



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Sede Consorzziata: Università degli studi di Bologna

Dipartimento di *Farmacologia ed Anestesiologia*

---

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE FARMACOLOGICHE

INDIRIZZO: FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA

CICLO: XXV

***Pattern di utilizzo e sicurezza cardiovascolare dei triptani  
nella pratica clinica***

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Pietro Giusti

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Pietro Palatini

**Supervisore:** Dott.ssa Elisabetta Poluzzi

**Dottorando:** Giuseppe Roberto

## Indice

<b>Riassunto .....</b>	<b>5</b>
<b>Summary .....</b>	<b>8</b>
<b>Premessa generale .....</b>	<b>10</b>
<b>Parte 1 - Studio delle modalità di prescrizione dei triptani in Emilia-Romagna .....</b>	<b>12</b>
Introduzione.....	12
Materiali e metodi .....	14
La banca dati dell'Assistenza Farmaceutica Territoriale dell'Emilia-Romagna .....	14
Analisi delle modalità di prescrizione dei triptani in Emilia-Romagna.....	14
Risultati.....	18
Modalità di consumo .....	18
Pazienti a rischio cardiovascolare .....	22
Discussione .....	24
Punti di forza e limiti dello studio .....	27
Conclusioni.....	29
<b>Parte 2 – Screening degli eventi cardiovascolari associati all’assunzione di triptani: data-mining del database internazionale di segnalazione spontanea FDA_AERS .....</b>	<b>30</b>
Introduzione.....	30
Materiali e Metodi .....	32
Il database dell’FDA_AERS .....	32
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).....	32
Processo di data-mining.....	33

Risultati.....	36
Discussione .....	42
Eventi cerebrovascolari.....	43
Aneurismi e dissezioni arteriose.....	44
Eventi vascolari correlati alla gravidanza .....	44
Punti di forza e limite dello studio.....	46
Conclusioni.....	47

**Parte 3 – Analisi quali/quantitativa degli eventi cerebrovascolari associati all’assunzione di triptani presenti all’interno del database dell’FDA\_AERS ..... 48**

Introduzione.....	48
Materiali e metodi .....	51
Analisi qualitativa .....	51
Analisi quantitativa .....	52
Risultati.....	54
Analisi qualitativa .....	54
Analisi quantitativa .....	58
Discussione .....	64
Dissezione dell’arteria carotide: epidemiologia, meccanismo fisiopatologico e fattori di rischio .....	64
Triptani e dissezione dell’arteria carotide .....	66
Pazienti emicranici potenzialmente a rischio di stroke da triptani .....	66
Punti di forza e limiti dello studio .....	68
Conclusioni.....	70

**Conclusioni generali ..... 71**

Bibliografia.....	73
-------------------	----

Indice delle tabelle .....	78
Indice delle figure .....	80
Elenco delle abbreviazioni .....	81
Pubblicazioni e comunicazioni a congressi .....	83



## Riassunto

La presente tesi di dottorato ha avuto come oggetto lo studio delle modalità di utilizzo ed il profilo di sicurezza cardiovascolare (CV) post-marketing degli agonisti selettivi dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub>, una classe di specifici agenti antiemicranici, comunemente chiamati "triptani".

Al fine di descrivere le modalità di prescrizione dei triptani in un ampio campione della popolazione italiana, è stata analizzata la banca dati regionale di Assistenza Farmaceutica Territoriale dell'Emilia-Romagna. Tutti i pazienti che durante il 2007 avevano ricevuto almeno una prescrizione contenente un triptano (N=34915) sono stati osservati per i 12 mesi successivi alla data di prima prescrizione. Sulla base dell'esposizione al farmaco nei 12 mesi precedenti al reclutamento, gli utilizzatori prevalenti sono suddivisi in due distinte popolazioni, *new users* (N=18104) e *already in treatment* (N=16811), le quali sono state successivamente confrontate in termini di frequenza di utilizzo del farmaco e percentuale di soggetti che ricevevano co-prescrizioni di farmaci CV, utilizzate come proxy di un potenziale rischio vasocostrittivo o una controindicazione assoluta verso la terapia con triptani. I risultati dell'analisi hanno permesso di stimare l'incidenza e la prevalenza annuale d'utilizzo dei triptani nella popolazione generale (0,4% e 0,8% rispettivamente), mettendo in luce, inoltre, importanti differenze fra *new users* e i pazienti *already in treatment*. Questi ultimi, che possono essere considerati come pazienti più "familiarì" al trattamento, mostravano una frequenza d'uso marcatamente più elevata rispetto ai *new users* e, in particolare, una percentuale significativamente più elevata di soggetti che assumevano >180 unità posologiche/anno, quindi potenzialmente affetti da cefalea cronica correlata all' uso eccessivo di triptani (0,3% vs 15,3%; p<0,001). Anche i pazienti che ricevevano una co-prescrizione CV erano più spesso presenti fra i pazienti *already in treatment* (12% vs 27,6%; p<0,001). Pertanto, sulla base delle evidenze raccolte, sarebbero auspicabili interventi informativi ad hoc al fine di promuovere l'appropriatezza prescrittiva e l'uso sicuro di questi farmaci antiemicranici, raccomandando ai medici prescrittori un monitoraggio periodico dei pazienti.

Allo scopo di mettere in evidenza eventi di natura CV rari, non noti o poco documentati rispetto alla terapia con triptani, sono state analizzate le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco

presenti nel database internazionale del Food and Drugs Administration\_Adverse Event Reporting System (FDA\_AERS). Per l'estrazione delle segnalazioni di possibile interesse è stato applicato uno specifico processo di data-mining basato sui seguenti passaggi: rimozione dei duplicati, mappatura dei farmaci tramite la classificazione ATC, estrazione degli eventi CV secondo la classificazione MedDRA, applicazione del Reporting Odds Ratio (ROR) e successivo aggiustamento statistico per la concomitante assunzione di farmaci CV (proxy grezzo di un disturbo CV di base). In tal modo sono stati evidenziati tutti gli eventi CV che venivano segnalati più frequentemente in associazione ad un qualsiasi triptano rispetto a tutti i restanti farmaci presenti nel database. L'analisi si è basata su oltre due milioni di segnalazioni inserite nel database fra il 2004 ed il 2010. Tra i 7808 report riguardanti almeno un triptano, l'applicazione del ROR ha evidenziato una possibile relazione fra l'assunzione di un triptano ed una serie di eventi che potevano essere considerati inattesi rispetto alla terapia con questi farmaci: eventi di natura cerebrovascolare, aneurismi e dissezioni, ed eventi correlati alla gravidanza. Sulla base di questi risultati, nel successivo studio è stato possibile focalizzare l'attenzione sui soli eventi cerebrovascolari messi precedentemente in evidenza, allo scopo di acquisire maggiori informazioni sulla relazione tra farmaco ed evento. L'analisi, effettuata sullo stesso dataset del precedentemente studio, si è basata sull'applicazione di due differenti approcci: i) una *case-by-case analysis* riguardante le segnalazioni di uno specifico evento giudicato d'interesse (approccio quantitativo); ii) la selezione di un cluster di eventi cerebrovascolari, tramite la classificazione MedDRA, ed il calcolo del ROR riguardo l'esposizione a triptani, stratificato ed aggiustato statisticamente sulla base di variabili potenzialmente confondenti/modificanti (approccio quantitativo). I risultati dell'analisi qualitativa hanno dimostrato un ruolo possibile dei triptani nell'insorgenza/esacerbazione di un evento cerebrovascolare raro quale la dissezione dell'arteria carotide. Inoltre, l'analisi quantitativa ha permesso di mettere in evidenza alcune sottopopolazioni di utilizzatori che potrebbero essere potenzialmente esposte ad un maggior rischio di incidenti cerebrovascolari correlati all'assunzione di triptani (i.e. 18-44 anni ed utilizzatori di estrogeni/contraccettivi). Tali risultati, potranno essere utilizzati come ipotesi da testare attraverso

successivi studi epidemiologici su larga scala che saranno utili a meglio definire il profilo di sicurezza di questi farmaci.



## Summary

The topic of this PhD thesis concerns the pattern of use and the post-marketing cardiovascular (CV) safety of 5HT<sub>1b/d</sub> receptor agonists, a class of specific antimigraine agents commonly called “triptans”.

With the aim to describe the pattern of utilization of triptans in a wide sample of the Italian general population, the Emilia-Romagna Regional Health Authority Database was analyzed. All patients receiving at least one triptan prescription in 2007 (N=34915) were followed for 12 months after the date of first prescription. On the basis of triptan exposure during the 12 months preceding the date of recruitment, prevalent users were divided into two groups, *new users* (N=18104) and *already in treatment* (N=16811); the respective frequency of triptan use and percentage of subject receiving CV co-prescription (suggestive of potential vasoconstrictive risk or absolute contraindication to triptan use) were described. Results from the analysis provided an estimation of the incidence and the prevalence of triptan use in the general population (0,4% e 0,8% respectively), also highlighting important differences between *new users* and *already in treatment* patients. The latter population, whose patients can be considered more “familiar” to the treatment, showed a markedly higher frequency of use compared to *new users* and, in particular, also a wider percentage of subjects taking >180 posologic units/year, thus potentially affected by chronic headache related to triptan overuse (0.3% vs 15,3%; p<0,001). Even users that received CV co-prescription were more often present among *already in treatment* patients (12% vs 27,6%; p<0,001). Therefore, on the basis of these evidence, periodic patient monitoring should be recommended and informative intervention should be implemented in order to promote appropriate prescription and safe use of these antimigraine drugs.

With the aim to highlight rare, unexpected or poorly documented adverse CV events concerning triptan therapy, reports of suspected adverse drug reaction from the Food and Drugs Administration\_Adverse Event Reporting System (FDA\_AERS) database were analyzed. The data-mining process applied to extract reports of potential interest was based on the following steps: duplicate removal, drugs mapping through the ATC classification, extraction of CV event on the

basis of the MedDRA classification, application of the Reporting Odds Ratio (ROR) and subsequent statistical adjustment of its values considering co-reported CV drugs as a row proxy of a pre-existing CV condition). Through this approach, all CV events that were more frequently reported in association to triptans rather than to all other drugs in the database were identified. The analysis was based on over two millions reports entered into the database between 2004 and 2010. Among a total of 7808 reports with triptan exposure, the application of the ROR highlighted three main groups of events that could be considered unexpected/poorly documented concerning triptan treatment: cerebrovascular events, aneurysm and dissection, and pregnancy related vascular events. On the basis of these results, a subsequent study was performed in order to focus on the cerebrovascular events previously highlighted, with the aim to provide more details on the actual relation between the drug and the event. Therefore, the further analysis was performed on the same dataset used for the previous study. It was based on two different approaches: i) a *case-by-case analysis* concerning reports of a specific cerebrovascular event considered of interest (quantitative approach); ii) the selection of a cluster of cerebrovascular events, on the basis of the MedDRA classification, and the calculation of the stratified and adjusted ROR values for triptan exposure on the basis of potentially confounding/modifying factors (quantitative approach). Results from the qualitative analysis demonstrated a possible role of triptans in the onset/exacerbation of a rare cerebrovascular event such as the dissection of the carotid artery. Moreover, the quantitative analysis allowed for identification of sub-populations of users that could be at risk for cerebrovascular accident related to the triptan treatment (i.e. patients aged 18-44, estrogens/contraceptive users). These findings should be considered as specific hypothesis to be tested through further large scale *ad hoc* epidemiological studies to better define the safety profile of this class of antimigraine agents.

## Premessa generale

Con il termine “triptani” vengono comunemente definite una serie di molecole che agiscono come agonisti selettivi dei recettori serotoninergici 5HT<sub>1b/d</sub> e che trovano la loro applicazione in terapia come specifici agenti antiemicranici.

L'efficacia dei triptani nel trattamento acuto dell'emicrania appare essere correlata alla loro azione sul sistema trigemino-vascolare, dove provocano sia inibizione a livello neuronale sia costrizione dei vasi cerebrali. Tuttavia, la risposta vasocostrittiva evocata da questi farmaci non si limita soltanto a livello centrale ma interessa anche le arterie coronarie e periferiche, sebbene in minor misura. A causa di questa caratteristica farmacologica dei triptani, la loro somministrazione in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (CV) impone cautela, mentre è controindicata per i soggetti con anamnesi di incidenti cerebro- o cardiovascolari.

Sebbene gli studi epidemiologici ad oggi disponibili non suggeriscano un aumentato rischio di reazioni di tipo ischemico dovuto all'assunzione di triptani, diversi casi di eventi avversi (AE) gravi di natura CV (es. infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, colite ischemica) successivi all'utilizzo di triptani sono stati descritti in letteratura e vengono ad oggi considerati fra le possibili reazioni avverse (AR) all'assunzione di questi farmaci; tuttavia, tali effetti indesiderati si pensa possano riguardare prevalentemente soggetti con fattori di rischio o malattie CV preesistenti. Pertanto, l'uso appropriato di questi farmaci rappresenta un aspetto cruciale per la sicurezza dei pazienti trattati.

L'obiettivo della presente tesi è stato quello di descrivere le modalità di prescrizione/utilizzo dei triptani nella pratica clinica e analizzare il profilo di sicurezza CV di questa classe di farmaci sulla base degli eventi avversi spontaneamente segnalati a livello internazionale.

La tesi è suddivisa in tre parti che rispecchiano l'attività di ricerca svolta nei rispettivi anni della Scuola di Dottorato: 1) lo studio delle modalità di prescrizione/utilizzo dei triptani sulla base dei dati di consumo dell'Assistenza Farmaceutica Territoriale (AFT), con particolare attenzione ai pazienti con co-prescrizioni di farmaci CV, considerate proxy di un potenziale rischio vasocostrittivo o una

controindicazione assoluta verso la terapia con triptani; 2) l'analisi del database internazionale di segnalazione spontanea Food and Drugs Administration\_Adverse Events Reporting System (FDA\_AERS) per lo screening degli eventi avversi di natura CV considerati gravi, inattesi e/o poco documentati, e la loro correlazione con l'assunzione concomitante di farmaci per trattare disturbi CV; 3) l'analisi dei principali eventi cerebrovascolari gravi ed inattesi messi in evidenza all'interno del FDA\_AERS, al fine di acquisire maggiori informazioni sulla relazione tra farmaco ed evento e valutare l'influenza di fattori potenzialmente confondenti/modificanti sull'associazione studiata.

# Parte 1 - Studio delle modalità di prescrizione dei triptani in Emilia-Romagna

## Introduzione

L'emicrania è un tipo di cefalea a carattere intermittente e spesso gravemente disabilitante, nella cui patofisiologia sono coinvolti sia il sistema vascolare che quello nervoso (1).

La stima della prevalenza di questo disturbo nella popolazione generale europea è di circa il 15% con una netta preponderanza del genere femminile in cui è 2,2 volte più comune (2).

Il trattamento dell'emicrania deve essere stabilito in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla gravità ed alla frequenza degli attacchi, ai sintomi che accompagnano la cefalea (es. nausea e vomito), alla storia dei trattamenti pregressi e alle preferenze del paziente. Il primo approccio farmacologico è rappresentato dai tradizionali analgesici (aspirina, FANS, paracetamolo) (3). Nel caso in cui questi medicinali non risultassero efficaci, la terapia si basa sull'utilizzo degli agonisti selettivi dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub>, cosiddetti "triptani", farmaci specificatamente utilizzati nel trattamento degli attacchi di emicrania e generalmente considerati come seconda linea di trattamento a causa del loro più delicato profilo di sicurezza (3).

L'efficacia dei triptani nel trattamento acuto dell'emicrania è stata stabilita attraverso studi clinici e rassegne sistematiche, sebbene i dati utilizzati si basassero sul confronto con placebo e l'utilizzo di end-point discutibili (4). L'elevato e ampiamente variabile tasso di risposta al placebo rende, inoltre, molto difficile il confronto fra i diversi farmaci (5).

Le modalità di consumo dei triptani nella "vita reale" sono state, ad oggi, scarsamente studiate. Tra i limitati dati disponibili, alcuni studi effettuati sul database amministrativo del Servizio Sanitario Nazionale italiano, hanno evidenziato una bassa frequenza d'uso ed un elevato turn-over di utilizzatori (6-8). Secondo Ifergane et al., mancanza di efficacia, ricorrenza degli attacchi ed effetti indesiderati sono le ragioni più comuni che porterebbero il paziente ad interrompere il trattamento

(9). Allo stesso tempo, esiste una piccola percentuale di pazienti che tende ad abusare di questa classe di medicinali: tali soggetti sono a rischio di sviluppare una “cefalea da uso eccessivo di farmaci” (dall’inglese *Medication Overuse Headache*), un disturbo ampiamente descritto e documentato in letteratura (10, 11). Come definito dalla *International Headache Society*, questo tipo di cefalea secondaria può insorgere in seguito ad utilizzo eccessivo di farmaci per il trattamento sintomatico dell’emicrania (analgesici, narcotici, ergotamina ed anche triptani) e può far incrementare il numero degli attacchi fino a raggiungere le caratteristiche di frequenza e regolarità della cefalea cronica (12).

Studi recenti hanno dimostrato che i soggetti che soffrono di emicrania, in particolare nella forma con aura, sono più a rischio di incorrere in eventi cardiovascolari come ictus ed infarto miocardio (1, 13, 14). Inoltre, il rischio di accidenti cardiovascolari nei pazienti emicranici può essere teoricamente aumentato dal trattamento stesso con triptani a causa della loro diffusa attività vasocostrittiva. Questi farmaci, infatti, sono in grado di attivare selettivamente i recettori serotoninergici 5HT<sub>1b/d</sub> all’interno del sistema trigemino-vascolare, agendo sia sui vasi cerebrali che, in minor misura, sulle arterie coronarie e periferiche, provocandone una lieve costrizione (15). Di conseguenza, i triptani sono controindicati o devono essere usati con cautela in determinate popolazioni di pazienti che presentano disturbi cardiovascolari.

Ad oggi non ci sono studi pubblicati che abbiano provato a stimare la porzione di pazienti che riceve triptani nonostante la presenza di co-prescrizioni di farmaci CV suggestive di un rischio cardiovascolare di base.

L’obiettivo del presente studio è stato, pertanto, quello di valutare retrospettivamente la prevalenza, l’incidenza e le modalità di utilizzo dei triptani in un’ampia comunità di soggetti, quale la regione Emilia–Romagna, prestando particolare attenzione ai pazienti che ricevono questi medicinali nonostante la presenza di un rischio vasocostrittivo di base suggerito dalla concomitante assunzione di farmaci CV.

## **Materiali e metodi**

### *La banca dati dell'Assistenza Farmaceutica Territoriale dell'Emilia-Romagna*

A partire dal 2002, i dati relativi alla AFT del Servizio Sanitario Regionale (SSR) dell' Emilia-Romagna (ER) vengono registrati ed inseriti in una apposita banca dati alimentata da un flusso informativo contenente i dati di prescrizione farmaceutica (ricette) inviati dalle farmacie pubbliche e private alle Aziende UsI della regione e riguardanti i circa 4 milioni abitanti della regione. Tale banca dati è suddivisa in tre distinti dataset. Il primo, denominato PRESCRIZxxxx, contiene le informazioni riguardanti la specialità, ovvero relative alla farmacia erogante, al prescrittore ed all'assistito. Il secondo, SPECIALxxxx, contiene i campi chiave identificativi della prescrizione e le informazioni relative alla singola specialità erogata. Questo può essere messo in relazione con il precedente dataset, PRESCRIZxxxx, attraverso il codice progressivo univoco assegnato ad ogni prescrizione. Il terzo dataset è denominato CReVIFxxx: esso contiene le informazioni relative alle singole specialità come il codice ATC, il numero di unità posologiche per confezione e la quantità principio attivo per unità posologica e comunica con il dataset PRESCRIZxxxx attraverso il codice identificativo univoco che viene attribuito ad ogni specialità (MinSan9).

La banca dati regionale viene gestita dal Servizio Politiche del Farmaco dell'Assessorato Politiche per la Salute dell'ER, il quale rende disponibili i dati in forma anonima, attribuendo un codice univoco ad ogni paziente in modo da impedire l'identificazione personale e permettendo di risalire a tutte le informazioni riguardanti i farmaci assunti (16).

### *Analisi delle modalità di prescrizione dei triptani in Emilia-Romagna*

In Italia le prescrizioni di triptani sono completamente rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. Pertanto, ai fini del presente studio, sono stati estratti dalla banca dati amministrativa del SSR dell'ER i dati relativi a qualsiasi prescrizione riguardante un triptano rimborsata nel periodo 2006-2008 (es. codice identificativo della specialità, codice ATC, numero di confezioni dispensate, data di dispensazione, data di spedizione della ricetta, codice del paziente, età e sesso).

Sono stati, quindi, selezionati tutti i pazienti che da gennaio a dicembre 2007 avevano ricevuto almeno una prescrizione di un qualsiasi triptano in commercio in Italia sulla base del quarto livello del sistema internazionale di classificazione Anatomica Terapeutica Chimica dei farmaci (codice ATC=N02CC). Successivamente, questi pazienti sono stati suddivisi in due popolazioni differenti di utilizzatori: *new users*, rappresentati da coloro che non avevano ricevuto alcuna prescrizione durante tutto l'anno precedente a quello di reclutamento (2006), e pazienti *already in treatment*, rappresentati da coloro che avevano ricevuto almeno una prescrizione nel 2006 e che continuavano il trattamento nel 2007. Entrambe le popolazioni sono state quindi seguite per i 12 mesi successivi alla data della prima prescrizione al fine di descrivere le modalità di consumo di questi farmaci e di rilevare possibili differenze fra utilizzatori incidenti (*new users*) ed utilizzatori "più familiari" al trattamento con triptani (*already in treatment*).

