

CVA (herseninfarct/TIA): Triptanen

BI: Betrouwbaarheidsinterval
CVA: Cerebrovasculair accident
FDA: U.S. Food and Drug Administration
HR: Hazard Ratio
MI: Myocard infarct
OR: Odds Ratio
TIA: Transient Ischemic Attack

Datum literatuursearch: 12-03-2024

CONCLUSIE

Niet bewaken. Vanuit de literatuur kan niet overtuigend worden aangetoond dat triptanen het risico op recidief cerebrovasculair accident (CVA) verhogen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een CVA (herseninfarct/transient ischemic attack (TIA)). Er zijn geen klinische studies gevonden naar het risico op CVA bij gebruik van triptanen. De literatuur ter onderbouwing van deze contra-indicatie bestaat enkel uit observationele studies. Doordat een voorgeschiedenis van een CVA geldt als contra-indicatie voor triptanen, zullen patiënten die eerder een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt, vrijwel niet opgenomen zijn in de studiecohorten. Hierdoor kan niet worden aangetoond dat het risico in deze groep verhoogd is.

Dit wordt bevestigd in de resultaten van de retrospectieve studie van McKinley (2021). In deze studie werden data verzameld over het optreden van ischemisch beroerte en coronaire hartziekten, waarbij migrainepatiënten zijn gematcht met niet-migrainepatiënten. Migrainepatiënten die een triptaan gebruikten bleken een lager risico op events van coronaire hartziekten te hebben dan patiënten zonder migraine die een triptaan gebruikten. Dat kan waarschijnlijk verklaard worden omdat artsen in principe alleen triptanen voorschrijven aan patiënten met een laag cardiovasculair risicoprofiel.

Uit de observationele database studie van Petersen (2024) bleek dat triptaangebruikers die een CVA kregen, vaker cardiovasculaire risicofactoren in de voorgeschiedenis hadden dan triptaangebruikers die geen CVA kregen. Een CVA in de voorgeschiedenis was niet significant geassocieerd met het opnieuw optreden van een CVA (OR 2,4; 95%BI 0,6-10,0).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Migraine is een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Met name migraine met aura is in verband gebracht met een verhoogd risico op ischemische beroertes, doordat tijdens de aurafase een focale reductie in cerebrale bloedtoevoer wordt gezien. Cerebrovasculaire events kunnen zich in eerste instantie presenteren als migraine hoofdpijn. Hierdoor is een misdiagnose van een TIA of kleine beroerte zeker niet uit te sluiten.

In de literatuur is een relatie aangetoond tussen migraine en cardiovasculaire ziekten (NVN-richtlijn Hoofdpijn, 2022) (Roberto 2014). Vooral vrouwen met migraine met aura en aanvullende risicofactoren, zoals roken en gebruik van de anticonceptiepil, hebben een 30-voudig verhoogd risico op een beroerte. Daarbij valt wel op te merken dat het absoluut risico op een beroerte in deze patiëntengroep van gemiddeld jonge leeftijd laag is.

Triptanen kunnen vasoconstrictie induceren. Dit wordt gezien als het mechanisme waarop het risico op ernstige ischemische events verhoogd kan worden (Roberto 2014). Deze vasoconstrictie wordt veroorzaakt door activatie van de 5-HT_{1B/1D}-receptor in de intracraniale bloedvaten en zenuwcellen in het trigeminocervicale complex. Ondanks deze vasoconstrictieve effecten, is er onvoldoende bewijs dat triptanen na een CVA niet gebruikt mogen worden.

PICO

P(atient)	Patiënt met doorgemaakt TIA of herseninfarct
I(ntervention)	Behandeling met een triptaan
C(omparison / Control)	Onbehandelde migraine of patiënten zonder doorgemaakt TIA of herseninfarct
O(utcome)	(Her)optreden van een TIA of herseninfarct

Zoektermen:

PUBMED: ("Stroke"[Mesh] OR (stroke[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR stroke patient[tiab])) AND ("Tryptamines"[Mesh] OR triptan*[tiab])

