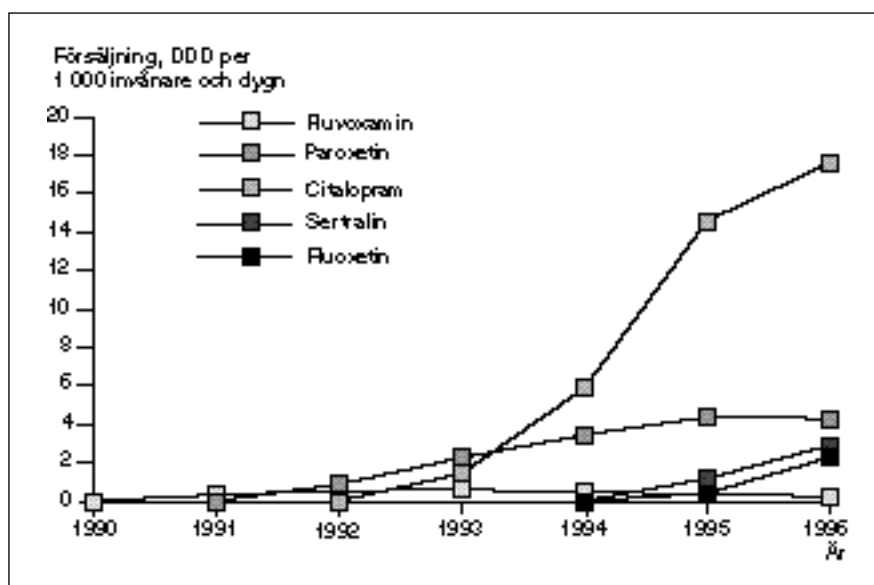


Hyponatremi biverkning av serotoninupptagshämmare

Hyponatremi är en ovanlig, men potentiellt allvarlig, biverkning av selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI. De 27 fall som rapporterats till Läke-medelsverket visar att man bör vara särskilt uppmärksam i början av behandlingen, med äldre patienter samt med patienter som behandlas med diuretika eller av annat skäl riskerar hyponatremi. Vid diffusa symptom vid SSRI-behandling bör man mäta natriumkoncentrationen i serum.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI, har under de senare åren kommit till allt större användning vid behandling av såväl depressioner som flera andra psykiska sjukdomar. SSRI står nu för ca 80 procent av försäljningen av antidepressiva läkemedel i Sverige, räknat som definierade dygnsdoser. Vid lindrigare depressioner anses effekten av SSRI vara likvärdig med tricykliska antidepressiva, TCA, men det har ifrågasatts om SSRI är lika effektiva som TCA vid djupa depressioner [1]. Å andra sidan är SSRI sannolikt effek-



Figur 1. Försäljningen av selektiva serotoninåterupptagshämmare i Sverige under åren 1990–1996. DDD = definierade dygnsdoser (20 mg för citalopram, fluoxetin och paroxetin; 75 mg för sertralin; 150 mg för fluvoxamin).

tivare än TCA (med undantag av klomipramin) vid vissa andra psykiska sjukdomar såsom panikångest [2] och tvångssyndrom [3].

Det viktigaste skälet till den stora användningen av SSRI (Figur 1) är sannolikt att medlen har en annorlunda biverkningsprofil och att de är mindre toxiska än TCA. Den mest typiska biverkningen vid behandling med SSRI är illamående [4]. Sexuella biverkningar och utsättningsreaktioner [5, 6], liksom potentiellt allvarliga biverkningar, till exempel krampanfall, serotonergt syndrom och hyponatremi, förekommer dock [4], och dödsfall finns rapporterade efter intag av medlen i överdos i suicidsyfte [7, 8]. I denna artikel görs en genomgång av de fall av hyponatremi vid behandling med SSRI som har inkommit till Läke-medelsverkets biverkningsfunktion.

ADH-insöndring stimuleras

Orsaken till hyponatremi vid behandling med SSRI är sannolikt ett så kallat SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) [9].