La prevalenza d'uso è stata calcolata considerando tutti i pazienti con almeno una prescrizione nel 2007 mentre l'incidenza attraverso il numero totale dei soli *new users*.

Il numero di assunzioni per paziente durante un anno di follow-up è stato descritto in termini di numero di unità posologiche prescritte (compresse, inalazioni, supposte, bustine, siringhe pre-riempite). I triptani, infatti, sono disponibili in diverse formulazioni che permettono la somministrazione per via orale (da 3 a 6 unità posologiche per confezione), sottocutanea (2 unità posologiche per confezione), nasale (2 unità posologiche per confezione) e rettale (2 unità posologiche per confezione).

In base all'intensità di utilizzo (intesa come numero di unità posologiche/anno), entrambe le popolazioni sono state divise in tre categorie: "*occasional users*" (2-12 unità posologiche/anno), "*normal users*" (13-30 unità posologiche/anno) e "*frequent users*" (>30 unità posologiche/anno). All'interno di quest'ultima categoria d'intensità di utilizzo sono state, inoltre, individuate due ulteriori sottocategorie: i) "*overusers*", ovvero i pazienti che ricevevano >120 unità posologiche/anno, potenzialmente a rischio di sviluppare una "cefalea da uso eccessivo di farmaci" (7) (assunzione di triptani >10 giorni al mese su base regolare per >3 mesi (17)) e ii) "*chronic users*" coloro che



ricevevano >180 unità posologiche l'anno, potenzialmente affetti da cefalea cronica (15 attacchi/mese per >3 mesi consecutivi (17)) correlata all'eccessiva assunzione di triptani.

Allo scopo di individuare gli utilizzatori aventi una patologia cardiovascolare di base, è stata considerata la presenza di co-prescrizioni di farmaci CV. A questo proposito sono stati considerati i seguenti codici ATC: C01 – terapia cardiaca, C02 – antipertensivi, C03 – diuretici, C07 – betabloccanti, C08 – calcio antagonisti, C09 - sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, C10 - sostanze modificatrici dei lipidi. Per descrivere meglio la possibile controindicazione all'uso di triptani suggerita dalla prescrizione concomitante di farmaci CV e quindi il possibile aumentato rischio di insorgenza di eventi avversi di natura CV, sono stati stabiliti due distinti livelli di controindicazione/rischio in accordo con quanto riportato negli stampati ufficiali che accompagnano i triptani: "*Controindicazione assoluta*", per i farmaci indicati solo per il trattamento di condizioni che rappresentano una controindicazione forte all'assunzione di triptani (C01A, C01B, C01C and C01D), e "*Rischio potenziale*", per i medicinali indicati anche per patologie che non necessariamente rappresentano una controindicazione riguardo la somministrazione di un agonista dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub> (Tabella 1). Da quest'ultima analisi sono stati esclusi i farmaci a base di propanololo, timololo and metoprololo, dato che queste molecole possono essere prescritte e rimborsate anche per la profilassi dell'emicrania e, pertanto, non sono necessariamente indicatori di un disturbo CV.

La gestione e l'analisi dei dati è stata effettuata con Microsoft Access Office 2003 Software package mentre l'analisi statistica con SAS ver. 9.1.

**Tabella 1. Elenco dei gruppi ATC utilizzati come proxy di una controindicazione assoluta o un potenziale rischio riguardo l'utilizzo di triptani.**

	<b>ATC III</b>	<b>Descrizione</b>
<b>Controindicazione assoluta</b>	C01A	Glicosidi cardioattivi
	C01B	Antiarritmici, classe I e III
	C01C	Stimolanti cardiaci esclusi glicosidi cardioattivi
	C01D	Vasodilatatori utilizzati nelle malattie cardiache
<b>Rischio potenziale</b>	C02A	Agenti antiadrenergici ad azione centrale
	C02C	Agenti antiadrenergici ad azione periferica
	C03A	Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi
	C03B	Diuretici ad azione diuretica minore, escluse tiazidi
	C03C	Diuretici ad azione diuretica maggiore
	C03D	Risparmiatori di potassio
	C03E	Diuretici e risparmiatori di potassio in combinazione
	C07A*	Beta bloccanti
	C07B	Beta bloccanti e tiazidi
	C07C	Beta bloccanti e altri diuretici
	C08C	Calcio antagonisti selettivi con prevalente con effetto vascolare
	C08D	Calcio antagonisti selettivi con prevalente con effetto cardiaco diretto
	C09A	Ace inibitori
	C09B	Ace inhibitors in combinazione
	C09C	Antagonisti del recettore dell'angiotensina II
	C09D	Antagonisti del recettore dell'angiotensina II
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate	
C10B	Sostanze modificatrici dei lipidi, associate	

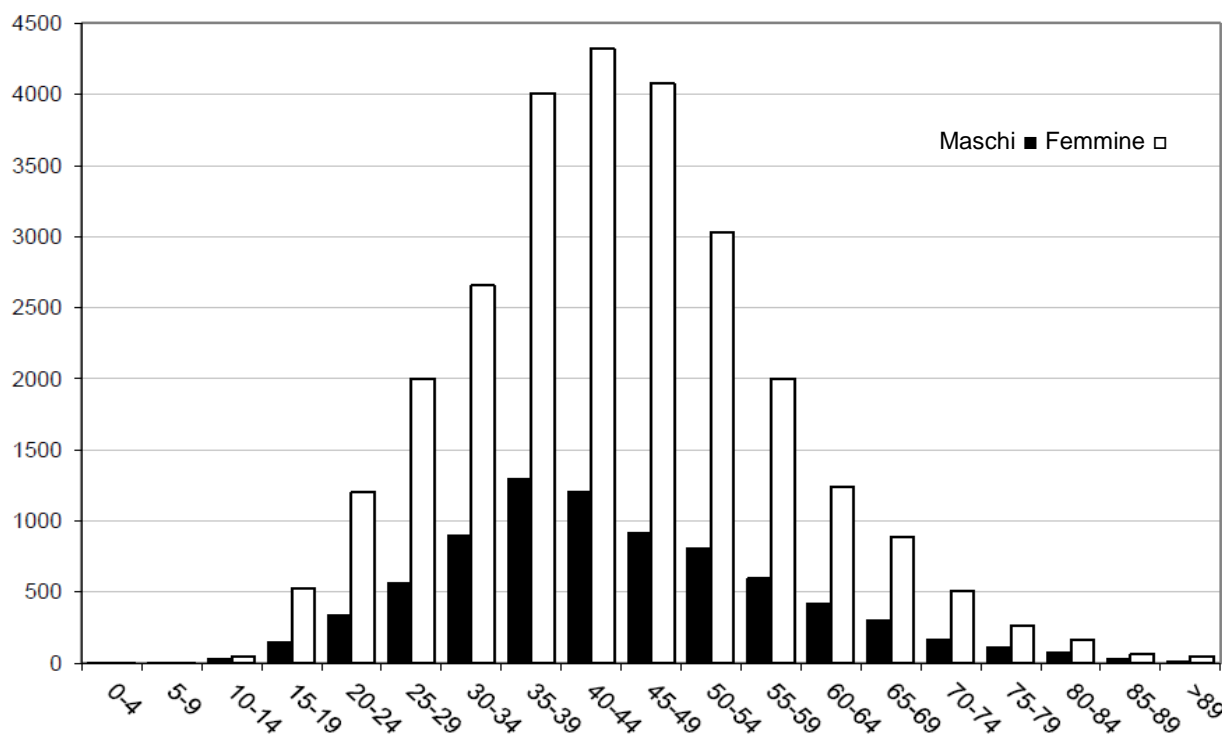
\*Propranololo, timololo e metoprololo sono stati esclusi in quanto possono essere prescritti e rimborsati anche per la profilassi dell'emicrania.

## Risultati

### Modalità di consumo

Su un totale di 4.249.533 abitanti, la prevalenza d'uso dei triptani nel 2007 in Emilia –Romagna è stata dello 0,8% (34.915 utilizzatori prevalenti). Il rapporto femmine/maschi era 3,4 (27.037/7.878) e la distribuzione classi di età ha mostrato il suo picco nell'intervallo 40-44 anni per le donne e 35-39 per gli uomini (figura 1).

**Figura 1. Prevalenza d'uso per classi di età.**

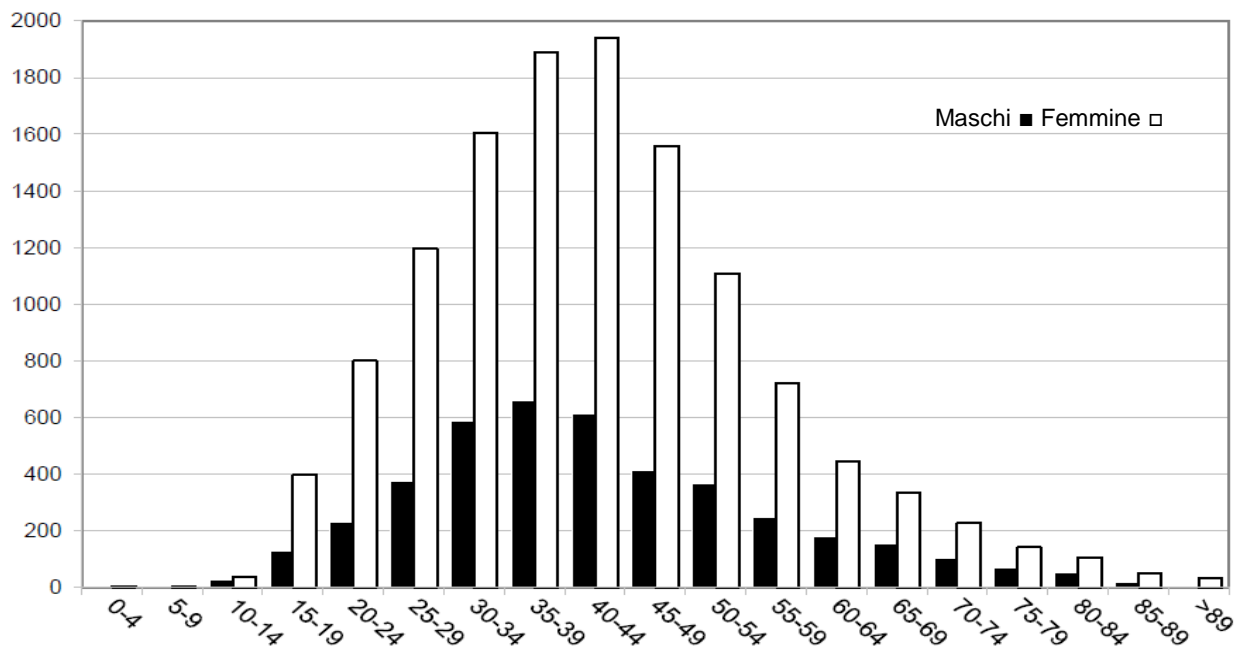


I pazienti hanno ricevuto la loro prima prescrizione di triptani nel 2007 (*new users*) sono risultati 16.811 (0,4% della popolazione dell'Emilia-Romagna), con un rapporto maschi/femmine di 3,1: gli utilizzatori incidenti rappresentavano il 47,5% degli utilizzatori totali (*new users + already in treatment*).

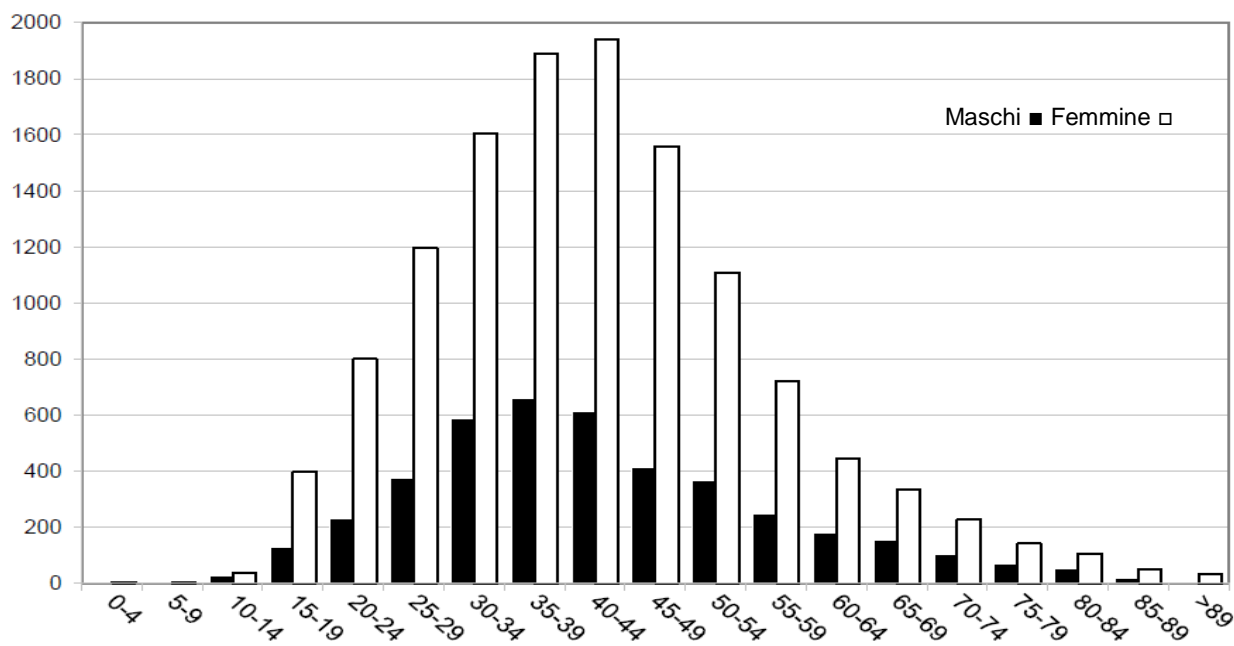
La distribuzione per classi di età dei *new users* (incidenza d'uso) ha mostrato un picco del numero di questi utilizzatori nell'intervallo d'età 40-44 anni, per le donne, e 35-39 anni per gli uomini

(Figura 2). Fra i pazienti *already in treatment*, invece tale picco si è osservato fra i 35 ed i 39 anni per i maschi e fra i 45 e i 49 anni per le femmine (Figura 3).

**Figura 2. Prevalenza dei *new users* (incidenza d'uso) per classi d'età.**



**Figura 3. Prevalenza dei pazienti *already in treatment* per classi d'età.**



Fra i *new users*, i pazienti con più di 65 anni erano il 7% (1.179), mentre i pazienti con meno di 18 anni erano 2,6% (444/16.811).

Il 55% circa degli utilizzatori incidenti (9.239) ha ricevuto una sola prescrizione durante l'anno di osservazione. Fra questi soggetti il rapporto maschi/femmine è risultato inferiore rispetto all'intera popolazione di *new users* (2,7).

Riguardo la prima prescrizione ricevuta dai *new users*, il rizatriptan è stato il principio attivo più frequentemente prescritto (29% dei pazienti), seguito da almotriptan (22%), sumatriptan (19%) e frovatriptan (18%). Per oltre il 94% dei *new users* la prima prescrizione riguardava una formulazione orale, per il 2,2% una iniettiva, per il 2,1% una preparazione inalatoria e per l'1,2% una rettale (Tabella 2).

**Tabella 2 .Distribuzione dei *new users* in termini di prima formulazione ricevuta e percentuale di pazienti con una sola prescrizione**

Principio attivo, formulazione e dosaggio	<i>New users</i>	Pazienti con una sola prescrizione (%)
Almotriptan tablet 12.5 mg	3,724	55,5
Frovatriptan tablet 2,5 mg	2,760	64,0
Sumatriptan nasal spray 20 mg	346	49,9
Sumatriptan suppositories 25 mg	194	54,6
Sumatriptan tablet 100 mg*	706	36,4
Sumatriptan tablet 50 mg*	1,814	51,9 <sup>†</sup>
Sumatriptan pre-filled syringe 6 mg	373	34,0
Rizatriptan oral freeze-dry	4,213	54,3
Rizatriptan 10 mg*	519	51,3
Rizatriptan 5 mg*	209	57,4 <sup>Δ</sup>
Zolmitriptan OD 2,5 mg <sup>§</sup>	455	60,0
Zolmitriptan 2,5 mg	736	56,5
Eletriptan 40 mg*	610	57,4
Eletriptan 20 mg*	152	58,6 <sup>#</sup>

\* P-value è stato calcolato per le formulazioni disponibili con due differenti dosaggi.

<sup>†</sup> p<0,0001 vs sumatriptan 100 mg.

<sup>Δ</sup> p< 0,4074 vs rizatriptan 10 mg

<sup>#</sup> p< 0,8920 vs eletriptan 40 mg

<sup>§</sup> OD = Compresse orodispersibili

La formulazione iniettabile (sumatriptan) era utilizzata da 373 pazienti, con una prevalenza pari allo 0,01% ed un rapporto F/M di 1:1,2.

I soggetti che hanno ricevuto come prima prescrizione una formulazione orale a più basso dosaggio (sumatriptan 50 mg, rizatriptan 5 mg and eletriptan 20 mg, considerati cumulativamente) hanno interrotto più frequentemente la terapia ( $p \leq 0,05$ ) rispetto a coloro che hanno iniziato con un dosaggio più elevato. Il maggior contributo a questa differenza è stato dato da sumatriptan 50 mg confrontato con sumatriptan 100 mg (51,93% vs 36,4% di soggetti con una sola prescrizione;  $p < 0,0001$ ).

**Tabella 3. Caratteristiche e frequenza d'uso delle due popolazioni di utilizzatori.**

Utilizzatori	N (%)	Età media	F/M
<b>New users</b>	16,811	41,9	3
<b>Occasional users</b> (2- dosage units per year)	12,387 (73,7%)	42,0	2,8
<b>Normal users</b> (13-30 dosage units per year)	2,372 (14,1%)	41,7	3,4
<b>Frequent users</b> (>30 dosage units per year)	2,051 (12,2%)	41,6	3,7
<b>Overusers &gt;120 dosage units per year</b>	165 (1%)*	41,6	3
<b>Chronic users &gt;180 dosage units per year</b>	54 (0,3%)*	43,2	2
<b>Already in treatment</b>	18,104	45,5	4
<b>Occasional users</b> (2-12 dosage units/year)	3,272 (17,8%)	42,9	3,5
<b>Normal users</b> (13-30 dosage units per year)	2,797 (15,2%)	44,6	3,8
<b>Frequent users</b> (>30 dosage units per year)	12,035 (65,4%)	46,5	4,1
<b>Overusers</b> (>120 dosage units per year)	4,818 (26,6%)*	46,9	4,1
<b>Chronic users</b> (>180 dosage units per year)	2,573 (15,3%)*	47,3	3,8

\*La percentuale relative alle due sottocategorie di *abuser* sono calcolate sul numero totale di utilizzatori delle rispettive popolazioni. Gli *abuser* erano più frequenti fra gli "already in treatment" che fra i *new users* ( $p < 0,001$ ), anche considerando i soli *strong users* come denominatore ( $p < 0,001$ ).

All'interno della coorte dei *new users*, 12.387 (73,7%) soggetti sono risultati *occasional users* (Tabella 3), 2.372 (14,1%) *normal users* e 2.051 (12,2%) *frequent users*. In quest'ultimo

sottogruppo di pazienti 165 soggetti hanno ricevuto più di 120 unità posologiche (*over user*) rappresentando l'1% di tutti i *new users* e l'8% dei *frequent users*; inoltre, vi erano 54 i soggetti hanno assunto più di 180 unità posologiche (0,3% di tutti i *new users* e 3,2% degli *frequent users*).

Nella coorte dei pazienti *already in treatment* (18.104) (Tabella 3), i *frequent users* rappresentavano la porzione più consistente di utilizzatori (65,4%); gli *overuser* ed i *chronic users* erano più frequenti che fra i *new users* ( $p < 0,001$ ).

La formulazione iniettabile (sumatriptan) era utilizzata da 373 pazienti, con una prevalenza  $< 0,01\%$  ed un rapporto F/M di 0,8.

#### Pazienti a rischio cardiovascolare

Tra i *new users*, i pazienti che ricevevano almeno una prescrizione di farmaci CV in concomitanza della terapia con triptani sono risultati 2009 (12%); di questi, 100 (0,6%) ricevevano una co-prescrizione che suggerisce un elevato rischio (Tabella 4): in particolare 67/100 di tali soggetti assumevano un nitrato (gliceril trinitrato o isosorbide mononitrato). Le co-prescrizioni cardiovascolari aumentavano marcatamente con l'aumentare dell'età, raggiungendo il 36,6% (431/1179) negli anziani (>65 anni), fascia d'età di per sé non raccomandata, inoltre, il 5% di questi (58/1179) dei soggetti riceveva una co-prescrizione che suggerisce una controindicazione assoluta.

Nel gruppo dei pazienti *already in treatment* la co-prescrizione di farmaci CV è risultata significativamente più frequente (27,6% vs 12%,  $p < 0,001$ ; Tabella 4). In particolare, più della metà dei soggetti con oltre 65 anni di età riceveva almeno una co-prescrizione CV (64,3%) ed il 5,6% di questi pazienti riceveva farmaci indicanti un elevato rischio CV di base, ovvero una forte controindicazione riguardo l'assunzione di un triptano.

