

IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'EMICRANIA IN ITALIA

A cura dell'Istituto Superiore di Sanità
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere



Curatori

Walter Malorni

*Già Direttore Centro di Riferimento
per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità*

Matteo Marconi

*Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità
Roma*

© Istituto Superiore di Sanità
Prima edizione: ottobre 2018
Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
Telefono (+39) 06 86281 – Fax (+39) 06 86282250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it – www.vapensiero.info
www.facebook.com/PensieroScientifico
Progetto grafico e impaginazione: Doppiosegno s.n.c. Roma
Coordinamento editoriale: Silvana Guida
Stampato da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
ISBN: 978-88-490-0632-2

Autori

Piero Barbanti

*Associazione Italiana per la Lotta
contro le Cefalee
Università e IRCCS San Raffaele Pisana,
Roma*

Walter Malorni

*Già Direttore Centro di Riferimento
per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità*

Matteo Marconi

*Centro di Riferimento
per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità
Roma*

Nicoletta Orthmann

*ONDA, Osservatorio nazionale
sulla salute della donna e di genere
Milano*

Carla Rognoni

*CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione
dell'Assistenza Sanitaria e Sociale)
SDA Bocconi School of Management
Università Bocconi
Milano*

Rosanna Tarricone

*CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione
dell'Assistenza Sanitaria e Sociale)
SDA Bocconi School of Management
Università Bocconi
Milano
Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche
Università Bocconi
Milano*

Aleksandra Torbica

*CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione
dell'Assistenza Sanitaria e Sociale)
SDA Bocconi School of Management
Università Bocconi
Milano
Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche
Università Bocconi
Milano*

Indice

INTRODUZIONE	VII
CAPITOLO 1	
INQUADRAMENTO CLINICO E IMPATTO DELL'EMICRANIA	1
Introduzione	3
Epidemiologia	3
Quadro clinico	4
Cause e meccanismi	5
Comorbilità	6
Disabilità	6
Costi	7
Utilizzo di risorse	8
Terapia	8
Assistenza e ricerca sulle cefalee in Italia	9
Conclusioni	10
CAPITOLO 2	
IL COSTO SOCIALE DELL'EMICRANIA: QUANDO AD AMMALARSI È UNA DONNA	13
Emicrania: quando il "mal di testa" è la malattia	15
Donne, dolore cronico, emicrania e comorbilità	16
Multitasking e caregiving: i molteplici ruoli della donna	17
Dall'impatto individuale all'impatto sociale dell'emicrania	18
CAPITOLO 3	
IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'EMICRANIA IN ITALIA. QUANDO IL GENERE FA LA DIFFERENZA	23
Introduzione	25
Il costo dell'emicrania. Cosa sappiamo oggi	26

Indagine multidimensionale sull'impatto sociale ed economico dell'emicrania in Italia	32
Il trattamento dell'emicrania. Cosa conta per il paziente	54
Conclusioni	58
CAPITOLO 4	
CONCLUSIONI	65

Introduzione

La Medicina di Genere (MdG) rappresenta un approccio biomedico finalizzato a prevenire, diagnosticare e curare tutte le malattie comuni ai due sessi e che spesso incidono diversamente su uomo e donna. L'emicrania è una di queste: è una patologia molto diffusa e invalidante che colpisce il 12% degli adulti in tutto il mondo con una prevalenza tre volte maggiore nelle donne, rappresentando quindi una patologia di grande interesse nell'ambito della MdG. L'emicrania ha un forte impatto sia sulla qualità della vita che sui costi diretti e indiretti sostenuti dalla società e viene ormai considerata un importante problema di salute pubblica.

La valutazione delle caratteristiche cliniche di questa patologia e del suo impatto sia economico che sociale potrebbe fornire informazioni molto importanti sulle possibili azioni da intraprendere da parte dei decisori e del Servizio Sanitario Nazionale. Per questi e per molti altri motivi il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha voluto presentare i risultati conseguiti grazie alla collaborazione con il CERGAS SDA Bocconi School of Management sull'impatto di questa patologia sulla società da un punto di vista socio-economico e sanitario, con particolare attenzione alle differenze di genere.

Unico in Europa, il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS si configura come polo di ricerca d'eccellenza e motore propulsore per lo sviluppo clinico-sanitario della MdG in Italia. Ciò anche e soprattutto grazie al recente ddl entrato in vigore il 15 febbraio 2018 ("Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Nazionale", art. 3 della Legge 11 gennaio 2018 n. 3, "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute") che affida all'ISS la stesura di un piano sanitario dedicato. Il Centro ha infatti il compito di individuare le basi fisio-patologiche responsabili delle differenze di genere e sviluppare una rete dei centri italiani che si occupino di MdG implementandola a livello europeo. Fortemente voluto dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Professor Walter Ricciardi, e inizialmente guidato dal Professor Walter Malorni, il Centro è ora diretto dalla Dottoressa Alessandra Carè. Lo studio delle differenze tra i sessi e lo sviluppo di una medicina specifica per donne e uomini rappresentano oggi il principale obiettivo del Centro. D'altronde, tutti i maggiori organismi internazionali, compresi gli organismi istituzionali europei, hanno raccomandato che le attività di ricerca, sia preclinica che clinica, tengano conto di queste differenze promuovendo lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, di una medicina quindi sempre più "su misura" per ciascun individuo.

Come detto, la medicina di genere consiste nello studio dell'influenza del sesso (cioè l'aspetto biologico delle differenze) e del genere (termine che ha un'accezione più vasta e che comprende anche aspetti socioculturali come, ad esempio, gli stili di vita) sulla fisiologia e sulle patologie umane che colpiscono sia gli uomini che le donne. La ricerca epidemiologica, che studia la differente distribuzione e frequenza delle malattie e di eventi di rilevanza sanitaria in una popolazione, ha svolto un ruolo fondamentale nell'evidenziare quante e quali difformità siano riscontrabili tra uomini e donne. I dati derivanti da questo tipo di ricerche, effettuate negli anni in tutti i Paesi occidentali, indicano chiaramente come le differenze tra donne e uomini nell'incidenza della maggior parte delle patologie siano rilevanti. Su queste basi, la ricerca biomedica in questo campo sta quindi affrontando tutte quelle patologie (degenerative, metaboliche, infettive, immunitarie e tumorali) che, pur manifestandosi sia nelle donne che negli uomini, presentano differenze nell'incidenza, nelle caratteristiche cliniche o nelle risposte alle terapie. E l'emicrania è proprio una di queste.

Proprio per mettere in evidenza le differenze di genere all'interno di una patologia considerata tra le più invalidanti al mondo, l'ISS ha deciso di collaborare con un'importante istituzione come il CERGAS SDA Bocconi School of Management per cercare di chiarire quanto essere uomo o donna contribuisca:

- all'onere sociale e individuale della patologia emicranica;
- ai costi diretti non sanitari e alle perdite di produttività associate all'emicrania;
- all'impatto dell'emicrania sulla qualità della vita dei pazienti;
- all'effetto dei diversi percorsi di gestione sulla qualità della vita dei pazienti e sulla relativa ricaduta sanitaria.

Visto il ruolo fondamentale che l'Istituto Superiore di Sanità svolge nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, il complesso delle attività realizzate potrebbe contribuire alla definizione di nuove strategie di prevenzione e di cura genere-specifiche di rilevanza nelle politiche sanitarie e nello sviluppo dell'appropriatezza terapeutica.

INQUADRAMENTO CLINICO E IMPATTO DELL'EMICRANIA

Piero Barbanti

Introduzione

L'emicrania non è un sintomo ma una malattia neurologica che affligge soprattutto il sesso femminile e rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [GBD 2017].

Oggi l'emicrania è una delle patologie neurologiche sulle quali è disponibile il maggior numero di conoscenze scientifiche e per le quali sono disponibili il maggior numero di farmaci innovativi, specifici e selettivi.

Ciononostante rimane una malattia misconosciuta e sotto-trattata, a dispetto di una disabilità tanto grave e di costi così imponenti. L'emicrania è ancora oggi definibile, con Pirandello, un *personaggio in cerca di autore*, cioè una patologia severa che vaga ancora sforzandosi di rappresentare alle Istituzioni il proprio dramma per ottenere finalmente riconoscimento e cure idonee.

Epidemiologia

L'emicrania predilige nettamente il sesso femminile manifestando un rapporto donna/uomo pari a 3:1. Nella donna compare soprattutto dopo il menarca (in epoca prepuberale ne sono affetti invece maggiormente i maschi) raggiungendo il massimo della sua prevalenza nella quarta e quinta decade di vita, quindi nel periodo di maggiore produttività lavorativa e sociale dell'individuo. L'emicrania segue fedelmente l'andamento delle fluttuazioni degli ormoni sessuali femminili, presentando fasi di maggiore acuzie e severità nei giorni delle mestruazioni e dell'ovulazione. Manifesta tipicamente un miglioramento nel corso del II e III trimestre di gravidanza per poi riaffiorare in tutta la sua disabilità dopo il puerperio e l'allattamento. La scomparsa dell'emicrania con la menopausa è tutt'altro che una regola dal momento che in 1/3 delle donne persiste in forma immodificata mentre in 1/3 manifesta al contrario un peggioramento [Vetvik e MacGregor 2017].

La letteratura stima una prevalenza dell'emicrania pari al 14% della popolazione mondiale. Se ci si focalizza però nel periodo compreso tra pubertà e menopausa, circa il 27% delle donne ne risulta affetto. Studi condotti sulla popolazione italiana hanno dimostrato percentuali ben più alte e preoccupanti. Una celebre indagine di popolazione svolta mediante intervista diretta su 904 adulti abitanti a Parma, ha dimostrato una prevalenza dell'emicrania pari al 24,7%,

corrispondente al 32,9% delle donne e al 13% degli uomini [Ferrante et al. 2012]. Numeri ancora maggiori per la nostra penisola giungono di nuovo da uno studio di popolazione su 3500 soggetti della ASL di Pavia intervistati mediante questionario postale che ha evidenziato una percentuale di soggetti affetti pari al 42,9% (54,6% nel sesso femminile, 32,5% in quello maschile) [Allena et al. 2015].

Quadro clinico

L'emicrania è una tempesta che dura diversi giorni. Rappresenta un *processo multifasico sequenziale* in quanto può comparire già 24 ore prima del dolore con sintomi vaghi quali stanchezza, irritabilità, depressione, sbadiglio, particolare appetito per dolci (e tra questi il cioccolato) per poi sfociare nell'attacco vero e proprio che dura dalle 4 alle 72 ore. In questa fase si sommano drammaticamente un dolore severo, riguardante tipicamente una metà del capo, e un corteo di sintomi vegetativi quali la nausea, spesso molto intensa, e il vomito, caratterizzato talora da conati ripetuti. Il dolore è pulsante e si esaspera con il benché minimo movimento, costringendo il soggetto a ritirarsi in disparte, isolato da rumori e luci verso i quali diviene sensibilissimo. Spesso l'emicranico non riesce nemmeno a sdraiarsi in quanto il dolore può diventare ancora più martellante; ne deriva una postura sofferente, spesso in poltrona, nella penombra. Ma l'attacco non finisce qui: segue la fase post-dromica, della durata pari a 24-48 ore, dominata da insofferenza, prostrazione, scadimento dell'umore, necessità continua di urinare. Nel 30% dei soggetti, la fase dolorosa è preceduta dalla cosiddetta aura, cioè da un sintomo neurologico focale (in genere disturbi del campo visivo, alterazioni della sensibilità a un arto superiore e alla corrispondente metà del volto, difficoltà a convertire il pensiero in parole) che dura mediamente 20-30 minuti, dissolvendosi poi con la comparsa della fase dolorosa. L'emicrania è dunque paragonabile a una severa perturbazione atmosferica che si ripete diverse volte al mese e può durare nel suo complesso fino a 5-6 giorni per ogni attacco [Dodick 2018].

Nella donna l'emicrania si presenta in forma più severa rispetto all'uomo manifestando attacchi più frequenti, di maggiore intensità e durata, ed è associata a sintomi vegetativi di accompagnamento più marcati [Vetvik e MacGregor 2017].

