

Behandling med kabergolin vid parkinson kan ge hjärtskada

Fortsatt behandling kräver klinisk och ekokardiografisk kontroll



JOHAN LÖKK, docent, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Stockholm
johan.lokk@karolinska.se

Cirka 15–20 000 personer i Sverige är drabbade av Parkinsons sjukdom, och prevalensen är beräknad till ungefär 1 procent hos personer över 65 år [1]. Det finns en relativt bred palett av behandlingsmöjligheter vid parkinson, där samtliga de läkemedel som är i kliniskt bruk är avsedda för symtomlindring; de påverkar inte sjukdomsprogressionen och har ingen neuroprotektiv effekt.

Bland antiparkinsonläkemedlen framstår dopaminagonister som ett komplement och/eller alternativ till levodopa, som är etablerad standardbehandling. Dopaminagonister har en direkt verkan på den postsynaptiska strukturens olika receptorer, D1–D5 [2].

Alla dopaminagonister vid parkinsonbehandling har en dominerande affinitet till D2-receptorn, medan affiniteten till D1-, D3-, noradrenalin- och serotoninreceptorerna varierar [3, 4]. De på den svenska marknaden förekommande orala dopaminagonisterna kan indelas i två grupper: dels de ergota preparaten kabergolin (Cabaser) och bromokriptin (Pravidel), dels de icke-ergota pramipexol (Sifrol), ropinirol (Requip, Adartrel) och rotigotin (Neupro). Dessa har något olika verkan på de postsynaptiska receptorerna och olika halveringstider, men effektmässigt är de relativt likvärdiga.

Hjärtklaffsförändring nyligen rapporterad

En ökad risk för lungfibros av den ergota dopaminagonisten pergolid (inte godkänd i Sverige), till skillnad från icke-ergota dopaminagonister, är känd sedan 15 år [5].

Nyligen har rapporterats även ökad risk för både lindriga och allvarliga skador på hjärtklaffarna av den ergota dopaminagonisten kabergolin [6, 7]; även pergolid har i dessa studier visat sig kunna ge samma sidoeffekter.

Dessa hjärtklaffsförändringar liknar dem som kan ses hos patienter som får ergota antimigränläkemedel som ergotamin (Anervan, Cafergot) [8] eller det numera inte förekommande aptitnedsättande medlet fenfluramin [9].

Ungefär 25 procent av patienterna med kabergolin eller pergolid uppvisade klaffaffektion jämfört med kontrollernas 5,6 procent [6], eller (med en annorlunda riskbedömning) 4,9

»Aktuella studier ger endast begränsad information om huruvida skadan är reversibel vid seponering, men hjärtkirurgi har i vissa fall visat sig vara nödvändig ...«

gånger ökad incidens [7]. Detta är egentligen inga helt nya fynd; de har rapporterats både före och efter [10, 11] de aktuella studierna.

Klaffskadans patofysiologi

Det har föreslagits att den klaffskada som dessa dopaminagonister orsakar medieras av det serotonerga systemet. Dessa läkemedel har hög affinitet till serotoninreceptorn 5-HT_{2B}, vilken förekommer i hjärtklaffarna och kan leda till mitogenes [12] när den stimuleras, varvid proliferation av fibroblaster med åtföljande fibrotisering i hjärtklaffen kan förekomma. Härvid kan regurgitation och läckage uppstå i hjärtklaffarna.

Klinisk bild

I den ena studien [6] fann man att klaffskador främst uppträdde med åtföljande kliniskt betydelsefullt läckage hos patienter som använt läkemedlen under flera år, och det tycktes inte vara någon skillnad mellan män och kvinnor eller någon skillnad i förekomst av ackompanjerande sjukdomar som diabetes eller hjärtsjukdom mellan drabbade patienter och en kontrollgrupp. BMI och såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck skiljde sig inte åt mellan drabbade patienter och kontroller; däremot var durationen av dopaminagonistbehandlingen signifikant längre i pergolidgruppen än i både kabergolingruppen eller icke-ergotgruppen, men den var längre i icke-ergotgruppen än i kabergolingruppen.

Diagnosen ställdes med transesofageal ekokardiografisk teknik och graderades efter affektioner i respektive klaff på en skala från 0 till 4 (allvarlig). Uppkomst av läckage i klaffarna på grund av fibrotiseringen baserades på det kliniska fyndet av ett typiskt kardiellt blåsljud och/eller nyligen påkomna symptom i form av dyspné och/eller ödem och/eller arytmier eller synkope. Dessa fynd ledde sedan vidare till ekokardiografisk undersökning, som bekräftade eller falsifierade de kliniska fynden på klaffaffektion.

