

***L'utilizzo dei triptani in Toscana fra il 2008 e il 2018:  
focus sull'assunzione da parte di pazienti con comorbidità  
cardiovascolari o con uso concomitante di serotoninergici  
con attenzione alle differenze di genere***

Francesco De Cesaris

Centro Cefalee e Farmacologia Clinica

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Gruppo di lavoro composto da Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini  
(ARS Toscana), Pierangelo Geppetti, Chiara Lupi, Silvia Benemei (AOU  
Careggi)

## Financial disclosure (last two years)

Host to congresses and/or travel grants and/or invited speaker: Allergan, Angelini, Eli Lilly, Lusofarmaco, Novartis, Teva

# Migraine: Epidemiology<sup>1</sup>

Affects ~36 million Americans<sup>1-4</sup>

Prevalence in Europe and USA 14-16%

Affects women more than men<sup>a</sup>

Episodic migraine (EM): <15 days/month

- 18% women vs. 6% men<sup>1</sup>

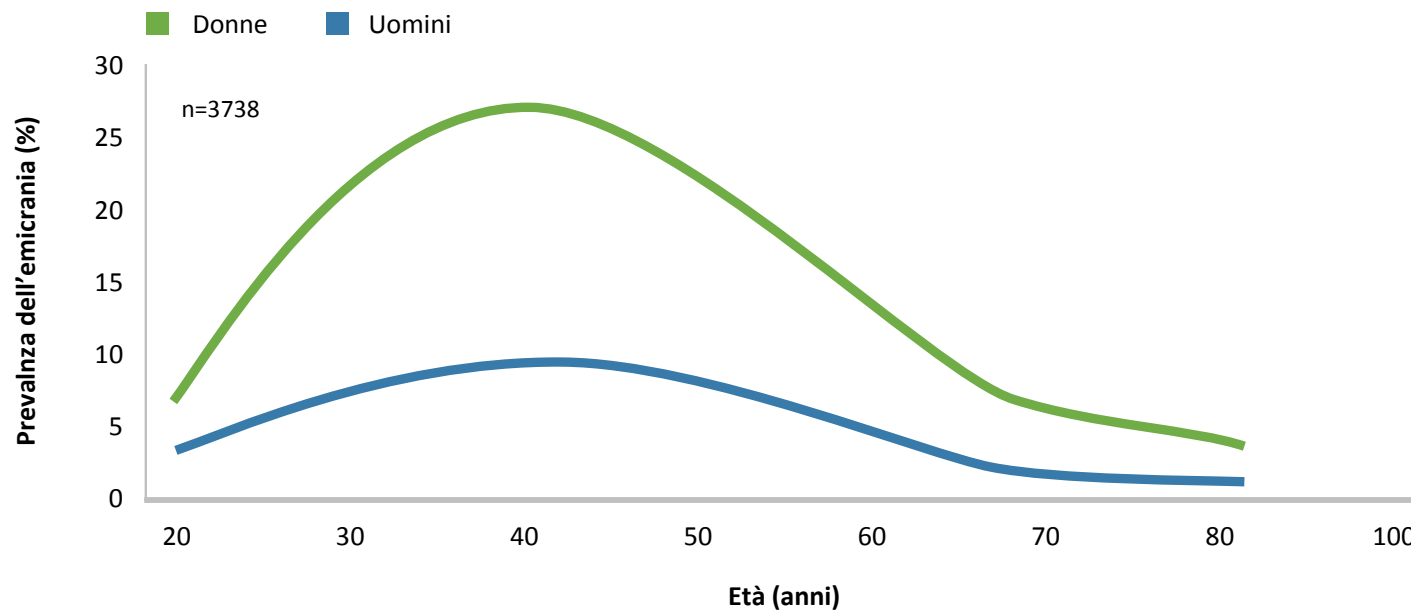
Chronic migraine (CM): ≥15 days/month<sup>2,4</sup>

- 1.3% women and 0.5% men<sup>1</sup>
- Overall prevalence of CM: 1-3%<sup>1</sup>
- Prevalence peaks during midlife (~10 years later than EM)

<sup>a</sup>Migraine affects ~18% of women and 6% of men in the United States.<sup>5</sup>

1. Lipton RB, Silberstein SD. *Headache*. 2015;55(Suppl. 2):103-122. 2. Bigal ME, et al. *Neurology*. 2008;71:559-566. 3. Buse DC, et al. *Headache*. 2013;53:1278-1299. 4. Natoli JL, et al. *Cephalalgia*. 2010;30:599-609. 5. Peterlin BL, et al. *Headache*. 2011;51:839-842.

