

# Angina pectoris/ischemische hartziekte: triptanen/ methysergide 704

Ecg: electrocardiogram, NO: stikstofmonoxide

Bron	Studie	Effect
<b>ref. 1</b> Shimizu M et al. Sumatriptan provokes coronary artery spasm in patients with variant angina: possible involvement of serotonin 1B receptor. Int J Cardiol 2007;114:188-94.	studie n=9	<p>Het effect van intracoronair sumatriptan werd vergeleken tussen 5 patiënten met variant angina (episoden met ST-verhoging) en 4 patiënten met atypische pijn op de borst (en negatieve inspanningstest, Holter-ecg en niet-invasieve provocatietesten voor coronaire slagaderspasmen). Patiënten kregen sumatriptansuccinaat 30 µg/ml 1 ml/min intracoronair gedurende 3 minuten, hetgeen leidt tot plasmaconcentraties vergelijkbaar met klinisch therapeutische concentraties (na sumatriptan 3 mg iv).</p> <p>Alle 5 patiënten met variant angina vertoonden een kransslagaderspasme (≥ 99% vernauwing van de lumenale diameter gepaard gaand met angineuze pijn en ischemische ecg-veranderingen). Het spasme verdween spontaan of na intracoronair nitroglycerine. De 4 patiënten met atypische pijn vertoonden een &lt; 50% afname van de diameter (matige constrictie) zonder pijn op de borst of ecg-veranderingen.</p>
<b>ref. 2</b> Newman CM et al. Effects of sumatriptan and eletriptan on diseased epicardial coronary arteries. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:733-42.	studie n=35	<p>In een gerandomiseerde studie kregen patiënten die gedotterd werden wegens angina door &gt; 50% stenose in een kransslagader ofwel eletriptan 6 mg iv plus placebo sc (n=18), ofwel sumatriptan 6 mg sc plus placebo iv (n=17) ofwel placebo iv en sc (n=10). Na 30 minuten werd nitroglycerine 200 µg iv toegediend.</p> <p>De mediane verandering in coronaire slagaderdiameter 15 minuten na de dosis waren minimaal en niet-significant na zowel eletriptan en sumatriptan.</p> <p>4 (21%) van de patiënten op eletriptan, 8 (47%) van de patiënten op sumatriptan en 1 (10%) van de patiënten op placebo ontwikkelde pijn op de borst gedurende de studie. 2 patiënten op eletriptan en 4 op sumatriptan stopten voortijdig met de studie ten gevolge van deze pijn. 6 (50%) van de patiënten met pijn op de borst na triptantherapie vertoonde ischemische ecg-veranderingen. Bij 5 was dit geassocieerd met epicardiale vasoconstrictie, bij de zesde was er een nieuwe trombus gevormd op de plaats van de stenose. De triptan-gerelateerde pijn op de borst was niet consistent gecorreleerd met de mate van epicardiale vasoconstrictie.</p> <p>De auteurs concluderen dat sumatriptan heel weinig effect had op aangedane kransslagaderen in een kleine groep patiënten met angina. Voorzichtigheid is echter geboden, omdat er gevallen kunnen zijn waarin zelfs matige triptan-geassocieerde epicardiale constrictie voldoende is om myocardischemie te veroorzaken in patiënten met ernstig obstructieve kransslagaderaandoeningen.</p> <p>De auteurs noemen vier studies waarin wordt getoond dat triptanen slechts tot een relatief kleine vermindering in kransslagaderdiameter leiden bij patiënten zonder of met minimale kransslagaderaandoening.</p> <p>De auteurs vermelden dat voor zowel eletriptan als sumatriptan de C<sub>max</sub> bij therapeutische doses meer dan 10x zo laag is dan de concentratie nodig om 50% van het maximale effect op de kransslagaderen te bewerkstelligen.</p>
