

Geneesmiddelenbewaking

Risico van hyponatriëmie door SSRI's en venlafaxine

Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de antidepressiva die behoren tot de SSRI's (selectieve serotonine-heropnameremmers) en SNRI's (serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers) zoals venlafaxine. Hoe groot is het risico en wanneer is het risico het grootst? Een grootschalige observationele Zweedse studie onderzocht het risico van ernstige hyponatriëmie bij nieuwe gebruikers van SSRI's of venlafaxine, met subgroepanalyses in functie van leeftijd en geslacht.

- De Zweedse studie vergeleek de incidentie van **ernstige hyponatriëmie** (gedefinieerd als natriëmie lager dan 125 mmol/l) bij nieuwe gebruikers van SSRI's of venlafaxine **voor en na starten** van het antidepressivum.
- **Leeftijd en geslacht** waren belangrijke risicofactoren voor ernstige hyponatriëmie. In de periode na de start van het antidepressivum bedroeg de incidentie 3% bij personen 65-79 jaar en 4% bij personen \geq 80 jaar (veel lager bij jongere leeftijden). De incidentie bij vrouwen \geq 80 jaar bedroeg 6,5% ten opzichte van 3,4% bij mannen \geq 80 jaar.
- **In de eerste 3 maanden na de start van het antidepressivum** was het risico van ernstige hyponatriëmie **4,3 keer hoger** dan een jaar vóór de start (statistisch significant). Één jaar na de start was het risico bij de personen die antidepressivum verder hadden gezet niet meer verhoogd.
- **Conclusie van het BCFI:** Hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van de SSRI's en SNRI's. Ernstige hyponatriëmie kan aanleiding geven tot een ernstige ziektebeeld. Hoewel resterende confounding in deze studie niet uitgesloten kan worden, toont de sterke associatie dat het goed is om in de eerste maanden na starten van een SSRI of SNRI, extra alert te zijn op hyponatriëmie, vooral bij oudere, vrouwelijke patiënten.

Waarom is deze studie belangrijk?

Hyponatriëmie wordt gedefinieerd als natriëmie $<$ 135 mmol/L, **ernstige hyponatriëmie** als natriëmie $<$ 125 mmol/L. De belangrijkste symptomen van ernstige hyponatriëmie zijn: nausea, braken, bewustzijnsverlies, vermoeidheid en convulsies, als gevolg van hersenoedeem.

Talrijke geneesmiddelen kunnen hyponatriëmie veroorzaken of bevorderen. Dit risico neemt verder toe in aanwezigheid van **andere risicofactoren**.

Risicofactoren zijn onder andere stoornissen van de nierfunctie, hartfalen, levercirrose, bijnierschorsinsufficiëntie, verhoogde vochtinname (vooral bij warm weer), reeds verlaagde natriumspiegel en gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken. Oudere personen zijn bijzonder gevoelig vanwege hun al verminderde nierfunctie en frequente polyfarmacie.

De **SSRI's en SNRI's** behoren tot de geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen uitlokken [zie Folia juni 2016]. De gegevens over dit risico waren tot op heden gebaseerd op kleinschalige observationele studies. Een grootschalige, recent gepubliceerde cohortstudie onderzocht specifiek dit risico.¹

Opzet van de studie

De studie is gebaseerd op een Zweeds register, de *Stockholm sodium cohort*. Deze databank bevat gegevens van de inwoners van de regio van Stockholm bij wie de natriëmie werd bepaald tussen 2005 en 2018 (n=1 632 249).

De personen bij wie voor de eerste keer een SSRI of venlafaxine was gestart tussen 1 januari 2007 en 30 september 2017 (n=234 217) werden geïdentificeerd.

Elke patiënt was zijn/haar eigen controle. De incidenties van ernstige hyponatriëmie (gedefinieerd als natriëmie $<$ 125 mmol/l) in 4 verschillende periodes van 3 maanden werden vergeleken:

- periode 1 (referentieperiode): ongeveer 1 jaar voor de start van het SSRI of venlafaxine,
- periode 2: juist voor de start van het antidepressivum,
- periode 3: juist na de start van het antidepressivum, met de datum van eerste aflevering als indexdatum, en
- periode 4: ongeveer 1 jaar na de start van het antidepressivum.

In de **primaire analyse** werd de incidentie van ernstige hyponatriëmie vergeleken tussen de referentieperiode en de andere periodes.

Mediaanleeftijd bij de indexdatum: 43 jaar; 64% vrouwen.

