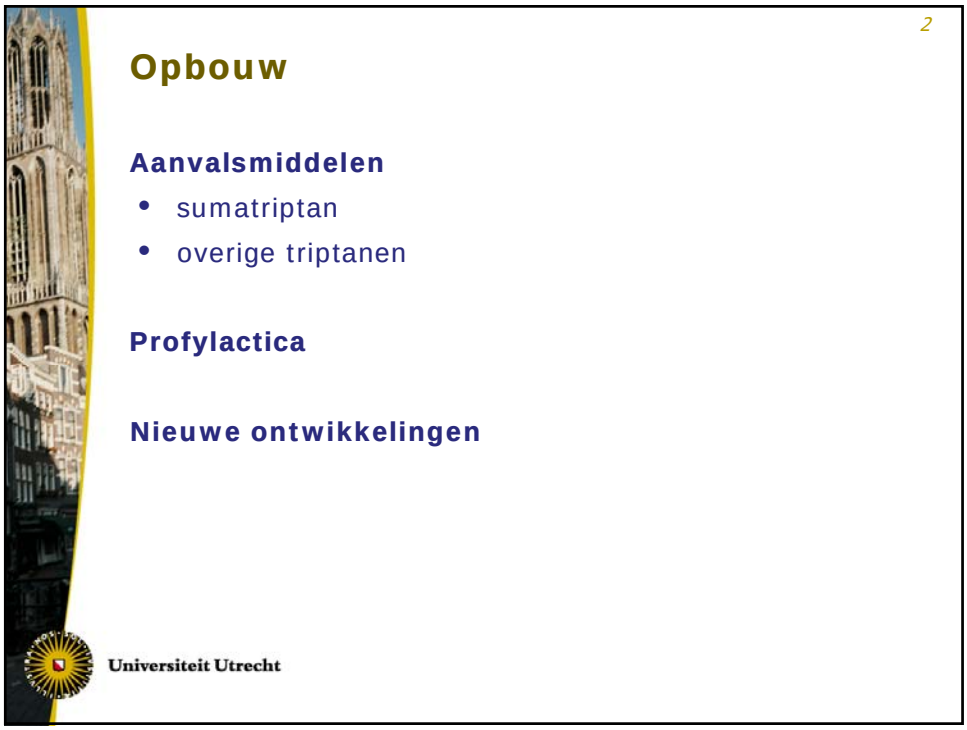
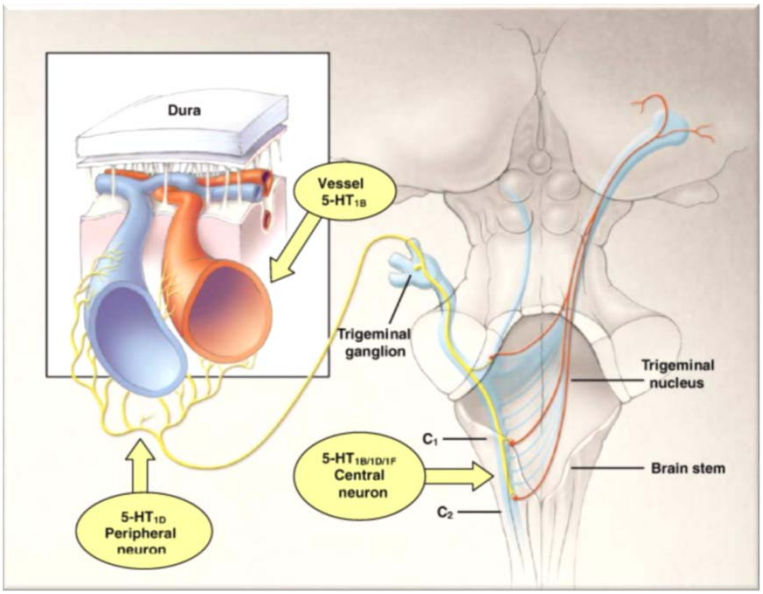
Migrainemiddelen
Geurt van den Brink
Afdeling Farmacoepidemiologie & Klinische Farmacologie
Departement Farmaceutische Wetenschappen, Bèta-faculteit
Universiteit Utrecht