EMBASE: ('cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'stroke patient'/exp OR 'stroke patient') AND ('triptan derivative'/exp OR 'triptan derivative' OR 'almotriptan'/exp OR almotriptan OR 'eletriptan'/exp OR eletriptan OR 'frovatriptan'/exp OR frovatriptan OR 'naratriptan'/exp OR naratriptan OR 'rizatriptan'/exp OR rizatriptan OR 'sumatriptan'/exp OR sumatriptan OR 'zolmitriptan'/exp OR zolmitriptan)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het risico op CVA (herseninfarct/TIA) onderzochten bij patiënten met migraine die triptanen gebruikten. In verschillende van deze studies werden patiënten geïnccludeerd die eerder een CVA hebben doorgemaakt.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, De Ponti F, Poluzzi E. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. Cephalalgia. 2015 Feb;35(2):118-31. Review	Resultaten • Review waarin drie cohort en case-controle studies zijn opgenomen naar het potentieel verhoogde risico van triptanen op ernstige ischemische events. • De gepoolde OR voor ernstige ischemische events bij gebruik van triptanen was 0,86 (95% BI; 0,52-1,43). • In twee studies werd het risico op een beroerte gerelateerd aan triptaangebruik onderzocht. Vanwege de hoge mate van heterogeniteit konden de resultaten niet worden gepooled. Deze hoge mate heterogeniteit ontstond door verschillende opzet van de studies, type gebruikers van triptanen en uitkomst en richting van de onderzoeksresultaten. In de studie van Velentgas (2004) werd een OR van 0,90 berekend (0,64 - 1,26), in de studie van Becker (2007) werd een verhoogd risico van 2,51 (1,10 - 5,71) berekend. • In de studie van Becker et al (2007) vonden de auteurs een tweemaal verhoogd risico op een beroerte bij migrainepatiënten die een triptaan gebruikten t.o.v. migrainepatiënten die geen triptaan gebruikten. Echter nuanceerden de auteurs de resultaten na de verschillende subanalyses die werden uitgevoerd. Zo werd het risico op een beroerte bij migrainepatiënten die recent waren gediagnosticeerd met migraine en recent blootgesteld aan een triptaan, geduid met een OR van 1,56 met bijbehorend groot en niet-significant betrouwbaarheidsinterval (95% BI 0,26-9,53) in een over-geselecteerde subpopulatie. • Wanneer gekeken wordt naar de intensiteit van het gebruik (veelvuldig gebruik van triptanen), lijkt intensief gebruik van triptanen geen groter risico op cardiovasculaire events te geven. Opmerkingen auteurs • Triptanen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekend, verhoogd cardiovasculair risico. Daardoor kan potentieel 'confounding by indication' of 'prescriptie bias' ontstaan in

	observationale studies en blijft het cardiovasculaire risico van triptanen mogelijk onderschat. • Migrainepatiënten die worden behandeld met triptanen hebben in de basis een lager risico op cardiovasculaire events dan andere migrainepatiënten. Als een verhoging in relatief risico op een beroerte daadwerkelijk bestaat, is de verhoging in absoluut risico laag. Opmerkingen KNMP • In deze review is geen onderscheid gemaakt in patiënten met wel/geen ischemische events/ beroerte in de voorgeschiedenis. Daarom voldoet deze review niet aan de PICO.
Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans. JAMA Neurol. 2024 Mar 1;81(3):248-254. Observationale case-crossover database studie	Resultaten • Case-control studie waarin uitsluitend patiënten werden opgenomen die een myocard infarct (MI) of beroerte (cerebrovasculair accident, CVA) hebben gehad en daarnaast triptanen gebruikten. Data werden verkregen uit nationale Deense gezondheidszorgregisters, waarin verstrekkingen, basale demografische data en medische voorgeschiedenis (alleen diagnoses in ziekenhuissetting) vermeld staan. De studieperiode was van januari 1995-augustus 2022. • Patiënten werden geïnccludeerd als ze een verstrekking van een triptaan hadden gehad en één van de uitkomstmaten was opgetreden: myocard infarct (MI; ICD-10 code I21), ischemische beroerte (ICD-10 code I63) of ischemische of niet-gespecificeerde beroerte (CVA; ICD-10 code I63 of I64). De 14 dagen voorafgaand aan de uitkomstmaat was het 'focusvenster'. Als de eerste uitgifte van de triptaan in dit focusvenster plaatsvond, werd de uitkomstmaat als gevolg van triptaangebruik beschouwd (casus). De 28-84 dagen voorafgaand aan de uitkomstmaat werden als de 4 referentievensters beschouwd (controle). De 14-28 dagen voorafgaand aan de uitkomstmaat waren een 'washout' periode. • Gevoeligheidsanalyses werden gedaan door het venster van 14 naar 7 dagen te verkleinen, en door niet alleen naar een eerste uitgifte te kijken, maar ook naar start na 2 of 3 jaar geen gebruik van een triptaan. • Van de 429 612 patiënten die in de studieperiode met een triptaan startten, waren er 59 die een myocard infarct (n = 11, met 5 in focusvenster), ischemische beroerte (n = 18, met 8 in focusvenster) of beroerte (n = 35, met 15 in focusvenster) hadden. De gegevens voor patiënten met ischemische beroerte en beroerte (niet-gespecificeerd) waren vergelijkbaar. Hier worden de resultaten voor ischemische beroerte gegeven. De odds ratio (OR) voor ischemische beroerte na triptaan in het focusvenster was 3,2 (95%BI 1,3-8,1) in vergelijking met triptaan in referentievenster. In de volgende subgroepen was de OR verhoogd: mannen (OR 8,0; 95%BI 2,0-32,0), leeftijd <60 jaar (OR 5,3; 95%BI 1,2-23,8) en hypertensie (OR 4,0; 95%BI 1,3-12,4). De OR voor ischemische beroerte in de voorgeschiedenis was 2,4 (95%BI 0,6-10,0) en daarmee niet statistisch significant. Alle subgroepen bevatten echter maximaal 6 patiënten en meestal <5. In de gevoeligheidsanalyse van 7 dagen werden hogere OR's gevonden, maar verder geen grote verschillen. • Als de triptaangebruikers met uitkomstmaat (MI/CVA) werden vergeleken met alle startende triptaangebruikers, viel op dat degenen met MI/CVA vaker man waren (39,7% vs. 24,2%), vaker ≥60 jaar waren (48,3% vs. 7,1%) en vaker cardiovasculaire

