

Hjärt-kärlbiverkningar av triptaner vid migrän finns men är sällsynta

5-HT-receptormedierad extrakraniell vasokonstriktion oftast orsak

Triptaner (naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) har sedan Imigran registrerades i början på 1990-talet varit populära vid behandling av migrän. Dessa medel är selektiva 5-HT₁-agonister, huvudsakligen subtyperna 1B och 1D, och saknar effekter på andra 5-HT-receptorer. Det är väl känt att triptaner kan ge biverkningar i form av tyngd-, tryck- eller åtstramningskänsla med varierande lokalisation, främst i bröstkorget. Dessa symtom kan uppvisa likheter med angina pectoris, men den bakomliggande mekanismen har ännu inte fastställts. I sällsynta fall har behandling med triptaner associerats med allvarliga kärlkomplikationer till följd av vasospasm.

5-HT₁-medierad vasokonstriktion

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) har effekter på hjärta och kärl hos både djur och människa [1]. Effekterna medieras av 5-HT₁-, 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer. Hos hjärtfriska har administrering av serotonin åtföljts av en initial vasodilatation, som senare hos vissa övergått i en vasokonstriktion av koronara kärl. Hos koronarsjuka ses däremot endast vasokonstriktion. I in vitro-studier på humana koronarartärer har man sett att 5-HT₁-receptorer förmedlar såväl dilatation som konstriktion av kärlväggen [för en översikt, se 2]. Tidigare har uppfattningen varit att 5-HT₁-receptorer uteslutande medierar vasodilatation och att 5-HT₂-receptorer uteslutande medierar vasokonstriktion. Dessa nyare fynd tillkom sedan man fått tillgång till selektiva agonister/antagonister.

Man tror idag också att kvävemonoxidfrisättning från endotelceller är nödvändig för vasodilatation, medan vasokonstriktion är en direktmedierad effekt [3]. Detta skulle kunna förklara varför serotonin framkallar endast vasokonstriktion av koronara kärl hos ko-

ronarsjuka, dvs vasodilatationen uteblir vid endotelcellsskada. Även selektiva 5-HT₁-agonister kan hos sådana patienter framkalla spasm i koronara kärl.

Tromboxan A₂ kan möjligen också ha betydelse för triptanutlöst koronarkärlsspasm då det i in vitro-studier på koronara kärl har visats att tromboxan-agonister förstärker den sumatriptanutlösta kärlkontraktionen [4].

Dosval och interaktioner

Eftersom ekvipotenta doser inte har fastställts för triptaner görs ingen jämförelse av dosval mellan olika triptaner, utan dosval berörs endast för de enskilda substanserna. Den terapeutiska bredden för triptaner är stor hos friska individer, varför det kan vara svårt att i ett enskilt fall avgöra om en koncentrationsökning kan komma att få några kliniska konsekvenser. Då en dosökning oftast inte leder till en förbättrad effekt utan om något kan medföra en ökad frekvens av biverkningar bör likväl samtidig behandling med andra läkemedel som kan medföra förhöjda serumkoncentrationer av triptaner beaktas.

Härvidlag föreligger viktiga skillnader mellan triptaner och mellan beredningsformer. Sumatriptan finns nu i fyra olika beredningsformer. Den högre styrkan av tablettformen (100 mg) och injektionsformen ger upp till 2–3 gånger högre maximala serumkoncentrationer än rekommenderad dosering av näs-spray och suppositorier. Till patienter som är känsliga för biverkningar bör man alltså inte starta med injektionsformen eller med den högre tablettstyrkan.

Sumatriptan, rizatriptan och i viss mån zolmitriptan metaboliseras via MAO (monoaminoxidas). Samtidig behandling med MAO-hämmare, t ex morklobemid, är kontraindicerad vid behandling med sumatriptan och rizatriptan. För zolmitriptan rekommenderas den lägre dosen vid samtidig behandling med MAO-hämmare. Zolmitriptans nedbrytning påverkas även av hämmare av cytokrom P450-enzymsystemet i levern, främst CYP1A2. Till patienter som behandlas med läkemedel som hämmar CYP1A2, t ex fluorokinoloner, cimetidin och fluvoxamin, rekommenderas den lägre dosen av zol-

Sammanfattat

- Triptaner är selektiva 5-HT_{1B/1D}-agonister som används vid modern migränbehandling. I hjärtats kranskärl förmedlar 5-HT-receptorer såväl vasodilatation som vasokonstriktion.
- Allvarlig ischemisk hjärtpåverkan till följd av koronarkärlsspasm efter intag av triptaner är mycket sällsynt och har nästan uteslutande rapporterats hos patienter med kända riskfaktorer för koronarsjukdom.
- Slaganfall är en känd komplikation vid migrän och har även rapporterats vid behandling med triptaner. Tillgängliga data är ofullständiga men talar inte för att triptaner rätt använda medför någon påtagligt ökad risk för slaganfall.
- En noggrann hjärt-kärlanamnes bör tas hos varje patient innan behandling med triptaner påbörjas. Det är viktigt att utesluta koronariskemi hos patienter som utvecklar angina pectoris-liknande bröstsmärta efter intag av triptaner.

mitriptan. Alla triptaner elimineras dessutom genom aktiv sekretion i njuren. Naratriptan skiljer sig från övriga triptaner genom att det främst elimineras via njurarna. Halveringstiden för naratriptan är 6–7 timmar jämfört med 2–3 timmar för övriga triptaner. Samtidig behandling med propranolol påverkar inte serumkoncentrationen av sumatriptan, medan serumkoncentrationerna av zolmitriptan och rizatriptan ökar med ca 60–70 procent vid denna kombination. Den lägre dosen av dessa medel bör då föredras.