<b>ref. 3</b> Elkind AH et al. Frovatriptan use in migraineurs with or at high risk of coronary artery disease. Headache 2004;44:403-10.	studie n=75	<p>75 patiënten met een hoog risico (Framingham score ≥ 14) of een vastgestelde coronaire slagaderaandoening kregen ofwel frovatriptan 2,5 mg (1 of 2 doses met tussenpoos van 2 uur) ofwel placebo gedurende een migraineaanval. Patiënten met een geschiedenis van coronair vasospasme waren uitgesloten. Van de 37 patiënten op frovatriptan hadden er 5 angina.</p> <p>Ecg's werden gemaakt 1, 2, 4 en 24 uur na dosering. Op elk tijdstip hadden meer patiënten in de placebogroep klinisch significante ecg-veranderingen dan in de frovatriptangroep.</p> <p>Alle symptomen van myocardischemie en aritmieën waargenomen met 24-uurs Holtermonitoring waren asymptomatisch. Incidentie van myocardischemie was vergelijkbaar in frovatriptan- en placebobehandelde patiënten (11% versus 13%).</p>

<b>ref. 3, vervolg</b>		<p>De frequentie van ischemische episodes was hoger in de frovatriptangroep (n=27) versus de placebogroep (n=14), maar de duur van de episodes was vergelijkbaar. Het aantal patiënten met aritmieën was hoger in de placebogroep dan in de frovatriptangroep (11% versus 3%), terwijl ook de aard van de aritmieën ernstiger was. 2 patiënten in de placebogroep rapporteerden pijn op de borst (ten gevolge van respectievelijk aritmieën en palpitaties) tegen 0 patiënten in de frovatriptangroep.</p> <p>De auteurs vermelden dat preklinische studies (in honden of met geïsoleerde slagaderen) erop wijzen dat frovatriptan een grotere selectiviteit heeft voor cerebrale slagaderen versus coronaire slagaderen dan sumatriptan.</p>
<b>ref. 4</b> Hall GC et al. Triptans in migraine: The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology 2004;62:563-8.	studie n=13664	<p>Gegevens over migrainepatiënten in een database van huisartspatiënten werden vergeleken met vergelijkbare controlepatiënten zonder migraine. Van 63.575 migrainepatiënten kregen er 13.664 een triptan voorgeschreven. Er was geen associatie tussen triptanprescriptie en beroerte, myocardinfarct of andere gemeten uitkomstmaten.</p> <p>De groep migrainepatiënten die geen triptan kreeg voorgeschreven had een groter risico op beroerte (HR=1,51).</p> <p>De auteurs concluderen dat in de eerstelijnszorg triptanbehandeling van migraine niet geassocieerd is met toegenomen risico voor beroerte, myocardinfarct, cardiovasculaire sterfte, ischemische hartziekte of mortaliteit. Triptanen worden voorgeschreven aan patiënten die minder risico lopen op deze gebeurtenissen.</p>
<b>ref. 5</b> Tomita M et al. Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcutaneous sumatriptan injection. Intern Med 2002;41:622-5.	studie n=62	<p>62 patiënten kregen in totaal 112 injecties met sumatriptan 3 mg sc. In 92 gevallen was er continue ecg-monitoring tot 5 minuten na injectie.</p> <p>Beklemming of druk op de borst ontstaat bij 19 (17%) van alle injecties bij 9 (15%) van de patiënten. In geen van deze gevallen traden veranderingen in het ecg op. Ook bij Japanse patiënten waarvoor de prevalentie van spastische angina als hoger wordt beschouwd, wordt het merendeel van de klachten van sumatriptan-geïnduceerde druk op de borst niet veroorzaakt door coronaire ischemie. In 5 gevallen bij 4 patiënten werden veranderingen in het ecg waargenomen. Bij deze gevallen trad er echter geen druk of pijn op de borst op. Het betrof 4 gevallen van ventriculaire premature contracties bij 3 vrouwen en sinusaritmie in 1 man. Een van de vrouwen had al ventriculaire premature contracties voor toediening van sumatriptan.</p>
