

36. Peter R, Siegrist J, Hallqvist J et al. Psychosocial work environment and myocardial infarction: improving risk estimation by combining two complementary job stress models in the SHEEP Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:294-300.
37. Siegrist J, Peter R. Threat to occupational status control and cardiovascular risk. *Isr J Med Sci* 1996;32:179-84.
38. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:85-99.
39. Kristenson M, Orth-Gomér K, Kucinskiene Z et al. Attenuated cortisol response to a standardized stress test in Lithuanian versus Swedish men: The LiVicordia Study. *Int J Behav Med* 1998;5:17-30.

Hyponatriæmi ved behandling med serotoningenoptagelseshæmmere

Stig Ejdrup Andersen & Claus Moe

Citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin er antidepressiva af typen serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), hvis terapeutiske virkning formentlig udøves via en specifik hæmning af serotoninens reabsorption. Forbruget af SSRI i Danmark har været jævnt stigende. I år 2000 fik mere end 176.000 patienter i primærsektoren udskrevet i alt 45 mio. definerede døgn doser (www.laegemiddelstyrelsen.dk). I alt 37% af brugerne var 65 år eller derover. Selv om SSRI er forbundet med en række bivirkninger, f.eks. gastrointestinale gener, søvnbesvær, nervøsitet, agitation og seksuelle dysfunktioner, antages bivirkningsprofilen især hos ældre at være mere tolerabel end ved tricykliske antidepressiva.

Som de traditionelle antidepressiva kan SSRI medføre hyponatriæmi. Ved hyponatriæmi forstås serum-natrium (S-Na) under 135 mmol/l. Der er stor og individuel variation i symptomerne, der som hovedregel ikke optræder før S-Na falder til under 130 mmol/l. Symptomerne inkluderer almen utilpashed, kvalme, delirium og neurologiske deficit og kan derved give anledning til differentialdiagnostiske problemer. Lægemiddelstyrelsens Bivirkningsnavn modtog i perioden 1997 til 2002 i alt 879 rapporter om 1.227 bivirkninger til SSRI, hvor kausaliteten blev bedømt som mulig, sandsynlig eller sikker. I alt 19 af disse omhandlede hyponatriæmi. Hyponatriæmi er en potentiel bivirkning ved alle SSRI, som er markedsført i Danmark [1-3]. I Lægemiddelkataloget (www.lk-online.dk) angives, at hyponatriæmi er en sjælden bivirkning ved SSRI, men retrospektive opgørelser tyder på, at denne bivirkning forekommer hyppigere hos visse patientgrupper, hvilket støttes af vores empiriske erfaring fra arbejdet i geriatrisk klinik.

I et casekontrolstudie sammenlignedes patienter, der ved mindst en måling havde S-Na under 130 mmol/l, med alders- og kønsmatchedede kontrolpersoner, som havde normalt S-Na [4]. Studiet viste, at brugere af antidepressiva havde en øget risiko for hyponatriæmi (odds-ratio 3,3 [95% konfidensinterval 1,3-8,6]). Efter kontrol for komorbiditet og anvendelse af andre lægemidler, som kan medføre hyponatriæmi, fandt man en klarere sammenhæng imellem hyponatriæmi og brug af

SSRI end ved andre antidepressiva (odds-ratio 3,9 [95% konfidensinterval 1,2-13,1]). Hos patienter over 65 år fandtes en synergistisk effekt ved samtidig behandling med SSRI og diuretika (odds-ratio 13,5 [95% konfidensinterval 1,8-101]), mens brug af SSRI eller diuretika alene ikke var selvstændige risikofaktorer for hyponatriæmi.

Strachan & Shepherd [5] gennemgik retrospektivt journaler fra alle indlæggelser på en gerontopsykiatrisk afdeling fra en etårsperiode (n = 55, alder 60-87 år). Hyponatriæmi fandtes hos 13 (24%) af de patienter, der var i SSRI-behandling. Otte patienter var blevet sat i behandling under indlæggelsen og fik diagnosticeret hyponatriæmi gennemsnitligt 12,5 dage efter behandlingens start (spændvidde 4-28 dage). Ved et tilsvarende retrospektivt studie af 108 patienter (gennemsnitsalder 77,2 år) [6] fandtes hyponatriæmi (S-Na <135 mmol/l) hos otte af 32 patienter (25%), som blev behandlet med SSRI. Hos fire

