
5. FARMACI PER L'EMICRANIA

Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - ARS Toscana

Pierangelo Geppetti, Chiara Lupi, Silvia Benemei, Francesco De Cesaris, Centro cefalee e farmacologia clinica, AOU Careggi, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze

DOMANDA

Quali sono state le differenze di genere nelle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'emicrania è un disordine neurovascolare che si caratterizza per il suo elevato livello di interferenza sulla vita sociale e lavorativa delle persone che ne sono colpite. Secondo l'edizione 1990- 2016 del *Global Burden of Disease Study* dell'Organizzazione mondiale della sanità pubblicata nel 2018, l'emicrania è la seconda causa di disabilità a livello mondiale [1], risultando nettamente più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine:maschi pari a 3:1). Sicuramente fattori ormonali, quali ad esempio fluttuazioni dei livelli ematici di estrogeni e progesterone nelle diverse fasi del ciclo ovarico, svolgono un ruolo di rilievo nella maggiore prevalenza dell'emicrania nel sesso femminile.

Il trattamento farmacologico dell'emicrania dipende dal grado di severità e dalla frequenza degli attacchi acuti. Secondo l'approccio *step care* [2] la prima linea di trattamento farmacologico dell'emicrania è rappresentata dai tradizionali analgesici (paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) i quali però non sono rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (SSN) per tale indicazione (Bancadati Farmadati – ultimo aggiornamento 01/07/2019). Qualora questa prima strategia terapeutica fallisca o non sia sufficiente a controllare la sintomatologia, si ricorre alla prescrizione dei triptani, una classe di farmaci specificatamente indicata per controllare il dolore di natura emicranica. Attualmente, in Italia sono in commercio sei differenti molecole appartenenti alla classe dei triptani (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan, sumatriptan e zolmitriptan) le quali sono disponibili in diverse formulazioni rimborsabili dall'SSN (comprese, compresse orosolubili, bustine, spray e siringhe pre-riempite).

Sebbene i triptani siano considerati farmaci con un rapporto rischio/beneficio favorevole, la presenza di patologie cardiovascolari preesistenti rappresenta la maggiore limitazione al loro utilizzo a causa dell'effetto vasocostrittivo intrinseco associato al loro meccanismo d'azione.

Un altro aspetto rilevante circa la sicurezza d'uso di questi farmaci riguarda la possibile insorgenza di una cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (*medication overuse headache* - MOH). L'uso regolare di triptani per almeno 10 giorni al mese per più di tre mesi può, infatti, determinare un incremento dei giorni di mal di testa, conducendo ad una forma cronica della patologia (cefalea per almeno 15 giorni al mese per più di tre mesi) denominata MOH [3].

I triptani sono interamente rimborsati dall'SSN italiano e pertanto tracciabili nel loro utilizzo attraverso i dati amministrativi. Ciò permette di descrivere la farmacoutilizzazione dei triptani nella popolazione generale e in specifiche sottopopolazioni d'interesse, consentendo di osservare eventuali differenze di genere nell'uso di questi farmaci.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio di farmacoutilizzazione retrospettivo per descrivere la prevalenza, l'incidenza e i pattern di utilizzo della classe di farmaci dei triptani in Toscana nel 2017.

