

Groepseffect uit een o

Behandeling met dopamineagonist en ergotalkaloïdederivaat pergolide kan leiden tot hartklepfibrose. Een groepseffect, maar niet van de dopamineagonisten.

Tekst | Linda Härmark en Kees van Grootheest

Veel bijwerkingen van geneesmiddelen ontstaan op basis van de farmacologische eigenschappen van het middel. Deze bijwerkingen worden type-A-bijwerkingen genoemd. Type-A-bijwerkingen komen frequent voor en zijn dosisafhankelijk. Na dosisverlaging of staken van het gebruik verminderen of verdwijnen de klachten [1].

Pergolide, gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, behoort tot de groep dopaminereceptoragonisten. Bekende groepseffecten zijn hallucinaties, verwardheid, dyskinesieën en dystonieën [2]. Chemisch gezien is pergolide een ergotalkaloïdederivaat. De stof is verwant aan onder andere ergotamine, bromocriptine en cabergoline [3]. Midden jaren 90 werd pergolide in verband gebracht met fibrotische reacties. In de literatuur verschenen casusbeschrijvingen van patiënten met retroperitoneale fibrose, pleuritis en pleuropulmonale fibrose gedurende het gebruik van pergolide [4].

Enkele jaren geleden verscheen een aantal casusbeschrijvingen van hartklepafwijkingen – valvulopathie – bij patiënten die pergolide gebruikten. Veranderingen in zowel de tricuspidalis- en de mitralis- als de aortaklep na gebruik van pergolide werden beschreven. Door de veranderingen ontstaat een verdikking of een verminderde beweeglijkheid van een hartklep of hartklepblad. De hartkleppen functioneren daardoor niet meer optimaal, hetgeen tot insufficiëntie leidt. De ernst van deze bijwerking lijkt gerelateerd te zijn aan de cumulatieve dosis van pergolide. In een studie werd bijvoorbeeld een verhoogd risico op hartklepafwijkingen gezien bij patiënten die meer dan 3 mg pergolide per dag gedurende meer dan

zes maanden gebruikten [3, 5, 6]. In 2005 werd in Nederland vanwege deze bijwerking de indicatie van pergolide beperkt. Pergolide mag alleen als tweedelijns geneesmiddel gebruikt worden bij patiënten die niet reageren op non-ergotdopamineagonisten of deze middelen niet verdragen [2].

Incidentie

De incidentie van valvulopathie bij het gebruik van pergolide is niet precies bekend. Aanvankelijke schattingen gingen ervanuit dat deze bijwerking bij minder dan 1 op de 20.000 gebruikers voorkomt [7]. De omvang van het probleem is de afgelopen jaren in meerdere studies onderzocht. Een recent artikel, gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine*, beschrijft een onderzoek naar de prevalentie van hartklepafwijkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld worden met ergotalkaloïdederivaaten (pergolide of cabergolide) of non-ergotdopamineagonisten (pramipexol of ropinirol). Deze studie liet zien dat klinisch significante hartklepafwijkingen, dat wil zeggen regurgitatie graad 3 of 4 volgens de classificatie van de American Society of Echocardiography, optraden bij 23 % van de patiënten die behandeld werden met pergolide en bij 29 % van de patiënten die behandeld werden met cabergolide. In de patiëntengroep die behandeld werd met non-ergotdopamineagonisten werden geen hartklepafwijkingen gezien. In de controle-groep (personen die niet de ziekte van Parkinson hadden) werden hartklepafwijkingen in 5,6 % van de patiënten gezien [3]. Deze bevindingen komen overeen met getallen uit eerdere studies [5].



Bij bijna een kwart van de pergolidegebruikers zijn klinisch relevante hartklepafwijkingen aantoonbaar.

Mechanisme

Een belangrijke vraag is of hartklepafwijkingen kunnen optreden bij het gebruik van alle dopamineagonisten. De vraag is derhalve of hier sprake is van een groepseffect. Een *population based*-studie onderzocht de associatie tussen de zes dopamineagonisten, bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride (niet in Nederland geregistreerd), pramipexol en ropinirol en het voorkomen van hartklepafwijkingen. Alleen pergolide en cabergolide waren significant geassocieerd met het optreden van hartklepafwijkingen [6]. Deze studie en de studie van Zanettini e.a. [3] laten zien dat hartklepafwijkingen geen groepsgerelateerde bijwerking is van dopaminereceptoragonisten.

