
Selektive serotoninreopptakshemmere og pankreatitt

KLINIKK OG FORSKNING

KRISTIN THORSENG KVANDE

Email: kristin.kvande@slk.no

STEINAR MADSEN

Email: steinar.madsen@slk.no

Statens legemiddelverk

Sven Oftedalsvei 6

0950 Oslo

Medisinsk avdeling

Forbruket av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) har økt kraftig de senere årene. Disse medikamentene har relativt hyppige bivirkninger, men alvorlige bivirkninger er sjeldne. I enkelte tilfeller synes de å kunne utløse pankreatitt. Med bakgrunn i to norske tilfeller og internasjonale data fra WHO gir vi en oversikt over sammenhengen mellom selektive serotoninreopptakshemmere og pankreatitt. Medikamentelt utløst pankreatitt kan være en meget alvorlig tilstand, slik som den ene av to omtalte norske pasienthistorier viser. Leger bør være klar over at selektive serotoninreopptakshemmere kan utløse pankreatitt. Pasienter som bruker disse medikamentene bør vurderes med henblikk på pankreatitt hvis de får magesmerter uten kjent årsak. Databasen gir ikke svar på om pasienter med risikofaktorer for pankreatitt (høyt alkoholinntak, gallestein m.m.) er spesielt utsatt.

Medikamentelt utløst pankreatitt utgjør anslagsvis 2 % av alle tilfeller av pankreatitt (1, 2). Barn synes å være mer utsatt enn voksne. Spesielle pasientgrupper (bl.a. HIV-positive) har også høyere risiko. Det er velkjent at enkelte medikamenter kan utløse pankreatitt. Sammenhengen er veldokumentert bl.a. for valproat (over 400 tilfeller er meldt til WHO-databasen), hvor det også er dokumentert tilbakefall av pankreatitt etter provokasjon (2). I noen tilfeller førte valproat til hemoragisk pankreatitt som innebærer høy dødelighet, 33 – 100 % (3). Flere psykotrope medikamenter er assosiert med pankreatitt (1). Det er imidlertid lite kjent at SSRI-preparatene kan utløse pankreatitt. I

en oversiktsartikkel vedrørende psykotrope medikamenters effekter på pancreas omtales bare SSRI-preparatenes virkning på endokrin pancreasfunksjon (4). Vi har fått to bivirkningsmeldinger om mulig SSRI-utløst pankreatitt i Norge.

Pasient 1 . En tidligere frisk mann på 38 år fikk en moderat depresjon høsten 1999. Senere samme høst ble han innlagt med magesmerter og feber. Han fikk antibiotika og ble utskrevet etter en uke med diagnosene pneumoni og pyelonefritt. For sin depresjon hadde han bl.a. prøvd mianserin uten ønsket effekt. Det ble derfor skiftet over til sertralin 50 mg · 1. Han fikk flere reaksjoner som kan ha vært bivirkninger av sertralin (tremor, søvnvansker). For å motvirke søvnvanskene brukte han mianserin og valerianamikstur. Etter fire ukers behandling med sertralin fikk han sterke magesmerter og ble innlagt i sykehus. Blodprøvene ved innkomst viste forhøyet s-amylasenivå (ca. 1 000 U/l). Pasienten ble raskt dårligere med tegn på multiorgansvikt. Etter tre dager måtte han ha respiratorbehandling og etter ytterligere en uke ble det startet dialyse. Laparotomi utført 12 dager etter innkomst viste ascites, pancreasødem og infiltrater i peritoneum. Han utviklet generelt ødem, økende lungefortetninger og hypoksemi. Han døde etter 16 dagers behandling. Obduksjon viste uttalt hemoragisk pankreatitt med fettnekrose og stearinflekker. Det var ingen tegn til gallestein eller andre patologiske forhold i galleveiene. Pasienten hadde ingen kjente disponerende faktorer for pankreatitt. Han hadde inntatt beskjedne mengder alkohol forut for hendelsen.