**Tabella 4. Co-prescrizioni di farmaci per il trattamento di patologie cardiovascolari**

Age	N	Controindicazione assoluta (%)	Rischio potenziale (%)	Total (%)
<b><i>New users</i></b>				
≤ 18	444	0 (0,0)	7 (1,6)	7 (1,6)
19-65	15,188	42 (0,3)	1,529 (10,1)	1,571 (10,3)
> 65	1,179	58 (4,9)	373 (31,6)	431 (36,6)
Tot.	16,811	100 (0,6)	1,909 (11,4)	2,009 (12)*
<b><i>Already in treatment</i></b>				
≤ 18	106	0 (0,0)	5 (4,7)	5 (4,7)
19-65	16,827	75 (0,4)	4,169 (24,8)	4,244 (25,2)
> 65	1,171	66 (5,6)	687 (58,7)	753 (64,3)
Tot.	18,104	141 (0,8)	4,861 (26,9)	5,002 (27,6)*

\*La percentuale di *new users* che riceveva una co-prescrizione di farmaci CV era due volte maggiore rispetto agli *already in treatment* ( $p < 0,001$ )



## Discussione

La presente analisi ha fornito una descrizione dettagliata delle modalità di utilizzo dei triptani nella pratica clinica attraverso l'osservazione di un ampio campione di pazienti. La regione ER, infatti, rappresenta, con i suoi oltre 4 milioni di abitanti, il 7% circa della popolazione generale italiana. La prevalenza di utilizzo dei triptani osservata in questo studio (0,8%) è apparsa essere in linea con la media nazionale (0,7%) (18) e con le stime fornite da precedenti studi effettate su differenti campioni della popolazione italiana (6). Tuttavia, la prevalenza dell'emicrania nella popolazione generale (2) appare fortemente più elevata rispetto alla prevalenza di utilizzo dei triptani (15% circa). Ciò sembra indicare che soltanto una minoranza dei soggetti emicranici ricorre al trattamento con triptani. Questo accade probabilmente perchè la maggior parte dei soggetti affetti da tale sintomatologia è in grado di controllare adeguatamente il proprio disturbo con farmaci considerati di prima linea e di più facile accesso, in quanto farmaci da banco, come paracetamolo e FANS. Inoltre, un contributo a tale discrepanza potrebbe risiedere nella bassa frequenza di persistenza riguardo la terapia con triptani, come già osservato da Panconesi et al (8).

I risultati riguardanti l'incidenza di utilizzo (0,4%) dei triptani nella popolazione generale dell'Emilia-Romagna appaiono in accordo con la stima dell'incidenza di emicrania basata sul numero di diagnosi mediche nella popolazione generale (0,37%) (19). Questo potrebbe significare che i medici, nel momento in cui effettuano una diagnosi di emicrania, tendono a prescrivere, un triptano come prima opzione terapeutica. Ad ogni modo, appare ragionevole pensare che il valore reale dell'incidenza di emicrania possa essere superiore ad entrambe le stime sopra riportate: diversi studi, infatti, hanno mostrato che esiste una larga porzione di pazienti emicranici che non consulta alcun medico per la cura dei propri sintomi, ricorrendo, invece, a farmaci di automedicazione (es. paracetamolo e FANS) (20, 21).

Nella due popolazioni di utilizzatori definite nello studio sono stati evidenziati due distinti profili di utilizzo. Fra i *new users*, oltre la metà dei soggetti osservati ha ricevuto una sola prescrizione in un anno e la porzione di utilizzatori occasionali rappresentava circa 3/4 di questa popolazione. Solo una minoranza di pazienti ha ricevuto quantità molto elevate di triptani già nel primo anno di

trattamento (*overusers*= 1%), essendo potenzialmente a rischio di sviluppare una “*cefalea da uso eccessivo di farmaci*”. Fra i soggetti *already in treatment*, al contrario, quasi i 2/3 degli utilizzatori rientravano nella categoria dei *frequent users*. Anche i pazienti nelle due sottocategorie definite di *overusers* e *chronic users* erano nettamente più frequenti fra gli *already in treatment* rispetto ai *new users*. In particolare, i soggetti che avevano ricevuto più di 180 unità posologiche nell’anno di osservazione rappresentavano il 15,3% dei pazienti *already in treatment* (vs 0,3% dei *new users*): questi soggetti erano probabilmente affetti da cefalea cronica correlata ad un uso eccessivo di triptani. Secondo alcune stime, le persone affette da cefalea cronica sarebbero il 4% circa della popolazione generale, ed in quasi la metà dei casi tale disturbo sarebbe riconducibile all’abuso di analgesici (12): nel presente studio i pazienti potenzialmente affetti da cefalea cronica correlata all’utilizzo eccessivo di triptani rappresentavano solo lo 0,07% (2.956/4.249.533) della popolazione di riferimento (es. regione ER). Inoltre, sulla base dei risultati ottenuti si può concludere che circa l’8% degli utilizzatori prevalenti di triptani potrebbero essere a rischio di sviluppare una cefalea cronica conseguente ad un uso eccessivo di questi farmaci.

Riguardo le prescrizioni di sumatriptan sottocutaneo, è stata osservata una preponderanza di utilizzatori di sesso maschile ed una prevalenza d’uso nella popolazione generale inferiore allo 0,01%. I soggetti trattati con tale formulazione, infatti, erano probabilmente affetti da cefalea a grappolo, un tipo di mal di testa primario caratterizzato da attacchi ricorrenti di breve durata (da 15 a 180 minuti) per i quali la somministrazione di sumatriptan sottocutaneo viene considerata il trattamento di prima linea (17, 22). Infatti, le stime di prevalenza di utilizzo ricavate in questo studio, così come il rapporto F/M, appaiono essere sovrapponibili ai dati epidemiologici di tale patologia (2).

Nonostante i trial clinici pre-registrativi abbiano mostrato un favorevole profilo rischio/beneficio dei triptani in condizioni di utilizzo appropriate (4), in questo studio, come in altri studi precedenti (6, 7, 9), si è osservato un alto tasso di utilizzatori incidenti che molto probabilmente interrompevano la terapia con triptani dopo la prima prescrizione (i.e. solo un prescrizione in un anno). Sebbene non possa essere escluso a priori che una piccola parte di questi pazienti siano dei veri e propri

utilizzatori sporadici, la maggior parte di essi probabilmente è costituita dai cosiddetti “assaggiatori”, i quali realmente abbandonano la terapia dopo la prima assunzione. L'inefficacia terapeutica e l'insorgenza di reazioni avverse sono state suggerite come principali motivi alla base dell'abbandono della terapia con triptani (9). Se l'intolleranza fosse il problema principale, ci si sarebbe dovuti attendere una frequenza più elevata di interruzione della terapia tra i soggetti che avevano iniziato il trattamento con il dosaggio più elevato. Al contrario, per tutte le formulazioni di triptani disponibili in due dosaggi differenti (sumatriptan, rizatriptan, almotriptan compresse), i pazienti che interrompevano più frequentemente il trattamento erano coloro i quali avevano iniziato con il dosaggio più basso. Pertanto, l'inefficacia potrebbe essere la ragione principale dell'interruzione. In modo analogo, Ifergane et al. avevano riscontrato che i pazienti con una sola prescrizione erano significativamente più frequenti fra coloro che iniziavano la terapia con sumatriptan 50 mg (70,2%, N= 92) rispetto a chi cominciava con sumatriptan 100 mg (48,7%, n=309,  $p < 0,001$ ) (9). La variabilità nell'assorbimento dei triptani, particolarmente per quanto riguarda le formulazioni orali, può fortemente influenzare l'efficacia del trattamento e portare all'insoddisfazione del paziente. Infatti, l'ingestione di cibo, il vomito e lo svuotamento gastrico ritardato indotti dall'attacco di emicrania sono fattori che possono influenzare sensibilmente l'assorbimento e la biodisponibilità della molecola, limitandone l'effetto terapeutico (23, 24).

Il presente studio ha, inoltre, fornito importanti evidenze circa l'entità dell'utilizzo dei triptani in situazioni in cui questi farmaci dovrebbero essere prescritti con cautela (pazienti  $\geq 65$  e/o con patologie cardiovascolari). In particolare, per quanto riguarda l'aspetto delle co-prescrizioni di farmaci cardiovascolari, non vi sono ad oggi studi pubblicati che abbiano considerato questo aspetto in un campione così ampio della popolazione generale. I risultati ottenuti hanno messo in evidenza una percentuale non trascurabile di soggetti anziani che assumeva triptani nonostante ricevessero co-prescrizioni indicanti una controindicazione CV assoluta. Questi risultati appaiono ancor più rilevanti quando si prendono in esame i soli pazienti *already in treatment*, i quali, oltre a mostrare una frequenza di utilizzo maggiore rispetto ai *new users*, mostravano una percentuale ancora più alta di soggetti che ricevevano co-prescrizioni di farmaci CV. Tali pazienti potrebbero essere stati trattati impropriamente con un triptano ed esposti ad un teorico aumentato rischio di

reazioni avverse di tipo CV. Pertanto, i risultati sopra discussi suggeriscono la necessità implementare degli interventi informativi ad hoc al fine di ricordare ai medici prescrittori il potenziale rischio di reazioni avverse di tipo CV correlate all'utilizzo off-label di questi farmaci.

#### Punti di forza e limiti dello studio

Il principale punto di forza del presente studio è rappresentato dall'utilizzo di un ampio campione della popolazione generale italiana, il quale ha permesso di ottenere risultati robusti circa la prevalenza e l'incidenza di utilizzo dei triptani nella pratica clinica.

Tuttavia, al fine di una corretta interpretazione dei risultati sopra discussi, devono essere riconosciuti diversi limiti metodologici. Primo, la diagnosi di emicrania è stata presunta solo sulla base della prescrizione stessa di un triptano. Ciò nonostante, i triptani sono indicati soltanto per il trattamento degli attacchi di emicrania di grado moderato severo; inoltre, non vi sono evidenze che questi farmaci possano prestarsi ad un utilizzo off-label per altre indicazioni o al consumo a scopo ricreazionale, dato che essi non presentano alcun effetto analgesico diretto o che possa essere considerato gratificante a livello del sistema nervoso centrale. Uno studio precedentemente pubblicato, infatti, riportava che il 98% delle diagnosi di emicrania erano in accordo con i criteri dell'International Headache Society (9). Il secondo limite della presente analisi ha riguardato l'impossibilità di esaminare le effettive ragioni per cui i new users ricevevano solo una prescrizione durante l'intero anno di osservazione (es. intolleranza al farmaco, mancanza di efficacia, bassa frequenza di attacchi per anno, elevato utilizzo di farmaci analgesici). Un ulteriore limite ha riguardato la definizione di esposizione: il database amministrativo utilizzato per l'analisi contiene soltanto informazioni riguardanti la data e la quantità di farmaco dispensata, ma non permette, ovviamente, di conoscere l'effettivo momento di assunzione. Tuttavia, il basso numero di unità posologiche contenute all'interno delle confezioni disponibili sul mercato italiano (massimo 6 unità posologiche) dovrebbe rendere minimo tale bias.

Il limite più importante dello studio probabilmente riguarda la definizione utilizzata per identificare una controindicazione CV. Infatti, fra i dati utilizzati per la presente analisi non erano presenti informazioni riguardanti le diagnosi per cui un farmaco CV veniva prescritto. Pertanto, le prescrizioni di farmaci CV sono state utilizzate come proxy di una patologia CV. Tale approccio potrebbe avere causato una sovrastima del numero di utilizzatori con disturbi CV, sebbene siano stati accuratamente eliminati farmaci possibilmente confondenti (es. propranololo) e considerati come proxy di una controindicazione assoluta soltanto quei principi attivi indicati esclusivamente per il trattamento di patologie che corrispondono ad una effettiva controindicazione all'utilizzo di un triptano.

## Conclusioni

I risultati ottenuti nel presente studio hanno mostrato come oltre la metà dei pazienti che ricevono per la prima volta un triptano interrompono il trattamento dopo la prima prescrizione o, comunque, ricorrono sporadicamente all'utilizzo di questi farmaci per il trattamento degli attacchi acuti di emicrania. La frequenza di interruzione è apparsa significativamente più elevata fra i soggetti che ricevevano formulazioni a più basso dosaggio: ciò potrebbe indicare una mancanza di efficacia in parte dovuta ad una incorretta assunzione alla prima esperienza con il farmaco. D'altronde, l'analisi ha permesso di evidenziare anche un gruppo di pazienti che assumevano il farmaco con elevata frequenza: tali soggetti, potenzialmente a rischio di incorrere nell'insorgenza di una "cefalea da uso eccessivo di farmaci", erano maggiormente presenti fra i pazienti *already in treatment*. Alla luce di questi risultati, i medici prescrittori dovrebbero informare più esplicitamente i nuovi utilizzatori sul corretto uso di questi farmaci ed, inoltre, monitorare annualmente gli utilizzatori cronici al fine di individuare precocemente un possibile utilizzo inappropriato del farmaco.

Nonostante il rischio di complicazioni vasocostrittive sia ben noto, una porzione non trascurabile di coloro che hanno ricevuto un triptano è risultato avere un rischio cardiovascolare di base e/o rientrare in una fascia d'età diversa da quella raccomandata (>18 anni e < 65). A tal proposito sarebbero auspicabili interventi informativi rivolti ai medici prescrittori al fine di ricordare loro il rischio correlato all'utilizzo di questi farmaci in quei soggetti che presentano patologie CV o altri fattori concomitanti di rischio come, ad esempio, l'età avanzata. Tuttavia, interventi educativi rivolti a tutti i soggetti coinvolti nell'utilizzo del farmaco (farmacisti, medici, infermieri e pazienti) porterebbero certamente a migliori risultati in termini di appropriatezza d'uso dei triptani (25).

## **Parte 2 – Screening degli eventi cardiovascolari associati all’assunzione di triptani: data-mining del database internazionale di segnalazione spontanea FDA\_AERS**

### **Introduzione**

La lieve ma diffusa risposta vasocostrittiva indotta dai triptani rappresenta la principale causa delle limitazioni imposte all'utilizzo di questi specifici agenti antiemicranici (26). Infatti, sebbene tale aspetto dell'attività farmacologica degli agonisti selettivi dei recettori 5HT<sub>1B/D</sub> mostri una certa selettività riguardo i vasi cerebrali, l'effetto vasocostrittivo di questi farmaci interessa anche le arterie coronarie a periferiche (27, 28). Sulla base del loro meccanismo d'azione, quindi, la somministrazione di triptani è controindicata, o richiede cautela, in quei pazienti con anamnesi di malattie cerebro- o cardiovascolari e in coloro che presentano fattori di rischio riguardo l'insorgenza di tali condizioni (26). Infatti, l'utilizzo di questi farmaci in pazienti a basso rischio CV viene considerato sicuro (27). Tuttavia, diverse reazioni avverse di tipo ischemico sono state descritte in case-report presenti in letteratura, che, talvolta, hanno riguardato anche pazienti privi di fattori di rischio CV preesistenti (29-32). Nonostante gli studi epidemiologici ad oggi disponibili non suggeriscano un aumento del rischio di incidenti cerebro- o cardiovascolari associati all'utilizzo di triptani (33, 34), sulla base di casi sporadici insorti prevalentemente in soggetti con fattori di rischio CV preesistenti, gli stampati ufficiali che accompagnano questi farmaci riportano diversi eventi avversi di tipo ischemico tra le possibili reazioni avverse (AR) all'assunzione di triptani (es. arteriospasma coronarico, sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio, colite ischemica) (26, 35).

In generale, le evidenze provenienti dalla pratica clinica hanno mostrato come medici e pazienti sembrino attenersi alle raccomandazioni per un uso sicuro dei triptani (36). Tuttavia, esiste una piccola, ma non trascurabile, porzione di utilizzatori che riceve co-prescrizioni di farmaci indicanti una controindicazione assoluta all'assunzione di triptani (es. nitrati), ovvero un potenziale aumento del rischio di eventi CV correlati all'utilizzo di questi farmaci (37).

Dato l'utilizzo relativamente basso dei triptani nella popolazione generale (prevalenza d'uso annuale intorno all'1% con circa il 50% degli utilizzatori incidenti che riceve solo una prescrizione in un anno (6, 37)) e la bassa incidenza stimata di eventi ischemici gravi nei pazienti eleggibili al trattamento con questi farmaci (1:100,000 attacchi trattati con sumatriptan) (27), i dati provenienti dalla segnalazione spontanea possono svolgere un ruolo importante nel fornire ulteriori evidenze circa il profilo di sicurezza CV dei triptani. La segnalazione spontanea, infatti, è uno strumento particolarmente efficace per l'individuazione precoce di AR rare tali da non poter essere osservate durante studi preregistrativi. Ad oggi, tuttavia, non è presente in letteratura alcuno studio indipendente, svolto su tale fonte di dati, che abbia avuto come oggetto le segnalazioni di sospetta reazione avversa associate all'assunzione di un triptano. Pertanto, l'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere il profilo di sicurezza CV dei triptani attraverso l'analisi di uno dei più grandi database di segnalazione spontanea internazionale, il database dell'FDA\_AERS, prestando particolare attenzione alle associazioni triptano-evento considerate gravi e non note/poco documentate, e la loro correlazione con l'assunzione concomitante di farmaci CV.



## **Materiali e Metodi**

### *Il database dell'FDA AERS*

A partire dal 1969, anno della sua implementazione, il database del FDA\_AERS raccoglie tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa associate all'assunzione di farmaci o medicinali biologici, al fine di monitorare la loro sicurezza. Le segnalazioni raccolte in questo database provengono principalmente da professionisti sanitari, pazienti ed aziende farmaceutiche, sia appartenenti agli USA sia a Paesi esteri (38).

A partire da gennaio 2004, le segnalazioni inserite nel FDA\_AERS sono state rese accessibili al pubblico e sono liberamente scaricabili direttamente dalla pagina web dell'agenzia regolatoria americana (<http://www.fda.gov/cder/aers/extract.htm>). Prima ancora di poter essere utilizzata a scopi di ricerca, tale versione del database necessita di un accurato processo di pulizia dei dati in esso contenuti (mappatura dei farmaci riportati con una classificazione comune, rimozione dei possibili duplicati e record multipli). Nei file scaricabili dal sito dell'agenzia regolatoria americana, le informazioni contenute in ogni singola segnalazione sono suddivise in 7 dataset differenti: DEMO\_file, (dati demografici del paziente ed informazioni amministrative) DRUG\_file (farmaci/biologici oggetto della segnalazione); REAC\_file (eventi avversi), OUTC\_file (esito dell'evento avverso); RPSR\_file (segnalatore); THER\_file (date di inizio/fine terapia) e INDI\_file (indicazioni d'uso). Un codice univoco (ISR) permette di collegare le informazioni contenute nei diversi dataset.

### *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*

Gli eventi avversi contenuti nelle segnalazioni inviate al database del FDA\_AERS vengono codificate attraverso l'utilizzo della terminologia medica standardizzata del dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Tale dizionario possiede una struttura di tipo gerarchico su cinque livelli che, passando da un livello a maggiore specificità ad uno a minore specificità, permette di raggruppare i termini affini. Nella versione utilizzata per la presente analisi (13.0), tali livelli, in ordine crescente di specificità, corrispondono a: 26 System Organ Classes

(SOC), 335 High Level Group Terms (HLGT), 1.709 High Level Terms (HLT), 18.786 Preferred Terms (PT) e 68.258 Low Level Terms (LLT). La codifica degli eventi avversi all'interno del database dell'FDA\_AERS avviene attraverso l'utilizzo dei PT della terminologia MedDRA.

La struttura piramidale di questo dizionario consente l'estrazione e l'analisi delle informazioni codificate su diversi livelli di specificità/raggruppamento. Inoltre, un PT all'interno del MedDRA può appartenere a più di una SOC, di cui, però, solo una viene indicata come primaria (es. la SOC primaria del PT "Dyspnoea" è "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders", sebbene tale PT possa rientrare anche nella SOC "Cardiac disorders"). Pertanto, il carattere multi-assiale del dizionario permette all'utente di estrarre, analizzare e presentare i dati codificati in differenti modi.