Baserat på utsöndringsväg förväntas att naratriptan påverkas minst vid ned-

Författare

KARIN HEDENMALM

läkare, specialist i klinisk farmakologi, biverkningssektionen, Läkemedelsverket, Uppsala.

satt leverfunktion men mest vid nedsatt njurfunktion, medan övriga triptaner, möjligen inte zolmitriptan som har en aktiv metabolit, förväntas påverkas mest vid nedsatt leverfunktion. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion kan därför rizatriptan, sumatriptan eller zolmitriptan vara att föredra och vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion naratriptan eller zolmitriptan. Vid gravt nedsatt lever- eller njurfunktion bör man eftersträva de lägre doserna, och naratriptan bör undvikas helt vid gravt nedsatt njurfunktion.

Koronariskemi/hjärtinfarkt har rapporterats

Fallrapporter avseende angina [5] och hjärtinfarkt [6-11] efter intag av sumatriptan har publicerats i litteraturen, och en översikt över kardiella biverkningar har tidigare publicerats i Läkartidningen [12].

Trots att flera triptaner nu finns på den svenska marknaden har biverkningsrapporter från sjukvården avseende koronariskemiska händelser rapporterats endast för sumatriptan. Det har hittills rapporterats 5 fall avseende hjärtinfarkt (se Tabell I) och 2 fall avseende angina pectoris till Läkemedelsverkets biverkningsenhet. Även i WHO:s internationella biverkningsregister är majoriteten fall (ca 200 rapporter) rapporterade för sumatriptan.

En uppenbar, möjlig orsak till varför koronariskemiska biverkningar ännu inte rapporterats för andra triptaner i Sverige är den fortfarande relativt begränsade försäljningen av dessa. Det föreligger inga data som säkert talar för att det finns väsentliga skillnader i risk mellan preparaten. Fram till 1996 var sumatriptan det enda försålda triptanpreparatet, och än idag upptar det över 80 procent av försäljningen av triptaner.

Det kumulativa antalet försålda dygnsdoser av sumatriptan till och med första halvåret 1999 uppgår till närmare 13 miljoner, vilket får jämföras med ca 0,65 miljoner för övriga triptaner tillsammans. I företagets periodiska säkerhetssammanställningar från internationell rapportering efter godkännandet finns dock fall av koronariskemiska biverkningar rapporterade även för de övriga triptanerna naratriptan, zolmitriptan och rizatriptan.

Försök till riskuppskattning

Tio patienter som genomgick diagnostisk koronarangiografi studerades i samband med subkutan administrering av sumatriptan 6 mg [13]. Systemartätrycket ökade med 20 procent, lungartätrycket med 40 procent och koronarartärdiametern minskade med 16–17 procent under 10–30 minuter efter injektionen. Ingen påverkan på EKG och inga kliniska symtom noterades.

Redan tidigt under det kliniska provningsprogrammet beträffande sumatriptan inträffade ett fall av myokardiskemi, och ett säkerhetsprogram med övervakning av kardiiovaskulära effekter utvecklades [14, 15]. Vid studier av subkutan administrering av sumatriptan genomgick 5 388 patienter EKG-undersökning vid någon tidpunkt. Nyttillkomna EKG-förändringar noterades hos 10 patienter, hos 5 av dem ansågs de hänga samman med sumatriptanbehandlingen (0,1 procent). Endast 1 av dessa 5 patienter hade symtom på angina. Inget fall av irreversibla EKG-förändringar noterades bland 1 733 patienter som genomgick EKG-undersökning vid studier av den perorala beredningen.

Efter marknadsföring av sumatriptan fram till 1994 har den estimerade frekvensen av dokumenterad eller sannolik

koronariskemi utifrån biverkningsrapporteringen motsvarat mindre än 1 fall på 1 miljon migränattacker [14]. Denna siffra måste dock betraktas som mycket osäker då det saknas direkta data både om användningen av preparatet och om biverkningsförekomsten. Till exempel bygger data om användningen på försäljningsdata. Hur många patienter som motsvaras av 1 miljon försålda doser är okänt. Underrapportering av biverkningar leder till underskattning av den verkliga risken. Då det är troligt att patienter som behandlas med triptaner efter marknadsföring inte är lika noggrant selekterade med avseende på riskfaktorer som i kliniska provningar förväntar man sig här snarare en större förekomst av koronariskemi.

