

## Indicazioni all'uso della diidroergotamina nel trattamento del dolore emicranico alla luce della informativa AIFA 2013

Luisa Gervasio<sup>1,4</sup>, Cinzia Fattore<sup>2,4</sup>, Ennio Pucci<sup>3,5</sup>, Fabio Antonaci<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Farmacia;

<sup>2</sup>Clinical Trial Center;

<sup>3</sup>Headache Science Center;

<sup>4</sup>IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia;

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

**Riassunto.** Alla luce della legge sulla farmacia dei servizi del 2009, sempre di più le farmacie sono coinvolte nel processo della qualità e sicurezza delle cure. La farmacia tradizionale tende quindi a trasformarsi in un luogo di promozione e produzione della salute diventando un valido strumento di interazione tra cittadini e figure sanitarie al fine di migliorare la qualità di vita e il bene comune. Ciò presuppone che il farmacista collabori in sinergia con i diversi professionisti sanitari, principalmente con i medici specialisti e ospedalieri, gli infermieri e i medici di medicina generale; questo approccio, che a maggior ragione richiede competenza e innovazione, porterà alla definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDT) rispondenti sempre di più alle necessità dei cittadini.

**Parole chiave:** abuso di farmaci, cefalee, counseling, farmacia, percorsi diagnostico terapeutici (PDT)

### INDICATIONS FOR USE OF DIHYDROERGOTAMINE IN THE TREATMENT OF MIGRAINE PAIN IN THE LIGHT OF THE 2013 AIFA RECOMMENDATIONS

**Summary.** In the light of the 2009 Italian law on service pharmacies, more and more pharmacies are participating in the process of ensuring healthcare quality and safety. Traditional pharmacies are tending to become places involved in the production and promotion of health and are becoming a valuable means of communication between citizens and healthcare operators, with a view to improving quality of life and promoting the common good. All this requires pharmacists to collaborate synergistically with different health professionals, mainly specialists and hospital doctors, nurses and general practitioners; this approach, which requires expertise and innovation, will lead to the definition of diagnostic/treatment pathways that increasingly meet citizens' needs.

**Key words:** headache medication overuse, headache, counseling, pharmacy, diagnostic/treatment pathways

### INDICACIONES PARA EL USO DE LA DIHIDROERGOTAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE LA MIGRAÑA A LA LUZ DE LAS ADVERTENCIAS AIFA 2013

**Resumen.** Después de la aprobación de la ley italiana del 2009 sobre la farmacia de los servicios, las farmacias están cada vez más involucradas en el proceso de la calidad y de la seguridad de los medicamentos. La farmacia tradicional entonces tiende a convertirse en un lugar de promoción y producción de la salud, volviéndose un valioso medio de comunicación entre la población y los profesionales de la salud, con la finalidad de mejorar la calidad de la vida y el bienestar común. Todo esto requiere que el farmacéutico colabore de forma sinérgica con los diferentes profesionales de la salud, sobre todo con los médicos especial-

istas y de los hospitales, los enfermeros y los médicos generales. Este enfoque, que requiere experiencia e innovación, llevará a la definición de protocolos de tratamiento diagnóstico que cumplan cada vez más con las necesidades de los ciudadanos.

**Parablas clave:** abuso de medicamentos, asesoramiento de salud, migrañas, protocolos diagnóstico-terapeuticos

### Verso servizi farmaceutici di comunità

In seguito alla legge del 18 Giugno 2009 n.69 sulla FARMACIA DEI SERVIZI e successivi decreti attuativi del 16 Dicembre 2010 e del 08 Luglio 2011 emerge chiaramente come le farmacie di comunità siano coinvolte a pieno titolo nel perseguimento della qualità e della sicurezza delle cure. In quest'ottica la farmacia tradizionale tende a trasformarsi in un centro polifunzionale, un luogo di promozione e produzione della salute che, per la sua tipica diffusione territoriale, rappresenta un valido strumento di interazione tra cittadini e figure sanitarie che vi operano per migliorare la qualità di vita e il bene comune. Una farmacia di comunità, intesa come Presidio socio sanitario polivalente, presuppone anche una sinergia di intenti e di funzioni tra diversi professionisti, quindi non solo farmacisti ma anche medici, specialisti e ospedalieri, infermieri e altri operatori sanitari. Parimenti, la collaborazione dei farmacisti con i medici di medicina generale può garantire un riferimento e un supporto rivolto all'uso appropriato dei farmaci, alle verifiche dell'aderenza e della continuità terapeutica, al *Counseling* sui corretti stili di vita. Questo approccio di tipo multidisciplinare, che richiede risposte competenti e innovative, ha portato e porterà alla definizione di Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDT) che siano pienamente rispondenti alle necessità dei cittadini (1, 2).

