

CVA (hersenvloeding): Triptanen

BI: Betrouwbaarheidsinterval
CVA: Cerebrovasculair accident
FDA: U.S. Food and Drug Administration
HR: Hazard Ratio
OR: Odds Ratio
RR: Relatief risico
TIA: Transient Ischemic Attack

Datum literatuursearch: 19-03-2024

CONCLUSIE

Niet bewaken. Uit de literatuur is geen verhoogd risico op hersenvloeding gebleken bij gebruik van triptanen.

Een potentieel verhoogd risico op een ischemisch beroerte bij gebruik van triptanen is fysiologisch te verklaren. In geen enkele studie wordt echter een statistisch verhoogd risico op een hersenvloeding gezien (Hall 2004, Albieri 2016). Daarom is bewaking bij de contra-indicatie cardiovasculair accident (CVA; hersenvloeding) niet te onderbouwen met de beschikbare literatuur.

De literatuur ter onderbouwing van de contra-indicatie CVA (hersenvloeding) bestaat enkel uit cohortstudies met een studie-opzet waar veel op aan te merken is. Doordat een voorgeschiedenis van een CVA geldt als contra-indicatie voor triptanen, zullen patiënten die eerder een transient ischemic attack (TIA) of CVA hebben doorgemaakt, vrijwel niet opgenomen zijn in de studiecohorten. Hierdoor is onduidelijk wat het risico in deze groep is.

Uit de resultaten van de studies van Hall (2004) en Albieri (2016) lijkt zelfs een beschermend effect van triptaan gebruik op het krijgen van een hersenvloeding. Echter zijn migrainepatiënten met een verhoogd risico op een CVA/hersenvloeding veelal uitgesloten van de studiecohorten.

In de NVN-richtlijn Hoofdpijn (2022) wordt de contra-indicatie CVA/ TIA besproken. In deze richtlijn is opgenomen dat er te weinig data zijn om een uitspraak te kunnen doen of een cardiovasculair belaste patiënt veilig triptanen kan gebruiken. In deze richtlijn wordt besproken dat uit verschillende farmacodynamische studies geen duidelijk effect is gezien op de vaatdiameter en hartdoorbloeding.

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. En dus niet in verband gebracht met een verhoogd risico op een hersenvloeding.

In de literatuur is een relatie aangetoond tussen migraine en cardiovasculaire ziekten (NVN-richtlijn Hoofdpijn 2022). 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 door het induceren van vasoconstrictie het risico op ernstige ischemische events verhogen (Roberto 2014). Bij ischemische events spreken we van de contra-indicatie CVA (hersenvloeding/ TIA). De triptanen geven vasoconstrictie door met name remming van de afgifte van ontstekingsmediatoren, zoals CGRP en Substance P uit de perivasculaire zenuwuuiteinden.

De vasoconstrictie wordt overigens veroorzaakt activatie van de 5-HT_{1B/1D}-receptor in de intracraniale bloedvaten en zenuwcellen in het trigeminocervicale complex. Hierdoor veroorzaken triptane craniale vasoconstrictie en remmen ze de afgifte van proinflammatoire neuropeptiden. Alle triptanen zijn selectieve serotonine-agonisten van de 5-HT_{1B/1D}-receptor en het betreft hier dus een groepseffect.

PICO

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

Zoektermen:

PUBMED: ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR intracranial hemorrhage*[tiab] OR ICH [tiab] OR subarachnoid hemorrhage*[tiab] OR cerebral hemorrhage[tiab] OR cerebral bleeding[tiab]) AND (almotriptan OR eletriptan OR frovatriptan OR naratriptan OR rizatriptan OR sumatriptan OR zolmitriptan OR triptan*[tiab])

EMBASE: ('brain hemorrhage' OR 'subarachnoid hemorrhage') 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

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van triptanen op het ontstaan van een hersenbloeding. Deze studies voldoen niet aan de PICO, omdat er geen onderscheid is gemaakt binnen de groep patiënten op een beroerte/ hersenbloeding in de voorgeschiedenis.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
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. Observationele 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 hadden gehad (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 beroerte gegeven. De odds ratio (OR) voor beroerte na triptaan in het focusvenster was 3,0 (95%BI 1,5-5,9) in vergelijking met triptaan in referentievenster. In de volgende subgroepen was de OR verhoogd: mannen (OR 8,0; 95%BI 2,7-23,4), en hypertensie (OR 4,5; 95%BI 1,7-11,7). De OR voor ischemische beroerte in de voorgeschiedenis was 2,5 (95%BI 0,8-7,6) en daarmee niet statistisch significant. Alle subgroepen bevatten echter meestal <5 patiënten. 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 uitgangsrisico 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.
Albieri V, Olsen TS, Andersen KK. Risk of Stroke in Migraineurs Using Triptans. Associations with Age, Sex, Stroke Severity and	Resultaten Cohort studie in Denemarken over de periode 2003-2011 waarin alle patiënten die een triptaan kregen voorgeschreven en alle patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen vanwege een eerste beroerte, werden geïdentificeerd. Ook informatie over type beroerte was beschikbaar.

Subtype. EBioMedicine. 2016 Apr;6:199-205. Retrospectieve cohort studie	• 49.711 patiënten werden opgenomen in het ziekenhuis vanwege een eerste beroerte, waarvan 1084 migrainepatiënt zijn met triptanen in gebruik (in de afgelopen vijf jaar). • Het risico op alle beroertes was verhoogd bij de migrainepatiënten, ook het risico op een ischemisch beroerte was verhoogd. Echter het risico op een hersenbloeding was niet verhoogd (RR 1,18 ; BI: 0,95 – 1,45). Na uitsplitsing naar geslacht bleek het risico op een hersenbloeding bij vrouwen wel verhoogd te zijn, niet bij mannen (RR 1,41 ; BI: 1,11 – 1,79). Er waren te weinig mannen in het cohort om voldoende statistisch power te hebben. • Het risico op een ernstige beroerte was lager bij migrainepatiënten (RR 0,71 ; BI: 0,65 – 0,91). Terwijl het risico op een milde beroerte hoger was bij migrainepatiënten die een triptaan gebruiken versus patiënten zonder migraine (RR 1,31 ; BI: 1,16 – 1,48). • Tests voor effect modificatie in risico op ischemisch versus hersenbloeding bij triptaangebruik, gaf geen statistisch significant verschil. • Boven een leeftijd van ongeveer 55 jaar oud bleek er geen associatie meer te bestaan tussen triptaangebruik en risico op beroerte. Bij vrouwen in de leeftijd van 25-45 jaar was deze associatie het sterkst (RR ≈ 1,7). Opmerkingen auteurs • Mogelijk is een beroerte bij migrainepatiënten anders dan een beroerte veroorzaakt door een atherosclerotische oorzaak. Uit de resultaten van deze studie lijken minder hevige beroertes op te treden bij migrainepatiënten die triptanen gebruiken t.o.v. personen die geen triptanen gebruiken. Dit werd ook al eerder gezien in de Women's Health Study (2010). Opmerkingen KNMP • In deze cohort studie is gekeken naar de risicofactoren voor een <u>eerste</u> beroerte bij migrainepatiënten. Met deze resultaten kan geen uitspraak worden gedaan over het eventuele verhoogde risico bij patiënten die eerder een beroerte hebben gehad.
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 geïncludeerd 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 geïncludeerde 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