I vissa fall med allvarligare läckage (grad 3 och 4) förelåg en

SAMMANFATTAT

Vid Parkinsons sjukdom används ofta dopaminagonister, som finns av ergot och icke-ergot typ.

Den ergota dopaminagonisten kabergolin kan ge upphov till lungfibros och/eller hjärtklaffsförändringar.

Högre doser och/eller längre tids behandling tycks öka risken för dessa biverkningar.

I oträngt mål ska inte utsättning/byte göras av kabergolin, men oroliga patienter bör diskutera och överväga det i samråd med sin läkare.

Konvertering från kabergolin till icke-ergot dopaminagonist kan principiellt ske successivt

under en kortare tidsperiod med 3 gånger högre ropinirol-dos eller 0,5 gånger pramipexoldosen.

Successiv seponering av kabergolin kan göras utan konvertering till annan dopaminagonist, eventuellt med tillägg av eller ökad levodopados som alternativ.

Som vid all annan parkinsonbehandling gäller här så låg dos som möjligt i så hög dos som behövs.

Om behandling med kabergolin kvarstår, krävs regelbunden klinisk och ekokardiografisk kontroll.

TABELL I. Konverteringstabell för dopaminagonister.

Bromokriptin T _{1/2} : 3–4 h, mg × 3	Kabergolin T _{1/2} : 65–110 h, mg × 1	Pramipexol (bas) T _{1/2} : 8–12 h, mg × 3	Ropinirol T _{1/2} : 3–10 h, mg × 3
1	0,5	0,088	0,5
2,5	1	0,18	1
5	2	0,36	2
7,5	3	0,54	3
10	4	0,70	4
12,5	5	0,88	6 ¹
15	6	1,05	8 ¹

¹ Försiktighet vid dessa höga doser.

signifikant högre kumulativ dos av kabergolin eller pergolid än vid mindre allvarlig affektion (grad 1 och 2). Det förelåg också en signifikant linjär relation mellan ackumulerad dos och sammanfattande poäng av svårighetsgraden i pergolidgruppen och en trend till en sådan linjär relation i kabergolingruppen.

I den andra studien [7] fann man att doser över 3 mg och/eller längre behandlingstid än 6 månader var förenat med påtagligt ökad risk.

Det är inte klarlagt om seponering av dessa dopaminagonister ger en reversering av klaffförändringarna.

Ingen rekommendation om att ändra pågående medicinering

Kabergolin är godkänt i Sverige sedan 1996, och drygt 1 000 patienter uppskattas använda preparatet i Sverige. Hjärtklaffspåverkan har rapporterats till Läkeemedelsverket i 6 fall [13].

Läkeemedelsverket har därför nyligen, i samverkan med övriga medlemsländer inom EU, infört ändringar av produktresumén för alla kabergolininnehållande läkemedel vid parkinson [13]:

- Behandling med kabergolin inskränks till att vara ett alternativ endast då behandling med andra antiparkinsonläkemedel inte har effekt eller då patienten inte tolererar dessa.
- Kabergolin ska inte användas om patienten har hjärt- eller lungproblem, inklusive skada på hjärtklaffarna.
- En hjärtutredning som innefattar ekokardiografi av hjärtat ska utföras före start av behandlingen och regelbundet därefter.
- Behandlingen ska avbrytas om skada på hjärtklaffarna upptäcks.

Läkeemedelsverket rekommenderar inte patienter att ändra sin pågående medicinering på grund av rapporterade biverkningar, däremot ska de patienter som känner sig oroliga diskutera och eventuellt justera medicineringen i samråd med sin läkare vid nästa planerade besök [13]. Grosset och medarbetare fann att om patienten/anhöriga informeras om avvägningen mellan risk och nytta valde de flesta att byta från ergot till icke-ergot dopaminagonist [14]. En hög ordinationsföljsamhet har också påvisats; 93 procent kvarstod på sin dopaminagonist efter 11 månader, att jämföras med de 91 procent som kvarstod efter 4 veckor vid nyintroduktion av en dopaminagonist [15].