2
Opbouw
Aanvalsmiddelen
sumatriptan
overige triptanen
Profylactica
Nieuwe ontwikkelingen
Universiteit Utrecht

Triptanen: aangrijpingspunten



Triptanen

Werkingsmechanisme

- 5-HT1B-agonisme → vasoconstrictie
- 5-HT1D(en -1F)-agonisme → remming afgifte inflammatoire neuropeptiden (o.a. CGRP)
- 5-HT1D (en -1F)-agonisme hersenstam → remming pijnprikkel

Bijwerkingen

- blozen, paresthesieën
- vermoeidheid
- drukkend gevoel op de borst

Contraindicaties

- ongecontr. hypertensie
- coronaire aandoeningen
- cerebrovasc. aand.
- perifere vaatstoornissen

Universiteit Utrecht

5

Sumatriptan: doseervormen

Samenstelling

Toedieningsvorm	Sterkte	Verpakkingsvorm
Imigran		GlaxoSmithKline bv
(als succinaat)		
Injectievloeistof voor s.c. gebruik	12 mg/ml	penfill-patroon 0,5 ml, penfill-patroon 0,5 ml met Glaxopen
Tablet, dispergeerbaar 'Ftab'	50 mg, 100 mg	-
Zetpil	25 mg	-
(als hemisulfaat)		
Neusspray	10 mg/dosis	0,1 ml (dosis)
Neusspray	20 mg/dosis	0,1 ml (dosis)

Universiteit Utrecht

Farmacotherapeutisch Kompas, 2016

6

Sumatriptan: doseervormen en spiegels

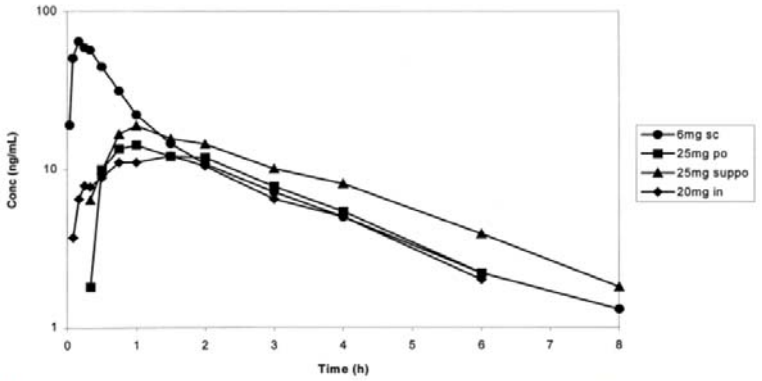


Fig. 1. Semi-logarithmic plots of the median concentrations of sumatriptan in serum for each route of administration. From Duquesnoy et al. Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration.

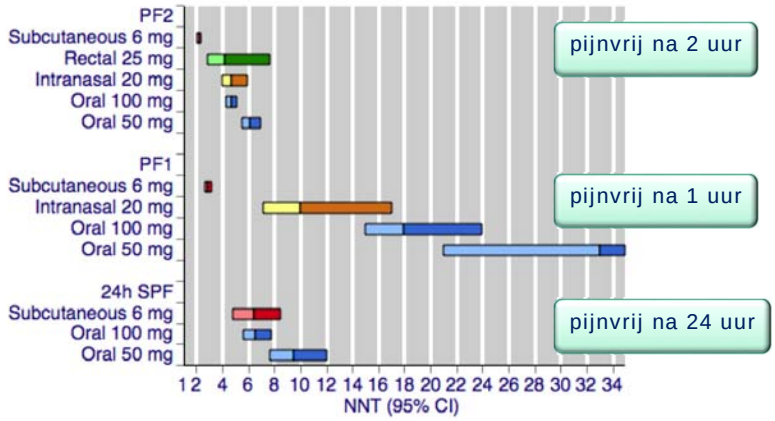
Universiteit Utrecht

Duquesnoy et al. Eur J Pharm Sci 1998

7

Sumatriptan: doseervorm en effectiviteit

Figure 1. Sumatriptan versus placebo. Calculated NNTs for a pain-free response after a specified time, in participants treating moderate or severe migraine pain. Results for the five most commonly used dose and route of administration combinations, listed in rank order. PF2: pain-free at two hours; PF1: pain-free at one hour; 24h SPF: 24-hour sustained pain-free. Oral doses are shown with blue bars, subcutaneous doses are shown with red bars, intranasal doses are shown with yellow bars, and rectal doses are shown with green bars.



