
EMICRANIA

Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della 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 in termini di modalità d'utilizzo, comorbidità cardiovascolari e assunzione concomitante di farmaci serotoninergici tra i pazienti trattati con triptani in Toscana tra il 2008 e il 2018?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'emicrania è una malattia neurovascolare che si manifesta con un dolore acuto o pulsante che può interessare un'area localizzata o generalizzata della testa. L'attacco acuto può durare poche ore o persino giorni con sintomi variabili da soggetto a soggetto come nausea, vomito, sensibilità alla luce e ai suoni. La severità di tali sintomi rende l'emicrania una patologia con un forte impatto sia sulla qualità della vita relazionale e lavorativa delle persone colpite che sui costi diretti e indiretti sostenuti dalla società [1].

L'emicrania predilige nettamente il sesso femminile con un rapporto femmina/maschio pari a 3:1 [2]. Secondo le stime del National Health Interview Survey, in epoca prepuberale, maschi e femmine ne sono colpiti allo stesso modo, ma, dopo il menarca, la prevalenza nelle femmine aumenta rispetto ai maschi, raggiungendo il suo picco nella quarta e quinta decade di vita, ovvero nel periodo di maggiore attività sociale e lavorativa di un individuo. La malattia sembra quindi seguire le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la vita riproduttiva della donna. Inoltre, nella donna, l'emicrania si manifesta con attacchi di maggiore intensità e durata e sintomi vegetativi, quali nausea e vomito, più marcati [3].

L'emicrania è una patologia influenzata da stili di vita e fattori esterni, motivo per cui, il suo trattamento si basa in primo luogo sulla rimozione di abitudini scorrette e fattori scatenanti evitabili (alimentari, ormonali, ambientali). Qualora, questa strategia non risulti efficace o sufficiente, si ricorre all'utilizzo di una terapia farmacologica da usare nella fase acuta. I principi attivi più comunemente utilizzati per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania possono essere distinti in due categorie: farmaci analgesici non specifici (paracetamolo, farmaci antiinfiammatori non steroidei) e non rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento acuto dell'emicrania, e farmaci specifici per il trattamento dell'emicrania [4]. Tra questi ultimi, i triptani rappresentano

i farmaci più largamente utilizzati e sono gli unici a poter essere dispensati a carico del SSN per tale indicazione.

In condizioni di utilizzo appropriate, i triptani sono considerati farmaci con un rapporto rischio/beneficio favorevole. A causa dell'effetto vasocostrittivo intrinseco associato al loro meccanismo d'azione, la presenza di patologie cardiovascolari (CV) preesistenti rappresenta la maggiore limitazione al loro utilizzo. Inoltre, come accade anche per altri farmaci utilizzati nel trattamento acuto dell'emicrania, l'uso di triptani può essere accompagnato dal rischio di insorgenza di una cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (medication overuse headache [MOH]) [5]. Secondo l'International Classification of Headache Disorders [6], questa forma secondaria di emicrania può insorgere a seguito di un uso di triptani per almeno 10 dieci giorni al mese per più di tre mesi consecutivi, contribuendo ad incrementare la frequenza degli attacchi fino a raggiungere la forma cronica della malattia (cefalea per almeno 15 giorni al mese per più di tre mesi). Infine, essendo i triptani farmaci con attività serotoninergica, il loro uso concomitante ad altri farmaci serotoninergici è stato diverse volte descritto in associazione temporale all'insorgenza di sindrome serotoninergica (SS) [7], una condizione potenzialmente pericolosa per la vita e derivante da un'aumentata attività serotoninergica a livello del sistema nervoso centrale, i cui sintomi possono comprendere alterazioni dello stato mentale, ipertermia e iperattività autonoma e neuromuscolare. Per questo motivo, si raccomanda cautela in caso di utilizzo dei triptani in concomitanza a farmaci che presentano attività serotoninergica.

