



Valg av triptan ved migrene

Hver sjette til åttende nordmann i yrkesaktiv alder plages av migrene. Denne sykdommen påfører pasientene betydelig lidelse og redusert livskvalitet og samfunnet et stort arbeidsfravær. Effektiv behandling av anfall er derfor av stor betydning. I løpet av det siste tiåret er slik behandling blitt tilgjengelig i form av spesifikke serotoninreseptoragonister med høy affinitet til 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-reseptorer, de såkalte triptanene. I artikkelen drøftes triptanenes virkningsmekanisme og plass i behandling av migrene, og effekt og farmakokinetikk for de ulike medikamentene sammenliknes.

Serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT) spiller en sentral rolle i patogenesen ved migrene. Serotoninnivået i blodet faller under migreneanfall, og utskillingen i urin av serotoninets hovedmetabolitt 5-hydroksyindol-eddiksyre (5-HIAA) øker. Injeksjon av 5-HT lindrer smerten. Ergotaminer er serotoninreseptoragonister, men har også alfaadrenerge og dopaminerge effekter og derfor mye bivirkninger. Vasokonstriksjon i koronar og ekstremiteter er de mest bekymringsfulle. Man har derfor lenge etterstrebet å utvikle mer spesifikke serotoninreseptoragonister. Denne forskningen fikk et gjennombrudd da sumatriptan ble fremstilt i slutten av 1980-årene.

Triptaners virkningsmekanismer

Alle triptaner gir vasokonstriksjon av store cerebrale og durale konduktanskar. Særlig kontraheres a. carotis interna, a. cerebri media og a. vertebrobasilaris. Dessuten vil en selektiv konstriksjon av arteriovenøse anastomoser i carotissengen medføre nedsatt gjennomblødning i disse. Disse effektene medieres via selektiv binding til 5-HT_{1B}-reseptorer, som finnes i rikelig omfang i muskelcellelaget i større arterier i carotiskretsløpet (1). Det er viktig at små motstandskar antakelig ikke kontraheres, hvilket medfører at cerebral blodgjennomstrømming ikke blir redusert etter inntak av medikamentene (2).

Dessuten har midlene direkte nevronale effekter, som formidles via binding til 5-HT_{1D}-reseptorer i terminaler til n. trigeminus (1). Slik binding hemmer frisetting av neuropeptider fra trigeminusnerven, særlig av CGRP (kalsitoninogenrelatert peptid).

Rolf Salvesen

rolf.salvesen@c2i.net
Nevrologisk avdeling
Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

Hovedbudskap

- Alle triptaner har god effekt på smerten og de assosierte symptomene ved migreneanfall
- Midlene har få bivirkninger, men bør ikke brukes av pasienter med koronar hjertesykdom
- Midlene skiller seg fra hverandre med noe ulik farmakokinetikk, mens sammenliknende studier bare viser mindre forskjeller i klinisk effekt

CGRP er den mest potente vasodilatator vi kjenner i det cerebrale kretsløp. I tillegg til redusert dilatasjon blir nettoeffekten av denne bindingen en redusert impulstrafikk i smerteførende trigeminusfibrer.

Det tredje potensielle angrepspunkt for triptaner er binding til 5-HT_{1D}-reseptorer i trigeminuskjerner i hjernestammen, med hemming av trafikk i sentrale smerteførende baner i hjernen. Det er påvist slike reseptorer i så vel cerebrale trigeminuskjerner som i strukturer som er vesentlige for kvalme (1), og fettløselige triptaner bindes til disse (3). Slike triptaner gir reduksjon av depolarise-

ring i nevronene når smertesensitive strukturer i hodet stimuleres. Disse reseptorene ligger imidlertid «bak» blod-hjernebarrieren, slik at det bare er triptaner med rimelig grad av fettløselighet som når frem. Pionermidlet sumatriptan er klart mindre fettløselig enn de nyere midlene.

Figur 1 fremstiller skjematiske de tre angrepspunktene til triptanene: det vaskulære, det nevronale og det sentrale.

Opptil en tredel av pasientene får residiv av smerten etter en primær lindring eller smertefrihet. Man vet ikke sikkert hvorfor, men kanskje er årsaken at den «sentrale migrene-generator» fortsatt er aktiv også etter at triptanet har undertrykt symptomene.

