

## "La farmacoresistenza ai triptani", un articolo interessante anche per i pazienti

E' stato pubblicato un articolo nella nuova sezione per professionisti "Approfondimenti terapeutici". La sua collocazione non significa che esso non sia d'interesse anche per quei pazienti che desiderano essere informati su studi e ricerche condotti da chi cerca quotidianamente di elaborare terapie sempre più efficaci. Per questo motivo invitiamo tutti coloro che non lo abbiano ancora fatto a leggere l'articolo in questione

## La farmacoresistenza ai triptani: un problema che riguarda migliaia di persone in Italia

Sarah Cargnin\*, Salvatore Terrazzino\*, Ennio Pucci\*\* e Michele Viana\*\*

\*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara. Email: sarah.cargnin@uniupo.it

\*\*Headache Science Center - IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Università di Pavia, Pavia.

### VARIABILITÀ INDIVIDUALE DELLA RISPOSTA AI TRIPTANI.

I triptani sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> della serotonina che inducono un'azione vasoconstrictiva cerebrale (mediata dal recettore 5-HT<sub>1B</sub>) e di inibizione del rilascio di sostanze vasoattive ad azione vasodilatatoria (mediata dal recettore 5-HT<sub>1D</sub>). Si ritiene che ambedue i meccanismi contribuiscano in modo rilevante al controllo dei fenomeni patogenetici sottesi all'attacco emicranico.

Dalla loro comparsa sui mercati internazionali agli inizi degli anni '90, i triptani hanno radicalmente cambiato la qualità di vita dei pazienti cefalgici, rappresentando un'importantissima opzione nel trattamento sintomatico degli attacchi. Dopo la commercializzazione del primo triptano (sumatriptan), sono state via via proposte sul mercato italiano altre 5 molecole (zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan e frovatriptan) dotate dello stesso meccanismo d'azione, ma con differenti caratteristiche riguardo a metabolismo e profilo farmacocinetico. Attualmente, i triptani sono indicati come farmaci di prima scelta per gli attacchi emicranici di media e di elevata intensità (1). L'efficacia di tali molecole nel controllo dell'attacco emicranico, sia per quanto riguarda il dolore che i sintomi d'accompagnamento, è presente nella maggioranza dei pazienti, ma i soggetti refrattari, totalmente o parzialmente, costituiscono ancora una consistente frazione.

### INDICATORI DI EFFICACIA DEI TRIPTANI NEL TRATTAMENTO DELL'ATTACCO EMICRANICO

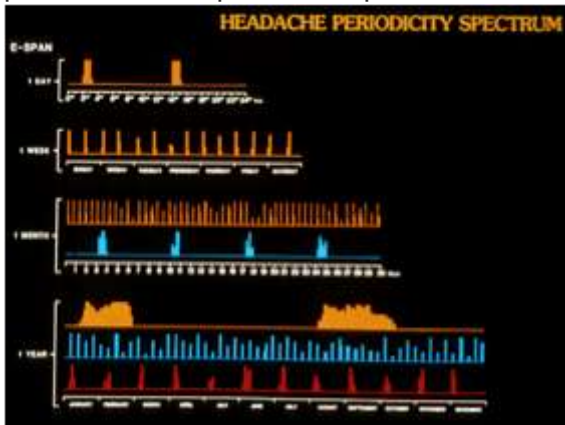
I principali parametri utilizzati nella ricerca clinica per valutare la risposta ai triptani sono:

1. Headache response: misura la percentuale dei pazienti nei quali l'intensità del dolore passa da un livello moderato o severo a lieve o assente entro 2 ore.
2. Pain freedom a 2 ore (2-h PF): misura la percentuale dei pazienti con assenza di dolore entro 2 ore dall'assunzione del farmaco.
3. Sustained pain freedom (SPF): esprime la percentuale di pazienti con scomparsa completa del dolore entro le 2 ore dalla somministrazione del farmaco e che non presentano dolore di qualsiasi severità tra le 2 e 24 ore successive.
4. SPF with no adverse events (SNAE): misura la percentuale di pazienti con SPF che non presentano effetti avversi.