Pasient 2 . En 81 år gammel senil dement mann gav uttrykk for angst og pustebesvær. I tillegg viste han aggressiv atferd. Det ble startet behandling med sertralin 50 mg · 1, fire dager i uken. Noen dager senere observerte personalet at pasienten holdt seg på magen og at han spiste dårligere enn vanlig. Ved legeundersøkelse 16 dager etter oppstart av sertralinbehandling var abdomen noe utspilt med klingende tarmlyder. Blodprøver viste s-amylase 978 U/l (forhøyet). Konsentrasjonene av b-hvite blodceller og s-CRP var normale. Sertralin ble seponert og ved blodprøvekontroll etter 14 dager var s-amylase 348 U/l (innenfor referanseområdet). Symptomene ble også borte. Både før, under og etter episoden med forhøyet amylasenivå fikk pasienten digitoksin, furosemid, isosorbid mononitrat, haloperidol, levomepromazin og deksklorfeniramin.

På bakgrunn av rapporten om fatal pankreatitt gjorde vi et søk i den internasjonale WHO-databasen for å se hvor mange tilfeller av pankreatitt som var rapportert ved bruk av antidepressive medikamenter. Av 212 meldte tilfeller var 160 forbundet med SSRI-preparater, mens andre antidepressiver var forbundet med 52 tilfeller. Av disse 52 var 18 rapportert i samband med venlafaksin som også påvirker serotoninopptak (tab 1).

Tabell 1

Pankreatitt assosiert med antidepressiver (data fra WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sverige til og med juli 2000)

Medikamentgruppe	Totalt antall tilfeller	Enkeltmedikamenter	
Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)	160	Citalopram	6
		Fluoksetin	78
		Fluvoksamin	6

	Paroksetin	25
	Sertralin	45
Trisykliske antidepressiver (TCA)	28 Amitriptylin	4
	Amoksapin	1
	Desimipramin	6
	Doksepin	2
	Imipramin	5
	Klomipramin	4
	Nortriptylin	2
	Opipramol	1
	Trimipramin	3
Serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)	18 Venlafaksin	18
Monoaminoksidasehemmere (MAO-I)	3 Moklobemid	1
	Fenelzin	2
Tetrasykliske antidepressiver	1 Mianserin	1
Andre	2 Nefazodon	2

Diskusjon

Bivirkningsrapportene som registreres i WHO-databasen er ujevne i kvalitet og tjener mest som signal om bivirkninger. De kan vanligvis ikke brukes for å beregne frekvens av bivirkninger. I Norge markedsføres i dag fem SSRI-preparater (tab 2). I Felleskatalogen 2000 (5) angis pankreatitt som bivirkning bare for ett av disse medikamentene (sertralin). Som tabell 1 viser er det rapportert en rekke tilfeller av pankreatitt i samband med paroksetin og fluoksetin. Man kan derfor ikke utelukke at det dreier seg om en klasseeffekt hos SSRI-preparatene. Ut fra de foreliggende data synes risikoen for pankreatitt å være størst ved bruk av sertralin, paroksetin og fluoksetin. Det er rapportert få tilfeller av pankreatitt i forbindelse med andre, mindre selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. klomipramin). Både forskjeller i meldefrekvens (gamle versus nye medikamenter) og farmakologiske virkninger (antikolinerg effekt av klomipramin kan tenkes å beskytte mot pankreatitt) kan være med på å forklare denne forskjellen.

Tabell 2

Oversikt over SSRI-preparater som markedsføres i Norge

Generisk navn	Handelsnavn	Forbruk i 1999 (DDD/døgn/1 000 innbyggere) ¹	Pankreatitt angitt som bivirkning i Felleskatalogen 2000 (5)
Citalopram	Cipramil	10,2	Nei
Fluoksetin	Fluoxetin, Fontex, Nycoflox	2,3	Nei
Fluvoksamin	Fevarin	0,32	Nei
Paroksetin	Seroxat	7,8	Nei
Sertralin	Zoloft	5,0	Ja
¹ Antall brukere til enhver tid kan anslås ved å multiplisere dette tallet med 4 500 (DDD = definert døgndose)			

