

# Geen effect SSRI of SNRI op prevalentie van hyponatriëmie tijdens de zwangerschap: een retrospectief cohortstudie

Johannes J. van Wattum <sup>a\*</sup>, Kahraman T. Gercek <sup>b</sup> en Peter G.J. ter Horst <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Isala Zwolle.

<sup>b</sup> Departement Farmacotherapie, Epidemiologie en Economie, Groningen Research Institute of Pharmacy, Rijksuniversiteit Groningen.

\* Correspondentie: j.j.van.wattum@isala.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: van Wattum JJ, Gercek KT, ter Horst PGJ. Geen effect SSRI of SNRI op prevalentie van hyponatriëmie tijdens de zwangerschap: een retrospectief cohortstudie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2023;8:a1764.

## KERNPUNTEN

- Hyponatriëmie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind.
- Antidepressiva zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) kunnen hyponatriëmie veroorzaken.
- Circa 2% van de zwangeren gebruikt een SSRI of SNRI tijdens de zwangerschap.
- Prevalentie van hyponatriëmie bij zwangeren die een SSRI of SNRI gebruiken is laag.

## INLEIDING

Hyponatriëmie is een tekort aan serumnatrium en wordt gecategoriseerd als een milde (125-134 mmol/L) of ernstige vorm (< 125 mmol/L). Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen een hypotone, normotone of hypertone hyponatriëmie, afhankelijk van de vullingsstatus en de glycemische status van de patiënt [1]. Hyponatriëmie zorgt vooral voor neurologische symptomen zoals verwardheid, misselijkheid en in ernstige gevallen convulsies en coma [2]. De meest voorkomende oorzaken van hyponatriëmie zijn hart-, lever- en nierproblemen, medicatiegebruik, verandering in de secretie

van het antidiuretisch hormoon en overconsumptie van water [3].

Zwangerschap zorgt voor een hypervolemische staat. Aan het einde van de zwangerschap kan tot 6,5 L vocht worden vastgehouden gecombineerd met actieve natrium- en kaliumretentie [4]. De referentiewaarde voor het natriumgehalte tijdens de zwangerschap neemt af van 135-145 mmol/L naar 130-140 mmol/L, als gevolg van extra vocht [4]. Hyponatriëmie kan negatieve effecten hebben voor moeder en kind, zoals maternale convulsies die tijdens de bevalling fataal kunnen zijn [1,4]. Een natriumgehalte < 130 mmol/L in het neonatale bloed kan leiden tot geelzucht, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) en convulsies [1,4,5].

Bij zwangere vrouwen zijn de volgende risicofactoren beschreven voor het ontstaan van hyponatriëmie:

- een positieve vochtbalans van meer dan 1500 mL;
- insuline/glucose-infusie;
- geneesmiddelengebruik zoals antidepressiva, diuretica, anti-epileptica, antipsychotica, dihydropyridines en protonpompremmers [2,4].

De antidepressiva die horen tot de groep selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) kunnen hyponatriëmie veroorzaken. Eén van de vermoedelijke mechanismen van SSRI-geassocieerde hyponatriëmie is het syndroom van *inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH) [6]. Daarnaast grijpen SSRI's en SNRI's aan op het alfa-adrenerge systeem waardoor mogelijk polydipsie met als gevolg een hyponatriëmie kan ontstaan [7,8].

SSRI's en SNRI's worden relatief veel gebruikt tijdens de zwangerschap. De prevalentie van antidepressivagebruik tijdens de zwangerschap is in Europa 1,6% en in de Verenigde Staten 5,5% [9]. In Nederland gebruikte in 2006 circa 2% een SSRI of SNRI gedurende de gehele zwangerschap [10]. Er is geen onderzoek gedaan naar

## ABSTRACT

*No effect of SSRI or SNRI on prevalence of hyponatremia during pregnancy: a retrospective cohort study*

### Background

During pregnancy, sodium levels in the blood decrease, due to a physiological hypervolemic state. Hyponatremia is a known and rare side effect of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) use. Due to a lack of literature regarding this subject, it was hypothesized that the usage of SSRI or SNRI during pregnancy would increase the risk of hyponatremia.