<b>ref. 6</b> Pascual J et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalgia 2000;20:588-96.	studie n=734	<p>In een dubbelblinde studie kregen 910 patiënten ofwel almotriptan 6,25 mg (n=359) ofwel almotriptan 12,5 mg (n=375) ofwel placebo (n=176) voor 1-3 migraine-aanvallen.</p> <p>Er waren geen significante verschillen in de incidentie van bijwerkingen in de drie groepen. In een eerdere studie waren voor sumatriptan wel meer bijwerkingen gevonden dan voor placebo.</p> <p>Een patiënt ontwikkelde tijdelijke posteriolaterale coronaire ischemie na de derde dosis van almotriptan 6,25 mg. Zij ontwikkelde misselijkheid, overgeven en buikpijn 27 uur na inname van de tablet. Een routine-ecg de volgende dag toonde negatieve T-golven. Haar kransslagaderen waren normaal. Zij had een sterke familiegeschiedenis van ischemische hartziekte (vader gestorven na meerdere myocardinfarcten, moeder met ischemische hartziekte) en gebruikte orale anti-conceptie zonder dokterstoezicht. De auteurs concluderen dat alle triptanen vermeden moeten worden in patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren.</p> <p>De incidentie van beklemming of druk op de borst (door niet cardiovasculaire factoren) bedroeg voor almotriptan 0,4% en is daarmee veel lager dan voor sumatriptan.</p>
<b>ref. 7</b> Maassen-van den Brink A et al. Coronary side-effect potential	studie	<p>De vasoconstrictieve eigenschappen van de migrainemiddelen sumatriptan, ergotamine, methysergide en diens metabooliet methylergometrine, naratriptan, rizatriptan en zolmitriptan werden vergeleken in vitro (in geïsoleerde kransslagaderen afkomstig van donoren gestorven door niet-cardiovasculaire oorzaken). De maximale contractie door elk van de middelen verschilde niet significant van die door sumatriptan. De EC<sub>50</sub>, de concentratie die leidde tot halfmaximale</p>

<p>of current and prospective antimigraine drugs. Circulation 1998;98:25-30.</p> <p><b>ref. 7, vervolg</b> =</p>		<p>contractie, was voor alle middelen minimaal 2,5 maal zo hoog als de bij patiënten waargenomen maximumplasmaconcentratie van het middel. Bij ergotamine nam de contractie niet af na herhaald wassen. Bij de triptanen wel. Uit de klinische situatie is ook bekend dat de effecten van ergotamine veel langer duren dan verwacht uit het plasmaconcentratieprofiel.</p> <p>Alle migrainemiddelen vernauwen de kransslagaderen in vitro. Bij therapeutische concentraties zal dit echter bij gezonde personen geen probleem zijn. Bij patiënten met coronaire vaataandoeningen moeten deze middelen gecontraïndiceerd blijven, omdat hier mogelijk een lichte contractie voldoende is voor het veroorzaken van myocardischemie. Dit geldt ook voor patiënten met variant angina, die een toegenomen gevoeligheid van de kransslagader voor serotonine (5-HT) hebben. Vooral de lang aanhoudende vaatvernauwing van ergotamines is een nadeel.</p>
