

Udvikling af cerebrale infarkter hos en 17-årig mand i behandling med sertralin og lisdexamfetamin

Malene Martinussen¹, Nanette Mol Debes², Catrine Christensen³, Gabriele Leth⁴, Anne Katrine Pagsberg⁵ & Christina Kruse¹

KASUISTIK

- 1) Neurologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 2) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital
- 3) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 4) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Bispebjerg Hospital
- 5) Forskningsenheden Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger
2016;178:V05160317

Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) rammer 3-4% af børn og unge, og brugen af centralstimulerende midler i behandlingen er stigende [1]. ADHD kompliceres ofte af neuropsykiatriske eller emotionelle forstyrrelser, hvorved kombinationsbehandling med andre psykofarmaka forekommer.

SYGEHISTORIE

En 17-årig mand var diagnosticeret med ADHD, autismspektrumforstyrrelse og depressiv enkeltepisode. Han var velbehandlet med lisdexamfetamin 70 mg/dag og sertralin 100 mg/dag (**Tabel 1**). Han blev indlagt i neurologisk regi pga. 16 episoder over et døgn med talebesvær og slaphed af højre arm. Anfaldene var forudgået af kortvarig, moderat hovedpine. Under anfaldene sås dysartri, manglende spontantale og højresidig hemiparese. Han var neurologisk intakt mellem anfaldene. Der var ingen familiær disposition til kardiovaskulær lidelse, og patienten var ikkeryger, havde intet alkoholoverforbrug og ingen misbrugsproblematik. Han var somatisk rask fraset overvægt (BMI = 33,6 kg/

m²) og en tidligere episode med hypertension, hvor han var blevet kontrolleret i medicinsk regi.

En CT af cerebrum inkl. angiosekvenser var uden abnorme fund. På mistanke om tromboembolisk genese påbegyndtes behandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre. En MR-skanning af cerebrum viste to iskæmiske læsioner i venstre hemisfære og en i højre. Blodprøveværdierne var normale fraset en triglyceridkoncentration på 6,07 mmol/l. Lisdexamfetamin og sertralin blev pauseret på mistanke om medicinbivirkning som udløsende årsag. Efter seponering af psykofarmaka oplevede patienten uro, hvilket blev tilskrevet brat ophør med sertralin, der derefter blev genoptaget. Døgnmonitorering af hjerterytmen viste supraventrikulære ekstrasystoler. Transøfageal ekkokardiografi, trombofili- og vaskulitisscreening samt lumbalpunktur viste normale forhold.

Patienten blev udskrevet uden neurologiske sequela og med tromboseprofylakse i form af acetylsalicylsyre samt sertralin i vanlig dosis med plan om aftrapning. Grundet normal cerebral angiografi og symptomophør påbegyndtes der ikke behandling med nimotop. Blodtrykket under indlæggelse og ved ambulant opfølgning var normalt. Ved kardiologisk opfølgning fandt man en mulig paroksyttisk supraventrikulær takykardi..

TABEL 1

Kliniske oplysninger for en 17-årig mand, som havde neuropsykiatriske forstyrrelser og var indlagt pga. cerebrovaskulært event.

Psykiatriske diagnoser – psykofarmakologisk behandling

Autismspektrumforstyrrelse

ADHD – lisdexamfetamin 70 mg/dag

Depressiv enkeltepisode – sertralin 100 mg/dag

Neurologiske symptomer og fund

16 episoder forudgået af hovedpine i løbet af 24 t.: dysartri, manglende spontantale, højresidig hemiparese

Parakliniske fund

MR-skanning af cerebrum: 2 infarkter i venstre hemisfære, 1 i højre hemisfære

BMI = 33,6 kg/m²^a

Forhøjet serumtriglyceridniveau^a

Paroksyttisk supraventrikulær takykardi^a

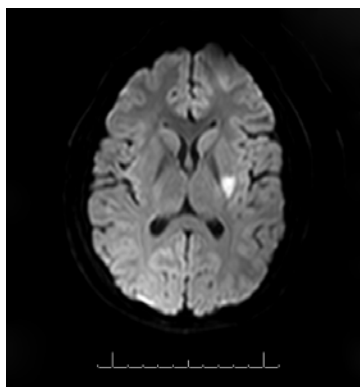
ADHD = *attention deficit and hyperactivity disorder*.

a) Kendt risikofaktor for kardiovaskulær sygdom.