Sulla base della frequenza è possibile distinguere l'emicrania in:

- forma episodica (fino a 14 giorni al mese);
- forma cronica (>15 giorni al mese da almeno 3 mesi).

Il 2,5% dei pazienti emicranici episodici evolve ogni anno verso la forma cronica. Tale percentuale sale però al 30% quando si considerino i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi (>8 al mese).

L'emicrania cronica ha una prevalenza di circa il 2% nella popolazione generale. I fattori di cronicizzazione vengono distinti in modificabili e no:

- *Modificabili*: frequenza di almeno 4 episodi al mese, trattamento inadeguato dell'attacco, iperuso di analgesici o caffeina, ansia, depressione, presenza del sintomo della allodinia cutanea cefalica o extracefalica (percezione di dolore al semplice tatto), concomitanti patologie dolorose, russamento, obesità e stile di vita.
- *Non modificabili*: genere femminile, età >40 anni, basso livello socio-economico, separazione/divorzio o vedovanza, eventi stressanti e traumi cranici o cervicali.

Quando il soggetto emicranico assume analgesici per almeno 15 giorni al mese (ovvero triptani, ergotaminici, oppioidi o associazioni analgesiche per almeno 10 giorni al mese) da perlomeno 3 mesi, si parla di cefalea da iperuso di analgesici [Schwedt 2014].

L'emicrania cronica e la cefalea da iperuso di analgesici, spesso in combinazione tra loro, affliggono ancor più nettamente la donna rispetto all'uomo (rapporto 5-6/1).

Cause e meccanismi

L'emicrania è una malattia neurovascolare a carattere familiare con base verosimilmente genetica [Dodick 2018]. Gli studi condotti sino a oggi testimoniano il coinvolgimento di almeno 38 geni di suscettibilità. Il cervello emicranico è ipereccitabile ma paradossalmente ipometabolico: in sostanza, spende molta più energia di quanta ne produca. La sua caratteristica tipica è di convertire in dolore gli stimoli non dolorosi quali lo stress, le variazioni ormonali femminili, i cambi climatici, le irregolarità del ritmo sonno-veglia, il digiuno, ecc. Si pensa che un ruolo chiave nello scatenamento dell'attacco sia svolto dalla corteccia cerebrale pre-frontale, deputata al processamento degli eventi stressanti, così come dall'ipotalamo, organo sensibile alle variazioni dei ritmi di vita e responsabile dei prodromi dell'attacco. Durante la fase dolorosa vera e propria, tuttavia, il primattore è il sistema trigemino-vascolare, costituito dall'interconnessione tra la prima branca trigeminale e i vasi meningei. Nel corso dell'attacco, le terminazioni trigeminali si attivano e liberano perifericamente – a livello dei vasi meningei – diversi neuropeptidi

tra i quali spiccano il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), la neurochinina A e la sostanza P: il risultato è una dilatazione dei vasi che diventano anche edematosi e più permeabili, dando origine alla tipica pulsatilità del dolore. Centralmente, il trigemino libera CGRP e glutammato in direzione del proprio nucleo (nucleo trigeminale caudale) posto nel tronco cerebrale e da qui l'impulso doloroso arriva al talamo e quindi alla corteccia somatosensoriale, diventando sensazione cosciente. Emerge pertanto da questa descrizione come il dolore emicranico sia in realtà un "dolore delle meningi" e non del cervello. Tutti i meccanismi emicranici descritti si realizzano anche grazie alla connivenza di un sistema di protezione dal dolore (sistema antinocicettivo) meno efficiente a causa di una selettiva disfunzione di nuclei serotoninergici (grigio periacquoduttale, nuclei del rafe) e noradrenergici (*locus coeruleus*).

Comorbidità

L'emicrania si associa frequentemente ad altre patologie quali: disturbi dello spettro affettivo, epilessia, sindromi dolorose croniche, allergie, asma e patologie circolatorie [Lampl et al. 2016b; Dodick 2018]. La donna emicranica presenta in genere un maggiore numero complessivo di comorbidità. Per quanto riguarda poi la comorbidità vascolare, un ruolo determinante nell'incremento del rischio è svolto dai contraccettivi ormonali: l'etinilestradiolo è infatti un riconosciuto fattore di rischio per le trombosi arteriose e venose. Nella donna emicranica con aura l'impiego di associazioni estroprogestiniche non solo può peggiorare o addirittura scatenare le crisi ma incrementa anche nettamente il rischio di eventi ischemici cerebrali, specie se la donna sia dedita anche al fumo. Il loro uso va pertanto assolutamente abolito in tali pazienti. Il rischio ischemico non è invece incrementato in caso di assunzione di contraccettivo a base di solo progestinico [Vetvik e MacGregor 2017].

Disabilità

L'emicrania esercita un impatto molto severo sulle attività quotidiane domestiche, scolastiche, lavorative e di svago, specialmente nella donna: il 28% delle pazienti (a fronte del 17,7% dei pazienti di sesso maschile) riferisce di aver perso >10 giorni di attività negli ultimi 3 mesi (dati UE). Inoltre, riferisce nello stesso intervallo di tempo una riduzione della produttività scolastica o lavorativa >50% (dati USA) [Dodick 2018].

L'emicrania nella donna si caratterizza per più elevati livelli di disabilità alla scala MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) rispetto all'uomo [OR: 1,34 (95% IC: 1,21-1,48)] [Lampl et al. 2016a].

Esiste anche una disabilità interictale che attesta inequivocabilmente come l'emicrania sia sempre una patologia cronica, anche quando appaia sotto forma di attacchi episodici. Lo studio Eurolight sottolinea infatti che gli emicranici presentano sintomi interictali (quindi al di fuori dell'attacco) nel 26% dei casi, ansia nel 10,6% e comportamenti evitanti nel 14,8%.

La scarsa attenzione sociale al problema dell'emicrania comporta una percezione della malattia come stigma da parte del 32,9% dei pazienti che, pertanto, è riluttante a rivelare il proprio problema agli altri. Inoltre il 10% di tali pazienti non si sente compreso rispetto alla propria patologia da parenti e amici e il 12% dai colleghi in ambito lavorativo. Il paziente ritiene l'emicrania responsabile in qualche maniera di una compromissione della carriera scolastica nell'11,8% dei casi, di ridotti guadagni nel 5,9% e di sofferenze in ambito lavorativo nel 7,4% [Lampl et al. 2016a].

Costi

L'impatto economico dell'emicrania è enorme. Il suo costo annuale nei 27 Paesi UE è pari a 111 miliardi di euro [Linde et al. 2012]. Italia, Francia, Germania e Spagna presentano i costi maggiori per emicrania, pari a circa 20 miliardi di euro/anno. Essi vanno ripartiti in:

- *Costi diretti*: costi operativi e organizzativi direttamente ricollegabili alla patologia quali spese per visite mediche, esecuzione di esami diagnostici, acquisto di farmaci, ecc.
- *Costi indiretti*: perdita di giornate lavorative, ridotta efficienza produttiva, tempo richiesto per la gestione della malattia e sottratto ad attività extra-lavorative.

Esistono tuttavia anche costi intangibili, di natura psicosociale e riconducibili al dolore, all'ansia e all'impatto emotivo che la malattia provoca all'individuo affetto e ai suoi familiari.

Il costo medio annuo per emicrania per ogni singolo paziente è in Europa pari a 1222 euro. Il 93% dei costi è di tipo indiretto e imputabile a ridotta produttività (€ 765) più che ad assenteismo (€ 371). Tra i costi diretti annui per paziente figurano al primo posto le visite mediche (€ 30) seguite da accertamenti clinici (€ 19), farmaci per l'attacco (€ 16), ospedalizzazioni (€ 16) e farmaci preventivi (€ 5) [Linde et al. 2012].

Utilizzo di risorse

In Italia più di un paziente su quattro presenta una frequenza di emicrania superiore ai 5 giorni al mese, unanimemente considerato valore soglia per l'adozione di una terapia preventiva. Ciononostante, questa viene adottata solo dall'1,6% dei soggetti eleggibili. Inoltre solo il 6,3% degli emicranici tratta l'attacco acuto utilizzando i triptani, farmaci selettivi e specifici ben più efficaci dei banali analgesici da banco e in commercio da oltre 25 anni. Il 77,4% dei pazienti non si è mai rivolto ad alcun medico per la propria emicrania [Katsarava et al. 2018].

Lo studio IRON, finalizzato alla creazione del registro nazionale dell'emicrania cronica, dimostra come il 48,5% dei soggetti abbia eseguito accertamenti diagnostici impropri o inutili e come l'80% di tali procedure gravi in termini economici sul Servizio Sanitario Nazionale [Barbanti et al. 2018a; Barbanti et al. 2018b]. Impressionanti sono poi i dati di consultazione degli specialisti da parte dell'emicranico cronico: a fronte di una patologia cronica, solo il 52,6% ne ha consultato uno nella propria vita, rivolgendosi nel 19,6% dei casi a specialisti non idonei, e coloro che hanno pensato di sentire un parere specialistico si sono rivolti in media a 7 diversi specialisti, dimostrando ancora una volta il loro vagare alla ricerca di notizie e trattamenti.

Terapia

L'emicrania nasce dall'impatto di fattori esterni/stile di vita su una base biologica predisponente [Dodick 2018]. Ogni trattamento farmacologico deve essere quindi sempre associato all'adozione di un miglioramento delle abitudini e alla rimozione dei fattori scatenanti evitabili (si pensi al digiuno o alla privazione del sonno).

La terapia dell'emicrania si distingue in [Lipton e Silberstein 2015]:

- terapia acuta, volta a spegnere l'attacco;
- terapia di profilassi, volta a prevenirlo.

La *terapia acuta* dell'attacco si è avvalsa nel lontano passato solo di antiinfiammatori ed ergotamini, farmaci non specifici e in grado di arrecare non solo eventi avversi ma anche severi rischi per la salute. La scena è decisamente cambiata con l'avvento dei triptani nel 1991: si tratta di molecole specifiche e selettive caratterizzate da buona efficacia. Tuttavia circa il 30% dei pa-

zienti non risponde a tale trattamento. Sono oggi allo studio altre classi farmacologiche per la cura dell'attacco acuto, denominate ditani e gepanti.

La terapia preventiva dell'emicrania deve essere affiancata alla terapia acuta quando il soggetto emicranico presenti almeno 4 giorni al mese di emicrania disabilitante; essa deve essere eseguita per un periodo continuativo di 4-6 mesi e si considera efficace quando induce una riduzione della frequenza degli attacchi di almeno il 50%. Pur essendo la terapia "più curativa" del soggetto emicranico è invece ancora oggi la più negletta: a fronte di circa un 30% di soggetti che ne potrebbe beneficiare, solo l'1,6% la utilizza nella realtà [Katsarava et al. 2018]. Il motivo è duplice: da un lato la scarsa conoscenza del problema da parte del paziente e del medico non specialista, dall'altra i numerosi eventi avversi (sonnolenza, aumento di peso, disturbi della memoria) correlati alle profilassi attualmente disponibili e rappresentate da antiepilettici, antidepressivi, beta-bloccanti, calcio-antagonisti. La ridotta tollerabilità determina l'interruzione del trattamento dopo 4 mesi in circa un paziente su 2. Le classi farmacologiche finora impiegate possono essere rischiose per la donna sia per le potenzialità di indurre malformazione dell'embrione in caso di gravidanza (topiramato, valproato, sartani) che per la possibilità di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali (topiramato).

Da qualche anno è disponibile la tossina botulinica di tipo A, approvata in Italia per il "trattamento dell'emicrania cronica in pazienti che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi" [Barbanti e Ferroni 2017].

Dal 2019 sarà disponibile in Italia una nuova categoria di farmaci noti come "anticorpi monoclonali antiCGRP/CGRP-R", già in commercio negli Stati Uniti e in alcune nazioni europee. Si tratta della prima terapia specifica e selettiva per la prevenzione dell'emicrania, somministrata mensilmente per via sottocutanea per alcuni mesi. Gli studi registrativi, condotti su oltre 4.500 pazienti, hanno dimostrato un'ottima efficacia (riduzione degli attacchi >50% nel 60-70% dei pazienti; riduzione >75% nel 45% dei casi; riduzione del 100% nel 25% dei soggetti) con eccellente tollerabilità (eventi avversi uguali al placebo) e sicurezza di impiego [Barbanti et al. 2017].