<p><b>ref. 8</b> Weir RA et al. Myocardial infarction after oral sumatriptan use in a woman with normal coronary arteries. Am J Med 2007;120:e7-8.</p>	<p>casus n=1</p>	<p>Een 50-jarige vrouw, rookster, ontwikkelde ernstige pijn onder het borstbeen 1 uur na inname van sumatriptan 100 mg. Voorheen had ze bij twee gelegenheden zonder problemen sumatriptan gebruikt. Het ecg toonde een acuut myocardinfarct met ST-verhoging. De kransslagaderen waren normaal. De patiënt werd behandeld met standaardtherapieën voor secundaire preventie en geadviseerd geen triptanen meer te gebruiken.</p> <p>De auteurs vermelden dat transmuraal myocardinfarct zeldzaam is na sumatriptangebruik. In de 3 in de literatuur beschreven casus was er sprake van parenterale toediening, een patiënt met een atheromateuze coronaire slagaderaandoening of een patiënt met een vasospastische aandoening. Patiënten met coronaire slagaderaandoeningen zijn mogelijk gevoeliger voor het vasomotoreffect van sumatriptan. Triptantherapie wordt niet aangeraden in deze patiënten.</p>
<p><b>ref. 9</b> Anghileri E et al. Acute myocardial infarction after sumatriptan administration for cluster headache. Neurol Sci 2006;26:456-9.</p>	<p>casus n=1</p>	<p>Een 42-jarige man, roker zonder geschiedenis van coronaire slagaderaandoeningen, ontwikkelde een myocardinfarct 3 uur na sumatriptan 6 mg sc. De man gebruikte de afgelopen 15 dagen regelmatig sumatriptan voor een actieve periode van zijn clusterhoofdpijn. 10 dagen voor de orale profylaxe was verapamil 80 mg 3x daags voorgeschreven.</p> <p>Het ecg vertoonde ST-segmentverhoging. Een van de kransslagaderen vertoonde totale occlusie, twee vertoonden milde stenose. De man werd behandeld met dotteren en met plaatsing van een stent in de kransslagader met totale occlusie.</p> <p>De auteurs vermelden dat myocardinfarct zelden voorkomt als bijwerking van sumatriptan. Zij vonden 8 casus in de literatuur, waarvan 3 na orale toediening en 1 in een patiënt met clusterhoofdpijn.</p>
<p><b>ref. 10</b> Saxena P et al. Mediastinal fibrosis causing myocardial ischemia. Ann Thorac Surg 2005;80:2368-70.</p>	<p>casus n=1</p>	<p>Een 60-jarige man met een geschiedenis van hypertensie en dyslipidemie, die gedurende 20 jaar methysergide gebruikte tegen migraine, ontwikkelde angina. De patiënt bleek een extreem verdikte aortawand te hebben ten gevolge van mediastinale fibrose. Wegens het ontbreken van andere causale factoren, postuleren de auteurs methysergide als oorzaak van de mediastinale fibrose. Een bypass-operatie werd uitgevoerd.</p>
<p><b>ref. 11</b> Erbilen E et al. A case of myocardial infarction with sumatriptan use. Pediatr Cardiol 2005;26:464-6.</p>	<p>casus n=1</p>	<p>Een 16-jarige jongen zonder risicofactoren voor coronaire slagaderaandoeningen gebruikte sinds 2 dagen sumatriptan tegen clusterhoofdpijn. 20 minuten na zijn eerste inname van sumatriptan via de neus ontwikkelde hij ernstige beklemming en pijn, die langer dan 3 uur aanhield. Zijn ecg vertoonde ST-segmentverhoging en zijn cardiale enzymen waren verhoogd. De diagnose acuut myocardinfarct werd gesteld. De kransslagaderen waren normaal. De pijn nam geleidelijk af gedurende een 3 uur durend infuus met nitroglycerine. De linkerventrikel-ejectiefraction was verminderd tot 55%. Behandeling met sumatriptan werd stopgezet.</p>
<p><b>ref. 12</b> Wasson S et al. Coronary vasospasm and myo-</p>	<p>casus n=1</p>	<p>Een 42-jarige vrouw zonder cardiale risicofactoren ontwikkelde ernstige druk op de borst met misselijkheid en dyspneu 1 uur nadat ze voor de eerste keer sumatriptan 100 mg gebruikt had. Troponine was verhoogd en behandeling voor myocardinfarct werd gestart. De volgende dag bleken kransslagaderen en linkerven-</p>

cardial infarction induced by oral sumatriptan. Clin Neuropharmacol 2004;27:198-200.		trikelfunctie normaal, wijzend op een myocardinfarct als gevolg van een tijdelijk coronair vasospasme. Sumatriptantherapie werd stopgezet.