I normala fall insöndras antidiuretiskt hormon, ADH, endast när fysiologiska stimuli, till exempel hypovolemi, vätskeförlust etc, föreligger. Vid SIADH insöndras ADH även vid avsaknad av fysiologiska stimuli, det vill säga även om ett vattenöverskott föreligger förmår kroppen inte att utsöndra hypoton urin. Intag av vätska kan hos dessa patienter således leda till hyponatremi. Den stimulerade ADH-insöndringen vid behandling med SSRI anses bero på en ökad serotoninaktivitet i hypotalamus.

Patienter med SIADH uppvisar låga natriumkoncentrationer i serum och låg serumosmolalitet i kombination med en inte maximalt utspädd urin, det vill säga natriumkoncentrationer i urin över 20 mmol/l och/eller urinosmolalitet över 100 mosm/kg [9]. Kliniska symptom är sällsynta vid serumnatriumkoncentrationer över 130 mmol/l, och ungefär hälften av patienterna är asymtomatiska även vid koncentrationer ner till 125 mmol/l. Ju snabbare hyponatremi utvecklas, desto allvarigare är i regel symptomen vid en viss serumnatriumnivå. Initialsymtomen är ofta diffusa och ospecifika och kan förväxlas med den bakomliggande psykiska sjukdomen. Vanliga initialsymtom är svaghet, letargi, trötthet, huvudvärk, anorexi och viktökning. Senare utvecklas förvir-

Författare

OLAV SPIGSET

medicin doktor, specialistläkare i klinisk farmakologi, avdelning för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, samt sektion för klinisk farmakologi, avdelning för legemidler, Regionsykehuset, Trondheim, Norge

KARIN HEDENMALM

ST-läkare i klinisk farmakologi, avdelningen för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ÖRJAN MORTIMER

specialistläkare i klinisk farmakologi, enheten för läkemedelsepidemiologi, Läke-medelsverket, Uppsala

Tabell I. Fall med hyponatremi rapporterade till Läkemedelsverkets biverkningsregister som biverkning av selektiva serotoninåterupptagshämmare.

Läkemedel	Antal fall	Ålder, medelvärde (år)	Andel kvinnor (procent)	Dos, medelvärde (mg/dygn)	Serumnatriumkoncentration, medelvärde (mmol/l)
Citalopram	10	77	70	23	119
Fluoxetin	2	89	100	20	116
Fluvoxamin	1	87	100	50	117
Paroxetin	9	77	78	18	115
Sertralin	5	79	100	50	111
Totalt	27	79	81	–	116 (lägsta rapporterade värde: 103)

ringstillstånd, kramper och medvetslöshet [9].

Totalt 27 rapporter återfanns i Läkemedelsverkets biverkningsregister avseende hyponatremi vid behandling med SSRI där ett möjligt samband med behandlingen förelåg (Tabell I). Vanligast rapporterade symtom framgår av Tabell II. I inget av de rapporterade fallen ledde hyponatremi till döden. Dödsfall i hyponatremi efter SSRI-behandling har dock rapporterats i litteraturen [10].

Hög ålder och kvinnligt kön riskfaktorer

I det aktuella materialet varierade åldern hos patienterna från 52 år upp till 94 år, med en genomsnittsålder på 79 år. Att åldern hos patienterna med hyponatremi tydligt skiljer sig från åldersfördelningen för försäljningen av SSRI framgår av Figur 2. Hög ålder har också i tidigare undersökningar visats vara riskfaktor för hyponatremi vid behandling med SSRI. Vid en genomgång av tidigare publicerade fallrapporter var genomsnittsåldern 75 år [9], och vid genomgång av WHO:s internationella biverkningsdatabas var medelåldern 67 år när samtliga antidepressiva inkluderades [11]. Även för andra läkemedel såsom karbamazepin [12] och diuretika [13] har det visats att risken för hyponatremi ökar med åldern.