Assistenza e ricerca sulle cefalee in Italia

L'Italia è leader internazionale nella ricerca e nella cura delle cefalee. Esistono oggi in Italia due società scientifiche dedicate: una interdisciplinare (SISC, Società Italiana per lo Studio delle Ce-

falee) e una neurologica (ANIRCEF, Associazione Neurologica Italiana per la Ricerca sulle Cefalee). Secondo i dati SISC e ANIRCEF, sono operative sul nostro territorio nazionale 148 strutture pubbliche o accreditate con l'SSN distinte in centri cefalea (n=78) e ambulatori specialistici dedicati (n=70). L'Italia è di conseguenza la nazione con massima densità territoriale di centri per le cefalee nel panorama internazionale. Due sole regioni, Lombardia e Veneto, riconoscono i benefici dell'invalidità per le forme più severe di cefalea primaria cronica.

Alcune tra le principali scoperte e sperimentazioni sulle cefalee sono state compiute da ricercatori italiani. Verso la metà del 1800, fu un italiano, Moretti [Moretti 1862], a scoprire l'efficacia dell'ergotamina nella cura dell'attacco emicranico. Negli anni '50 il professor Federigo Sicuteri scoprì il ruolo centrale della serotonina nei meccanismi dell'emicrania; verso la fine degli anni '80 la dottoressa Maria Gabriella Buzzi, allieva del professor Alessandro Agnoli, compiva nei laboratori di Harvard la ricerca pre-clinica sull'animale per testare l'efficacia del sumatriptan, il primo farmaco specifico e selettivo nella cura dell'attacco emicranico. Nello stesso periodo, il professor Pierangelo Geppetti si dedicava allo studio del CGRP, moderno target delle cure per l'emicrania. Nel 2001 il dottor Massimo Leone e il professor Gennaro Bussone pubblicavano sul *New England Journal of Medicine* il primo rivoluzionario intervento di neurostimolazione cerebrale profonda per il trattamento della cefalea a grappolo cronica farmaco-resistente. Infine, il nostro gruppo è risultato il leader europeo per numero di pazienti trattati in ambito sperimentale con i modernissimi anticorpi monoclonali antiCGRP.

In Italia operano anche quattro associazioni di pazienti cefalalgici: l'Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee (AIC), fondata oltre 30 anni fa dal professor Sicuteri, e le più recenti Alleanza Cefalalgici (ALCE), Lega Italiana Cefalalgici (LIC) e OUCH Italia (Organization for Understanding Cluster Headache).

Purtroppo esiste ancora oggi un vuoto normativo per il quale le forme più severe di emicrania non sono contemplate nei livelli essenziali di assistenza, nonostante le pressioni e le evidenze fornite dalle società scientifiche e dalle associazioni di pazienti.

Conclusioni

L'ultimo decennio ha testimoniato una particolare enfasi verso la medicina di genere e un'aumentata sensibilità sociale, medica e politica verso il tema del dolore, suggellata dall'emanazio-

ne della Legge 15 marzo 2010, n. 38 concernente *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore* (Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010), che impone di riconoscere e trattare debitamente il dolore in ogni sua espressione e in ogni ambito sanitario.

L'emicrania è esattamente il paradigma di un dolore ad andamento cronico della popolazione femminile nel corso degli anni di massima vitalità. L'OMS ne riconosce la devastante disabilità – come testimoniato dall'indicatore YLD (Years Lived with Disability) – mentre gli studi sull'impatto economico ne certificano costi inimmaginabili [GBD 2017].

L'emicrania deve pertanto uscire definitivamente dal cono d'ombra in cui tutt'ora si trova: ciò richiede la testimonianza dei pazienti, l'impegno clinico degli specialisti, la propulsione scientifica di ricercatori, epidemiologi e farmacoeconomisti e l'impegno specifico delle Istituzioni affinché la "medicina di precisione" – assioma del nuovo secolo – non rimanga vana retorica per una malattia così conosciuta nei meccanismi molecolari quanto negletta nella quotidianità.

SINTESI

L'emicrania è la 2^a malattia più disabilitante del genere umano e colpisce in Italia circa 1 donna su 3

Il suo quadro clinico è caratterizzato da una cefalea unilaterale severa e pulsante, associata a nausea, vomito, fastidio per luci e rumori, con durata compresa tra le 4 e le 72 ore

L'emicrania presenta una severa disabilità non solo durante gli attacchi ma anche in periodo interictale, condizionando profondamente la vita scolastica, lavorativa e sociale dell'individuo



Il costo totale dell'emicrania in Italia ammonta a 20 miliardi di euro all'anno: il 93% di tale importo è legato a costi indiretti quali la ridotta produttività

Solo una minima parte (1,6%) della popolazione italiana riceve adeguate cure preventive per inadeguata sensibilità verso il problema

L'emicrania è la patologia dolorosa cronica più rilevante del sesso femminile e richiede finalmente il pieno adempimento delle disposizioni previste dalla legge 38 del 10 marzo 2010

Bibliografia di riferimento

- Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. (2015). Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain* 16:100.
- Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Ferroni P (2017). The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches. *Neurol Sci* 38(Suppl 1):31-5.
- Barbanti P, Ferroni P (2017). Onabotulinum toxin A in the treatment of chronic migraine: patient selection and special considerations. *J Pain Res* 10:2319-29.
- Barbanti P, Fofi L, Cevoli S, et al. (2018a). Establishment of an Italian chronic migraine database: a multicenter pilot study. *Neurol Sci* 39(5):933-93.
- Barbanti P, Fofi L, Egeo G et al. (2018b). The Italian chRONic migrainE (IRON) Registry: first report from 28 headache centers. 12th European Headache Federation Congress jointly with 32nd National Congress of the Italian Society for the Study of Headaches: Florence, Italy. 28-30 September 2018. *J Headache Pain* 19(Suppl 1):80. P168.
- Dodick DW (2018). Migraine. *Lancet* 391(10127):1315-30.
- Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. (2012). The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia* 32(5):358-65.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390(10100):1211-59.
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, et al. (2018). Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 19(1):10.
- Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, et al. (2016a). Intercital burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight Project. *J Headache Pain* 17:9.
- Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. (2016b). Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight Project. *J Headache Pain* 17:59.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project. *Eur J Neurol* 19(5):703-11.
- Lipton RB, Silberstein SD (2015). Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 55(Suppl 2):103-22; quiz 123-6.
- Moretti E (1862). Storia di una cefalalgia scorbutica guarita mediante l'uso interno dell'estratto di segale cornuta. *Gior Med Mil* 10:392-4.
- Schwedt TJ (2014). Chronic migraine. *BMJ* 348:g1416.
- Vetvik KG, MacGregor EA (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 16(1):76-87.

CAPITOLO 2

IL COSTO SOCIALE DELL'EMICRANIA: QUANDO AD AMMALARSI È UNA DONNA

Nicoletta Orthmann

Emicrania: quando il “mal di testa” è la malattia

Capita a tutti di aver sperimentato il “mal di testa” ed è esperienza così comune da essere banalizzata e sottovalutata. E invece è fondamentale distinguere il mal di testa “sintomo” dal mal di testa “malattia”. Nel primo caso la manifestazione clinica è a sé, espressione di una problematica o patologia acuta, transitoria e occasionale: può essere la spia di eccessiva stanchezza, di stress, di uno stato influenzale, della mancanza di sonno... Nel secondo caso, invece, il mal di testa è ricorrente, persistente, a tal punto da investire e danneggiare tutti gli ambiti della vita, da quello affettivo-familiare a quello socio-relazionale e lavorativo.

L'esperienza del dolore-malattia, come nel caso dell'emicrania, coinvolge non solo aspetti sensoriali correlati all'iperstimolazione nocicettiva (dolore “fisico”), ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, inficiando pesantemente la qualità della vita dei pazienti.

La gravità e la ricorrenza dei sintomi tipici della patologia emicranica, il loro effetto invalidante e il vivere nell'attesa angosciante di nuovi attacchi conducono a modificazioni psicosociali, che diventano parte integrante del problema, amplificando la sofferenza e aggravando la disabilità. Il dolore fa sì che le attività quotidiane ordinarie, anche le più semplici, diventino un peso insostenibile, e l'incapacità di portare avanti i propri impegni – familiari, domestici, lavorativi e ludici – genera sensi di colpa, frustrazione, insoddisfazione e inadeguatezza che spesso sono acuiti dalla mancata comprensione di chi sta intorno. Queste dinamiche, che connotano l'emicrania e più in generale tutte le forme di dolore cronico, sono alla base dell'impoverimento delle relazioni affettive e sociali e spesso costituiscono un terreno fertile per l'insorgenza di disturbi psichici, prevalentemente ansiosi e/o depressivi, che compromettono ulteriormente la situazione instaurando un circolo vizioso.

Chi soffre di emicrania non solo vive “male” per la sofferenza fisica che accompagna l'attacco cefalgico acuto e per le inabilità che ne derivano, ma anche per l'angoscia di nuove crisi. Il mancato riconoscimento “sociale” dell'emicrania come patologia vera e propria, grave e invalidante, è responsabile di un ulteriore aggravio nel vissuto dei pazienti. Ad oggi persiste un gap culturale sulla patologia emicranica che porta la malattia ad essere sottovalutata, sottodiagnosticata e di conseguenza sottotrattata o comunque erroneamente gestita, dal momento che in molti casi prevale tra i pazienti l'automedicazione e l'abuso di farmaci con tutte le problematiche che ne conseguono in termini di effetti collaterali.

Donne, dolore cronico, emicrania e comorbidità

I dati epidemiologici documentano che molte delle patologie responsabili di dolore cronico tendono ad avere incidenza maggiore nella popolazione femminile; oltre a una maggiore prevalenza di singole condizioni dolorose croniche, le donne presentano, molto più frequentemente degli uomini, multiple condizioni dolorose concomitanti.

La maggiore suscettibilità al dolore della donna trova ragione nelle proprie caratteristiche di genere, riflettendosi sul piano sensitivo ed emotivo [Pieretti et al. 2016]. Per quanto attiene al primo aspetto, giocano un ruolo fondamentale le differenze anatomiche, ormonali e fisiologiche, che spiegano una maggiore possibilità di sviluppare patologie che provocano dolore e una più bassa soglia di percezione del dolore rispetto all'uomo; in particolare, le elevate concentrazioni di estrogeni influenzano l'attività del sistema nervoso, rendendolo più sensibile e reattivo agli stimoli in generale e dunque anche a quelli dolorosi: in pratica le donne sono più ricettive allo stimolo doloroso, lo registrano con maggiore intensità e lo ricordano meglio. Sul piano emotivo la donna ha un rapporto intimo con il dolore, spesso chiamata a occuparsi e a farsi carico della sofferenza altrui, diventando così particolarmente empatica e sensibile al fenomeno.

L'emicrania è tra le più frequenti patologie dolorose croniche al femminile. Gli ormoni sessuali femminili hanno un ruolo determinante nello spiegare la prevalenza tripla della patologia nelle donne rispetto agli uomini e i mastociti (che presentano recettori per estrogeni e progesterone) sono riconosciuti attori cellulari protagonisti nel determinare le differenze di genere che si osservano nell'evoluzione del dolore cronico e nell'emicrania [Loewendorf et al. 2016].

Esiste una correlazione tra le cicliche variazioni ormonali (in particolare degli estrogeni) e la ricorrenza degli attacchi emicranici. Si rileva infatti, in genere, la comparsa di emicrania con l'inizio della pubertà, una tipica periodicità di ricorrenza delle crisi durante l'età fertile che correla con il periodo mestruale, un miglioramento dei sintomi durante la gravidanza e in menopausa [Pavlović 2018]. Dunque la malattia emicranica si estrinseca nella sua pienezza nel periodo più produttivo della vita femminile, impattando inevitabilmente sul percorso di studio e lavoro ma anche sulla coppia, sulla famiglia e sulle relazioni sociali.