<b>ref. 13</b> Hack JB. Oral sumatriptan-induced myocardial infarction. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:309-11.	casus n=1	Een 45-jarige vrouw zonder cardiale risicofactoren ontwikkelde rechtszijdige pijn op de borst met uitstraling, transpiratie en misselijkheid 1 uur na inname van haar maandelijks tablet sumatriptansuccinaat 100 mg. De symptomen verdwenen spontaan. Cardiale enzymen waren verhoogd. Kransslagaderen waren normaal. Een 60-70% stenose was aanwezig in de eerste septale perforator. Een acuut myocardinfarct werd gediagnosticeerd. Verder gebruik van sumatriptan werd afgeraden.
<b>ref. 14</b> Barra S et al. Sumatriptan therapy for headache and acute myocardial infarction. Expert Opin Pharmacother 2010;11:2727-37.	review/ expert opinion	<p>De auteurs vermelden 15 casus van myocardinfarct na gebruik van sumatriptan. 5 van deze casus zijn ook apart opgenomen in deze risicoanalyse (Hack 2004, Wasson 2004, Erbilin 2005, Anghileri 2006 en Weir 2007). 6 van de casus namen sumatriptan oraal, 7 subcutaan, 1 subcutaan gevolgd door oraal en 1 intranasaal. 7 patiënten hadden een myocardinfarct met ST-verhoging en 8 zonder ST-verhoging. Voor 14 patiënten was de tijd tussen sumatriptangebruik en start van de symptomen bekend. Dit varieerde van 10 tot 180 minuten (mediaan 15 minuten) bij subcutane inname en van 30 tot 60 minuten (mediaan 60 minuten) bij orale inname. Voor de patiënt met subcutane gevolgd door orale inname was dit 60 minuten en voor de patiënt met intranasale inname 20 minuten. In 38% van de casus trad myocardinfarct op na de eerste dosis sumatriptan. Geen van de patiënten had een vastgestelde coronaire hartaandoening bij inname van sumatriptan. Na het myocardinfarct bleken 57% van de casus normale kransslagaderen te hebben, 29% één aangedane kransslagader en 14% twee aangedane kransslagaders.</p> <p>Omdat patiënten met ischemische hartziekte zijn uitgesloten van placebo-gecontroleerde trials en langlopende open-labelstudies, zeggen deze studies weinig over het risico van deze patiënten bij gebruik van sumatriptan. Er zijn twee post-marketingstudies waarin naar het risico op myocardinfarct werd gekeken. In de eerste studie (Hall 2004, apart in deze risicoanalyse opgenomen) hadden patiënten op triptanen minder vaak cardiovasculaire risicofactoren. Een goede vergelijking was hierdoor niet mogelijk. In de andere studie (Velentgas 2004, 130.411 migrainepatiënten, waarvan 50.383 triptangebruikers) was er geen verschil in cardiovasculaire risicofactoren tussen triptangebruikers en niet-gebruikers. Het percentage patiënten met ischemische hartziekte bedroeg 0,6-0,9. In deze studie was het risico op instabiele angina pectoris, maar niet het risico op myocardinfarct, verhoogd in migrainepatiënten in vergelijking met niet-migrainepatiënten. Huidig of recent gebruik van triptanen verhoogde het risico op myocardinfarct niet.</p> <p>De incidentie van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen is laag bij patiënten met minder dan 2 cardiovasculaire risicofactoren: naar schatting 1 per 100.000 behandelde migraineaanvallen. Om mechanistische redenen wordt bij patiënten met ischemische hartziekte echter een groter effect verwacht van de vasoconstrictieve werking van triptanen. Dit wordt namelijk bij deze patiënten minder of niet tegengewerkt door endotheelafhankelijke NO-gemedieerde vasodilatatie.</p> <p>De auteurs geven aan dat sumatriptan niet zou moeten worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis, symptomen of tekenen van een ischemische vasculaire aandoening.</p>
