

Marianne Jägestedt, distriktsläkare, Stureby vårdcentral

Christer von Bahr, professor, överläkare, enheten för klinisk farmakologi, Medicin, Södersjukhuset; båda Stockholm
(christer.v.bahr@sos.sll.se)

Kombination av serotonerga läkemedel gav kraftiga biverkningar

|| Den här fallrapporten vill belysa vissa risker vid kombinationsbehandling med läkemedel som har effekter på serotoninsystem och som kan ge upphov till interaktioner.

En 52-årig kvinna kom in till vårdcentralen den 27 mars 2003 med allvarliga biverkningar. Tidigare hade hon i stort sett varit kroppsligt frisk förutom att hon haft en djup ventrombos i vänster vena subclavia några år tidigare. Hon behandlades med Waran, hade en psykosomatisk problematik och magbesvär som bedömts som colon irritabile. Som liten var hon allergisk mot pollen och pälsdjur, och hon hade haft eksembenägenhet. Patienten var sjukpensionerad för psykisk insufficiens. Före det aktuella besöket hade hon intagit buspiron (Buspar) 10 mg × 4 i flera år för ångest, paroxetin (Seroxat) 10 mg × 1 i knappt en månad för depression och papaverin 40 mg 12–24 timmar före symtomdebuten på grund av kramp i mellangärdet. Hon hade ordinerats papaverin vid behov under flera år. Sedan insättningen av paroxetin den 1 mars hade kvinnan mått illa och haft kramper hela tiden. Två dagar före besöket på vårdcentralen den 27 mars hade hon fått feber (39,5 grader), frossa, tremor och hjärtklappning. Den 26 mars hade, enligt patienten, utslag på underbenen och rodnad bilateralt på vänster fot uppstått. Hon upplevde också en brännande känsla i bröstet och en krampkänsla i luftstrupen. Vid läkarbesöket den 27 mars noterades tremor, hyperreflexi och regelbunden takykardi, 120 slag/min. Vänster fot var rodnad medialt och lateralt. Man registrerade upphöjda, rodnade, palpationsömma utslag på fram- och medialsidan av vänster underben. Hudutslagen påminner om knölros. Patienten har också små ekkymoser på framsidan av låren. Seroxat sattes ut på grund av misstänkta biverkningar. Sista dosen togs den 26 mars. Patienten anmodades också att sluta med Buspar.

På grund av att CRP var 100 mg/l kunde infektion vara en möjlig orsak, men patienten utvecklade aldrig en typisk infektionsbild. Inga tecken på tonsillit noterades. Hon hade ingen diarré. Sarkoidos uteslöts. Urinsticka visade 3+ för röda blodkroppar, några dagar senare var detta normalt. Trombocyttal och LPK var normala. Den 28 mars avtog svettningarna, frossan och skakningarna, och morgontemperaturen var 37,5 grader. Krampkänslan i strupen var så gott som borta, men patienten erfor en konstig känsla i bröstet, »som att vilja hosta«. Puls var nu 88 och regelbunden, rodnaden på fötterna var kvar. Den knölrosliknande bilden på underbenen var däremot något mindre framträdande. Den 31 mars var utsla-

Sammanfattat



En 52-årig kvinna som behandlades med buspiron fick paroxetin för depressiva symtom. Hon fick också papaverin. Inom en månad drabbades hon av hög feber, frossa, tremor, hyperreflexi, takykardi och krampkänsla i luftstrupen, förenligt med serotonergt syndrom. Patienten hade också ekkymoser på låren, en känd serotonerg effekt. Symtomen minskade snabbt efter utsättning av paroxetin.

Paroxetin, papaverin och sannolikt buspiron interagerar med cytokrom P450 CYP2D6 och hämmar troligtvis varandras metabolism.

