



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 07 55 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

# Irritabel tarm-syndrom (IBS) med særlig fokus på prukaloprid (Resolor) og eventuelle psykiske bivirkninger

- En pasient kontaktet RELIS og beskrev reaktivering av depressiv lidelse etter bruk av prukaloprid. Legemiddelet hadde god effekt på IBS-plagene til pasienten.
- Sentralnervesystemet og psykiske tilstander kan virke inn på tarmfunksjonen og gi gastrointestinale symptomer.
- Hvorvidt legemidler til og behandling av tarmfunksjonen kan gi sentralnervøse effekter er mindre belyst.

Ti prosent av befolkningen har symptomer som kvalifiserer til diagnosen irritabel tarm-syndrom (IBS) med forstyrrelser i tykktarmens funksjon.

Regulering av tarmens funksjoner inngår i flere systemer bl.a sentralnervesystemet, det enteriske nervesystem, tarmens hormonsystem og tarmfloraen. Det er påvist et avvik i tarmfloraen ved IBS men det er usikkert hva dette betyr (1).

En del av pasientene får symptomer på IBS etter virale, bakterielle eller parasittære gastroenteritter. Etter at det er utelukket annen organisk sykdom eller annen differensialdiagnostisk årsak til pasientens plager, vurderes pasienten i forhold til konsensuskriteriene Roma III.

Årsaken til tilstanden er ukjent og behandlingen er rettet mot symptomlindring. Regelmessighet i forhold til avføringsvaner, ernæring, mosjon og søvn regnes som vesentlig i forhold til behandlingen.

Medikamentell behandling er ikke førstevalg (2). FODMAP-dietten er brukt som

symptomlindrende behandling ved at man forsøker å redusere inntaket av kortkjedete karbohydrater som fermenteres av mikrober i tykktarmen. Tanken er å manipulere tarmfloraen for å lindre symptomer.

Linaklotid (Constella) er det eneste godkjente legemidlet i Norge med indikasjon irritabel tarm-syndrom med forstoppelse. Legemiddelet er et syntetisk peptid og bindes til GC-C-reseptoren på tarmepiteloverflaten. Aktivering av GC-C-reseptoren gir økt konsentrasjon av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Økt ekstracellulær cGMP-konsentrasjon reduserer smertefiberaktivitet og gir redusert visceral smerte. Økt intracellulær cGMP fører til utskillelse av klorid og bikarbonat til tarmsystemet som dermed øker væskemengden i tarmen og gir raskere transport. Legemidlet absorberes minimalt til plasma og metaboliseres lokalt i mage-tarmkanalen til den aktive hovedmetabolitten des-tyrosin. Det vil si at preparatet har en lokal virkning på tarmen. Linaklotid har flere forskjellige bivirkninger som kan gi plagsomme symptomer for pasientene. Cirka 20 prosent av pasienten får diare (2, 3).

Et annet legemiddel som i noen tilfeller brukes ved behandling av irritabel tarm-syndrom er prukaloprid (Resolor). Dette legemidlet har ikke indikasjon for IBS men er godkjent for behandling av kronisk forstoppelse hos kvinner der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring. Legemidlet er ikke anbefalt til menn da det foreligger få kontrollerte kliniske studier hvor menn er inkludert for å undersøke sikkerhet og effekt.

Prukaloprid er en selektiv serotoninreseptoragonist med høy affinitet til 5-HT<sub>4</sub> som også finnes i tarm. Dette kan forklare

preparatets prokinetiske effekter. In vitro ble affinitet til øvrige serotoninreseptorer bare påvist ved konsentrasjoner minst 150 ganger høyere enn dets 5-HT<sub>4</sub>-reseptoraffinitet. Oral biotilgjengelighet er over 90 prosent, levermetabolismen hos mennesker er svært langsom og en stor del av virkestoffet utskilles uendret (60 prosent av dosen utskilles i urinen og seks prosent i feces). Vanligste rapporterte bivirkninger er hodepine og gastrointestinale symptomer, mer sjeldne er tremor og f.eks palpitasjoner (4).

Det finnes ikke kliniske studier av prukaloprid til personer med psykiatriske lidelser. Selv om prukaloprid er en selektiv serotoninagonist er det ikke anført i preparatømtalen detaljer vedrørende legemidlets virkninger i sentralnervesystemet (3, 4).