<b>ref. 15</b> Martin V et al. Assessing cardiac risk prior to use of triptans.	review/ expert opinion	<p>Er zijn weinig studies die onderzoeken of triptanen veilig zijn voor patiënten van 60 jaar of ouder. In een recente cohortstudie met 12.339 patiënten waren er 100-200 60 jaar of ouder. Dit aantal is te laag om de veiligheid van triptanen in deze groep te onderzoeken.</p> <p>De incidentie van ernstige cardiale effecten, zoals angina, aritmieën en myocardinfarct, was minder dan 1 per miljoen bij gebruik van triptanen in de periode van</p>

<p>Headache 2000;40:599-602.</p> <p><b>ref. 15, vervolg=</b></p>		<p>1991-1996.</p> <p>Hoewel veel van de cardiale effecten optraden bij patiënten met voorheen niet-vastgestelde kransslagaderaandoeningen, traden sommige op bij patiënten met minimale of geen kransslagaderaandoeningen. Er is gepostuleerd dat vasospasmen verantwoordelijk zijn voor deze cardiale bijwerkingen en dat aangedane kransslagaderen gevoeliger zijn voor vasoconstrictie door triptanen dan normale kransslagaderen. Dit heeft geleid tot de aanbeveling dat triptanen gecontraïndiceerd zijn in patiënten met bestaande kransslagaderaandoeningen of variant angina. Daarnaast is een cardiale evaluatie voorafgaand aan triptangebruik aangeraden voor patiënten met een verhoogd risico op nog niet vastgestelde kransslagaderaandoeningen (mannen ouder dan 40, vrouwen ouder dan 50, patiënten met cardiale risicofactoren).</p> <p>De auteur gaat nader in op wat een geschikte cardiale evaluatie inhoudt.=</p>
<p><b>ref. 16</b> Dahlöf CG et al. Cardiovascular safety of 5HT<sub>1B/1D</sub> agonists--is there a cause for concern? Cephalalgia 1998;18:539-45.</p> <p>=</p>	<p>review</p>	<p>Ernstige cardiovasculaire effecten zijn waargenomen na toediening van sumatriptan en een causale relatie tussen sumatriptan en zeldzame cardiovasculaire ischemische gebeurtenissen of sterfgevallen kan niet worden uitgesloten. De nieuwe triptanen (eveneens 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten) zullen waarschijnlijk vergelijkbare cardiovasculaire risicoprofielen hebben en kunnen dus ook anginasymptomen induceren als de 'verkeerde' gevoelige patiënt wordt behandeld. Dit kan speciaal gelden voor de voor cardiovasculaire ziekten gevoelige patiënt, aangezien deze een hoge sympathische activatie heeft na blootstelling aan 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten. De auteurs concluderen dat borst- en keelsymptomen bij triptangebruik meestal geen cardiale oorzaak hebben en dat werkelijke cardiale ischemie zeldzaam lijkt te zijn bij gebruik van triptanen door migrainepatiënten.</p> <p>Tussen 1991 en december 1996 werden wereldwijd 19 cardiovasculaire sterfgevallen binnen 24 uur na gebruik van sumatriptantabletten of -injecties gemeld. Het aantal met sumatriptan behandelde migraineaanvallen in dezelfde tijd bedroeg meer dan 100 miljoen.</p> <p>De auteurs vermelden twee casus, waarin ernstige bijwerkingen niet optraden in patiënten met angina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij een 66-jarige man die ergotamine gebruikte voor migraine, werd angina pectoris vastgesteld. Na stoppen van ergotamine leed hij aan ernstige migraineaanvallen, die ook pijn op de borst induceerden. De patiënt kreeg sumatriptan 3 mg sc, terwijl ecg en bloeddruk gemonitord werden. Er waren geen ecg-veranderingen en bijwerkingen, ook niet na sumatriptan 6 mg sc 1 uur later. Gedurende 3 jaar, waarin de patiënt halverwege een bypass-operatie aan drie kransslagaderen onderging, behandelde de patiënt 48 migraineaanvallen met tenminste 1x sumatriptan 6 mg sc.