	risicofactoren zoals hypertensie, diabetes, eerder doorgemaakt MI of CVA hadden. Ook werden ze vaker behandeld met cholesterolverlagers en plaatjesremmers. Ook als de triptaangebruikers met uitkomstmaat (MI/CVA) werden gematcht met startende triptaangebruikers op leeftijd en geslacht (ratio 1:70), hadden de patiënten met MI/CVA vaker cardiovasculaire risicofactoren. Opmerkingen auteurs • De resultaten van deze studie bevestigen de aanbeveling van de FDA dat triptanen niet voorgeschreven dienen te worden aan patiënten met een TIA of beroerte in de voorgeschiedenis. Met de kanttekening dat het hoger risico op een beroerte slechts geldt voor een erg klein aantal patiënten die start met een triptaan. • In deze studie was het uitgangrisico tussen casus en controles vergelijkbaar, waardoor in deze studie wel een verhoogd risico door triptaangebruik werd gevonden en in andere case-control studies niet. • Slechts bij 5 van de 59 patiënten was een diagnose van migraine vastgelegd. De auteurs geven aan dat dit te wijten viel aan dat migraine veelal in de eerstelijns werd behandeld en de diagnoses uit het ziekenhuis afkomstig waren. Het is echter niet uit te sluiten dat de casus zich presenteerden met hoofdpijnklaften waarvoor een triptaan werd gestart, en dat achteraf deze patiënten een beroerte bleken te hebben. Opmerkingen KNMP • Cerebrovasculaire events kunnen zich in eerste instantie presenteren als migraine hoofdpijn. Waardoor een misdiagnose van een TIA of kleine beroerte zeker niet uit te sluiten is. In de maand daarop volgend hebben deze patiënten een drie tot vier keer verhoogd risico op een beroerte. Mogelijk zijn de triptanen dus in sommige gevallen voorgeschreven voor de indicatie die eigenlijk de uitkomst van de studie was. Dat is niet te achterhalen met de huidige studie-opzet.
McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, Muntner P, Urman R, Farkouh ME. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. J Headache Pain. 2021 Oct 13;22(1):124. Retrospectieve cohort studie	Resultaten • In deze retrospectieve cohort studie zijn data uit de Verenigde Staten over de jaren 2008 – 2017 gebruikt van volwassenen ≥ 66 jaar oud. Patiënten met migraine werden 1:4 gematched met mensen zonder migraine, o.b.v kalenderjaar, leeftijd en geslacht. Patiënten werden gevolgd op de events ischemisch beroerte en coronaire hartziekten (waaronder myocard infarct). Uit de voorgeschiedenis werd o.a. geregistreerd of er sprake was van een eerder doorgemaakte cardiovasculaire aandoening, waaronder ischemisch beroerte en coronaire hartziekten. • In de studie zijn 79.515 patiënten geïnccludeerd <u>met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire event(s)</u>, waarvan 15.903 migraine hebben en 63.612 geen migraine hebben. In deze groep werden de volgende uitkomsten gezien: - 2960 patiënten kregen een ischemisch beroerte, adjusted HR: 1,27 (1,17-1,39) ; - patiënten met migraine die een opioïd innamen hadden een hoger risico op een ischemisch beroerte, in vergelijking tot patiënten zonder migraine, adjusted HR: 1,21 (95% BI ; 1,07-1,36) - patiënten met migraine die een triptaan innamen hadden geen verhoogd risico op een ischemische beroerte, in vergelijking tot de groep patiënten zonder migraine, adjusted HR: 0,93 (95% BI ; 0,74-1,18).