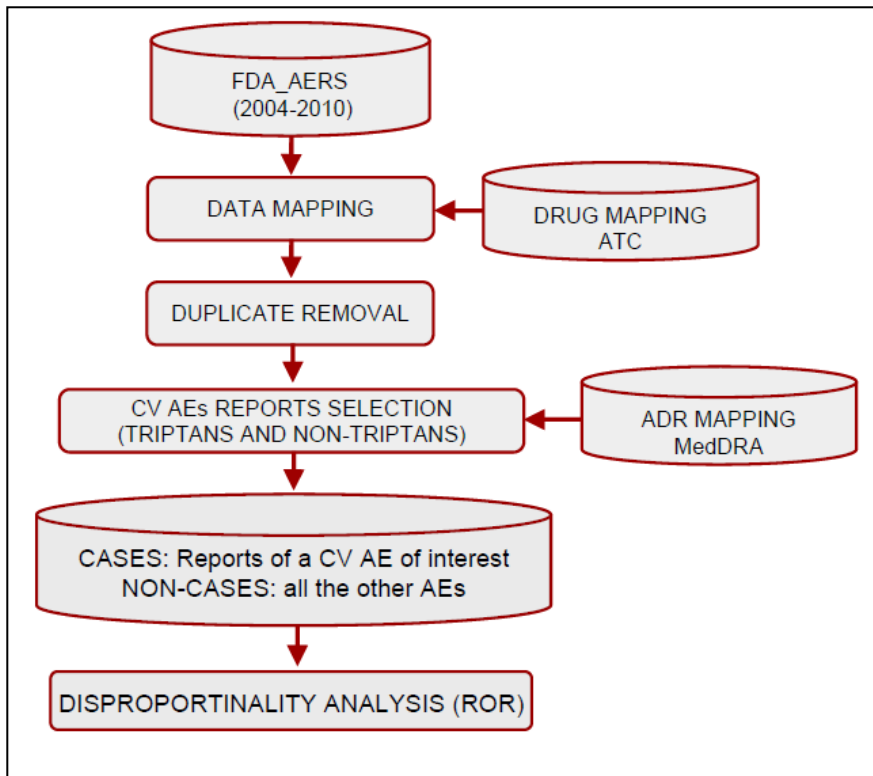
Come metodo alternativo di estrazione/raggruppamento dei termini codificati, il dizionario MedDRA mette a disposizione le Standardized MedDRA Queries (SMQ). Le SMQ danno la possibilità di raggruppare diversi PT e/o LLT, anche provenienti da SOC differenti, che descrivono una specifica condizione medica (39). Nella versione utilizzata per la presente analisi erano presenti un numero totale di 174 SMQ suddivise in quattro livelli di specificità riguardanti la condizione medica descritta (82 di primo livello, 69 di secondo livello, 17 di terzo livello, 10 di quarto livello).

### Processo di data-mining

Ai fini della presente analisi, sono state considerate tutte le segnalazioni inserite nel database dell'FDA\_AERS a partire da gennaio 2004 a dicembre 2010. Ogni farmaco contenuto nel DRUG\_files e riportato come "sospetto" o "interagente" è stato mappato con il suo rispettivo nome del principio attivo e codice ATC (Figura 4). Le segnalazioni che rappresentavano possibili duplicati sono state controllate ed escluse dal dataset attraverso un algoritmo automatico multi-step. I record con i quattro campi "chiave" uguali (data d'insorgenza dell'evento, età, sesso e paese di origine della segnalazione), o tre campi "chiave" uguali ed uno mancante, sono stati considerati duplicati (40, 41). Le segnalazioni, o casi, contenenti almeno un evento avverso appartenente alle SOC "Cardiac disorder" o "Vascular disorders" della classificazione gerarchica MedDRA sono stati estratti attraverso il REAC\_file e, successivamente, sono stati identificati i

farmaci ad esse associati. Nei casi in cui un PT apparteneva ad entrambe le SOC considerate per l'analisi, ma nessuna delle due risultava primaria all'interno del dizionario, il PT veniva assegnato alla SOC "Cardiac disorder".

**Figura 4. Processo di data-mining.**



Al fine di evidenziare gli eventi avversi di natura CV associati all'assunzione di triptani e segnalati in maniera significativamente disproporzionale all'interno dell'FDA\_AERS, è stata effettuata una analisi *caso/non-caso* attraverso il calcolo del Reporting Odds Ratio (ROR) ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Il ROR è una misura di disproporzionalità il cui calcolo si basa sul rapporto tra l'odd di esposizione dei *cas* e quello dei *non-casi* (es. triptani/tutti gli altri farmaci presenti nel database) (42): in particolare, nel presente studio i casi erano rappresentati dalle segnalazioni con almeno un evento avverso di interesse all'interno della SOC "Cardiac disorder" o "Vascular disorders", mentre i non-casi corrispondevano a tutte le restanti segnalazioni.

I farmaci CV co-riportati come “sospetti” o “interagenti” sono stati identificati attraverso il primo livello della classificazione ATC (i.e. “C”) e considerati come proxy grezzo di un possibile rischio CV preesistente per il calcolo dei valori di ROR aggiustati (adj.ROR) secondo il metodo di Mantel-Haenszel.

L’analisi *caso/non-caso* è stata applicata a diversi livelli della gerarchia MedDRA. In particolare, l’analisi primaria ha riguardato tutti gli HLGT e gli HLT appartenenti alle due SOC considerate per l’estrazione dei casi. L’analisi secondaria, invece, ha riguardato soltanto quei PT di eventi avversi gravi ed appartenenti ad uno degli HLT che avevano prodotto un segnale di disproporzione (SDR= ROR>1, IC95% inferiore  $\geq 1$ , minimo tre segnalazioni) nell’analisi primaria, prima o dopo aggiustamento statistico.

Come analisi aggiuntiva, sono stati calcolati i valori di ROR per delle specifiche SMQ considerate applicabili ai fini della presente analisi (N=6).

Le associazioni triptano-evento messe in evidenza dai SDR così ottenuti sono state definite rispettivamente “note” o “non note” sulla base delle informazioni riportate negli stampati di riferimento di due differenti specialità medicinali contenenti Sumatriptan, la molecola capostipite, meglio conosciuta e più utilizzata di questa classe di farmaci: in particolare, Imitrex® (FDA, Prescribing Information) (26) ed Imigran® (MHRA, Summary of product characteristics) (35).

La gestione e l’analisi dei dati sono state effettuate attraverso l’utilizzo dei programmi informatici Microsoft Access Office 2003 ed Epi Info, versione 3.4.3.

## Risultati

Dopo il processo di pulizia dei dati, il dataset complessivo su cui si è basata la presente analisi contava un totale di 2.131.688 segnalazioni di AE. Fra queste, 7.808 includevano almeno un triptano fra i farmaci riportati come “sospetti” o “interagenti”. L’età media dei soggetti esposti a triptani era di 44 anni ed il rapporto femmine/maschi era pari a 4,8. Il sumatriptan è risultato il principio attivo più frequentemente segnalato (73,1% di tutte le segnalazioni da triptano; vedi Tabella 5) seguito dall’eletriptan (10,8%). Su un totale di 668.533 segnalazioni in cui almeno uno dei PTs codificati era incluso nella SOC “Cardiac disorder” o “Vascular disorders”, 2.593 riguardavano almeno un triptano.

**Tabella 5. Segnalazioni totali e numero di casi (segnalazioni contenute almeno un evento CV) per principio attivo.**

Principio attivo	Tot. Segnalazioni (n=7808)	%	Tot. Casi CV (n=2593)	%
Sumatriptan	5817	73,1	1659	62,6
Eletriptan	853	10,8	360	13,6
Zolmitriptan	507	6,4	237	8,9
Rizatriptan	354	4,5	201	7,6
Naratriptan	229	2,9	91	3,4
Frovatriptan	101	1,3	65	2,5
Almotriptan	66	0,8	39	1,5

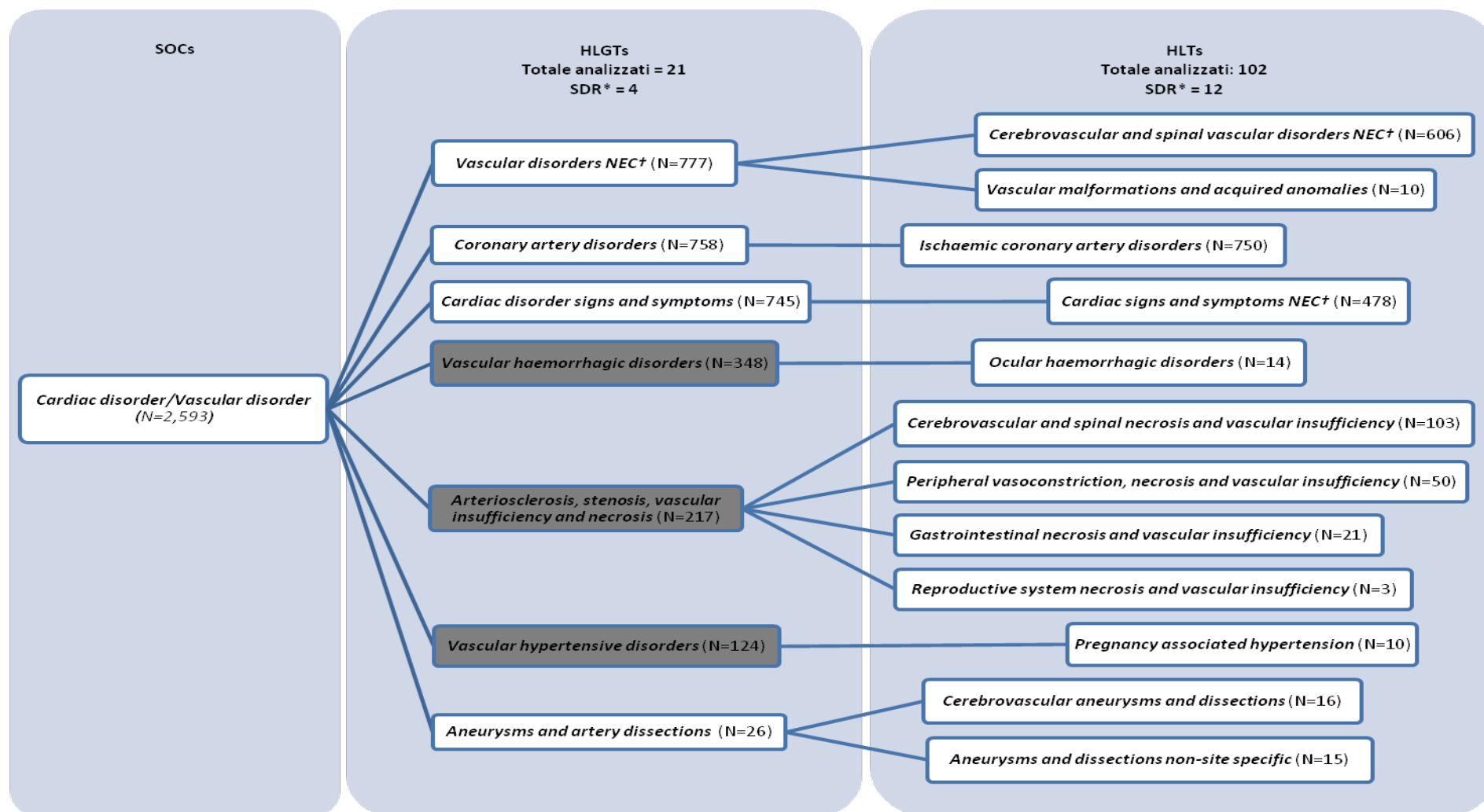
Per quanto riguarda i risultati ottenuti dall’analisi primaria (Tabella 6 e Figura 6), l’applicazione del ROR a tutti gli HLGTT inclusi appartenenti alle SOC considerate (N=21) ha prodotto 4 SDR riguardanti i seguenti HLGTT: “Coronary artery disorders” (adj.ROR=2,00; IC95%=1,85-2,16), “Cardiac disorders sign and symptoms” (adj.ROR=1,11; 1,03-1,20) “Vascular disorders NEC (Not Elsewhere Codified)” (adj.ROR=2,01; 1,34–2,99) e “Aneurysms and artery dissections” (adj.ROR=2,01; 1,34-2,99).

Fra i 102 HLTs testati, 10 hanno prodotto un SDR sia prima che dopo l'aggiustamento statistico per la presenza di farmaci CV co-riportati (Tabella 7 e Figura 5). Fra questi, i SDR più robusti sono stati quelli associate agli HLT "Ischaemic coronary artery disorders" (adj.ROR=2,08; 1,93-2,25), "Cerebrovascular and spinal vascular disorders NEC" (adj.ROR=3,55; 3,27-3,87), "Gastrointestinal necrosis and vascular insufficiency" (adj.ROR=2,82; 1,78-4,40), "Aneurysms and dissections non-site specific" (adj.ROR=3,45; 1,99-5,86) e "Vascular malformations and acquired anomalies" (adj.ROR=2,36; 1,19-4,51). Inoltre, due HLT erano associati ad un SDR soltanto prima dell'aggiustamento statistico del ROR: "Ocular haemorrhagic disorders" (ROR=2,51, 1,48-4,25) e "Cerebrovascular Aneurysm and dissections" (ROR=1,64; 1,00-2,68).

Nell'analisi secondaria, diverse coppie triptano-PT hanno mostrato valori elevati di adj.ROR (Tabella 7): "Arteriospasm coronary" (adj.ROR=21,58; 16,06-28,86), "Prinzmetal angina" (adj.ROR=31,14; 16,87-56,94), "Cerebrovascular spasm" (adj.ROR=21,46; 10,13-43,63), "Cerebral vasoconstriction" (adj.ROR=46,18; 17,39-114,04), "Artery dissection" (adj.ROR=12,24; 4,42-31,25) "Carotid artery dissection" (adj.ROR=27,21; 12,09-58,21), "Raynaud's phenomenon" (adj.ROR=6,44; 4,50-9,14) "Intestinal ischaemia" (adj.ROR=4,35; 2,51-7,39) "Congenital arterial malformation" (adj.ROR=41,12; 9,59-146,21) e "Placental infarction" (adj.ROR=12,68; 3,23-42,70). Solo l'HLT "Ocular haemorrhagic disorders", di per sé associato ad un SDR, non ha fornito alcun segnale di disproporzionalità relativo ad uno dei PT in esso rientranti.

Nell'analisi aggiuntiva, tre su sei SMQ selezionate hanno generato un SDR (Tabella 8): "Ischaemic heart disease": (adj.ROR=1,47; 1,21-1,77), "Central nervous system haemorrhages and cerebral conditions" (adj.ROR=2,95; 1,54-5,47) e "Cerebrovascular disorders" (adj.ROR=2,25; 1,09-4,46).

Figura 5. Diagramma di flusso dell'analisi primaria.



\*SDR: segnale di disproporzione; †NEC: non codificato altrove; I termini della gerarchia MedDRA riportati nei riquadri bianchi si riferiscono ai SDR individuati prima o dopo aggiustamento statistico, mentre i riquadri in grigio riguardano quei termini che hanno prodotto un valore di ROR non statisticamente significativo

**Tabella 6. High Level Group Terms e High Level Terms che hanno generato un segnale di disproporzione prima o dopo aggiustamento statistico dei valori di Reporting Odds Ratio (analisi primaria).**

	Casi	ROR	IC95%	ROR* (aggiustato)	IC95%
<b>System-Organ Classes (S.O.C.s)</b>					
Cardiac disorder/Vascular disorder	2,593	1,09	1,04 - 1,15	1,18	1,12 – 1,24
<b>High Level Group Terms (HLGTs)</b>					
Coronary artery disorders	758	1,87	1,74 - 2,02	2,00	1,85 - 2,16
Cardiac disorder signs and symptoms	745	1,03	0,96 - 1,11	1,11	1,03 - 1,20
Vascular disorders NEC	777	2,34	2,17 - 2,52	2,57	2,39 - 2,78
Aneurysms and artery dissections	26	1,79	1,22 - 1,63	2,01	1,34 - 2,99
<b>High Level Terms (HLTs)</b>					
Ischaemic coronary artery disorders	750	1,96	1,82 - 2,12	2,08	1,93 - 2,25
Cerebrovascular and spinal vascular disorders NEC	606	3,53	3,25 - 3,84	3,55	3,27 - 3,87
Cardiac signs and symptoms NEC	478	1,21	1,10 - 1,32	1,31	1,20 - 1,44
Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency	103	1,37	1,13 - 1,66	1,54	1,26 - 1,88
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	50	1,39	1,05 - 1,84	1,54	1,15 - 2,05
Gastrointestinal necrosis and vascular insufficiency	21	2,58	1,68 - 3,97	2,82	1,78 - 4,40
Aneurysms and dissections non-site specific	15	3,19	1,91 - 5,30	3,45	1,99 - 5,86
Ocular haemorrhagic disorders	14	2,51	1,48 - 4,25	0,79	0,45 - 1,36
Cerebrovascular aneurysms and dissections	16	1,64	1,00 - 2,68	1,52	0,90 - 2,54
Pregnancy associated hypertension	10	2,55	1,37 - 4,76	2,51	1,27 - 4,80
Vascular malformations and acquired anomalies	10	2,16	1,16 - 4,54	2,36	1,19 - 4,51
Reproductive system necrosis and vascular insufficiency	3	7,63	2,42 - 24,04	7,15	1,83 - 23,48

\*Reporting Odds Ratio aggiustato secondo il metodo di Mantel-haenszel per la presenza di farmaci CV concomitantemente riportati.



**Tabella 7. Preferred Terms che hanno generato un segnale di disproporzione prima o dopo aggiustamento statistico dei valori di Reporting Odds Ratio (analisi secondaria).**

High Level Term (HLT)	Preferred terms (Pt)	Casi	ROR	IC95%	ROR* (aggiustato)	IC95%
<i>Ischaemic coronary artery disorders</i>	Chest pain	48	2,32	2,07-2,60	2,53	2,26-2,85
	Chest discomfort	40	5,96	5,29-6,72	6,36	5,64-7,18
	Arteriospasm coronary	10	19,21	14,49-25,47	21,58	16,06-28,86
	Prinzmetal angina	5	25,30	14,33-4,68	31,14	16,87-56,94
	Acute coronary syndrome	3	1,77	0,98-3,20	2,17	1,14-4,02
<i>Cerebrovascular and spinal vascular disorders NEC</i>	Cerebrovascular disorder	13	2,43	1,41-4,20	2,51	1,39-4,42
	Carotid artery disease	6	3,12	1,40-6,98	3,83	1,54-8,84
<i>Cardiac signs and symptoms NEC</i>	Palpitations	139	2,11	1,79-2,50	2,29	1,93-2,72
<i>Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency</i>	Cerebral infarction	26	1,50	1,02-2,21	1,71	1,14-2,54
	Ischaemic stroke	22	2,57	1,68-3,91	2,73	1,75-4,22
	Cerebrovascular spasm	9	22,69	11,49-44,81	21,46	10,13-43,63
	Carotid artery occlusion	7	2,12	1,01-4,45	2,60	1,14-5,65
	Cerebral vasocostriction	6	40,83	17,31-96,34	46,18	17,39-114,04
	Cerebral artery occlusion	5	3,92	1,62-9,48	4,41	1,61-11,01
	Cerebellar infarction	5	2,75	1,14-6,64	4,34	1,58-10,84
	Brain stem infarction	5	3,96	1,64-9,57	4,44	1,62-11,09
<i>Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency</i>	Rainaud's phenomenon	17	6,29	3,89-10,19	6,44	4,50-9,14
<i>Gastrointestinal necrosis and vascular insufficiency</i>	Intestinal ischaemia	15	3,82	2,29-6,35	4,35	2,51-7,39
<i>Aneurysms and dissections non-site specific</i>	Aneurysm	9	2,59	1,34-4,99	2,87	1,39-5,68
	Artery dissection	5	12,37	5,05-30,32	12,24	4,42-31,25
<i>Cerebrovascular aneurysms and dissections</i>	Carotid artery dissection	8	28,66	13,83-59,41	27,21	12,09-58-21
<i>Pregnancy associated hypertension</i>	Pregnancy induced hypertension	5	7,52	3,09-18,29	7,61	2,75-19,14
<i>Vascular malformations and acquired anomalies</i>	Congenital arterial malformation	3	42,97	12,71-145,22	41,12	9,59-146,21
<i>Reproductive system necrosis and vascular insufficiency</i>	Placental infarction	3	13,84	4,34-44,15	12,68	3,23-42,70

\*Reporting Odds Ratio aggiustato secondo il metodo di Mantel-haenszel per la presenza di farmaci CV concomitantemente riportati.

**Tabella 8. Valori di Reporting Odds Ratio calcolati per le Standardized MedDRA Queries considerate applicabili ai fini dello studio.**

<b>Standardized MedDRA Queries</b>	<b>Casi</b>	<b>ROR</b>	<b>IC95%</b>	<b>ROR* (aggiustato)</b>	<b>IC95%</b>
Myocardial infarction	213	0,91	0,79 - 1,04	0,94	0,82 - 1,08
Ischaemic cerebrovascular conditions	208	1,01	0,88 - 1,15	1,04	0,91 - 1,20
Ischaemic heart disease	112	1,24	1,03 - 1,50	1,47	1,21 - 1,77
Ischaemic colitis	77	0,78	0,63 - 0,98	0,84	0,67 - 1,06
CNS haemorrhages and cerebral conditions	11	2,82	1,55 - 5,11	2,95	1,54 - 5,47
Cerebrovascular disorders	9	2,33	1,21 - 4,50	2,25	1,09 - 4,46

\*Reporting Odds Ratio aggiustato secondo il metodo di Mantel-haenszel per la presenza di farmaci CV concomitaneamente riportati.

