

Frågedatum 2009-05-06

Svarsdatum 2009-05-18

Frågenummer ULIC910

Frågeställare

Britt Edén Engström

Endokrin och diabetessektionen

Fråga

DA-agonisten cabergolin används bla vid Parkinsons sjd, men denna användning anses förenad med risk för biverkan på hjärtats klaffar. Varningar och restriktioner har därför utfärdats. Dosering på ca 3 mg/d är vanligt vid denna indikation. En endokrinologisk indikation för läkemedlet är behandling av prolaktinom, doserna är då ofta betydligt lägre, t ex 1 mg/vecka. Lite oklart hur stora riskerna är vid denna dosering, och behandling under lång tid. I litteraturen har begreppet "kumulativ dos" börjat användas som mått på risk, gäller detta både "högdos-behandling" som vid Parkinson och "lågdos-behandling" vid prolaktinom?

Sammanfattning

En av sju publicerade observationsstudier vid hyperprolaktinemiska tillstånd har visat ökad risk för måttlig tricuspidal regurgitation, vilket talar mot att kabergolin vid detta användningsområde skulle medföra ökad risk för klaffsjukdom efter en kumulativ dos på i medeltal 300-400 mg (motsvarande i medeltal 5-6 års behandling i studierna). Längre studier, samt longitudinella studier saknas.

Svar

Risken för skada på hjärtklaffarna i samband med kabergolinbehandling uppmärksammades av Läkemedelsverket i mars 2007 med anledning av två publicerade studier som visade på en ökad risk för skada på hjärtklaffarna vid behandling med två läkemedel mot parkinsons sjukdom; kabergolin och pergolid (det sistnämnda finns ej i Sverige) (1). Skadorna uppträdde främst hos patienter som använt läkemedlen under flera år. De genomsnittliga dagliga doserna (+/-standardavvikelse) av kabergolin var 3,6+/-2,1 mg i studien som inkluderade flest exponerade, och genomsnittlig behandlingsduration var 24,44+/-15,4 månader (2). Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA utförde med anledning av detta en säkerhetsgenomgång av samtliga dopaminagonister av ergottyp, inklusive kabergolid och bromokriptin (3). Enligt EMEAs bedömning är den troliga mekanismen för hur dessa läkemedel kan orsaka fibros en aktivering av 5-HT_{2B}-receptorer, vilket leder till celledelning och bildning av fibrotisk vävnad. Andra mekanismer kan dock vara inblandade. Som en följd av genomgången har bl.a den rekommenderade doseringen för kabergolin vid Parkinsons sjukdom reducerats till max 3 mg/dag. I höstas publicerade Läkemedelsverket även rekommendationer angående korttidsanvändning av kabergolin vid hämning/avbrytande av laktation. Vid denna indikation bedömer man att risken för fibrosutveckling är mycket liten, eftersom den anses vara beroende av behandlingstid och dos (4). Några rekommendationer om användning av låg dos under lång tid, som vid prolaktinom, har däremot ej publicerats ännu.

Sju publicerade studier av fallkontrolltyp har med ekokardiografi undersökt effekten på hjärtklaffar hos kabergolinbehandlade patienter, vid användningsområdet hyperprolaktinemi (5-11). Se bifogad tabell för en kort översikt av dessa studier, studierna av Vallette (10) och Wakil (11) har endast lästs som abstract. En av studierna fann signifikant ökad förekomst av måttlig tricuspidal regurgitation bland

kabergolinbehandlade patienter och risken var högre hos patienter som behandlats med en kumulativ dos på >280 mg kabergolin jämfört med <280 mg (8). Ingen av patienterna upplevde dock symtom på klaffsjukdom. De andra fem studierna vid hyperprolaktinemi har ej funnit ökad förekomst av kliniskt relevant klaffpåverkan hos kabergolinbehandlade patienter och inga symtom på klaffsjukdom sågs heller i dessa studier. Samtliga studier är av tvärsnittstyp, dvs baseras ej på prospektiv uppföljning. De kumulativa doserna i ovan nämnda studier är lägre än de kumulativa doser som sågs i studier på Parkinsonpatienter. I den tidigare nämnda studien på Parkinsonpatienter av Zanettini och medarbetare var de kumulativa doserna 2341+/-2039 mg kabergolin i gruppen med ingen eller mild klaffdysfunktion och 4015+/-3208 mg i gruppen med måttlig till svår klaffdysfunktion ($p=0,03$) (2). För att nå upp till motsvarande kumulativa doser med dosen som nämns i frågeställningen, 1 mg/vecka, tar det mycket lång tid (drygt 38 år för en kumulativ dos på 2000 mg).

Utöver studierna ovan finns en en meta-analys (12) där man använt data från sex av de sju studierna, alla utom Vallette, då denna ej ska separerat patienter utan regurgitation och mild regurgitation. Meta-analysen hittade en signifikant ökning av risken för tricuspidal regurgitation, endast då mild och måttlig regurgitation slagits ihop (Prevalence Ratio =1.40: 95%CI:1.17-1.67). Författarna till meta-analysen efterlyser större och longitudinella studier för att värdera den kliniska signifikansen av fynden gjorda vid ekokardiografi.

Sammanfattningsvis har en av sju publicerade observationsstudier vid hyperprolaktinemiska tillstånd visat ökad risk för måttlig tricuspidal regurgitation, vilket talar mot att kabergolin vid detta användningsområde skulle medföra ökad risk för klaffsjukdom efter en kumulativ dos på 300-400 mg (motsvarande i medeltal 5-6 års behandling i studierna). Längre studier, samt longitudinella studier saknas.

Med vänliga hälsningar

Sofie Schwan
Apotekare

Pär Hallberg
Klinisk farmakolog

Referenser

1. Kabergolin och pergolid - risk för skada på hjärtklaffarna. Läkemedelsverket. [publicerat 2007-03-30, citerat 2009-05-06]. Hämtat från: <http://www.lakemedelsverket.se>
2. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356:39-46.
3. Questions and answers on the review of ergot-derived dopamine agonists. EMEA [www] : [published 26 June 2008, cited 2009-01-12]. Hämtat från: <http://www.emea.europa.eu>
4. Kabergolin och bromokriptin kan ges under kort tid utan hjärtutredning. Läkemedelsverket [www]. [publicerat 2008-09-30, citerat 2009-05-12]. Hämtat från <http://www.lakemedelsverket.se>
5. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, Boresi F, Taddei S, Salvetti A, Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract*. 2008 Dec;62(12):1864-9.
6. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betaea D, Pierard L, Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jul;159(1):1-5.
7. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ, Pereira AM. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3348-56.
8. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3777-84.
9. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):104-8.
10. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O.. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2008 Jul 2.
11. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Oct;159(4):R11-4.
12. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Rossi G, Martino E. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a

meta-analysis from clinical studies. J Endocrinol Invest. 2008 Dec;31(12):1119-23.