

Antiemcranici specifici in Europa e nel mondo

Marta Allena^{1,3}, Salvatore Terrazzino², Ennio Pucci^{1,3,4}, Cristina Tassorelli^{1,3,4}

¹Headache Science Center, Pavia

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

³IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

⁴Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia

Riassunto. Questo contributo verte sul trattamento sintomatico, che rappresenta il primo approccio terapeutico al paziente emicranico, con un particolare focus sui trattamenti anti-emicranici specifici e sui pochi, ma preziosi, dati relativi al loro utilizzo nella vita di ogni giorno nei differenti paesi, europei e nel mondo. L'argomento appare di rilevante importanza in quanto la stragrande maggioranza dei pazienti emicranici assume farmaci sintomatici prescritti o meno dal medico per ridurre i sintomi dell'attacco, ovvero il dolore ma anche la nausea, la foto e la fonofobia, con l'obiettivo immediato di liberarsi da una serie di disturbi (più o meno spesso anche disabilitanti) e riprendere le proprie attività il più rapidamente possibile.

Parole chiave: cefalea tensiva, dolore, emicrania, farmaci antiemicranici, progetto Eurolight

SPECIFIC ANTI-MIGRAINE TREATMENTS IN EUROPE AND IN THE WORLD

Summary. This paper deals with symptomatic treatment, which is the first therapeutic approach in patients with migraine. It focuses, in particular, on specific anti-migraine treatments and on the few, but valuable, data on their daily use in different countries, both European and elsewhere in the world. This would seem to be a very important topic, given that the vast majority of migraine patients take symptomatic drugs, prescribed or not prescribed by their doctor, in order to reduce the symptoms of the attack, namely pain but also nausea, photophobia and phonophobia, with the immediate objective of freeing themselves from these (more or less often disabling) symptoms and resuming their activities as quickly as possible.

Key words: tension headache, painmigraine, anti-migraine drugs, Eurolight project pain

ANTIMIGRAÑOSOS ESPECIFICO EN EUROPA Y EN EL MUNDO

Resumen. En este trabajo hablaremos del tratamiento sintomático, que representa el primer enfoque terapéutico en pacientes con migraña. En particular examinaremos los tratamientos específicos contra la migraña, considerando los escasos, pero valiosos, datos sobre su uso diario en diferentes países, tanto europeos como en otras partes del mundo. Este tema resulta ser de gran importancia, dado que la gran mayoría de los pacientes con migraña toma medicamentos sintomáticos, prescritos o no prescritos por su médico, con el fin de reducir los síntomas de la crisis - el dolor, pero también mareos, fotofobia y fonofobia -, con el objetivo inmediato de liberarse de estos síntomas (más o menos a menudo incapacitantes) y reanudar sus actividades lo más pronto posible.

Palabras clave: cefalea tensional, dolores, migraña, medicamentos anti-migraña, proyecto Eurolight

Introduzione

Sebbene l'emicrania sia una patologia di natura benigna, la severità e la frequenza degli attacchi di mal di testa possono essere causa di elevata disabilità, interferendo con le normali attività della vita quotidiana, anche nei giorni intervallari tra le crisi cefalalgiche. Ed infatti nel 2013 il Global Burden of Disease Study (GBD 2013) ha inserito l'emicrania nella *top ten* delle cause principali di disabilità nel mondo, posizionandola al sesto posto (1); in generale si stima che la patologia emicrania colpisca il 25% delle donne e l'8% dei maschi (2).

Dal 2007 il Progetto Eurolight (3), in partnership con la Global Campaign against Headache condotta da Lifting the Burden (4,5), ha valutato in 10 paesi Europei l'impatto delle principali forme di cefalea primaria, l'Emicrania e la Cefalea di tipo tensivo. Lo studio Eurolight recentemente ha riportato una prevalenza nel nostro paese di cefalee ad un anno pari al 87.7% nelle donne e 61.1% negli uomini; l'Emicrania risulta essere la forma di cefalea più frequente, con una prevalenza ad un anno del 42.9% e sempre con una maggiore incidenza nel sesso femminile (54.6% nelle donne vs 32.1% negli uomini) (6). Classicamente il trattamento dell'emicrania si distingue in sintomatico e preventivo: il primo ha lo scopo di bloccare la crisi nel minor tempo possibile una volta che questa è iniziata; il secondo si prefigge invece lo scopo di ridurre la frequenza e la severità degli attacchi cefalalgici. Questo breve articolo sarà incentrato sul trattamento sintomatico, che rappresenta il primo approccio terapeutico al paziente emicranico, con uno specifico focus sui trattamenti anti-emicranici specifici e sui pochi, ma preziosi, dati relativi al loro utilizzo nella vita di ogni giorno nei differenti paesi, europei e nel mondo. L'argomento appare di rilevante importanza in quanto la stragrande maggioranza dei pazienti emicranici assume farmaci sintomatici prescritti o meno dal medico per ridurre i sintomi dell'attacco, ovvero il dolore ma anche la nausea, la foto e la fonofobia, con l'obiettivo immediato di liberarsi da una serie di disturbi (più o meno spesso anche disabilitanti) e riprendere le proprie attività il più rapidamente possibile.

Meccanismo d'azione e indicazioni dei farmaci antiemicranici specifici. Tra ergotamini e triptani

I farmaci utilizzati per il trattamento acuto sono suddivisi in due principali categorie: quelli non specifici (rappresentati dai FANS, dal paracetamolo, dall'aspirina e dagli oppiacei) usati per trattare anche altri tipi di dolore, e quelli specifici (che includono l'ergotamina, la diidroergotamina (DHE) ed i triptani, ovvero agonisti selettivi dei recettori 5-HT₁) che sono, invece, efficaci solamente per estinguere il dolore di natura emicranica. Prima dell'avvento dei triptani, l'ergotamina e la DHE, la sua forma idrogenata, hanno rappresentato per molte decadi i primi e gli unici farmaci antiemicranici specifici (7, 8). Oltre all'effetto agonista non specifico dei recettori 5HT-1B, 5HT-1D, 5HT-1F, essi agiscono anche attraverso un'azione di agonismo parziale dei recettori alfa-adrenergici ed una più debole azione dopaminergica (9). Differenti formulazioni e dosaggi di ergot-derivati sono stati proposti ed immessi sul mercato al fine di ottimizzarne l'utilizzo nelle diverse situazioni cliniche. L'ergotamina per os è indicata per quei pazienti con attacchi emicranici a lenta evoluzione e non accompagnati da nausea all'esordio. La bassa biodisponibilità limita, infatti, l'utilizzo clinico dell'ergotamina nelle formulazioni orali. Le supposte rettali, disponibili in Italia solo in combinazione con la caffeina (Cafergot), hanno un più rapido e consistente assorbimento rispetto alle capsule sublinguali. L'aggiunta della caffeina, che ha una minima azione analgesica, risulta in grado di potenziare l'efficacia attraverso un aumento dell'assorbimento per via orale. Migliori risultati sono stati segnalati con la formulazione per via endovenosa o intranasale di DHE, per altro non disponibili sul mercato italiano. L'utilizzo degli ergot-derivati si è ridotto con l'introduzione dei triptani, il cui capostipite, il sumatriptan, è stato immesso sul mercato negli anni '90. Prodotti di una florida ricerca farmaceutica che ha portato allo sviluppo in pochi anni di almeno altri 6 principi attivi diversi, i triptani sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT_{1B,1D}, che agiscono mediante vasocostrizione cranica, inibizione neuronale periferica ed inibizione della neurotrasmissione a livello dei neuroni di secondo ordine del complesso trigemino-cervicale. Tutti i triptani per os si sono dimostrati più efficaci del

placebo, con una riduzione o scomparsa del dolore a due ore dall'assunzione sino al 60% dei casi (10). Essi vengono dispensati in farmacia unicamente sotto prescrizione medica e con il rimborso da parte dei sistemi sanitari di numerose nazioni (compreso quello italiano) sono tracciabili nel loro utilizzo tramite i dati di prescrizione. Numerosi sono gli studi farmacoepidemiologici descrittivi l'uso dei triptani in ampie popolazioni non selezionate di soggetti residenti in diversi paesi e regioni del mondo (Tabella 1).

Le Linee Guida Nazionali e Internazionali concordano in generale sull'uso dei triptani negli attacchi di intensità media o severa nei quali i FANS si siano rivelati inefficaci. Esistono, però, diverse eccezioni in cui gli ergot-derivati possono costituire una scelta vantaggiosa. Si tratta dei pazienti affetti da attacchi emicranici di lunga durata oppure di coloro che presentano un'elevata incidenza di ricorrenza del dolo-

re entro 24 ore dal trattamento con altri sintomatici; oppure i soggetti in cui gli ergot-derivati possiedono un'efficacia superiore rispetto ai triptani o, ancora, i pazienti già in trattamento con ergotamina, che presentano una buona risposta e tollerabilità al farmaco e una frequenza mensile medio-bassa attacchi (8). Una possibile indicazione della diidroergotamina è rappresentata, infine, dalla profilassi breve degli attacchi a periodismo prevedibile, come le crisi mestruali o quelle del fine-settimana, situazione in cui l'ergot-derivato sembra possedere un potenziale di efficacia e di compliance maggiore rispetto ai triptani proprio in virtù della maggiore durata d'azione. Nella recente revisione delle Linee Guida della Società Americana delle Cefalee (11), sulla base degli studi condotti negli anni 1998-2013, la diidroergotamina spray nasale è stata collocata nella prima classe di efficacia (livello A) insieme ai triptani, mentre

Tabella 1. Prevalenza dell'uso e del sovrautilizzo di triptani in studi farmacoepidemiologici italiani e di altri Paesi.

Studio[ret]	Paese regione città (periodo di raccolta dei dati di prescrizione)	Numerosità della popolazione	Utilizzatori di triptani (%)	Sovrautilizzatori di triptani (% degli utilizzatori)
Gaist ⁿ [5]	Contea di Funen, Danimarca (199-1994)	465.000	2.878 (0,62)	127 (4,4) ^a 45 (1,6) ^b
Gaist ⁿ [6]	Danimarca (1994-1995)	4.243.942 (1994) 4.253.960 (1995)	43.389	1.726 (4,0) ^a 507 (1,2) ^b
Sondegard [7]	Contea di Funen, Danimarca (2000)	472.000	2.463 (0,52)	88 (3,6) ^f
Lohman [8]	Sjttard, Olanda (2001-2002)	168.000	2.342 (1,4)	117 (5,0) ^c 45 (1,9) ^d
Lugardon [9]	Pirenei centrali, Francia (2002)	1.550.000	13.680 (0,89)	866 (10,0) ^g 166 (1,9) ^h
Perernau [10]	Alsazia, Francia (2003-2004)	1.7.000	20.686 (1,1)	399 (1,9) ^e
Dekker [11]	Olanda (2005)	6.704.677	85.172 (1,3)	8.844 (10,4) ^c 2.787 (3,3) ^d
Paone [12]	Toscana, Italia (2005)	224.065	1.238 (0,55)	40 (3,2) ^e 12 (0,9) ^d
Biagi [13]	Emilia-Romagna, Italia (2007)	4.249.533	34.915 (0,8)	4.983 (14,3) ^c 2.627 (7,5) ⁱ
Braunstein [14]	Provenza-Alpi-Costa azzurra e Corsica, Francia (2010-2011)	4.143.644	99.540 (2,3)	2.243 (2,3) ^j
Amadio [15]	Canada (2012)	4.937.599	14.085 (0,28)	44-1.144 (2,1-43,8) ^k 0-218 (0-10,2) ^l
Da Cas [16]	Umbria e provincia di Vercelli, Italia (2012)	885.000 175.000	4.657 (0,7) 1.440(1,0)	470 (10) ^m 186 (13) ^m

Criteria per definire i sovrautilizzatori di triptani: (a): 3-59 DDDs/mese; (b): 60 DDDs/mese; (c): ≥ 120 DDDs/anno; (d): ≥ 216 DDDs/anno; (e): ≥ 244 DDD/anno; (f): $\geq 15-29$ DDD/mese tra i nuovi utilizzatori di triptani (n=8625); (g): > 29 DDD/mese tra i nuovi utilizzatori di triptani (n=8625); (h): > 180 DDD/anno; (i): > 20 DDD/mese per più di 3 mesi; (j): > 6 unità/mese; (k): > 18 unità/mese; (l): > 10 DDD/mese per più di 3 mesi.

le altre formulazioni di diidroergotamina e l'ergotamina seguono nella classe di raccomandazione appena inferiore (livello B), insieme a diversi FANS.

Interazioni e controindicazioni degli ergotaminici e dei triptani

Le controindicazioni all'utilizzo degli ergot-derivati sono una conseguenza dei loro profili di eventi avversi (9). In generale, in assenza di controindicazioni, l'ergotamina e la DHE, se prescritte ed assunte al dosaggio corretto per un utilizzo infrequente, sono considerate farmaci efficaci e sicuri. Tuttavia, un insieme di fattori, come la vasocostrizione da loro indotta, con il conseguente rischio di aumentare gli effetti collaterali vascolari, associata al pericoloso profilo farmacologico e la controindicazione all'utilizzo concomitante dei triptani, suggerisce di preferire l'utilizzo degli agonisti selettivi dei recettori serotoninergici per il trattamento acuto degli attacchi emicranici. Attualmente, infatti, la principale ragione per non considerare i triptani quale trattamento di scelta per gli attacchi emicranici, oltre al loro alto costo, è costituita, in pazienti "vulnerabili", dai loro potenziali effetti cardiovascolari. Come gli ergot-derivati, infatti, essi possono indurre tramite meccanismi eterogenei una vasocostrizione che può a sua volta potenzialmente aumentare il rischio di eventi ischemici seri. In realtà, recentemente gli studi osservazionali hanno confermato, per quei pazienti emicranici con un basso profilo di rischio cardiovascolare, e che quindi utilizzano i triptani, solo un rischio cardiovascolare assoluto molto basso (12).

Uso e abusi

Entrambe le classi di farmaci antiemicranici specifici se utilizzati in maniera cronica ed eccessiva, possono causare una specifica forma di cefalea secondaria, definita "cefalea da uso eccessivo di farmaci", dall'inglese "Medication Overuse Headache" (MOH), ad andamento cronico ed estremamente disabilitante. Si stima, infatti, che ogni anno il 2.5-3.0% dei soggetti emicranici manifesti una progressiva cronicizzazione della propria condizione patologica, sia in

termini di frequenza che di intensità degli attacchi emicranici (11). Tra i fattori di rischio potenzialmente responsabili della cronicizzazione dell'emicrania, il sovrautilizzo di farmaci antiemicranici è paradossalmente emerso essere il più comune (13). LA MOH da antiemicranici specifici sembra svilupparsi più rapidamente rispetto a quella associata all'uso di FANS e la sospensione del sintomatico specifico induce spesso cefalea severa accompagnata da sintomi da sospensione del farmaco molto disabilitanti. Al di là delle Linee Guida, basate sulla realtà 'asettica' dei trial clinici controllati - trial peraltro piuttosto scarsi nel caso degli ergot-derivati e molto numerosi per quanto riguarda i triptani - recenti studi del tipo 'real-life' hanno riportato come in molti paesi gli ergotaminici siano ancora largamente utilizzati per il trattamento sintomatico dell'emicrania. Sembra, infatti, che differenze culturali, economiche e politiche contribuiscano ad una variabilità d'utilizzo delle due classi di farmaci antiemicranici specifici nel trattamento acuto delle crisi emicraniche. A livello mondiale, per esempio, ad eccezione dell'Europa e delle Regioni che si affacciano sull'Oceano Pacifico Occidentale, i triptani non sono i farmaci specifici più prescritti dai medici di medicina generale o dagli specialisti; in diversi paesi dell'Africa, dell'America Latina e dell'Asia, gli ergot-derivati sono, al contrario, i farmaci preferenzialmente prescritti ed assunti (2). Il progetto COMOESTAS, finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal Centro Cefalee del Mondino, ha riportato recentemente delle differenze cliniche e demografiche tra pazienti Europei e Latino-Americani affetti da Medication Overuse Headache (MOH) (14). In particolare, per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci sintomatici nella MOH, lo studio COMOESTAS ha evidenziato che gli ergotaminici sono i farmaci più usati e abusati in Cile e in Argentina (72.2%), mentre gli analgesici semplici o in combinazione ed i triptani sono quelli più largamente utilizzati in Europa (i primi soprattutto in Spagna ed i secondi in Italia). Una possibile motivazione alla base della così larga diffusione dell'uso di ergotamina in America Latina risiede in un suo minor costo, se comparato a quello dei triptani, nonché in una maggiore disponibilità della stessa sul territorio. In America Latina gli ergot-derivati sono venduti, infatti, come analgesici da

banco a basso costo a differenza dell'Europa dove, nella maggior parte dei paesi, l'ergotamina necessita di una prescrizione medica. In Europa e negli USA nelle ultime decadi (15) si è anche assistito ad un cambiamento della MOH, con uno *shift* nell'utilizzo dagli ergot-derivati ai triptani: in seguito alla immissione dei triptani sul mercato ed al loro rimborso dal SSN, in molti paesi si è ridotto il consumo di ergotamina e di DHE. Un secondo studio COMOESTAS (16), ha riportato delle differenze nel pattern di abuso tra i diversi paesi europei coinvolti. In Italia i pazienti abusano maggiormente di triptani, forse perché sono gli unici antiemicranici rimborsati dal SSN. In Germania, invece, pur non essendo previsto il rimborso dei triptani (unica eccezione il naratriptan che è disponibile come "farmaco da banco"), accanto agli analgesici semplici essi sono tra i farmaci più abusati. In Danimarca, molti analgesici semplici ed in combinazione sono "prodotti da banco" e ciò spiega il loro maggior utilizzo tra i pazienti MOH danesi. Lo stesso fenomeno è stato osservato in Spagna, dove i farmaci più abusati sono gli analgesici semplici, disponibili come "prodotti da banco" rimborsati dal SSN. Rispetto agli altri paesi europei, in Spagna, nonostante sia necessaria la prescrizione medica, vi è il maggior utilizzo di ergot-derivati.

Conclusione

Appare che l'utilizzo di un farmaco rispetto ad un altro, più che a scelte razionali, sia piuttosto dovuto alla sua maggiore disponibilità sul mercato e soprattutto



Figura 1. Cosa c'è sotto il cappello? Visita il sito www.cefalea.it per scoprire tutti i dettagli per prender parte al progetto

to al suo basso costo. Diviene, pertanto, fondamentale l'attivazione di campagne ed iniziative politiche al fine di migliorare il corretto utilizzo del farmaco antiemicranico e nello stesso tempo di prevenirne l'abuso. La campagna "*What's under the hat*", promossa da European Headache Alliance (EHA) e da Alleanza Cefalalgici (Al.Ce. Group) - CIRNA Foundation Onlus è volta a "suscitare rispetto e considerazione per le persone che soffrono di mal di testa, cercando di rendere visibile l'invisibile e fornendo una piattaforma per dare voce ai pazienti" (Figura 1).

Bibliografia

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800
2. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011-World Health Organization. World Health Organization, http://www.who.int/mental_health/anagement/atlas_headache_disorders/en/ (accessed April 2014)
3. André C., Stovner L.J., Steiner T.J., Barré J., Katsarava Z., Lainez J.M., Lanteri-Minet M., Mick G., Rastenyte D., Ruiz de la Torre E., Tassorelli C., Vriezen P., Lampl C. The Eurolight project: the impact of primary headache disorders in Europe. Description of methods. *J Headache Pain* 2011;12:541-9
4. Stovner L., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A., Steiner T., Zwart J.A. The Global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*.2007;27:193-210
5. Steiner T.J. Lifting the burden: the global campaign against headache. *Lancet Neurol* 2004;3:204-5
6. Allena M., Steiner T.J., Sances G., Carugno B., Balsamo F., Nappi G., André C., Tassorelli C. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain* 2015;16:100 doi: 10.1186/s10194-015-0584-7. Epub 2015
7. Bigal M.E., Tepper S.J. Ergotamine and dihydroergotamine: a review. *Current Pain Headache Reports* 2003;7:55-62
8. Tfelt-Hansen P. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18
9. Gervasio L., Fattore C., Pucci E., Antonaci F. Indicazioni all'utilizzo della DHE. www.cefalea.it/approfondimenti
10. Cargnin S., Terrazzino S., Pucci E., Viana M. La farmacoresistenza ai triptani: un problema che riguarda migliaia di persone in Italia. www.cefalea.it/approfondimenti
11. Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J. The acute treat-

- ment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3-20
12. Roberto G, Raschi E, Piccinni C. Et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2014; 35 (2): 118-131
 13. Bigal M.E., Serrano D., Buse D., Scher A., Stewart W.F., Lipton R.B. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-68
 14. Shand B., Goicochea M.T., Valenzuela R., Fadic R., Jensen R., Tassorelli C., Nappi G. Comoestas Consortium. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain* 2015;16:83. doi: 10.1186/s10194-015-0561-1. Epub 2015
 15. Meskunas C.A., Tepper S.J., Rapoport A.M., Sheftell F.D., Bigal M.E. Medication associated with probable medication overuse headache reported in tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache* 2006;46:766-72
 16. Find N.L., Terlizzi R., Munksgaard S.B., Bendtsen L., Tassorelli C., Nappi G., Katsarava Z., M Lainez, Goicochea M.T., Fadic R., Spadafora S., Pagani M., Jensen R.H. and the Comoestas Consortium*. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways, painkillers use and dispensing modality in a descriptive, multinational, multicenter study. Submitted