Nyligen har studier publicerats där ett större antal patienter som behandlats med sumatriptan för migrän följts under längre tid [16, 17]. Kriterier för att ingå i studierna baserades på gällande produktinformation. Bland 2 263 patienter i åldrarna 18–71 år (i genomsnitt 43 år) som behandlades med sumatriptan subkutan i upp till 18 månader (i genomsnitt 7 månader) motsvarande totalt 43 691 migränattacker [16] sågs inget fall av hjärtinfarkt. Inte heller bland 12 339 patienter i åldrarna 16–82 år (i genomsnitt 41 år) som behandlades med sumatriptan subkutan under ett år motsvarande över 185 000 behandlade migränattacker [17] inträffade något fall av hjärtinfarkt inom 24 timmar efter sumatriptantillförseln. Ett fall av hjärtinfarkt som inträffade tre dagar efter sumatriptantillförseln bedömdes likväl ha ett möjligt samband med behandlingen. Ett fall av angina pectoris inträffade dagen efter intag av sumatriptan.

Något uppenbart tidssamband med sumatriptanbehandlingen fanns alltså

Tabell I. Rapporter i SWEDIS (Swedish Drug Information System) avseende hjärtinfarkt i samband med behandling med sumatriptan.

Ålder, kön	Dos (tabl), behandlingstid	Tid från sista dos till symtom	Bröstsmärta	Typ av hjärtinfarkt	Koronarutredning	Riskfaktorer	Kommentar
34, M	50 mg, 2 år	Samma dag	Ja	Transmural	Arbets-EKG 110 W: ingen koronarinsufficiens utom i infarcerat område	Hereditet, obesitas, hyperlipidemi	Tagit Imigran dagligen i 3 dagar. Debut av bröstsmärta under gräl med fadern
48, K	50 mg, okänt	1 timme	Ja	»Liten»	Koronarangiografi: ingen påvisbar koronarateroskleros	Lätt hypertriglyceridemi	
54, M	50 mg, 7 månader	Okänt	Ja	»Liten»	Information saknas i rapporten	Ingen hereditet	Patienten minns ej när han tog sumatriptan i förhållande till hjärtinfarkten
66, M	100 mg, okänt	Kort tid efter intaget	Ja	Icke Q-vågs-infarkt	Koronarangiografi: stenosis i vänster och höger koronarartär	Hypertoni, hyperlipidemi, obesitas, ischemisk hjärtsjukdom	Imigran hade på senaste tiden provocerat angina
55, K	50 mg, okänt	Kort tid efter intaget	Ja	Subendokardiell	Koronarangiografi: signifikant men inte tät stenosis i LAD	Hypertoni	Tagit Imigran nästan dagligen senaste månaden. Reagerat med tryck i bröstet. Normala koronarkärl vid koronarangiografi 2 år tidigare

inte i något fall av symtomgivande ischemisk hjärtpåverkan i detta stora material, där även 18 procent angavs vara rökare, 9 procent angavs vara hypertoniker och 1,6 procent angavs vara diabetiker. Man saknar dock en noggrann redogörelse för de fall av angina pectoris (n=3) och hjärtinfarkt (n=3) som inträffade under studien. Det förefaller inte heller ha utförts någon rutinmässig EKG-undersökning. Om man accepte-

rar att inget fall av ischemisk hjärtpåverkan kunde hänföras till behandling med sumatriptan var risken för allvarliga symtomgivande ischemiska hjärtbiverkningar i studien mindre än 1:10 000 behandlade patienter per år.

Kända riskfaktorer

Risken för ischemiska hjärtkomplikationer vid behandling med triptaner torde vara starkt avhängig av graden av

koronarsjukdom. Känd koronarsjukdom inkluderande spasminga, anamnes på cerebrovaskulär sjukdom/transitorisk ischemisk attack, svårkontrollerad hypertoni eller perifer kärlsjukdom utgör därför kontraindikationer för behandling med triptaner. Samtidig behandling med ergotaminderivat är kontraindicerad på grund av att additiva kärleffekter inte kan uteslutas. Triptaner rekommenderas tills vidare inte hel-

Tabell II. Rapporter i SWEDIS avseende cerebral infarkt i samband med behandling med sumatriptan.