	- De resultaten van de 109.950 patiënten die <u>geen</u> cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis hadden (hiervan hadden 21.990 migraine en 87.960 geen migraine): - 1789 patiënten kregen een ischemisch beroerte. Bijbehorende adjusted HR voor een ischemisch beroerte onder patiënten met versus zonder migraine was 1,20 (95% BI ; 1,07-1,35). - patiënten met migraine die een opioïd kregen hadden een hoger risico op een ischemisch beroerte t.o.v. patiënten zonder migraine, adjusted HR: 1,43 (95 BI ; 1,20-1,69). - patiënten die een triptaan innamen bij migraine hadden geen verhoogd risico op een event van ischemische beroerte, adjusted HR: 0,7986 (95% BI ; 0,68-1,08). Opmerkingen auteurs - Er is mogelijk sprake van confounding by indication. Patiënten met migraine hebben een groter risico op een ischemisch beroerte. Echter bleek het risico verschillend te zijn voor de verschillende groepen migrainemedicatie die werden gebruikt. Patiënten met migraine die een triptaan gebruikten, hadden namelijk een lager risico op events van coronaire hartziekten dan patiënten zonder migraine. En dat kan waarschijnlijk verklaard worden omdat artsen in principe alleen triptanen voorschrijven aan patiënten met een laag cardiovasculair risicoprofiel. Patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten krijgen zeer waarschijnlijk eerder een opioïd voorgeschreven dan een triptaan. Opmerkingen KNMP - In deze retrospectieve cohort studie is gebruik gemaakt van data waar veel beperkingen aan zitten, bijvoorbeeld de indicatie voor het opioïdgebruik is niet duidelijk en is mogelijk niet voor migraine pijn. De frequentie van inname van triptanen is niet bekend, mogelijk werd het triptaan niet eens ingenomen door de geïnccludeerde patiënten.
Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004 Feb 24;62(4):563-8. Retrospectieve database studie	Resultaten - In deze retrospectieve cohortstudie werden patiënten geïnccludeerd vanuit de General Practice Research Database uit het Verenigd Koninkrijk. Migrainepatiënten werden geselecteerd, en gematcht met 2 controles op geboortjaar, geslacht en huisartsenpraktijk. Migrainepatiënten met triptaan en zonder triptaan werden afzonderlijk geanalyseerd. - Van de migrainepatiënten die werden behandeld met een triptaan kregen 44/13.602 patiënten een beroerte (zowel ischemisch als ten gevolge van bloeding). In de controlegroep ("controls for triptan-treated migraine") kregen 76/27.221 patiënten een beroerte. Vertaald naar de incidentie per 1000 persoonsjaren komt dat neer op 1,14 per 1000 persoonsjaren voor triptaangebruikers en 1,03 per 1000 persoonsjaren voor gematchte controles. De adjusted HR (aHR) was 1,13 (95%BI 0,78-1,65). Voor migrainepatiënten zonder triptanen werd in vergelijking met controles wel een verhoogd risico op beroerte gevonden (aHR 1,51; 95%BI 1,26-1,82). - Bij alle migraine patiënten was een significante associatie zichtbaar tussen migraine en beroerte t.o.v. controles. In de subgroep van vrouwen tussen 45-59 jaar oud werd dit echter niet gezien. Vooral het risico op een ischemische beroerte was significant verhoogd, niet het risico op een hersenbloeding. Er was geen verhoogd risico