</li> <li>- Bij een 71-jarige vrouw met migraine sinds haar jeugd was 10 jaar geleden inspanningsangina vastgesteld, waarvoor ze behandeld werd met metoprolol. Ze gaf aan dat ergotamine haar angina niet verergerde en voortzetting van ergotamine werd goedgekeurd. Amitriptyline werd voorgeschreven als profylaxe voor migraine en chronische spanningshoofdpijn. Een half jaar later werd ergotamine vervangen door sumatriptan 50 mg. Ze gebruikte 1-3 tabletten per week en behandelde ca. 90 migraineaanvallen met ca. 180 sumatriptantabletten zonder cardiovasculaire bijwerkingen. Nader onderzoek van haar inspanningsangina toonde atherosclerotische vernauwing van haar kransslagaderen en hoge serumcholesterolwaarden. Ze werd geadviseerd in de toekomst sumatriptan nasale spray te gebruiken als acute behandeling.</li> </ul> <p>De auteurs concluderen dat triptanen veilig gebruikt kunnen worden bij de overgrote meerderheid van migrainepatiënten, met name bij vrouwen zonder cardiovasculaire risicofactoren. Echter, tot dat de precieze mechanismen van druk of beklemming op de borst volledig opgehelderd zijn, moeten triptanen voorzichtig worden gebruikt in patiënten met vasculaire risicofactoren en vermeden bij patiënten met kransslagaderaandoeningen of vasospasme.</p>
<p><b>ref. 17</b> Hudgson P et al. Methysergide and coronary artery disease.</p>	<p>review/ commentaar</p>	<p>Een review van de literatuur toonde dat bij ca. 9000 patiënten, die methysergide gebruikt hadden, slechts 4 gevallen van een myocardinfarct en slechts 16 gevallen van angina gemeld waren. Desondanks waarschuwt de fabrikant tegen gebruik bij patiënten met coronaire slagaderaandoeningen.</p> <p>In een recent rapport beschrijft de auteur echter 3 gevallen van myocardinfarct,</p>

<p>Am Heart J 1967;74:854-5.</p> <p><b>ref. 17, vervolg</b></p>		<p>waarvan 1 fataal, en 1 geval van acute coronaire insufficiëntie bij migrainepatiënten van middelbare leeftijd die langetermijnprofyaxe met methysergide gebruikten. In het eerste geval trad een fataal myocardinfarct op 1 maand na starten van methysergide 2 mg 2x daags. In de andere drie gevallen traden symptomen op respectievelijk 6, 7 of 11 maanden na start van methysergide 3x daags. De patiënt die coronaire insufficiëntie ontwikkelde was een 42-jarige man, die ernstige atherosclerotische degeneratie vertoonde in intracraniale bloedvaten. De auteurs concluderen dat grote voorzichtigheid moet worden betracht in het voorschrijven van methysergide aan patiënten waarbij een 'stille' coronaire slagaderandoeningen vermoed kan worden en raden aan bij patiënten ouder dan 40 jaar eerst een ecg te maken.</p>
<p><b>ref. 18</b> SPC Deseril (methysergide) 01-07-10.</p>		<p><u>Cl</u>: Coronaire hartinsufficiëntie, progressieve arteriosclerose. <u>Bw</u>: Er zijn geïsoleerde gevallen van myocardinfarct gemeld, met name bij patiënten die zich niet houden aan de contra-indicaties coronaire hartinsufficiëntie of het gebruik van andere vasoconstrictieve middelen. Vasoconstrictie van grote en kleine arteriën kan optreden. Afhankelijk van het betrokken vat kan deze complicatie zich manifesteren als pijn in de borst (angina) of anders.</p>