Ålder, kön	Typ av migrän	Senaste anfall	Behandling av senaste anfall	Debut av symtom på cerebral infarkt	Typ av infarkt	Migränanamnes	Övrig information
40, K (1)	Information saknas	2 dagar	Tagit Imigran-injektion på kvällen dag 2	Vaknat morgonen dag 3 med vänster-sidig förlamning och synfältsbortfall	DT skulle dag 3 u a DT dag 5: occipital infarkt höger sida och en infarkt i capsula interna höger sida	Imigranbehandlad sedan drygt 1 år	Rökare. Koagulationsutredning normal
17, M (2)	Ingen tidigare migrän	Akut huvudvärk, yrsel, illamående	Patienten fick Imigran på sjukhuset sent samma kväll sedan DT hjärna visat sig vara normal	En timme efter Imigran kräcktes patienten. Nästa morgon försämrats medvetande, nystagmus, dubbelseende	DT skulle dag 2: stor cerebellär infarkt höger sida		Koagulationsstatus u a
24, M (3)	Aura: flimmer-skotom	3 dagar	Dag 1: Anervan Dag 2: Anervan, sedan Imigran Dag 3: Imigran	Av och till yrsel dag 1 och 2. Kort tid efter Imigranintag dag 3 blivit konstig, svarat inadekvat och haft kvarstående yrsel. Dag 4 ataktisk gång	DT skulle dag 4: expansiv förändring höger lillhjärna och deformerad fjärde ventrikel	Migrän sedan flera år, 2–3 anfall/år, tätare anfall senaste tiden. Fått Anervan utskrivet, senare även Imigran	Ingen övrig mediciner
39, K (4)	»Svår migrän»	3 dagar	T Imigran 100 mg varje morgon dag 1, 2 och 3	Någon timme efter sista Imigranintaget ramlat ihop, vänster-sidig hemipares	DT skulle dag 3 u a DT senare: cerebri media-infarkt höger sida i frontallobens dorsala del	Mångårig migrän. Imigran senaste året	Ingen övrig mediciner
49, M (5)	Aura: flimmer-skotom, synfältsinskränkning	1 dag	Vaknat med synfältsinskränkning. Tagit Imigran 50 mg, ytterligare 50 mg under loppet av några timmar	Dag 2 sökt sjukhus på grund av fortsatt synfältsbortfall	DT skulle dag 2: stor färsk occipital infarkt	Migrän med måttlig huvudvärk. Imigran sedan 6 månader	Hyperkolesterolemi behandlad med Pravachol
21, K (6)	Aura: flimmer-skotom	5 dagar	Tog totalt 400 mg Imigran under de första 3 dagarna	Sökte sjukvård dag 5 på grund av fortsatt huvudvärk och ögonsymtom	MRT dag 6 visade infarkt temporalt medialt posterior och occipitalt höger sida motsvarande a cerebri posterior	Migrän sedan ca 1 år	Encefalit i småbarns-åldern, grand mal-anfall senare i livet. Östrogeninnehållande p-piller sedan 3 år
57, K (7)	Information saknas	1 dag	Tagit Imigran-tablett på morgonen	Vaknat med hängande mungipa och känselbortfall i höger ansiktshalva	Akut DT skulle u a. Kvarstående neurologiska symtom	Migrän sedan tonåren	Ikke-rökare. Normala blodfetter
50, K (8)	Aura: domningar i vänster sida	2 dagar	Tagit Imigran under migrän-anfallet	Dag 4–5 vid lunch plötslig svaghet vänster sida, dag 5–6 ånyo huvudvärk, ej tagit Imigran	DT skulle dag 5–6: misstänkt infarkt i höger temporallob	Migrän sedan 10 års ålder	Behandlades med Kliogest sedan 2 veckor tillbaka
40, K (9)	Aura: vänster-sidiga hemisfärsymtom	Flera veckor	Tagit en tablett Imigran senaste dagen	Innan patienten tog Imigran kände hon sig konstig, domning och lätt svaghet i höger hand, förvärrades någon minut efter Imigranintag, hemipares och sluddrigt tal. Efter 10–15 minuter förbättring och inom kort helt återställt	Akut DT skulle u a. Senare påvisades med MRT liten förändring vänster sida ovan insula förenlig med infarkt	Migrän sedan 10 år, anfall 1–2 gånger per månad. Imigran sedan 1 år	Ikke-rökare. Hjärt-kärlsjukdom på faderns sida

ANNONS

ler till patienter över 65 år eller under 18 år på grund av otillräcklig klinisk dokumentation. Man bör alltid ta en noggrann hjärt-kärlanamnes före start av behandling med triptaner, även hos unga patienter. Patienter med riskfaktorer för koronarsjukdom bör utredas på lämpligt sätt innan behandling med en triptan inleds. Viktiga riskfaktorer för koronarsjukdom är hereditet, hög ålder, hypertoni, hyperlipidemi, obesitas, diabetes mellitus och rökning. Det kan vara angeläget att påpeka att postmenopausalt status är en viktig riskfaktor hos kvinnor, något man bör tänka på även hos unga kvinnor som genomgått kirurgisk kastration.

I majoriteten av rapporterade fall avseende sumatriptanutlöst koronariskemi har, i den mån det framgår av tillgänglig information, riskfaktorer för koronarkärlssjukdom förelegat. Eftersom endoteldysfunktion är ett tidigt fenomen i aterosogenutvecklingen [18], som föregår bildandet av plack, utesluter inte en normal koronarangiografi förekomst av endoteldysfunktion. I ett fall av angina [5] och i ett fall av hjärtinfarkt i Läkemedelsverkets biverkningsdatabas (se Tabell I) påvisades ingen koronarkärlssjukdom. Endoteldysfunktion får misstänkas i dessa fall. Hjärtinfarkt på basen av koronarkärlsspasm kan således uppkomma vid behandling med triptaner även om det saknas förträngningar i kranskärlen. Som ett extra försiktighetsmått har det därför föreslagits att man till en patient med riskfaktorer bör ge första tabletten under medicinskt kontrollerade omständigheter [15]. Omvänt bör man ta varje fall av triptanutlöst bröstsmärta på allvar, särskilt om patienten har riskfaktorer.