Derry et al. Cochrane 2014

Triptanen: eigenschappen

Triptaan	T½ (hr)	Elim.	bijzonderheden
Sumatriptan	2-3	MAO-A	Veel toedieningsvormen: oraal, s.c., neusspray, zetpil. Subcutaan: meest effectieve preparaat
Almotriptan	3-4	CYP3A4 / MAO-A	Ook 1F-agonist
Eletriptan	4	CYP3A4	snelle werkingsinzet (30 min)
Rizatriptan	2-3	MAO-A	snelle werkingsinzet (30 min); o.a. smelttablet (geen water nodig, werkt niet sneller)
Zolmitriptan	3	MAO-A	o.a. smelttablet
Met tragere werkingsinzet:			
Frovatriptan	26	Renaal / CYP1A2	
Naratriptan	6	Renaal / CYP1A2 (?)	

Universiteit Utrecht

Goadsby et al. Lancet Neurol 2010
Johnston et al. Drugs 2010
Silberstein et al. Exp Op Pharmacother 2013

9

RESEARCH ARTICLE Open Access

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans

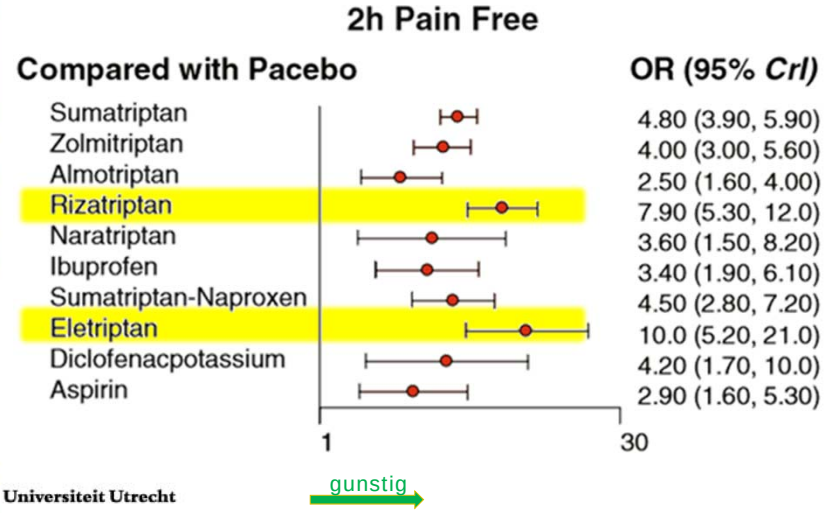
Haiyang Xu, Wei Han, Jinghua Wang and Mingxian Li*

- 88 RCT's: middel vs. placebo of middel vs. middel
- 34.850 patiënten

Universiteit Utrecht

Xu et al. J Headache Pain 2016

Effectiviteit: pijnvrij na twee uur

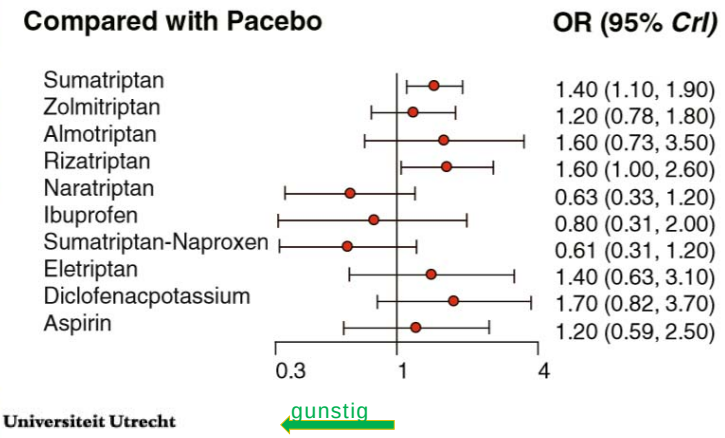


Universiteit Utrecht

Xu et al. J Headache Pain 2016

Effectiviteit: aanhouden effect

Rescue Medication



Universiteit Utrecht

Xu et al. J Headache Pain 2016

12

RESEARCH ARTICLE Open Access

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans

Haiyang Xu, Wei Han, Jinghua Wang and Mingxian Li*

Resultaten volgens auteurs:

