birkenhäger, T.K., Luteijn, L.B., e.a. (1998). *Praktische psychofarmacologie*. Derde druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Movig, K.L.L., Leufkens, H.G.M., Lenderink, A.W., e.a. (2002a). Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53, 363-369.
- Movig, K.L.L., Leufkens, H.G.M., Lenderink, A.W., e.a. (2002b). Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatremia in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 143-148.
- Odeh, M., Beny, A., & Oliven, A. (2001). Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. *The American Journal*

of *Medical Sciences*, 321, 159-160.

- Pradalier, A., Devars du Mayne, J.F., Barzegar, C., e.a. (1998). Hyponatremia and probable inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram. *Thérapie*, 53, 600-602.
- Robertson, G.L. (2001). Disorders of the neurohypophysis. In E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper e.a., *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edition (pp. 2052-2060). New York: Mc Graw-Hill Companies.
- Romerio, S.C., Radanowicz, V., & Schlienger, R.G. (2000). SIADH with convulsions and coma in a patient using fluoxetine. *Praxis*, 89, 404-410.
- Singer, G.G., & Brenner, B.M. (2001). Fluid and electrolyte disturbances. In E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper e.a., *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edition (pp. 271-283). New York: Mc Graw-Hill Companies.
- Strachan, J., & Sheperd, J. (1998). Hyponatraemia associated with the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 295-298.
- Wilkinson, T.J., Begg, E.J., Winter, A.C., e.a. (1999). Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 211-217.
- Zullino, D., Brauchli, S., Horvath, A., e.a. (2000). Inappropriate anti-

diuretic hormone secretion and rhabdomyolysis associated with citalopram. *Thérapie*, 55, 651-652.

AUTEURS

T.J. HOLWERDA was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts-assistent neurologie en is nu psychiater in opleiding bij Mentrum GGZ te Amsterdam.

P.F.J. SCHULTE is als psychiater werkzaam bij GGZ Noord Holland Noord, De Dijk, poli-dagkliniek Ypestein te Heiloo.

M.G. CHARBON-ROSIER is neuroloog en werkzaam bij het Medisch Centrum Alkmaar.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, psychiater, GGZ Noord Holland Noord, De Dijk, poli-dagkliniek Ypestein, Ypesteinerlaan 2, 1851 WG Heiloo.

Strijdige belangen: P.F.J. Schulte heeft op uitnodiging deelgenomen aan internationale congressen en/of honoraria ontvangen voor lezingen van Astra-Zeneca, Janssen-Cilag, Lichtwer, Lilly, Lundbeck en Wyeth.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-8-2003.

SUMMARY

Hyponatraemia: a possible side-effect of SSRI's. A case study – T.J. Holwerda, P.F.J. Schulte, M.G. Charbon-Rosier –

A 73-year-old woman presented with a seizure after she had developed an unsteady gait and had complained of dizziness for several days. Laboratory investigations revealed hyponatraemia. She had been prescribed citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and had used this for 17 months. After she had stopped taking citalopram and her hyponatraemia had been corrected she recovered completely and had no further seizures. The case illustrates that hyponatraemia can be a side-effect of SSRI's. Those at risk are in particular elderly persons, who are using SSRI's in conjunction with thiazide diuretics or other specific types of medication. If such persons present with hyponatraemia it is important to consider that the condition may be a side-effect of using an SSRI. The incidence of this side-effect will have to be established so that appropriate safety-measures can be devised.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 115-119]

KEY WORDS hyponatraemia, SIADH, side-effects, SSRI