<p><b>ref. 19</b> SPC Imigran (sumatriptan) 20-03-15 e.a.*</p>		<p><u>Cl</u>: Sumatriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of aan patiënten met ischemische hartaandoeningen, coronaire vaatspasmen (Prinzmetal angina), symptomen of tekenen die duiden op ischemische hartaandoeningen. <u>Waarschuwing</u>: Het gebruik van sumatriptan kan worden gevolgd door symptomen van voorbijgaande aard, waaronder pijn op de borst en een beklemd gevoel. Deze symptomen kunnen intens zijn en zich uitstrekken tot de keel. Indien symptomen optreden die duiden op ischaemische aandoeningen, mag geen sumatriptan meer gegeven worden en dient de patiënt op de juiste wijze te worden geëvalueerd. Sumatriptan moet niet worden voorgeschreven aan patiënten met risicofactoren voor ischaemische hartaandoeningen zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek. Echter, niet iedere patiënt met hartlijden hoeft door voorafgaand onderzoek geïdentificeerd te worden. In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale complicaties opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoeningen. <u>Bw</u>: Vaak: een voorbijgaande stijging van de bloeddruk kort na toediening van sumatriptan; opvliegers. Frequentie niet bekend: voorbijgaande ischemische eegveranderingen, coronaire vaatspasmen, angina, myocardinfarct, bradycardie, tachycardie, palpities, cardiale aritmieën, hypotensie.</p>

\* Almogran (almotriptan) 07-03-14 (Bw: Soms: palpities. Zeer zelden: coronaire vaatspasmen, myocardinfarct en tachycardia.); Relpax (eletriptan) 08-05-14 (Bw: Vaak: palpities, tachycardie. Zelden: bradycardie. Frequentie niet bekend: myocardischemie of infarct, coronairarterie spasmen, hypertensie.); Migard (frovatriptan) 14-11-14 (Bw: Soms: palpities, tachycardie, hypertensie. Zelden: bradycardie. Frequentie niet bekend: myocardinfarct, coronair arteriospasm.); Naramig (naratriptan) 16-08-13 (Bw: Soms: bradycardie, tachycardie, hartkloppingen, verhoging van de bloeddruk met ongeveer 5 mmHg (systolisch) en 3 mmHg (diastolisch) in een periode van maximaal 12 uur na toediening. Zeer zelden: vaatspasm van de kransslagader, angina, myocardinfarct.); Maxalt (rizatriptan) 20-03-14 (Bw: Vaak: palpities. Soms: aritmie, ECG-afwijkingen, tachycardie, hypertensie. Zelden: bradycardie. Frequentie niet bekend: myocardischemie of -infarct (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronairlijden voorspellen).); Zomig (zolmitriptan) 21-03-13 (Bw: Vaak: palpities. Soms: tachycardie, geringe toename in bloeddruk, voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk. Zeer zelden: myocardinfarct, angina pectoris, coronaire vaatspasm.)

### Opmerkingen:

- Data van grote postmarketingstudies suggereren dat de overgrote meerderheid van triptan-gerelateerde gevallen van druk op de borst geen cardiale oorzaak hebben. Met name effecten op de slokdarm of op de longbloedvaten lijken een rol te spelen.
- Er is veel literatuur over het veroorzaken van cardiale bijwerkingen door (suma)triptan. Om deze reden is voor de triptanen naast een review uit 1998 alleen vanaf 2000 de originele literatuur in het statusrapport verwerkt.  
Tevens zijn casus voor sumatriptan in patiënten zonder bestaande ischemische hartziekte alleen meegenomen van 2004 tot 2008.

Voor de periode vanaf 2008 waren er 4 casus. Deze zijn niet opgenomen, omdat ze onvoldoende bijdroegen aan de bewijslast.

Datum literatuursearch: 20 april 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	100% van 5 patiënten met variant angina vertoonde een kransslagaderspasme na sumatriptansuccinaat 30 µg/ml 1 ml/min intracoronair gedurende 3 minuten, hetgeen leidt tot plasmaconcentraties vergelijkbaar met klinisch therapeutische concentraties (na sumatriptan 3 mg iv). 17% van 35 patiënten met angina pectoris (> 50% stenose in een kransslagader) vertoonde pijn op de borst en ischemische ecg-veranderingen na eenmalig ofwel eletriptan 6 mg iv ofwel sumatriptan 6 mg sc.

	<b>Contra-indicatie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing deskundigen	ja	ja	22 mei 2015