

Legemidler i praksis

Hyponatremi ved bruk av psykofarmaka

Bruk av antidepressive, antipsykotiske og stemningsstabiliserende legemidler har vært forbundet med utvikling av hyponatremi. En rekke kasusrapporter er publisert, men gode systematiske studier mangler. Den kliniske betydningen av tilstanden er avhengig av hvor uttalt elektrolyttforstyrrelsen er og hvor raskt den har oppstått. Siden symptomene ved hyponatremi ofte er svært uspesifikke, er det viktig å være oppmerksom på forholdet og å måle natriumkonsentrasjonen i serum ved minste mistanke.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

**Ingrid Castberg
Olav Spigset**

olav.spigset@legemidler.no

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Institutt for kliniske nevrofag/Institutt for

laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

En rekke antidepressiver, antipsykotika, og stemningsstabiliserende legemidler er rapportert å kunne gi hyponatremi (en natriumkonsentrasjon mindre enn 135 mmol/l i serum) som bivirkning. Årsaken til hyponatremien er en uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH). Denne tilstanden omtales gjerne som SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).

Forekomst

Det foreligger tallrike kasuistikker og noen systematiske studier som beskriver hyponatremi både ved bruk av trisykliske antidepressiver og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater) (1–5). I tillegg er hyponatremi også beskrevet ved bruk av andre nyere serotonerge antidepressiver som venlafaksin (2). De fleste publiserte studiene omhandler SSRI-preparater. I produktmonografiene til SSRI-preparatene angis forekomsten som mindre enn 1/100 eller mindre

enn 1/1 000, men det finnes andre data som tyder på at frekvensen er langt høyere enn dette. I kliniske studier hos eldre som har vært behandlet med SSRI-preparater eller venlafaksin, har frekvensen av hyponatremi variert mellom 12 % og 39 % (2–5).

Hyponatremi har også vært assosiert med bruk av førstegenerasjonsantipsykotika så vel som med annengenerasjonsmidler som klopazipin og risperidon (1, 6). Assosiasjonene er imidlertid ikke systematisk undersøkt, og det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om kausalitet og forekomst. Sammenfall i tid mellom hyponatremi og forverring av den underliggende lidelsen, samt tendensen til psykogen polydipsi hos pasienter med schizofreni, har medført at det i mange tilfeller kan stilles spørsmål ved om det er den antipsykotiske behandlingen som har vært årsaken.

Hyponatremi er en vanlig bivirkning av karbamazepin. Frekvensen hos pasienter med affektiv sykdom har i ulike studier variert fra 5 % til 15 % når man også har inkludert lette, asymptomatiske hyponatremier (1). Det er også publisert enkeltstående rapporter om hyponatremi hos pasienter som bruker valproat og levetiracetam. Litium kan på den annen side tenkes å beskytte mot hyponatremi fordi legemidlet øker utskillingen av hypoton urin.

Mekanismer

Normalt sett hemmer ADH den renale utskillingen av vann via en stimulering av vasopressinreseptorer i samlerørene i nyrene (7). En tilstand med lav serumosmolalitet vil redusere sekresjonen av ADH fra hypofysen, noe som resulterer i produksjon av fortynnet urin. Ved SIADH skilles ADH ut i for store mengder i forhold til serumosmolaliteten og væske reineres i nyrene. Dermed blir natriumkonsentrasjonen og osmolaliteten lav i serum og høy i urin (7).

Serotonin og noradrenalin øker ADH-sekresjonen via en stimulering av henholdsvis serotonin 5-HT_{2A}-/5-HT_{2C}-reseptorer og adrenerge α_1 -reseptorer (1). Individuer som har et økt uttrykk av 5-HT_{2A}-reseptorer har en større nedgang i natriumkonsentrasjonen i serum når de får SSRI-preparater, noe som indikerer at dette er en viktig mekanisme ved hyponatremi utløst av serotonerge legemidler (8). Dopamin har en kompleks effekt på ADH og kan både stimulere og hemme ADH-frisettingen.

Det finnes også data som tyder på at renale mekanismer kan være involvert. For karbamazepin og førstegenerasjonsantipsykotika har det vært diskutert om en potensering av effekten av ADH på nyrene kan være en årsak.