Ulike triptaner

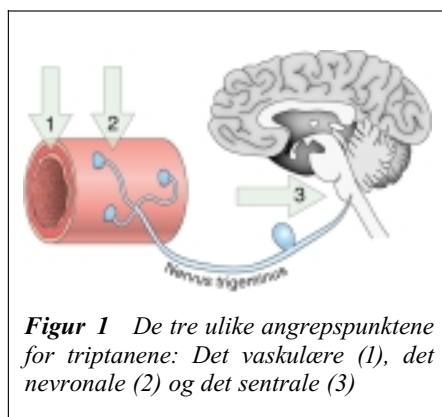
Sumatriptan ble lansert på det norske markedet i 1993, og var de første år enerådende. Senere har naratriptan, zolmitriptan og rizatriptan kommet til. I løpet av 2001 er også almotriptan registrert, og eletriptan forventes markedsført i løpet av året.

Kliniske effekter og farmakokinetikk

Man har målt den kliniske effekt av anfallskuperende migrenemedikamenter ved å telle den prosentvise andel av pasienter som får redusert sin smerte fra moderat eller sterk til mild eller ingen, oftest innen to timer. International Headache Society (IHS) har nå anbefalt at man i stedet bør telle andelen av pasienter som blir smertefri innen to timer etter inntak av medikamentet. En tredje metode er «time to headache relief», som måler hvor raskt smertelindring respektive smertefrihet inntreffer etter inntak av medikament.

Tabell 1 (4, 5) viser effekten av ulike triptaner målt som smertelindring respektive smertefrihet to timer etter inntak av medikamentet, beregnet ut fra metaanalyser av alle placebokontrollerte randomiserte studier av de ulike midlene (4). Naratriptan skiller seg ut med en lavere responsrate. Dette kan skyldes at produsenten har valgt en lav dosering for å profilere et preparat med lite bivirkninger. Det er for øvrig ingen dramatiske forskjeller mellom de ulike midlene, muligens kan man lese en viss tendens til at flere pasienter har nytte av de nyeste preparatene.

Tabell 2 viser en del farmakokinetiske egenskaper ved de ulike triptanene (4, 6). God og konstant biotilgjengelighet er antakelig viktig for at effekten skal være konsistent fra anfall til anfall. Sumatriptan har lav biotilgjengelighet ved peroralt inntak, men



Figur 1 De tre ulike angrepspunktene for triptanene: Det vaskulære (1), det nevronale (2) og det sentrale (3)

finnes også som neseply, suppositorium og til subkutan injeksjon, det siste med utmerket biotilgjengelighet. Med rizatriptan oppnår man raskest maksimal plasmakonsentrasjon. Naratriptan har lang halveringstid, hvilket kan bidra til å forklare at midlet som det eneste triptan har vist profylaktisk effekt når det tas i prodromalfasen før selve anfallet starter.

Grad av lipidløselighet har antakelig betydning for hvor lett et middel passerer blod-hjerne-barrieren. Sumatriptan er det minst lipofile av triptanene og eletriptan det mest lipofile. Imidlertid reguleres midlets konsentrasjonen i hjernen også av en membranpumpe i endotelet. Denne pumper selektivt noen substanser aktivt ut av hjernen. Eletriptan er et substrat for denne pumpen, og derfor kreves høye plasmakonsentrasjoner for å oppnå tilfredsstillende konsentrasjon i hjernen. Dette er antakelig grunnen til at forskjellen i effekt på de to utprøvde doser av eletriptan (40 mg og 80 mg) er større enn forventet ut fra serumkonsentrasjoner.

Nyere undersøkelser taler for at man oppnår høyere rate av smertefrihet og færre residiver når triptaner tas i tidlig, mild fase av anfallet (7).

Sammenliknende studier

Direkte sammenliknende studier der en pasientpopulasjon randomiseres til bruk av det ene eller andre triptan er den beste måten å evaluere eventuelle forskjeller mellom midlene på. Det foreligger flere slike undersøkelser.

En sammenlikning mellom zolmitriptan 2,5 mg og sumatriptan 50 mg viste noe bedre effekt av zolmitriptan – 67% versus 64% responsrate etter to timer (8). Forskjellen var statistisk signifikant, men så vidt liten at den neppe har klinisk relevans.

