

31. Christiansen M, Tonder N, Larsen LA et al. Mutations in the HERG K(+) ion channel: A novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:433-4.
32. Schwartz PJ, Garson A, Jr., Paul T et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1329-44.
33. Det Etske Råd. Genundersøgelse af raske. Redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. København: Det Etske Råd, 2000.
34. Sunde L, Schwartz M, Voldby B et al. Autosomal dominant polycystic nyresygdom. *Ugeskr Læger* 2004;166:3807-11.
35. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res* 2003;57:347-57.
36. Hengstenberg C, Erdmann J, Charron P. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations: prediction of clinical status – is molecular genetics a new tool for the management of hypertrophic cardiomyopathy in clinical practice? *Cardiovasc Res* 2003;57:298-301.
37. [www.cardio.dk/](http://www.cardio.dk/) maj 2006.

## Hjerteklapsygdom ved medicinsk behandling af Parkinsons sygdom

Reservelæge Vibeke Guldbrand Rasmussen,  
overlæge Erik Dupont, overlæge Karen Østergaard &  
overlæge Henrik Egeblad

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Kardiologisk  
Afdeling, og  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling

Pergolid er en ergotderiveret dopaminagonist (EDDA), som har været anvendt i Danmark siden 1993 i behandlingen af idiopatisk Parkinsons sygdom (PS). I lighed med andre ergotderivater (ergotamin og metysergid) er EDDA mistænkt for at kunne inducere retroperitoneal, pleural, pulmonal og perikardial fibrose [1]. For nylig er der tillige opstået mistanke om en sammenhæng mellem pergolidbehandling og udviklingen af hjerteklapfibrose [2-4]. Producenten meddelte ultimo 2004 forfatterne, at der internationalt i alt var indberettet 94 tilfælde af hjerteklapforandringer hos patienter, der var i behandling med pergolid. Dette skal sammenholdes med et totalt antal af pergolidbehandlede patienter på anslået 1,7 mio.

Sammenhængen mellem pergolidbehandling og udviklingen af klapfibrose var primært baseret på enkeltstående meddelelser. I 2004 publiceredes imidlertid fra Belgien et ekkokardiografisk studie med knap 80 pergolidbehandlede patienter, hvor klapforandringer påvistes hos 33% af patienterne [2]. Hyppig forekomst af klapfejl er endnu ikke bekræftet i andre undersøgelser, men studiet har selvsagt ført til agtpågivenhed over for klapfejl hos patienter med Parkinsons sygdom.

EDDA er et veletableret behandlingsprincip, som er til stor nytte i behandling af PS. Det er derfor uheldigt, hvis behandlingen uberettiget miskrediteres. Omvendt er det væsentligt at skærpe opmærksomheden over for bivirkninger, hvis disse udgør en væsentlig risiko for patienterne. Formålet med denne artikel er at redegøre for den aktuelle status og retningslinjer for kardiologisk kontrol af denne patientgruppe.

### Parkinsons sygdom og behandling

De motoriske symptomer ved PS skyldes i det væsentlige tab af dopaminproducerende neuroner i hjernestammens substantia nigra. Dopamintilbuddet i basalganglierne bliver derved utilstrækkeligt, hvilket resulterer i de karakteristiske bevægeforstyrrelser. Effektiv symptombehandling kan opnås ved substitution med levodopa. Med årene kan der opstå fluktuerende terapeutisk respons, det såkaldte on-off-syndrom og invaliderende koreiforme og dystone bevægelser. Af denne årsag er levodopapræparater ikke længere førstevalg hos patienter, der er yngre end ca. 70 år. I stedet bruges dopaminagonister (DA) med direkte stimulerende virkning på dopaminreceptorerne. DA kan også anvendes som supplement til levodopa [5]. I Danmark antages ca. 1.000 patienter at være i DA-behandling med pergolid, mens yderligere 500 patienter behandles med cabergolin, som er et langtidsvirkende ergotderiveret DA-præparat. Dertil kommer nonergotderiverede DA (non-EDDA), ropinirol og pramipexol. Non-EDDA har ingen kendte fibroseinducerende egenskaber, men kan medføre søvnighed og sjældne, uvarslede søvnepisoder. Disse lægemidler betragtes derfor som trafikfarlige og anses for at være uforenelige med pasning af maskiner i optitreringsfasen.