Il quadro clinico è spesso aggravato da comorbidità: l'emicrania può affiancarsi ad altre patologie che hanno una stretta relazione con il dolore cronico, specificatamente femminili – come endometriosi, dolore pelvico cronico [Yang et al. 2012, Karp et al. 2011] – o tipicamente

declinate al femminile come la sindrome dell'intestino irritabile [Lau et al. 2014] e la fibromialgia [Giamberardino et al. 2016]. In questi casi gli effetti della comorbidità in termini di impatto sulla qualità della vita non derivano dalla semplice "somma" delle singole problematiche ma dalla loro moltiplicazione.

Già è stata richiamata, nel precedente paragrafo, la frequente associazione dell'emicrania con l'insorgenza di disturbi ansiosi e/o depressivi [Lampl et al. 2016] che rappresenta un ulteriore fattore che danneggia la qualità della vita delle pazienti.

A doppio filo sono legati all'emicrania i disturbi del sonno [Rains 2018] con una reciproca interazione peggiorativa che, come nel caso di ansia e depressione, induce l'instaurarsi di un circolo vizioso in cui causa e conseguenze si alimentano vicendevolmente.

Nell'ambito delle comorbidità, si richiama infine la correlazione dell'emicrania con eventi acuti cardiovascolari, da tempo descritta in letteratura. Uno studio danese di recentissima pubblicazione sul *British Medical Journal* [Adelborg et al. 2018], condotto su un campione di oltre 50 mila pazienti, ha quantificato tale rischio rispetto alla popolazione generale, utilizzata come coorte di controllo per un periodo di follow-up di 19 anni. I risultati hanno evidenziato che i soggetti con emicrania hanno un rischio aumentato di infarto, ictus, tromboembolismo e fibrillazione atriale e che tale rischio è, in particolare, più elevato nelle donne.

Multitasking e caregiving: i molteplici ruoli della donna

Il ruolo della donna è centrale all'interno della famiglia e si riflette sull'intera società. È infatti opinione condivisa che il benessere dell'intera società passi attraverso il benessere della componente femminile.

Le donne ricoprono molteplici ruoli: sono lavoratrici, compagne, madri e caregiver. La conquista del mondo professionale non le ha sottratte dall'essere la colonna portante del nucleo familiare e dall'assolvere i compiti di cura e accudimento. Se risulta anacronistico parlare di "angeli del focolare", possiamo comunque identificare nelle donne il ruolo di manager della famiglia: sono loro, ancora oggi in molti casi, a gestire l'organizzazione familiare, il ménage domestico, l'accudimento dei figli in tutte le sue molteplici dimensioni (salute-scuola-sport-tempo libero) e, in una popolazione che invecchia sempre di più, degli anziani.

Secondo l'ultima analisi dell'Istat, svolta nell'ambito del rapporto sulle condizioni di salute e sul ricorso ai servizi sanitari in Italia e nell'Unione Europea, che fa riferimento solo alle forme di assistenza fornite per problemi circoscritti a salute e invecchiamento, in media il 17,4% della popolazione, che corrisponde a oltre 8,5 milioni di italiani, è caregiver [Quotidiano Sanità 2018] e la maggior parte di loro è costituita da donne.

L'associazione del ruolo di caregiver al genere femminile affonda le proprie radici in un retaggio culturale e in un contesto sociale fortemente connotato nel nostro Paese che identifica nell'essere "donna" un'inclinazione naturale alla cura, un'abnegazione per le necessità dei propri cari, soprattutto di quelli più fragili e bisognosi. Peraltro le donne hanno un approccio connotato da una partecipazione emotiva totalizzante, con tendenza a caricare tutto sulle proprie spalle e con scarsa propensione alla delega.

Il tema della donna caregiver è stato recentemente esplorato attraverso l'indagine Ipsos-Farminindustria, i cui risultati sono stati presentati a marzo 2018 in occasione del convegno "Soprattutto donna! Valore e tutela del caregiver familiare" [Ipsos-Farminindustria 2018]. La ricerca ha preso in esame un campione di 800 donne adulte: solo per il 14% delle italiane il coinvolgimento come caregiver è nullo o quasi, mentre il restante 86% ricopre tale ruolo con diversi gradi di intensità. Un aspetto particolarmente interessante emerso dalla ricerca è che, se da un lato la donna non si risparmia per prestare assistenza agli altri, dall'altro cerca di pesare il meno possibile sui propri cari, quando è lei stessa ad avere bisogno. Nel 46% dei casi di problemi lievi di salute e nel 29% degli eventi più gravi, infatti, la donna si gestisce da sé ed è tanto più autonoma quanto più abituata a farsi carico delle molteplici incombenze familiari: il 68% delle donne che dichiarano un alto tasso di coinvolgimento nel caregiving gestisce autonomamente le proprie problematiche di salute.

Dall'impatto individuale all'impatto sociale dell'emicrania

L'emicrania ha un impatto socio-economico di grandissimo rilievo.

Al di là dei costi diretti, derivati dalle spese mediche e farmacologiche, c'è da considerare la riduzione della produttività conseguente alle assenze e al minor rendimento lavorativo durante gli attacchi. Da uno studio internazionale [AHS 2018], che ha coinvolto 31 Paesi, tra cui l'Italia,

reclutando tra settembre 2017 e febbraio 2018 un campione di oltre 11 mila persone, è emerso che circa il 60% degli intervistati si è assentato per quasi una settimana lavorativa nel mese precedente alla ricerca (4,6 giorni).

L'interferenza della patologia emicranica con l'attività professionale (e prima ancora con il percorso di studio) è senza dubbio una problematica concreta, molto sentita dai pazienti e che contribuisce in modo significativo a peggiorare la qualità della vita; oltretutto spesso vivono una pesante stigmatizzazione proprio per la mancata comprensione da parte di colleghi e datori di lavoro (aspetto questo che ben emerge dalla citata survey internazionale) per la tendenza comune a banalizzare la problematica e a dare una lettura distorta delle effettive gravi limitazioni fisiche e cognitive che accompagnano la crisi cefalgica.

Oltre alla dimensione lavorativa, c'è poi da considerare quella della vita familiare e sociale. Lo studio americano CaMEO – *Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes* [Buse et al. 2016] – ha esplorato, su un campione di oltre 16 mila soggetti, l'impatto dell'emicrania episodica e cronica sulla vita di relazione, sulle attività familiari e sul rapporto con il coniuge/partner. Ne è emerso un quadro in cui prevalgono sentimenti di rabbia, insoddisfazione ma anche sensi di colpa e inadeguatezza, che si riflettono sul nucleo familiare e sui rapporti affettivi con partner e figli. Hanno dichiarato che sarebbero stati migliori compagni di vita e migliori genitori, se non avessero sofferto di emicrania, rispettivamente il 73 e il 59% degli intervistati. La malattia influisce sull'equilibrio di coppia e sull'intimità (aspetto questo riconosciuto dal 67% del campione) e porta a rinunciare a momenti di svago e di divertimento (il 54% stima di aver ridotto la propria partecipazione a eventi familiari nell'ultimo anno e il 20% dichiara di non aver potuto godere delle vacanze). L'impatto dell'emicrania su queste dimensioni risulta difficilmente quantificabile ma facilmente identificabile come variabile di grandissimo peso, soprattutto se ad ammalarsi è la donna, in considerazione del suo ruolo sociale sinteticamente richiamato alle pagine 17 e 18.

I ritmi di vita frenetici, dettati dallo stress lavorativo e dalle incalzanti incombenze familiari, sono senza dubbio un fattore favorente l'emicrania. E una donna con emicrania è una donna che è fortemente limitata nella sua quotidianità e che è costretta a molte rinunce. L'emicrania porta con sé, infatti, un carico fisico ed emotivo che colpisce non solo la donna ma tutta la rete di affetti e relazioni che le gravitano attorno. L'entità del carico e quella dell'impatto in termini di qualità di vita dipendono da molti e svariati fattori, alcuni correlati alla patologia, come il tipo di emicrania (in termini di ricorrenza e sintomatologia), la presenza di comorbilità, l'eventuale

abuso di farmaci analgesici, e altri intrinseci agli aspetti biologici, psicologici e sociali della paziente. Ogni paziente ha infatti il proprio vissuto di malattia e non necessariamente forme meno gravi di emicrania hanno minor impatto sulla qualità della vita.

Vivere con il dolore cronico, come nel caso dell'emicrania, porta ad impoverire le relazioni sociali. Già è stato considerato l'ambito lavorativo ma, se allarghiamo l'orizzonte, riscontriamo un frequente ritiro sociale delle persone che soffrono di emicrania: ne sono la causa le crisi cefalagiche che, durante l'attacco acuto, impediscono di partecipare alla vita di relazione, i frequenti stati depressivi concomitanti, il peso dello stigma legato alla banalizzazione del mal di testa, erroneamente ricondotto all'esperienza comune e, infine, il vissuto costantemente proiettato sul tema "dolore" nell'attesa angosciante di una nuova crisi.

Uno studio qualitativo spagnolo è stato condotto con lo scopo di esplorare il vissuto delle pazienti affette da emicrania [Palacio-Ceña et al. 2017]; tra i risultati emersi si richiamano il senso di vergogna e di frustrazione, la considerazione della malattia emicranica come patologia "invisibile", la rassegnazione e la necessità di modificare abitudini di vita.

Trattando il tema dell'impatto dell'emicrania sulla dimensione relazionale, merita uno spazio di approfondimento il rapporto di coppia. Spesso la mancata consapevolezza "sociale" della patologia è madre dell'incomprensione da parte del proprio compagno.

Gli effetti della malattia sul rapporto di coppia sono chiaramente in funzione della "forza" del legame: in una coppia connotata da relazione equilibrata e matura, da reciproco rispetto e complicità, le problematiche di salute contribuiscono in genere a consolidare il rapporto mentre situazioni di precarietà lasciano emergere, nel momento in cui è necessario accettare cambiamenti fisici ed emotivi e accudire, tutte le fragilità. Sono stati condotti alcuni studi, in ambito oncologico, che hanno evidenziato come il rischio di separazione e divorzio sia più elevato se ad ammalarsi è la donna.

Molte problematiche partono dalla crisi dell'intimità che è un aspetto ancora poco indagato in relazione all'emicrania. Uno studio condotto dall'Università di Pavia e pubblicato sul *Journal of Sexual Medicine* [Nappi et al. 2012] ha rilevato la ricorrenza nel campione, composto da donne con grado severo di emicrania e con frequente storia di abuso di farmaci analgesici, di oggettivi problemi sessuali associati a calo del desiderio sessuale: 9 donne su 10 riferivano una vita sessuale inferiore agli standard definiti di normalità; quasi 3 su 10 si confessavano stressate

per questo disagio e il 20% dichiarava un calo della libido. I fattori chiamati in causa dagli autori dello studio sono molteplici: la vulnerabilità al dolore cronico che può essere causa anche di dolore sessuale; lo stato depressivo e/o ansioso che spesso si presenta in comorbidità con l'emicrania (per effetto diretto o farmaco-mediato, poiché gli psicofarmaci possono alterare la sessualità femminile); gli stessi farmaci analgesici che possono annoverare tra gli effetti collaterali anche problemi della funzione sessuale.

