

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

*Sarah Cargnin<sup>1</sup>, Salvatore Terrazzino<sup>1</sup>, Ennio Pucci<sup>2</sup>, Michele Viana<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup>Headache Science Center, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Università di Pavia.  
E-mail: sarah.cargnin@uniupo.it

**Riassunto.** I triptani rappresentano la terapia di prima scelta per il trattamento sintomatico dell'emicrania di intensità moderata e severa. Nonostante il loro buon profilo benefico/rischio, un terzo circa dei pazienti in trattamento con tali farmaci risulta essere parzialmente o totalmente non responsivo ad uno specifico triptano. Una scorretta assunzione del farmaco in termini di dosaggio o tempo di somministrazione, un sovrautilizzo dello stesso e/o un incompleto assorbimento della molecola costituiscono alcune tra le principali cause di scarsa responsività alla terapia con triptani. Nonostante il meccanismo d'azione di tutti i triptani ad ora in commercio sia il medesimo, una parziale o mancata risposta ad uno specifico triptano non risulta essere predittiva di inefficacia terapeutica ad un'altra molecola appartenente alla stessa classe. È, infatti, noto che lo switch da un triptano rivelatosi inefficace ad un altro, può comunque risultare in una risoluzione delle crisi emicraniche. Alternative terapeutiche efficaci nel trattamento sintomatico dell'emicrania in soggetti non responsivi ai triptani sono ad oggi rappresentate dagli i) ergotamini, nello specifico diidroergotamina, indicata per il trattamento sintomatico delle crisi emicraniche, incluse quelle di origine mestruale, e da ii) alcuni analgesici antiinfiammatori non steroidei (FANS), tra cui acido acetilsalicilico, naprossene sodico, ibuprofene, diclofenac e chetorolac, efficaci nella risoluzione di attacchi emicranici non disabilitanti e di severità lieve/moderata. L'efficacia della terapia sintomatica in uso, qualunque essa sia, deve essere monitorata nel tempo mediante la compilazione da parte del paziente di un diario su cui riportare nel dettaglio, per ogni attacco emicranico, la terapia antiemicranica assunta e la risposta ottenuta dopo somministrazione della stessa. In questo modo, la completezza delle informazioni riportate sul diario può essere utile allo specialista al fine di valutare l'efficacia terapeutica in termini di riduzione/scomparsa della percezione algica, risoluzione dei sintomi d'accompagnamento, consumo del farmaco/farmaci prescritti e introduzione di farmaci di soccorso/salvataggio ove quello indicato come prima scelta non sia risultato efficace.

Parole chiave: emicrania, farmacoresistenza, triptani

«DRUG RESISTANCE TO TRIPANS: A PROBLEM FOR THOUSANDS OF PEOPLE IN ITALY»

**Summary.** The triptans are the first-line treatment for the symptomatic treatment of migraine of moderate and severe intensity. Despite their good risk/benefit profile, a third of patients treated with these drugs appears to be partially or completely non-responsive to a specific triptan. The main reasons for poor response to triptans include incorrect use of the drug (taking the wrong dosage or taking the drug at the wrong time), overuse of the drug and/or incomplete absorption of the molecule. Even though all the triptans currently on the market share the same mechanism of action, a partial response or no response to a specific triptan does not appear to be predictive of therapeutic ineffectiveness to another molecule belonging to the same class. It is in fact known that migraine attacks can be resolved by switching from a triptan that has proved ineffective to another triptan. Alternative treatments effective in the symptomatic treatment of migraine in triptan non-responders are the following: i) ergotamines, specifically dihydroergotamine, indicated for the symptomatic treatment of migraine (including menstrual migraine) attacks, and ii) some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including aspirin, naproxen sodium, ibuprofen, diclofenac and ketorolac, effective in resolving non-disabling migraine of mild/moderate severity. The effectiveness of the symptomatic therapy being used, whatever it is, should be monitored over time by having the patient keep a detailed headache diary in which he/she records, for each migraine attack, the migraine therapy taken and the response obtained. Complete in-

formation, carefully recorded in the diary, can be useful, enabling the specialist to assess the efficacy of the treatment in terms of reduction/disappearance of the pain sensation, resolution of the accompanying symptoms, intake of the prescribed drug/drugs, and introduction of rescue medication should the first-choice drug prove ineffective.

