

Parkinsonisme og bruk av selektive serotoninreopptakshemmere

Sammendrag

Depresjon forekommer hyppig hos pasienter med parkinsonisme og kan i stor grad bidra til å forringe livskvaliteten. På grunn av faren for bivirkninger er bruk av trisykliske antidepressiver blitt oppfattet som lite gunstig. Anekdotiske rapporter om alvorlige bivirkninger ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater) har gjort mange skeptiske også til disse, spesielt i kombinasjon med selegilin. Det er særlig utvikling av serotoninergt syndrom som er fryktet. Flere tilgjengelige studier og klinisk erfaring tyder imidlertid på at risikoen er liten. SSRI-preparater kan derfor brukes til pasienter med Parkinsons sykdom, også i kombinasjon med selegilin.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Espen Dietrichs

espen.dietrichs@klinmed.uio.no
Neurologisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Depresjon forekommer hyppig hos pasienter med Parkinsons sykdom og andre former for parkinsonisme. Blant 245 pasienter i Rogaland ble det påvist alvorlig eller moderat depresjon hos 5,1 % og mildere depressive symptomer hos 45,5 % (1). I en annen studie ble det vist at forekomsten av depressive symptomer var sterkt korrelert med redusert livskvalitet (2). Hos mange med Parkinsons sykdom kan det derfor være behov for å starte antidepressiv behandling.

Valg av antidepressiv medikasjon

Bruk av trisykliske antidepressiver til pasienter med Parkinsons sykdom har vært begrenset på grunn av bivirkninger som sedasjon, hukommelsessvikt, forvirring og ortostatisk hypotensjon, samt fare for forverring av bevegelsesforstyrrelsen. Det har vært knyttet mye usikkerhet også til bruken av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater). Alle slike preparater kan gi ekstrapyramidale bivirkninger som akutt

dystoni, akatisi og parkinsonisme, og det er risiko for at disse medikamentene kan forverre symptomene hos pasienter med Parkinsons sykdom (3). Etter mange års bruk av SSRI-preparater som antidepressiv behandling til slike pasienter tyder imidlertid både tilgjengelig litteratur og klinisk erfaring på at dette er et mindre problem. En liten, prospektiv studie av pasienter som brukte citalopram, fluoksetin, fluvoksamin eller sertraline, viste signifikant bedring av depresjon, men ingen signifikant forverring av parkinsonismen (4). Det best studerte av SSRI-preparatene er paroksetin. I en stor oversiktsartikkel ble det nylig konkludert med at forverring av de motoriske symptomene opptrer hos ca. 3 % av pasienter med Parkinsons sykdom som bruker dette preparatet (5).

Interaksjon med selegilin

Et annet og mer alvorlig problem ved bruk av SSRI-preparater til pasienter med Parkinsons sykdom er risikoen for interaksjon med selegilin. Selegilin er en irreversibel hemmer av monoaminoksidase (MAO). I de doser som er vanlige i klinisk bruk (opptil 10 mg per dag), virker medikamentet som en selektiv MAO-B-hemmer i hjernen. Det har kun beskjeden symptomatisk effekt ved Parkinsons sykdom, men brukes hyppig i Norge fordi preparatet kan ha en viss bremsende effekt på sykdomsutviklingen (6).

Samtidig behandling med selegilin og SSRI-preparat kan i sjeldne tilfeller gi serotoninergt syndrom. Det kjennetegnes ved mentale, motoriske og autonome forandringer (tab 1). I alvorlige tilfeller sees koma, uttalt muskelrigiditet og høy feber, eventuelt rhabdomyolyse. Et tilfelle av serotoninergt syndrom med fatal utgang ble nylig rapportert etter kombinasjonsbehandling med fluoksetin og selegilin (7). Tilstanden kan minne om mildt nevroleptikasyndrom, men utløses av andre medikamenter og har raskere debut (ofte i løpet av få timer etter at serotoninerg behandling, eller oftest kombinasjonsbehandling med flere serotoninerge preparater, ble startet). Hyperrefleksi, myoklonus, nystagmus og mydriasis forekommer dessuten ofte ved serotoninergt syndrom, men er sjelden ved mildt nevroleptikasyndrom. Ved mistanke om serotoninergt syndrom må serotoninerg behandling umiddelbart seponeres og pasienten innlegges til overvåking og eventuell symptomatisk behandling.