Sebbene l'utilizzo dei triptani sia stato ampiamente descritto nella letteratura scientifica, sono ancora scarse le evidenze sulle differenze di genere nelle modalità di utilizzo di questa classe di farmaci. Questo studio mira a descrivere le modalità di utilizzo dei triptani per genere nella popolazione generale toscana tra il 2008 e il 2018, con particolare riferimento ai pazienti con malattie cardiovascolari e coloro in trattamento concomitante con farmaci ad attività serotoninergica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato effettuato uno studio osservazionale, descrittivo di farmacoutilizzazione. È stato utilizzato il database dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana in cui sono registrate le informazioni relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del SSN e a favore dei soggetti assistiti da un medico di medicina generale nella regione Toscana. Per ciascun soggetto registrato nell'Anagrafe regionale degli assistiti, la banca dati raccoglie le informazioni relative alle varie tipologie di prestazioni erogate. Tali informazioni vengono registrate in archivi diversi a seconda della tipologia di

prestazione erogata e sono agganciabili tra loro grazie ad un identificativo anonimo regionale. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera, al registro delle esenzioni dal ticket e agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale.

Per ciascun anno di studio compreso tra il 2008 e il 2018, sono stati identificati gli utilizzatori prevalenti, ovvero coloro con almeno una dispensazione di un triptano (codice ATC N02CC), i quali, a loro volta, sono stati classificati in nuovi utilizzatori, ovvero pazienti con una dispensazione di triptani nell'anno di interesse e nessuna nel passato, e utilizzatori già in trattamento, ovvero pazienti con una dispensazione di triptani nell'anno di interesse che non erano nuovi utilizzatori.

Come riportato in **Tabella 1**, abbiamo osservato circa 65.000 nuovi utilizzatori di triptani tra il 2008 e il 2018 con un rapporto femmine/maschi di circa 3:1. L'età media utilizzo alla prima dispensazione di un triptano è risultata leggermente superiore nei maschi rispetto alle femmine (44,3 vs 42,6).

Tabella 1
Caratteristiche dei nuovi utilizzatori di triptani tra il 2008 e il 2018 in Toscana

	Maschi n=17.037	Femmine n=47.631	Tot n=64.672
Età, media	44.3	42.6	43.1
Gruppi d'età, n (%)			
<18	481 (2.8)	1.349 (2.8)	1.830 (2.8)
18-34	4.635 (27.2)	13.453 (28.2)	18.088 (28.0)
35-50	6.325 (37.1)	20.548 (43.1)	26.873 (41.6)
51-64	3.386 (19.9)	7.668 (16.1)	11.054 (17.1)
>65	2.210 (13.0)	4.613 (9.7)	6.823 (10.6)
Comorbidità CV ¹ , n (%)			
Controindicazione assoluta	740 (4.3)	1.022 (2.1)	1.762 (2.7)
Controindicazione possibile	4,639 (27.2)	13.892 (29.2)	18.531 (28.7)
In trattamento solo con farmaci CV utilizzabili per la profilassi dell'emicrania ²	326 (1.9)	959 (2.0)	1.285 (2.0)
Utilizzatori in trattamento concomitante con farmaci serotoninergici ³ , n (%)	2.933 (17.2)	10.440 (21.9)	13.373 (20.7)

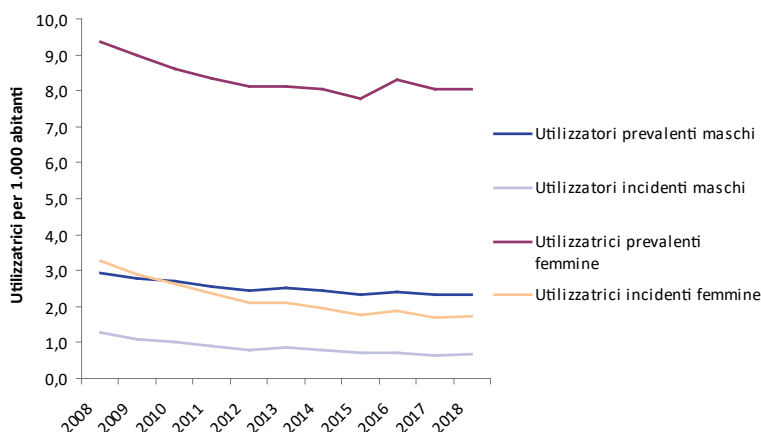
¹ Misurate all'inizio della terapia fino a 5 anni indietro dalla prima dispensazione di un triptano.

² Pazienti con nessun record di malattia CV ma che avevano ricevuto farmaci CV utilizzabili come trattamento preventivo degli attacchi di emicrania.