I oträngt mål för välinställda patienter rekommenderas således inte seponering eller ändring av behandling med ergota dopaminagonister, men i de fall konvertering är aktuell kan denna göras direkt [15] eller med relativt snabb titrering [16], i synnerhet för kabergolin, som har lång halveringstid (Tabell I). Tidigare har konverteringar oftast gjorts på grund av avtagan-

de eller utebliven effekt av dopaminagonist [14, 17] eller för ergota dopaminagonister vid njursvikt, eftersom dessa elimineras via njurarna till skillnad från de icke-ergota dopaminagonisternas huvudsakligen hepatiska elimination [4].

I de fall man vill byta till en icke-ergot dopaminagonist kan man använda förslaget till komplicerad konverteringstabell med dosekvivalenter, som är anpassat för de i Sverige förekommande dopaminagonisterna (Tabell I) [4, 14, 15, 18–20].

Tumregeln är att kabergolindosen motsvaras av 3 gånger ropiniroidosen eller 0,5 gånger pramipexoldosen. Till den nya dopaminagonisten rotigotin (depåplåster) kan konvertering från kabergolin (0,8–1,5–2,25–3 mg) ske med en faktor 2,5 till aktuellt plåster (2–4–6–8 mg/24 h) [21].

Vid en aktuell konvertering från kabergolin till ropinirol eller pramipexol kan man använda sig av förslaget (Tabell II) till tidsmatris vid konvertering för att minska risken för oönskade sidoeffekter (ökad dopaminerg påverkan) eller ökade parkinsonsymtom (minskad dopaminerg påverkan). Förslaget grundar sig på en kombination av litteraturgenomgång, de individuella produktmonografierna och empiri [14–20]. Principen är en halvering av kabergolindosen första veckan och seponering andra veckan ackompanjerat av halv slutdos av icke-ergot dopaminagonist första veckan och slutdos andra veckan. Lägre doser av kabergolin kan konverteras direkt till ekvipotent dos av icke-ergot dopaminagonist.

Det finns endast få studier med en kombination av dopaminagonister [4, 20, 22], och komplexiteten med gradvis dosökning av en dopaminagonist samtidigt med utdragen, gradvis dosminskning av kabergolin kan bli opraktisk och brydsam för patient och anhöriga. Ett relativt snabbt byte är säkert, och synes därför mest adekvat.

En lägre ekvivalent dos kan ge ökade parkinsonsymtom, vilka kan justeras med upptitrering; möjligen medför den dock en större benägenhet att fortsätta med dopaminagonistbehandlingen [15]. Så låg dos som möjligt i så hög dos som behövs gäller här som vid all annan parkinsonbehandling. Emellertid må man också överväga möjligheten att en välinställd patient kvarstår på kabergolin eller att seponera helt och fortsätta utan dopaminagonist och behandla eventuellt ökade parkinsonsymtom med levodopa, som trots allt är både billigare och effektivare.

I en studie noterades att 89 procent av tillfrågade patienter med pågående ergot dopaminagonistbehandling valde att byta till icke-ergot dopaminagonist, 10 procent valde att kvarstå,

TABELL II. Konverteringstakt vid byte från kabergolin till pramipexol eller ropinirol

	Ut: Kabergolin, 1 mg/dygn ¹	In: Pramipexol	In: Ropinirol
Vecka 1	0,5 mg	0,088 mg × 3	0,5 mg × 3
Vecka 2	0	0,18 mg × 3	1 mg × 3
<i>2 mg/dygn</i>			
Vecka 1	1 mg	0,18 mg × 3	1 mg × 3
Vecka 2	0	0,36 mg × 3	2 mg × 3
<i>3 mg/dygn</i>			
Vecka 1	1,5 mg	0,27 mg × 3	1,5 mg × 3
Vecka 2	0	0,54 mg × 3	3 mg × 3
<i>4 mg/dygn</i>			
Vecka 1	2 mg	0,35 mg × 3	2 mg × 3
Vecka 2	0	0,70 mg × 3	4 mg × 3

¹ Alternativ: Direkt utsättning och halv slutdos av non-ergot DAA vecka 1, följt av slutdos vecka 2.

och 1 procent avbröt den ergota dopaminbehandlingen och ökade levodopadosen [14].

Om patienten kvarstår på kabergolin bör man även då regelbundet kontrollera patienten både kliniskt och med transesofageal ekokardiografi. Om tecken på klaffaffektion uppstår, ska preparatet seponeras och antingen ersättas med icke-ergot dopaminagonist eller inte ersättas alls, utan i förekommande fall kombineras med ökning/tillägg av levodopa.

Aktuella studier ger endast begränsad information om huruvida skadan är reversibel vid seponering, men hjärtkirurgi har i vissa fall visat sig vara nödvändig [23].