### Ergotderiverede dopaminagonister (EDDA) og udvikling af fibrose

Der er ikke hidtil identificeret specifikke objektive fund, som karakteriserer EDDA-induceret fibrose. Diagnosen af pergolidassocieret fibrose baseres på udelukkelse af andre årsager og sandsynliggøres yderligere ved resolution af symptomer eller manglende progression af de fibrotiske forandringer efter seponering af pergolid [1, 3, 4]. Pergolidinduceret hjerteklapfibrose hævdes at være karakteriseret ved klapfortykkelse og restriktive klapbevægelser og deraf følgende klapinsufficiens [2-4]. I kasuistiske meddelelser beskrives, at enkelte patienter er blevet behandlet med operativ klapsubstitution, og ved histologisk undersøgelse af de udtagne klapper er der

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

påvist fibroendokardial plaquedannelse på i øvrigt normale klapper [2, 3]. Vævsforandringerne ligner de forandringer, som kan ses ved karcinoidt syndrom (serotoninproducerende tumor), og som også er fundet efter behandling med metysergid og ergotamin. Sandsynligvis er der tale om en serotoninrelateret klasseeffekt indeholdt i ergotstrukturen. Tilsvarende histologiske klapforandringer er endvidere fundet hos patienter, som blev behandlet med det afregistrerede amfetaminderiverte slankemiddel fenfluramin [6]. Resultaterne af laboratoriestudier tyder på, at stimulering af serotoninreceptoren 5-HT<sub>2B</sub> udgør den fælles virkningsvej for bindevævsdannelse i serøse hinder og hjerteklapper. De ovenfor nævnte stoffer, inklusive EDDA, har høj affinitet til denne receptor, og stimulation heraf kan inducere mitogenese i interstitielle celler [7]. Flere af lægemidlerne, herunder pergolid, menes også at kunne fremkalde pulmonal hypertension uafhængig af klapsygdom [2, 6].

Selv om det således kan forekomme plausibelt, må sammenhængen mellem pergolidbehandling og hjerteklapsygdom endnu betragtes som utilstrækkeligt dokumenteret. I det belgiske studie [2] fandtes klappaffektion hos 33% af de pergolidbehandlede patienter; denne andel forekommer at være meget høj. Sværere restriktiv klappåvirkning fandtes hos 15 patienter (19%). Definitionen af restriktiv klapsygdom beroede imidlertid hovedsageligt på et subjektivt skøn. Atrioventrikulærklapperne blev beskrevet som restriktive, når klappbevægelsen forekom at være stivere end normalt, eller klappfligene syntes at være apikalt retraheret. For mitralklappen søgtes denne retraktion hos en undergruppe af patienterne kvantificeret ved øget *tenting area* mellem de to flige og annulus. Samlet fandtes påvirkning af mitralklappen hos 20 patienter, mens aortaklappen og tricuspidalklappen var afficeret hos syv henholdsvis seks patienter. Hos seks patienter fandtes indikation for ophør med pergolidbehandling, og hos to efterfulgtes dette af nogen regression af klapforandringerne. Kun en enkelt patient i det belgiske arbejde fik behov for klapsubstitution. Med den høje forekomst af hjerteklappaffektion på 33% kan det undre, at sammentræf af EDDA og klapsygdom tidligere kun er beskrevet i få enkeltstående tilfælde. Hyppigheden af klapforandringer skal også sammenholdes med forekomsten hos baggrundsbefolkningen. Ganske vist fandtes klapsygdom slet ikke i en mindre kontrolgruppe på 18 parkinsonismepatienter, som ikke var behandlet med EDDA i det belgiske studie [2], men i en dansk undersøgelse er der påvist klapfejl hos ca. 30% af knap 3.000 uselektede patienter, der var indlagt på Amager Hospital [8].