### Monitorare per curare

Il Progetto "Monitorare per curare" (Figura 1) rappresenta un esempio Pilota prototipale calzante con l'operatività di un servizio polifunzionale di comunità. I 33 farmacisti che hanno aderito all'indagine hanno effettuato a cura dei Neurologi del Mondino

tre serate di aggiornamento sulle cefalee, in particolare approfondendo del capitolo "mal di testa": 1) criteri di classificazione delle Cefalee Primarie (Essenziali/Idiopatiche) e delle Cefalee Secondarie ad altre patologie (Cefalee Sintomatiche); 2) le corrette modalità d'uso dei farmaci profilattici/sintomatici degli attacchi; 3) misure/provvedimenti non farmacologici; 4) suggerimenti/consigli utili a prevenire il Mal Uso/Abuso/Dipendenza da medicinali anticefalalgici. Obiettivo principale dello studio è stata l'acquisizione in Provincia di Pavia di dati sul consumo di antidolorifici specifici (Triptani; derivati dell'ergot) e aspecifici (FANS e analgesici, anche di combinazione/in associazione). L'utente che ha acquistato un farmaco per bloccare un attacco di cefalea è stato: 1) reclutato dopo una breve descrizione verbale del Progetto con l'ausilio di un poster esposto in farmacia; 2) invitato a rispondere a tre semplici domande compilando una scheda con i seguenti quesiti:

- con che frequenza soffre di mal di testa?
- quanti analgesici assume (tipologia e numero)?
- è già seguito da uno specialista?



Figura 1.

Le risposte rappresentano il punto di partenza del PDT di ciascun paziente arruolato. In 33 Farmacie della Provincia (Figura 2) sono stati così reclutati 199 pazienti, successivamente sottoposti ad una intervista telefonica da parte di specialisti del Centro Cefalee di Pavia (Questionario *ad hoc*); 73/272 schede compilate non sono state prese in considerazione (<18->60 aa/ rinuncia/mancato contatto). Tutti i 199 pazienti reclutati (77% donne e 23% uomini) sono stati visitati al Centro Cefalee del Mondino e controllati dopo 3, 6, 12 mesi. Alla prima osservazione i pazienti, oltre a ricevere indicazioni in merito alla gestione del proprio disturbo, sono stati invitati a monitorare il consumo di farmaci anticefalalgici (v. Carta Diario, Figura 3).



Figura 2. Hanno aderito al Progetto Pilota 33 (7 a PV, 9 nel Pavese, 10 in Lomellina, 7 in Oltrepò)

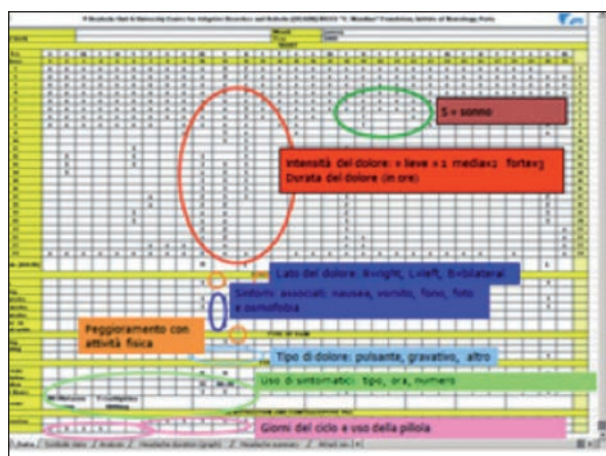


Figura 3. Diari e calendari (3)

Il 28 % (56/199) dei pazienti reclutati rientra nella categoria diagnostica di “Cefalea da Uso Eccessivo di Farmaco (o Farmaci)” (nota I), trattandosi nella maggior parte dei casi di FANS, acido acetilsalicilico e, a decrescere, di uno o più prodotti di combinazione di analgesici semplici e, poi, di antidolorifici specifici (triptani, DHE).