På bakgrunn av det høye forbruket av selektive serotoninreopptakshemmere i store deler av verden må man, til tross for det relativt store antallet meldte tilfeller, karakterisere pankreatitt som en sjelden bivirkning. Fatale reaksjoner forekommer antakelig svært sjelden. Mekanismen bak SSRI-assosiert pankreatitt er uklar. Det er mulig at legemidlene kan virke som kofaktor (triggermekanisme) hos pasienter som av ulike grunner er disponert for pankreatitt. Det er naturlig å tro at pasienter med kjente disponerende faktorer (alkoholbruk, tidligere pankreatitt, gallestein m.m.) kan være mer utsatt. Databasen gir imidlertid ikke svar på dette spørsmålet. Det har lenge vært kjent at det finnes serotonerge nevroner i pancreas (6). Serotonin påvirker pancreassekresjonen (7, 8) og blir utskilt i pancreassekret fra acinære celler (9). Serotonin har også effekter på endokrin pancreasfunksjon (10). Aktivering av 5-HT₂-reseptoren synes å forverre diettindusert pankreatitt hos mus (11). Forfatterne av denne artikkelen spekulerer på om årsaken til forverret pankreatitt kan være sirkulasjonsforstyrrelser i kjertelen. Hvis en pasient som bruker et SSRI-preparat får pankreatitt, må preparatet seponeres og situasjonen må følges nøye klinisk og laboratoriemessig. Vi har ikke funnet data som viser om det er trygt å gjenoppta behandling med et annet SSRI-preparat i en slik situasjon. Sannsynligvis er det tryggest å bytte til et antidepressivt middel fra en annen klasse.

Konklusjon

SSRI-preparater synes i sjeldne tilfeller å kunne utløse pankreatitt. Meget sjelden kan dette føre til alvorlig eller dødelig sykdom. Leger bør være oppmerksom på dette, og pasienter som bruker SSRI-preparater må undersøkes med henblikk på pankreatitt hvis de får magesmerter av ukjent årsak. Hvis medikamentet seponeres, vil trolig tilstanden normaliseres hos de fleste pasienter. Statens legemiddelverk oppfordrer norske leger til å melde tilfeller hvor selektive serotoninreopptakshemmere (og andre antidepressive legemidler) er forbundet med pankreatitt, slik at vi får bedre oversikt over problemets størrelse.

LITTERATUR

1. Wilmlink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14: 406 – 23.
2. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100 – 9.
3. Rosenberg HK, Ortega W. Hemorrhagic pancreatitis in a young child following valproic acid therapy. *Clin Pediatr* 1987; 26: 98 – 101.
4. Cerulli TR, Alkoc SC, Salzman C. Effects of psychotropic medications on pancreatic function: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1999; 7: 54 – 60.
5. Felleskatalog over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge 2000. 42. utg. Oslo: Felleskatalogen AS, 2000.
6. Koevary SB, McEvoy RC, Azmitia EC. Specific uptake of tritiated serotonin in the adult rat pancreas. Evidence for the presence of serotonergic fibres. *Am J Anat* 1980; 159: 361 – 8.
7. Masuda M, Miyasaka K, Funakoshi A. Involvement of 5-hydroxytryptamine (5-HT) ₃ receptor mechanisms in regulation of basal pancreatic secretion in conscious rats. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 58 – 62.
8. Kirchgessner AL, Gershon MD. Presynaptic inhibition by serotonin of nerve-mediated secretion of pancreatic amylase. *Am J Physiology* 1995; 268: G339 – 45.
9. Falardeau P, Heisler S. 5-hydroxytryptamine resynthesis, storage, and secretion from rat pancreatic acinar cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 755 – 61.
10. Coulie B, Tack J, Bouillon R, Peeters T, Janssens J. 5-hydroxytryptamine-1 receptor activation inhibits endocrine pancreatic secretions in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: E317 – 20.
11. Yoshino T, Yamaguchi I. Possible involvement of 5-HT ₂ receptor activation in aggravation of diet-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1495 – 502.

Publisert: 20. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 18. juli 2026.