- Retrospektive opgørelser peger i retning af, at serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)-induceret hyponatriæmi optræder relativt hyppigt hos ældre, men der mangler prospektive, kontrollerede studier.
- Man bør undersøge for SSRI-induceret hyponatriæmi ved uforklarede almensymptomer eller delirium, især hvis patienten tidligere har haft episoder med hyponatriæmi eller samtidig behandles med andre lægemidler, som kan udløse hyponatriæmi.
- Tilstanden optræder inden for de første dage til uger efter behandlingens start, men kan være transient hos nogle patienter.
- Det foreslås, at serum-natrium måles rutinemæssigt, når ældre patienter sættes i behandling med SSRI, navnlig hvis patienterne tidligere har haft episoder med hyponatriæmi eller samtidig behandles med diuretika eller andre lægemidler, som kan medføre hyponatriæmi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af disse patienter blev hyponatriæmi forklaret ved *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH). Kardinalsymptomerne ved SIADH er øget urinosmolalitet (osmolalitet >100 mOsm/kg) og hyponatriæmi (S-Na <135 mmol/l) med korresponderende serum-hypo-osmolalitet (osmolalitet <280 mOsm/kg) hos patienter med normal funktion af nyrer og binyrer uden kliniske tegn på volumendepletering [7]. De kliniske symptomer er f.eks. hovedpine, kvalme, delirium og kramper.

Reeksporing med samme SSRI eller et andet lægemiddel fra samme klasse er meddelt kasuistisk. De reeksporede patienter har enten kunnet tolerere lægemidlerne eller har fået fornyet hyponatriæmi [2, 5].

Hyponatriæmi optræder oftest inden for de første ugers behandling med SSRI [2, 4, 5, 8]. Hos nogle patienter er hyponatriæmi transient og remitterer spontant trods uændret dosering af SSRI. Kvinder og ældre personer (65 år eller derover) er overrepræsenteret i rapporter om SSRI-induceret hyponatriæmi, som er indberettet til WHO's bivirkningsdatabase [8] eller indsamlet som led i postmarketing-surveillance [2].

Vi kender ikke til studier, hvor man sandsynliggør, at hyponatriæmi er hyppigere forbundet med et specifikt SSRI-præparat frem for de øvrige. Der synes at være tale om en klasseeffekt. Den eksakte virkningsmekanisme er ukendt, men direkte stimulation af antidiuretisk hormon via 5-HT₂-receptorer er formentlig medvirkende [9]. Paraklinisk findes lavt S-Na og relativ høj natriumudskillelse i urinen, hvilket er foreneligt med SIADH [6, 10]. Hos ældre personer medvirker fysiologiske ændringer i væskehomeostasen formentlig til en øget risiko for lægemiddelinduceret SIADH.

Ovennævnte retrospektive opgørelser er begrænset af confoundere, f.eks. indtagelse af andre lægemidler, som kan medføre hyponatriæmi. Indtil prospektive studier, som belyser sammenhængen imellem SSRI og hyponatriæmi, foreligger, opfordres til skærpet opmærksomhed på SSRI-induceret hyponatriæmi, især hos ældre personer. Generelt bør SSRI-induceret hyponatriæmi overvejes ved uforklarede almensymptomer eller delirium. Det foreslås, at S-Na måles rutinemæssigt, når ældre patienter sættes i behandling med SSRI, navnlig hvis patienterne tidligere har haft episoder med hyponatriæmi eller samtidig behandles med diuretika eller andre lægemidler, som kan medføre hyponatriæmi, f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin, risperidon, olanzapin, piroxicam eller diclofenac. Måling kan foretages, før behandlingen iværksættes og gentages inden for den første måned, hvor risikoen for hyponatriæmi er højest. Hvis der opstår hyponatriæmi, bør indikationen for SSRI genovervejes. S-Na kan evt. følges med hyppige kontroller, og hvis S-Na fortsat udviser faldende tendens, eller der opstår kliniske symptomer, bør SSRI seponeres og evt. erstattes af et alternativt præparat.

Korrespondance: Stig Ejdrup Andersen, Klinisk Farmakologisk Enhed, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: sea01@bbh.hosp.dk

Antaget den 27. juni 2003.

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed og Geriatrik Klinik G.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Christensen O, Sørensen HA, Almdal TP. Bivirkninger ved behandling med serotoningenoptagelseshæmmere. Ugeskr Læger 1996;158:6920-2.
- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. Can Med Assoc J 1996;155:519-27.
- Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Ciprexal, filmovertrukne tabletter. www.laegemiddelstyrelsen.dk/ jan 2003.
- Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW et al. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. Br J Clin Pharmacol 2002;53:363-9.
- Strachan J, Shepherd J. Hyponatremia associated with the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. Austral NZ J Psychiatry 1998;32:295-8.
- Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13:12-5.
- Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1967;42:790-801.
- Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the world health organization database for spontaneous reporting of adverse drug reactions. Pharmacotherapy 1997;17:348-52.
- Spigset O, Mjörndal T. The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentration: relation to platelet 5-HT_{2A} receptor status. J Clin Psychopharmacol 1997;17:292-7.
- Voegeli J, Baumann P. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and SSRIs. Br J Psychiatry 1996;169:524-5.