SINTESI



L'emicrania è una malattia cronica ad alto impatto invalidante che ha una caratteristica declinazione al femminile

In genere accompagna la donna durante il periodo fertile della vita ed è spesso connotata da comorbidità, impattando pesantemente sul benessere psico-fisico e sulla qualità della vita

L'emicrania coinvolge non solo gli aspetti fisici ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, danneggiando la qualità della vita e impoverendo le relazioni affettive e sociali

A oggi manca, e questo è uno degli obiettivi prioritari su cui lavorare, una consapevolezza sociale sulla malattia e sulle sue implicazioni e infatti le pazienti la percepiscono come una patologia "invisibile"

Lavorare per promuovere la salute della donna, significa lavorare per il benessere dell'intera società

Bibliografia

- Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. (2018). Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 360:k96.
- AHS (2018). My Migraine Voice study. 60th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society®. San Francisco, June 28-July 1, 2018.
- Buse DC, Scher AI, Dodick DW, et al. (2016). Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study. *Mayo Clin Proc* 91(5):596.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Martelletti P, et al. (2016). Impact of migraine on fibromyalgia symptoms. *J Headache Pain* 17:28.
- Ipsos-Farminindustria (2018). Il ruolo della donna come protagonista e influencer nel caregiving. Convegno "Soprattutto donna! Valore e tutela del caregiver familiare". Roma, 7 marzo 2018.
- Karp BI, Sinaii N, Nieman LK, Silberstein SD, Stratton P (2011). Migraine in women with chronic pelvic pain with and without endometriosis. *Fertil Steril* 95:895.
- Lampl C, Thomas H, Tassorelli C (2016). Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 17 (1):59.
- Lau CI, Lin CC, Chen WH, Wang HC, Kao CH (2014). Association between migraine and irritable bowel syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol* 21(9):1198.
- Loewendorf AI, Matynia A, Saribekyan H, Gross N, Csete M, Harrington M (2016). Roads less traveled: sexual dimorphism and mast cell contributions to migraine pathology. *Front Immunol* 7:140.
- Nappi R, Terreno E, Tassorelli C, et al. (2012). Sexual function and distress in women treated for primary headaches in a tertiary university center. *J Sex Med* 9:761.
- Palacios-Ceña D, Neira-Martin B, Silva-Hernandez L, et al. (2017). Living with chronic migraine: a qualitative study on female patients' perspectives from a specialised headache clinic in Spain. *BMJ Open* 7(8):e017851.
- Pavlović JM (2018). Evaluation and management of migraine in midlife women. *Menopause* 25(8):927-9.
- Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, et al. (2016). Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanità* 52:184.
- Quotidiano Sanità (2018). Reperibile al link: http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=58181.
- Rains JC (2018). Sleep and migraine: assessment and treatment of comorbid sleep disorders. *Headache* 58(7):1074.
- Yang M, Wang PH, Wang SJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL (2012). Women with endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *PLoS One* 7:e33941.

CAPITOLO 3

**IMPATTO SOCIO-ECONOMICO
DELL'EMICRANIA IN ITALIA.
QUANDO IL GENERE FA LA DIFFERENZA**

Carla Rognoni, Rosanna Tarricone, Aleksandra Torbica

Introduzione

L'emicrania è una condizione patologica molto diffusa che ha un impatto rilevante sulla qualità della vita degli individui che ne soffrono. I dati disponibili stimano che circa il 12% degli adulti in tutto il mondo sviluppa qualche forma di emicrania nel corso della vita [Steiner et al. 2014; GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2016]. L'emicrania viene generalmente classificata in:

- emicrania episodica (da 4 a 14 giorni di emicrania al mese);
- emicrania cronica (≥ 15 giorni di emicrania al mese).

Le donne sono i soggetti maggiormente colpiti dall'emicrania; si pensi che in Italia 6 milioni di persone soffrono di emicrania e, di queste, 4 milioni sono donne. Inoltre, considerando la pluralità dei costi associati alla gestione della malattia, l'emicrania ha un peso rilevante anche in termini socio-economici. L'impatto economico della malattia [Tarricone 2006] consiste in:

- costi diretti (farmaci, visite mediche, test diagnostici, ricoveri ospedalieri);
- perdite di produttività (giorni di assenza dal lavoro, minori prestazioni sul lavoro, opportunità di carriera perse).

In base alle evidenze disponibili, emerge che l'emicrania, sia nella sua forma episodica sia in quella cronica, è una malattia con alti costi sociali che rappresenta un "bisogno insoddisfatto" di salute pubblica che richiede particolare attenzione. Per l'Italia, uno studio ha riportato un costo diretto medio annuo per la gestione di un paziente affetto da emicrania cronica di € 2648 [Bloudek et al. 2012], mentre un altro studio ha riportato un costo diretto annuale totale per paziente con emicrania cronica di € 2250, di cui circa il 94% a carico del Servizio Sanitario Nazionale e il rimanente a carico del paziente stesso [Berra et al. 2015]. Solo pochi studi hanno riportato dati sulle perdite di produttività. Pertanto, una valutazione economica focalizzata sull'Italia sarebbe in grado di aggiornare e migliorare le evidenze attuali sull'impatto di questa condizione patologica.

Questo capitolo presenta la metodologia e i risultati di uno studio coordinato dal CERGAS (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale) SDA Bocconi di Milano, con l'obiettivo di stimare l'impatto economico e sociale dell'emicrania in Italia, con particolare attenzione alle differenze tra uomini e donne. Inoltre, la ricerca ha valutato la qualità della vita e le preferenze delle persone affette da emicrania verso le caratteristiche di un trattamento ideale. In particolare, gli obiettivi dello studio sono:

- identificare, attraverso una ricerca sistematica della letteratura, le evidenze disponibili sull'impatto economico e sociale dell'emicrania con particolare attenzione alle differenze di genere;
- valutare i costi diretti sanitari (*out-of-pocket*, OOP), non sanitari e le perdite di produttività associate;
- valutare l'impatto dell'emicrania sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette;
- valutare le preferenze delle persone affette da emicrania riguardo alle caratteristiche dei trattamenti.

Il costo dell'emicrania. Cosa sappiamo oggi

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata nell'agosto 2017 con l'obiettivo di estrarre le evidenze relative agli aspetti economici (consumo di risorse sanitarie e non sanitarie, perdite di produttività) e alla qualità della vita dei pazienti affetti da emicrania, con particolare attenzione alle differenze di genere. Nei paragrafi successivi sono riportati i principali risultati emersi.

Qualità della vita

Cinque studi hanno valutato la qualità di vita in pazienti emicranici in alcuni Paesi del mondo, principalmente in Europa, attraverso diversi strumenti. La maggioranza degli studi riporta una qualità di vita peggiore per il genere femminile rispetto al genere maschile (tabella 3.1).

Tabella 3.1 – Sintesi delle caratteristiche degli studi relativi alla qualità di vita dei pazienti emicranici

Studio	Paese	Campione	Tipo di emicrania	Metodo utilizzato	Differenze di genere
[Baladon et al. 2016]	Spagna	1192 pazienti (57,40% donne) con età superiore a 65 anni	Dolore cronico, inclusa emicrania	SF-12. È uno strumento validato e ampiamente utilizzato per la valutazione della qualità della vita. Fornisce due misure: PCS (indice fisico sintetico) e MCS (indice mentale sintetico)	Il dolore cronico (inclusa l'emicrania) nelle donne influenza entrambe le componenti, fisica e mentale, con una riduzione di 3,79 e 2,01 punti, rispettivamente, dopo aggiustamento in base alle caratteristiche demografiche, sociali e di comorbidità/disabilità. Il dolore cronico non ha invece alcun effetto sulla qualità di vita negli uomini

Segue

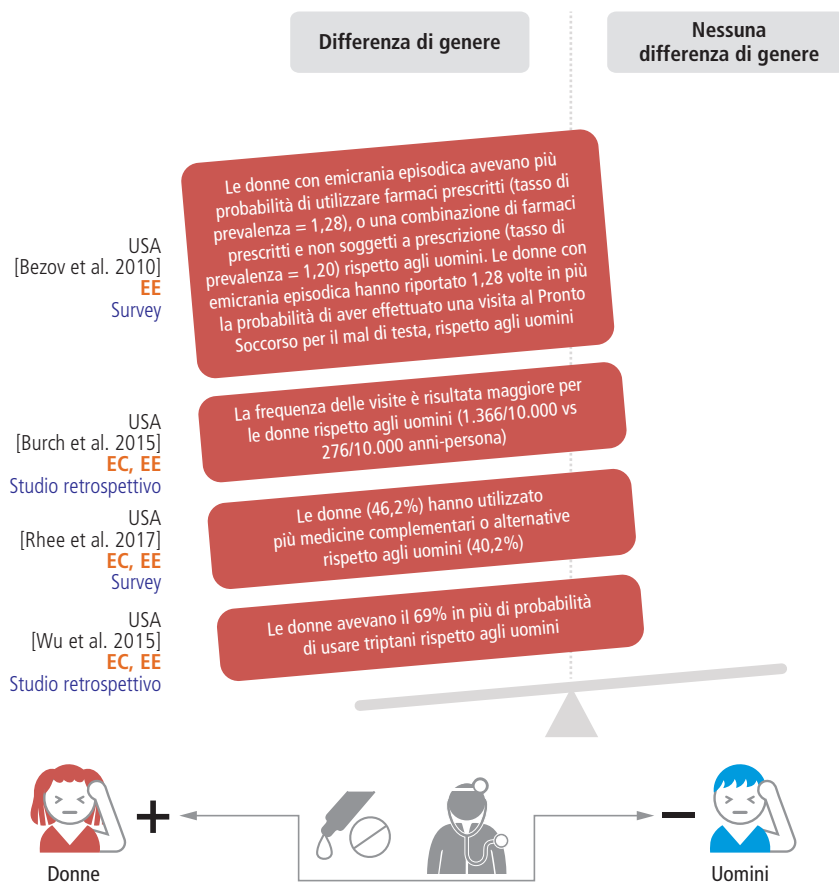
Tabella 3.1 – Segue

Studio	Paese	Campione	Tipo di emicrania	Metodo utilizzato	Differenze di genere
[Rencz et al. 2015]	Ungheria	187 pazienti (71% donne) con età media di 25,6 anni	Emicrania senza aura	Time Trade Off (TTO) (metodo delle alternative temporali). Ai partecipanti è stata proposta una descrizione circa i tipici sintomi dell'emicrania senza aura ed è stato proposto loro di trovarsi nella condizione di scegliere se vivere in tale stato per un periodo di tempo ben definito, T, oppure in buona salute per un periodo di tempo più breve, X. La durata di X è stata fatta variare fino a che l'individuo non si è dichiarato indifferente tra le due alternative. Il peso (u, coefficiente di utilità) che rappresenta la preferenza per lo stato di salute "emicrania senza aura" è stato calcolato come X/T	Gli uomini hanno attribuito all'emicrania coefficienti di utilità medi inferiori rispetto alle donne (u = 0,85 uomini vs u = 0,91 donne)
[Sharma et al. 2013]	India	71 pazienti e 71 controlli (79% donne) con età media di 30,6 anni nei pazienti e di 31,3 anni nei controlli	Emicrania, non specificata	SF-36. È un questionario generico, multi-dimensionale articolato attraverso 36 domande che permettono di valutare 8 domini di salute: attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale e cambiamento nello stato di salute. È possibile ottenere due misure sintetiche: PCS (indice fisico sintetico) e MCS (indice mentale sintetico)	Le donne hanno riportato punteggi peggiori nella componente fisica rispetto agli uomini (coefficiente di regressione = -10,31)
[Talarska et al. 2007]	Polonia	140 bambini affetti da emicrania (donne 58,97%) con età tra 8 e 18 anni	Emicrania, non specificata	Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL v. 4.0 questionnaire. Il questionario consente di misurare la qualità della vita dei bambini a partire dai 7 anni di età; si basa sull'analisi della funzionalità fisica, emotiva e sociale, sull'apprendimento scolastico e sul benessere	È stata confermata una differenza, con valori peggiori per le donne, nella valutazione degli aspetti fisici ed emozionali
[Zimmer et al. 2014]	Danimarca	215 pazienti emicranici (80,55% donne) con età media di 37 anni	Emicrania, non specificata	DOLOTest. Considera otto domini (da 1 a 100 su scala analogica visiva): dolore, problemi con moderate attività fisiche, problemi con attività fisiche più faticose, problemi nel lavoro, energia e forza ridotta, depressione, vita sociale ridotta e problemi del sonno	Non sono risultate differenze tra generi nei diversi domini considerati

Impatto economico dell'emicrania

Quattro studi (due basati su survey e due su dati retrospettivi) hanno indagato l'utilizzo di risorse sanitarie (visite, esami, trattamenti) da parte di pazienti affetti da emicrania, episodica o cronica (figura 3.1). Tutti gli studi hanno evidenziato un utilizzo di risorse sanitarie maggiore per il genere femminile (in rosso) rispetto al genere maschile.