- eletriptan en rizatriptan > overige middelen
- sumatriptan meer bijwerkingen dan diclofenac, ibuprofen en almotriptan

Conclusie auteurs:

- eletriptan meest geschikte middel
- ibuprofen goede keus i.v.m. verdraagbaarheid
- combinaties (bijv. naproxen – sumatriptan): interessant

Universiteit Utrecht

Xu et al. J Headache Pain 2016

Triptanen en cardiovasculaire risico's

Methode

retrospectieve cohortstudie

- met migraine: 63027 (waarvan 13579 triptaangebruiker)
- controlegroep: 76432
  gevolgd gedurende 7 jaar

Resultaten

Kans op een CVA: HR = 1.13 (95% CI: 0.78 - 1.65),

Kans op een MI: HR = 0.93 (95% CI 0.60, 1.43),

Universiteit Utrecht

Hall et al. Neurology 2004

Sumatriptan: interacties?

Uit de interactietekst Farmacotherapeutisch Kompas:

- Gebruik van sumatriptan in combinatie met MAO-remmers en tijdens de eerste twee weken na stoppen van de MAO-remmer is gecontra-indiceerd.
- Na gelijktijdig gebruik met een serotonineheropnameremmer is optreden van het serotoninesyndroom beschreven.

Universiteit Utrecht

15

Triptan + SSRI → serotoninesyndroom?

Waarschuwing FDA juli 2006:

Public Health Advisory - Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome

Universiteit Utrecht

16

Nadere analyse FDA-materiaal

27 patiënten met klachten na gebruik triptaan + SSRI / SNRI

- slechts 7 van de 29 (27 + 2 nieuwe): Serotoninesyndroom volgens Sternbach-criteria
- 0 van de 29: Serotoninesyndroom volgens Hunter-criteria

Universiteit Utrecht

Wenzel et al. Annals of Pharmacother. 2008

17

Nadere analyse FDA-materiaal

Blootstelling

- In verslagperiode FDA (1998 – 2002): 1 miljoen keer gelijktijdig gebruik triptaan + SSRI.

Wenzel et al. Annals of Pharmacother. 2008

Mechanisme

- Serotoninesyndroom m.n. door 5-HT_{2A}-stimulatie; triptanen zijn 1B/1D-agonisten
- triptanen geven geen verhoogde 5-HT-spiegels
- penetratie in CZS is beperkt (verschilt per triptaan)

Universiteit Utrecht

18

A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache

Jeffrey L. Jackson[1☯*], Elizabeth Cogbill[2☯], Rafael Santana-Davila[3☯], Christina Eldredge[4☯], William Collier[5☯], Andrew Gradall[6☯], Neha Sehgal[7☯¤], Jessica Kuester[1☯]

132 RCT's:

Studies included in quantitative synthesis (meta-analysis)

Ace Inhibitors (n=3)	Beta blockers (n=39)	TCA (n=11)
Alpha blockers (n=9)	Calcium Channel Blockers (n=12)	SSRI/SNRI (n=7)
Angiotensin Receptor Blockers (n=3)	Flunarizine (n=7)	Direct comparison (n=48)
Anticonvulsants (n= 32)	Pizotifen (n=9)	

Universiteit Utrecht

Jackson et al. PLoS ONE 2015

19

Clonidine als migraineprofylacticum

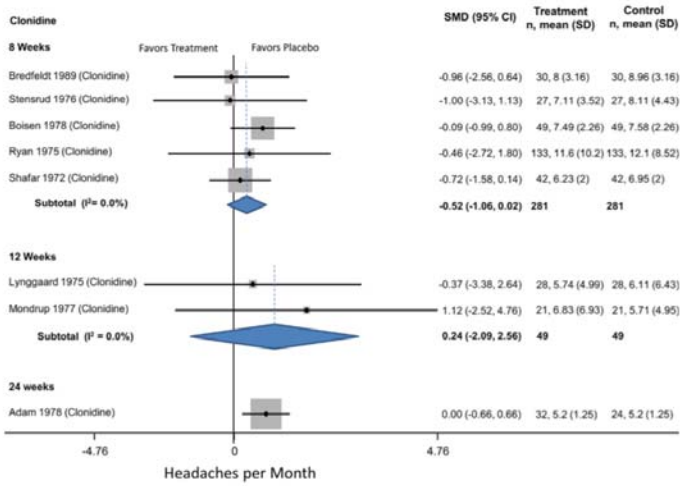


Fig 2. Alpha blockers compared to placebo for episodic migraine headaches.