	op een beroerte bij patiënten die drie of meer voorschriften van een triptaan kregen (HR 0,53, 95% BI: 0,25-1,11). Opmerkingen auteurs • Behandeling met triptanen is niet geassocieerd met een verhoogd risico op een beroerte. Al bleken de geïnccludeerde patiënten die een verhoogd risico hadden op een cerebrovasculair event, vanwege de contra-indicatie minder waarschijnlijk een triptaan voorgeschreven te krijgen. Daarmee kunnen de bevindingen van deze studie niet worden geëxtrapoleerd naar alle migraine patiënten, bijvoorbeeld niet naar diegene met een bekende contra-indicatie. Echter gezien de HR en het lage aantal events, kan worden geconcludeerd dat het risico erg klein is. • Een klein verhoogd risico op een beroerte werd gezien bij migraine patiënten die niet behandeld worden met een triptaan. Nu zijn daar verschillende overige risicofactoren voor te formuleren die vrijwel allemaal onbekend zijn. Echter: dat zijn grotendeels dezelfde risicofactoren voor een myocard infarct en cardiovasculaire sterfte. En in deze studie werd geen verhoogd risico op een myocard infarct en cardiovasculaire sterfte gezien. Opmerkingen KNMP • Er is niet vermeld of de patiënten een voorgeschiedenis van myocard infarct of beroerte hadden.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Hoofdpijn (Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)), 2022.	Hoewel er vanwege de vasoconstrictieve effecten vaak terughoudend wordt omgegaan met triptanen is er geen hard bewijs dat het gebruik hiervan na een cardiovasculair event gecontra-indiceerd is. 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). In post marketing surveillance data van de FDA zijn enkele patiënten beschreven met acute cardiovasculaire ziekten direct na gebruik van triptanen. Echter deze frequentie was erg laag. In de meeste gevallen (maar niet in alle) was er sprake van onderliggende cardiovasculaire risico factoren. Tevens zijn er case reports gepubliceerd van patiënten met herseninfarcten en myocard infarcten na het gebruik van triptan.(26) Dit leidde tot zorgen omtrent veiligheid van triptan gebruik bij cardiovasculair belaste patiënten. Verschillende farmacodynamische studies hebben effecten van triptanen bestudeerd op hartdoorbloeding en vaat diameter zonder duidelijk effect te hebben aangetoond op beiden, ook niet bij kleine studies waarbij personen met vernauwde coronairen werden onderzocht. Het is niet aangetoond dat er een verband bestaat tussen triptan gebruik bij migraine en een verhoogde kans op het bereiken van cardiovasculaire events. Er is wel een relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekte in het algemeen en dat geldt met name voor vrouwen. In een grootschalig

	prospectief onderzoek dat over >20 jaar liep is aangetoond dat bij vrouwen met migraine het risico op het krijgen van, en overlijden aan hart- en vaatziekten (HVZ) anderhalf keer verhoogd is. Het verhoogde risico op beroerte is al langer bekend. Zeker wanneer het jonge vrouwen betreft met migraine met aura en er additionele risicofactoren meespelen, zoals anticonceptiepill gebruik en roken, kan dit oplopen tot een 30-voudig verhoogd risico op beroerte. Hoewel het belang van het onderkennen van migraine als cardiovasculaire risicofactor duidelijk mag zijn, is er nuancering nodig. De kans op HVZ is verhoogd onder jonge vrouwen met migraine, maar het gaat uiteindelijk om een relatief laag risico binnen deze populatie. <i>Kwaliteit van het bewijs</i> <i>Cardiovasculair</i> De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege de observationele opzet van de geïnccludeerde studies, de grote kans op bias, de rapportage van indirect bewijs, en de onvoldoende precisie van de uitkomsten.
NHG-standaard Hoofdpijn (september 2021).	Contra-indicaties Doorgemaakt herseninfarct of TIA Volgens de Kennisbank zijn contra-indicaties voor gebruik van triptanen een doorgemaakt herseninfarct of TIA, ernstige of ongecontroleerde hypertensie en ernstige leverfunctiestoornis. 107 In grote groepen (niet cardiovasculair belaste) triptaangebruikers lijkt het voorkomen van ischemische complicaties zeer zeldzaam. In de NVN-richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine en MOH wordt gesteld dat er te weinig data zijn om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. 45 Gezien de kans op coronaire vasospasmen is de werkgroep van mening dat coronaire vaatziekten (waaronder angina pectoris) als contra-indicatie beschouwd moeten worden. Overleg zo nodig met de cardioloog. De contra-indicaties van de verschillende triptanen zijn vergelijkbaar.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Imigran® tablet 100 mg*] 01-10-21	4.3 Contra-indicaties Sumatriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met een doorgemaakt “cerebrovascular accident” (CVA) of “transient ischemic attack” (TIA).

*Gelijkwaardige informatie is opgenomen in alle SPC's van generieke registraties van tabletten sumatriptan en de andere triptanen en in SPC's van alle andere toedieningsvormen van sumatriptan.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	12-04-2024