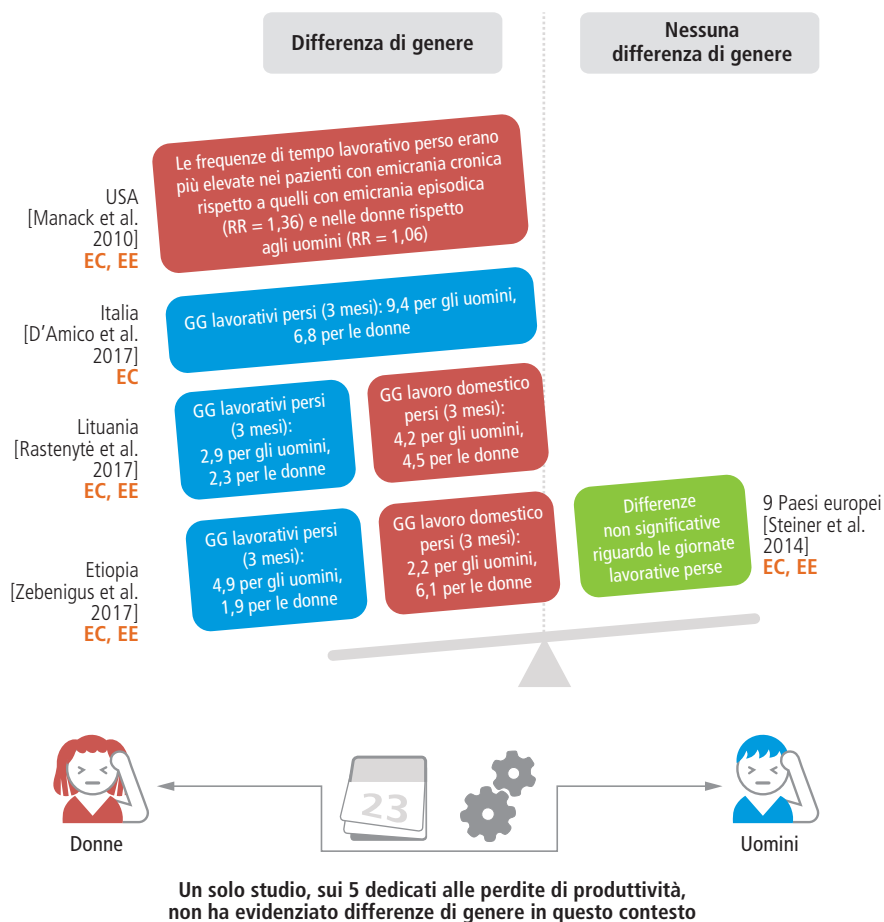
Figura 3.1 – Riepilogo dell'utilizzo di risorse sanitarie relativo ai diversi studi (EC = emicrania cronica, EE = emicrania episodica)



I 4 studi hanno evidenziato un utilizzo di risorse sanitarie maggiore per il genere femminile

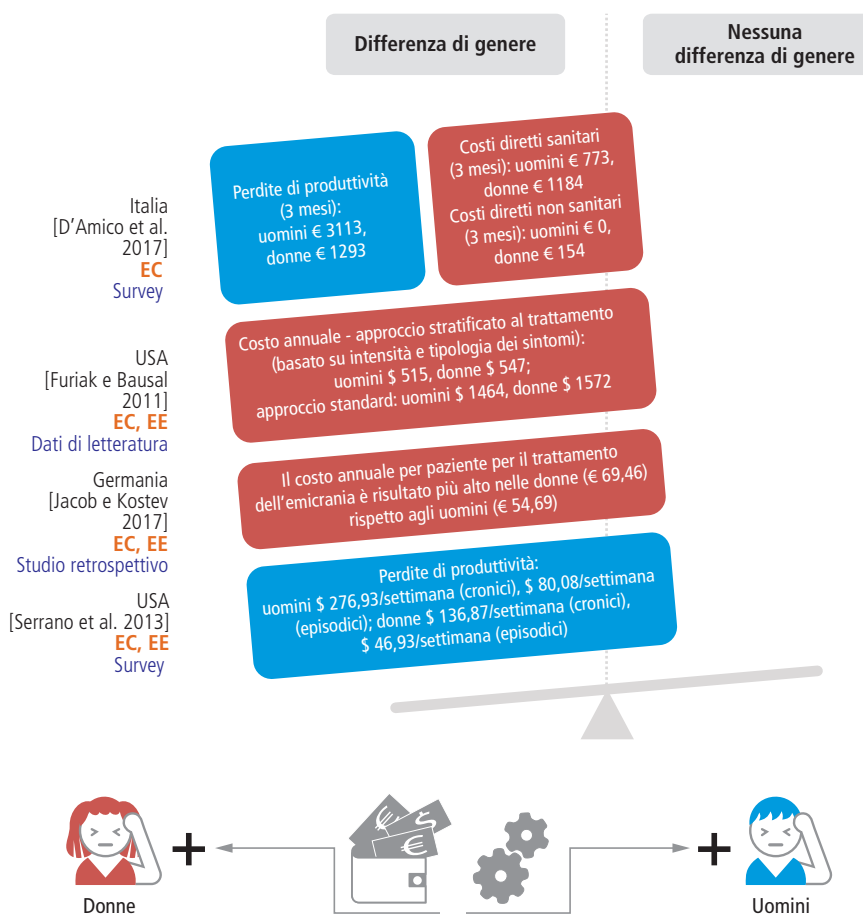
Cinque studi, tutti condotti tramite survey, hanno valutato il tempo lavorativo perso dai pazienti affetti da emicrania. La figura 3.2 riporta il riepilogo dei dati ricavati dagli studi. Il 43% dei dati ha riportato maggiori perdite di produttività per le donne (evidenziati in rosso), la stessa percentuale di dati ha riportato maggiori perdite produttive per gli uomini (evidenziati in blu), mentre un solo studio (14% dei dati) non ha evidenziato differenze di genere in questo contesto (in verde).

Figura 3.2 – Riepilogo dei dati sulle perdite di produttività per i diversi studi (EC = emicrania cronica, EE = emicrania episodica)



Quattro studi (due basati su survey, uno su dati retrospettivi e uno su dati di letteratura) hanno identificato i costi per la gestione dei pazienti affetti da emicrania, cronica ed episodica. Le perdite di produttività sono risultate maggiori per il genere maschile (in blu), mentre i costi diretti, sanitari e no, sono risultati maggiori per il genere femminile (in rosso) (figura 3.3).

Figura 3.3 – Riepilogo dei dati di costo per i diversi studi (EC = emicrania cronica, EE = emicrania episodica)



I 4 studi hanno evidenziato maggiore perdita di produttività per il genere maschile e maggiori costi diretti, sanitari e no, per il genere femminile

Dall'analisi della letteratura è emerso che le evidenze che riportano differenze di genere nell'utilizzo di risorse sanitarie da parte di pazienti emicranici sono piuttosto limitate. Tuttavia, le donne, rispetto agli uomini, hanno mostrato in generale un maggior consumo di risorse sanitarie (ad esempio farmaci, trattamenti complementari, visite e accessi al Pronto Soccorso). Si stima che in un anno in Europa i costi per paziente cronico diretti, sanitari e no, siano di circa € 3100 per gli uomini e di circa € 5400 per le donne [D'Amico et al. 2017]. Negli Stati Uniti, il costo annuale per la sola terapia standard è risultato di circa \$ 1500 per gli uomini e di circa \$ 1600 per le donne [Furiak e Bausal 2011].

Le perdite di produttività interessano entrambi i sessi con costi più elevati per i pazienti con emicrania cronica rispetto a quelli con emicrania episodica. La letteratura riporta un numero maggiore di giornate lavorative retribuite perse per gli uomini (2,9-9,4 giorni vs 1,9-6,8 giorni) e un numero maggiore di giornate di lavoro domestico perse per le donne (4,5-6,1 giorni vs 2,2-4,2 giorni), considerando gli ultimi 3 mesi. Di conseguenza, le perdite di produttività sono risultate maggiori per il genere maschile rispetto al genere femminile, anche tenuto conto del fatto che gli uomini hanno riportato redditi mediamente più alti rispetto alle donne (stipendio giornaliero medio € 203 vs € 99, da uno studio italiano [D'Amico et al. 2017]). In un anno in Europa si stimano perdite di produttività per paziente cronico pari a circa € 12500 per gli uomini e a circa € 5200 per le donne [D'Amico et al. 2017]. Negli Stati Uniti le perdite di produttività medie per paziente cronico sono paragonabili ai valori europei (circa \$ 14400 per gli uomini e \$ 7100 per le donne) [Serrano et al. 2013].

La valutazione della qualità di vita è stata effettuata in diversi Paesi, soprattutto europei, attraverso diversi strumenti, come questionari generici (SF-12, SF-36), metodi diretti di elicitazione (TTO - metodo delle alternative temporali), questionario specifico sul dolore (DOLOTest) o in ambito pediatrico (PedsQL). Le donne hanno mostrato in generale una valutazione peggiore degli aspetti emotivi e fisici rispetto agli uomini.

Nel complesso questa revisione della letteratura ha evidenziato un maggiore impatto socio-economico dell'emicrania per le donne. Tuttavia, l'analisi indica che le evidenze sono limitate e che gli studi riportano risultati molto eterogenei; pertanto, non è possibile trarre conclusioni sintetiche e quantitative su quali possano essere i fattori che incidono sui pazienti affetti da emicrania, valutando le differenze di genere.

L'analisi ha confermato la necessità di raccogliere dati in modo strutturato, applicando la metodologia dell'indagine multidimensionale, ad esempio tramite la somministrazione di questionari, utilizzando un ampio campione di pazienti, al fine di valutare i potenziali effetti dell'emigrania sugli aspetti socio-economici e le differenze di genere.

Indagine multidimensionale sull'impatto sociale ed economico dell'emigrania in Italia

Disegno dell'indagine

I risultati emersi dall'analisi della letteratura non sono conclusivi e impongono approfondimenti specifici al contesto italiano circa il consumo di risorse e il deterioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da emigrania cronica e dei loro familiari. Con questa finalità, è stato sviluppato un questionario socio-economico per caratterizzare la patologia e per stimare:

- i costi sanitari diretti (sostenuti dai pazienti per le prestazioni sanitarie effettuate a causa dell'emigrania);
- i costi non sanitari (ad esempio assistenza informale, trasporto);
- le perdite di produttività a causa della malattia.

Il questionario, composto da 25 domande, è stato somministrato nel mese di giugno 2018 a un campione di 607 pazienti affetti da emigrania tramite sondaggio online. I partecipanti sono stati scelti in modo da soddisfare i seguenti criteri:

- paziente adulto affetto da emigrania;
- numero medio di attacchi al mese ≥ 4 .

La raccolta dati relativa al questionario socio-economico si è concentrata principalmente sugli aspetti riportati nel box 3.1.