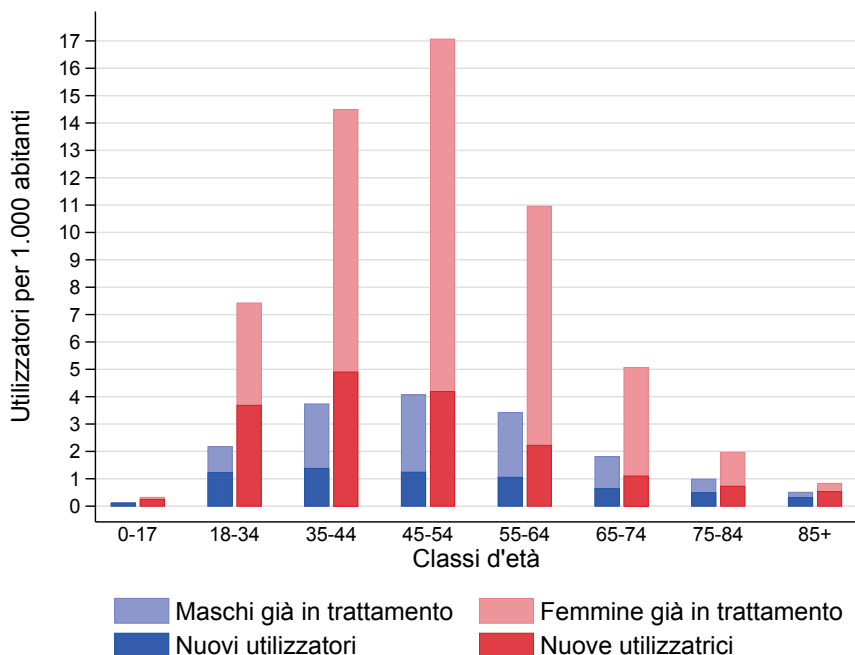
È stata utilizzata la banca dati dell'Agenzia regionale di sanità (ARS) che raccoglie informazioni sui servizi sanitari erogati a tutti i soggetti residenti e assistiti da un medico di medicina generale nella regione Toscana. Per ogni soggetto la banca dati contiene informazioni demografiche (es. età e sesso) che possono essere collegate a differenti archivi sanitari contenenti informazioni sulle varie tipologie di servizi erogati e rimborsati dall'SSN. Nel caso specifico del presente studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e a quello dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale. In particolare, attraverso quest'ultimo registro è stato possibile ottenere per ogni singolo paziente le informazioni relative agli specifici codici ATC e principi attivi dispensati durante il periodo di osservazione, la dose e il numero di unità posologiche contenute nelle specifiche formulazioni dispensate insieme alla data di dispensazione delle stesse.

Ai fini del presente studio, sono stati identificati i pazienti con almeno una dispensazione di un triptano (codice ATC N02CC) nel 2017. La prima dispensazione di un triptano è stata considerata come data indice. I pazienti che alla data indice sono risultati avere meno di 3 anni di look-back nella banca dati sono stati esclusi dallo studio. Gli utilizzatori di triptani che non avevano alcuna dispensazione di qualsiasi triptano fino a 3 anni prima della data indice sono stati classificati come nuovi utilizzatori.

Durante il 2017, sono stati identificati un totale di 19.509 utilizzatori prevalenti di triptani nella popolazione generale toscana, di cui il 32% (n=6162) erano nuovi utilizzatori. La prevalenza d'uso annuale nella popolazione generale toscana è stata

di circa lo 0,6% mentre l'incidenza d'uso è stata di circa lo 0,2%. Come atteso dall'epidemiologia dell'emicrania e dalle stime riportate da precedenti studi sull'utilizzo dei triptani nella popolazione generale [4, 6, 5], sia la prevalenza che l'incidenza d'uso di triptani sono risultate essere sensibilmente più elevate tra le femmine con un rapporto femmine/maschi osservato nella presente coorte di studio pari a 3,7:1 tra gli utilizzatori prevalenti e 3:1 tra i nuovi utilizzatori. Per entrambi i sessi, il picco della prevalenza d'uso è stato osservato nella fascia d'età 45-54 anni (4 utilizzatori per 1.000 abitanti e 17 utilizzatrici per 1.000 abitanti), mentre i valori più elevati di incidenza d'uso sono stati osservati nella fascia d'età 35-44 anni (1,4 nuovi utilizzatori per 1.000 abitanti e 4,9 nuove utilizzatrici per 1.000 abitanti). Dal grafico riportato in **Figura 1** risulta inoltre evidente come sia la prevalenza sia l'incidenza d'uso dei triptani tendano a decrescere rapidamente al di fuori della fascia d'età 35-54 anni. Tuttavia, una percentuale pari all'11% degli utilizzatori totali risultava avere più di 65 anni, una fascia d'età in cui l'uso di questi farmaci non è raccomandato per la mancanza di evidenze solide riguardo al rapporto rischio/beneficio dei triptani in tale sottopopolazione, generalmente esclusa dagli studi clinici registrativi.

Figura 1
Utilizzatori di triptani nel 2017 per fasce d'età nella popolazione: analisi per genere*.



*Gli utilizzatori prevalenti sono dati dalla somma dei nuovi utilizzatori e degli utilizzatori già in trattamento.