Histologisch onderzoek van de door pergolide aangedane hartkleppen laat afwijkingen

nverwachte hoek



Op 29 maart 2006 besloten de fabrikanten van pergolide dit middel van de Amerikaanse markt te halen, naar aanleiding van de hartklepafwijkingen die gezien worden bij gebruik van pergolide. Volgens woordvoerder Schade van Eli Lilly, de Nederlandse registratiehouder van pergolide (Permax), is een terugtrekking van pergolide van de Nederlandse markt op dit moment niet aan de orde. De ontwikkelingen rondom dit middel worden echter zowel door de fabrikant als het EMEA nauwkeurig gevolgd.

Begin jaren 2000 werd pergolide door ongeveer vijf- tot zesduizend patiënten gebruikt. In 2005 daalde het gebruik met 30 % vergeleken met het jaar daarvoor. Mogelijk heeft de beperking van de indicatie naar aanleiding van het bekend worden van hartklepafwijkingen als bijwerking van pergolide hieraan bijgedragen.
Bron: www.gipdatabank.nl.

zien die lijken op de hartklepafwijkingen die zijn waargenomen na gebruik van geneesmiddelen als methysergide, ergotamine, fenfluramine en dexfenfluramine. De laatste twee middelen zijn vanwege deze bijwerkingen uit de handel genomen.

Derhalve kan dus ook de vraag gesteld worden: hebben alle geneesmiddelen die hartklepafwijkingen kunnen veroorzaken iets gemeenschappelijks? Het blijkt dat al deze stoffen agonisten van de $5HT_{2B}$ -receptoren zijn. Deze receptoren zijn in ruime mate aanwezig in de hartkleppen en blijken essentieel te zijn voor het goed functioneren van een hartklep. In-vitro-onderzoek heeft laten zien dat stimulatie van deze $5HT_{2B}$ -receptoren door geneesmiddelen celdeling kan induceren die tot hypertrofie van de hartklep leidt.

Zowel pergolide als het chemisch verwante cabergoline is een potente $5HT_{2B}$ -agonist en zou daardoor hartklepafwijkingen kunnen veroorzaken. Andere geneesmiddelen met een dopaminerge werking die bij de behandeling van de ziekte van Parkinson worden toegepast – zoals apomorfine, pramipexol, bromocriptine, lisuride, en roxindol – hebben geen $5HT_{2B}$ -agonistische activiteit en worden niet in verband gebracht met hartklepafwijkingen [8].

Beloop

Hartklepafwijkingen die het gevolg zijn van geneesmiddelengebruik ontwikkelen zich langzaam. Het is van belang patiënten die met pergolide worden behandeld regelmatig te controleren op mogelijke verschijnselen van valvulopathie. Na starten van de behandeling moet binnen drie tot zes maanden een eerste echocardiogram gemaakt worden. Vervolgens dient de frequentie van de echocardiografische controle vastgesteld te worden op basis van de individuele klinische bevindingen. Deze controle dient ten minste elke zes tot twaalf maanden plaats te vinden. Indien de arts met echocardiografie een nieuwe of verergerde hartklepafwijking

constateert, moet het geneesmiddel worden gestaakt [2]. Het beloop van de hartklepafwijkingen na het staken van pergolide is niet onderzocht in grotere populaties. Er zijn echter aanwijzingen dat bij een deel van de patiënten verbetering optreedt na staken van pergolidegebruik [5].

Groepseffect

Als gesproken wordt van groepseffecten van geneesmiddelen kan men denken aan geneesmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme. Voorbeelden van dit soort groepseffecten zijn spierklachten bij HMG-CoA-reductaseremmers en maagdarmlachten bij gebruik van NSAID's. Hartklepafwijkingen zijn geen groepseffect van dopamineagonisten, maar wel een groepseffect van stoffen die aan $5HT_{2B}$ -receptoren binden.

L. Härmark is apotheker, dr. A.C. van Grootheest is arts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie: l.harmark@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 2000;22(6):415-23.
- 2 SPC Permax. 6-11-2006. www.cbg-meb.nl, geraadpleegd 15 feb 2007.
- 3 Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46.
- 4 Bleumink GS, Van der Molen-Eijgenraam M, et al. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):290-3.
- 5 Van CG, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet.* 2004;363(9416):1179-83.
- 6 Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356(1):29-38.
- 7 Diemont WL. Pergolide en hartklepafwijkingen. *Geneesmiddelenbulletin.* 2003;37(6):73-7.
- 8 Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):6-9.