### Impiego clinico della DHE e raccomandazioni AIFA

Fino all’avvento del sumatriptan, gli ergotaminici sono stati considerati farmaci d’elezione nell’estinzione dell’attacco emicranico; oltre ad avere un effetto simile a quello dei triptani sui recettori serotoninergici 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> hanno anche un effetto agonista  $\alpha$ -adrenergico e un debole effetto dopaminoagonista (più evidente per l’ergotamina che per la diidroergotamina (DHE), con meno problemi, pertanto, di tollerabilità legati alla nausea). All’interno di questa famiglia il farmaco che ha riscosso maggiore successo è stato indubbiamente la DHE, dotata di efficacia provata. La DHE è disponibile in diverse formulazioni, le quali possono incidere sulla durata dell’effetto del farmaco; mentre la via intravenosa, nasale (e inalatoria nel Nord America) hanno, una emivita medio-corta, quella orale possiede emivita più lunga. In Italia abbiamo in vendita solo la formulazione in compresse (diidroergotamina metansulfonato) e quella in gocce (diidroergotamina mesilato); non sono invece più disponibili da noi le fiale e lo spray, due formulazioni farmaceutiche particolarmente utili in pazienti che hanno attacchi improvvisi e/o non prevedibili, che raggiungono l’acme del dolore rapidamente (4). Dal 2013 la DHE, per la sua potenziale associazione causale con l’ergotismo come segnalato da EMA e AIFA (5), non è indicata nel trattamento a medio/lungo termine dell’emicrania (nota II). Ne consegue che la DHE per os rimane un farmaco valido 1) come terapia sintomatica degli attacchi emicranici, in particolare nei pazienti non responders ai triptani (6); 2) come mini-terapia ciclica dell’emicrania mestruale (nota III).

In particolare la DHE metansulfonato:

- a liberazione immediata (1,50 mg);
- a liberazione programmata (3,50 mg);

si è dimostrata nella pratica clinica molto utile negli attacchi a periodicità altamente prevedibile (6-7), come di frequente è il caso di crisi associate al ciclo mestruale e alla sospensione della "pillola" usata a scopo anticoncezionale, ma anche in casi di emicranie da weekend (MINIPROFILASSI CICLICA) (5-9). La DHE per via orale va invece proscritta come farmaco antiemicranico di profilassi nella terapia preventiva di tipo continuativo a medio/lungo termine.

## Note

### I. Cefalea da uso eccessivo di farmaco (o farmaci)

- *Terminologia precedente:* cefalea "da rimbalzo", cefalea "indotta dai farmaci", "cefalea da misuse (uso sbagliato)".
- *Criteri diagnostici:* A) Cefalea presente per  $\geq 15$  giorni al mese in un paziente con una cefalea preesistente; B) uso eccessivo regolare da  $> 3$  mesi di uno o più farmaci per il trattamento acuto o sintomatico del "mal di testa"; C) Cefalea cronica non inquadrabile in altre categorie diagnostiche della Classificazione Internazionale.
- *Commenti:* 1) il numero di giorni/mese si fonda sull'Opinione di Esperti, non su indagini scientifiche provate:  $\geq 15$  giorni al mese per i semplici analgesici (paracetamolo; aspirina; FANS);  $\geq 10$  giorni al mese per ergotamini, triptani, oppioidi, prodotti di combinazione di uno o più classi. 2) La maggior parte dei pazienti migliora dopo la sospensione del farmaco abusato e un semplice opuscolo informativo su come un consapevole uso è spesso sufficiente per prevenire o interrompere l'uso eccessivo. 3) La maggior parte dei pazienti tipicamente abusano di associazioni di antidolorifici aspecifici, oppioidi,  $\beta$ -bloccanti e/o caffeina; studi prospettici hanno provato che sono proprio i pazienti che fanno uso/maluso di questi prodotti di associazione di analgesici aspecifici cosiddetti "da banco" a presentare con maggiore frequenza episodi di ricaduta in overuse dopo il trattamento di sospensione/svezzamento.