I tillegg har det vært diskutert om økt væskeinntak kan bidra. Blokade av perifere dopamin D₂-reseptorer forsterker den stimulerende effekten til angiotensin II på tørstfølelsen. Munntørrethet er en kjent bivirkning av legemidler med antikolinerg effekt, inklusive mange antidepressiver og antipsykotika, noe som også kan tenkes å gi et økt væskeinntak. Polydipsi ikke helt uvanlig ved alvorlige psykiske lidelser (9), og frekvensen er så høy som 7–18 % hos pasienter med schizofreni (1). Siden nyrene normalt sett har en kapasitet til å skille ut inntil 30 liter vann per døgn, vil imidlertid selv ikke et betydelig væskeinntak vil føre til hyponatremi så lenge ADH-reguleringen ellers fungerer normalt. Forklaringen på at noen, men ikke alle med schizofreni og polydipsi utvikler hyponatremi, ser ut til å være at nivåene av ADH øker ufysiologisk mye i perioder når grunn sykdommen forverres (10). Dette kan skje uavhengig av behandling med antipsykotika.

Diagnostikk

Symptomer på hyponatremi (ramme 1) oppstår vanligvis ikke før serumkonsentrasjonen av natrium kommer under 130 mmol/l. Deresom tilstanden har utviklet seg langsomt vil mange pasienter være asymptomatiske også ved langt lavere konsentrasjoner enn dette.

Asteni og vektøkning på 5–10 % er de vanligste tidlige symptomene (1, 7). Siden den retinerte væsken er fordelt både intracellulært og ekstracellulært, vil det ikke være ødemer, og vektøkningen vil være vanskelig å oppdage klinisk. Andre vanlige symptomer er hodepine og nedsatt matlyst. Symptomene er uspesifikke, og det kan være



Hovedbudskap

- Flere typer antidepressiver, antipsykotika og stemningsstabiliserende legemidler kan gi hyponatremi som bivirkning
- Tilstanden forekommer særlig ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere og er vanligst hos eldre
- Symptomene er ofte diffuse og ukarakteristiske, og måling av natriumkonsentrasjonen i serum bør derfor utføres på vid indikasjon
- Seponering av det legemidlet som har forårsaket tilstanden, vil vanligvis være tilstrekkelig behandling

Ramme 1

Symptomer og laboratoriefunn ved hyponatremi på grunn av uhensiktsmessig høy sekresjon av ADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

Kliniske symptomer

- Asteni
- Vektøkning og tilsynelatende normal hydreringsstatus
- Nedsatt matlyst
- Hodepine
- Forvirring
- Døsighet
- Kramper
- Koma

Laboratoriefunn

- S-natrium < 135 mmol/l
- S-osmolalitet < 280 mmol/kg vann
- Urinosmolaliteten er vanligvis høyere enn serumosmolaliteten

Ramme 2

Eksempler på sykdommer og legemidler som kan forårsake hyponatremi på grunn av uhensiktsmessig høy sekresjon av ADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

Ektopisk produksjon av antidiuretisk hormon i tumorvev

- Karsinom i pancreas, bronkier eller prostata; lymfom; mesoteliom

Hypersekresjon av antidiuretisk hormon fra hypothalamus/hypofyse

- Lungesykdommer (astma, pneumoni, tuberkulose, pneumothorax m.m.)
- Sykdommer i sentralnervesystemet (meningitt, encefalitt, hjerneabscess, blodninger og tromboser, hodeskader m.m.)

Legemidler

- Antidepressiver, antipsykotika, karbamazepin, okskarbazepin, desmopressin, oksytocin, vinkaalkaloider, cyklofosfamid, tiaziddiuretika, amilorid

tilfelle vurderes hvorvidt dette er nødvendig for utredningen. Et utvalg ulike årsaker til syndromet er presentert i ramme 2.

Risikofaktorer

Det er identifisert flere risikofaktorer for hyponatremi hos pasienter som bruker psyko-farmaka. Disse omfatter blant annet den underliggende sykdommen i seg selv, høy alder, røyking og legemiddelinteraksjoner (1). I tillegg er risikoen doseavhengig og størst de første ukene etter behandlingsstart.

Visse pasienter med schizofreni har forhøyede nivåer av ADH (10). Sammen med en polydipsi kan dette utløse en hyponatremi, og det kan tenkes at behandling med antipsykotika også kan bidra i samme retning. Det finnes ingen tilsvarende data ved affektive lidelser.