Vi rekommenderar uppmärksamhet på serotonergt symtom och restriktiv kombination av läkemedel med effekter på serotoninsystem.

gen på benen nästan borta. CRP var nu 25. Vid besök den 4 april hade patienten återfått sina ömmande bulor på underbenen och var subfebril, med en temperatur på 37,6–38 grader. Hon hade kvar en tryckande känsla i bröstet. Det framkom att patienten på psykiatrisk inrådan inte slutat med Buspar utan fortsatt att inta medlet i nedtrappningsdoser under tre veckor.

Biverkningar och mekanismer

För paroxetin finns biverkningarna svettningar, feber, takykardi, tremor, serotonergt syndrom, onormal blödning (oftast ekkymos) samt muskelkontraktioner och kramper beskrivna. I ett så kallat Drugline-dokument finns ett fall där man misstänker samband mellan paroxetinintag och knölros (erythema nodosum) [1]. Flertalet av dessa symtom/fynd torde kunna bero på paroxetins effekter på serotonerga system. Serotonergt syndrom är ett symtomkomplex orsakat av överdosering med substanser som påverkar serotonerga system [2, 3]. Vanliga symtom är förvirring, tremor, svettning, feber, hjärtklappning och hyperreflexi. Blödningarna i huden kan mycket väl också bero på serotonerga effekter [4]. En publicerad

fallrapport beskriver ekkymos i samband med SSRI-preparatet paroxetin [5]. Risken för övre mag-tarmkanalblödning ökar också med SSRI-preparat [6].

Även buspiron har effekter på serotoninsystem. Biverkningar som förvirring, tremor, ekkymoser och kramper finns beskrivna i Fass. Läkemedelsverket har fått tre rapporter om hematologiska biverkningar associerade med buspiron: hematom, epistaxis och ökat PK-värde [7]. Två fall av feber och två av tremor finns också rapporterade till Läkemedelsverkets biverkningsfunktion [8]. Buspiron har hög affinitet till serotonerga (5-HT_{1A}-)receptorer och även effekter på dopaminsystem. Serotonergt syndrom tycks kunna uppkomma vid kombinerat intag av SSRI-preparat och buspiron [9].

Papaverin är ett opiumderivat med glattmuskelrelaxerande egenskaper i kärl och tarm. Takykardi av medlet är beskrivet. Det anges också vara dopaminreceptorblockerande varför man avråder från papaverin vid behandling med levodopa [10].

Metabolism och interaktioner

I det beskrivna fallet finns teoretiska möjligheter till ett flertal farmakodynamiska och kinetiska interaktioner. Att både paroxetin och buspiron har effekter på serotoninsystem torde leda till ökad biverkningsrisk via de systemen. Det är t ex känt att ökad risk för serotonergt syndrom föreligger vid kombination av SSRI-preparat, venlafaxin och tramadol, som också påverkar serotoninsystemen [11]. Kanske har det även betydelse att både buspiron och papaverin kan påverka dopaminsystem.

Paroxetin metaboliseras av, och hämmar, cytokrom P450 CYP 2D6 [12]. Metabolismen är dosberoende vilket tyder på en hög mättnadsgrad av enzymet med ökad interaktionsrisk. Buspiron tycks interagera med CYP 2D6 och CYP 3A4 [13]. Det senare kan exemplifieras av att serumkoncentrationerna av buspiron ökar vid intag av de kända CYP 3A4-hämmarna erytromycin och itraconazol [14] samt grapefruktjuice som också hämmar CYP 3A4 [15]. Farmakodynamisk och farmakokinetisk interaktionsrisk torde föreligga mellan paroxetin och buspiron. Papaverin oxideras extensivt och utsöndras huvudsakligen som konjugat. Troligtvis metaboliseras papaverin av cytokrom P450, och det finns en risk för att papaverin hämmar metabolismen av paroxetin och buspiron. In vitro-studier med human lever visar att papaverin hämmar CYP 2D6 och CYP 2C19 [16].