Symtom ifrån bröstkorgen inte helt ovanliga

Tryck över bröstet och trånghets känsla har rapporterats hos ca 3–5 procent procent av patienterna efter intag av sumatriptan i kliniska prövningar [3]. Liknande frekvenser, 1,5 procent [3] respektive 7,9 procent [19], har rapporterats i epidemiologiska studier efter marknadsföring av sumatriptan. Dock finns en studie där hela 58 procent av patienterna rapporterade någon form av bröstbesvär, oftast tryck över bröstet och/eller tyngdkänsla i armarna [20]. Dessa skillnader i frekvens skulle bli kunna hänga samman med hur aktivt man har frågat efter symtom och därmed vilken svårighetsgrad av symtom som har inkluderats. Frekvensen bröstbesvär tycks också öka med ökande dos [21].

Det är ännu okänt vilken mekanism som framkallar dessa biverkningar. Det har blivit spekulerats över om de kan vara esofagusutlösta. I en studie på 24 friska

försökspersoner med supranormala doser av sumatriptan, 16 mg subkutant [21], fann man att förändrad esofagusmotilitet förekom oftare hos de 5 individer som rapporterade bröstbesvär än hos dem som inte rapporterade sådana besvär (4 av 5 gentemot 8 av 19). Man fann inget tidssamband mellan debut av bröstsymtom och förändring i esofagusmotilitet. Betydelsen av esofagusmotilitetsförändring för triptanutlösta bröstbesvär får anses vara oklar mot bakgrund av osäkert tidssamband och användandet av supranormala doser av sumatriptan.

En annan möjlig orsak till triptanutlösta bröstbesvär som föreslagits är den i studier påvisade ökade resistensen i system- och lungkretsloppet [13, 15], där pulmonell vasokonstriktion skulle kunna ge symtom i form av tyngdkänsla i bröstet och dyspné [15]. I en epidemiologisk studie inkluderande 137 patienter med och 229 patienter utan sumatriptanassocierade bröstsmärtor [19] fann man att yngre patienter, patienter med hypertoni, patienter med bukbesvär och patienter med hereditet för hjärtinfarkt var överrepresenterade bland dem som hade bröstsmärtor. Högt blodtryck var en stark riskfaktor bland män. I en annan epidemiologisk studie av 453 sumatriptanbehandlade patienter [20] fann man att yngre patienter, kvinnor, lågt kroppsmasseindex, svårare migränattacker och vila direkt efter sumatriptanintag var vanligare hos dem med bröstbesvär. Sammantaget ger resultat från de båda epidemiologiska studierna ingen entydig bild av genesen bakom triptanutlösta bröstbesvär, och man kan inte heller avgöra om dessa hänför sig till en gemensam mekanism.

Även fall av cerebral ischemi finns rapporterade

I Läkemedelsverkets biverkningsregister liksom i WHO:s internationella biverkningsdatabas intar rapporter avseende cerebrovasculära insulter en andraplats bland vasospasmassocierade biverkningar. Detta pekar på att sjukvården har uppmärksammat cerebral ischemi som en möjlig biverkan av triptaner. Eftersom slaganfall kan utlösas av själva migränanfallet [22–25] är det utomordentligt svårt att bedöma betydelsen av ett triptanintag i ett enskilt fall. Så kallat migränutlöst slaganfall sitter ofta i occipitalloben med kvarstående symtom i form av homonym hemianopsi. Fallrapporter avseende cerebral infarkt i samband med sumatriptan har publicerats i litteraturen [26–29].

Den första publikationen [26] beskrev 2 migränpatienter av vilka den ena hade fått en cerebral infarkt en vecka efter senaste injektionen och den andra hade fått en cerebral infarkt 12

timmar efter senaste injektionen. Ett tidssamband får anses vara osäkert, åtminstone i det första fallet. I det andra fallet hade kvinnan nyligen påbörjat behandling med p-piller, vilket visats vara en riskfaktor för slaganfall hos migränpatienter [30, 31].

Den andra publikationen [27] avsåg en 22-årig flicka med misstänkt nydebuterad migrän som efter två på varandra följande injektioner med sumatriptan 6 mg subkutant utvecklat övergående hemipares och talrubbing. Det visade sig senare att flickan inte hade migrän utan en sagittalsinustrombos. Fallet illustrerar betydelsen av att ha en säkerställd migrändiagnos innan behandling med en triptan påbörjas.