# Prevalenza dell'emicrania in rapporto a sesso ed età



Silberstein et al. Neurol Clin 1996;14:421-34

# TERAPIA DELL'EMICRANIA

## SINTOMATICA

SPECIFICA (Ergotaminici, triptani)

NON SPECIFICA (Fans, farmacoassociazioni)

## PROFILATTICA

betabloccanti

antiepilettici

triciclici

calcioantagonisti

SSRI SNRI

Tossina Botulinica

Anticorpi monoclonali

Altri

## **Uso eccessivo di farmaci (MOH)**

Assunzione da più di tre mesi di

- 15 Fans o paracetamolo al mese
- 10 triptani al mese
- 10 ergotaminici al mese
- 10 farmacoassociazioni al mese

## **POSSIBILI LIMITAZIONI ALL'USO DEI TRIPTANI**

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 una controindicazione al loro utilizzo.

Essendo i triptani farmaci con attività serotoninergica (agiscono sui recettori 5HT<sub>1B-1D</sub>), il loro uso concomitante ad altri farmaci serotoninergici è stato descritto come capace di innescare una sindrome serotoninergica (SS), 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.

## **MATERIALI E METODI**

-Studio osservazionale, descrittivo di farmacoutilizzazione

-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, agganciando l' anagrafe regionale degli assistiti all' archivio delle schede di dimissione ospedaliera, al registro delle esenzioni dal ticket e agli archivi dell' assistenza farmaceutica diretta e territoriale

-Dal 2008 al 2018 sono stati identificati gli utilizzatori prevalenti (almeno una dispensazione di un triptano) a loro volta classificati in nuovi utilizzatori (una dispensazione di triptani nell' anno di interesse e nessuna nel passato) e utilizzatori già in trattamento (pazienti con una dispensazione di triptani nell' anno di interesse che non erano nuovi utilizzatori)



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

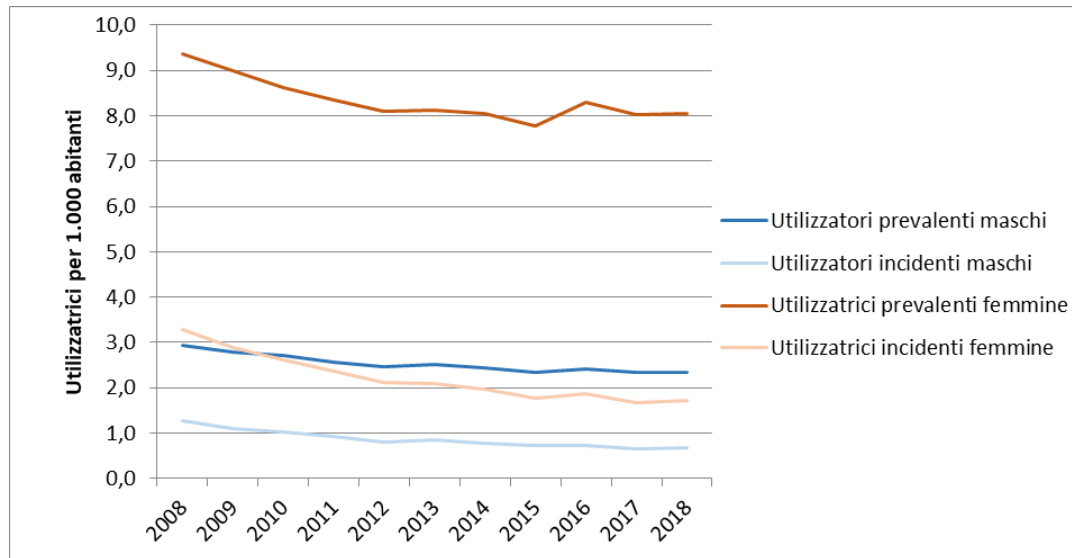
	Maschi n=17.037	Femmine n=47.631	Tot n=64.672
Età, media	44.3	42.6	43.1
Gruppi d'età, n (%)			
<18	481 (2.8)	1.349 (2.8)	1.830 (2.8)
18-34	4.635 (27.2)	13.453 (28.2)	18.088 (28.0)
35-50	6.325 (37.1)	20.548 (43.1)	26.873 (41.6)
51-64	3.386 (19.9)	7.668 (16.1)	11.054 (17.1)
>65	2.210 (13.0)	4.613 (9.7)	6.823 (10.6)
Comorbidità CV <sup>1</sup> , 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 <sup>2</sup>	326 (1.9)	959 (2.0)	1.285 (2.0)
Utilizzatori in trattamento concomitante con farmaci serotoninergici <sup>3</sup> , n (%)	2.933 (17.2)	10.440 (21.9)	13.373 (20.7)