doi:10.1371/journal.pone.0130733.g002

Jackson et al. PLoS ONE 2015

20

ACE-I's en ARB's als profylacticum

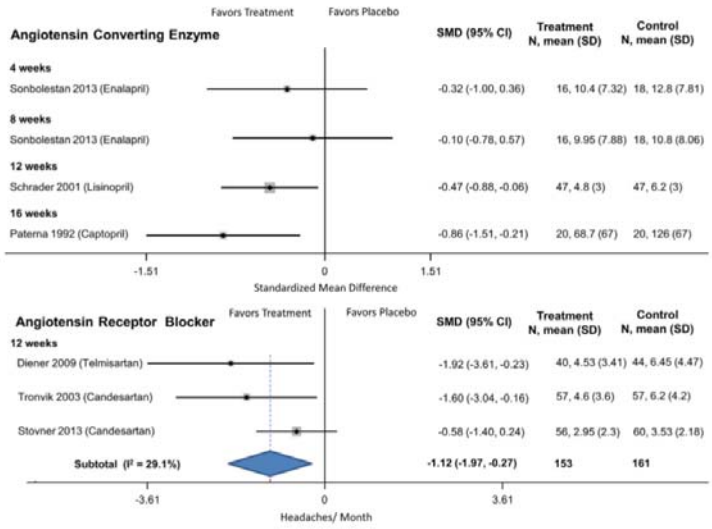


Fig 3. ACE and ARBs compared to placebo for episodic migraine headaches.

Jackson et al. PLoS ONE 2015

21

Topiramaat als migraineprofylacticum

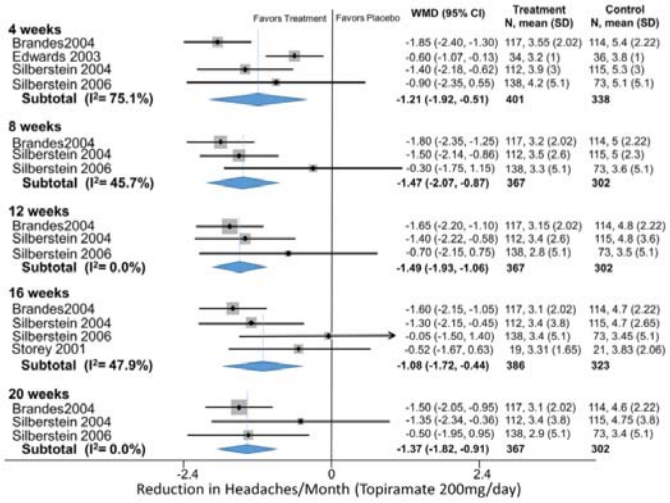


Fig 4. Topiramate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Jackson et al. PLoS ONE 2015

22

A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache

Jeffrey L. Jackson[1☯*], Elizabeth Cogbill[2☯], Rafael Santana-Davila[3☯], Christina Eldredge[4☯], William Collier[5☯], Andrew Gradall[6☯], Neha Sehgal[7☯¤], Jessica Kuester[1☯]

Resultaten:

- middelen > placebo in minstens 3 studies:
  - *bètablokkers: metoprolol, propranolol*
  - *anti-epileptica: valproaat, topiramaat*
  - *antidepressiva: amitriptyline, fluoxetine*
  - *diversen: flunarizine, pizotifeen*

Effectgrootte:

- middelen onderling: vergelijkbaar
- t.o.v. placebo: 0,5 – 1,7 minder hoofdpijndagen/maand