Successivamente, nella popolazione di utilizzatori prevalenti e in quella di utilizzatori incidenti, stratificate per genere, sono state descritte: età media, frequenza di patologie cardiovascolari acute gravi pregresse, quali infarto del miocardio, angina, ictus o attacco ischemico transitorio, numero medio di dispensazioni e di unità posologiche dispensate durante il 2017 (**Tabella 1**). Inoltre, ciascun utilizzatore è stato seguito per 365 giorni a partire dalla prima dispensazione osservata nel 2017 per descrivere le modalità con cui questi farmaci sono stati usati. Gli utilizzatori, sia prevalenti sia incidenti, sono stati quindi classificati in 4 categorie mutuamente esclusive sulla base delle modalità di utilizzo osservate durante 1 anno: utilizzatori *sporadici* (una sola dispensazione), *occasional*i (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata inferiore a tre mesi), *regolari* (più di 1 dispensazione con un intervallo di tempo tra la prima e l'ultima osservata superiore a tre mesi) e *overuser* (almeno 20 unità posologiche al mese per almeno 3 mesi consecutivi) [6], quest'ultimi corrispondenti ad un sottoinsieme degli utilizzatori regolari.

Come riportato in **Tabella 1**, mentre l'età media degli utilizzatori prevalenti di triptani è risultata essere sovrapponibile nei due sessi (48 anni circa), tra i nuovi utilizzatori l'età media delle femmine è stata di circa un anno e mezzo inferiore rispetto ai maschi (45 vs 46,6). La percentuale di pazienti con un evento cardiovascolare acuto grave è risultata bassa, sebbene 2 volte superiore nei maschi rispetto alle femmine, come atteso dalla distribuzione per genere delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, al contrario di quanto potrebbe essere atteso sulla base della nota controindicazione all'uso di questi farmaci nei pazienti ad elevato rischio CV, è stata osservata una percentuale di utilizzatori con una pregressa ospedalizzazione per evento CV grave e acuto più elevata tra i nuovi utilizzatori rispetto agli utilizzatori prevalenti. Sia il numero medio di unità posologiche dispensate per utilizzatore sia il numero medio di dispensazioni per utilizzatore in un anno hanno mostrato, in generale, un consumo lievemente superiore delle femmine rispetto ai maschi, sebbene pressoché sovrapponibile tra i due generi. Gli stessi indicatori di utilizzo, invece, sono risultati avere dei valori circa 3 volte superiori tra gli utilizzatori prevalenti rispetto ai nuovi utilizzatori, suggerendo quindi una tendenza verso un sensibile aumento del consumo medio di unità posologiche nel tempo.

La percentuale di utilizzatori con una sola dispensazione è stata circa doppia tra i nuovi utilizzatori rispetto agli utilizzatori prevalenti, con oltre la metà degli utilizzatori incidenti che non ricevevano una seconda dispensazione di un triptano durante l'anno di osservazione (67,3% tra gli uomini e 63,6% tra le donne). Sebbene in generale le differenze tra i due sessi circa le modalità di utilizzo dei triptani nel primo anno di studio non siano risultate eccessivamente marcate, le femmine hanno mostrato una

tendenza maggiore a fare un uso regolare di questi farmaci rispetto ai maschi. Per entrambi i generi, la percentuale di utilizzatori regolari osservata tra i prevalenti era circa doppia rispetto a quella osservata nei soli nuovi utilizzatori. Gli *overuser*, ovvero gli utilizzatori di triptani potenzialmente a rischio di sviluppare MOH o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua dei nuovi utilizzatori di entrambi i sessi (0,1%). Tuttavia, questo profilo di utilizzo diveniva marcatamente più frequente tra gli utilizzatori prevalenti (2,1% tra gli uomini e 1,5% tra le donne) suggerendo una tendenza verso un consumo più frequente di questi farmaci nel tempo.

Tabella 1**Caratterizzazione degli utilizzatori di triptani nel 2017: analisi per genere**

	Utilizzatori prevalenti		Nuovi utilizzatori	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
N	4109	15400	1549	4613
Età media (anni)	48,6	48,3	46,6	45,0
Pazienti con eventi CV gravi pregressi, %	3,7	1,8	5,5	2,1
Unità posologiche per utilizzatore, media	43,2	47,9	12,3	14,6
Dispensazioni per utilizzatore, media	4,8	5,1	1,9	2,2
Utilizzo durante 1 anno di osservazione				
Utilizzatori sporadici, n (%)	1456 (35,4)	4360 (28,3)	1.042 (67,3)	2.936 (63,6)
Utilizzatori occasionali, n (%)	347 (8,4)	769 (5,0)	181 (11,7)	395 (8,6)
Utilizzatori regolari, n (%)	2220 (54,0)	10.045 (65,2)	325 (21,0)	1.276 (27,7)
Overuser, n (%)	86 (2,1)	226 (1,5)	1 (0,1)	6 (0,1)

* Pazienti con ≥ 1 evento cardiovascolare acuto grave registrato nelle schede di dimissione ospedaliera in qualsiasi momento prima della dispensazione indice.

Infine, è stata effettuata un'analisi più approfondita sugli *overuser* osservati tra gli utilizzatori prevalenti (**Tabella 2**). In entrambi i generi, circa la metà degli *overuser* si distribuiva nella fascia d'età compresa tra i 45 e i 54 anni. Gli *overuser* ricevevano oltre due dispensazioni al mese di triptani con un numero medio di unità posologiche totali dispensate nel 2017 lievemente superiore nelle femmine e pari a circa 1 unità posologica/die. La percentuale di *overuser* con almeno una pregressa ospedalizzazione per evento cardiovascolare acuto grave è stata relativamente bassa in entrambi i generi (2,3 maschi e 3,5 femmine). In generale, tuttavia, è verosimile che il numero reale di utilizzatori di triptani, non solo tra gli *overuser*, con un rischio cardiovascolare di base elevato sia in realtà superiore a quello stimato in questo studio, sia per la non ottimale sensibilità attesa per l'algoritmo d'identificazione utilizzato sia per l'esclusione di tutte quelle condizioni che rappresentano un rischio CV basso/moderato ma che possono rendere comunque rischiosa l'assunzione di triptani a causa del loro effetto vasocostrittivo.

Tabella 2**Caratterizzazione degli *overuser* tra gli utilizzatori del 2017: analisi per genere**

	Utilizzatori prevalenti	
	Maschi	Femmine
N	86	226
Età media (anni)	51,4	53,4
Classi d'età, n (%)		
0-17	0	0
18-34	7 (8,1)	13 (5,8)
35-44	16 (18,6)	44 (19,5)
45-54	28 (32,6)	76 (33,6)
55-64	24 (27,9)	48 (21,2)
65-74	10 (11,6)	30 (13,3)
75-84	1 (1,2)	14 (6,2)
85+	0 (0,0)	1 (0,4)
Numero medio di dispensazioni	29	28
Numero medio di unità posologiche	311,1	343,4
≥1 evento CV grave progressivo*	2 (2,3)	8 (3,5)

*Pazienti con ≥1 evento cardiovascolare acuto grave registrato in SDO in qualsiasi momento prima della dispensazione indice.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La differenze di genere più significative riguardo alle modalità di utilizzo dei triptani in Toscana nel 2017 hanno riguardato la prevalenza e l'incidenza d'uso, entrambe di oltre tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi. Il consumo durante un anno di osservazione è risultato tendenzialmente più intenso e regolare nelle femmine rispetto ai maschi. Tra gli utilizzatori prevalenti, i soggetti con una forte controindicazione all'utilizzo di un triptano dovuta ad un pregresso evento cardiovascolare acuto grave sono stati in percentuale minore tra le femmine rispetto ai maschi (1,8% vs 3,7%). Gli *overuser*, ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il *medication overuse headache* o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale esigua degli utilizzatori prevalenti, sebbene non trascurabile, in entrambi i generi (maschi: 2,1% vs femmine: 1,5%).

Riferimenti bibliografici

1. Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954-976.
2. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified Care vs Step Care Strategies for Migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A Randomized Trial. *JAMA.* 2000 Nov 22;284(20):2599-605.

3. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. <https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/8-2-2-triptan-overuse-headache/>
4. Alessandro Panconesi, Eleonora Pavone, Franca Vacca, Monica Vaiani, and Roberto Banfi. Triptans in the Italian population: a drug utilization study and a literature review. *J Headache Pain*. 2008 Apr; 9(2): 71–76.
5. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;67(12):1283-9.
6. Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lantéri-Minet M, et al. Triptans use and overuse: A pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalalgia*. 2015 Nov 1;35(13):1172–80.