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

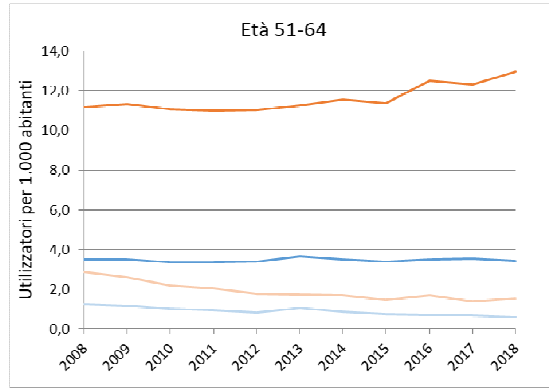
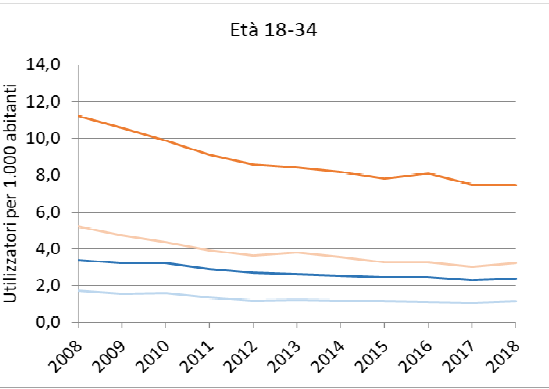
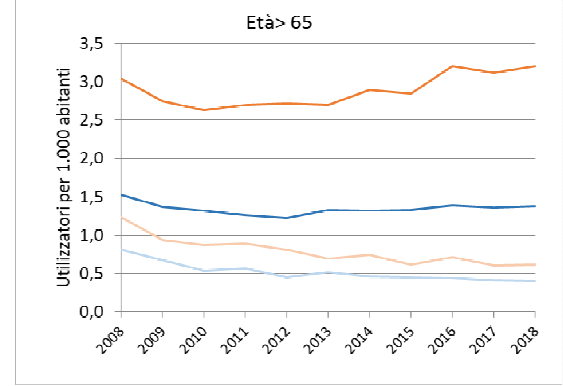
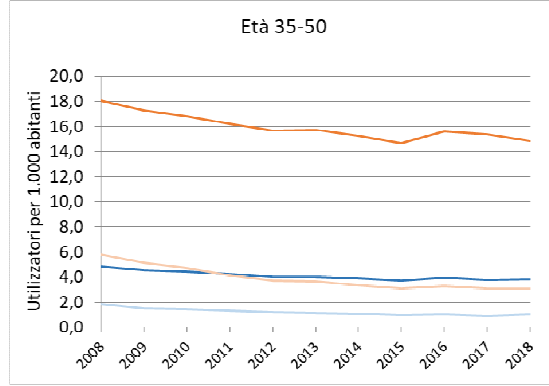
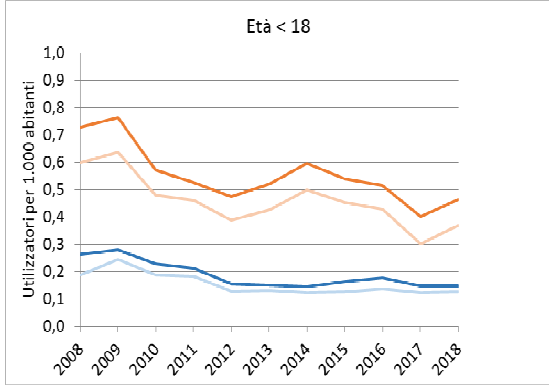
<sup>2</sup>Pazienti con nessun record di malattia CV ma che avevano ricevuto farmaci CV utilizzabili come trattamento preventivo degli attacchi di emicrania.

<sup>3</sup>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.