Enkelte andre bivirkninger har også vært beskrevet ved samtidig bruk av fluoksetin og selegilin (8), men interaksjoner mellom se-

Hovedbudskap

- SSRI-preparater kan brukes til behandling av depresjon hos personer med Parkinsons sykdom
- Forverring av parkinsonistiske symptomer under behandling med SSRI-preparat forekommer sjelden
- SSRI-preparater kan brukes i kombinasjon med selegilin, men gir en liten risiko for serotoninergt syndrom

legilin og SSRI-preparater synes likevel å forekomme svært sjelden. Derfor er det ikke ansett å være nødvendig å seponere pågående behandling med selegilin når en pasient med Parkinsons sykdom må starte med et SSRI-preparat. I en gjennomgang av 4 568 pasienter som ble behandlet med både selegilin og et antidepressivt preparat, fant Richard og medarbeidere (9) ikke mer enn 11 (0,24 %) med symptomer som kunne minne om serotoninergt syndrom, og av disse var det bare to (0,04 %) som utviklet alvorlige symptomer. I en liten finsk randomisert, dobbeltblind studie ble det ikke funnet holdpunkter for farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner mellom selegilin og citalopram (10), men denne studien var for liten til å kunne avdekke sjeldne bivirkninger som serotoninergt syndrom.

Kliniske data er utilstrekkelige for å kunne trekke konklusjoner vedrørende eventuelle forskjeller mellom ulike SSRI-preparater.

Tabell 1 Symptomer og tegn ved serotoninergt syndrom

Symptomer		
Mentale	Motoriske	Autonome
<i>Moderat</i>		
Uro	Ataksi	Kvalme
Agitasjon	Myoklonus	Diaré
Forvirring	Hyperrefleksi	Svetteing
	Tremor	Takykardi
	Nystagmus	Mydriasis
		Feber
<i>Alvorlig</i>		
Hallusinasjoner	Rigiditet	Ustabil blodtrykk
Bevissthetstap	Trismus	Alvorlig hypertermi
Koma	Kramper	
	Rhabdomyolyse	

Alle disse metaboliseres i leveren via cytochrom P-450 (CYP)-enzymssystemet, blant annet ved isoenzymet CYP 2D6. De kan derfor gi en viss økt risiko for toksiske effekter av andre medikamenter som brytes ned ved hjelp av de samme enzymene. Selegilins metabolitt metamfetamin metaboliseres også ved hjelp av CYP 2D6. Av SSRI-preparatene er det sertralin og citalopram som gir minst kompetitiv inhibisjon av CYP 2D6, og som derfor i teorien skulle medføre minst risiko for toksiske effekter (11).

Konklusjon

Både klinisk erfaring og tilgjengelig litteratur tyder på at SSRI-preparater er nyttige ved depresjon hos pasienter med Parkinsons sykdom. Forverring av parkinsonistiske symptomer kan forekomme, men er sjeldent. Hos pasienter som samtidig tar selegilin er det en viss risiko for utvikling av serotoninergt syndrom, særlig i den første tiden etter at et SSRI-preparat er introdusert (timer eller få dager). Det er viktig å være oppmerksom på dette, men risikoen regnes som så liten at den ikke blir oppfattet som kontraindikasjon mot samtidig bruk av selegilin og SSRI-preparat. Tilgjengelige kliniske data er ikke tilstrekkelige til å kunne skille klart mellom de forskjellige SSRI-preparatene, men Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge har valgt å anbefale citalopram som førstevalg fordi dette preparatet er best undersøkt med tanke på interaksjoner med selegilin (6).