**Key words:** migraine, drug resistance, triptans

«LA FARMACORESISTENCIA A LOS TRIPTANES UN PROBLEMA QUE AFECTA A MILES DE PERSONAS EN ITALIA»

**Resumen.** Los triptanes representan la terapia de primera elección para el tratamiento sintomático de la migraña de intensidad moderada a severa. A pesar de su buen perfil riesgo/beneficio, cerca de un tercio de los pacientes en tratamiento con estos fármacos resultan tener una respuesta parcial o no responden a un triptan específico. Una incorrecta ingesta del fármaco, o tiempo de administración, o el mal uso del mismo y/o una incompleta absorción de la molécula son algunas de las principales causas de la escasa respuesta a la terapia con triptanes. Aunque el mecanismo de acción de todos los triptanes en el mercado es el mismo, la falta de respuesta o respuesta parcial a un triptan específico no parece ser predictivo de ineficacia terapéutica a otra molécula que pertenece a la misma clase. De hecho, se sabe que el cambio de una triptan ineficaz a otro, todavía puede dar lugar a una resolución de las crisis de migraña. Terapias alternativas eficaces en el tratamiento sintomático de la migraña en personas que no responden a los triptanes son hoy representadas por i) ergotamina, dihidroergotamina específicamente indicado para el tratamiento sintomático de las crisis de migraña menstrual, incluyendo el origen, y ii) ciertos analgésicos antiinflamatorios (AINE), incluyendo la aspirina, naproxeno sódico, ibuprofeno, diclofenac y ketorolac, eficaz en la resolución de la migraña no invalidantes de severidad leve / moderada. La eficacia de la terapia sintomática en uso, sea lo que sea, debe ser monitoreada a través del tiempo mediante el cumplimiento por parte del paciente de un diario en el que reporta en detalle, cada ataque de migraña, el fármaco que toma y la respuesta obtenida después de la administración de mismo. De esta manera, la integridad de la información contenida en el diario puede ser útil para el especialista para evaluar la eficacia terapéutica en términos de reducción / desaparición de la percepción del dolor, la resolución de los síntomas que la acompañan, el consumo de fármaco/s prescritos y la introducción de medicamentos de rescate / salvataje si la indicada como la primera opción no es eficaz.

**Palabras claves:** migraña, farmacoresistencia, triptanes

### 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 vasocontrittiva 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 cefalalgici, 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 farmacocinetiche. 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, ai triptani 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:

- Headache response: misura la percentuale dei pazienti nei quali l'intensità del dolore passa da un livello mode-

rato o severo a lieve o assente entro 2 ore.

- Pain freedom a 2 ore (2-h PF): misura la percentuale dei pazienti con assenza di dolore entro 2 ore dall'assunzione del farmaco.
- 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 le 24 ore successive.
- 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 (2). Il loro rapporto rischio/beneficio, perciò, è molto buono.

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, infatti, avere un impatto significativo sulla rapidità di efficacia, sulla durata d'azione ed insorgenza di eventi avversi ai triptani. Tuttavia, vi sono indicazioni che suggeriscono che la non-risposta ad un triptano riduca la possibilità che il paziente risponda al nuovo triptano proposto.

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 se-

guire attentamente le istruzioni mediche quando si assumono questi farmaci, specie per quanto riguarda la tempistica di somministrazione e la 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, almeno in parte, dipendere da fattori genetici. Si tratta, in particolare, di polimorfismi specifici in geni appartenenti al sistema serotoninergico 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) (10-12). 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).