Andelen kvinnor bland patienterna i det aktuella materialet var 81 procent. Utifrån försäljningsdata utgör andelen kvinnor som behandlas med SSRI i Sverige 66 procent. Vid en genomgång av publicerade fallrapporter [9] var 12 av 16 patienter (75 procent) kvinnor, och i WHO-studien [11] var 78 procent kvinnor, vilket får jämföras med att endast 69 procent av övriga biverkningar av antidepressiva läkemedel rapporterades hos kvinnor.

Biverkning uppträder kort tid efter insatt behandling

Hos cirka en tredjedel av patienterna (7/22, 32 procent) diagnostiserades hy-

ponatremi redan inom en vecka och hos cirka två tredjedelar av patienterna (15/22, 68 procent) inom tre veckor efter insatt behandling med SSRI. Risken för hyponatremi tycks således vara störst under den första tiden efter behandlingsstart, även om det inte kan uteslutas att detta beror på att fler sådana fall rapporteras eftersom det är lättare att associera en biverkning med läkemedelsbehandlingen om den inträffar kort tid efter insatt behandling. I tidigare publicerade fallrapporter diagnostiserades 6 av 16 fall (38 procent) inom en vecka och 11 av 16 fall (69 procent) inom två veckor [9]. I WHO-studien [11] inträffade 50 procent av fallen inom två veckor och 75 procent av fallen inom en månad efter insatt behandling.

Hög dos ingen säker riskfaktor

Den genomsnittliga dosen av SSRI hos patienterna var snarast låg (Tabell I) och ger inget stöd för att risken för hyponatremi ökar med dosen. Hos en av patienterna noterades dock en ökning av serumnatriumnivån från 120 mmol/l till 126 mmol/l vid en sänkning av citalopramdosen från 40 till 20 mg, vilket kan tala för att ett samband mellan dosen och serumnatriumnivån ändå kan föreligga på individnivå. För karbamazepin har visats att risken för hyponatremi ökar med ökande dos [12, 14], men ett sådant samband har inte dokumenterats för antidepressiva läkemedel [9,

Tabell II. Vanligaste symtom rapporterade vid hyponatremi som biverkning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (N = 24, uppgift om symtom saknades i tre fall).

Symtom	Antal fall	Procent
Trötthet	6	25
Yrsel/ostadighet/balanssvårigheter	6	25
Förvirring	4	17
Synkope	4	17
Fallit	3	13
Oro	2	8

11]. I en studie där natriumkoncentrationerna i serum mättes i 108 blodprov från patienter som behandlades med klomipramin [15] fann man ingen signifikant korrelation mellan serumkoncentrationen av klomipramin och/eller dess aktiva metabolit desmetylklomipramin och serumkoncentrationen av natrium. Hos patienter över 60 år var dock korrelationen signifikant, vilket antyder att ett koncentrations-effekt-samband kan finnas hos äldre patienter.

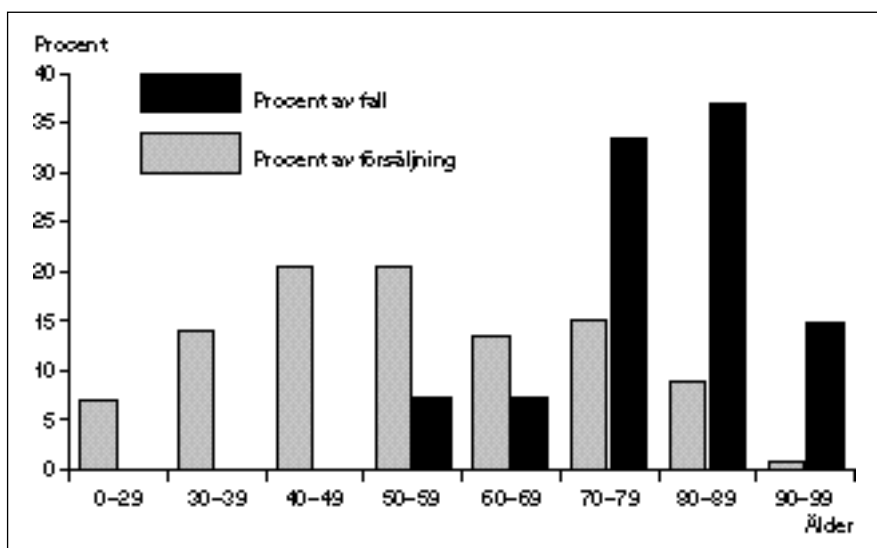
Samtidig diuretikabehandling kan öka risken för hyponatremi