## Discussione

I risultati del presente studio hanno fornito una descrizione sistematica degli eventi avversi gravi di natura vascolare disproporzionalmente segnalati in associazione all'assunzione di triptani all'interno del database dell'FDA\_AERS. L'analisi ha messo in evidenza tre gruppi principali di SDR considerati non noti sulla base degli stampati utilizzati come riferimento: i) eventi ischemici di natura cerebrovascolare, ii) aneurismi e dissezioni arteriose ed iii) eventi vascolari correlati all'utilizzo del farmaco in gravidanza. I restanti SDR hanno riguardato eventi vascolari di natura ischemica a livello coronarico e periferico: che si possono considerare attesi sulla base del profilo di rischio CV già noto dei triptani (26, 35). Questo dato conferma la validità sia del metodo di data-mining applicato sia della fonte di dati utilizzata. Inoltre, quasi tutti i SDR ottenuti sono apparsi indipendenti dalla possibile presenza di disturbi CV preesistenti (identificati attraverso i farmaci CV co-riportati ed utilizzati per l'aggiustamento statistico dei valori di ROR). Quest'ultimo aspetto dei risultati appare in accordo con quanto riscontrato da Visser et al. in un precedente studio: fra 735 pazienti emicranici che avevano assunto sumatriptan per 2 anni, gli autori avevano riscontrato l'assenza di differenze in termini di rischio o disturbi CV sottostanti tra i pazienti che avevano sperimentato sintomi toracici indotti da sumatriptan e coloro che, invece, avevano assunto il farmaco senza questo tipo di AE (43). Pertanto, l'apparente indipendenza dei risultati qui ottenuti potrebbe sostanziare l'ipotesi di una rara suscettibilità soggettiva (es. su base genetica) all'effetto vasocostrittivo dei triptani, la quale potrebbe essere responsabile dell'insorgenza di AR gravi e potenzialmente fatali. Infatti, eventi ischemici gravi successivi all'assunzione di un triptano, sono stati precedentemente osservati anche in soggetti senza alcun rischio o patologia CV preesistente (29-32).

L'età media e il rapporto femmine/maschi dei pazienti oggetto delle segnalazioni da triptani sono risultati in linea con le caratteristiche epidemiologiche dell'emicrania (37). A tal proposito è importante ricordare che le evidenze disponibili appaiono concordi nel suggerire un aumento del rischio di eventi vascolari di tipo ischemico, come ictus e disturbi a carico delle arterie coronarie, associati all'emicrania di per sé (44).

Nei seguenti paragrafi, sono discussi i più importanti SDR ottenuti fra quelli considerati non noti.

### Eventi cerebrovascolari

Per questo gruppo di eventi, come “cerebral infarction” (sumatriptan N=9 casi, zolmitriptan N=8, eletriptan N=5, rizatriptan N=4, ) e “ischaemic stroke” (sumatriptan N=11, zolmitriptan N=4, rizatriptan N=2, eletriptan=2, almotriptan=1, naratriptan N=1, eletriptan/rizatriptan/sumatriptan N=1), le FDA Prescribing Information della specialità medicinale Imitrex® (sumatriptan succinato) riportano quanto segue “Sono stati segnalati eventi avversi di natura cerebrovascolare[...]. La relazione tra tali eventi e l’assunzione di sumatriptan è incerta” (26). Al contrario, tale informazione manca nei rispettivi stampati di Imigran® (35), farmaco in commercio negli UK dove la formulazione orale di sumatriptan da 50mg può essere acquistata senza obbligo di ricetta medica. Ad oggi, gli studi epidemiologici post-marketing effettuati non hanno evidenziato un aumento del rischio di insorgenza di tali AE nei pazienti eleggibili alla terapia con triptani (i.e. a basso rischio CV) (33, 34, 45). Per questi motivi, gli SDR riguardanti eventi avversi di natura cerebrovascolare sono stati considerati inattesi. Se da un lato, grazie alla fonte dei dati analizzati (un’ampissima raccolta di casi provenienti dalla segnalazione spontanea internazionale), il nostro approccio è risultato avere una elevata sensibilità potenzialmente in grado di rilevare anche eventi avversi molto rari insorti in pazienti particolarmente suscettibili all’effetto vaso costrittivo dei triptani, dall’altro lato la possibile influenza di un bias di indicazione e/o protopatico non può essere esclusa. L’associazione fra emicrania e stroke, infatti, non è stata ancora del tutto chiarita: (a) i soggetti emicranici sono considerati avere un rischio circa doppio rispetto ai non emicranici per quanto riguarda l’insorgenza di stroke (44); (b) l’emicrania di per sé è stata identificata come una delle numerose possibili eziologie di stroke dalle cause sconosciute (46); inoltre, (c) i sintomi di una ischemia cerebrale (es. cefalea) possono essere facilmente scambiati per un attacco di emicrania (47). In quest’ultimo caso, un’accurata diagnosi di emicrania resta di fondamentale importanza per l’uso sicuro dei farmaci a base di triptani in quanto questi possono possibilmente agire, tramite il loro effetto vasocostrittivo a livello centrale (28, 48), come fattore scatenante di un infarto cerebrale (49). L’appropriatezza d’uso è uno degli aspetti cruciali del profilo di sicurezza dei triptani. Infatti, la European Medicine Agency (EMA) ha recentemente rifiutato l’autorizzazione

centralizzata per l'immissione in commercio di una formulazione orale a basso dosaggio di sumatriptan come farmaco da banco (50) a causa del possibile aumento del rischio di eventi cerebro- e cardiovascolari dovuto ad un uso inappropriato di questi agenti antiemicranici al di fuori del controllo medico. A tal proposito, una analisi case-by-case delle singole segnalazioni evidenziate in questo studio potrebbe fornire delle utili informazioni sulla relazione tra l'assunzione di triptani e l'insorgenza di eventi cerebrovascolari, così come sul possibile contributo di un uso inappropriato del farmaco.

### *Aneurismi e dissezioni arteriose*

Gli aneurismi e dissezioni arteriose hanno generato un SDR su tutti i livelli della gerarchia MedDRA testati. In particolare, una forte disproporzione è stata osservata nell'analisi secondaria per quanto riguarda la combinazione triptani-dissezione dell'arteria carotide (zolmitriptan N=5 cases, rizatriptan N=2, eletriptan N=1). Ad oggi, nessun case-report pubblicato aveva descritto questa associazione. Un caso di dissezione dell'arteria carotide a seguito di abuso di ergotamina è stato precedentemente descritto, con l'ipotesi di una possibile relazione causale tra farmaco ed evento sulla base delle proprietà vasocostrittive della sostanza assunta (51). Alla luce dell'effetto vasocostrittivo che i triptani esercitano sulle arterie carotidi (35, 48) e l'eziologia multifattoriale di questa patologia, un possibile ruolo del farmaco nello scatenare o precipitare tale AE non può essere escluso. Tuttavia, anche nel caso dell'associazione segnalata per l'ergotamina, un bias di indicazione e/o protopatico potrebbe aver influenzato i risultati ottenuti (52, 53).

### *Eventi vascolari correlati alla gravidanza*

Gli studi disponibili circa la sicurezza dei triptani in gravidanza appaiono essere rassicuranti, sebbene evidenze abbastanza robuste da fugare ogni dubbio non siano ancora disponibili (54, 55). I risultati ottenuti nella presente analisi, se appropriatamente validati, potrebbero rappresentare spunti utili ad indirizzare ulteriori e più specifici studi. Il primo gruppo di eventi relativi all'utilizzo di

un triptano in gravidanza riguarda l'associazione fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza di ipertensione gravidica (HLT "pregnancy associated hypertension", sumatriptan N=3 casi, zolmitriptan N=3 rizatriptan N=3, naratriptan N=1), ipertensione gestazionale (PT "pregnancy-induced hypertension", zolmitriptan N=3 casi, sumatriptan N=1, rizatriptan N=1) ed infarto della placenta (PT "placental infarction", zolmitriptan N=2 casi eletriptan N=1). A tal riguardo, un possibile ruolo fisiopatologico dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub> nell'insorgenza della pre-eclampsia è stato già ipotizzato da Gupta et al. Gli autori hanno anche fornito evidenze sperimentali su un progressivo aumento della risposta contrattile indotta da sumatriptan, durante il terzo trimestre di gravidanza, su arterie ombelicali prelevate da donne normotese, concludendo che tale fenomeno potrebbe potenzialmente influenzare la circolazione ombelico-placentare (56). Pertanto, sulla base del meccanismo d'azione dei triptani e degli studi *in vitro* sopra citati, le associazioni qui messe in evidenza potrebbero ragionevolmente rientrare tra quegli AE da tenere sotto monitoraggio durante la somministrazione di un triptano in gravidanza. In ogni caso, disturbi come la pre-eclampsia e l'ipertensione gestazionale, correlati anche con l'infarto placentare (57), sono apparsi essere più frequenti nelle donne emicraniche (58, 59) (i.e. possibile bias legato all'indicazione dei triptani).

Fra le associazioni messe in evidenza da un SDR e rientranti in questo gruppo di AE, vi era anche quella suggerita dall'HLT "Vascular malformation and acquired anomalies" (zolmitriptan N=3 casi, sumatriptan N=3, eletriptan N=2, rizatriptan N=1, rizatriptan/zolmitriptan=1). Fra queste segnalazioni, ne erano presenti tre nelle quali veniva riportato il PT "congenital arterial malformations" (zolmitriptan N=2 cases, rizatriptan N=1), anch'esso associato ad un valore di ROR statisticamente significativo. Sebbene questi PT si riferiscano ad esiti clinici molto generici ed ad un numero molto limitato di reports, tali coppie triptano-AE probabilmente meritano ulteriori valutazioni. Infatti, studi preclinici avevano riscontrato un aumento dell'incidenza di malformazioni vascolari a livello cervico-toracico nei conigli esposti ad elevate dosi di sumatriptan durante l'organogenesi(26), rendendo, così, tale associazione potenzialmente plausibile.

### Punti di forza e limite dello studio

La fonte di dati utilizzata nel presente studio rappresenta il suo primo punto di forza. Il database dell'FDA AERS, infatti, è già stato largamente utilizzato per la sorveglianza post-marketing di farmaci e biologici, mostrandosi particolarmente efficace nell'identificazione precoce di reazioni avverse gravi e rare, tali da non essere ancora conosciute al momento dell'immissione in commercio di un farmaco, portando, in alcuni casi, alla modifica degli stampati che accompagnano il farmaco o, più raramente, al ritiro del farmaco dal commercio (38).

Il secondo punto di forza dello studio riguarda un aspetto di tipo prettamente metodologico. L'applicazione del ROR su diversi livelli della gerarchia MedDRA, così come su specifiche SMQ, ha permesso di aumentare la sensibilità dell'analisi circa il possibile rilevamento di eventi avversi considerati inattesi o comunque non riportati negli stampati di riferimento(26).

Terzo, l'aggiustamento statistico dei valori di ROR ha rappresentato un tentativo di controllare il potenziale fattore di confondimento rappresentato dalla possibile presenza di fattori di rischio o patologie CV preesistenti.

Tuttavia, alcuni fattori devono essere presi in considerazione come possibile fonte di bias rispetto ai risultati ottenuti. Fenomeni come la sottosegnalazione, la segnalazione selettiva e la presenza residua di duplicati rappresentano limiti intrinseci alla fonte di dati analizzata(41), così come tutti gli archivi di segnalazione spontanea. Inoltre, dato che i soggetti emicranici sono considerati essere più a rischio per quanto riguarda l'insorgenza di eventi avversi di natura ischemica ed altre disturbi CV (44, 58, 59), i risultati della presente analisi potrebbero essere stati influenzati da un bias legato alla specifica indicazione dei triptani. In aggiunta, un bias di tipo protopatico potrebbe aver inciso su alcuni degli eventi segnalati, come ad esempio gli eventi ischemici cerebrovascolari e la dissezione dell'arteria carotide, le quali manifestazioni precoci possono essere facilmente scambiate per un attacco di emicrania (47, 53), inducendo il segnalatore ad associare al triptano l'evento avverso osservato dopo l'assunzione del farmaco stesso.

## Conclusioni

I risultati del presente studio hanno messo in evidenza alcune associazioni triptano-AE che possono essere considerate inattese sulla base delle informazioni riportate negli stampati che accompagnano questi farmaci. Tali associazioni sono rappresentate da una serie di eventi avversi di natura cerebrovascolare, aneurismi e dissezioni arteriose ed eventi vascolari correlati alla gravidanza. In ogni caso, le associazioni discusse in questo studio non devono essere erroneamente interpretate come evidenze di una relazione causale tra il farmaco e l'evento avverso. Pertanto, una *case-by-case analysis* delle singole segnalazioni riguardanti le associazioni inattese discusse sopra è necessaria a confermare o smentire la plausibilità della relazione causale tra farmaco ed evento avverso, così come a fornire utili evidenze per future decisioni regolatorie atte a stabilire il regime di dispensazione più appropriato per questa classe di farmaci. Infatti, i segnali di allerta provenienti dalle segnalazioni spontanee, quando opportunamente validati, possono rappresentare specifiche ipotesi da verificare attraverso studi epidemiologici analitici su larga scala, al fine di ottenere informazioni sulla stima del rischio di insorgenza della sospetta reazione avversa nei soggetti esposti al farmaco.



## **Parte 3 – Analisi quali/quantitativa degli eventi cerebrovascolari associati all’assunzione di triptani presenti all’interno del database dell’FDA\_AERS**

### **Introduzione**

L’efficacia terapeutica dei triptani nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania viene associata alla capacità di queste molecole di attivare i recettori serotoninergici 5HT<sub>1b/d</sub> a livello del sistema trigemino-vascolare. Attraverso tale meccanismo d’azione, essi provocando inibizione neuronale e, allo stesso tempo, costrizione dei vasi cerebrali (arterie carotidi, cerebrali medie ed arteria basilare)(28). Sebbene le evidenze disponibili non indichino una riduzione significativa del flusso sanguigno cerebrale dovuta all’assunzione di triptani (60, 61), sulla base della risposta vasocostrittiva indotta dai questi farmaci a livello centrale, è stata ipotizzata una possibile relazione causale tra assunzione triptani e ed insorgenza di stroke(62). In letteratura, infatti, sono stati sporadicamente descritti casi di accidenti cerebrovascolari insorti in relazione temporale con l’assunzione di triptani: alcuni di questi eventi sono stati considerati primari e non correlati al farmaco, mentre altri hanno portato alla conclusione che il farmaco avesse potuto giocare un certo ruolo nell’insorgenza dello stroke, perlomeno precipitando l’evento ischemico primario verso un infarto cerebrale(49, 63, 64).

Gli studi epidemiologici ad oggi disponibili non suggeriscono un aumento del rischio di accidenti cerebrovascolari nei soggetti emicranici trattati con triptani e considerati eleggibili alla terapia con questi farmaci, ovvero a basso rischio CV(45). In particolare, due distinti studi post-marketing hanno provato a confrontare il rischio di stroke fra soggetti esposti e non esposti alla terapia con triptani. Il primo di questi ha avuto come oggetto l’analisi retrospettiva della banca dati clinica inglese General Practice Research Database. Nello studio, sono stati confrontati oltre 13.000 pazienti trattati con triptani con altrettanti soggetti non emicranici. Sebbene le due popolazioni selezionate per lo studio presentassero alcune differenze in termini di caratteristiche di base, i risultati dell’analisi non suggerivano un aumento del rischio di stroke fra i soggetti esposti agli

agonisti dei recettori  $5ht_{1b/d}$  (RR= 1.13; IC95% 0.78–1.65)(65). Il secondo studio, effettuato sulla banca dati americana dall'assicurazione sanitaria UnitedHealthcare, aveva valutato retrospettivamente l'incidenza di stroke tra circa 50.000 soggetti trattati con triptani confrontandola con quella osservata in altrettanti soggetti emicranici non esposti a questi farmaci, adeguatamente selezionati per quanto riguarda i fattori di rischio CV di base. Anche in questo caso, i risultati complessivi dello studio suggerivano l'assenza di un aumento del rischio di incidenti cerebrovascolari associato alla terapia con triptani (utilizzo corrente di triptani: RR= 0.90; IC95% 0.64 –1.26, utilizzo recente di triptani: RR, 0.84; IC95%0.46 –1.55), sebbene una incidenza di stroke quasi doppia fosse stata riscontrata limitatamente ad un ristretto sottogruppo di pazienti (pazienti che nei sei mesi precedenti avevano assunto il farmaco per 4-9 giorni, RR= 1.74; IC95%1,04 – 2,92)) (66). Fra i principali limiti dei due studi sopra citati vi era la mancanza di una distinzione riguardo la tipologia di stroke (i.e. ischemico o emorragico). Inoltre, come ammesso dagli stessi autori, il calcolo dell'esposizione, espressa in tempo-persona, era stato effettuato sulla base della data di dispensazione del farmaco e non dell'effettiva assunzione, causando una probabile sottostima dell'incidenza dell'outcome fra gli esposti al farmaco. Quest'ultimo aspetto diviene ancor più rilevante, ai fini dell'interpretazione dei risultati, se si considera l'elevato turn-over mostrato dai soggetti trattati con triptani, fra i quali circa la metà degli utilizzatori incidenti interrompe il trattamento dopo la prima prescrizione (8, 66). I due studi citati, infatti, non erano riusciti nemmeno a rilevare il rischio di eventi cardiaci gravi associato alla terapia con triptani, i quali, ad oggi, sulla base di diversi case-report descritti in letteratura, vengono riconosciuti come potenziali reazioni avverse all'assunzione di questi farmaci(35, 65, 66).

Pertanto, la relazione causale fra triptani e stroke è tutt'ora considerata incerta(26).

A tal proposito, i risultati ottenuti nella "Seconda Parte" della presente tesi avevano messo in evidenza una serie di eventi avversi gravi di natura cerebrovascolare che venivano segnalati in maniera disproporzionale all'interno dell'FDA\_AERS, ovvero venivano associati più frequentemente all'assunzione di un triptano rispetto a tutti i restanti farmaci presenti nel database (67). Tuttavia, due possibili bias potevano aver influenzato principalmente i risultati ottenuti. Dato

che i soggetti emicranici vengono considerati a maggior rischio di incidenti cerebro- e cardiovascolari(68), il primo di questi bias poteva essere stato introdotto dalla specifica indicazione dei triptani. Il secondo possibile bias, invece, riguardava la possibilità di un errore del segnalatore nel sospettare che l'evento osservato potesse essere dovuto all'assunzione di un triptano (i.e. bias protopatico). Pertanto, l'obiettivo del presente studio è stato quello analizzare più nel dettaglio le segnalazioni di eventi avversi cerebrovascolari precedentemente individuate all'interno del database dell'FDA\_AERS(67), al fine di fornire ulteriori evidenze riguardanti la relazione tra triptani e stroke.

## **Materiali e metodi**

Lo studio si è basato sullo stesso dataset utilizzato per l'attività di ricerca relativa alla "Seconda Parte" della presente tesi, pertanto tutte le segnalazioni inserite nel database dell'FDA\_AERS fra il 2004 ed il 2010 sono state estratte e considerate per l'analisi (le caratteristiche del database ed il metodo di pulizia dei dati applicato sono descritti nel paragrafo "Materiali e metodi" della "Seconda Parte" della tesi). Attraverso un approccio quali/quantitativo lo studio è stato focalizzato sulle segnalazioni in cui un AE cerebrovascolare veniva associato alla precedente assunzione di un triptano.

### Analisi qualitativa

Al fine di stabilire l'effettiva esistenza di una relazione plausibile tra l'assunzione di un triptano e uno specifico evento cerebrovascolare fra quelli messi in evidenza nella precedente analisi di disproporzionalità, è stata effettuata una case-by-case analysis.

La selezione dell'evento d'interesse si è basata sull'applicazione dei seguenti criteri:

- valore di ROR,
- numero totale di segnalazioni,
- specificità dell'evento codificato,
- rarietà dell'evento nella popolazione generale,
- assenza di casi precedentemente descritti in letteratura o riportati negli stampati utilizzati come riferimento (i.e. Imitrex® - FDA, Prescribing Information e Imigran®(26) - MHRA, Summary of product characteristics)(35).

Successivamente, è stata verificata la presenza di ulteriori segnalazioni riguardanti l'evento d'interesse all'interno del database globale di segnalazione spontanea dell'OMS, VigiBase.

Le segnalazioni così individuate sono state richieste in originale direttamente alle autorità competenti. Sulla base delle informazioni riportate, il nesso di causalità tra farmaco ed evento è stato valutato attraverso l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo(69).

### Analisi quantitativa

Per valutare l'influenza di fattori potenzialmente modificanti o confondenti l'associazione disproporzionale osservata tra triptani ed eventi cerebrovascolari (es. emicrania), è stata effettuata un'analisi *caso/non-caso*(40) su diversi sottogruppi (si veda sotto), opportunamente individuati, del dataset utilizzato (per una descrizione più dettagliata del metodo statistico applicato nell'analisi vedere paragrafo "Materiali e metodi" della "Seconda Parte" della presente tesi). I valori di ROR(70) ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati per ognuno degli strati ottenuti, in maniera tale da annullare, volta per volta, l'influenza del parametro considerato sul valore di ROR ottenuto. Sulla base della classificazione gerarchica MedDRA(39), è stato individuato un cluster di eventi cerebrovascolari. Ai fini dell'applicazione del metodo statistico in oggetto, sono stati considerati *casì* tutte le segnalazioni contenenti almeno un evento avverso (PT) rientrante negli HLT "Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency" o "Cerebrovascular aneurisms and dissection" del dizionario MedDRA, mentre sono stati considerati *non-casì* tutte le restanti segnalazioni al di fuori dei *casì*.

Circa la stratificazione del dataset, sono state considerate, una per volta, le seguenti variabili: età (<17, 18-44, 45-64, >64), utilizzo concomitante di farmaci contraccettivi o a base di estrogeni (ATC G03AA, G03AB, G03C, G03F), farmaci CV (ATC C), emicrania, come indicazione d'uso di uno qualsiasi dei farmaci elencati nelle segnalazioni (i.e. PT MedDRA: basilar migraine, complicated migraine, familial hemiplegic migraine, migraine, migraine prophylaxis, migraine with aura, migraine without aura, ophthalmoplegic migraine, retinal migraine).