Risikoen for hyponatremi ved bruk av psyko-farmaka øker med økende alder. For pasienter med hyponatremi utløst av SSRI-preparater er gjennomsnittsalderen ca. 70 år (1). I en studie var risikoen for å utvikle hyponatremi sjudoblet hos pasienter over 70 år sammenliknet med dem under 70 år (11). Gjennomsnittsalderen ved antipsykotikautløst hyponatremi er lavere, rundt 50 år (1).

I dyreforsøk så vel som i studier på friske forsøkspersoner er det vist at nikotin øker utskillingen av ADH (1). Også data fra psykiatriske pasienter antyder en slik sammenheng, men kontrollerte forsøk mangler. Siden røykere er overrepresentert blant pasienter med psykiatrisk sykdom er forholdet verdt å ha i mente.

Samtidig behandling med tiaziddiuretika ser ut til å øke risikoen for hyponatremi ved behandling med SSRI-preparater. Det er ikke kjent om forholdet er tilsvarende for andre psyko-farmaka, men det er rimelig å anta at det kan være slik.

Behandling

I de fleste tilfeller med lett hyponatremi vil seponering av det utløsende legemidlet være tilstrekkelig som eneste behandling. I noen tilfeller kan væskerestriksjon være nødvendig i tillegg. Når væskeinntaket begrenses til 600–800 ml per døgn, vil pasientene vanligvis gå ned 2–3 kg i vekt i løpet av de første dagene samtidig som natriumkonsentrasjonen i serum normaliseres.

Alvorlig hyponatremi med natriumkonsentrasjoner under 120 mmol/l og symptomer fra sentralnervesystemet krever rask behandling. Vanligvis anbefales innleggelse i somatisk sykehusavdeling og infusjon med isotont eller hypertont saltvann, eventuelt supplert med furosemid. Korreksjonshastigheten bør ikke være for høy på grunn av faren for utvikling av sentral pontin myelinolyse. Oppdaterte retningslinjer for behandling av hyponatremi/SIADH bør konsulteres i slike tilfeller.

Praktiske råd

Pasienter som bruker psyko-farmaka bør undersøkes med tanke på en mulig hyponatremi ved nylig oppståtte, diffuse symptomer.

Nytten av en eventuell rutinemessig monitorering av natriumnivåene i serum før behandlingsstart og under behandling er ikke systematisk undersøkt. Ofte måles serumkonsentrasjonen av natrium som en del av en generell somatisk status før oppstart av behandling. Dette kan være nyttig spesielt hos eldre pasienter som skal behandles med SSRI-preparater eller andre serotonerge antidepressiver. Hyponatremien oppstår vanligvis i løpet av den første måneden etter behandlingsstart og risikoen er trolig økt ved høye serumkonsentrasjoner av legemidlene. Det vil derfor være fornuftig å starte med en lav dose, fremfor alt hos eldre.

En rutinemessig monitorering av natriumnivåene i serum etter behandlingsstart har trolig lite for seg fordi fallet i natriumkonsentrasjon ofte kommer relativt raskt, og fordi det finnes holdepunkter for at et initialt asymptomatisk fall i natriumnivået kan normaliseres selv om behandlingen kontinueres. Imidlertid kan man overveie å følge natriumnivåene hos eldre, hos pasienter som har hatt hyponatremi tidligere og hos pasienter som komedisineres med andre legemidler som er kjent for å kunne gi hyponatremi.

Manuskriptet ble godkjent 25.4. 2006.

Litteratur

1. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209–25.
2. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 231–7.
3. Strachan J, Shepherd J. Hyponatraemia associated with the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 295–8.
4. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults. *Arch Intern Med* 2004; 164: 327–32.
5. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 12–5.
6. Collins A, Anderson J. SIADH induced by two atypical antipsychotics. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 282–5.
7. Reeves WB, Bichet DG, Andreoli TE. Posterior pituitary and water metabolism. I: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al, red. *Williams textbook of endocrinology*. 9. utg. Philadelphia: Saunders, 1998: 341–87.
8. Spigset O, Mjörndal T. The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentrations: relation to platelet 5-HT_{2A} receptor status. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 292–7.
9. de Leon J, Davand M, Canuso C et al. Polydipsia and water intoxication in a long-term psychiatric hospital. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 28–34.
10. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ et al. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 443–9.
11. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of the World Health Organization database for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 348–52.