Åtta av de 27 patienterna (30 procent) behandlades även med tiaziddiuretika, som i sig är en riskfaktor för utveckling av SIADH/hyponatremi [9], och fyra patienter (15 procent) behandlades med furosemid. Det finns därför anledning att misstänka att samtidig diuretikabehandling ytterligare ökar risken för utveckling av hyponatremi vid behandling med SSRI. Flertalet av patienterna hade behandlats med diuretika under längre tid utan att utveckla hyponatremi innan behandling med SSRI sattes, och diuretikadoserna var i allmänhet låga.

I en rapport observerades en anhopning av hyponatremifall hos patienter som behandlades med neuroleptika under en varm sommarmånad [16]. Även i WHO-studien rapporterades hyponatremi något oftare under sommarmånaderna juni, juli och augusti [11]. Av de 27 fallen i Läkemedelsverkets register inträffade 10 (37 procent) under juni, juli och augusti, vilket är något högre än förväntade 25 procent.

Olika risker med olika preparat?

Hyponatremi har rapporterats som biverkning av alla typer av antidepressiva läkemedel inklusive TCA, SSRI, monoaminoxidashämmare och atypiska antidepressiva [9]. Tyvärr finns inga systematiska studier där risken för hyponatremi har jämförts direkt mellan olika grupper av antidepressiva. Antalet fallbeskrivningar i litteraturen såväl som antalet rapporterade fall till Läkemedelsverket har dock ökat klart efter det att SSRI-preparaten introducerades. Även om SSRI sannolikt i högre grad än TCA förskrivs till de äldsta patienterna, hos vilka risken för hyponatremi är störst, så tycks det föreligga en reell skillnad mellan TCA och SSRI. I Läkemedelsverkets biverkningsregister finns fyra av fem rapporter av hyponatremi på TCA på klomipramin, som är det TCA som har den mest serotonerga profilen. Det kan även tilläggas att det redan i början på 1980-talet förekom tre rapporter om hyponatremi på den första selektiva serotoninupptagshämmaren zimelidin.



Figur 2. Åldersfördelningen hos patienter med hyponatremi som biverkning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) jämfört med åldersfördelningen för försäljningen av SSRI (data från Apoteksbolaget).

Det förefaller däremot inte vara någon uppenbar skillnad i risk mellan olika SSRI. I Läkemedelsverkets biverkningsregister finns alla registrerade SSRI representerade (se Tabell I), och frekvensen hyponatremi på de enskilda medlen tycks återspegla försäljningen (jämför med Figur 1).

Överväg natriumprov när SSRI sätts in

Mätning av natriumkoncentrationen i serum är enkel och billig och bör övervägas innan behandling med SSRI sätts in, framför allt om patienten tillhör en riskgrupp. Hos dessa patienter rekommenderar vi förnyad kontroll av serumnatrium under de första behandlingsveckorna, även om den kliniska nyttan av denna uppföljning inte har dokumenterats. Vid uppträdande av diffusa symptom under behandling med SSRI bör man vara liberal med att mäta serumnatriumkoncentrationen. Vid ett tillfälligt uppmätt lågt natriumvärde utan symptom kan man överväga att låta patienten stå kvar på medlet och kontrollera om serumnatriumnivån. Vid symptomgivande hyponatremi bör misstänkta läkemedel utsättas och vätskerestriktion tillämpas initialt. Dessa åtgärder är oftast tillräckliga, men i allvarliga fall kan infusion med natriumklorid bli aktuell. Behandlingen skiljer sig i dessa fall inte från behandlingen av hyponatremi av annan genes.

