

Hypertensie: triptanen + ergotamine

1259

5-HT: 5-hydroxytryptamine

RCT: gerandomiseerd klinisch onderzoek

Datum literatuursearch: 12-06-2020

CONCLUSIE

Dit is geen contra-indicatie.

Er treedt een voorbijgaande bloeddrukstijging op bij gebruik van triptanen. In therapeutische doseringen is deze kleiner dan 20/10 mmHg. In de studies werden geen gevallen van hypertensieve crisis gemeld. De bloeddrukstijging door triptanen lijkt hiermee niet klinisch relevant.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Triptanen en ergotamine veroorzaken door hun vasoconstrictieve effect via de 5-HT_{1B/1D} receptor een voorbijgaande stijging van de bloeddruk.

Er is slechts beperkt onderzoek beschikbaar naar de toepassingen van triptanen bij patiënten met hypertensie. Gezien de geruime tijd dat triptanen en ergotamine beschikbaar zijn en het wijdverspreide gebruik, is er meer onderzoek te verwachten. In Nederland alleen al waren er in 2018 ruim 5,7 miljoen gebruikers van sumatriptan en bijna 2,3 miljoen gebruikers van rizatriptan (www.GIPdatabank.nl).

De beschikbare onderzoeken zijn echter uitgevoerd met een beperkt aantal hypertensiepatiënten (maximaal 60) en deze patiënten werden behandeld met antihypertensiva of de hypertensie was onder controle. De bloeddrukstijging was in therapeutische doseringen veelal beperkt (< 20/10 mmHg). Er zijn geen studies gedaan bij onbehandelde hypertensiepatiënten. De studie van Jhee et al. was in eerste instantie wel ontworpen met onbehandelde patiënten, maar gestaakt nadat een significante bloeddrukstijging optrad bij de derde patiënt die geïncubeerd werd.

Volgens de fabrikanten van triptanen zijn deze gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en ongecontroleerde/onbehandelde hypertensie. Er is geen geregistreerd product met ergotamine meer op de Nederlandse markt.

Klinische relevantie

Tijdens het beoordelen van dit rapport is er gekeken naar de mate van bloeddrukverandering. Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden.

PICO

P(atient)	Patiënten met hypertensie
I(ntervention)	Triptanen of ergotamine
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Verergering van hypertensie, hypertensieve crisis

Zoektermen:

PUBMED: (hypertension AND (ergotamine OR pizotifen OR almotriptan OR eletriptan OR frovatriptan OR naratriptan OR rizatriptan OR sumatriptan OR zolmitriptan))

Filters: Dutch, English, German

Publicatiedatum vanaf 10-01-2011

EMBASE: 'hypertension'/exp AND ('ergotamine'/exp OR 'pizotifen'/exp OR 'almotriptan'/exp OR 'eletriptan'/exp OR 'frovatriptan'/exp OR 'naratriptan'/exp OR 'rizatriptan'/exp OR 'sumatriptan'/exp OR 'zolmitriptan'/exp)
Publicatiejaren vanaf 2011

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Fleishaker JC et al. Cardiovascular effect of almotriptan in treated hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 2002;71:169-75 Placebogecontroleerde cross-over studie	Score 3 n = 20	Resultaten - Cross-over studie. Patiënten met milde tot matige hypertensie (gem. 145/85 mmHg) kregen almotriptan (12,5 of 25 mg/dag) of placebo. De patiënten werden behandeld met ten minste 1 antihypertensivum. Na 4 uur was de bloeddrukstijging bij 25 mg: 11/4,8 mmHg (systole/diastole), bij 12,5 mg: 6/1,9 mmHg en placebo: 1,4/1,6 mmHg. De maximale bloeddrukstijging was bij 25 mg: 22,1/9,95 mmHg, bij 12,5 mg: 15,3/7,55 mmHg en placebo: 9,50/6,05 mmHg. De bloeddrukstijging was dosisgerelateerd. Opmerkingen KNMP - De geregistreerde dosering is 12,5 mg per keer, maximaal 25 mg per 24 uur.
Jhee SS et al. A double-blind, randomized, crossover assessment of blood pressure following administration of avitriptan, sumatriptan, or placebo to patients with mild to moderate hypertension. Cephalalgia 1999;19:95-99 Placebogecontroleerde cross-over studie	Score 3 n = 20	Resultaten - Cross-over, placebogecontroleerde studie naar het effect van avitriptan (75 of 150 mg, niet in NL geregistreerd) en sumatriptan (100 mg) op de bloeddruk bij patiënten met milde tot matige hypertensie. Patiënten werden behandeld met antihypertensiva. - Een significante bloeddrukstijging trad op bij 150 mg avitriptan (stijging systole/diastole 22/13 mmHg) t.o.v. 100 mg sumatriptan (stijging 14/8 mmHg) en placebo (stijging 13/7 mmHg) ($p < 0,05$ voor beide vergelijkingen). De bloeddruk daalde 4 uur na inname weer naar de uitgangssituatie, echter bij sumatriptan werd 6 uur na inname wederom een lichte stijging in de diastolische bloeddruk gezien. Er was geen effect op het hartritme. Opmerkingen auteurs - Het initiële ontwerp van de studies was met onbehandelde patiënten met milde tot matige hypertensie. Door een significante stijging van de bloeddruk (naar 214/137 mmHg) is het ontwerp aangepast naar behandelde patiënten. Opmerkingen KNMP - De bloeddrukstijging van sumatriptan was niet significant t.o.v. placebo.
Smith DA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of	Score 3 n = 16	Resultaten 17 normotensieve controles (90/50 tot 140-90 mmHg) en 16