Databasen Clinical Evidence omtaler effekten av prukaloprid med utgangspunkt i to systematiske oversiktsartikler (5). Den første, fra 2010, tar utgangspunktet i syv randomiserte studier. Den andre, fra 2013, tar utgangspunkt i 11 randomiserte studier.

Den første oversiktsartikkelen konkluderer med at prukaloprid har motilitetsfremmende virkning og øker spontan tarmbevegelse sammenlignet med placebo.

Den andre oversiktsartikkelen viser at prukaloprid kan være mer effektiv enn placebo ved at omfanget av tarmbevegelsene hos pasienter med normal konsistens på avføringen øker.

## Oversikt over de ulike 5-HT-reseptorenes plassering og effekter

5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer finnes flere steder i CNS. Reseptorene medvirker til nevromodulasjon, og senker blant annet blodtrykk

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

og påvirker hjerterytme via sentralnervøse mekanismer ved stimulering av vagusnerven. Reseptoraktivering øker også dopaminfrigjøring (6).

- 5-HT<sub>2A</sub>-reseptor finnes i CNS, blodplater og celler i det kardiovaskulære systemet, fibroblaster, nevroner i det perifere nervesystemet og humane monocytter.
- 5-HT<sub>3</sub>-reseptoren finnes både i CNS og PNS.
- 5-HT<sub>4</sub>-reseptoren finnes i *gastrointestinal traktus, urinblære, hjerte, binyrer og CNS* (7).
- 5-HT<sub>5A</sub> er koblet opp til en del psykiatriske tilstander og har dessuten vasokonstriktive og vasodilatoriske effekter (8).
- 5-HT<sub>6</sub>-reseptor finnes utelukkende i hjernen. Blokade av reseptoren øker glutaminerg og kolinerg neurotransmisjon, mens aktivering av reseptoren øker GABA signaler. Antagonister av 5-HT<sub>6</sub>-reseptoren fasiliterer dopamin og NA-frigjøring (8) i frontal cortex. Antagonister bedrer kognisjon og hukommelse (9).
- 5-HT<sub>7</sub>-reseptorens aktivering av serotonin er koblet opp til relaxering av glatt muskulatur vaskulært og i gastrointestinal traktus. Reseptoren foreligger i thalamus og hypothalamus og er involvert i termoregulering, døgnrytme, læring, hukommelse og søvn og man har også mistenkt at den er involvert i stemningleie (10, 11).

### Tidligere utfordringer ved bruk av serotoninagonister

Manglende selektivitet hos flere av 5-HT-agonistene har begrenset den kliniske suksessen for bruken av disse (12).

- Cisaprid (prepulsid) er en 5-HT<sub>4</sub>-agonist og en 5-HT<sub>3</sub>/5-HT<sub>2a</sub> reseptorantagonist. Legemidlet ble trukket fra markedet i 2004 grunnet risiko for alvorlig hjertebevirkinger som lang QT-tid.
- En annen serotoninreseptoragonist, tegaserod (Zelnorm/Zelmac) ble også brukt for irritable tarm-syndrom men ble trukket fra markedet i 2007 grunnet bekymring i forhold til kardiovaskulære effekter (13).

I en oversiktsartikkel i *Neurogastroenterology & Motility* i 2008 ble det hevdet at prukaloprid ville gi bedre trygghet enn tidligere brukte 5-HT-reseptoragonister, grunnet legemiddelets høye 5-HT<sub>4</sub> affinitet (14). I en

farmakologisk profilstudie fra 2001 av prukaloprid konkluderte forfatterne med at medikamentet har svært høy affinitet til 5-HT<sub>4</sub> reseptorene (15).

I en vurderingsrapport fra EMA fremgår det også at 9,2 prosent av pasientene opplevde hodepine mot 3,8 i placebogruppen, dette er en bivirkning som vil kunne ha særskilt betydning for allerede belastede pasientgrupper f.eks pasienter med depressive lidelser. Prukaloprid binder seg til 5-HT<sub>4</sub>-reseptorer som foreligger i CNS i tillegg til tarm. 5-HT<sub>4</sub> reseptorene finnes flere steder i hjernen og også i basalgangliene. Dette vil åpenbart ha betydning for medikamentets virkningsprofil og kunne gi sentralnervøse virkninger.