A seconda dei **parametri indicatori di efficacia** (v. box) usati per determinare la risposta (a 2 ore, a 24 ore, senza più dolore, con dolore ridotto significativamente, etc.), si può stimare che da un terzo a due terzi dei pazienti non rispondono completamente a questi farmaci. D'altro canto, in genere la

tollerabilità ai triptani è buona e la controindicazione al loro utilizzo è costituita soprattutto dalla presenza di una patologia cardiaca ischemica e di ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata. Il loro rapporto rischio/beneficio, perciò, è molto buono (2).

Nel corso degli ultimi anni, alcuni studi hanno cercato di comprendere le ragioni della variabilità individuale nella risposta clinica ai triptani. In tale contesto, occorre innanzitutto evidenziare che una scarsa o assente risposta ad uno specifico triptano non è predittiva di inefficacia terapeutica ad un differente triptano. È infatti noto che lo switch da un triptano, rivelatosi inefficace, ad un altro può comunque risultare in una risoluzione delle crisi (3,4). Una possibile spiegazione a tale fenomeno è attribuibile al fatto che esistono differenze nel profilo farmacocinetico dei singoli triptani. Fattori quali il grado di lipofilia, la biodisponibilità e la formulazione farmaceutica possono avere un impatto significativo sulla rapidità di efficacia, sulla durata d'azione ed insorgenza di eventi avversi ai triptani. Vi sono però indicazioni che suggeriscono che la non-risposta ad un triptano riduca la possibilità che il paziente risponda al nuovo triptano proposto.



#### *Headache Periodicity Spectrum (13)*

Alcuni fattori clinici sembrano inoltre modulare, positivamente o negativamente, la risposta al trattamento con uno specifico triptano; tra questi si annoverano: a) concomitante uso di altri farmaci; b) assunzione di farmaci indicati per la terapia di profilassi dell'emicrania; c) uso eccessivo di analgesici; d) scorretta assunzione dei triptani (dosaggio/tempo di somministrazione); e) assorbimento incompleto della molecola (5,9). È importante perciò seguire attentamente le istruzioni mediche quando si assumono questi farmaci, specie per quanto riguarda tempistica e formulazione più adeguata. A complicare il quadro si somma l'evidenza che, in uno stesso paziente, non tutti gli attacchi emicranici rispondono analogamente ad un medesimo triptano. Possono, infatti, coesistere nel soggetto crisi emicraniche di diverse tipologie (emicrania con aura o senz'aura, emicrania mestruale, emicrania con atonia gastrica) che rispondono in maniera differente allo specifico triptano somministrato.

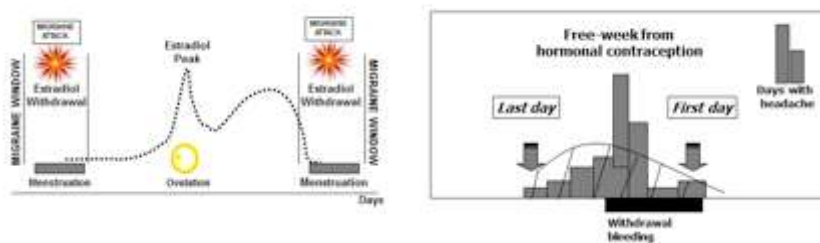
La variabilità farmaco-specifica nonché quella clinica inter-individuale non spiegano tuttavia perché, a parità di condizioni cliniche, tipologia di emicrania e corretta assunzione del farmaco, non tutti i soggetti emicranici risultano rispondere analogamente alla terapia con triptani. Studi recenti suggeriscono che la variabilità individuale che si osserva nella risposta ai triptani può anche dipendere, almeno in parte, da fattori genetici. Si tratta, in particolare, di polimorfismi specifici in geni appartenenti al sistema serotonergico e dopaminergico, tra cui il gene SLC6A4 (codificante per un trasportatore della serotonina), DRD2 (codificante per il recettore D2 della dopamina) e COMT (codificante per l'enzima deputato al catabolismo delle catecolamine) (9,11); essi non svolgono tanto un ruolo attivo nel causare la malattia, ma sono piuttosto espressione della differenza genetica che si è venuta a costituire nei millenni nelle popolazioni. La recente introduzione di tecnologie per la genotipizzazione e il sequenziamento del genoma umano potrebbe permettere, in un prossimo futuro, di individuare profili genetici peculiari, consentendo così la personalizzazione e l'ottimizzazione del trattamento farmacologico (con beneficio, in ultima analisi, sia della qualità di vita del paziente che di utilizzo delle risorse economiche).