#### Aktuelle undersøgelser

Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, og Kardiologisk Afdeling, Skejby Sygehus, udfører i samarbejde et studie, som forventes at bidrage til afklaring af den mulige association mellem EDDA og klappaffektion. Studiedesignet er en kontrolleret kardiologisk efterundersøgelse af i alt 160 patienter med Parkinsons sygdom, som gennem mindst et halvt år enten behandles med EDDA eller non-EDDA, hvor sidstnævnte som

#### Faktaboks

Ergotderiverede dopaminagonister (EDDA) bruges i behandling af Parkinsons sygdom, men mistænkes nu for at medføre klapsygdom.

I enkelte udtagne klapper er der påvist fibroendokardial plaquedannelse som ved karcinoid syndrom.

Til producenten af pergolid er der indberettet 94 tilfælde af klapforandringer hos ca. 1,7 mio. behandlede patienter.

Sikker sammenhæng mellem EDDA og klapsygdom er endnu ikke dokumenteret.

Resultaterne af løbende kontrollerede undersøgelser af patienter, som behandles med EDDA eller non-EDDA afventes.

Producent og relevante videnskabelige selskaber har udfærdiget foreløbige retningslinjer for behandling og kontrol.

nævnt anses for at være uden påvirkning af hjerteklapperne. Patienterne henvises konsekutivt til ekkokardiografisk undersøgelse. Undersøgelsen foregår blindet i forhold til den medicamentelle behandling af Parkinsons sygdom. Med opretholdelse af blindingen har vi hos de hidtil 100 EDDA- og non-EDDA-behandlede patienter påvist klappfejl med omtrent samme hyppighed som i undersøgelsen af uselektede patienter, der var indlagt på Amager Hospital [8].

Et egentligt prospektivt, randomiseret studie forekommer uigennemførligt, da antallet af incidente tilfælde med PS er forholdsvis ringe, og eftersom producenten har anbefalet, at pergolid ikke længere anvendes som førstevalgspræparat. Andre problemer er dosisafhængighed og tidsperspektiv for eventuel udvikling af klappaffektion, hvilket vort studie måske kan være med til at belyse. Desuden undersøges for pulmonal hypertension og for mulig klappaffektion efter behandling med det andet benyttede EDDA-præparat, cabergolin, ligesom effekten af behandlingsophør efter et år analyseres – ligeledes blindet. Tilsvarende undersøgelser foregår utvivlsomt internationalt i andre centre, således at risiko for klapsygdom og pulmonal hypertension i relation til EDDA-behandling kan fastlægges nøjere.

#### Aktuelle anbefalinger

Producenten har ved orientering af Lægemiddelstyrelsen anbefalet, at man foretager ekkokardiografi før påbegyndelse af pergolidbehandling og regelmæssigt derefter indtil seponering. Ekkokardiografisk påvisning af hjerteklappforandringer angives at kontraindicere behandling. Dansk Kardiologisk Selskab (DCS) anbefaler, at man foretager ekkokardiografi før eventuel behandling med EDDA, mens der ud fra den eksiste-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rende litteratur ikke er fundet indikation for ekkokardiografisk efterkontrol, medmindre der tilkommer stetoskopisk klapmislyd eller symptomer, som kunne være udtryk for hjerteklapsygdom [9].

Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser (DANMODIS) anbefaler, at der ikke indledes behandling med EDDA, indtil sikrere viden foreligger. Desuden anbefaler selskabet, at behandlede patienter informeres om den mulige risiko og i øvrigt tilbydes behandlingsskift til non-EDDA. Ved fortsat pergolidbehandling respekteres den maksimale døgn dosis på 5 mg. Behandlede patienter bør hjertestetoskoperes for mislyd og udspørges om funktionsdyspnø samt henvises til thoraxrøntgen, lungefunktionsundersøgelse og ekkokardiografi, hvis et af disse forhold er til stede [10] – i overensstemmelse med anbefalingerne fra DCS.