Per ognuna delle variabili considerate, è stata calcolata la media ponderata dei valori di ROR relativi agli strati ottenuti, attraverso il metodo di Mantel-Haenszel (adjROR).

Come controllo positivo, inoltre, è stato selezionato un cluster di "eventi cardiaci/coronarici" in quanto considerati noti riguardo la terapia con triptani: tali eventi sono stati individuati nell'ambito degli HLT del dizionario MedDRA "Ischaemic coronary artery disorders" and "Cardiac signs and symptoms".

Come analisi di sensibilità, è stato calcolato il valore di ROR per le combinazioni “indicazione emicrania-eventi cerebrovascolari” e “indicazione emicrania-eventi cardiovascolari”. Pertanto, utilizzando l'emicrania come fattore di esposizione indipendentemente dal farmaco assunto, si è verificato se la patologia di base potesse effettivamente essere considerata come fattore modificante l'associazione disproporzionale tra triptani ed eventi cerebro- o cardiovascolari osservata all'interno del database.

Successivamente, è stata effettuata una ulteriore analisi stratificata utilizzando soltanto le segnalazioni che presentavano uno dei fattori considerati maggiormente modificanti sulla base dei risultati ottenuti nell'analisi primaria.

La gestione e l'analisi dei dati sono state effettuate attraverso l'utilizzo dei programmi informatici Microsoft Access Office 2007 ed Epi Info, versione 3.4.3.

## Risultati

L'analisi si è basata su un totale di 2.131.688 segnalazioni, di cui 7808 riguardavano un triptano (i.e. stesso dataset sul quale era stato svolto lo studio precedente, vedi "Parte 2" della presente tesi, paragrafo "Risultati"). Il sumatriptan era presente nella maggior parte delle segnalazioni da triptano (73,1% delle segnalazioni da triptano), seguito dall'eletriptan (10,8%) (vedi "Parte 2" della presente tesi, paragrafo "Risultati", Tabella 5).

### Analisi qualitativa

Fra tutti gli eventi cerebrovascolari che erano stati messi in evidenza da un SDR nella precedente analisi di disproporzionalità applicata al database dell'FDA\_AERS(67) (Tabella 9), è stato selezionato l'evento "dissezione dell'arteria carotide" (DAC) per la successiva case-by-case analysis.

**Tabella 9. Eventi avversi di natura cerebrovascolare che hanno generato un segnale di disproporzione all'interno del database dell'FDA\_AERS.**

Preferred terms	Segnalazioni	R.O.R.	C.I. 95%	R.O.R. (aduste)*	C.I. 95%
Cerebral infarction <sup>1</sup>	26	1,50	1,02-2,21	1,71	1,14-2,54
Ischaemic stroke <sup>1</sup>	22	2,57	1,68-3,91	2,73	1,75-4,22
Cerebrovascular disorder <sup>1</sup>	13	2,43	1,41-4,20	2,51	1,39-4,42
Cerebrovascular spasm <sup>1</sup>	9	22,69	11,49-44,81	21,46	10,13-43,63
<b>Carotid artery dissection</b>	<b>8</b>	<b>28,66</b>	<b>13,83-59,41</b>	<b>27,21</b>	<b>12,09-58-21</b>
Carotid artery occlusion	7	2,12	1,01-4,45	2,60	1,14-5,65
Cerebral vasoconstriction <sup>1</sup>	6	40,83	17,31-96,34	46,18	17,39-114,04
Cerebral artery occlusion <sup>1</sup>	5	3,92	1,62-9,48	4,41	1,61-11,01
Carotid artery disease	6	3,12	1,40-6,98	3,83	1,54-8,84
Brain stem infarction <sup>1</sup>	5	3,96	1,64-9,57	4,44	1,62-11,09
Cerebellar infarction <sup>1</sup>	5	2,75	1,14-6,64	4,34	1,58-10,84

\*Reporting Odds Ratio aggiustato secondo il metodo di Mantel-haenszel per la presenza di farmaci CV concomitantemente riportati.

<sup>1</sup>Eventi riportati esclusivamente all'interno dell'FDA Prescribing Information di Imitrex® fra quelli già segnalati in precedenza ma su cui il nesso causale non è stato ancora stabilito.

Oltre gli 8 casi precedentemente evidenziati all'interno del database dell'FDA\_AERS attraverso l'applicazione del ROR, è stata individuata una ulteriore segnalazione d'interesse nel database globale di segnalazione spontanea dell'OMS, VigiBase. Pertanto, sono state considerate per la *case-by-case-analysis* un totale di 9 segnalazioni di DAC associate all'assunzione di un triptano (vedi Tabella 10). Gli eventi sono stati segnalati fra il 2002 e il 2010 e non erano presenti duplicati. Cinque segnalazioni erano state effettuate da medici, mentre i casi 2, 3, 4 e 5 provenivano da un lavoro scientifico non pubblicato (Poster: can triptan cause ischaemic stroke? Fauiry A., Macian S., Boukhrys S.). In tutte le segnalazioni, un triptano era indicato come "Primary suspected drug". L'età media dei pazienti era 43 anni. In 7 su 9 casi totali, l'evento aveva riguardato una donna e, fra queste, 4 su 7 assumevano contemporaneamente farmaci contraccettivi a base di estrogeni (casi 1, 2, 6 e 7). L'intervallo temporale fra l'ultima esposizione al farmaco e la manifestazione clinica dell'ischemia cerebrale secondaria a DAC variava da 15 minuti, dopo sumatriptan sottocutaneo, a 6 giorni, dopo rizatriptan orale (nei casi 1, 2, 3, 4, 5 e 9 l'AE insorgeva lo stesso giorno dell'assunzione). In tre casi, i pazienti riportavano possibili sintomi prodromici di una DAC (es. emicrania dalle caratteristiche inusuali, cervicalgia) prima dell'assunzione del farmaco (casi 1, 2, 7). In 5 segnalazioni (casi 1, 5, 6, 8, 9), è stato riportato il tempo trascorso dalla prima assunzione del farmaco al momento dell'insorgenza dell'evento: questo variava dallo stesso giorno a 20 giorni dopo. In una segnalazione (caso 1) veniva riportata un'infezione delle vie respiratorie superiori nei giorni precedenti l'evento ed una tomografia computerizzata dell'encefalo con esito negativo effettuata solo due giorni prima dell'evento. In una ulteriore segnalazione (caso 7), il paziente si era sottoposto ad una seduta chiropratica in cui era stata effettuata una manipolazione cervicale al fine di alleviare i sintomi dolorosi di un apparente torcicollo.

Il nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo era possibile in tutti i 9 casi valutati.



**Tabella 10. Segnalazioni di dissezione dell'arteria carotide associata all'assunzione di un triptano.**

Caso no.	Anno	Fonte (Nazione)	Sesso	Età	Farmaci riportati	Latenza <sup>3</sup>	N. giorni dalla prima assunzione	Possibili sintomi prodromici <sup>3</sup>	Descrizione a campo libero	Causalità secondo Naranjo
1	2002 <sup>1</sup>	Medico (USA)	F	35	<u>PS: Sumatriptan (6 mg sottocutaneo)</u> C: Norgestrel/etinilestradiolo (os), Prednisone (os), Azitromicina (os), Triamcinolone (nasale)	15 min.	0	Si	Infarto cerebrale. Storia pregressa di emicrania. Prima assunzione del triptano. Recente infezione delle vie aeree superiori (sinusite). Tomografia computerizzata del cervello due giorni prima dell'evento: esito negativo.	Possibile
2	2004	Letteratura (France)	F	43	<u>PS: Zolmitriptan os</u> C: Estro/progestinico	Alcune ore	Non riportato	Si	Infarto cerebrale. Storia pregressa di emicrania.	Possibile
3	2004	Letteratura (France)	M	58	<u>PS: Zolmitriptan os</u>	Poco dopo la assunzione.	Non riportato	No	Nessun altro fattore di rischio riportato.	Possibile
4	2004	Letteratura (France)	M	28	<u>PS: Zolmitriptan os</u>	4 ore	Non riportato	No	Infarto cerebrale. Storia pregressa di emicrania. Nessun altro fattore di rischio riportato.	Possibile
5	2005	Letteratura (France)	F	51	<u>PS: Zolmitriptan os</u> SS: Destropropossifene, Paracetammolo, Ketoprofene, Mellitous officinalis, Rutoside	Stesso giorno	9	No	Zolmitriptan è stato l'ultimo farmaco assunto prima dell'evento.	Possibile

<sup>1</sup>Segnalazione estratta da VigiBase e successivamente richiesta in originale all'FDA.

<sup>2</sup>Latenza: Tempo trascorso fra l'ultima assunzione del triptano e la manifestazione clinica dell'evento.

<sup>3</sup> Possibile sintomi prodromici di una dissezione dell'arteria carotide insorti prima dell'assunzione del triptano (es. cervicalgia, malditesta dai sintomi inusuali)

PS: Primo farmaco sospettato

SS: Secondo farmaco sospettato

C: Farmaco concomitante

Caso no.	Anno	Fonte	Sesso	Età	Farmaci riportati	Latenza <sup>3</sup>	N. giorni dalla prima assunzione	Possibili sintomi prodromici <sup>3</sup>	Descrizione a campo libero	Causalità secondo Naranjo
6	2006	Medico (Canada)	F	43	<u>PS: Rizatriptan 10 mg (os)</u> C: Ciproterone/ Etinilestradiolo, Ibuprofene, Fluticasone (inal)	6 giorni	11	No	Infarto cerebrale. Nessun altro fattore di rischio riportato.	Possibile
7	2006	Medico (France)	F	50	<u>PS: Zolmitriptan os.</u> SS: Gestodene/Etinilestradiolo	2 giorni	Non riportato	Si	Infarto cerebrale. Storia pregressa di emicrania. Torcicollo e manipolazione cervicale circa una settimana prima dell'evento. Esame angiografico rivelava dissezione di due arterie vertebrali.	Possibile
8	2008	Medico (France)	F	49	<u>PS: Eletriptan 40 mg (os)</u>	3 giorni	5	No	Nessun altro fattore di rischio riportato.	Possibile
9	2010	Medico (Japan)	F	51	<u>PS: Rizatriptan 10 mg (os)</u> C: Acido valproico, Paracetammolo/Apronalide/Caffein e/etenzamide	>12 ore	20	No	Storia pregressa di malditesta cronico.	Possibile

<sup>1</sup>Segnalazione estratta da VigiBase e successivamente richiesta in originale all'FDA.

<sup>2</sup>Latenza: Tempo trascorso fra l'ultima assunzione del triptano e la manifestazione clinica dell'evento.

<sup>3</sup> Possibile sintomi prodromici di una dissezione dell'arteria carotide insorti prima dell'assunzione del triptano (es. cervicaglia, malditesta dai sintomi inusuali)

PS: Primo farmaco sospettato

SS: Secondo farmaco sospettato

C: Farmaco concomitante

### Analisi quantitativa

I casi rientranti nel cluster di AE cerebrovascolari sono risultati essere un totale di 110 da triptano e 21.409 da qualsiasi altro farmaco. I PT più frequentemente codificati all'interno dei casi di eventi cerebrovascolari associati a un triptano erano "transient ischaemic attack" (N= 27), "cerebral infarction" (N= 26) e "ischaemic stroke" (N= 22) (vedi Tabella 10).

Per il cluster di AE cardiaci/coronarici (controllo positivo), i casi estratti sono stati 1.139 per quanto riguarda i triptani e 206.142 da qualsiasi altro farmaco.

**Tabella 11. Descrizione dei Preferred Terms appartenenti agli HLT "Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency" o "Cerebrovascular aneurysms and dissections" nel cluster di "eventi cerebrovascolari" associati a un triptano.**

High Level Term	PT*	Numero di segnalazioni
<i>Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency</i>	<i>Transient ischaemic attack</i>	27
	<i>Cerebral infarction</i>	26
	<i>Ischaemic stroke</i>	22
	<i>Cerebrovascular spasm</i>	9
	<i>Cerebral ischaemia</i>	8
	<i>Carotid artery occlusion</i>	7
	<i>Cerebral vasoconstriction</i>	6
	<i>Cerebral artery occlusion</i>	5
	<i>Cerebellar infarction</i>	5
	<i>Brain stem infarction</i>	5
	<i>Reversible ischaemic neurological deficit</i>	2
	<i>Thalamic infarction</i>	2
	<i>Basilar artery occlusion</i>	1
	<i>Brain stem ischaemia</i>	1
	<i>Anterior spinal artery syndrome</i>	1
	<i>Complicated migraine</i>	1
	<i>Ischaemic cerebral infarction</i>	1
	<i>Lacunar infarction</i>	1
	<i>Pituitary infarction</i>	1
	<i>Cerebrovascular insufficiency</i>	1
<i>Cerebrovascular aneurysms and dissections</i>	<i>Carotid artery dissection</i>	8
	<i>Intracranial aneurysm</i>	3
	<i>Ruptured cerebral aneurysm</i>	1
	<i>Carotid artery aneurysm</i>	1

\*Le segnalazioni considerate come casi all'interno del cluster di eventi cerebrovascolari (tot. 110) potevano contenere più di uno dei PT elencati in tabella.

I PT più frequentemente codificati all'interno dei casi cardiaci/coronarici da triptano erano "Chest pain" (N= 312),) Dizziness (N= 302) "Chest discomfort" (N= 286) e "Myocardial infarction" (N= 178) (vedi Tabella 11).

Il valore di ROR crudo associato alla combinazione triptano-eventi cerebrovascolari era pari a 1,39 (IC95% 1,15 – 1,68) mentre per la combinazione triptano-eventi cardiaci/coronarici (controllo positivo), il valore di ROR crudo corrispondeva a 1,58 (IC95% 1,48 – 1,68).

**Tabella 12. Descrizione dei Preferred Terms appartenenti agli HLT "Ischaemic coronary artery disorders" e "Cardiac signs and symptoms NEC" nel cluster di "eventi cardiaci/coronarici" associati a un triptano.**

High level Term	PT	Numero di segnalazioni
<i>Ischaemic coronary artery disorders</i>	<i>Chest pain</i>	312
	<i>Chest discomfort</i>	286
	<i>Myocardial infarction</i>	178
	<i>Arteriospasm coronary</i>	52
	<i>Acute myocardial infarction</i>	24
	<i>Angina pectoris</i>	21
	<i>Prinzmetal angina</i>	13
	<i>Acute coronary syndrome</i>	11
	<i>Myocardial ischaemia</i>	9
	<i>Angina unstable</i>	5
	<i>Silent myocardial infarction</i>	2
<i>Stress cardiomyopathy</i>	1	
<i>Cardiac signs and symptoms NEC</i>	<i>Dizziness</i>	302
	<i>Palpitations</i>	139
	<i>Syncope</i>	53
	<i>Cyanosis</i>	9
	<i>Dizziness postural</i>	6
	<i>Haemoptysis</i>	4
	<i>Presyncope</i>	3
	<i>Cardiac discomfort</i>	1

\*Le segnalazioni considerate come casi all'interno del cluster di eventi cardiaci/coronarici (tot. 1139) potevano contenere più di uno dei PT elencati in tabella.

Per quanto riguarda la stratificazione del dataset sulla base del fattore “sesso” (Tabella 12), lo strato “maschi” ha generato il valore più elevato di ROR per la coppia triptano-eventi cerebrovascolari (1,91; IC95%1,30 - 2,80).

I risultati ottenuti dalla stratificazione per classi d'età hanno mostrato un SDR particolarmente forte relativo agli eventi cerebrovascolari insorti nei pazienti di età compresa tra i 18 e i 44 anni. Diversamente, il SDR scompariva nelle fasce d'età 0-17 (1,10; 0,15-7.84) e >65 (0,38; 0,10-1,54).

**Tabella 13. Stratificazione del dataset per sesso, età, farmaci co-riportati e presenza di emicrania con i rispettivi valori di Reporting Odds Ratio crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.**

	Eventi Cerebrovascolari				Eventi Cardiaci/coronarici			
	Casi da triptani	ROR	IC95%		Casi da triptani	ROR	IC95%	
ROR crudo*	109	1,43	1,18	1,72	1088	1,56	1,46	1,67
Femmine	82	1,37	1,10	1,70	939	1,73	1,61	1,85
Maschi	27	1,91	1,30	2,80	149	1,11	0,94	1,32
Aggiustato per Sesso		1,47	1,21	1,78		1,61	1,51	1,72
ROR crudo*	99	1,82	1,49	2,23	794	1,77	1,64	1,91
0-17 (89906)	1	1,10	0,15	7,84	17	1,93	1,17	3,19
18-44 (345523)	53	4,45	3,38	5,87	384	2,40	2,14	2,68
45-64 (534923)	43	1,73	1,28	2,34	345	1,49	1,33	1,68
>65 (440226)	2	0,38	0,10	1,54	48	1,52	1,11	2,07
Aggiustato per Età		2,31	1,88	2,84		1,71	1,85	2,00
ROR crudo*	110	1,39	1,15	1,68	1139	1,58	1,48	1,68
Farmaci cardiovascolari	19	1,06	0,67	1,67	180	1,37	1,16	1,60
Non Farmaci cardiovascolari	91	1,75	1,42	2,15	959	1,78	1,66	1,90
Aggiustato per Farmaci cardiovascolari		1,57	1,30	1,91		1,70	1,59	1,81
Estrogeni/contraccettivi	12	2,99	1,67	5,34	49	2,30	1,69	3,13
Non Estrogeni/contraccettivi	98	1,31	1,07	1,60	1090	1,56	1,46	1,66
Aggiustato per Estrogeni/contraccettivi		1,39	1,15	1,69		1,58	1,48	1,68
ROR crudo*	98	1,26	1,03	1,54	1064	1,60	1,50	1,70
Indicazione Emicrania	80	1,10	0,81	1,51	899	1,37	1,24	1,52
Non Indicazione Emicrania	18	1,12	0,70	1,78	165	1,15	0,97	1,35
Aggiustato per indicazione Emicrania		1,11	0,85	1,45		1,30	1,19	1,42

\* A causa dell'esclusione delle segnalazioni in cui l'informazione necessaria alla stratificazione era mancante, i valori di ROR crudo ed il numero totale di casi variano lievemente a seconda del fattore di volta in volta considerato.

Circa i farmaci co-riportati, l'analisi stratificata ha messo in evidenza una più marcata disproporzione di eventi cerebrovascolari da triptano rispettivamente nello *stratum* di pazienti che non assumevano farmaci CV (1,75; 1,42 - 2,15) ed in quello di chi, invece, era in trattamento concomitante con farmaci contraccettivi o a base di estrogeni (2,99; 1,67 - 5,34).

All'interno delle sottopopolazioni individuate considerando l'indicazione "emicrania", il segnale di disproporzione scompariva in entrambi i campioni ottenuti (strato Emicrania= 1,10; 0,81-1,51; strato *Non* Emicrania= 1,12; 0,70 - 1,78), così come dopo aggiustamento statistico (1,11; 0,85 - 1,45).

Nell'analisi di sensibilità, l'emicrania, considerata come fattore di esposizione indipendentemente dal farmaco assunto, ha prodotto un SDR sia per quanto riguarda gli eventi di natura cerebrovascolare (1,24; 1,06 - 1,45) sia per quelli cardiaci/coronarici (1,47; 1,40 - 1,55) (Tabella 14).

**Tabella 14. Valori di Reporting Odds Ratio calcolati considerando l'emicrania come fattore di esposizione.**

	<b>Soggetti emicranici</b>	<b>ROR</b>	<b>IC95%</b>	
Eventi Cerebrovascolari	160	1,24	1,06	1,45
Eventi Cardiaci/coronarici	1654	1,47	1,40	1,55

Considerando soltanto le segnalazioni riguardanti i pazienti di sesso femminile (Tabella 15), è stato evidenziato un marcato aumento del valore di ROR relativo alle pazienti esposte contemporaneamente a triptani e ad estrogeni/contraccettivi (3,00; 1,68 - 5,35).

Inoltre, utilizzando come dataset le sole segnalazioni riguardanti pazienti di età compresa fra i 18 ed i 44 anni, e considerando tutti i restanti parametri utilizzati nell'analisi primaria, esclusa l'età, sono emersi SDR robusti in tutti gli strati ottenuti (Tabella 16). Tuttavia, anche in questa fascia d'età, i valori di ROR più elevati hanno riguardato gli esposti a triptani di sesso maschile (5,75;

3,14 - 10,55), i non trattati con farmaci CV (5,11; 3,78 - 6,90) e le pazienti che assumevano estrogeni/contraccettivi (5,08; 2,34 - 11,04). In particolare, il SDR permaneva anche dopo stratificazione ed aggiustamento statistico per la presenza di emicrania (AdjROR= 2,91; 2,14 - 5,96).