### Objective

To assess the prevalence of hyponatremia during pregnancy with patients using SSRI or SNRI versus a control group using benzodiazepines.

### Design

Retrospective cohort study.

### Methods

During the period from 01-11-2017 to 01-01-2022 medical records were searched in two Dutch hospitals. Data regarding the prevalence of hyponatremia in women who used SSRI or SNRI during pregnancy (index group) versus a control group of pregnant women who used benzodiazepines during pregnancy were collected.

### Results

Among 154 pregnant women who used an SSRI or SNRI with at least one or more serum sodium concentrations were determined. No cases of hyponatremia were seen in the index group. In the 448 pregnant women in the control group, sodium concentrations were determined 486 times during pregnancy in which one case of hyponatremia was observed.

Given the low number of events (hyponatremia) in both index and control group, it was not possible to perform a multivariate analysis with effect modifiers.

### Conclusion

The hypothesis was that the usage of SSRI or SNRI during pregnancy would cause greater risk of hyponatremia. No hyponatremia occurred in our index group. This suggests that the combination of SSRI or SNRI use during pregnancy are not associated with an increased risk of hyponatremia.

de verhoogde kans op hyponatriëmie door SSRI- of SNRI-gebruik tijdens de zwangerschap. Vanwege de mogelijke (fatale) effecten van een hyponatriëmie bij moeder en kind is het belangrijk om de prevalentie van hyponatriëmie bij SSRI- en SNRI-gebruik tijdens de zwangerschap te onderzoeken.

## METHODEN

### STUDIEOPZET

Het betreft een exploratieve retrospectieve cohortstudie waarbij patiëntdossieronderzoek is gedaan naar de frequentie van hyponatriëmie bij vrouwen die een SSRI of SNRI gebruikten tijdens de zwangerschap (indexgroep) versus een controlegroep van vrouwen die geen SSRI of SNRI gebruikten tijdens de zwangerschap.