# COSA FARE SE IL PAZIENTE NON RISPONDE AI TRIPTANI?

Per il trattamento sintomatico sono disponibili numerosi presidi terapeutici specifici (triptani e derivati dell'ergot) e non specifici (analgesici e FANS, antiemetici). Si definisce sintomatico un farmaco che ha lo scopo di far passare gli attacchi una volta che sono iniziati, azzerando (o riducendo significativamente) il dolore e/o i sintomi associati al mal di testa e quindi la disabilità causata dagli stessi attacchi.

## 1. ERGOTAMINICI.

Questa classe è considerata come terapia specifica dell'emicrania (assieme ai triptani). Fino all'avvento dei triptani, gli ergotaminici sono stati considerati, infatti, farmaci di elezione nell'estinzione dell'attacco emicranico; oltre ad avere un effetto simile a quello dei triptani sui recettori serotoninergici 5HT<sub>1B</sub> e 5HT<sub>1D</sub> hanno anche un effetto agonista alfa adrenergico e un debole effetto dopamino-agonista (più evidente per l'ergotamina e meno per la diidroergotamina che presenta quindi meno problemi di tollerabilità legati alla nausea). All'interno di questa famiglia il farmaco che ha riscosso maggiore successo è stato indubbiamente la diidroergotamina (DHE), dotata di una efficacia provata (12). La DHE è disponibile in diverse formulazioni, le quali possono incidere sulla durata dell'effetto del farmaco; mentre la via intravenosa e nasale hanno, infatti, una emivita medio-corta, quella orale possiede una più lunga emivita. In Italia abbiamo solo la formulazione in compresse e quella in gocce. Le fiale e lo spray non sono più disponibili, due formulazioni particolarmente utili in pazienti che hanno attacchi improvvisi, erratici, non prevedibili, che raggiungono rapidamente l'acme del dolore e a cui si associa talora anche iperemesi!



*Rappresentazione schematica del concetto di "menstrual window" per l'emicrania mestruale e la cefalea da sospensione della "pillola" (17)*

Questa ampia disponibilità in termini di rapidità e durata d'azione rendono il farmaco particolarmente versatile e può essere, quindi, "cucito" ad hoc sul tipo di attacco che il paziente presenta. In particolare la DHE orale, a lunga emivita, si è dimostrata nella pratica clinica molto utile soprattutto nei pazienti con attacchi emicranici a periodicità prevedibile (15,16,17) come innanzitutto in caso di crisi associate al ciclo mestruale (nei giorni da -2 a +3) e alla sospensione della "pillola" usata a scopo anticoncezionale (entro 5 giorni dall'ultimo uso di estrogeni), ma anche in casi di emicranie periodiche "di fine settimana/primi giorni di vacanza/giorno prima dell'esame" oppure prima di performance professionali ad alto overload psicofisico (stress/distress).

*L'AIFA nel 2013 con una lettera inviata agli operatori sanitari ha informato che la DHE non deve essere più utilizzata nella prevenzione a medio-lungo termine delle crisi emicraniche (profilassi); nella stessa comunicazione però l'AIFA ha confermato in accordo con l'EMA l'indicazione della DHE come farmaco utile nel trattamento sintomatico delle crisi emicraniche, anche di origine mestruale (19).*

## 2. ANALGESICI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS).

Non sono farmaci specifici per l'emicrania, ma sostanze che prese a prestito dall'armamentario terapeutico sviluppato per altre patologie dolorose hanno dimostrato un buon effetto antidolorifico,

specie negli attacchi emicranici non- disabilitanti (di severità lieve/severità moderata). Le evidenze più convincenti di efficacia sono attualmente disponibili per: acido acetilsalicilico (ASA); salicilato di lisina; naprossene sodico; ibuprofene; diclofenac sodico e potassico; metamizolo; chetoralac (1). Esistono anche in formulazione di associazione con antiemetici/procinetici (per contrastare la nausea e il vomito) oppure formulazioni ad assorbimento orale per un effetto più rapido.