Den tredje publikationen [28] avsåg en man med svår migrän som tog 100 mg sumatriptan i samband med en svår attack av migrän med flimmerskotom och gick och lade sig. Nästa morgon var han slö och hade sluddrigt tal. Hans tillstånd förvärrades de kommande tre dagarna med andningspåverkan, och en ambulans beställdes. När ambulansen anlände hade han hjärtstillestånd. Han återupplivades men dog åtta dagar senare. Man fann en cerebellär infarkt. Baserat på obduktionsresultatet höll man det för troligt att vasokonstriktion bidragit till infarkten.

Den fjärde publikationen [29] avsåg en kvinna med migrän utan aura. Hon tog dihydroergotamin och ergotamin på grund av frontal huvudvärk under två dagar. På grund av progredierande huvudvärk tog hon 6 mg sumatriptan subkutant utan effekt. Sju timmar senare tog hon ytterligare en dos 6 mg sumatriptan subkutant. Följande morgon var hon stuporös. Vid ankomst hade hon afasi och högersidig hemiplegi. På DT sågs multipla hyperdensa områden indikerande intracerebrala hemorragier i båda hemisfärerna, och på angiografi sågs konstriktion av båda cerebrali anterior-artärerna utan andra vaskulära förändringar. Inga fynd talande för arterit påvisades vid utredning. Fallet understryker vikten av att informera patienten om att samtidig behandling med triptaner och ergotamin är kontraindicerad.

I Läkemedelsverkets biverkningsregister finns totalt 9 rapporter avseende cerebral infarkt i samband med behandling med triptaner (se Tabell II). Diagnosen är DT- eller MRT-verifierad i alla utom ett fall (nr 7 i tabellen). Alla rapporter avser sumatriptan. Könsfördelningen är i stort sett den förväntade bland migränpatienter, 3 män och 6 kvinnor. Medelåldern är 37 år (spridning: 17 till 57 år). Av de 9 rapporterade patienterna hade 5 migrän med aura och 5 (inkluderande 3 av dem med aura) hade någon annan potentiell riskfaktor: hereditet, rökning, hyperkolesterolemi,

eller behandling med p-piller eller Klio-gest.

I tre av de nio rapporterade fallen (nr 7–9 i Tabell II) talar tidssambandet mellan symtomdebut och sumatriptanadministrering inte för sumatriptanutlöst cerebral ischemi. I två fall (nr 5 och 6) har patienter med aura i form av flimmerskotom fått en kvarvarande synfältsdefekt occipitalt. Sumatriptan förefaller i båda fallen ha administrerats under pågående aura, något man sannolikt bör vara försiktig med. I fyra fall (nr 1–4) antyder såväl tidssamband som frånvaro av neurologiska symtom före sumatriptanadministreringen ett möjligt kausalt samband med sumatriptan. En av dessa patienter (nr 1) utvecklade två cerebrala infarkter. En patient (nr 2) hade ingen tidigare känd migrän. Två patienter (nr 3 och 4) hade tagit sumatriptan och/eller ergotamin i flera dagar på grund av ovanligt svåra och långdragna migränattacker; det fall där sumatriptan felaktigt intagits efter ergotamin har redan diskuterats i Information från Läkemedelsverket.

Risken för slaganfall ökad vid migrän

Man har länge misstänkt ett samband mellan migrän och slaganfall. International Headache Society har infört en klassifikation av migränutlöst slaganfall, som redan tidigare har presenterats i Läkartidningen [32]. För att klassificeras som migränutlöst slaganfall gäller att patienten ska ha en väletablerad anamnes på migrän, attacken ska vara typisk för tidigare migränanfall, förutom att de neurologiska restsymtomen inte är fullständigt reverserade inom 7 dagar, och andra orsaker till infarkten ska ha uteslutits.

Denna klassifikation har stor betydelse för tolkningen av epidemiologiska studier av associationen mellan migrän och slaganfall [22–25, 30, 31, 33–35]. Migränutlöst slaganfall är bland individer med migrän ett mycket sällsynt fenomen. Dock är migrän en viktig orsak till slaganfall bland yngre kvinnor; Bogousslavsky [23] och Sacquegna [24] fann att 10 procent av cerebrala infarkter bland individer yngre än 40–45 år gamla var migränutlösta. I en studie av migränutlöst slaganfall fann Rothrock [25] att 5 av 30 (17 procent) vid en uppföljning hade ytterligare någon episod med migränutlöst slaganfall efter den aktuella episoden, och 4 av de 5 hade även haft migränutlöst slaganfall före den aktuella episoden. Broderick [22] fann liknande resultat med 5 av 20 som hade mer än ett migränutlöst slaganfall. Vid beräkning av incidens av återinsjuknande i migränutlöst slaganfall räknade de dock endast med de episoder som inträffade efter den aktuella

episoden: 2 på 140 patientår, dvs 1,4 procent per år.