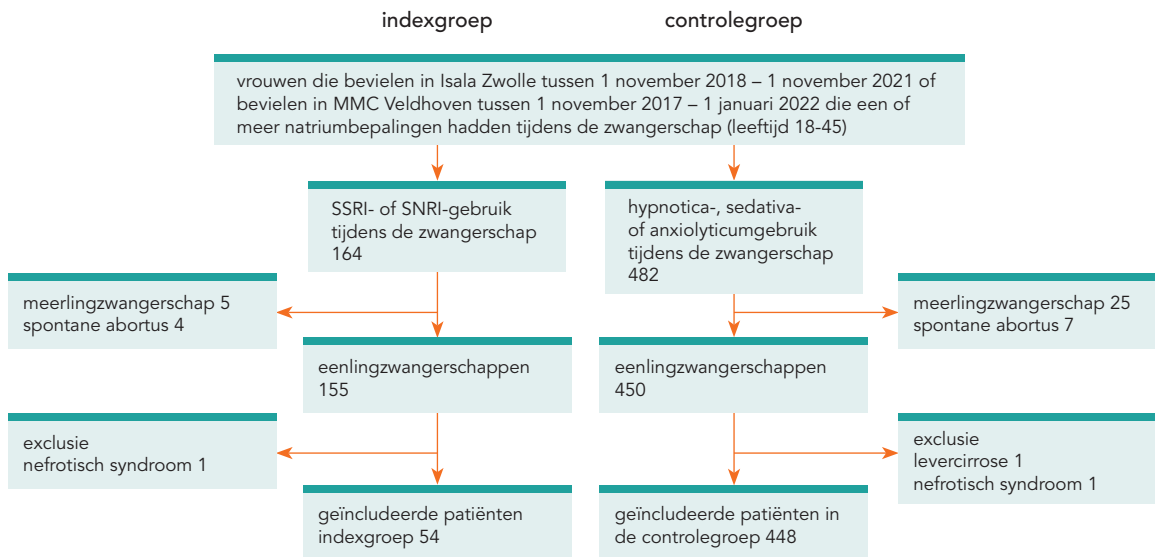
### ONDERZOEKSETTING

Het onderzoek is uitgevoerd in Isala Zwolle en Maxima Medisch Centrum (MMC) Veldhoven. De gebruikte data van Isala zijn vanaf 01-11-2018 tot 01-11-2021 en van MMC vanaf 01-11-2017 tot 01-01-2022. Het betreft een niet-WMO-plichtig databaseonderzoek, waarvoor de lokale Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) goedkeuring heeft gegeven (20211130). De data is met behulp van CTcue uit het elektronisch patiëntendossier (HiX) geëxtraheerd. CTcue is ontwikkeld om eenvoudig patiëntengegevens geanonimiseerd te extraheren uit patiëntendossiers. Op deze manier kan gestructureerd data worden verzameld. Er werd gebruikgemaakt van de zwangerschapskaart voor de selectie van zwangeren en de selectie op geneesmiddelgebruik is uitgevoerd aan de hand van Anatomische Therapeutische Chemische (ATC)-codes.

### PATIËNTENSELECTIE

De indexgroep bestond uit zwangere vrouwen tussen 18-45 jaar met eenlingzwangerschappen die tijdens hun zwangerschap een SSRI (N06ABxx) of SNRI (N06AX16 en N06AX21) hebben gebruikt en zijn bevallen in Isala of in MMC, en waarvan ten minste één serumnatriumspiegel bekend was. De controlegroep bestond uit zwangere vrouwen uit dezelfde leeftijdscategorie die tijdens hun eenlingzwangerschap anxiolytica, hypnotica of sedativa gebruikten (N05BAxx). Patiënten werden geëxcludeerd indien ze aandoeningen hadden die effect hebben op het

**FIGUUR 1 IN- EN EXCLUSIE PATIËNTEN INDEX- EN CONTROLEGROEP**



serumnatrium: hartfalen, nefrotisch syndroom, levercirrose of een niet gecorrigeerde hypothyroïdie.

## UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat is de prevalentie van hyponatriëmie (< 130 mmol/L) bij zwangere vrouwen die gedurende de gehele zwangerschap een SSRI of een SNRI gebruikten. De secundaire uitkomstmaten zijn het geboortegewicht, de Apgar-score, het optreden van ARDS en convulsies.

## EFFECTMODIFICATOR

Gedrag, gewoontes en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen kunnen effect hebben op de natriumhuishouding of de zwangerschapsuitkomst. Het gebruik van diuretica, anti-epileptica, antipsychotica, dihydropyridines, protonpompremmers en informatie over roken, alcoholen drugsgebruik tijdens de zwangerschap zijn meegenomen als mogelijke *confounders* [4].

## STATISTIEK

Afhankelijk van de soort variabele zijn verschillen tussen de indexgroep en controlegroep met non-parametri-

sche toetsen (chi-kwadraattoets, de Fisher-exacttoets en met de Wilcoxon-rangsomtoets) getoetst. De statistische analyse is uitgevoerd met Rstudio versie 1.3.1093 en Gtsummary package [11].

## RESULTATEN

In de periode van 01-11-2017 t/m 01-01-2022 werd bij 154 zwangere vrouwen met SSRI- of SNRI-gebruik het serumnatrium minimaal één keer bepaald (indexgroep). In dezelfde periode werden 448 zwangere vrouwen gezien met hypnotica-, sedativa- of anxiolyticagebruik bij wie de natriumspiegel minimaal één keer is bepaald (controlegroep) (figuur 1). In tabel 1 zijn de karakteristieken van de indexgroep en de controlegroep weergegeven.