**Tabella 15. Sotto-stratificazione dello stratum “femmine” per l’utilizzo concomitante di farmaci estrogeni/contraccettivi e rispettivi valori di Reporting Odds Ratio, crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.**

	Eventi Cerebrovascolari				Eventi Cardiaci/coronarici			
	Casi da triptani	ROR	IC95%		Casi da triptani	ROR	IC95%	
Female	82	1,37	1,10	1,70	939	1,73	1,61	1,85
Estrogeni/contraccettivi	12	3,00	1,68	5,35	49	2,32	1,70	3,15
Non Estrogeni/contraccettivi	70	1,25	0,99	1,59	890	1,69	1,57	1,81
Aggiustato per Estrogeni/contraccettivi		1,37	1,09	1,71		1,71	1,60	1,84

**Tabella 16. Sotto-stratificazione dello stratum “età 18-44”, per sesso, farmaci co-riportati e presenza di emicrania, e rispettivi valori di Reporting Odds Ratio, crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.**

	Eventi Cerebrovascolari				Eventi Cardiaci/coronarici			
	Casi da triptani	ROR	IC95%		Casi da triptani	ROR	IC95%	
ROR crudo*	53	4,42	3,35	5,82	379	2,35	2,10	2,63
Femmine	42	4,19	3,07	5,72	319	2,35	2,08	2,66
Maschi	11	5,75	3,14	10,55	60	2,35	1,77	3,11
Aggiustato per Sesso		4,44	3,34	5,91		2,35	2,10	2,63
ROR crudo*	53	4,47	3,39	5,89	384	2,40	2,14	2,68
Farmaci cardiovascolari	8	2,84	1,40	5,78	51	1,69	1,24	2,30
Non Farmaci cardiovascolari	45	5,11	3,78	6,90	333	2,59	2,30	2,92
Aggiustato per Farmaci cardiovascolari		4,56	3,43	6,07		2,42	2,17	2,72
Estrogeni/contraccettivi	7	5,08	2,34	11,04	17	1,94	1,15	3,27
Non Estrogeni/contraccettivi	46	4,53	3,36	6,09	367	2,43	2,16	2,72
Aggiustato per Estrogeni/contraccettivi		4,59	3,44	6,10		2,40	2,14	2,69
ROR crudo*	48	3,96	2,96	5,29	364	2,33	2,08	2,61
Indicazione Emicrania	36	2,09	1,24	3,54	319	1,92	1,60	2,29
Non indicazione Emicrania	12	8,58	4,79	15,38	45	2,38	1,72	3,30
Aggiustato per indicazione Emicrania		2,91	2,14	5,96		1,99	1,71	1,37

\* A causa dell'esclusione delle segnalazioni in cui l'informazione necessaria alla stratificazione era mancante, i valori di ROR crudo ed il numero totale di casi variano lievemente a seconda del fattore di volta in volta considerato.



## Discussione

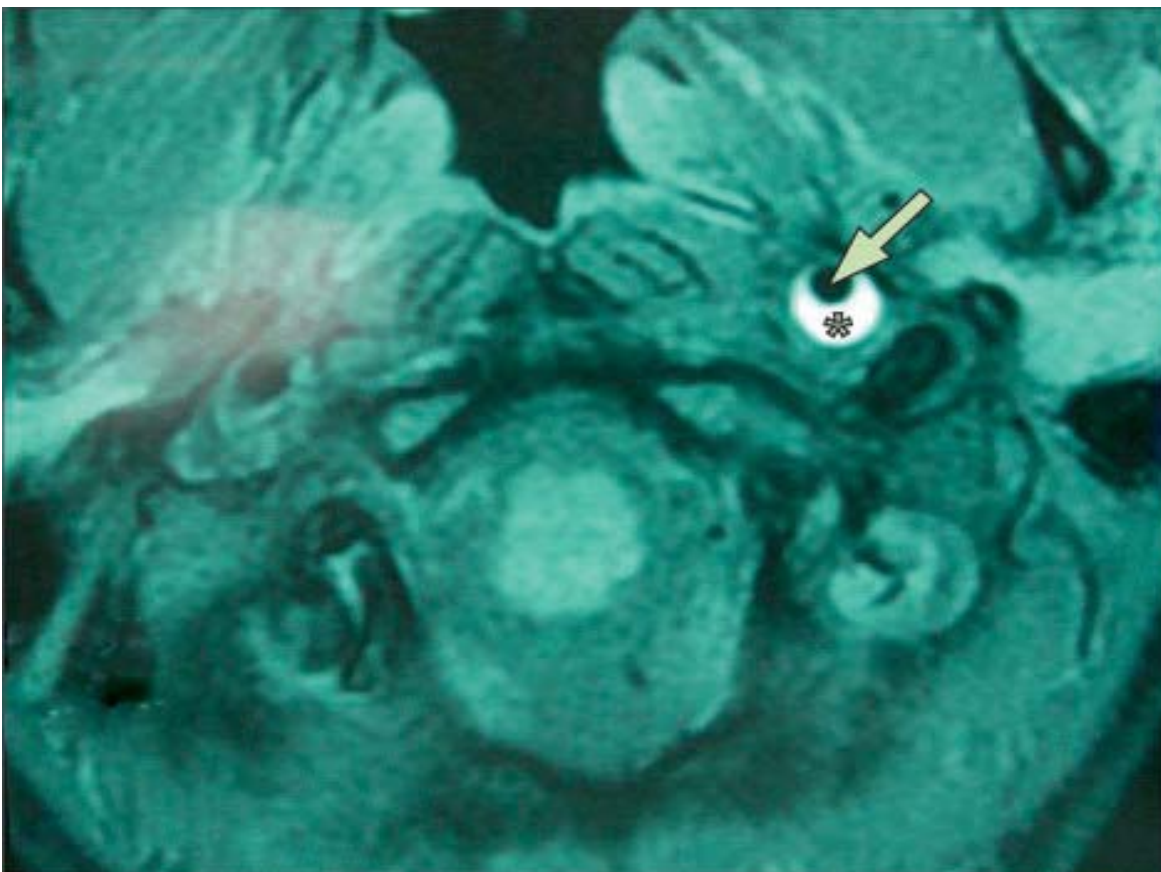
L'analisi dei dati provenienti dalla segnalazione spontanea internazionale e contenuti all'interno del database dell'FDA\_AERS ha permesso di raccogliere importanti informazioni riguardanti eventi avversi rari, e sporadicamente descritti in letteratura, quali gli accidenti di natura cerebrovascolare successivi all'utilizzo di triptani. In particolare, lo studio ha permesso di valutare una serie di segnalazioni di accidenti cerebrovascolari secondari a DAC, la cui associazione con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1b/1d</sub> non era mai stata descritta in precedenza. Inoltre, attraverso l'analisi dei dati aggregati riguardanti un numero consistente di eventi cerebrovascolari segnalati in associazione ad un triptano, è stato possibile individuare alcune sottopopolazioni di pazienti che potrebbero essere maggiormente suscettibili all'insorgenza di tali eventi durante il trattamento con questi agenti antiemicranici.

### Dissezione dell'arteria carotide: epidemiologia, meccanismo fisiopatologico e fattori di rischio

La DAC è una patologia rara e potenzialmente fatale che comporta il clivaggio degli strati che costituiscono la parete del vaso. Il meccanismo fisiopatologico alla base della DAC appare essere riconducibile alla formazione di un edema intramurale successivo alla lacerazione della tonaca intima, o viceversa. Anche la rottura dei vasa vasorum viene considerata fra i possibili meccanismi di formazione di tale edema intramurale (Figura 6), il quale può successivamente espandersi e raggiungere la tonaca avventizia o la tonaca intima, rispettivamente provocando uno pseudo aneurisma o, più frequentemente, la stenosi del vaso(71). La DAC, infatti, rappresenta la causa di circa il 2% dei nuovi casi di stroke, raggiungendo il 20% nei soggetti <30 anni. Le manifestazioni cliniche della malattia possono inizialmente presentarsi sottoforma di cefalea unilaterale, torcicollo, tinnito o sindrome di Horner(72). L'età media d'insorgenza si aggira fra i 40 ed i 44 anni(73). L'incidenza stimata nella popolazione generale sembra essere inferiore a 3 casi per 100.000 persone anno, sebbene questa potrebbe rappresentare una sottostima del valore reale, dato che, in alcuni casi, la dissezione può rimanere silente ed asintomatica(72). Ad oggi, la DAC viene considerata una malattia multifattoriale la cui eziologia non è stata ancora del tutto chiarita. In

generale, si pensa che alla base di questa patologia vi sia una anomalia del tessuto vascolare, sebbene questa non sia stata ancora identificata con precisione. Traumi maggiori a carico del collo o insulti meccanici di lieve entità, come tosse o manipolazione chiropratica cervicale, sono stati suggeriti come possibili cause scatenanti di una DAC(74). Molteplici fattori di rischio sono stati proposti attraverso studi pubblicati in letteratura: anomalie del tessuto connettivo, infezioni delle vie respiratorie superiori, ipertensione, fumo, utilizzo di contraccettivi orali ed emicrania(72, 75). In particolare, l'associazione fra emicrania e DAC è stata postulata sulla base dell'aumentata attività dell'elastasi serica riscontrata nei soggetti emicranici anziani(76).

**Figura 6. Tomografia a risonanza magnetica di una dissezione dell'arteria carotide**



\*Immagine adattata da Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):668-78

L'asterisco rappresentato sull'immagine indica l'ematoma intramurale mentre la freccia indica il lume residuo del vaso.

### *Triptani e dissezione dell'arteria carotide*

Le informazioni raccolte dalla valutazione delle nove segnalazioni di DAC associata all'utilizzo di triptani non hanno permesso di escludere, in nessuno dei casi analizzati, un possibile ruolo dell'attività vasocostrittiva di questi farmaci sulle arterie carotidi (28, 48) nel contribuire all'insorgenza dell'evento (il nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo era "possibile" in tutti i nove casi valutati). La DAC, infatti, era già stata associata in precedenza all'assunzione di farmaci come ergotamina e metamfetamina, i quali presentano, in comune con i triptani, la capacità di indurre vasocostrizione a livello di queste arterie (77, 78).

In particolare, il fatto che una DAC possa rimanere asintomatica (72) rende plausibile l'associazione tra farmaco ed evento anche in quei casi in cui le manifestazioni cliniche della dissezione insorgevano a più di un giorno dall'ultima assunzione del farmaco (casi 6, 7 e 8). Pertanto, appare ragionevole ipotizzare che il farmaco possa aver agito i) da fattore scatenante per la dissezione del vaso in un soggetto particolarmente suscettibile, ii) aver reso manifesta una DAC silente iii) o aver precipitato un'ischemia secondaria a DAC, scambiata per un attacco di emicrania (es. cefalea unilaterale secondaria alla dissezione), verso un infarto cerebrale. In particolare, circa le segnalazioni possibilmente rientranti in quest'ultimo caso (i.e. casi 1 e 2), se da un lato potrebbero semplicemente rappresentare un bias di tipo protopatico, dall'altro, sulla base del breve tempo di latenza fra somministrazione ed insorgenza, appaiono più verosimilmente rappresentare le conseguenze di un utilizzo inappropriato del farmaco. Pertanto, alla luce di queste e di precedenti evidenze(49), appare particolarmente importante che i pazienti e gli operatori sanitari siano istruiti al meglio su come distinguere, quando possibile, le manifestazioni di un evento ischemico cerebrale da quelle di un "vero" attacco di emicrania, al fine di ridurre al minimo il rischio di incidenti cerebrovascolari correlati ad un utilizzo inappropriato di questi farmaci.

### *Pazienti emicranici potenzialmente a rischio di stroke da triptani*

Attraverso i risultati dell'analisi quantitativa è stato possibile mettere in luce una serie di fattori, quali l'età compresa fra i 18 ed i 45 anni e l'utilizzo di estrogeni/contraccettivi fra quelli che

maggiormente avevano influenzato l'associazione disproporzionale osservata tra triptani ed eventi cerebrovascolari all'interno dell'FDA\_AERS(67).

Studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento del rischio di stroke fra i soggetti emicranici <45 anni, particolarmente se donne ed in terapia contraccettiva(79). Sulla base di tali evidenze epidemiologiche si potrebbe pensare ad un bias d'indicazione come possibile spiegazione dei risultati ottenuti nell'analisi primaria, dove, infatti, stratificazione e aggiustamento del ROR per il fattore "emicrania" aveva causato l'annullamento del SDR relativo alla coppia triptani-eventi cerebrovascolari. Allo stesso modo, l'analisi di sensibilità ha confermato l'associazione disproporzionale all'interno del database fra eventi cerebrovascolari e "indicazione emicrania", qui considerata come fattore di esposizione. Ciononostante, i risultati ottenuti dalla sotto-stratificazione delle segnalazioni rientranti nella fascia d'età compresa tra i 18 ed i 45 anni hanno sostanzialmente il sospetto di un possibile aumentato rischio di stroke circoscritto a questa sottopopolazione di utilizzatori. Infatti, in tale fascia d'età, i SDR sono rimasti robusti anche dopo stratificazione e aggiustamento per "indicazione emicrania", così come negli strati ottenuti attraverso l'applicazione dei restanti parametri considerati per l'analisi (i.e. sesso, farmaci estrogeni/contraccettivi, farmaci CV). Inoltre, lo stesso utilizzo di estrogeni/contraccettivi risultava essere sempre associato ad un più robusto valore di ROR, anche quando calcolato all'interno dello strato di sole "femmine". Pertanto, tali risultati rendono plausibile ipotizzare un effetto sinergico fra emicrania, estrogeni/contraccettivi ed assunzione di triptani nell'aumentare il rischio di stroke nei soggetti di età compresa fra i 18 ed i 44 anni.

Per quanto riguarda l'assunzione concomitante di farmaci CV, nello studio di Visser et al (80) era stata osservata una certa tendenza a presentare meno frequentemente fattori di rischio o condizioni CV sottostanti fra i soggetti trattati con sumatriptan che sperimentavano sintomi toracici rispetto a coloro che invece tolleravano bene il farmaco. Inoltre, i risultati dello studio sopra citato avevano anche evidenziato tra i fattori predisponenti all'insorgenza di sintomi toracici secondari a sumatriptan, la giovane età ed il sesso femminile. Sebbene tali evidenze non siano direttamente confrontabili con quelle ottenute nel presente studio, essi appaiono esattamente sovrapponibili

riguardo il cluster di eventi cardiaci/coronarici, confermando la validità del metodo e la scelta dei casi utilizzati come controllo positivo.

### Punti di forza e limiti dello studio

Il primo punto di forza del presente studio riguarda l'oramai consolidato processo di data-mining utilizzato(41, 67). In particolare, la case-by-case analysis, sebbene non rappresentativa dell'intero dataset utilizzato, ha confermato la validità dell'algoritmo applicato per la rimozione dei duplicati (i.e. nessun duplicato presente fra le 8 segnalazioni di DAC) ed, allo stesso tempo, l'efficacia del ROR nel mettere in evidenza specifici eventi che, sulla base della frequenza con cui questi sono segnalati in associazione al farmaco d'interesse vs qualsiasi altro farmaco nel database, potrebbero essere verosimilmente correlati al medicinale in esame(70).

Il secondo punto di forza dello studio riguarda la fonte di dati utilizzata. L'enorme mole di dati contenuta nel database dell'FDA\_AERS, uno dei più grandi database di segnalazione spontanea al mondo, ha permesso, infatti, di analizzare i dati aggregati relativi ad un campione particolarmente ampio di eventi cerebrovascolari successivi all'assunzione di triptani. Allo stesso tempo è stato possibile descrivere un evento ancor più raro nella popolazione generale, la DAC, che non era mai stato associato in precedenza al trattamento con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1b/1d</sub>.

Sebbene i risultati ottenuti attraverso l'approccio quali/quantitativo abbiano permesso di dimostrare l'influenza soltanto parziale di un bias protopatico e/o d'indicazione alla base delle segnalazioni considerate nell'analisi, tali bias devono essere tenuti in considerazione alla luce di una possibile sovrastima dei valori di ROR ottenuti.

Inoltre, per quanto riguarda la stratificazione del campione sulla base dell'utilizzo concomitante di farmaci CV, è possibile che la maggiore cautela prestata da medici e pazienti riguardo l'utilizzo di triptani in presenza di patologie o fattori di rischio CV(81) e l'assenza nel disegno dello studio di una distinzione fra le diverse classi di farmaci e, quindi, le relative patologie sottostanti, possano aver influenzato sinergicamente i risultati ottenuti.



## Conclusioni

L'analisi del database dell'FDA\_AERS ha fornito importanti evidenze riguardanti l'associazione tra l'assunzione di triptani e l'insorgenza eventi avversi rari quali la dissezione dell'arteria carotide e, più in generale, gli accidenti cerebrovascolari. In particolare, le informazioni raccolte non hanno permesso di escludere una possibile associazione causale possibile tra il farmaco e l'evento avverso, particolarmente in determinate sottopopolazioni.

Nel caso specifico della dissezione dell'arteria carotide, appare plausibile che il farmaco, attraverso la sua attività vasocostrittiva, possa: i) aver agito da fattore scatenante per la dissezione del vaso, ii) aver reso manifesta una DAC silente o iii) aver precipitato una ischemia secondaria a DAC, scambiata per un emicrania, verso un infarto cerebrale (i.e. uso inappropriato). In particolare, le segnalazioni rientranti in quest'ultimo caso, suggeriscono la necessità di interventi informativi mirati ad istruire al meglio pazienti ed operatori sanitari su come e quando è possibile distinguere un evento ischemico cerebrale da un "vero" attacco di emicrania, al fine di ridurre al minimo il rischio di accidenti cerebrovascolari correlato all'utilizzo inappropriato di questi farmaci. Pertanto, sebbene i risultati del presente studio non forniscano evidenze conclusive circa la relazione causale tra triptani e stroke, appaiono supportare la decisione dell'EMA riguardo il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio del sumatriptan orale come farmaco da banco, in quanto tale regime di dispensazione ne aumenterebbe il rischio di misuse.

Ulteriori studi epidemiologici su larga scala saranno necessari per confrontare l'incidenza di stroke, con particolare attenzione agli eventi di natura ischemica, o secondari a DAC, tra i soggetti emicranici trattati vs non trattati con triptani, di età compresa tra i 18-44 anni o che assumono concomitantemente estrogeni/contraccettivi.

## Conclusioni generali

Attraverso l'utilizzo degli strumenti propri della farmacoutilizzazione e della farmacovigilanza, i risultati degli studi descritti nella presente tesi hanno prodotto importanti evidenze riguardanti le modalità d'uso ed il profilo di sicurezza cardiovascolare dei triptani in condizioni "reali" di utilizzo.

L'analisi del flusso di dati proveniente dall'AFT regionale dell'ER ha permesso di descrivere il pattern di prescrizione degli agonisti dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub> sia fra i pazienti naive rispetto al trattamento con triptani (*new users*), sia fra i soggetti più "familiari" all'assunzione di questi agenti antiemcranici (*already in treatment*). In generale, i risultati ottenuti dallo studio hanno dimostrato una tendenza dei pazienti *already in treatment* a consumare un numero significativamente maggiore di unità posologiche per anno, sia a ricevere più frequentemente co-prescrizioni di farmaci CV. In particolare, questa popolazione di utilizzatori è risultata essere maggiormente a rischio di sviluppare una cefalea cronica correlata all'utilizzo eccessivo di triptani, un disturbo altamente disabilitante secondario all'abuso di farmaci per il trattamento acuto/sintomatico dell'emicrania, inclusi gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub>. Pertanto, alla luce di tali evidenze, sarebbero auspicabili interventi informativi *ad hoc* per rendere consapevoli medici e pazienti del potenziale rischio di complicanze vasocostrittive associato all'utilizzo di triptani in soggetti con gravi patologie CV o fattori di rischio multipli, e raccomandare che i prescrittori effettuino un monitoraggio periodico della frequenza di utilizzo di questi farmaci al fine d'individuare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare una cefalea da uso eccessivo di triptani.

L'analisi del database americano dell'FDA\_AERS, oltre a fornire una descrizione del profilo di sicurezza CV dei triptani dal punto di vista della segnalazione spontanea internazionale, ha permesso di mettere in evidenza una serie di eventi avversi gravi e rari che, ad oggi, sono considerati non noti o poco documentati riguardo la terapia con triptani. I risultati dello studio si sono mostrati apparentemente indipendentemente dall'assunzione concomitante di farmaci CV (utilizzati come proxy grezzo di una patologia/fattore di rischio di base), suggerendo una possibile relazione tra il trattamento con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1b/d</sub> e l'insorgenza di una serie di eventi



avversi di natura cerebrovascolare, aneurismi e dissezioni arteriose, ed eventi vascolari correlati all'utilizzo del farmaco in gravidanza.

Successivamente, sulla base di tali risultati, è stato possibile focalizzare l'attenzione sulle segnalazioni di eventi cerebrovascolari associati all'assunzione di un triptano. Attraverso un approccio quali/quantitativo sono state ottenute ulteriori informazioni riguardo la relazione tra farmaco ed evento. L'analisi qualitativa, oltre a dimostrare un possibile ruolo dei triptani nell'insorgenza/esacerbazione di un evento cerebrovascolare particolarmente raro quale la DAC, ha permesso di descrivere specifici casi in cui un triptano, assunto impropriamente per trattare una cefalea secondaria a DAC, potrebbe aver precipitato l'evento ischemico primario verso un infarto cerebrale. Diversamente, i risultati dell'analisi quantitativa hanno fornito importanti indicazioni circa specifiche sottopopolazioni di emicranici che potrebbero essere esposte ad un aumentato rischio di accidenti cerebrovascolari correlati all'assunzione di triptani: i soggetti di età compresa tra i 18 ed i 44 anni e coloro che utilizzano farmaci contraccettivi o a base di estrogeni. Tali sottopopolazioni, pertanto, dovranno essere oggetto di ulteriori studi epidemiologici su larga scala mirati a confrontare l'incidenza di stroke fra i soggetti emicranici trattati vs i non trattati con triptani, prestando particolare attenzione agli accidenti cerebrovascolari di natura ischemica e/o secondari a dissezione dell'arteria carotide.