³ Misurati durante il primo anno di terapia con triptani. L'utilizzo concomitante è stato definito come una dispensazione di un farmaco serotoninergico nei 30 giorni precedenti o successivi alla dispensazione di un triptano registrata nell'anno di interesse.

La **Figura 1** descrive l'andamento della prevalenza e dell'incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere. La prevalenza di utilizzo ha mostrato un trend di lieve riduzione nel periodo di studio sia tra le femmine (da 9,4 nel 2008 a 8,1 nel 2018 x 1000 abitanti) sia tra i maschi (da 2,9 nel 2008 a 2,3 nel 2018 per 1000 abitanti). Analogamente, anche l'incidenza d'uso è apparsa decrescere nel tempo in entrambi i sessi. Queste osservazioni sono in parte riconducibili all'introduzione sul mercato dei primi triptani "generici" il cui costo ridotto potrebbe aver favorito l'acquisto privato da parte del paziente quindi sfuggendo alla registrazione nella banca dati utilizzata per questo studio.

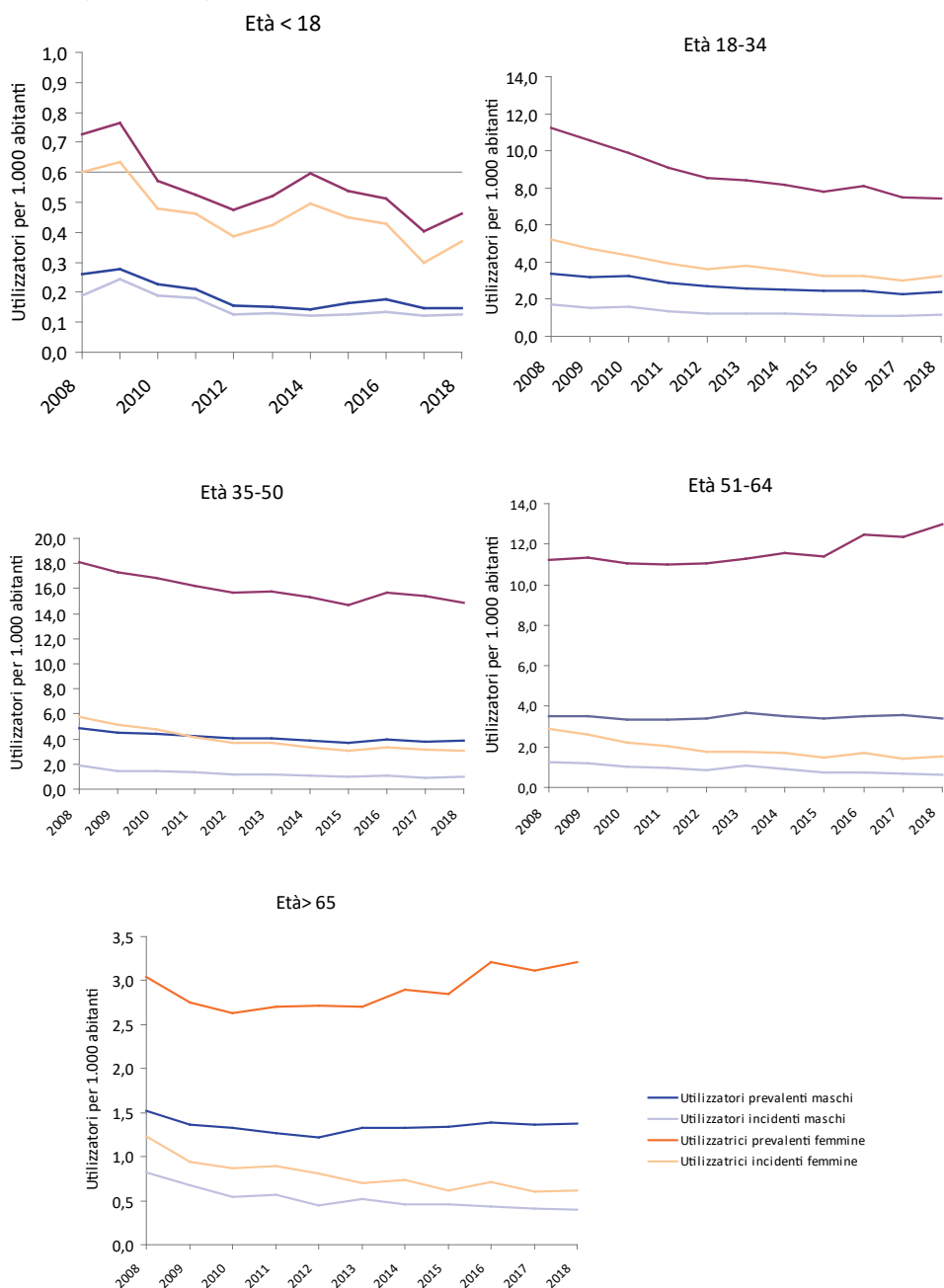
Figura 1
Prevalenza e incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere tra gli abitanti toscani (2008-2018)