### PRIMAIRE UITKOMST – SERUMNATRIUMBEPALING

Bij de 154 zwangeren die een SSRI of SNRI gebruikten waarbij minimaal één serumnatrium is bepaald, zien we geen hyponatriëmie. Bij de 448 zwangeren in de controlegroep werd tijdens de zwangerschap 486 keer natrium bepaald, waarbij één keer een hyponatriëmie werd gezien.

## SECUNDAIRE UITKOMSTEN – EFFECTEN NEONAAT

In tabel 2 worden de uitkomsten op het geboortegewicht, de start van de neonat na de geboorte (Apgar), het optreden van ARDS en convulsies weergegeven. Alleen de Apgar-score bij 10 minuten is significant verschillend tussen beide groepen.

Gezien het lage aantal events (hyponatriëmie) in de

indexgroep en controlegroep was het niet mogelijk om een multivariate analyse met effectmodificatoren uit te voeren.

## BESCHOUWING

Tijdens de zwangerschap daalt het natriumgehalte in het bloed, als gevolg van de fysiologische hypervolemische

### TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN INDEX- EN CONTROLEGROEP

maternale karakteristieken		n index	index n = 154*	n controle	controle n = 448*	P-waarde <sup>†</sup>
algemeen	leeftijd moeder (jaren)	154	33 (31-37)	448	33 (30-36)	0,188
	zwangerschapsduur (dagen)	150	269 (265-275)	445	269 (263-275)	0,569
	graviditeit	153	2 (2-3)	446	2 (1-3)	0,112
	pariteit	151	1.09 (0-6)	445	0,90 (0-7)	0,056
	eetstoornis	154	10 (6,5)	448	10 (2,2)	<b>0,011</b>
	depressie	154	114 (74)	448	64 (14)	<b>&lt; 0,001</b>
	bipolaire stoornis	154	4 (2,6)	448	4 (0,9)	0,121
	angststoornis	150	66 (44)	448	32 (7,1)	<b>&lt; 0,001</b>
	pre-eclampsie	154	2 (1,3)	448	10 (2,2)	0,740
	HELLP	154	0	448	6 (1,3)	0,346
gewoontes	roken	154	17 (11)	448	40 (8,9)	0,375
	alcoholgebruik	154	3 (1,9)	448	15 (3,3)	0,427
	drugs	154	8 (5,2)	448	7 (1,6)	<b>0,022</b>
vitale functies	systolische bloeddruk	154	120 (112-129)	447	122 (112-131)	0,224
	diastolische bloeddruk	154	73 (65-80)	445	72 (66-80)	0,856
	frequentie hartslag	154	88 (82-96)	445	90 (82-97)	0,621
labwaarden	eGFR (CKD-EPI)	154		448		0,758
	1 < 45 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		1 (0,6)		5 (1,1)	
	2 45-90 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		8 (5,2)		30 (6,7)	
	3 > 90 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		146 (94)		415 (92)	
	proteïnurie	55	0,17 (0,11-0,36)	182	0,15 (0,09-0,33)	0,380
geneesmiddelen	diuretica	154	2	448	4	0,649
	anti-epileptica	154	6	448	9	0,229
	antipsychotica	154	48	448	75	<b>&lt; 0,001</b>
	dihydropyridines	154	4	448	42	<b>0,006</b>
	protonpompremmers	154	57	448	127	<b>0,044</b>

\* mediaan (interkwartielbereik) of n (%).

<sup>†</sup> Wilcoxon-rangsomtoets; Fisher-exacttoets; Pearson's chi-kwadraattoets.

Vetgedrukte tekst is statistisch significant.

HELLP: *Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets*, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*.

**TABEL 2 NEONATALE UITKOMSTEN IN INDEX- EN CONTROLEGROEP**

effecten neonat	n index	index n = 154*	n controle	controle n = 448*	P-waarde†
geboortegewicht	146	3260 (2858-3600)	443	3270 (2805-3660)	0,942
Apgar-score na 5 minuten	148	10 (8-10)	443	10 (9-10)	0,461
Apgar-score na 10 minuten	121	10 (9-10)	380	10 (10-10)	<b>0,003</b>
ARDS	154	18 (12)	448	21 (4,7)	0,087
convulsies	154	7 (4,5)	448	20 (4,5)	0,967

\* mediaan (interkwartielbereik) of n (%).