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



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



- Utilizzatori prevalenti maschi
- Utilizzatori incidenti maschi
- Utilizzatrici prevalenti femmine
- Utilizzatrici incidenti femmine

## Percentuale di pazienti con comorbidità cardiovascolari<sup>1</sup>: analisi per genere e per anno

	No.	Controindicazione assoluta, n (%)		Controindicazione possibile, n (%)*	
		Men	Women	Men	Women
<b>Nuovi utilizzatori</b>					
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)
<b>Pazienti già in trattamento</b>					
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)

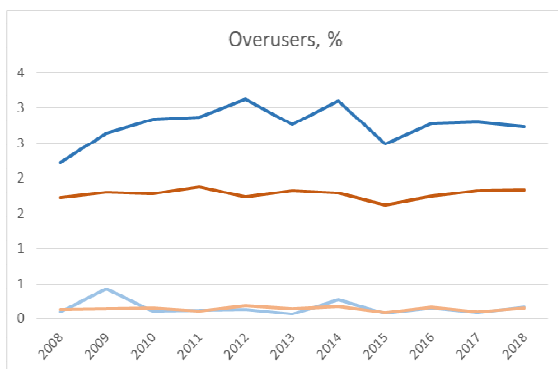
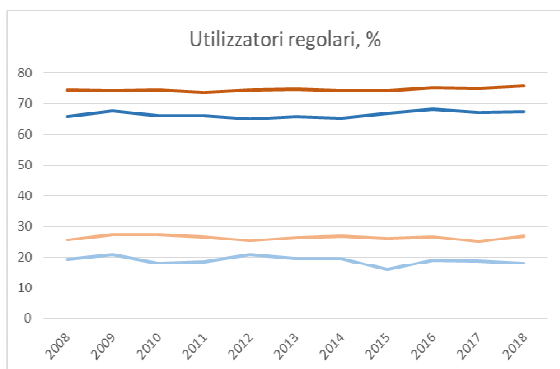
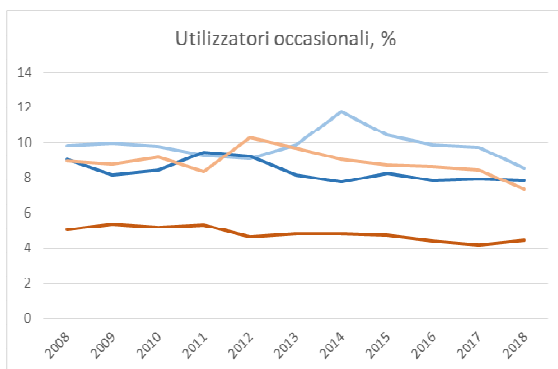
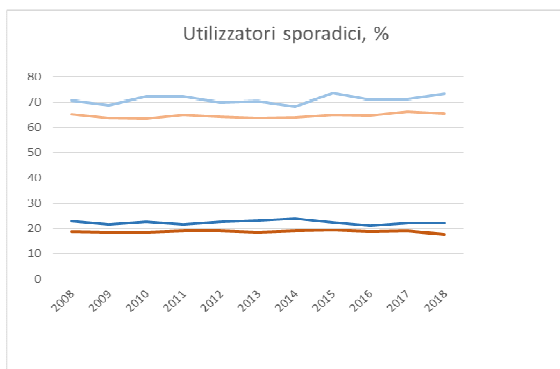
## Uso concomitante di triptani e farmaci serotoninergici: analisi per genere e anno

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)

## Percentuale di utilizzatori di triptani concomitantemente trattati con farmaci serotoninergici stratificati per genere<sup>1</sup>

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 <sup>2</sup>	4,7	3,1	3,3	2,1
Oppioidi	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

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



- Utilizzatori prevalenti maschi
- Utilizzatori incidenti maschi
- Utilizzatrici prevalenti femmine
- Utilizzatrici incidenti femmine

## Caratteristiche degli “overusers” tra i nuovi utilizzatori nel periodo in studio (2008-2018): analisi per genere

	Nuovi utilizzatori	
	Maschi	Femmine
<b>N</b>	27	67
<b>Età (media ± SD)</b>	43.7	46.4
<b>Fasce d'età</b>		
<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)
<b>Controindicazione CV assoluta, %</b>	2 (7.4)	2 (3.0)
<b>Controindicazione CV possibile, %</b>	9 (33.3)	23 (34.3)
<b>Utilizzo concomitante di farmaci serotonergici, %</b>	17(63.0)	41 (61.2)



## CONCLUSIONI

- L'emicrania è 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 "overuser"
- In generale, le femmine hanno mostrato una tendenza verso un utilizzo più regolare rispetto ai maschi
- Gli utilizzatori potenzialmente a rischio di sviluppare una 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