

LET OP!

Pijn activering door sumatriptan

In Nederland is in 1991 sumatriptan (Imigran®) geregistreerd voor gebruik bij de behandeling van migraine en clusterhoofdpijn. De nationale meldcentra voor bijwerkingen van Nederland en Nieuw-Zeeland ontvingen samen 21 meldingen van het opnieuw optreden van 'oude' pijnklachten bij gebruik van sumatriptan.¹ Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb beheert een spontaan meldingssysteem dat in de periode sinds de introductie van sumatriptan in Nederland tot het einde van 2002 zes meldingen ontving op sumatriptan van het optreden van oude pijnklachten. De 15 meldingen in Nieuw-Zeeland werden verkregen via het Intensive Medicines Monitoring Programme, (IMMP), een acht jaar durend onderzoek dat in 1991 was gestart, waarin sumatriptan werd bestudeerd.

Casus. Sinds de introductie van sumatriptan in Nederland en Nieuw-Zeeland werden in totaal 21 meldingen ontvangen waarin het optreden van pijn werd gerapporteerd op die plaatsen waar in het verleden door andere oorzaken sprake was van pijnklachten. Bij 13 van de 21 casus was de oorspronkelijke pijn ontstaan door een trauma (verwonding). De activering van de pijn vond in deze gevallen plaats binnen vier weken na de verwonding, met uitzondering van één patiënte. De pijn ontstond steeds snel na gebruik van sumatriptan (vaak binnen enkele minuten), was ernstig en duurde maximaal twee uur. Zes patiënten gebruikten nogmaals sumatriptan in dezelfde toedieningsvorm en ondervonden toen dezelfde symptomen (positieve 'rechallenge').

Bij de andere acht casus van de 21 was er sprake van exacerbatie van pijn bij een ziekteproces waarbij ontsteking een rol speelt, zoals reumatoïde artritis en colitis. Ook bij deze casus ontstond de pijn snel na gebruik van sumatriptan en was ernstig. In het algemeen duurde de pijn langer dan in bovengenoemde (trauma)casus. In zes gevallen was er sprake van positieve rechallenge(s).

In het Nieuw-Zeelandse onderzoek was de verhouding van gebruik van tabletten tot injecties bij de onderzoekspopulatie bekend, namelijk 1:1,8. Bij de 15 meldingen van pijnactivering uit Nieuw-Zeeland bleek slechts in één casus sprake te zijn van orale toediening, bij de overige 14 patiënten was sumatriptan subcutaan toegediend.

Werkingsmechanisme. Sumatriptan is een serotonine-agonist.² Serotonine is een belangrijke component bij ontstekingen en draagt bij aan pijn bij verwondingen door aan te grijpen op verschillende receptorsubtypen.³ De binding van sumatriptan aan 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptorsubtypen kan de fysiologische balans tussen serotonine en zijn receptoren verstoren. Deze verstoring zou de gevoeligheid voor pijn kunnen verhogen

door het activeren van vasculaire 5-HT_{2B}- en neuronale 5-HT₇-receptoren, waarvan is aangetoond dat zij pijn versterken.⁴ De 5-HT₇-receptor komt voor in perifere sensorische neuronen. Sumatriptan heeft middelmatige bindingsactiviteit voor deze receptor.⁵ Mogelijk versterken hoge concentraties sumatriptan neurogene ontstekingsprocessen door het activeren van de 5-HT₇-receptor.

Bespreking. De casus in beide landen ondersteunen een causaal verband tussen het gebruik van sumatriptan en pijnactivering op plaatsen van eerdere verwonding of ontstekingsprocessen. Het grote aandeel aan subcutane toedieningen is opvallend. Dit kan mogelijk worden verklaard door het feit dat de maximale plasmaconcentratie na subcutane toediening hoger is dan na oraal gebruik, waardoor hogere concentraties sumatriptan bij de serotoninereceptoren mogen worden verwacht. Ofschoon het een bijwerking met een lage meldingsincidentie betreft, kan dit syndroom van klinisch belang zijn voor patiënten met een ziekte waarbij ontstekingen een rol spelen. Het werkingsmechanisme suggereert dat pijnactivering een groepseffect is van de selectieve serotonine-agonisten die worden gebruikt bij de behandeling van migraine.

1. Coulter DM, et al. Activation of pain bij sumatriptan. *Headache* 2003; 43: 994-999. **2.** IB-tekst Imigran® via: www-cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank. **3.** Zeitz KP, et al. The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci* 2002; 22: 1010-1019. **4.** Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Can J Neurol Sci* 1999; 26 (suppl 3): S2-S6. **5.** Pierce PA, et al. Dual effect of the serotonin agonist, sumatriptan, on peripheral neurogenic inflammation. *Reg Anesth* 1996; 21: 219-225.

Lareb