## Bibliografia

1. Kurth T, Kase CS, Schurks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3659. PubMed PMID: 20736268. Pubmed Central PMCID: PMC2927695. Epub 2010/08/26. eng.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The journal of headache and pain*. 2010 Aug;11(4):289-99. PubMed PMID: 20473702. Epub 2010/05/18. eng.
3. Duncan CW, Watson DP, Stein A. Diagnosis and management of headache in adults: summary of SIGN guideline. *BMJ*. 2008 2008;337:a2329.
4. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache*. 2007 Sep;47(8):1152-68. PubMed PMID: 17883520. Epub 2007/09/22. eng.
5. Loder E, Goldstein R, Biondi D. Placebo effects in oral triptan trials: the scientific and ethical rationale for continued use of placebo controls. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2005 Feb;25(2):124-31. PubMed PMID: 15658949. Epub 2005/01/22. eng.
6. Panconesi A, Pavone E, Vacca F, Vaiani M, Banfi R. Triptans in the Italian population: a drug utilization study and a literature review. *JHeadache Pain*. 2008 4/2008;9(2):71-6.
7. Pavone E, Banfi R, Vaiani M, Panconesi A. Patterns of triptans use: a study based on the records of a community pharmaceutical department. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007 Sep;27(9):1000-4. PubMed PMID: 17681022. Epub 2007/08/08. eng.
8. Panconesi A, Pavone E, Franchini M, Mennuti N, Bartolozzi M, Guidi L, et al. Triptans: low utilization and high turnover in the general population. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010 May;30(5):576-81. PubMed PMID: 19732070. Epub 2009/09/08. eng.
9. Ifergane G, Wirguin I, Shvartzman P. Triptans--why once? *Headache*. 2006 Sep;46(8):1261-3. PubMed PMID: 16942470. Epub 2006/09/01. eng.
10. Hagen K, Jensen R, Boe MG, Stovner LJ. Medication overuse headache: a critical review of end points in recent follow-up studies. *The journal of headache and pain*. 2010 Oct;11(5):373-7. PubMed PMID: 20473701. Epub 2010/05/18. eng.
11. Valguarnera F, Tanganelli P. The efficacy of withdrawal therapy in subjects with chronic daily headache and medication overuse following prophylaxis with topiramate and amitriptyline. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010 Jun;31 Suppl 1:S175-7. PubMed PMID: 20464616. Epub 2010/05/22. eng.
12. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Current pain and headache reports*. 2001 Dec;5(6):529-36. PubMed PMID: 11676887. Epub 2001/10/26. eng.
13. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3966. PubMed PMID: 20736269. Pubmed Central PMCID: PMC2927696. Epub 2010/08/26. eng.
14. Berger K, Evers S. Migraine with aura and the risk of increased mortality. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4410. PubMed PMID: 20736272. Epub 2010/08/26. eng.
15. Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *The American journal of medicine*. 2002 Feb 1;112(2):135-40. PubMed PMID: 11835952. Epub 2002/02/12. eng.
16. Saluter. Manuale operativo per l'utilizzo delle banche dati 2011 [ultimo accesso gennaio 2013]. Available from: [http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/manuale\\_utilizzo\\_bd.pdf](http://www.regione.emilia-romagna.it/sas/manuale_utilizzo_bd.pdf).

17. ICHD. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160. PubMed PMID: 14979299. Epub 2004/02/26. eng.
18. OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007. Il Pensiero scientifico editore. 2008.
19. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. Cephalalgia : an international journal of headache. 2008 Jan;28(1):57-64. PubMed PMID: 17986274. Epub 2007/11/08. eng.
20. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. Headache. 1998 Feb;38(2):87-96. PubMed PMID: 9529763. Epub 1998/04/08. eng.
21. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine. Patterns of healthcare use. Neurology. 1994 Jun;44(6 Suppl 4):S47-55. PubMed PMID: 8008225. Epub 1994/06/01. eng.
22. Steiner TJ, MacGregor EA, PTG D. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache 2010.
23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001 Nov 17;358(9294):1668-75. PubMed PMID: 11728541. Epub 2001/12/01. eng.
24. Lohman JJ, van der Kuy-de Ree MM. Patterns of specific antimigraine drug use--a study based on the records of 18 community pharmacies. Cephalalgia : an international journal of headache. 2005 Mar;25(3):214-8. PubMed PMID: 15689197. Epub 2005/02/04. eng.
25. Sondergaard J, Foged A, Kragstrup J, Gaist D, Gram LF, Sindrup SH, et al. Intensive community pharmacy intervention had little impact on triptan consumption: a randomized controlled trial. Scandinavian journal of primary health care. 2006 Mar;24(1):16-21. PubMed PMID: 16464810. Epub 2006/02/09. eng.
26. GlaxoSmithkline. Imitrex (Sumatriptan succinate) - FDA Prescribing information [ultimo accesso Ottobre 2012]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/ba18a310-baaf-4663-a5b7-709b3320d0b2/ba18a310-baaf-4663-a5b7-709b3320d0b2.xml>.
27. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. AmJMed. 2005 3/2005;118 Suppl 1:36S-44S.
28. Tfelt-Hansen P, De VP, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs. 2000 12/2000;60(6):1259-87.
29. Smith M, Golwala H, Lozano P. Zolmitriptan induced acute coronary syndrome: a unique case. AmJTher. 2011 9/2011;18(5):e153-e6.
30. Hodge JA, Hodge KD. Ischemic colitis related to sumatriptan overuse. JAmBoard FamMed. 2010 1/2010;23(1):124-7.
31. Barra S, Lanero S, Madrid A, Materazzi C, Vitagliano G, Ames PR, et al. Sumatriptan therapy for headache and acute myocardial infarction. ExpertOpinPharmacother. 2010 11/2010;11(16):2727-37.
32. Erbilin E, Ozhan H, Akdemir R, Yazici M. A case of myocardial infarction with sumatriptan use. PediatrCardiol. 2005 7/2005;26(4):464-6.
33. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004 2/24/2004;62(4):563-8.
34. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. Headache. 2004 7/2004;44(7):642-51.

35. ForestLaboratoriesUKLimited. Imigran (Sumatriptan succinate) - MHRA, Summary of Product Characteristics [ultimo accesso ottobre 2012]. Available from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/751/SPC/Imigran+Tablets+50mg+Imigran+Tablets+100mg/>.
36. Bigal ME, Golden W, Buse D, Chen YT, Lipton RB. Triptan use as a function of cardiovascular risk. A population-based study. *Headache*. 2010 2/2010;50(2):256-63.
37. Biagi C, Poluzzi E, Roberto G, Puccini A, Vaccheri A, D'Alessandro R, et al. Pattern of triptan use and cardiovascular coprescription: a pharmacoepidemiological study in Italy. *EurJClinPharmacol*. 2011 12/2011;67(12):1283-9.
38. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *ArchInternMed*. 2005 6/27/2005;165(12):1363-9.
39. Mozzicato P. MedDRA: An Overview of the Medical Dictionary for Regulatory Activities. *Pharmaceutical Medicine*. 2009 2009;23(2).
40. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009 Jun;18(6):512-8. PubMed PMID: 19358226. Epub 2009/04/10. eng.
41. Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, F DP. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS) 2012 [ultimo accesso ottobre 2012]. Available from: [http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data\\_mining\\_techniques\\_in\\_pharmacovigilance\\_analysis\\_of\\_the\\_publicly\\_accessible\\_fda\\_adverse\\_event\\_reporting\\_system\\_aers .pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data_mining_techniques_in_pharmacovigilance_analysis_of_the_publicly_accessible_fda_adverse_event_reporting_system_aers.pdf).
42. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *PharmacoepidemiolDrug Saf*. 2009 6/2009;18(6):427-36.
43. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia*. 1996 12/1996;16(8):554-9.
44. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 2/2011;69(1):122-9.
45. Archambault M. Do triptans increase the risk of thromboembolic stroke? *JAAPA*. 2006 7/2006;19(7):57-8.
46. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L., Olivere M., Balcells M., C. T. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. 20030603 DCOM- 20040226(0333-1024 (Print)). eng.
47. Agostoni E, Fumagalli L, Santoro P, Ferrarese C. Migraine and stroke. *NeuroSci*. 2004 10/2004;25 Suppl 3:S123-S5.
48. Totaro R, De MG, Marini C, Baldassarre M, Carolei A. Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks. *Headache*. 1997 11/1997;37(10):635-9.
49. Gazioglu S, Boz C, Ozmenoglu M. Basilar artery occlusion in migraine-like headache: a possible triggering effect of sumatriptan. *NeuroSci*. 2011 6/17/2011.
50. European Medicine Agency. Assessment Report - Sumatriptan Galpharm 50 mg Tablets. 2011. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002140/WC500122862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002140/WC500122862.pdf).
51. Akova-Ozturk E, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. Carotid artery dissection in ergotamine abuse. *Headache*. 2004 10/2004;44(9):930-2.
52. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke*. 2005 7/2005;36(7):1575-80.

53. Haneline MT, Rosner AL. The etiology of cervical artery dissection. *JChiroprMed*. 2007 9/2007;6(3):110-20.
54. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Einarson A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. *CanFamPhysician*. 2010 6/2010;56(6):537-9.
55. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache*. 2010 4/2010;50(4):563-75.
56. Gupta S, Hanff LM, Visser W, Steegers EA, Saxena PR, Vulto AG, et al. Functional reactivity of 5-HT receptors in human umbilical cord and maternal subcutaneous fat arteries after normotensive or pre-eclamptic pregnancy. *JHypertens*. 2006 7/2006;24(7):1345-53.
57. Salgado SS, Pathmeswaran A. Effects of placental infarctions on the fetal outcome in pregnancies complicated by hypertension. *JCollPhysicians SurgPak*. 2008 4/2008;18(4):213-6.
58. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ*. 2009 2009;338:b664.
59. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2009 3/2009;29(3):286-92.
60. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991 Jul 6;338(8758):13-7. PubMed PMID: 1676084. Epub 1991/07/06. eng.
61. Saxena PR, Ferrari MD. 5-HT(1)-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends in pharmacological sciences*. 1989 May;10(5):200-4. PubMed PMID: 12722735. Epub 1989/05/01. eng.
62. Cavazos JE, Caress JB, Chilukuri VR, Devlin T, Gray L, Hurwitz BJ. Sumatriptan-induced stroke in sagittal sinus thrombosis. *Lancet*. 1994 Apr 30;343(8905):1105-6. PubMed PMID: 7909130. Epub 1994/04/30. eng.
63. Ohlsson S, Hellden A. [Triptans and stroke]. *Lakartidningen*. 2006 Jul 26-Aug 8;103(30-31):2236. PubMed PMID: 16921979. Epub 2006/08/23. Triptaner och stroke. swe.
64. Adams C, Dhirendra A, Ames PR. Ischemic stroke followed by acute thrombocytopenia: a double iatrogenic whammy. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Feb;17(1):103-5. PubMed PMID: 19671560. Epub 2009/08/13. eng.
65. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):563-8. PubMed PMID: 14981171. Epub 2004/02/26. eng.
66. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004 Jul-Aug;44(7):642-51. PubMed PMID: 15209685. Epub 2004/06/24. eng.
67. Roberto G, Piccinni C, Biagi C, Koci A, Motola D, Vaccheri A, et al. Triptans and Serious Cardiovascular Events: Possible Safety Signals from the FDA Adverse Event Reporting System Database. 28th Congress of the International Society of Pharmacoepidemiology Barcellona, Spain, August 23-26, 2012 [Poster]. 2012.
68. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011 Feb;69(1):122-9. PubMed PMID: 21359435. Epub 2011/03/02. eng.
69. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1981 Aug;30(2):239-45. PubMed PMID: 7249508. Epub 1981/08/01. eng.

70. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009 Jun;18(6):427-36. PubMed PMID: 19358225. Epub 2009/04/10. eng.
71. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 22;344(12):898-906. PubMed PMID: 11259724. Epub 2001/03/22. eng.
72. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet neurology*. 2009 Jul;8(7):668-78. PubMed PMID: 19539238. Epub 2009/06/23. eng.
73. Guillon B, Levy C, Bousser MG. Internal carotid artery dissection: an update. *Journal of the neurological sciences*. 1998 Jan 8;153(2):146-58. PubMed PMID: 9511874. Epub 1998/03/25. eng.
74. Haneline MT, Rosner AL. The etiology of cervical artery dissection. *Journal of chiropractic medicine*. 2007 Sep;6(3):110-20. PubMed PMID: 19674705. Pubmed Central PMCID: PMC2647091. Epub 2007/09/01. eng.
75. Agostoni E, Fumagalli L, Santoro P, Ferrarese C. Migraine and stroke. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2004 Oct;25 Suppl 3:S123-5. PubMed PMID: 15549519. Epub 2004/11/19. eng.
76. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Annals of neurology*. 2000 May;47(5):648-51. PubMed PMID: 10805337. Epub 2000/05/11. eng.
77. Akova-Ozturk E, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. Carotid artery dissection in ergotamine abuse. *Headache*. 2004 Oct;44(9):930-2. PubMed PMID: 15447707. Epub 2004/09/28. eng.
78. McIntosh A, Hungs M, Kostanian V, Yu W. Carotid artery dissection and middle cerebral artery stroke following methamphetamine use. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2259-60. PubMed PMID: 17190959. Epub 2006/12/28. eng.
79. Caminero AB, Sanchez Del Rio Gonzalez M. [Migraine as a cerebrovascular risk factor]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2012 Mar;27(2):103-11. PubMed PMID: 21570744. Epub 2011/05/17. Migrana como factor de riesgo cerebrovascular. spa.
80. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1996 Dec;16(8):554-9. PubMed PMID: 8980858. Epub 1996/12/01. eng.
81. Bigal ME, Golden W, Buse D, Chen YT, Lipton RB. Triptan use as a function of cardiovascular risk. A population-based study. *Headache*. 2010 Feb;50(2):256-63. PubMed PMID: 20039953. Epub 2009/12/31. eng.

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Elenco dei gruppi ATC utilizzati come proxy di una controindicazione assoluta o un potenziale rischio riguardo l'utilizzo di triptani.....	17
Figura 1. Prevalenza d'uso per classi di età.....	18
Figura 2. Prevalenza dei <i>new users</i> (incidenza d'uso) per classi d'età.....	19
Figura 3. Prevalenza dei pazienti <i>already in treatment</i> per classi d'età.....	19
Tabella 2. Distribuzione dei <i>new users</i> in termini di prima formulazione ricevuta e percentuale di pazienti con una sola prescrizione.....	20
Tabella 3. Caratteristiche e frequenza d'uso delle due popolazioni di utilizzatori.....	21
Tabella 4. Co-prescrizioni di farmaci per il trattamento di patologie cardiovascolari.....	23
Figura 4. Processo di data-mining.....	34
Tabella 5. Segnalazioni totali e numero di casi (segnalazioni contenenti almeno un evento CV) per principio attivo.....	36
Figura 5. Diagramma di flusso dell'analisi primaria.....	38
Tabella 6. High Level Group Terms e High Level Terms che hanno generato un segnale di disproporzione prima o dopo aggiustamento statistico dei valori di Reporting Odds Ratio (analisi primaria).....	39
Tabella 7. Preferred Terms che hanno generato un segnale di disproporzione prima o dopo aggiustamento statistico dei valori di Reporting Odds Ratio (analisi secondaria).....	40
Tabella 8. Valori di Reporting Odds Ratio calcolati per le Standardized MedDRA Queries considerate applicabili ai fini dello studio.....	41
Tabella 9. Eventi avversi di natura cerebrovascolare che hanno generato un segnale di disproporzione all'interno del database dell'FDA_AERS.....	54
Tabella 10. Segnalazioni di dissezione dell'arteria carotide associata all'assunzione di un triptano.....	56
Tabella 11. Descrizione dei Preferred Terms appartenenti agli HLT "Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency" o "Cerebrovascular aneurysms and dissections" nel cluster di "eventi cerebrovascolari" associati a un triptano.....	58
Tabella 12. Descrizione dei Preferred Terms appartenenti agli HLT "Ischaemic coronary artery disorders" e "Cardiac signs and symptoms NEC" nel cluster di "eventi cardiaci/coronarici" associati a un triptano.....	59
Tabella 13. Stratificazione del dataset per sesso, età, farmaci co-riportati e presenza di emicrania con i rispettivi valori di Reporting Odds Ratio crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.....	60

Tabella 14. Valori di Reporting Odds Ratio calcolati considerando l'emicrania come fattore di esposizione.....	61
Tabella 15. Sotto-stratificazione dello stratum "femmine" per l'utilizzo concomitante di farmaci estrogeni/contraccettivi e rispettivi valori di Reporting Odds Ratio, crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.....	62
Tabella 16. Sotto-stratificazione dello stratum "età 18-44", per sesso, farmaci co-riportati e presenza di emicrania, e rispettivi valori di Reporting Odds Ratio, crudo, stratificato ed aggiustato statisticamente.....	63
Figura 6. Tomografia a risonanza magnetica di una dissezione dell'arteria carotide .....	65



## Indice delle figure

Figura 1. Prevalenza d'uso per classi di età. ....	18
Figura 2. Prevalenza dei <i>new users</i> (incidenza d'uso) per classi d'età. ....	19
Figura 3. Prevalenza dei pazienti <i>already in treatment</i> per classi d'età. ....	19
Figura 4. Processo di data-mining.....	34
Figura 5. Diagramma di flusso dell'analisi primaria. ....	38
Figura 6. Tomografia a risonanza magnetica di una dissezione dell'arteria carotide .....	65

## **Elenco delle abbreviazioni**

adj.ROR= Reporting Odds Ratio aggiustato statisticamente

AFT= Assistenza Farmaceutica Territoriale

AE= Evento avverso (dall'inglese "Adverse event")

AR= Reazione Avversa (dall'inglese "Adverse reaction")

ATC= Anatomical Therapeutic Chemical classification system

CV= Cardiovascolare

DAC= Dissezione dell'arteria Carotide

EMA= European Medicine Agency

ER= Emilia-Romagna

FANS= Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei

FDA\_AERS= Food and Drugs Administration\_Adverse Event Reporting System

HLGT= High Level Group Term

HLT= High Level Term

IC95%= Intervalli di Confidenza al 95%

LLT= Low Level Term

MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS= Organizzazione Mondiale della Sanità

PT= Preferred Term

ROR= Reportin Odds Ratio

RR= Rischio relativo

SDR= Segnale di Disproporzione (dall'inglese "Signal of Disproportionate Reporting")

SMQ = Standardized MedDRA Queries

SSR= Servizio Sanitario Regionale

5HT= 5-Idrossi-triptamina

## Publicazioni e comunicazioni a congressi

I risultati descritti nella presente tesi sono stati oggetto delle seguenti pubblicazioni:

1. Biagi C, Poluzzi E, Roberto G, Puccini A, Vaccheri A, D'Alessandro R, Motola D, Montanaro N. **Pattern of triptan use and cardiovascular coprescription: a pharmacoepidemiological study in Italy.** *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011 Dec;67(12):1283-9.
2. Biagi C, Roberto G, E. Poluzzi, Motola D, and Montanaro N. **Triptan utilization in patients with cardiovascular risk.** Rapid response to: **Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study.** *British Medical Journal*. Published on-line 17 October 2010
3. Roberto G, Piccinni C, Poluzzi E. **Triptans and serious vascular events: data-mining of the Food and Drugs Administration Adverse Events Reporting System.** December 2012 [Submitted].

Comunicazioni a congressi:

1. G. Roberto. **Carotid artery dissection after triptan assumption: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database.** 16° Seminario Nazionale SIF Dottorandi ed Assegnisti di Ricerca - Rimini, 16-19 Settembre 2012.
2. Roberto G, Piccinni C, Biagi C, Koci A, Motola D, Vaccheri A, Montanaro N, Poluzzi E. **Triptans and cardiovascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database.** 28<sup>th</sup> Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Barcellona, Spain, August 23-26, 2012.
3. G. Roberto. **Triptan cardiovascular safety profile: data mining of the FDA-AERS database.** – PhD poster session - 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, Bologna 14-17 settembre 2011.
4. C. Biagi, E. Poluzzi, G. Roberto, A. Puccini, A. Vaccheri, R. D'Alessandro, D. Motola, N. Montanaro. **Pattern of triptan use and cardiovascular co-prescription: a pharmacoepidemiological study in Italy.** 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, Bologna 14-17 settembre 2011.
5. G. Roberto. **Pattern of triptan use in a sample of Italian general population.** – PhD poster session - 34° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, Pontignano, Siena, XX settembre 2010.
6. C. Biagi, E. Poluzzi, G. Roberto, A. Puccini, A. Vaccheri, R. D'Alessandro, D. Motola, N. Montanaro. **Prevalenza e modalità di impiego dei triptani in Emilia-Romagna.** XIX Seminario Nazionale di pharmacoepidemiologia. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 dicembre 2010.
7. C. Biagi, E. Poluzzi, D. Motola, G. Roberto, A. Puccini, A. Vaccheri, R. D'Alessandro, N. Montanaro. **Pattern of use of triptans in a sample of the Italian general population.** Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Brighton, UK, August 19-22, 2010.