Il calcolo dei costi diretti a carico dei pazienti (OOP) ha tenuto conto delle spese per effettuare visite ed esami, compresi i costi di trasporto e per i pasti fuori casa, i costi per i farmaci non dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), per i trattamenti non medici e per l'assistenza formale (a pagamento) (tabella 3.2). Il costo medio di trasporto riportato dai rispondenti è stato applicato alle visite specialistiche, alle visite effettuate presso il medico di medicina generale e presso il Pronto Soccorso. **Poiché l'analisi si è focalizzata sui pazienti, sono stati esclusi i costi per visite, esami e altre prestazioni sanitarie totalmente a carico dell'SSN e sono**

Box 3.1 – Aspetti considerati nel questionario socio-economico

- Caratteristiche socio-demografiche.
- Durata del singolo attacco di emicrania.
- Manifestazioni associate all'attacco.
- Tipo di emicrania (con o senza aura).
- Numero medio di attacchi al mese.
- Sintomi che precedono o si associano all'attacco.
- Status professionale (lavoratore dipendente, lavoratore indipendente, condizione non professionale), regime lavorativo (lavoratore a tempo pieno, lavoratore part-time), reddito annuo netto.
- Necessità di assistenza personale nella vita quotidiana: stato lavorativo dell'assistente, regime lavorativo, tempo dedicato all'assistenza, tipo di attività correlata all'assistenza, spesa per assistenza a pagamento.
- Spese per visite o esami, incluse le spese di trasporto e per pasti fuori casa.
- Tempo lavorativo perso per eseguire le visite e gli esami.
- Spese per farmaci non dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale e per altri trattamenti non medici (ad esempio agopuntura, yoga, ecc.).
- Numero di giornate di lavoro (professionale o casalingo) perse per dolore o malessere.
- Numero di giornate di lavoro (professionale o casalingo) svolte in presenza di dolore o malessere.
- Numero di giornate perse relative ad attività legate alla vita privata e sociale (ad esempio uscite con amici, hobby, sport, attività familiari, ecc.).

state incluse invece le perdite di produttività. Queste sono state valutate secondo l'approccio del capitale umano [Tarricone 2006]. Ogni ora lavorativa persa è stata valutata in base al reddito orario medio associato alla categoria professionale considerata. Si è assunto per i ricoveri una durata media di 5,1 giorni (degenza media per cefalea – adulti, dati SDO Ministero 2016; <http://www.salute.gov.it>), per ognuno dei quali sono state conteggiate 8 ore lavorative perse.

Il questionario ha indagato anche la necessità di assistenza "informale", ossia l'assistenza, non a pagamento, fornita da parenti o amici che si prendono cura di una persona malata, aiutandola nello svolgimento delle attività quotidiane e nella gestione della malattia (esami, visite mediche, terapie, ecc.), offrendole anche un importante sostegno emotivo. Per la stima dell'impatto economico dell'assistenza informale si è fatto riferimento all'approccio del valore di rimpiazzo. Questo approccio valorizza l'assistenza informale utilizzando gli stessi valori

economici (ad esempio stipendi, salari) attribuibili a quei professionisti che, nel mercato, prestano attività simili (ad esempio infermiere, badante). Per ogni giornata di assistenza informale ricevuta dai pazienti sono state conteggiate 8 ore di assistenza ricevuta.

La tabella 3.2 riporta la metodologia e le fonti utilizzate.

Tabella 3.2 – Metodologia applicata per il calcolo dei costi

Componente di costo	Metodo	Fonte
Costi OOP: <ul style="list-style-type: none"> • visite/esami • trasporto • pasti • farmaci o trattamenti non coperti dall'SSN • assistenza a pagamento 	Prezzi di mercato riportati dai rispondenti	Questionario
Perdite di produttività dei pazienti	Approccio del capitale umano <ul style="list-style-type: none"> • Casalinghe • Altre figure professionali 	Contratto nazionale delle colf www.colfebadantionline.it) Banca d'Italia (http://www.bancaditalia.it)
Assistenza informale (costi diretti non sanitari)	Approccio del valore di rimpiazzo <ul style="list-style-type: none"> • Attività infermieristiche (ad esempio gestione del dolore): figura dell'infermiere • Attività di supporto per movimenti e cura della persona: figura della badante • Supporto per lo svolgimento delle attività abituali: figura della colf • Supporto psicologico: figura dello psicologo 	Conto Annuale del Tesoro (www.contoannuale.tesoro.it) Contratto nazionale badanti (www.colfebadantionline.it) Contratto nazionale delle colf (www.colfebadantionline.it) Conto Annuale del Tesoro (www.contoannuale.tesoro.it)

Allo scopo di valutare la qualità della vita delle persone affette da emicrania, i questionari Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ v. 2.1) ed EuroQol 5D 5L sono stati somministrati allo stesso campione di pazienti.

Il questionario MSQ (v. 2.1) (<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/migraine-specific-quality-of-life-questionnaire>), specifico per pazienti emicranici, è costituito da 14 domande e valuta la qualità di vita prendendo in considerazione tre dimensioni:

1. l'interruzione delle attività quotidiane a causa dell'emicrania (Role Restrictive - RR);

2. una limitazione delle stesse (Role Preventive - RP);
3. gli effetti sulla sfera emotiva dell'individuo (Emotional Function - EF).

Le possibili risposte sono:

- mai (1 punto);
- raramente (2 punti);
- qualche volta (3 punti);
- spesso (4 punti);
- molto spesso (5 punti);
- sempre (6 punti).

La somma dei punteggi delle prime 7 domande corrisponde al punteggio grezzo della dimensione RR; la somma dei punteggi delle domande 8-11 corrisponde al punteggio grezzo della dimensione RP; mentre la somma dei punteggi delle ultime 3 domande corrisponde al punteggio grezzo della dimensione EF. I punteggi delle 3 dimensioni sono poi ricodificati nella scala 0-100, dove i punteggi più alti indicano una migliore qualità di vita.

L'EuroQoL 5D 5L (<https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>) è uno strumento standardizzato che consente di misurare lo stato di salute degli intervistati e la loro qualità di vita. Rispetto ad altri questionari più complessi (ad esempio SF-36 costituito da 36 domande), l'EuroQoL è fondato su un questionario semplice e breve costituito da due sezioni distinte. La prima sezione riporta 5 domande per indagare lo stato di salute percepito in base a cinque dimensioni:

1. capacità di movimento;
2. cura della persona;
3. attività abituali;
4. dolore o fastidio;
5. ansia o depressione.

Per ogni dimensione è possibile esprimere l'indicazione su 5 livelli di risposta.

La seconda sezione include una scala visuale-analogica rappresentata graficamente come un termometro graduato da 0 (stato di salute peggiore possibile) a 100 (stato di salute migliore possibile) e sulla quale l'intervistato indica il livello percepito del proprio stato di salute.

Esiste, infine, un algoritmo che consente il calcolo di un punteggio finale (coefficiente di utilità u , compreso tra 0 e 1) basandosi sull'attribuzione di pesi per ciascuna risposta. A un punteggio maggiore corrisponde un migliore stato di salute.

Analisi dei dati

Le analisi si sono concentrate principalmente sulla descrizione delle variabili rilevate (proporzioni, valori medi, range, mediane) e sulla valutazione delle differenze tra genere maschile e femminile. Per la valutazione della significatività statistica delle differenze si è fatto riferimento al T-test per le distribuzioni normali, al test di Mann-Whitney per le distribuzioni non normali e al test del chi-quadrato per le proporzioni. Alcune regressioni multivariate sono state effettuate al fine di valutare quali fattori (ad esempio genere, livello reddituale, tipo di emicrania, ecc.) siano associati ai costi diretti e alle perdite di produttività.

Risultati

QUESTIONARIO SOCIO-ECONOMICO

I partecipanti avevano un'età media di 42 anni (range 18-77) ed erano per il 70% donne. È emersa una differenza statisticamente significativa nell'età tra i due generi, con gli uomini più anziani rispetto alle donne (45 anni vs 41 anni). La distribuzione per area geografica è risultata la seguente: 47% Nord, 16% Centro e 36% Sud e Isole. La maggior parte dei rispondenti ha riportato di aver conseguito il diploma di scuola secondaria superiore (54%), il 19% ha una laurea di secondo livello/laurea quadriennale (vecchio ordinamento), il 13% una laurea di primo livello, l'8% una licenza di scuola media inferiore e il 6% un master o dottorato.

I rispondenti lavoratori hanno riportato nella maggior parte dei casi (76%) di avere un lavoro a tempo pieno; le fasce di reddito annuo erano equamente distribuite sul totale dei rispondenti. Solo l'8% dei rispondenti lavoratori ha preferito non dichiarare la fascia di reddito. Sono emerse differenze statisticamente significative tra i generi per i redditi dichiarati, con redditi inferiori per le donne. Le caratteristiche socio-demografiche del campione sono riepilogate nella tabella 3.3.

Considerando le caratteristiche dell'emicrania (tabella 3.4), la durata dell'attacco è risultata da 2 a 24 ore per il 75% dei soggetti. Le donne hanno evidenziato una maggiore e significativa durata dell'attacco rispetto agli uomini (durata maggiore o uguale a 4 ore: 71% vs 49%).

Tabella 3.3 – Caratteristiche socio-demografiche del campione di rispondenti (su fondo giallo le significatività statistiche)

Parametro	Popolazione totale	Uomini	Donne	P-value
Genere	607	181 (30%)	426 (70%)	
Età media (anni)	42	45	41	<0,0001
Localizzazione geografica				
Nord	47%	53%	45%	0,14
Centro	16%	17%	16%	
Sud e Isole	36%	30%	39%	
Livello di istruzione				
Licenza di scuola media inferiore	8%	5%	9%	0,57
Diploma di scuola secondaria superiore	54%	55%	54%	
Laurea di primo livello	13%	13%	13%	
Laurea di secondo livello/Laurea quadriennale (vecchio ordinamento)	19%	21%	19%	
Master o dottorato	6%	6%	5%	
Attività professionale				
Dirigenti	5,6%	13,8%	2,1%	<0,0001
Impiegati	43,0%	47,5%	41,1%	
Imprenditori, liberi professionisti	7,9%	11,6%	6,3%	
Altro lavoratore autonomo	4,1%	3,9%	4,2%	
Operai	9,4%	12,7%	8,0%	
Pensionati	2,8%	2,8%	2,8%	
Casalinghe	13,0%	1,7%	17,8%	
Studenti	5,6%	1,7%	7,3%	
Altri non occupati	8,6%	4,4%	10,3%	
Fasce di reddito dichiarate dai lavoratori (netto annuo)				
Meno di € 15.000	21%	10%	31%	<0,0001
€ 15.000 - € 19.999	20%	15%	27%	
€ 20.000 - € 29.999	27%	37%	25%	
€ 30.000 e oltre	24%	38%	18%	

Tabella 3.4 – Caratteristiche dell'emicrania (su fondo giallo le significatività statistiche)

Parametro	Popolazione totale	Uomini	Donne	P-value
Durata dell'attacco di emicrania e frequenza				
Pochi minuti	2%	4%	1%	<0,0001
Fino a 2/3 ore	33%	47%	28%	
Da 4 a 24 ore	42%	40%	43%	
2-3 giorni	22%	9%	28%	
Numero medio di attacchi al mese	7,2	7,6	7,0	0,85
Numero attacchi al mese da 4 a 8	76%	71%	78%	0,16
Numero attacchi al mese da 9 a 15	19%	23%	18%	
Numero attacchi al mese >15	5%	6%	4%	
Sintomi associati all'attacco				
Aura	42%	36%	44%	0,071
Dolore da moderato a grave	60%	52%	63%	0,012
Aggravamento dei sintomi causato da attività fisica	35%	27%	41%	0,001
Nausea/vomito	48%	29%	56%	<0,0001
Fastidio alla luce e/o ai rumori	69%	57%	73%	0,0001

I sintomi collegati all'emicrania sono riportati nella figura 3.4. Le donne hanno riportato una frequenza significativamente maggiore di dolore da moderato a grave, di aggravamento dei sintomi causato da attività fisica, di nausea/vomito e di fastidio alla luce/rumori.

Gli intervistati hanno riportato di avere emicrania con aura nel 42% dei casi, senza differenze significative tra uomini e donne, e un numero medio di attacchi al mese pari a 7,2 (range 4-30), anche in questo caso senza mostrare differenze significative tra i due generi. Il 76% dei soggetti ha riportato di avere da 4 a 8 attacchi al mese, il 19% da 9 a 15 e il restante 5% un numero di attacchi al mese superiore a 15. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra uomini e donne rispetto a queste categorie.

I sintomi che precedono o si associano all'attacco sono riportati nella figura 3.5.