I en annen studie sammenliknet man rizatriptan 10 mg med sumatriptan 100 mg (9) og fant at rizatriptan virket raskere og medførte smertefrihet etter to timer hyppigere enn sumatriptan (40% versus 33%). De fleste endepunkter viste imidlertid ikke signifikante forskjeller.

I en tredje undersøkelse sammenliknet man zolmitriptan 2,5 mg med rizatriptan 10 mg (10). Rizatriptan var best hva angår smertefrihet etter to timer (43% versus 35%), mens de fleste øvrige endepunkter ikke viste signifikante forskjeller.

Endelig er eletriptan og sumatriptan blitt sammenliknet i en nylig publisert studie (5), der 40 mg eletriptan gav noe bedre lindring av hodepine enn 100 mg sumatriptan etter en time, og der 80 mg eletriptan var bedre enn 100 mg sumatriptan på endepunktet smertefrihet innen to timer. For øvrige endepunkter var det ikke statistisk signifikante forskjeller.

Bivirkninger

Triptanene har samme bivirkningsprofil. Naratriptan skiller seg ut med noe færre

Tabell 1 Effekt av de ulike triptaner. Klinisk effekt av ulike triptaner målt to timer etter peroralt inntak av medikamentet, beregnet fra metaanalyser av kontrollerte randomiserte studier (95% konfidensintervall i parentes). Fra Meloche (4). For eletriptan er tallene hentet fra Goadsby og medarbeidere (5)

Medikament	Smertelindring (%)	Smertefri (%)
Sumatriptan 100 mg	58 (56–61)	35 (29–41)
Sumatriptan 50 mg	56 (51–61)	31 (26–36)
Naratriptan 2,5 mg	48 (45–51)	23 (20–26)
Zolmitriptan 2,5 mg	64 (59–69)	25 (21–29)
Rizatriptan 10 mg	75 (67–80)	44 (40–49)
Eletriptan 40 mg	65	29
Eletriptan 80 mg	77	37

Tabell 2 Farmakokinetiske egenskaper. Biotilgjengelighet og tid til maksimal plasmakonsentrasjon (Tmaks i timer) etter peroralt inntak av midlene, samt halveringstid i timer og hvorvidt sulfonamid inngår i preparatet (4, 6)

Medikament	Biotilgjengelighet (%)	Tmaks (timer)	Halveringstid	Sulfonamid
Sumatriptan	14	1,5–3	2 timer	Ja
Naratriptan	63 (menn)–74 (kvinner)	2–3	6 timer	Ja
Zolmitriptan	40	1–2,5	3 timer	Nei
Rizatriptan	45	0,9–1,5	2 timer	Nei
Eletriptan	50	1–1,5	4 timer	Ja

bivirkninger og noe mindre effekt enn de øvrige. Alle midlene gir en viss, om enn moderat, vasokonstriksjon i koronarkar, og er derfor kontraindisert ved koronar hjertesykdom. Den viktigste bivirkning for øvrig er en sammensnørende eller klemmende fornemmelse i hals eller bryst hos opptil 5% av pasientene. Denne stammer ikke fra hjertet og ansees som ufarlig. Alle produsenter fraråder bruk under graviditet, men foreløpige data taler for at bruk av sumatriptan hos gravide ikke er assosiert med økt frekvens av misdannelser (11).

Forfatteren har hatt betalte undervisningsoppdrag for samtlige firmaer som markedsfører triptaner i Norge.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD et al. Differential distribution of 5-HT_{1D}- and 5-HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigeminocerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17: 833–42.

2. Ferrari MD, Haan J, Blokland JAK, Minnee P, Zwiderman KH, Saxena PR. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch Neurol* 1995; 52: 135–9.

3. Goadsby PJ, Knight YE. Direct evidence for central sites of action of zolmitriptan (311C90): an autoradiographic study in cat. *Cephalalgia* 1997; 17: 153–8.

4. Meloche J. Triptans and migraine: which drug for which patient? *Can Journ of Diagnosis* 1999; 16: 67–77.

5. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000; 54: 156–63.

6. Dahlöf CGH. Nya triptanpreparat kan hjelpe migrenpatienten. *Läkartidningen* 1998; 95: 5175–86.

7. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000; 40: 792–7.

8. Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000; 40: 119–28.

9. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacomazzo M, Paz J, Malbecq W et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38: 748–55.

10. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K et al. Comparison of rizatriptan 10 mg versus zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 455–61.

11. Kallen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001; 41: 351–6.