Sensmoral

Hur kommer det sig att de studier som lett till godkännande av kabergolin inte förmått upptäcka risken för hjärtklaffsaffektion? Det är ju välbekant att den som söker han finner, dvs letar man inte efter denna typ av biverkan finner man den inte. Dessutom är studierna storleksdesignade efter sina primära effektmått med överlägsenhet eller neutralitet jämfört med kontroller eller liknande preparat och inte efter sällan förekommande sideeffekter. Exponeringen av behandlingen, vad gäller såväl dos som duration, i studiedesignen kan vara tillräcklig för önskade effekter men otillräcklig för sideeffekter. Hårtill kommer att inte ens en Cochraneöversikt från 2001 om kabergolin och pergolid vad gäller hjärtklaffsaffektion tog upp denna problematik [24].

Detta är tyvärr inte första – eller sista – gången ett synbarligen välbeprövat och välanvänt läkemedel befinns behäftat med oönskade biverkningar, trots ett flertal studier och lång tids observation. Vad säger oss då detta? Det är en påminnelse om att det inte finns några läkemedel utan biverkningar, men det finns förvisso biverkningar utan läkemedel.

Eftersom den serotonerga 5-HT_{2B}-receptorn förekommer rikligt i hjärtklaffarna och tycks vara farmakodynamiskt och mekanistiskt ansvarig för klaffaffektionen, uppstår naturligtvis frågan om andra serotonerga läkemedel, t ex antidepressiva medel och antimigränpreparat, kan orsaka samma typ av sideeffekter. Det tycks dock vara så att dessa inte är potenta 5-HT_{2B}-agonister utan verkar på andra receptorer [25]. Genom att prekliniskt göra en »receptorom screening«, dvs en farmakologisk profilering av läkemedel med ett flertal receptorer, kan man identifiera potentiellt allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar och därmed undvika kliniska konsekvenser [26].

Med ökad användning av icke-ergota dopaminagonister bör man som försiktig förskrivare även här vara uppmärksam på nytillkomna hjärtfynd hos behandlade parkinsonpatienter, eftersom enstaka studier beskriver att detta problem kan förekomma även med icke-ergota dopaminagonister, trots att deras receptorprofil är annorlunda den för kabergolin [27].

Så, lyhördhet inför patienten och framför allt inför nytillkomna oväntade symtom under läkemedelsbehandling – prövad eller oprovad, etablerad eller oetablerad – gäller här precis som vid all annan behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har utfört arvoderade uppdrag åt Pfizer, Boehringer Ingelheim och GlaxoSmith-Kline.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Junghanns S, Glöckler T, Reichmann H. Switching and combining of dopamine agonists. *J Neurol*. 2004;251(Suppl 6):VI19-VI23.
- Pritchett AM, Morrison JF, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:1280-6.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356:39-46.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356:29-38.
- Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med*. 1992;117:50-2.
- Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bösch S, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs controls: An echocardiographic study. *Mov Disord*. 2006;21:1109-13.
- Kenangil G, Qzekmekci S, Koldas L, Sahin T, Erginöz E. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:350-3.
- Janichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT_{2B}-receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol*. 2005;513:225-8.
- Kabergolin och pergolid – risk för skada på hjärtklaffarna. Uppsala: Läkemedelsverket; 2007. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage___5977.aspx
- Grosset K, Needleman F, MacPhee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*. 2004;19:1370-4.
- Canesi M, Antonini A, Mariani CB, Tesi S, Zecchinelli AL, Barichella M, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1999;106:925-9.
- Gimenez-Roldan S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: open label pilot responses to three different dose-ratios. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24:346-51.
- Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28:1063-4.
- Linazasoro G; Spanish Dopamine agonists study group. Conversion from dopamine agonists to pramipexole: An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004;251:335-9.
- Reichmann H, Herting B, Miller A, Sommer U. Switching and combining dopamine agonists. *J Neural Transm*. 2003;110:1393-400.
- Patton J, Nelson S, Boroojerdi B. Switching to Neupro in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 2):169-294:P2180.
- Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, Onofri M, Manfredi M, Ruggieri S. Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2003;250:822-6.
- Pinero A. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;353:1976-7.
- Setola V, Roth BL. Screening the receptorome reveals molecular targets responsible for drug-induced side effects: focus on »fen-phen«. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1:377-87.
- Chaudhuri KR, Dhanvan V, Basu S, Jackson G, Odin P. Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists but non-ergot agonists may also not be spared. *Mov Disord*. 2004;19:1522-3.