† Wilcoxon-rangsomtoets; Fisher-exacttoets; Pearson's chi-kwadraattoets.

Vetgedrukte tekst is statistisch significant.

ARDS: *acute respiratory distress syndrome*.

staat. Het is daarnaast bekend dat SSRI's en SNRI's een daling in het natriumgehalte kunnen veroorzaken [7]. De hypothese van dit onderzoek was dat de combinatie van zwangerschap met SSRI- of SNRI-gebruik zou zorgen voor een grotere kans op een hyponatriëmie. Deze hypothese is echter niet bevestigd doordat er geen hyponatriëmie voorkwam in de indexgroep en één case (0,22%) is gevonden in de controlegroep.

Opzichzelfstaand is hyponatriëmie een zeldzame bijwerking van SSRI's en SNRI's. Hierdoor is in de literatuur over dit specifieke onderwerp weinig informatie beschikbaar [12]. In de review van De Picker en collega's is een prevalentie van hyponatriëmie gevonden voor SSRI's variërend van 0,06% en 2,6% en voor SNRI's van 0,08-4% [12]. De prevalentie van hyponatriëmie tijdens de zwangerschap is niet onderzocht en is waarschijnlijk een ondergerapporteerde complicatie tijdens de zwangerschap [4].

Onze bevindingen passen bij de prevalenties benoemd in het onderzoek van De Picker en collega's [12]. De geïncludeerde indexgroep is mogelijk te klein om een event te detecteren van deze zeldzame bijwerking. Om de indexgroep te vergroten hebben we patiënten geïncludeerd van twee vergelijkbare ziekenhuizen. Toch zijn er minder patiënten geïncludeerd dan verwacht. Dit komt doordat de natriumspiegels niet routinematig worden bepaald bij vrouwen die een SSRI of SNRI gebruiken tijdens de zwangerschap. Dit kan dus een onderschatting geven van de prevalentie van hyponatriëmie. De

vraag is of deze onderschatting klinisch relevant is. De mogelijk gemiste events zijn het meest waarschijnlijk een asymptomatische hyponatriëmie, omdat er geen reden was om bloedonderzoek uit te voeren door de hoofdbehandelaar.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat de selectie is gedaan met behulp van het computerprogramma CTcue. De gegevensextractie uit de patiëntendossiers werd hiermee op systematische wijze uitgevoerd met behulp van een computerprogramma. Dit verminderde de kans op selectiebias door de onderzoeker [13].

Een limitatie van de studie is dat de controlegroep bestond uit patiënten die tijdens de zwangerschap hypnotica of kalmerende middelen hadden gebruikt. Hoewel deze middelen volgens de literatuur geen hyponatriëmie als bijwerking hebben, kunnen ze toch een invloed hebben op de secundaire uitkomsten van deze studie (effecten op neonat) [14]. De gevonden verschillen in de secundaire uitkomsten bij de neonat zijn niet klinisch relevant.

## CONCLUSIE

De hypothese was dat de combinatie van zwangerschap en SSRI- of SNRI-gebruik zou zorgen voor een grotere kans op een hyponatriëmie. Door weinig cases in de indexgroep en de controlegroep kan geen uitspraak worden gedaan over de prevalentie van hyponatriëmie bij SSRI- of SNRI-gebruik tijdens de zwangerschap. De

indexgroep in deze studie is geselecteerd op minimaal één keer een natriumbepaling tijdens de zwangerschap. Natrium wordt niet routinematig bepaald bij SSRI- of SNRI-gebruik tijdens de zwangerschap. Het is onduidelijk of de resultaten van toepassing zijn op de hele groep

zwangeren die een SSRI of SNRI gebruiken tijdens de zwangerschap, waardoor enige voorzichtigheid is gewenst bij de interpretatie van de resultaten. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*