Stratificando la prevalenza e l'incidenza d'uso annuale per fasce d'età (**Figura 2**) si è, in generale, osservato un andamento che appare riflettere l'epidemiologia della patologia emicranica durante le fasi della vita delle persone che ne sono colpite. In entrambi i sessi, si può infatti notare come nel periodo pre- e adolescenziale (<18 anni) incidenza (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [0,1-0,2 x 1000 abitanti]; femmine [0,3-0,6x1000 abitanti]) e prevalenza d'uso (maschi [0,1-0,3x1000 abitanti]; femmine [0,4-0,8x1000 abitanti]) siano nettamente più basse, per poi aumentare significativamente nell'età adulta, ovvero nelle fasce d'età 18-34 anni (incidenza: maschi [1,1-1,7x1000 abitanti]; femmine [3,0-4,7x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [2,3-3,4x1000 abitanti]; femmine [7,5-11,2x1000 abitanti]) e 35-50 anni (incidenza: maschi [0,9-1,9x1000 abitanti]; femmine [3,1-5,8x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [3,7-4,9x1000 abitanti]; femmine [14,7-18,1x1000 abitanti]).

Figura 2

Prevalenza e incidenza annuali di utilizzo dei triptani per genere e fascia d'età tra gli abitanti toscani (2008-2018)



I valori di prevalenza e incidenza d'uso cambiano invece tendenza nelle fasce d'età 51-64 (incidenza: maschi [0,6-1,3x1000 abitanti]; femmine [1,4-2,9x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [3,3-3,7x1000 abitanti]; femmine [11-13x1000 abitanti]) e >65 anni (incidenza: maschi [0,4-0,8x1000 abitanti]; femmine [0,6-1,2x1000 abitanti]; prevalenza: maschi [1,2-1,5x1000 abitanti]; femmine [2,6-3,2x1000 abitanti]) con una riduzione degli utilizzatori nella popolazione generale che segue l'epidemiologia della malattia in queste fasce d'età. In particolare, è molto interessante notare come i valori di incidenza e prevalenza d'uso, quasi sovrapponibili nella fascia d'età <18 anni, vadano progressivamente allontanandosi all'aumentare dell'età. Questo fenomeno, particolarmente evidente nelle femmine dove la prevalenza d'uso arriva ad essere fino a circa 6 volte superiore rispetto all'incidenza d'uso nella fascia d'età >65, è riconducibile ad un progressivo aumento degli utilizzatori che rimangono in trattamento con triptani per più anni che segue l'aumentare dell'età.

Inoltre, per ogni anno in studio, sia nuovi utilizzatori che pazienti già in trattamento con triptani sono stati classificati in base alle preesistenti comorbidità CV in soggetti aventi una controindicazione CV all'uso dei triptani a) assoluta (e.g. pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare) o b) possibile (e.g. pazienti con ipertensione, aterosclerosi) (**Tabella 2**). Tra i nuovi utilizzatori, la percentuale di coloro che presentavano una controindicazione CV assoluta oscillava tra il 3.3% nel 2011 ed il 6.8% nel 2013 nei maschi e tra il 1.6% nel 2017 al 2.5% nel 2008 nelle femmine. Nei pazienti già in trattamento, invece, la percentuale di coloro con una controindicazione CV assoluta è apparsa, in generale, lievemente minore (maschi: [2-3%]; femmine: [1,3-2%]). Ciò è probabilmente riconducibile, se non all'occorrenza di eventi avversi CV, alla cosiddetta "sindrome da triptani" (senso di oppressione al collo e al torace) la quale potrebbe aver spinto parte dei pazienti con preesistente malattia ischemica ad abbandonare l'uso del farmaco dopo le prime assunzioni.