DISKUSSION

Lisdexamfetamin, et *prodrug*, hydrolyseres i erythrocytter til dexamfetamin, det aktive centralstimulerende stof i lægemidlet. Virkningsmekanismen ved ADHD er formentlig en præsynaptisk blokering af reabsorption af dopamin og noradrenalin fra synapserne samt en øget frigørelse til det ekstraneuronale rum. Lisdexamfetamin er godkendt til børn (> 6 år) og unge til behandling af ADHD, og i danske guidelines er det anbefalet som andetvalgspræparat ved utilstrækkelig effekt af methylphenidat. Pga. sympatikusaktivering anbefales monitorering af puls og blodtryk under behandlingen.

I et review af fem kontrollerede kohortestudier, som omfattede > 1 million børn og unge, der var i alderen 2-24 år og i behandling med methylphenidat eller amfetaminer, fandt man en øget frekvens af skadestuebesøg pga. takykardi, men ingen øget risiko for alvorlige



Magnetisk resonans-skanning af cerebrum med diffusionsvægtede sekvenser. Der ses et af tre friske cerebrale infarkter, her i venstre basalganglieområde, hos 17-årig mand, som var i behandling med lisdexamfetamin og sertralin.

kardiovaskulære hændelser [2], hvilket også er konklusionen i de europæiske ADHD-guidelines. I et prospektivt dansk kohortestudie har man fundet, at kardiovaskulære hændelser optræder med 1,8 gange øget risiko i befolkningen som helhed og med 2,2 gange øget risiko hos børn og unge med ADHD ved brug af centralstimulantia [3].

Sertralin, en serotoningenoptagelseshæmmer (SSRI), er hos børn (> 6 år) og unge godkendt til behandling af obsessiv-kompulsiv tilstand og hos voksne til behandling af angst og depression. Ingen studier viser øget forekomst af cerebrovaskulære hændelser ved brug af sertralin hos børn og unge, men i et registerstudie har man fundet en mulig sammenhæng hos voksne [4]. Brug af både amfetamin og antidepressiva er risikofaktorer til udvikling af reversibel cerebral vasokonstriktorsyndrom (RCVS) [5].

Der er i litteraturen ikke fundet sikker sammenhæng mellem behandling med centralstimulerende midler eller SSRI og forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser hos børn og unge. Behandlingerne er kendte udløsende faktorer for RCVS. Patienten i sygehistorien havde risikofaktorer for cerebrovaskulær sygdom i form af overvægt, forhøjet triglyceridkoncentration og mulig paroxysmisk takykardi. Det kan ikke udelukkes, at den psykofarmakologiske behandling var en del af genesen til de cerebrale iskæmiske læsioner på baggrund af kardiale embolier eller vasospasmer. Forudgående hovedpine er foreneligt med RCVS. Grundet risikofaktorer for kardiovaskulær lidelse ophørte man med at behandle patienten med centralstimulantia.

Det er essentielt at kortlægge kardiovaskulære risikofaktorer ved behandling med et eller flere psykofarmaka med potentielle kardiovaskulære bivirkninger.

SUMMARY

Malene Martinussen, Nanette Mol Debes, Catrine Christensen, Gabriele Leth, Anne Katrine Pagsberg & Christina Kruse:
Development of cerebral infarcts in a 17-year-old male treated with sertraline and lisdexamfetamine
Ugeskr Læger 2016;178:V05160317

A 17-year-old male with ADHD who was treated with sertraline and lisdexamfetamine presented with transient episodes of speech impairment and right-sided hemiparesis preceded by headaches. Magnetic resonance imaging revealed three cerebral ischaemic lesions. Treatment was initiated with aspirin and discontinued with lisdexamfetamine. In the literature a causal relationship between treatment with central stimulants and the development of cerebrovascular events has not been substantiated. Vasospasm and paroxysmic tachycardia may be associated with the event, but lisdexamfetamine and sertraline cannot be ruled out as risk factors.

KORRESPONDANCE: Malene Martinussen. E-mail: malenemar@gmail.com
En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til den korrespondanceansvarlige forfatter.

ANTAGET: 17. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:432-9.
2. Winterstein AG. Cardiovascular safety of stimulants in children: findings from recent population-based cohort studies. *Curr Psych Rep* 2013;15:379.
3. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF et al. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:302-10.
4. Wu CS, Wang SC, Cheng YC et al. Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *Am J Psychiatry* 2011;168:511-21.
5. Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstrictor syndrome and its various triggers. *Headache* 2016;56:657-73.