Resultaterne af de igangværende undersøgelser vil forhåbentlig kunne bidrage til mere velfunderede retningslinjer for fremtidig EDDA-behandling og -kontrol. Indtil videre forekommer det under alle omstændigheder rimeligt, at betydningen af eventuelt påviste klapforandringer hos den enkelte patient i et neurologisk/kardiologisk samarbejde vægtes over for en opnået behandlingsgevinst med EDDA og over for andre muligheder for behandling af Parkinsons sygdom.

Korrespondance: *Vibeke Guldbrand Rasmussen*, B-forskning, Kardiologisk Afdeling, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: [vibeke.guldbrand@svf.au.dk](mailto:vibeke.guldbrand@svf.au.dk)

Antaget: 5. december 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Agawal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of Pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 2004;19:699-704.
2. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular disease. *Lancet* 2004;363:1179-83.
3. Prithett AM, Morrison JF, Edwards WD et al. Valvular heart disease in patients taking Pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-6.
4. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004;19:656-62.
5. Erik Dupont. Lægemiddelkataloget. København: Lægemiddelindustriforeningen, 2004:418-26.
6. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with Fenfluramine-Phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
7. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al. Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with Fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-41.
8. Iversen KK, Teisner AS, Bay M et al. Mislyde og ekkokardiografiske fund hos 2.907 uselektede indlagte patienter. *Ugeskr Læger* 2006;168:2551-4.
9. Nissen H. Pergolid. Ekkokardiografisk opfølgning af patienter i behandling med ergotaminderiverede dopamin agonister. *Kardiologisk Forum* 2005; 10:16.
10. [www.danmodis.dk](http://www.danmodis.dk)

## Prænatalet diagnosticeret hydronefrose og andre urologiske anomalier

Udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af \* Dansk Pædiatrisk Selskab, Nefro-urologi-udvalget, H:S Rigshospitalet, Børnekirurgisk Afdeling, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Ultralydsgruppen, Aarhus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Afdelingen for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Røntgenafdelingen, Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, og Dansk Ultralyddiagnostisk Selskab  
Desuden godkendt af Dansk Børnekirurgisk Selskab, Dansk Forening for Pædiatrisk Radiologi, Dansk Radiologisk Selskab, Dansk Nefrologisk Selskab og Dansk Urologisk Selskab

**Resume**

Ved ultralydskanning kan der påvises urologiske anomalier hos 1-2% af fostre og hos ca. 0,5% af nyfødte, dobbelt så hyppigt hos drenge som hos piger. Hos ca. en fjerdedel findes der indikation for operativt indgreb. Hvis samtlige gravide i Danmark får foretaget ultralydskanning af fosterets nyrer og urinveje, vil der årligt

fødes ca. 70 børn, som før fødslen har fået påvist en urologisk anomali, hvor der er eller kommer indikation for operation.

I denne artikel gives der forslag til prænatal diagnosticering, opfølgning og intervention ved urologiske anomalier samt forslag til efterfølgende postnatal diagnosticering, opfølgning og behandling af disse anomalier, primært hydronefrose.

**Arbejdsgruppens kommissorium**

Hensigten med gruppens arbejde har været at foreslå en opfølgnings- og behandlingsplan for patienter, som prænatalet får diagnosticeret urologiske anomalier. Retningslinjerne er lavet på baggrund af litteraturen og egne undersøgelser, og foreligger som en klaringsrapport på Ugeskrift for Lægers hjemmeside [1]. Tidligere har Sundhedsstyrelsen udelukkende anbefalet ultralydskanning af risikogrupper [2]. Derfor blev