Bogousslavsky [23] jämförde 22 patienter med migränutlöst slaganfall med 22 migränpatienter som drabbats av slaganfall utan samband med migränattack. Kardiovaskulära orsaker till slaganfall påvisades inte bland dem med migränutlöst slaganfall, varför vasospasm antogs ha orsakat dessa. Användandet av ergotaminderivat var likartat i de båda grupperna. Resultatet är dock svårtolkat eftersom migränpatienter som haft slaganfall inte säkert är representativa för hela migränpopulationen. Rothrock [25] fann att migrän med aura var en riskfaktor för migränutlöst slaganfall. Sacquegna [24] fann att 5 av 6 patienter med migränutlöst slaganfall var rökare, 1 använde dessutom p-piller; den 6:e hade dock inga kända riskfaktorer.

Överrisken för slaganfall bland migränpatienter tycks inte begränsa sig till migränutlöst slaganfall. Även i studier där man har uteslutit migränutlöst slaganfall [35] har man funnit att migrän har associerats med ökad risk för slaganfall bland patienter <35 år. Risken för slaganfall bland yngre kvinnor med migrän förefaller vara ökad vid migrän med aura, vid behandling med p-piller och vid rökning [30, 31].

Osäkert om triptanbehandling ökar slaganfallsrisken

Sumatriptan givet under migränattack har visats ge vasokonstriktion i arteria carotis interna och arteria cerebri media [36], men ingen sänkning av det cerebrala blodflödet har påvisats i studier med friska frivilliga eller med migränpatienter vare sig under pågående migränattack eller dessemellan [14]. Teoretiskt kan man dock inte utesluta en ökad risk att drabbas av eller att få svårare följder av ett migränutlöst slaganfall. Endast en studie påvisades vid en sökning på Medline efter slaganfall

Att ta eller icke ta en triptan, det är frågan. Ja, om patienten verkligen har diagnostiserad migrän, om det är minst 24 timmar sedan hon tog ett ergotaminpreparat och om hon inte är i aurafasen bör hon kunna ta sin triptan.

(stroke) och användning av triptaner [17].

I denna öppna långtidsstudie, som även refererats till ovan, noterades 6 fall av slaganfall bland 12 339 sumatriptanbehandlade patienter som följdes i upp till ett år. Två hade tidssamband med behandling med sumatriptan. Även om det inte framgår med någon tydlighet i publikationen är det troligt att de två fallen motsvarar migränutlöst slaganfall. Man ansåg sig inte kunna utesluta att sumatriptan kunde ha bidragit till utvecklingen av slaganfall. Incidensen av migränutlöst slaganfall i den här studien motsvarar 1:6 200 patientår.

I populationsbaserade studier [37, 38] har man funnit att incidensen av migränutlöst slaganfall i befolkningen motsvarar 1:30 000 [37] respektive 1:125 000 [38] personer och år. Förekomsten av migrän bland slaganfallspatienter i studierna var 2 procent [37] respektive 18 procent [38], medan förekomsten av migrän i bakgrundspopulationen var okänd. Om man räknar med en generell förekomst av migrän på ca

FOTO: KEN BANK/PRESSENS BILD

10 procent kan incidensen av migräntutlöst slaganfall bland migränpatienter beräknas till ca 1:3 000–12 500 patient-år. Även om denna jämförelse är grov och osäker visar den inte på någon uppenbar överrisk för migräntutlöst slaganfall bland patienter behandlade med sumatriptan.

Andra vasospasmassocierade biverkningar fåtaliga

Här förtjänar det att nämnas att triptaner inte visats ge de problem med den perifer cirkulationen som man sett med ergotamin och som i värsta fall lett till amputation. Anledningen är troligen triptanernas specifika verkningsmekanism och relativt kortvariga samt helt och hållet koncentrationsberoende effekter.

Endast ett fåtal rapporter avseende vasospasm, Raynauds fenomen etc i samband med triptanbehandling finns rapporterade i WHO:s internationella biverkningsdatabas. Nyligen har det publicerats fall av ischemisk kolit vid användning av sumatriptan [39].

Sammanfattning

Triptaner är en grupp av läkemedel mot migrän som verkar genom stimulering av 5-HT₁-receptorer. Därigenom fås en konstriktion av kranieella blodkärl, vilket motverkar kärl dilatation och ödembildning och därmed smärta under migränattacken.

Nyare fynd talar för att 5-HT₁-receptormedierad vasokonstriktion förekommer även i andra blodkärl i kroppen, vilket är i överensstämmelse med rapporterade biverkningar av triptaner. Vasospasm kan förekomma i bl a perifer kärl, abdominella kärl och hjärtats kärl.