I nuovi utilizzatori e i pazienti già in trattamento con triptani sono stati ulteriormente caratterizzati secondo la frequenza di utilizzo concomitante di farmaci serotoninergici che potrebbero potenzialmente contribuire ad aumentare il rischio di sviluppare sindrome serotoninergica (SS) come suggerito da alcuni casi descritti in letteratura (7). In generale, gli utilizzatori di triptani e farmaci serotoninergici erano in percentuale lievemente superiore tra i pazienti in trattamento con triptani da più di un anno (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [19,6-21,5%]; femmine [27,2-28,6%]) rispetto ai nuovi utilizzatori (intervallo nel periodo di osservazione: maschi [14,9-21%]; femmine [20,9-23,7%]), così come tra le femmine piuttosto che tra i maschi (**Tabella 3**).

Tabella 2

Percentuale di pazienti con comorbidità cardiovascolari¹: analisi per genere e per anno

	No.	Controindicazione assoluta, n (%)		Controindicazione possibile, n (%) *	
		Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Nuovi utilizzatori					
2008	7947	82 (3.9)	148 (2.5)	519 (24.9)	1778 (30.3)
2009	7199	83 (4.5)	115 (2.2)	543 (29.3)	1674 (31.3)
2010	6907	89 (4.9)	124 (2.4)	497 (27.4)	1610 (31.6)
2011	6396	55 (3.3)	115 (2.4)	473 (28.1)	1532 (32.5)
2012	5696	62 (4.2)	97 (2.3)	391 (26.8)	1295 (30.6)
2013	5781	107 (6.8)	89 (2.1)	463 (29.4)	1254 (29.8)
2014	5417	73 (5.1)	78 (2.0)	417 (29.1)	1115 (28.0)
2015	4880	59 (4.5)	70 (2.0)	357 (27.0)	1039 (29.2)
2016	4660	48 (3.9)	78 (2.3)	331 (27.0)	983 (28.6)
2017	4208	40 (3.6)	48 (1.6)	336 (29.9)	834 (27.0)
2018	4296	42 (3.7)	60 (1.9)	313 (27.4)	778 (24.7)
Pazienti già in trattamento					
2008	13313	62 (2.3)	171 (1.6)	769 (28.5)	3337 (31.4)
2009	13856	65 (2.3)	225 (2.0)	901 (32.0)	4069 (36.9)
2010	14342	68 (2.3)	191 (1.7)	924 (31.5)	4086 (35.8)
2011	14584	63 (2.2)	190 (1.6)	942 (32.2)	4115 (35.3)
2012	14628	59 (2.0)	159 (1.4)	967 (32.8)	4154 (35.6)
2013	14777	59 (2.0)	149 (1.3)	956 (32.2)	4125 (34.9)
2014	14905	84 (2.8)	165 (1.4)	947 (32.0)	4101 (34.3)
2015	14754	87 (3.0)	159 (1.3)	917 (31.4)	3838 (32.4)
2016	14427	70 (2.5)	157 (1.4)	930 (32.9)	3729 (32.2)
2017	14232	69 (2.5)	165 (1.4)	955 (34.1)	3623 (31.7)
2018	14113	61 (2.2)	161 (1.4)	936 (34.0)	3496 (30.8)

¹ Misurata all'inizio della terapia fino a 5 anni indietro dalla prima dispensazione di un triptano.

Tabella 3

Uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici: analisi per genere e anno

Utilizzatori di triptani con uso concomitante di farmaci serotoninergici, n (%)	Nuovi utilizzatori		Utilizzatori già in trattamento	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
2008	338 (15.9)	1249 (20.9)	587 (20.7)	3163 (28.5)
2009	305 (16.1)	1188 (21.8)	580 (19.6)	3295 (28.6)
2010	301 (16.2)	1114 (21.4)	623 (20.3)	3396 (28.4)
2011	256 (14.9)	1046 (21.8)	643 (20.9)	3380 (27.6)
2012	245 (16.3)	935 (21.6)	640 (20.6)	3449 (28.1)
2013	339 (21.0)	994 (23.2)	662 (21.3)	3500 (28.3)
2014	275 (18.8)	869 (21.4)	666 (21.5)	3464 (27.7)
2015	242 (18.0)	814 (22.4)	641 (21.0)	3361 (27.2)
2016	213 (17.1)	833 (23.7)	585 (19.8)	3365 (27.7)
2017	214 (18.8)	707 (22.4)	581 (19.8)	3326 (27.8)
2018	205 (17.7)	692 (21.5)	576 (19.9)	3174 (26.8)