Resultaten in het kort

Tijdens de onderzoeksperiode ontwikkelde 1,7% van de studiepoulatie ten minste één keer ernstige hyponatriëmie. Patiënten met ernstige hyponatriëmie waren mediaan 73 jaar oud en 65% waren vrouwen.

De incidentie van ernstige hyponatriëmie nam toe met hogere leeftijd en was het hoogst bij vrouwen ≥ 80 jaar. De incidenties in de periode na starten van het antidepressivum bedroegen:

- **In functie van leeftijd:** ≥ 80 jaar (4%), tussen 65 en 79 jaar (3%), tussen 45 en 64 jaar (1%), < 45 jaar (0,1%).
- **In functie van geslacht: vrouwen:** ≥ 80 jaar (6,5%), tussen 65 en 79 jaar (3,7%), tussen 45 en 64 jaar (0,94%), > 45 jaar (0,05 à 0,16%) **versus mannen:** ≥ 80 jaar (3,4%), tussen 65 en 79 jaar (3,4%), tussen 45 en 64 jaar (1,6%), < 45 jaar (0,05 à 0,2%).

Risico van ernstige hyponatriëmie ten opzichte van de referentieperiode (periode 1):

- In de **3 maanden na de start** van het antidepressivum (periode 3): **4,3 keer hoger risico** (statistisch significant).

- *adjusted odds ratio* : 4,3 [95%-BI van 3,3 tot 5,5], statistisch significant].
- Wanneer patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een thiazidediureticum werden uitgesloten, bedroeg de *adjusted odds ratio* 3,7 (95%-BI van 2,8 tot 5).

- **Eén jaar na de start** van het antidepressivum (periode 4), bij de patiënten die het antidepressivum hadden verder gezet (periode 4): **geen** risicotoename.
- **Juist vóór starten** van het antidepressivum (periode 2): **2,8 keer hoger risico** (statistisch significant): zie ook “Beperkingen van de studie”.

adjusted odds ratio: 2,8 [95%-BI van 2,2 tot 3,6].

Beperkingen van de studie

Bias en resterende confounding kunnen niet uitgesloten worden. De studie is gebaseerd op een register, waardoor de motivatie voor natriumbepaling niet bekend is.

De resultaten tonen verrassend dat in de periode kort vóór de start van het antidepressivum (periode 2) het risico van ernstige hyponatriëmie al was verhoogd, ook na correctie voor confounders. De auteurs merken op dat hospitalisatie en comorbiditeit (bv. hartfalen, beroerte) vaker voorkwamen in die periode, en dat deze factoren mee het verhoogde risico kunnen verklaren [NB BCFI: bv. door overvulling of gebruik van diuretica].

Commentaar van het BCFI

Deze studie onderzocht binnen de groep van de SNRI's enkel venlafaxine. **Duloxetine** werd niet onderzocht. De auteurs stellen dat het voor duloxetine – op basis van kleinschalige studies – onduidelijk is of er een risico is van hyponatriëmie. Onze bronnen (Martindale, SKP, Kompas) en Folia juni 2016 vermelden ook voor duloxetine een risico van hyponatriëmie.

Deze studie werd ook besproken in *Journal Watch*², met volgende commentaar:

- Deze studie herinnert ons aan het risico op ernstige hyponatriëmie met sommige antidepressiva, vooral bij oudere patiënten. Het risico lijkt het hoogst in het begin van de behandeling, en de drempel om de natriumspiegels te bepalen wordt dus best laag gehouden in die periode (NB BCFI: zeker in aanwezigheid van andere risicofactoren voor

hyponatriëmie, zoals de inname van diuretica).

- Bij patiënten die geen hyponatriëmie ontwikkelen in het begin van de behandeling, lijkt het risico op lange termijn gering. Wanneer hyponatriëmie wordt gevonden maanden of jaren na starten van het antidepressivum, moet dan ook naar andere oorzaken gezocht worden.

Conclusie van het BCFI: Hoewel in deze studie resterende confounding niet kan uitgesloten worden, toont de sterke associatie dat het goed is om na starten van een SSRI of SNRI, extra alert te zijn op hyponatriëmie, vooral bij oudere, vrouwelijke patiënten.

Over welke specialiteiten gaat het?

- SSRI's: zie Repertorium
- SNRI's: zie Repertorium

Bronnen

1. Isaa I. et al. The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia *European Journal of Endocrinology* 2025; 193: 179-187 (doi: 10.1093/ejendo/lvaf140)
2. Post SE. Are antidepressants associated with severe hyponatremia ? *Journal Watch* 2025 August 21

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.