### II. Interazioni e controindicazioni

Da un punto di vista farmacodinamico l'uso concomitante di ergotamini, triptani e altri vasocostrit-

tori va evitato, dal momento che ciò potrebbe comportare incremento di vasocostrizione. Sebbene, inoltre, la somministrazione combinata di DHE e propranololo (un  $\beta$ -bloccante largamente usato nella profilassi a medio-lungo termine dell'emicrania) sia generalmente ben tollerata, una particolare attenzione è richiesta nei pazienti con compromissione vascolare. D'altra parte, la DHE non va utilizzata nei pazienti con patologia coronarica, vasculopatie periferiche e ipertensione arteriosa non controllata (8).

Le interazioni farmacologiche si verificano a carico del citocromo P450; va evitato pertanto l'uso concomitante di antibiotici macrolidi (eritromicina, etc.) e degli antimicotici azolici chetonazolo, etc.). Il mancato metabolismo della DHE ne aumenta le concentrazioni plasmatiche con conseguente vasospasmo ed ischemia tissutale.

La biodisponibilità della DHE è assoluta a seguito di somministrazione per via endovenosa ed intracutanea, ridotta invece per via orale a causa di un effetto elevato al primo passaggio nel fegato. A livello epatico il farmaco viene metabolizzato in un certo numero di metaboliti, tra i quali il principale, la 8-idrossi-ergotamina, raggiunge fino al 5-7% della dose ingerita e nell'uomo possiede la stessa attività della molecola madre (4).

### III. Criteri diagnostici dell'Emicrania Mestruale (10)

- Emicrania Mestruale pura.
- Attacchi di Emicrania senza Aura in una donna mestrata.
- Evidenza documentata e prospetticamente registrata di almeno tre cicli consecutivi che confermi che gli attacchi si verificano esclusivamente nei giorni 1+ (cioè giorni da -2 a +3) delle mestruazioni in almeno due di tre cicli mestruali e in nessun altro periodo del ciclo.
- Emicrania Mestruale correlata alle mestruazioni.
- Attacchi di Emicrania senza Aura in una donna mestrata.
- Evidenza documentata e prospetticamente registrata di almeno tre cicli consecutivi che confermi che gli attacchi si verificano esclusivamente nei giorni 1+ (cioè giorni da -2 a +3) delle mestruazioni in almeno due di tre cicli mestruali ed anche in altri periodi del ciclo.

- Commento: Per gli scopi della ICHD-3beta, la mestruazione è considerata il sanguinamento endometriale derivante sia dal normale ciclo mestruale, sia dalla sospensione dei progestinici esogeni, come in caso di terapia contraccettiva orale combinata o di terapia ormonale sostitutiva ciclica. Il primo giorno delle mestruazioni corrisponde al giorno 1 e il giorno precedente è il giorno -1; non c'è il giorno 0.

## Bibliografia

1. Sanfilippo L. Il ruolo del farmacista in un IRCCS di diritto privato. *RagiuFarm* 2014;143:48-60
2. Nappi R., Gervasio L. Il ruolo del farmacista in ospedale. *Cefalee Today* 2014;94:1-4
3. Nappi G., Jensen R, Nappi R.E., Torelli P., Olesen J. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia* 2006;26:905-16
4. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015;55(6):778-93
5. Restrizione di indicazioni per medicinali contenenti diidroergotamina. Nota informativa EMA-AIFA, luglio 2013
6. Cargnin S., Terrazzino S., Pucci E., Viana M. La farmacoresistenza ai triptani: un problema che riguarda migliaia di persone in Italia. *Confinia Cephalalgica* 2016;26:30-34
7. Viana M., Nappi G. Dalla comprensione fisiopatologica alle opportunità terapeutiche in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile. *Confinia Cephalalgica* 2016;26:26-29
8. Silberstein S.D., Kori S.H. CNS Drugs. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. 2013;27(5):385-94
9. Nappi G., Manzoni G.C. *Manuale delle Cefalee*. Centenario Masson, 2004
10. Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-3beta). 2014 [www.neolatingroupheadache.net](http://www.neolatingroupheadache.net)