## NOTE

- **L'efficacia della terapia sintomatica** deve essere monitorata nel tempo con l'uso del diario. In questo modo è possibile valutare l'efficacia sul dolore e sui sintomi d'accompagnamento, la presenza di recidive, il consumo del farmaco/farmaci prescritti e l'introduzione di farmaci di soccorso/salvataggio ove quello indicato come prima scelta non sia efficace.
- **Una terapia di profilassi** deve essere proposta se sono presenti 4 giorni nel mese di cefalea disabilitante. Si può iniziare anche quando gli attacchi sono meno di 4 al mese ma non rispondono alle terapie sintomatiche. Si definisce di profilassi un farmaco che assunto per alcuni mesi (di solito da 3 a 6) riduce, prevenendo, la frequenza, la durata e la severità degli attacchi. L'intervento profilattico si considera efficace quando riduce almeno del 50% la frequenza degli attacchi. I benefici clinici possono comunque comparire a distanza di 1-3 mesi dall'inizio della terapia.
- **Mini terapie anticefalalgiche** fondate sull'uso di farmaci a meccanismo d'azione multiplo/polivalente sono ampiamente praticate con buoni risultati clinici nel trattamento ultra-breve (H24-H36) e di breve- durata (da 2 giorni a una settimana max) di attacchi emicranici ad occorrenza altamente prevedibile, siano essi a frequenza periodica (flussi mestruali, weekend...) che ricorrenti in rapporto a fattori di scatenamento ben noti (innanzitutto ai pazienti!). Al riguardo sono presenti in letteratura esperienze con molecole di varia natura, a volte riconosciute efficaci in via serendipeta, più spesso invece sperimentate secondo schemi posologici/tempistiche a ponte tra: 1) estinzione (sintomatica!) di "crisi abortive"; 2) prevenzione (profilattica!) di crisi ancora in fase di innesco-suscettibilità nocicettiva prodromica.

## Bibliografia

1. Linee Guida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee, 2011
2. G. Roberto et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015; 35(2):118-31
3. Farkkila M, Olesen J, Dahlof C, et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23:463-471
4. Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, et al. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2006; 46:1142-1150
5. Diener HC and Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10:1831-1845
6. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45:156-162
7. Láinez MJ. Almotriptan: meeting today's needs in acute migraine treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1659-1673.
8. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache* 2009;49:350-363.
9. Dahlöf CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans-review of four trials. *Cephalalgia* 2006; 26:98-106
10. Terrazzino S, Viana M, Floriddia E, et al. The serotonin transporter gene polymorphism STin2 VNTR confers an increased risk of inconsistent response to triptans in migraine patients. *Eur J Pharmacol* 2010; 641:82-87
11. Cargnin S, Magnani F, Viana M, et al. An opposite direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans. *J Pain*. 2013; 14:1097-1106
12. Asuni C, Cherchi A, Congiu D, et al. Association study between clinical response to rizatriptan and some candidate genes. *J Headache Pain*. 2007; 8:185-189

13. Silberstein SD, Kori SH. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2013 May;27(5): 385-94. doi: 10.1007/s40263-013-0061-2
14. Nappi G, Sjaastad O. Chronobiological correlates of headache. *Cephalalgia* 1983; 3 (suppl 1): 1-229
15. Nappi G, Manzoni G, *Manuale delle cefalee*. Centenario Masson, 2004
16. Nappi G, Rossi P. *Migraine. Current concepts*. Current Medical Literature Ltd, 2004
17. Nappi G, Moskowitz M. eds. *Headache*. Vol. 97, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2011
18. Nappi RE, Berga SL. Migraine and reproductive life. In Nappi G, Moskowitz M. eds. *Headache*, Vol. 97 *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2011: 303-22
19. Viana M, Nappi G. Eemicrania ciclica. Dalla comprensione fisiopatologica alle opportunità terapeutiche in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile. *www.cefalea.it*. (Approfondimenti terapeutici I), 2015