Patienten gentestades med avseende på CYP 2D6 och befinns vara »normal«. Cirka 7 procent av den svenska befolkningen saknar funktionellt enzym, vilket kan ge höga läkemedelshalter. Detta var således inte fallet hos denna patient. Däremot torde interaktionerna med CYP 2D6 ge ökade läkemedelshalter.

Kommentar

Det aktuella fallet anmäldes till den regionala biverkningsenheten. De bedömde att det fanns ett möjligt samband med intaget av paroxetin och buspiron. Differentialdiagnostiskt skulle patientens symtombild kunna bero på en viros, men patienten hade ingen påtaglig infektionsbild och symtomen avklingade snabbt efter utsättning av paroxetin. Regress av symtomen vid serotonergt syndrom sker vanligtvis inom 1–2 dygn. Någon misstanke om etyl- eller drogmisbruk med abstinenssymtom förelåg inte. Även blödnings- och hudsymtomen torde bero på serotonerga mekanismer. Även kombinationer av SSRI-preparat och andra preparat med effekter på serotoninsystem, till exempel tramadol, migränmedel och rökavvänjningsmedel, har rapporterats ge upphov till serotonergt syndrom och blödningar [2].

Vi rekommenderar alla att vara uppmärksamma på symptom som vid serotonergt syndrom och att vara restriktiva med att kombinera olika läkemedel med effekter på serotonin-

system. Det är rimligt att anta att bara några delsymtom av serotonergt syndrom ibland uppkommer. Biverkningarna torde huvudsakligen vara dos- och koncentrationsberoende.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Drugline nr 12507 (1995). <http://www.janusinfo.se>
2. Höjer J, Personne M, Skagius AS Hansson O. Serotonergt syndrom. *Läkartidningen* 2002;99:2054-60.
3. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
4. Layton D, Clark DWJ, Pearce GL. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:167-76.
5. Cooper TA, Valcour VG, Gibbons RB, O'Brien-Falls K. Spontaneous ecchymoses due to paroxetine administration. *Am J Med* 1998;104:197-8.
6. Oksbjerg Dalton S, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Toft Sørensen H, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
7. Drugline nr 17917 (2001). <http://www.janusinfo.se>
8. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas (Swedis 2003 03 31).
9. Manos GH. Possible serotonin syndrome associated with buspirone added to fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2000;34:871-4.
10. Dollery C. *Therapeutic drugs*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill & Livingstone; 1997. p. 17-9.
11. ÖGAT på läkemedel 2002(111): http://www.janusinfo.org/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=4075
12. Laine K, Tybring G, Härtter S, Andersson K, Svensson JO, Widén J, et al. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:327-35.
13. Drugline nr 15083 (1995). <http://www.janusinfo.se>
14. Kivisto KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:348-54.
15. Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspiron. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:655-60.
16. Inaba T, Jurima M, Mahon WA, Kalow W. In vitro inhibition studies of two isozymes of human liver cytochrome P450. Mephenytoin p-hydroxylase and sparteine monooxygenase. *Drug Metab Dispos* 1985;13:443-8.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

A 52 year old woman on buspirone was prescribed paroxetine for depressive symptoms. She also got papaverine. Within a month she experienced high fever, shivering, tremor, hyper-reflexia, tachycardia (120 bpm), and tracheal cramps, symptoms of the serotonin syndrome. Since both paroxetine and buspirone have serotonergic effects it is probable that the symptoms were caused by the drug combination. She also had ecchymoses on her thighs, probably due to serotonergic effects. The symptoms rapidly decreased after withdrawing paroxetine. Paroxetine, papaverine, and possibly also buspirone interact with cytochrome P450 CYP2D6. They can probably inhibit the metabolism of each other. We recommend observance of serotonergic syndrome symptoms and restricted combination of serotonergic drugs.

Marianne Jägestedt, Christer von Bahr

Läkartidningen 2003;101:1618-9

Correspondence: Christer von Bahr, klinisk farmakologi, VO Medicin, Södersjukhuset, SE-118 83 Stockholm, Sweden (christer.v.bahr@sos.sll.se)