Litteratur

1. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175–9.
2. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Mæland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 431–5.
3. Extrapyramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire Int* 2001; 10: 118–9.
4. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 221–7.
5. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Dis* 2002; 17 (suppl 4): 112–9.
6. Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge. Behandlingsanbefaling ved Parkinsons sykdom. Utg. 3. Oslo: Orion Pharma, 2002. www.parkinson-gruppen.org (2.1.2003).
7. Bilbao Garay J, Mesa Plaza N, Castilla Castellano V, Dhimes Tejad P. Serotonin syndrome: report of a fatal case and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 209–11.
8. Heinonen EH, Myllylä V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf* 1998; 19: 11–22.
9. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson study group. *Neurology* 1997; 48: 1070–7.
10. Laine K, Anttila M, Heinonen E, Helminen A, Huupponen R, Maki-Ikola O et al. Lack of adverse interactions between concomitantly administered selegiline and citalopram. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 419–33.
11. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187–96.

Doktoravhandling



Helseproblemer ved fødsel hos kvinner med revmatisk sykdom

Svangerskapets effekt på inflammatorisk (betennelsesaktig) revmatisk sykdom er godt beskrevet, men inflammatorisk revmatisk sykdoms effekt på svangerskapet er ukjent og knapt rapportert. Det mangler populasjonsbaserte studier om disse sykdommers effekt på svangerskapet, fødsel og den nyfødtes helse. Likeledes er svangerskapets effekt på bindevevssykdommer godt beskrevet for systemisk lupus. Populasjonsbaserte data om effekten av bindevevssykdommer på svangerskap, fødsel og den nyfødtes helse har manglet. Medisinsk fødselsregister har opplysninger om mors helseproblemer deriblant revmatiske sykdommer, samtidig som det registreres medisinske opplysninger om alle nyfødte.

Prosjektets målsetting er å avklare mulige sammenhenger mellom revmatisk sykdom hos mor og uønsket svangerskapsutfall med formål å redusere eventuell overrisiko.

Avhandlingen er en historisk registerbasert kohortstudie der data om alle mødre og deres svangerskap i Medisinsk fødselsregister analyseres for hele perioden 1967–95 og i tre ulike tidsperioder for å påvise mulige tidstrender. Eksponerte er mødre med revmatisk sykdom som plukkes ut ved hjelp av diagnosekoder. Ueksponeerte er mødre uten revmatisk sykdom. Mulige forskjeller mellom eksponerte og ueksponeerte påvises ved hjelp av statistisk analyse.

En økt risiko for preeklampsi (svangerskapsforgiftning) og for prematur fødsel (før svangerskapsuke 37) er funnet hos kvinner med revmatisk sykdom, og først og fremst hos kvinner med bindevevssykdommer, sammenliknet med kvinner uten revmatisk sykdom. Keisersnitt utføres oftere på kvinner med revmatisk sykdom. Kvinner med bindevevssykdommer har en høyere risiko for dødfødsler, og det er en lett økt risiko for at barn av kvinner med revmatisk sykdom kan dø det første leveåret. Et lavere gjennomsnittlig antall fødsler, kortere reproduksjonsperiode og noe lengre tidsintervall mellom svangerskapene er funnet hos kvinner med revmatisk sykdom sammenliknet med dem uten sykdom. Risikoen for at svangerskapskomplikasjoner (preeklampsi, lav fødselsvekt, prematur fødsel) gjentar seg i svangerskap nr. 2 er høyere hos kvinner med revmatisk sykdom enn hos de uten revmatisk sykdom.

En slik nasjonal populasjonsbasert registerstudie som omhandler effekten av revmatisk sykdom på svangerskap, fødsel og den nyfødtes helse er tidligere ikke utført. Det foreligger ingen stor overrisiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med rev-

matisk sykdom. Den økte tendensen til svangerskapskomplikasjoner finnes spesielt hos kvinner med bindevevssykdommer, hvilket tilsier en nøyere overvåking av disse svangerskapene. Resultatene gir et bedre grunnlag for å gi pasientinformasjon om forhold knyttet til svangerskap hos kvinner med revmatisk sykdom.

Avhandlingens tittel

Reproductive outcome in women with rheumatic disease. A population based registry study of the effects of inflammatory rheumatic disease and connective tissue disease on reproductive outcome in Norwegian women in 1967–95

Utgår fra

Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital
og
Institutt for nevromedisin og bevegelse,
Medisinske fakultet, NTNU
og
Medisinsk fødselsregister
Universitetet i Bergen
og
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Disputas 14.3. 2003

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Johan Fredrik Skomsvoll

johan.skomsvoll@medisin.ntnu.no
Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim