



# Giornale delle Cefalee

PERIODICO  
SCIENTIFICO  
E DI INFORMAZIONE  
DELLA SOCIETÀ  
ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELLE CEFALIE

Anno XIII • N. 4 • Dicembre 2017

## SOMMARIO

### 1 EDITORIALE

Sara Bottiroli, Grazia Sances

### 2 Caratteristiche cliniche dell'aura emicranica: risultati di uno studio prospettico

Michele Viana et al.

### 2 Antiepilettici nell'emicrania e nell'epilessia: rischio di effetti avversi e dropout

Michele Romoli et al.

### 3 La cefalea e il suo trattamento farmacologico durante la gravidanza: risultati preliminari di uno studio di coorte retrospettivo (studio ATENA)

Chiara Lupi et al.

## EDITORIALE

### Cambiamenti in ansia e depressione nella cefalea da uso eccessivo di farmaci: analisi post-hoc del Progetto Comoestas

Sara Bottiroli, Grazia Sances

Centro Cefalee, Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

La cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH) è definita dall'ICHD-3β come un disordine caratterizzato dalla presenza di cefalea cronica in presenza di un regolare abuso di farmaci sintomatici (1). MOH rappresenta una diagnosi di transizione e la cessazione dei farmaci diventa quindi fondamentale al fine di confermare la diagnosi e procedere con il trattamento. A tale scopo, ci sono diverse tipologie di intervento che possono essere utilizzate, e che vanno da semplicemente informare i pazienti circa le conseguenze dell'abuso di farmaci (2) alla vera e propria disintossicazione, che può essere fatta in day-hospital o in regime di ricovero (3). Generalmente il ricovero è consigliato per quei pazienti particolarmente "complicati" e caratterizzati da diverse comorbidità (4,5). In particolare, la coesistenza di problematiche di natura psicologica, quali ansia e depressione, sono particolarmente frequenti nei pazienti con MOH (6), sebbene la direzione di tale relazione sia tuttora non chiara. Ancora meno si sa del ruolo di questi fattori nel predire il successo della terapia di disintossicazione, sebbene alcuni studi ne abbiano evidenziato un coinvolgimento (7,8). Un lavoro del nostro gruppo di ricerca ha evidenziato come il fallimento di una terapia di disintossicazione sia associato a specifici problemi psicologici e di personalità (9,10). Tali evidenze indicano come gli aspetti psicologici siano da tenere in considerazione per la prognosi e il trattamento della MOH. Il progetto Comoestas (11-13) è uno studio internazionale coordinato dall'Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino di Pavia, finalizzato alla valutazione dell'efficacia di un protocollo di trattamento della MOH, anche attraverso l'utilizzo di un sistema ICT con sistemi di allerta. I pazienti sono stati monitorati per 6 mesi attraverso un diario cartaceo o un sistema elettronico. Tra i vari aspetti considerati, in una nostra recente pubblicazione (14), è stato valutato il ruolo degli aspetti psicologici. In particolare sono stati presi in considerazione: 1) l'impatto del successo dell'intervento di disintossicazione su ansia e depressione a 6 mesi; 2) l'associazione tra ansia e depressione con l'esito del trattamento. Sono stati arruolati 663 pazienti con MOH sottoposti a terapia di disintossicazione da farmaci in regime di ricovero o di Day Hospital in base alle procedure di ogni centro partecipante; i pazienti sono stati poi rivalutati a distanza di 6 mesi. All'arruolamento e al follow-up tutti i

pazienti hanno effettuato una valutazione clinica ed hanno compilato l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (15) per la sintomatologia ansiosa e depressiva (cut-off  $\geq 8$ ). Quattrocentotrenta pazienti sono stati rivalutati al follow-up: il 94% aveva cessato l'abuso, il 6% aveva avuto una ricaduta. Tra chi che aveva cessato l'abuso, il 71% presentava un'emicrania episodica, mentre 29% aveva ancora un pattern di forma cronica. A 6 mesi dalla disintossicazione si è evidenziata una riduzione significativa nel numero di pazienti con ansia (37%) e depressione (44%) nel solo gruppo di coloro che aveva cessato l'abuso, mentre i 2 sintomi permanevano stabili nel gruppo che era ricaduto. All'interno del gruppo di pazienti che aveva cessato l'abuso, la riduzione di ansia e depressione si evidenziava sia nei pazienti con emicrania episodica (43% per ansia e 63% per depressione) che cronica (22% per ansia e 44% per depressione); nelle forme episodiche la riduzione risultava però in percentuale superiore. Dalle analisi è, inoltre, emerso un ulteriore dato interessante: nei pazienti che non avevano ricevuto una profilassi con farmaci antidepressivi in dimissione e in quelli che manifestavano ancora depressione a 6 mesi dal trattamento, si era avuta ricaduta nell'abuso al follow-up. Al contrario, il gruppo di MOH che era stato trattato con profilassi (indipendentemente dal tipo) e non presentava depressione a 6 mesi era associato a un pattern di cefalea episodica al controllo.

In conclusione, questi risultati mostrano come ci possa essere un cambiamento in ansia e depressione successivamente alla terapia di disintossicazione da farmaci sintomatici e come questo possa variare a seconda dell'esito del trattamento stesso. Altro risultato molto interessante è che, differenze tra tipo di trattamento farmacologico instaurato e stato psicologico dei pazienti, possano contribuire congiuntamente a determinare differenti esiti al follow-up. Sebbene questi dati derivino dalla compilazione di questionari – cosa comunque necessaria data la multicentricità dello studio – essi mostrano la rilevanza dello stato psicologico dei pazienti e di come questo possa avere implicazioni nelle scelte del loro trattamento. Gli autori dello studio ritengono che una rivalutazione del profilo psicologico dei pazienti con MOH dovrebbe essere effettuata anche ai follow-up. Infatti, i pazienti che falliscono nella disintossicazione e mostrano problemi psicologici

persistenti, rappresenterebbero un particolare sottogruppo di MOH in cui il dolore cronico e la comorbidità psichiatrica sono particolarmente interconnessi e maggiormente difficili da sradicare; pertanto, tali pazienti necessitano di percorsi di cura molto personalizzati.

#### Bibliografia

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
2. Rossi P, Faroni JV, Nappi G: Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol* 2011; 18:396-401.
3. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M and COMOESTAS Consortium: A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009; 14:407-417.
4. Diener HC, Limmroth V: Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 14:475-483.
5. Lake III AE: Screening and behavioral management: Medication overuse headache – The complex case. *Headache* 2008; 48:26-31.
6. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al: Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25:519-522.
7. Hagen K, Linde M, Steiner T, et al: Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain* 2012; 153:56-61.
8. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, et al: Predictors of 12-months relapse after withdrawal treatment in hospitalized patients with chronic migraine associated with medication overuse: A longitudinal observational study. *Headache* 2017; 57:60-70.
9. Sances G, Galli F, Ghiotto N, et al: Factors associated with a negative outcome of medication overuse headache - a three-year follow-up (the "care" protocol). *Cephalalgia* 2013; 33:1-13.
10. Bottiroli S, Viana M, Sances G, et al: Psychological factors associated to failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia* 2016; 36:1356-1365.
11. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al: or the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* 2014; 4:645-655.
12. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al: for the COMOESTAS Consortium. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. *Cephalalgia* 2017; 37:1115-1125.
13. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al: for the COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014; 34:426-433.
14. Bottiroli S, Allena M, Sances G, et al: Changes in anxiety and depression symptoms associated to the outcome of MOH: A post-hoc analysis of the Comoestas Project. *Cephalalgia* 2017; Jun 1; doi: 10.1177/0333102417704415 [Epub ahead of print].
15. Zigmond AS and Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370.

# Caratteristiche cliniche dell'aura emicranica: risultati di uno studio prospettico

Michele Viana<sup>1</sup>, Grazia Sances<sup>1</sup>, Mattias Linde<sup>2,3</sup>, Natascia Ghiotto<sup>1</sup>, Elena Guaschino<sup>1</sup>, Marta Allena<sup>1</sup>, Salvatore Terrazzino<sup>4</sup>, Giuseppe Nappi<sup>1</sup>, Peter J. Goadsby<sup>5</sup>, Cristina Tassorelli<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Headache Science Center, C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy; <sup>2</sup>Department of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; <sup>3</sup>Norwegian Advisory Unit on Headaches, St Olavs University Hospital, Trondheim, Norway; <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale 'A. Avogadro', Italy; <sup>5</sup>Headache Group – NIHR-Wellcome Trust King's Clinical Research Facility, King's College London, UK; <sup>6</sup>Department of Brain and Behavioural Sciences, University of Pavia, Italy  
Cephalalgia. 2017 Sep; 37(10): 979-989. doi: 10.1177/0333102416657147. Epub 2016 Aug 29.

Una valutazione dettagliata dei sintomi dell'aura emicranica è di fondamentale importanza per un miglioramento delle conoscenze cliniche della stessa aura, per questioni di classificazione e per una più solida discussione fisiopatologica. Pochi studi sono stati condotti in modo approfondito a proposito delle caratteristiche cliniche dell'aura emicranica. La maggior parte sono stati eseguiti con metodologia retrospettiva (Manzoni, Farina et al. 1985, Russell and Olesen 1996, Queiroz, Rapoport et al. 1997, Eriksen, Thomsen et al. 2004, Sjaastad, Bakketeig et al. 2006, Queiroz, Friedman et al. 2011, Hansen, Goadsby et al. 2016). Solo tre studi erano prospettici (Jensen, Tfelt-Hansen et al. 1986, Russell, Iversen et al. 1994, Cologno, Torelli et al. 2000) e sono peraltro basati su un limitato numero di pazienti. Gli autori di questo articolo hanno condotto uno studio prospettico utilizzando un diario per gli attacchi di emicrania con aura creato *ad hoc*. Nel diario i pazienti dovevano registrare in 3 attacchi consecutivi le seguenti caratteristiche: presenza, qualità, lateralità, durata di ogni sintomo dell'aura (visivi/sensitivi/disfascici), la loro successione temporale; presenza e caratteristiche del mal di testa e la sua successione temporale con aura. Settantadue pazienti hanno completato lo studio

registrando le caratteristiche di tre auro consecutive per un totale di 216 auro. I sintomi visivi si sono verificati in 212 pazienti (98% del totale), i sintomi sensoriali in 77 (36%), i sintomi disfascici in 22 (10%). I ricercatori hanno "dissezionato" ogni aura visiva in fenomeni visivi elementari (Queiroz, Rapoport et al. 1997, Queiroz, Friedman et al. 2011). La maggior parte delle auro visive presentava più di un fenomeno visivo (mediana 2, IQR 1-3, range 1-4). I singoli fenomeni visivi più frequentemente registrati erano: lampi di luce, visione annebbiata/offuscata, linee a zig-zag o frastagliate, scotoma, fosfeni, luce intermittente, visione "attraverso vampate di calore" o attraverso "acqua frastagliata". Alcuni dei sintomi visivi si possono inquadrare in un gruppo più ampio che gli autori hanno definito "disturbi della percezione visiva" (DPV - come ad esempio la visione annebbiata / offuscata), non accostabili ad altri sintomi puramente positivi (lampi di luce, fosfeni,..) o negativi (scotoma, emianopsia...). I DPV, nonostante non venissero sino ad ora considerati da molti autori come veri e propri sintomi d'aura, sono stati riscontrati in questo studio nel 45% delle manifestazioni visive di aura. Inoltre le analisi statistiche hanno dimostrato che i DPV hanno caratteristiche pressochè identiche a quelle dei restanti 55% dei sintomi di aura visiva più "tipici" (quelli appunto puramente "positivi" o "negativi"). Per quanto riguarda il coinvolgimento del campo visivo, una dettagliata valutazione ci ha portato a riscontrare che in un 25% delle auro il sintomo visivo coinvolge tutto il campo visivo, dato molto simile a quello riportato da Queiroz e colleghi (Queiroz, Friedman et al. 2011). Rispetto all'intra-variabilità di presentazione, la maggior parte dei pazienti (56%) non ha riportato attacchi stereotipati. Infatti almeno un attacco dei 3 presentava rispetto agli altri attacchi almeno una diversità per alcune tra le caratteristiche indagate (ad esempio nelle caratteristiche visive e/o nella combinazione e/o successione temporale dei tre sintomi di aura). Anche per quanto riguarda la correlazione aura-cefalea, poco più della metà dei pazienti ha riportato un diverso scenario di sequenza temporale nei tre attacchi. In

altre parole poteva accadere che se in un attacco la cefalea iniziava dopo la conclusione dell'aura, in un altro attacco la cefalea insorgeva contemporaneamente all'esordio dell'aura o mentre l'aura era già iniziata (ma non ancora terminata). Per quanto riguarda l'importante aspetto della durata dei sintomi dell'aura emicranica, si è dimostrato che il 15% dei sintomi dell'aura dura più di un'ora (anche se la classificazione riporta l'ora come limite massimo di durata del singolo sintomo d'aura) mentre solo il 5% dei sintomi d'aura ha superato le 4ore di durata. In conclusione questi risultati mostrano un'elevata inter e intra-variabilità degli attacchi di emicrania con aura. Si registra infatti un'ampia differenza in termini di presentazione dell'aura sia tra i diversi pazienti ma anche nello stesso pazienti su attacchi differenti. Inoltre i risultati di questo studio forniscono solide basi per arricchire e chiarire le possibili presentazioni cliniche dell'aura e avviare una discussione sull'attuale classificazione internazionale delle cefalee (ICHD-IIIbeta) e una speculazione fisiopatologica.

## Bibliografia

1. Cologno D, Torelli P, Cademartiri C et al: "A prospective study of migraine with aura attacks in a headache clinic population." *Cephalalgia* 2000; 20(10): 925-930.
2. Eriksen MK, Thomsen LL, Andersen I, et al: "Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura." *Cephalalgia* 2004; 24(7): 564-575.
3. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC: "Variability of clinical features in attacks of migraine with aura." *Cephalalgia* 2016; 36(3): 216-224.
4. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, et al: "Classic migraine. A prospective recording of symptoms." *Acta Neurol Scand* 1986; 73(4): 359-362.
5. Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, et al: "Classic migraine--clinical findings in 164 patients." *Eur Neurol* 1985; 24(3): 163-169.
6. Queiroz LP, Friedman DJ, Rapoport AM, et al: "Characteristics of migraine visual aura in Southern Brazil and Northern USA." *Cephalalgia* 2011; 31(16): 1652-1658.
7. Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, et al: "Characteristics of migraine visual aura." *Headache* 1997; 37(3): 137-141.
8. Russell MB, Iversen HK, Olesen J: "Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary." *Cephalalgia* 1994; 14(2): 107-117.
9. Russell MB, Olesen J: "A nosographic analysis of the migraine aura in a general population." *Brain* 1996; 119 (Pt 2): 355-361.
10. Sjaastad O, Bakketeig LS, Petersen HC: "Migraine with aura: visual disturbances and interrelationship with the pain phase. Vaga study of headache epidemiology." 2006; *J Headache Pain* 7(3): 127-135.

# Antiepilettici nell'emicrania e nell'epilessia: rischio di effetti avversi e dropout

Michele Romoli<sup>1</sup>, Cinzia Costa<sup>1</sup>, Sabrina Siliquini<sup>1</sup>, Ilenia Corbelli<sup>1</sup>, Paolo Eusebi<sup>1</sup>, Chiara Bedetti<sup>1</sup>, Stefano Caproni<sup>1</sup>, Letizia Maria Cupini<sup>2</sup>, Paolo Calabresi<sup>1,2</sup>, Paola Sarchielli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia – Azienda Ospedaliera di Perugia; <sup>2</sup>Neurologia, Ospedale Sant'Eugenio, Roma; <sup>3</sup>IRCCS Santa Lucia, Roma  
Cephalalgia. 2016 Dec 12. pii: 0333102416683925. [Epub ahead of print]

Emicrania ed epilessia sono patologie neurologiche che presentano alcuni aspetti clinici, fattori di rischio e meccanismi fisiopatogenetici comuni. Per tale motivo, i pazienti affetti da emicrania possono avvalersi di un trattamento con alcuni farmaci antiepilettici (AEDs) (Calabresi et al., 2007). Tra questi, l'acido valproico (VPA) e il topiramato (TPM) sono alternative profilattiche antiemicraniche di ottima efficacia, mentre l'impiego della lamotrigina (LTG) sembra ad oggi più dibattuta (Jackson et al., 2015). L'efficacia di tali farmaci è fortemente legata alla tollerabilità e di conseguenza alla compliance del paziente, come

accade anche per il trattamento dell'epilessia (Nye and Thadani, 2015). È esperienza comune, oltre che riportata in letteratura per il TPM (Luykx et al., 2009), che i pazienti con emicrania tendano a riportare eventi avversi più frequentemente dei pazienti con epilessia. Il nostro studio è stato svolto con l'obiettivo di confrontare gli eventi avversi delle terapie con TPM, VPA e LTG in pazienti con emicrania (M), epilessia (E) o entrambe le patologie (ME). La definizione dello spettro, frequenza e severità degli eventi avversi dei farmaci antiepilettici in specifiche sottopopolazioni ha permesso un migliore inquadramento dei pazienti e una maggiore compliance.

Sono stati reclutati tutti i pazienti con diagnosi di epilessia, emicrania, o entrambe le patologie, afferenti ai rispettivi ambulatori della Clinica Neurologica dell'Università degli Studi di Perugia – Azienda Ospedaliera di Perugia tra il 2011 e il 2013. Sono stati esclusi tutti i pazienti con storia familiare o personale di disturbi psichiatrici. Gli eventi avversi sono stati raccolti seguendo il questionario Liverpool Adverse Events Profile (LAEP) (Panelli et al., 2007),

una scala validata per il report degli eventi avversi della terapia antiepilettica.

Sono stati selezionati 341 pazienti: 142 gruppo E, 131 gruppo M, 62 gruppo ME. L'età media era di 45 anni per i gruppi E ed M, 41 per il gruppo ME; il sesso femminile era più rappresentato in tutti i gruppi, con prevalenze in linea con i dati di popolazione. Delle terapie prese in considerazione, la più prescritta era il VPA per il gruppo E (47.9%), TPM per il gruppo M (68.7%) e LTG per il gruppo ME (38.7%). I pazienti nei gruppi E ed ME ricevevano dosaggi di AEDs in media più alti rispetto al gruppo M. Non vi erano differenze nell'efficacia dei farmaci tra i vari gruppi, sia per il controllo dell'epilessia, sia per l'efficacia profilattica emicranica.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, questi erano più frequenti nei pazienti trattati con TPM (71.0%, p<.001), e nei pazienti emicranici (69.5%, p<.001). Tale aumento di prevalenza risulta ancor più significativo considerando che proprio questi ultimi pazienti ricevevano dosaggi di AEDs minori rispetto agli altri due gruppi.

Al contrario, i pazienti epilettici presentavano la minor prevalenza di eventi avversi (40.1%,  $p < .001$ ), nonostante assumessero dosaggi più elevati di AEDs. Indipendentemente dal gruppo, il TPM era significativamente più associato ad eventi avversi rispetto ai restanti trattamenti (71.0%,  $p < .001$ ). I pazienti emicranici nel gruppo M e ME accusavano eventi avversi con frequenza significativamente più frequente rispetto ai pazienti nel gruppo E.

Valutando il profilo degli eventi avversi, questo è risultato dipendere non solo dal farmaco, ma anche dalla patologia per cui il farmaco veniva prescritto. In particolare, lo spettro di eventi avversi è risultato dipendere dal gruppo, con pazienti emicranici più frequentemente affetti da instabilità posturale, dispepsia, caduta dei capelli, disturbi del linguaggio, tremore, parestesie e incremento ponderale rispetto ai pazienti degli altri gruppi.

Dei farmaci presi in considerazione, la LTG è risultata essere quello con la miglior tollerabilità, con eventi avversi significativamente meno frequenti e meno severi rispetto a TPM e VPA.

In accordo con quanto riportato, il tasso di dropout era maggiore in pazienti in terapia con TPM (51.7%),

e tra i pazienti emicranici (46.6%). In tutti i gruppi, il dropout da LTG era significativamente minore rispetto a TPM e VPA, confermando la maggiore tollerabilità del farmaco.

Gli eventi avversi associati alla terapia antiepilettica limitano la qualità di vita ed influenzano la compliance terapeutica (Perucca et al., 2009).

Questo studio, utilizzando un questionario dedicato, ha valutato la frequenza, la severità e lo spettro degli eventi avversi di TPM, VPA e LTG in 3 gruppi di pazienti: emicranici, epilettici, e pazienti con entrambe le patologie. I risultati hanno evidenziato una netta differenza nella tollerabilità dei trattamenti, e un conseguente diverso rischio di dropout.

In particolare, i pazienti emicranici sono risultati a più alto rischio di eventi avversi, mentre, tra i trattamenti presi in considerazione, il TPM è risultato quello associato a maggior rischio di effetti avversi e dropout. Un ulteriore punto da tenere in considerazione è la stretta correlazione tra la patologia di base e lo spettro degli eventi avversi. Quest'ultimo, infatti, non dipende solamente dal farmaco assunto, ma anche dalla patologia per cui viene prescritto.

Rimane da esplorare se la più alta vulnerabilità dei

pazienti emicranici agli effetti avversi degli AEDs è una ulteriore manifestazione del processo di sensitizzazione centrale che sottende dal punto di vista fisiopatologico il dolore emicranico.

I risultati di questo studio possono essere di aiuto al clinico nel considerare e condividere con il paziente la scelta della terapia di profilassi antiemicranica, al fine di favorire l'ottimale compliance e limitare il tasso di dropout.

#### Bibliografia

1. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, et al: Antiepileptic drugs in migraine: From clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 188-195.
2. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al: A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS ONE* 2015; 10: e0130733.
3. Nye B and Thadani V. *Migraine and epilepsy: Review of the literature. Headache* 2015; 55: 359-380.
4. Luykx J, Mason M, Ferrari MD, et al: Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 283-288.
5. Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, et al: The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED use and mood. *Epilepsia* 2007; 48: 456-463.
6. Perucca P, Carter J, Vahle V, et al: Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72: 1223-1229.

## La cefalea e il suo trattamento farmacologico durante la gravidanza: risultati preliminari di uno studio di coorte retrospettivo (studio ATENA)

Chiara Lupi<sup>1</sup>, Elisabetta Gambassi<sup>2</sup>, Tommaso Susini<sup>2</sup>, Pierangelo Geppetti<sup>1</sup>, Silvia Benemei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SOD Centro Cefalee e Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Careggi, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>2</sup>SOD Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Careggi, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze

La cefalea è un sintomo comune nel sesso femminile e quasi il 20% di tutte le donne è colpito da un disordine cefalalgico idiopatico<sup>1</sup>. In accordo a questo dato, la maggioranza delle cefalee osservate in gravidanza è di tipo primario ed è per lo più rappresentata dall'emicrania. Benché sia noto che lo stato gravidico tende a migliorare la cefalea nella maggioranza delle donne emicraniche<sup>2</sup>, il 4-8% delle pazienti riferisce un aggravamento della cefalea in età gestazionale<sup>3</sup> e in letteratura sono riportati casi in cui l'emicrania si è manifestata per la prima volta durante la gravidanza, generalmente nel primo trimestre<sup>3</sup>. Il rischio legato alla gestione dell'emicrania in gravidanza è duplice. Se da una parte, infatti, è noto che gli attacchi emicranici rappresentano di per sé un fattore di rischio per complicanze gravidiche, quali l'ipertensione gestazionale (odds ratio [OR] range 1,23-1,68)<sup>4</sup> e la preeclampsia (OR range 1,08-3,5)<sup>4</sup>, e malformazioni congenite maggiori (OR 1,41 [1,11-1,80])<sup>5</sup>, dall'altra molti farmaci comunemente impiegati per il trattamento degli attacchi cefalalgici presentano un potenziale teratogeno. Nonostante l'alta prevalenza della cefalea nelle donne in età fertile, che candida tali pazienti al consumo di medicinali in gravidanza, le conoscenze riguardo alla sicurezza d'uso dei farmaci per la cefalea nel periodo gestazionale sono, ad oggi, molto limitate. In tale contesto si inserisce ATENA, uno studio di coorte retrospettivo con raccolta trasversale dei dati, il cui obiettivo è indagare la cefalea ed il suo trattamento farmacologico, in termini di atteggiamento nell'uso dei medicinali, ricerca di informazioni su di essi, percezione del rischio per il feto derivante dalla loro assunzione, durante la gravidanza.

Nel periodo compreso fra 12 Luglio 2017 e il 2 Settembre 2017, le pazienti incinte o che avevano

partorito nei sette giorni precedenti, ricoverate presso la degenza ostetrica della Maternità dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOUC) di Firenze, sono state valutate per l'inclusione nello studio. Tutte le donne che hanno riferito di aver sofferto di cefalea prima e/o durante la gravidanza sono state informate ed invitate a partecipare allo studio, che consisteva nella compilazione di un questionario autosomministrato, adattato da Amundsen et al.<sup>6</sup> I dati raccolti, inseriti in un database elettronico, sono stati sottoposti ad analisi statistica di tipo descrittivo. Delle 271 donne sottoposte a screening, 139 (51%) hanno riportato una storia di mal di testa prima e/o durante la gravidanza e 100 (37%, età media 35±4,5 anni) di queste hanno acconsentito a prendere parte allo studio, firmando il consenso informato e compilando il questionario. Delle 100 partecipanti, 77 (77%) hanno dichiarato di aver partorito nella settimana precedente all'arruolamento, 22 (22%) di essere incinte (età gestazionale media pari a 37,3±4,2 settimane) e 1 non ha riportato il dato.

Novanta partecipanti (90%) hanno riferito che l'insorgenza della cefalea era avvenuta in media a 17,3±6,3 anni, mentre 10 (10%) non sono state in grado di stimare l'età di insorgenza della cefalea. Solo 20 (20%) donne hanno dichiarato di aver ricevuto da un medico, prima della gravidanza, una diagnosi della cefalea, tra cui figuravano l'emicrania (n=8, emicrania senz'aura; n=7, emicrania con aura) e la cefalea di tipo tensivo (n=3). Prima della gravidanza la frequenza media mensile degli attacchi di cefalea indicata dalle partecipanti è stata di 3,5±5,5; nel primo, secondo e terzo trimestre della gestazione le frequenze medie mensili registrate sono state di 2,3±3,5, 1,2±2,1 e 1,4±3,4, rispettivamente.

In merito al trattamento farmacologico della cefalea, 86 partecipanti (86%) hanno riportato l'uso pregravidico di medicinali, inclusi farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (69 su 86, 80%), paracetamolo (26 su 86, 30%), combinazioni analgesiche (2 su 86, 2%) e triptani (2 su 86, 2%); ad ogni partecipante era data l'opportunità di indicare l'impiego di più di una classe farmacologica per la cura degli attacchi. In gravidanza la percentuale di donne che, globalmente, hanno dichiarato di aver

fatto ricorso ai medicinali è scesa al 38% (n=38), con un cambiamento nel pattern d'uso a favore del paracetamolo (35 su 38, 92%) versus FANS (1 su 38, 3%) e triptani (1 su 38, 3%).

Il numero di partecipanti che ha affermato di aver cercato informazioni sul trattamento della cefalea prima e durante la gestazione è risultato pressoché sovrapponibile (34 [34%] donne in fase pregravidica versus 36 [36%] in gravidanza), così come analoghe sono state le fonti di informazione indicate, rappresentate da medici (n=23, in fase pregravidica; n=28, in gravidanza), internet (n=18), farmacia (n=10) e amici/ famiglia (n=5). L'ostetrica è stata citata come fonte di informazioni da 5 partecipanti, esclusivamente in gravidanza.

Interrogate sulla percezione del rischio per il feto (da esprimere su una scala da "0" a "10", dove "0" corrisponde ad "assenza di danno" e "10" corrisponde a "danno massimo") derivante dell'assunzione di farmaci in gravidanza, rispetto all'uso di paracetamolo 80 partecipanti (80%) hanno attribuito un rischio nullo-lieve (classe di rischio "0-3"), 11 (11%) un rischio moderato (classe di rischio "4-6") e 3 (3%) un rischio elevato-massimo (classe di rischio "7-10"), mentre 6 donne non hanno fornito il dato. In merito all'uso dell'ibuprofene nel terzo trimestre di gravidanza, 15 (15%) donne hanno attribuito un rischio nullo-lieve, 20 (20%) un rischio moderato e 46 (46%) un rischio elevato-massimo, mentre 19 donne non sono state in grado di fornire un'opinione. Infine, per quanto riguarda i triptani è emerso come la maggioranza delle donne, indipendentemente dall'aver ricevuto una diagnosi di emicrania o meno, non conoscesse questi medicinali e, conseguentemente, non sapesse attribuire una classe di rischio a tali farmaci (n=88, 88%).

L'elevata prevalenza della cefalea nella popolazione dello studio ATENA identifica questa condizione come bersaglio per interventi educazionali e di ricerca mirati. I dati preliminari dello studio mettono in luce, in primis, come molte donne cefalalgiche di lungo corso non siano mai state sottoposte ad inquadramento diagnostico, nonostante l'uso diffuso di medicinali per trattare gli attacchi già in fase pregravidica. Inoltre, benché le donne percepiscano

il rischio legato al consumo dei farmaci per la cura degli attacchi in gravidanza (la quasi totalità delle donne che ha trattato le crisi in questo periodo ha assunto paracetamolo, attribuendo all'uso di questo farmaco un rischio nullo o lieve per il feto), verosimilmente ignorano quello legato agli attacchi non trattati, come dimostrato dalla riduzione sensibile nella percentuale di donne che ha trattato le crisi durante la gestazione rispetto alla fase pregravidica. Unitamente all'equipe medica, anche il personale ostetrico, adeguatamente formato, potrebbe rappresentare un punto di riferimento informativo di primo livello per le donne gravide che soffrono di cefalea per l'avvio di un percorso assistenziale corretto. In ultima analisi, i risultati preliminari di ATENA, seppur con i limiti derivanti

dalla natura retrospettiva delle informazioni raccolte, identificano come imperativa una più accurata gestione della cefalea in gravidanza, suggerendo un elevato potenziale di miglioramento nell'approccio diagnostico e terapeutico a tale condizione.

#### Bibliografia

1. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al: Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47:355-363.
2. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al: Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23:197-205.
3. Aubé M: Migraine in pregnancy. *Neurology* 1999; 53(4 Suppl 1): S26-8.
4. Wabnitz A, Bushnell C: Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015; 35:132-9.

5. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al: Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015; 55:490-501.
6. Amundsen S, Øvrebo TG, Amble NM, et al: Use of antimigraine medications and information needs during pregnancy and breastfeeding: a cross-sectional study among 401 Norwegian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72:1525-1535.

## 32° Congresso Nazionale SISC

Firenze, 28-30 Settembre 2018

Palazzo dei Congressi



# Giornale delle Cefalee

ANNO XIII • N. 4 DICEMBRE 2017 • GIORNALE TRIMESTRALE.

Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

**Direttore Responsabile:** Francesco De Cesaris

**Direttore Scientifico:** Carlo Lisotto

**Comitato di Redazione:** • Domenico Cassano • Gianluca Coppola  
• Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances  
• Paola Sarchielli • Marco Trucco

**Progetto Grafico:** Media Enter

**PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE  
EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE [www.sisc.it](http://www.sisc.it)  
(clicca La Società – Raccolta Fondi).**