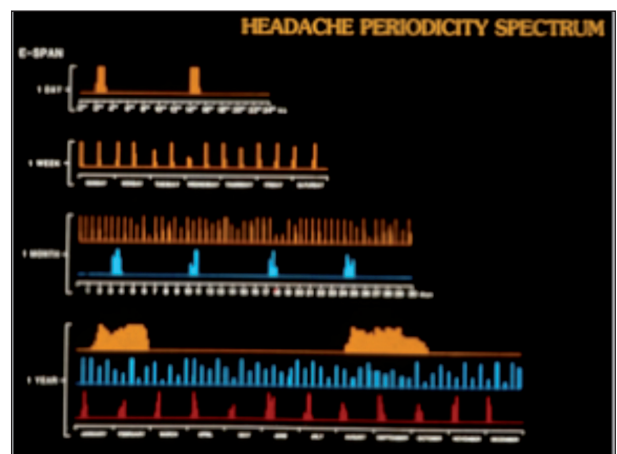


Figura 1. Headache Periodicity Spectrum (13)

## 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.

### *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. 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 (13). 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.

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 (15-18) 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, vedi Figura 2), 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).

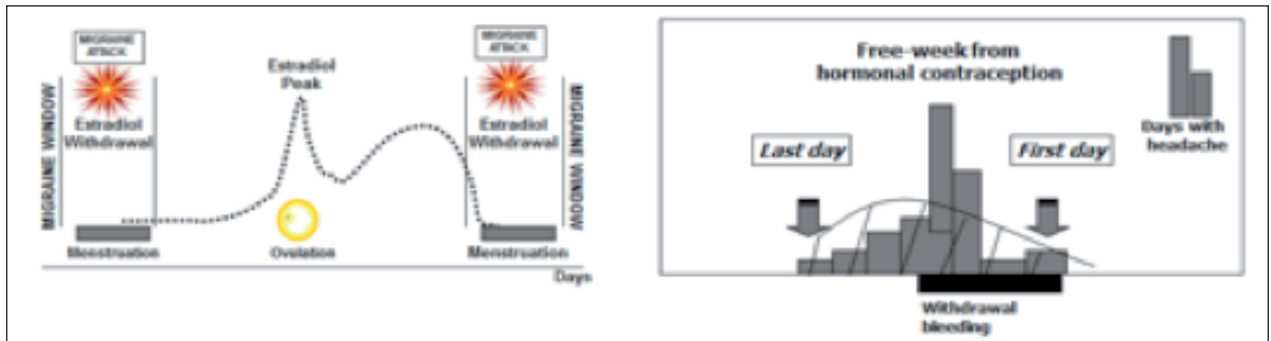
L'AIFA nel 2013 con una lettera inviata agli operatori sanitari ha informato che la DHE non deve essere più utilizzata nella prevenzione a medio-lungo termine delle crisi emicraniche (profilassi); nella stessa comunicazione però l'AIFA ha confermato in accordo con l'EMA l'indicazione della DHE come farmaco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

### *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.



**Figura 2.** Rappresentazione schematica del concetto di “menstrual window” per l’emicrania mestruale e la cefalea da sospensione della “pillola” (17)

• *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

- Linee Guida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee, 2011
- 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
- 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
- Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, et al. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache* 2006; 46:1142-1150
- Diener HC and Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10:1831-1845
- Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45:156-162
- Láinez MJ. Almotriptan: meeting today’s needs in acute migraine treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1659-1673
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Nappi G, Sjaastad O. Chronobiological correlates of headache. *Cephalalgia* 1983; 3 (suppl 1): 1-229
- Nappi G, Manzoni G, Manuale delle cefalee. Centenario Masson, 2004
- Nappi G, Rossi P. Migraine. Current concepts. Current Medical Literature Ltd, 2004
- Nappi G, Moskowitz M. eds. Headache. Vol. 97, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2011
- 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
- Viana M, Nappi G. Emicrania ciclica. Dalla comprensione fisiopatologica alle opportunità terapeutiche in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile. *www.cefalea.it* (approfondimenti terapeutici I), 2015