Tra le classi di farmaci serotoninergici, le più rappresentate sono risultate essere gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), gli inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA) (**Tabella 4**). I pazienti affetti da emicrania hanno una probabilità 2-4 volte superiore di soffrire contemporaneamente di depressione rispetto alla popolazione generale. Di conseguenza, non ci si deve sorprendere che numerosi pazienti assumano triptani in concomitanza a SSRI, SNRI e TCA. Inoltre, diversi farmaci che mostrano attività serotoninergica (e.g. TCA, valproato) sono comunemente utilizzati e raccomandati dalle linee guida in materia di cefalee [4] come trattamento preventivo degli attacchi di emicrania.

Tabella 4

Percentuale di utilizzatori di triptani concomitantemente trattati con farmaci serotoninergici stratificati per genere¹

Classe farmacologica	Utilizzatori già in trattamento, %		Nuovi utilizzatori, %	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina	9,2	16,1	6,9	10,6
Antidepressivi triciclici	5,4	8,0	5,4	8,0
Altri agenti serotoninergici ²	4,7	3,1	3,3	2,1
Oppiodi	2,5	2,7	2,3	2,0
Inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina	2,1	3,7	1,7	2,3
Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici	2,2	2,6	1,8	1,8

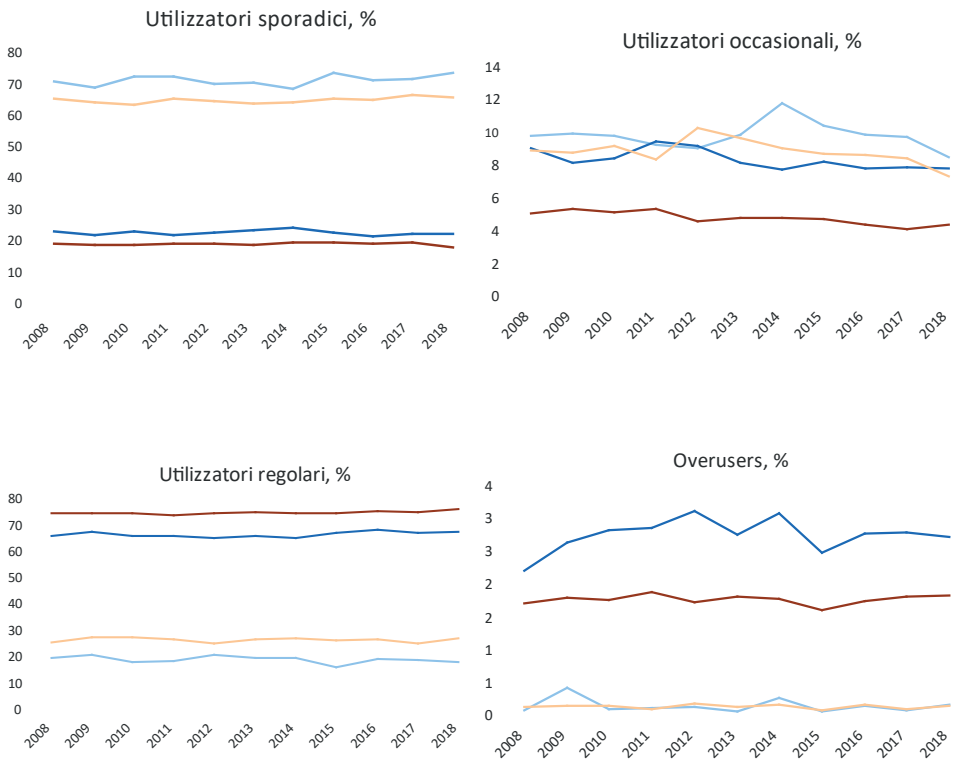
¹ Sono state riportate le classi di farmaci serotoninergici con una frequenza di utilizzo concomitante superiore al 2% per entrambi i sessi.

² Levodopa, litio, carbamazepina, acido valproico.