Tryck över bröstet är ett relativt vanligt symtom vid behandling med triptaner. Den bakomliggande mekanismen för dessa besvär är ännu okänd, men eftersom allvarliga fall av vasokonstriktion av koronara kärl kan förekomma, om än i sällsynta fall, bör varje fall av triptanutlöst bröstsmärta tas på allvar och utredas. Detta gäller även patienter vars bröstbesvär ändras under pågående behandling med triptaner. De flesta rapporter om ischemiska EKG-förändringar respektive hjärtinfarkt har avsett patienter med riskfaktorer för koronärkärlsjukdom. Koronärkärlsutredning bör därför övervägas före start av behandling med triptaner hos patienter med riskfaktorer (hereditet, rökning, hypertoni, hyperkolesterolemi, obesitas, diabetes mellitus), särskilt män >40 år och kvinnor efter menopaus. Med tanke på att ovan nämnda riskfaktorer och därmed sannolikheten för koronär-sjukdom ökar med åldern hos patienten är det viktigt att en fortlöpande omvär-

dering av triptanbehandlingen äger rum.

Mot bakgrund av rapporterade fall av cerebral ischemi vid behandling med triptaner finns det anledning att återigen påminna om att samtidig behandling med ergotamin är kontraindicerad. Om ergotamin tas först bör man vänta minst 24 timmar före administrering av en triptan. Det är viktigt att säkerställa migrändiagnosen innan man startar behandling med en triptan. Patienten bör informeras om att undvika intag av triptan eller ergotamin vid ovanligt svåra och/eller långvariga migränanfall. Intag under pågående aura bör för säkerhets skull inte rekommenderas. Triptaner har ingen visad effekt om de ges under aurafasen. Patienter som har haft migräntutlöst slaganfall bör tills vidare undvika behandling med triptaner eller ergotamin.

Referenser

1. Saxena PR, Villalón CM. 5-Hydroxytryptamine: a chameleon in the heart. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 223-7.
2. Golino P, Maseri A. Serotonin receptors in human coronary arteries. *Circulation* 1994; 90: 1573-5.
3. Ottervanger JP, Stricker BHC. Cardiovascular adverse reactions to sumatriptan. Cause for concern? *CNS Drugs* 1995; 3: 90-8.
4. Chester AH, O'Neil GS, Yacoub MH. Sumatriptan and ischaemic heart disease. *Lancet* 1993; 341: 1419-20.
5. Ottervanger JP, Paalman HJA, Boxma GL, Stricker BHC. Transmural myocardial infarction with sumatriptan. *Lancet* 1993; 341: 861-2.
6. O'Connor P, Gladstone P. Oral sumatriptan-associated transmural myocardial infarction. *Neurology* 1995; 45: 2274-6.
7. Mueller L, Gallagher M, Ciervo CA. Vasospasm-induced myocardial infarction with sumatriptan. *Headache* 1996; 36: 329-31.
8. Simmons VE, Blakeborough P. The safety profile of sumatriptan. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1994; 5: 319-28.
9. Hillis WS, MacIntyre PD. Sumatriptan and chest pain. *Lancet* 1993; 341: 1564-5.
10. O'Quinn S, Davis RL, Gutterman DL, Pait GD, Fox AW. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 223-31.
11. Ottervanger JP, Valkenburg HA, Grobbee DE, Stricker BHC. Characteristics and determinants of sumatriptan-associated chest pain. *Arch Neurol* 1997; 54: 1387-92.
12. Visser WH, Jaspers NMWH, de Vriend RHM, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 554-9.
13. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ, Morris J, Fowler P. Is chest pain after sumatriptan oesophageal in origin? *Lancet* 1994; 344: 985-6.
14. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G, Payot M, Uske A. Migraine stroke. *Neurology* 1988; 38: 223-7.
15. Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43: 2473-6.
16. Cavazos JE, Caress JB, Chilukuri VR, Dev-

lin T, Gray L, Hurwitz BJ. Sumatriptan-induced stroke in sagittal sinus thrombosis. *Lancet* 1994; 343: 1105-6.

17. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13-8.
18. Ekblom K, Hårdemark HG. Migränrelaterat stroke. Ny klassifikation ger bättre forskning. *Läkartidningen* 1993; 90: 41-4.
19. Henrich JB, Sandercock PAG, Warlow CP, Jones LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire community stroke project. *J Neurol* 1986; 233: 257-62.
20. Sochurkova D, Moreau T, Lemesle M, Menassa M, Giroud M et al. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 85-91.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

Summary

**Cardiovascular side-effects of triptans in migraine a rare occurrence
5-HT receptor mediated extracranial vasoconstriction the most common cause**

Karin Hedenmalm

Läkartidningen 2000; 97: 3078-84.

Triptans, 5-HT_{1B/1D} agonists used in migraine treatment, are rarely involved in serious coronary events due to vasospasm. 5-HT₁ receptors mediate vasodilation and vasoconstriction of coronary arteries. Reports of serious coronary events mainly concern patients with known risk factors for coronary artery disease. It is prudent to obtain a thorough medical history before treatment with a triptan is started. If chest pain occurs, the possibility of coronary ischemia should be investigated. Stroke, a known complication to migraine, has also been reported in patients treated with triptans, but available data do not suggest that triptans, when correctly used, greatly increase the risk.

Correspondence: Karin Hedenmalm, Medical Products Agency, P.O. Box 26, SE-751 03 Uppsala, Sweden.

E-mail: karin.hedenmalm@mpa.se