zolmitriptan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Clinical Pharmacology 1998;38:685-693 Placebogecontroleerde cross-over studie		hypertensiepatiënten (130/80 tot 180/110 mmHg) kregen 5, 10 of 20 mg zolmitriptan of placebo. Hypertensiepatiënten werden behandeld met 50 mg hydrochloorthiazide. Bij beide groepen trad 2-4 uur na inname van zolmitriptan een voorbijgaande significante stijging van de bloeddruk op. Tussen 0-24 uur was er geen significant verschil in toename van de systole tussen de groepen, maar de diastole was wel significant hoger bij de normotensieven die 5 of 10 mg zolmitriptan kregen. • Bij placebo, zolmitriptan 5, 10 en 20 mg was de maximale bloeddrukstijging respectievelijk 6/5, 8/5, 9/5 en 21/9 mmHg bij de hypertensiepatiënten. Opmerkingen auteurs • Bij toediening van zolmitriptan aan gecontroleerde hypertensie zijn geen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig. Opmerkingen KNMP • Standaard dosering is 2,5-5 mg per keer, maximaal 10 mg per 24 uur.
Tullo V et al. Efficacy of frovatriptan and other triptans in the treatment of acute migraine of hypertensive and normotensive subjects: a review of randomized studies. Neurol Sci 2013;34(suppl 1):S87-S91 Retrospectieve post-hoc analyse van 3 RCT's	Score 2 n = 60	Resultaten • Post-hoc analyse van 3 RCT's waarin frovatriptan met een equivalente dosering van almotriptan, rizatriptan of zolmitriptan werd vergeleken. Er waren 286 normotensieve patiënten en 60 patiënten met hypertensie (systole ≥ 140 mmHg of diastole ≥ 90 mmHg of hypertensie of antihypertensiva in de voorgeschiedenis). • Het aantal pijnvrije patiënten binnen 2 uur verschilde niet tussen de normotensieve en hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten nam de pijn minder vaak af binnen 2 uur dan bij normotensieve patiënten. De groep hypertensieve patiënten met almotriptan, rizatriptan of zolmitriptan had vaker een terugval binnen 48 uur. Voor frovatriptan was er geen verschil tussen hypertensieve en normotensieve patiënten. • Op 3 momenten werd de bloeddruk bepaald. Deze verschilde niet significant t.o.v. nulmeting voor normotensieve patiënten en was significant afgenomen bij de hypertensieve patiënten ($p < 0,01$). Opmerkingen auteurs • Migraineaanvallen lijken lastiger om te couperen in patiënten met hypertensie. Opmerkingen KNMP

		• Er waren veel verschillen tussen de hypertensieve en normotensieve groep in leeftijd, co-morbiditeiten, BMI en geslacht. • De bloeddrukmetingen vonden niet na inname van het triptan plaats. Uit eerdere onderzoeken bleek de bloeddrukstijging al voorbijgaand te zijn. Hier werd dan ook geen bloeddrukstijging gevonden.
--	--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG Standaard Hoofdpijn (januari 2014)	Geen vermelding van hypertensie als contra-indicatie of bijwerking bij triptanen.
MDR Medicamenteuze behandeling migraine en MOH (december 2017)	In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. Er zijn te weinig data om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. Bij een cardiaal belaste patiënt zou voor gebruik eerst een inspanningstest met en zonder triptangebruik kunnen worden overwogen (expert opinion).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Imigran (16-07-2019)*	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Het gebruik van sumatriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige hypertensie en milde ongecontroleerde hypertensie. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Sumatriptan moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een lichte hypertensie die onder controle is, aangezien er tijdelijke toenames in de bloeddruk en de perifere vasculaire resistentie zijn waargenomen bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.3). Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak: een voorbijgaande stijging van de bloeddruk kort na toediening van sumatriptan.
SmPC Relpax (15-02-2018)	Rubriek 4.3 Contra-indicaties - matig ernstige of ernstige hypertensie of onbehandelde milde hypertensie. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Binnen het klinische doseringsbereik werd bij doses eletriptan van 60 mg en hoger een lichte stijging van de bloeddruk gezien die van voorbijgaande aard was. Deze stijging is echter niet geassocieerd met klinische complicaties in het klinische onderzoeksprogramma. Het effect manifesteerde zich veel duidelijker bij proefpersonen met nierfunctiestoornissen en bij ouderen. Bij proefpersonen met nierfunctiestoornissen bedroeg de spreiding van gemiddeld maximale verhogingen van de systolische bloeddruk 14-17 mmHg (normaal 3 mmHg) en van de diastolische bloeddruk 14-21 mmHg (normaal 4 mmHg). Bij oudere proefpersonen was de gemiddelde maximale toename in systolische bloeddruk 23 mmHg, vergeleken met 13 mmHg bij jonge volwassenen (placebo 8 mmHg). In post-marketingrapporten zijn ook meldingen van verhoogde bloeddruk ontvangen van patiënten die doses van 20 en 40 mg innamen, van patiënten zonder nierfunctieproblemen en van niet-oudere patiënten. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Post-marketing is hypertensie gemeld.

*Vergelijkbare informatie voor Almogran (24-06-2016) Fromirex (29-04-2017), Naramig (18-07-2016), Maxalt (06-07-2018) en Zomig (24-09-2018).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	26-10-2020