I fallbeskrivningar finns flera exempel på att ett byte från ett SSRI-preparat till ett annat antidepressivt läkemedel (oftast ett TCA) har kunnat göras utan att hyponatremi har återkommit [9]. Det finns även fyra exempel på att man har kunnat återinsätta samma läkeme-

del, i ett fall klomipramin [17], i ett fall fluoxetin [18] och i två fall sertralin [19-20], utan att hyponatremi återkom. Det faktum att samma läkemedel kunnat återinsättas utan att hyponatremi återkommit behöver inte innebära att hyponatremi inte var orsakad av läkemedlet utan kan tyda på att närvaro av en annan tillfällig faktor i det enskilda fallet varit nödvändig för utvecklingen av hyponatremi. I vårt material saknas i de flesta fall uppgift om huruvida läkemedlet återinsatts. En av patienterna hade dock fått medlet återinsatt vid två tillfällen, och båda gångerna hade hyponatremi återkommit. Mot bakgrund av ovanstående är det inte möjligt att uttala sig om det kausala sambandet i alla de aktuella fallen, även om enstaka rapporter talar mycket starkt för ett kausalsamband.

Referenser

- Spigset O. Er nyere antidepressiver like effektive som de trisykliske antidepressivene? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 24: 2873-4.
- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 45-9.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 424-43.
- Spigset O. Biverkningar av nyare antidepressiva läkemedel. Information från Läkemedelsverket 1995; 6: 330-3.
- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Caledo A et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
- Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356-62.
- Druid H, Holmgren P. Dödsfall genom akut fluoxetinförgiftning. *Läkertidningen* 1996; 93: 4149-50.
- Öström M, Eriksson A, Thorson J, Spigset

O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996; 348: 339-40.

- Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209-25.
- Ng D, Alderman CP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1996; 26: 358-60.
- Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 348-52.
- Lahr MB. Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 37: 693-6.
- Cogan E, Abramow M. Diuretic-induced hyponatremia in elderly hypertensive women. *Lancet* 1983; 2: 1249.
- O'Hare J, O'Driscoll D, Duggan B, Callaghan N. Hyponatraemia and carbamazepine intoxication. *Ir J Med Sci* 1980; 149: 10-4.
- Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia during treatment with clomipramine, perphenazine or clozapine: study of therapeutic drug monitoring samples. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 412-4.
- Kimelman N, Albert SG. Phenothiazine-induced hyponatremia in the elderly. *Gerontology* 1984; 30: 132-6.
- Weitzel WD, Shraberg D, Work J. Inappropriate ADH secretion: the role of drug rechallenge. *Psychosomatics* 1980; 21: 771-9.
- Staab JP, Yerkes SA, Cheney EM, Clayton AH. Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1569-70.
- Doschi D, Borison R. Association of transient SIADH with sertraline. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 779-80.
- Thornton SL, Resch DS. SIADH associated with sertraline therapy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 809.

Summary

Hyponatraemia as a side effect of selected serotonin re-uptake inhibitors

Olav Spigset, Karin Hedenmalm, Örjan Mortimer

Läkertidningen 1998; 95: 3537-9

Hyponatraemia is a possible, potentially serious adverse reaction to treatment with selected serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). The article consists in a review of the 27 cases of such reactions that have been reported to the Swedish Medical Products Agency. The data from these reports suggest the risk of hyponatraemia to be particularly manifest during the first few weeks of treatment, and to be greater in women, the elderly, and patients concomitantly treated with diuretics. In the event of vague, non-specific symptoms occurring in conjunction with SSRI treatment, measurement of the serum sodium concentration is recommended.

Correspondence: Dr Olav Spigset, Dept. of Clinical Pharmacology, Regionsykehuset, N-7006 Trondheim, Norge.