I en artikkel fra 2004 i *Neuroscience* rapporteres det at både fulle og partielle agonister av 5-HT<sub>4</sub> reseptorer, deriblant prukaloprid, er i stand til å øke eksitabiliteten til nevroner i hippocampus (16). 5-HT-antagonistene stimulerer også eksitatoriske og inhibitoriske reseptorer i GABA-internevroner som modulerer GABA til pyramidale nevroner som igjen er involvert i stemningsforstyrrelser og kognitive lidelser (17).

Det bør stilles spørsmål om prukaloprid kan ha flere psykiske effekter enn det som fremkommer i beskrivelsen av preparatet. Man bør derfor vurdere mulige psykiske symptomer hos pasienten ved oppstart av behandlingen, slik man gjør for SSRIene.

### Konklusjon

Den aktuelle pasientens beskrivelse av legemidlets gode effekt på hennes irritable tarm-syndrom og hennes opplevelse av negativ effekt på hennes psykiske tilstand er effekter som begge er beskrevet i den litteratur vi har funnet gjennom våre undersøkelser av de studier som foreligger. Det er imidlertid lite data, så risiko for CNS-bivirkninger er ikke utfyllende undersøkt.

### REFERANSER

1. Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarmsykdommer. <http://www.helse-bergen.no/OmOss/Avdelinger/mage-tarmsykdommer/Documents/brosjyren.pdf>. Søkt 27.04.2016.
2. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Irritable tarmsyndrom. Linaklotid (constella). <http://www.legemiddelhandboka.no/>. Søkt 27.04.2016.

3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale. Linaklotid(constella). Prukaloprid (resolor). <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok>. Søkt 27.04.2016.
4. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Prukaloprid (resolor). <http://www.legemiddelhandboka.no/>. Søkt 27.04.2016.
5. British Medical Journal.Clinical evidence. Effects of medications; prucalopride. <http://clinical.evidence.bmj.com/x/systematic-review/0413/intervention/sr-0413-i1272284036240.html>. Søkt 24.02.2016.
6. H Dabiree. Central 5-HT<sub>4</sub>-receptors in blood pressure regulation. *Therapie* 46 (6): 421–9. PMID.1819150.
7. S Hegde, R Eglén et al. Peripheral 5-HT<sub>4</sub> receptors. *FASEB journal* 10 (12): 1398–407. PMID 8903510.
8. N Schanen, S Scherer et al. (1996). Assignment of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5A gene (HTR5A) to human chromosome band 7q36. 1. Cytogenetic and Genome Research, 72 (2 3), 187–188.
9. M King, C Marsden et al. A role for the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors in learning and memory. *Trends in Pharmacological Sciences*. 29 (9): 482–92. PMID19086256.
10. P Hedlund, J Sutcliffe. Functional molecular and pharmacological advances in 5-HT<sub>7</sub> receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.* 25 (9): 481–6. PMID 15559250.
11. V Naumenko, N Popova et al. Interplay between serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> Receptors in Depressive Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 20 (7): 582–90. PMID 24935787.
12. J Tack, M Camilleri et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT<sub>4</sub> agonists developed for gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35 (7), 745–767.
13. Statens legemiddelverk. Cisaprid og domperidonrisiko for alvorlige hjertebevirkinger. <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Cisaprid-og-domperidon--risikoforalvorlige-hjertebevirkinger.aspx>. Søkt 24.02.2016.
14. J H De Maeyer, R A Lefebvre, et al. (2008). 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterology & Motility*, 20 (2) 99–112.
15. M R Briejer, J P Bosmans et al. (2001). The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. *European journal of pharmacology*, 423 (1), 71–83.
16. J Spencer, J Brown et al. (2004). Modulation of hippocampal excitability by 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists persists in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 129 (1), 49–54.
17. C Carnovale, P Pellegrino et al. (2013). Neurological and psychiatric adverse events with prucalopride: case report and possible mechanisms. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 38 (6), 524–525.

HENNING ØKLAND  
spesialist i indremedisin og geriatri,  
spesialrådgiver, RELIS Sør-Øst