Universiteit Utrecht

Jackson et al. PLoS ONE 2015

23

Profylactica: diversen

middel	werkings-mechanisme	bijwerkingen	plaats
candesartan	angiotensine-antagonist		bij ther. resistentie?
lisinopril	ACE-remmer		bij ther. resistentie?
flunarizine	calcium-overload blokker	depressie EPS	obsoleet
methysergide	5-HT2B-antagonist	bij gebruik > 5-6 mnd.: fibrose	obsoleet
pizotifeen	o.a. 5-HT2B- en H1-antagonist	gewichtstoename	obsoleet

Universiteit Utrecht

24

Nieuwe ontwikkelingen

Aanvalsbehandeling

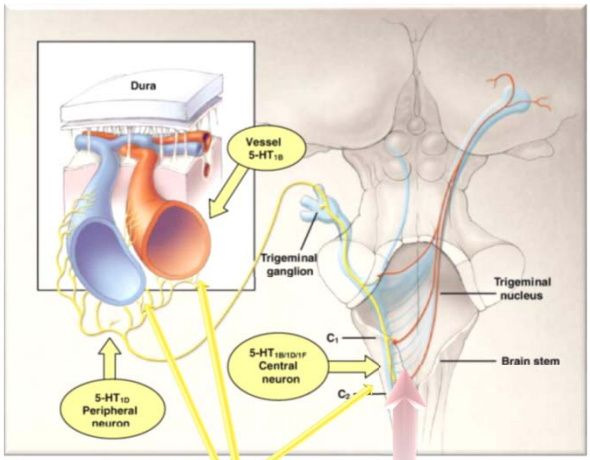
- 5-HT1F-agonist: lasmiditan

Profylaxe

- Botulinetoxine A
- CGRP-antagonisten

Universiteit Utrecht

Aanvalstherapie: aangrijpingspunten



triptanen
5-$HT_{1B/1D/(1F)}$-agonisten

lasmiditan
5-HT_{1F}-agonist
in fase III-onderzoek

Universiteit Utrec

Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults

A Meta-analysis

Conclusion Botulinum toxin A compared with placebo was associated with a small to modest benefit for chronic daily headaches and chronic migraines but was not associated with fewer episodic migraine or chronic tension-type headaches per month.

JAMA. 2012;307(16):1736-1745 www.jama.com

- Toediening:
  i.m. in nekspieren, bijv. 1x per ca. 12 weken
- Mogelijk werkingsmechanisme:
  remmen vrijkomen CGRP.

Universiteit Utrecht

(Jackson et al. JAMA 2012)

27

Profylactica: CGRP-antagonisten

“kleine moleculen”: aanvalsbehandeling

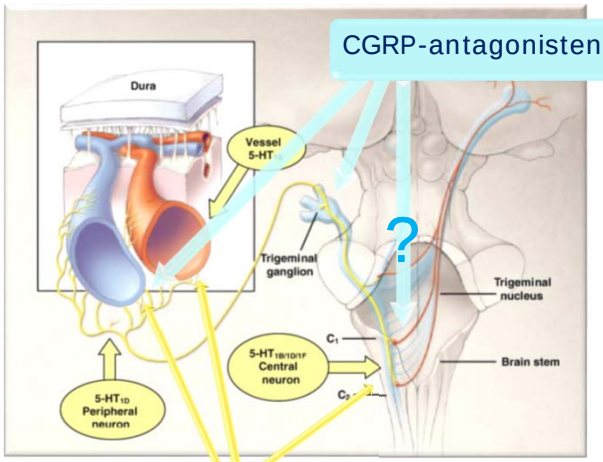
- telcagepant e.a.: mogelijk hepatotoxisch

monoclonale antilichamen: profylaxe

- aangrijpingspunt:
  - *CGRP: o.a. fremanezumab*
  - *CGRP-receptor: erenumab*
- toediening: i.v. of s.c.
- eliminatie: renaal
- doseerfrequentie: meestal 1 – 2x/maand

Universiteit Utrecht

CGRP-antagonisten: aangrijpingspunten



CGRP-antagonisten

?

triptanen
5-HT$_{1B/1D/(1F)}$-agonisten

Universiteit Utrec

Migrainemiddelen
Universiteit Utrecht
Geurt van den Brink
Afdeling Farmacoepidemiologie & Klinische Farmacologie
Departement Farmaceutische Wetenschappen, Bèta-faculteit