Infine, sia nuovi utilizzatori che pazienti già in trattamento con triptani sono stati classificati in 4 categorie mutuamente esclusive sulla base delle modalità di utilizzo osservate durante 1 anno (**Figura 2**): utilizzatori sporadici (una sola dispensazione), occasionali (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 *overusers* (almeno 20 unità posologiche al mese per almeno 3 mesi consecutivi)[8]. In entrambi i sessi, gli utilizzatori sporadici sono risultati essere più frequentemente tra i nuovi utilizzatori (65% nelle femmine, 70% nei maschi) rispetto a chi era già in trattamento con triptani da più di un anno (18,7% nelle femmine, 22,3% nei maschi). Al contrario, gli utilizzatori regolari hanno mostrato di essere più frequentemente tra le femmine

piuttosto che tra i maschi sia tra i nuovi utilizzatori (femmine=26,4%, maschi=19,0%) sia tra i pazienti già in trattamento con triptani (femmine=74,7%, maschi=66,5%). Gli *overusers*, 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% nelle femmine, 0.2% nei maschi), ma crescere marcatamente tra gli utilizzatori già in trattamento da oltre un anno (1,8% nelle femmine, 2,8% nei maschi).

Figura 2
Percentuale di utilizzatori di triptani per genere e modalità di utilizzo tra gli abitanti toscani (2008-2018)



Da un'analisi approfondita sugli *overusers* (Tabella 5) è emerso che circa il 40% di essi, sia femmine che maschi, presentava una controindicazione assoluta o possibile all'utilizzo dei triptani, ma, soprattutto, che circa il 60% di essi assumeva contemporaneamente un farmaco ad attività serotoninergica.

Tabella 5**Caratteristiche degli *overusers* tra i nuovi utilizzatori nel periodo in studio (2008-2018): analisi per genere**

	Nuovi utilizzatori	
	Maschi	Femmine
N	27	67
Età (media $\pm$ SD)	43.7	46.4
Fasce d'età		
<18	0	0
18-34	6 (22.2)	14 (20.9)
35-50	13 (48.1)	30 (44.8)
51-65	8 (29.6)	15 (22.4)
>65		8 (11.9)
Controindicazione CV assoluta, %	2 (7.4)	2 (3.0)
Controindicazione CV possibile, %	9 (33.3)	23 (34.3)
Utilizzo concomitante di farmaci serotoninergici, %	17(63.0)	41 (61.2)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Questo studio di farmacoutilizzazione conferma come l'emicrania sia una patologia con importanti differenze di genere, sia in termini epidemiologici sia di farmacoutilizzazione. Tra il 2008 e il 2018 in Toscana la prevalenza e l'incidenza di utilizzo dei triptani è stata circa tre volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi per tutto il periodo in studio. È stata osservata una percentuale lievemente superiore di utilizzatori maschi con una controindicazione CV assoluta all'uso di triptani rispetto alle femmine. L'uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici, come antidepressivi, è stato riscontrato più frequentemente tra le femmine e, in particolare, tra i nuovi utilizzatori di triptani *overusers*. In generale, le femmine hanno mostrato una tendenza verso un utilizzo più regolare rispetto ai maschi. Al contrario, gli *overusers* ovvero gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare il medication overuse headache o già affetti da tale disturbo, sono risultati essere una percentuale trascurabile dei nuovi utilizzatori sia tra le femmine sia tra i maschi sebbene tendevano ad aumentare significativamente tra i gli utilizzatori di entrambi i sessi che erano in trattamento con triptani da oltre un anno.

Riferimenti bibliografici

1. Istituto Superiore di Sanità. Eemicrania una patologia di genere. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Eemicrania+una+patologia+di+genere.pdf/65269097-10aa-4122-6eb9-4c7b7a47f1d5?t=1582040185458>
2. WHO | Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. WHO. [citato 18 febbraio 2020]. Available at: https://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/

3. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* gennaio 2017;16(1):76–87.
4. Festa D, Sordini V, Vedovati G. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie. :141.
5. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* dicembre 2011;67(12):1283–9.
6. Gobel H. 8.2.8 Medication-overuse headache attributed to other medication [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. [citato 26 novembre 2020]. Available at: <https://ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/8-2-medication-overuse-headache-moh/8-2-8-medication-overuse-headache-attributed-to-other-medication/>
7. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res IJTR.* 2019;12:1178646919873925.
8. 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.* novembre 2015;35(13):1172–80.