La maggior parte dei rispondenti (45%) riceve assistenza informale da parte di un coniuge o convivente o partner quando soffre di emicrania, il 37% dei soggetti non riceve alcun aiuto,

Figura 3.4 – Sintomi collegati all’emicrania (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)

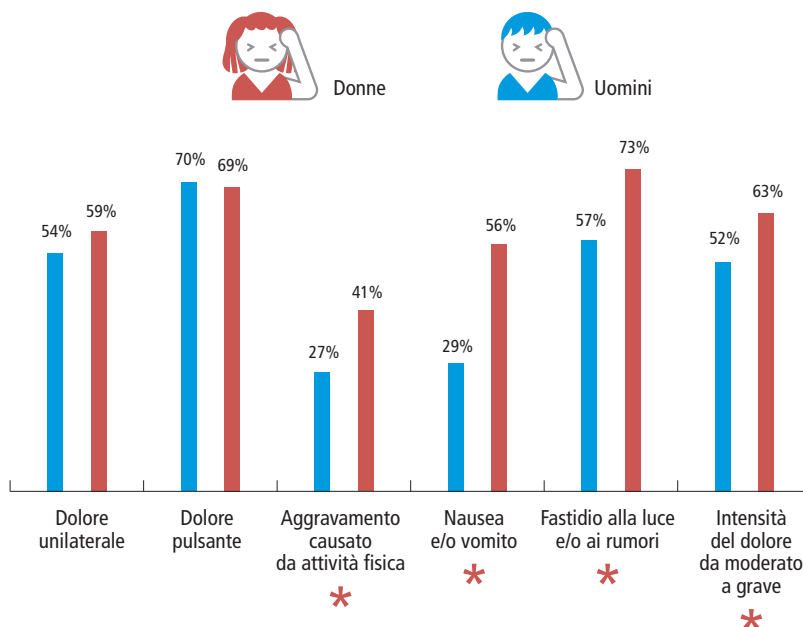
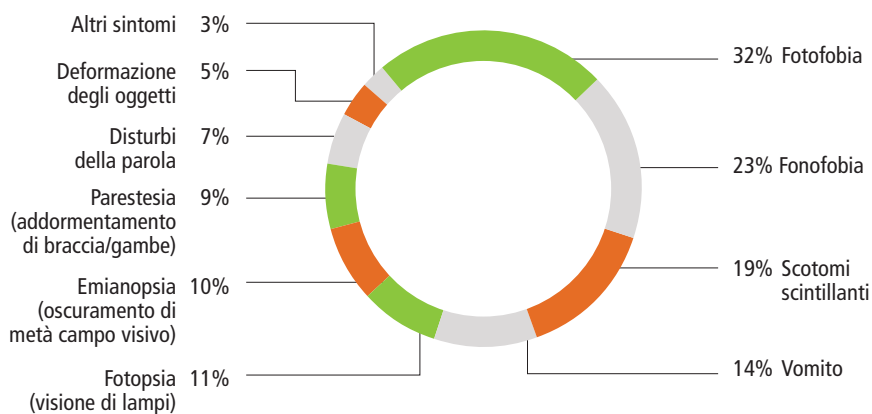
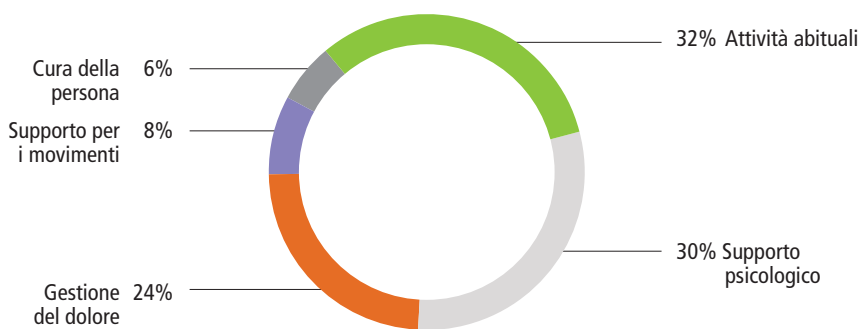


Figura 3.5 – Sintomi che precedono o si associano all’attacco di emicrania



mentre i rimanenti ricevono aiuto nella maggior parte dei casi da genitori (11%) o figli (4%). Queste persone forniscono assistenza in media per 4 giorni al mese (range 0,5-30), con frequenza maggiore per gli uomini (5,2 gg vs 3,9). Le forme di assistenza informale ricevuta sono riepilogate nella figura 3.6.

Figura 3.6 – Forme di assistenza informale ricevute dai pazienti



Si evidenziano delle differenze statisticamente significative nelle attività relative all'assistenza: le donne, rispetto agli uomini, hanno indicato di ricevere aiuto in percentuale inferiore per la cura della persona (5,1% vs 8,1%), in percentuale maggiore per le attività abituali (36,1% vs 24%) e in percentuale inferiore per la gestione del dolore (20,9% vs 29,1).

Il 13% degli intervistati (stessa percentuale negli uomini e nelle donne), ha riportato di essersi rivolto negli ultimi 3 mesi a collaboratori/collaboratrici a pagamento per avere aiuto domestico (ad esempio baby sitter, colf, badante), spendendo mediamente € 452 (range € 0-3000, mediana € 250).

Il riepilogo dell'utilizzo di risorse, sanitarie e no, è riportato nella tabella 3.5.

Il 92% dei rispondenti ha effettuato negli ultimi 3 mesi almeno una visita. Gli uomini hanno evidenziato una frequenza più elevata di visite dal medico di medicina generale (1,5 vs 1,1) e visite specialistiche rispetto alle donne (0,52 vs 0,38).

Tabella 3.5 – Consumo di risorse (su fondo giallo le significatività statistiche)

Parametro	Popolazione totale	Uomini	Donne	P-value
Giornate di assistenza informale ricevute				
Giorni al mese	4	5,2	3,9	0,007
Tipo di attività per assistenza informale				
Supporto per i movimenti	8%	9,3%	6,8%	0,11
Cura della persona	6%	8,1%	5,1%	0,01
Supporto per attività abituali	32%	24,0%	36,1%	<0,0001
Gestione del dolore	24%	29,1%	20,9%	0,001
Supporto psicologico	30%	29,4%	31,1%	0,46
Spesa media per paziente negli ultimi 3 mesi				
Spesa per assistenza formale	€ 59	€ 76	€ 52	0,98
N. medio di visite per paziente negli ultimi 3 mesi				
Medico di famiglia	1,2	1,5	1,1	0,004
Visite specialistiche	0,4	0,52	0,38	0,011
Pronto Soccorso	0,2	0,12	0,19	0,11
Ricoveri	0,04	0,03	0,04	0,6
N. medio di esami per paziente negli ultimi 3 mesi				
Radiografia del cranio	0,13	0,17	0,11	0,02
Elettroencefalogramma	0,13	0,16	0,12	0,06
TAC	0,14	0,18	0,12	0,06
Risonanza magnetica	0,14	0,16	0,13	0,22
Angio-TAC	0,05	0,09	0,03	0,02
Angio-risonanza magnetica	0,04	0,04	0,04	0,40
Rachicentesi	0,01	0	0,02	0,06
Tempo medio perso per una visita o esame				
Circa un'ora	28%	30%	27%	0,84
Circa due ore	35%	32%	37%	
Da 2 a 4 ore	29%	32%	28%	
Da 4 a 6 ore	6%	5%	7%	
Una giornata	2%	2%	2%	

Segue

Tabella 3.5 – *Segue*

Parametro	Popolazione totale	Uomini	Donne	P-value
Spese per effettuare visite/esami				
Spesa media per esame/visita	€ 66	€ 80	€ 58	0,005
Spesa media per trasporto	€ 12	€ 11,9	€ 12,5	0,71
Spesa media per pasto fuori casa	€ 8	€ 9,6	€ 7,4	0,55
Spesa media per paziente negli ultimi 3 mesi per farmaci/trattamenti				
Farmaci non dispensati dall'SSN	€ 50	€ 61	€ 45	0,001
Agopuntura	€ 3	€ 3,6	€ 2,2	0,49
Yoga	€ 4	€ 3,6	€ 3,7	0,89
Ginnastica posturale	€ 14	€ 15,8	€ 13,7	0,89
Osteopatia	€ 10	€ 13	€ 9	0,13
Rilassamento progressivo	€ 3	€ 4,8	€ 1,9	0,01
Medicina omeopatica	€ 10	€ 10,5	€ 9,4	0,95
Biofeedback	€ 0,5	€ 0,6	€ 0,5	0,34
Gestione dello stress	€ 3	€ 4	€ 3	0,58
Tecniche di manipolazione cervicale	€ 17	€ 26,5	€ 13,1	0,08
Tecniche cognitivo-comportamentali	€ 1,5	€ 0,4	€ 2	0,81
Perdite di produttività negli ultimi 3 mesi				
Giornate di lavoro perse	3,9	3,4	4,2	0,51
Giornate di attività legate alla vita privata e sociale perse	6,1	5	6,6	0,30
Giornate di presentismo	11,7	8,9	12,9	0,004

Il 25% dei partecipanti ha dichiarato di aver effettuato degli esami negli ultimi 3 mesi. Sono emerse differenze statisticamente significative sulla numerosità degli esami tra uomini e donne per radiografia del cranio (uomini 0,17; donne 0,11) e angio-TAC (uomini 0,09; donne 0,03). Il numero medio di esami negli ultimi 3 mesi, calcolati solo sui soggetti che li hanno effettuati, è risultato:

- 1,1 radiografie del cranio (12% dei soggetti);
- 1,2 elettroencefalogrammi (11% dei soggetti);
- 1,1 TAC (12% dei soggetti);

- 1,1 risonanze magnetiche (13% dei soggetti);
- 1,8 angio-TAC (3% dei soggetti);
- 1,4 angio-risonanze magnetiche (3% dei soggetti);
- 1,1 rachicentesi (1% dei soggetti).

Per effettuare un esame o una visita i soggetti hanno perso nella maggior parte dei casi da 1 a 4 ore (92%), tenendo conto anche del tempo totale di viaggio. Il 2% dei rispondenti ha perso un'intera giornata. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra uomini e donne in questo contesto.

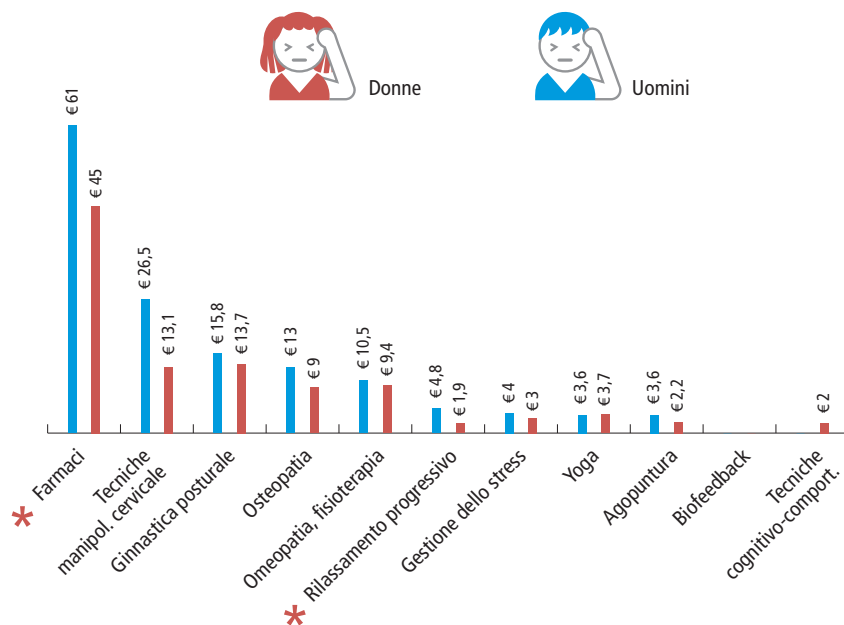
Considerando il sottoinsieme di pazienti che si è sottoposto a esami o visite negli ultimi 3 mesi (54%), la spesa media per effettuare un esame o una visita è risultata di € 66 (€ 0-500), considerando il costo del ticket o l'intero importo se effettuato/a privatamente; per il trasporto (ad esempio autobus, tram, metro, treno, taxi, parcheggio, carburante, pedaggio) i rispondenti hanno speso mediamente € 12 (€ 0-140) per visita/esame, mentre per i pasti fuori casa la spesa è stata mediamente di € 8 (€ 0-150) per visita/esame (le analisi tengono conto anche delle spese per un eventuale accompagnatore). Il costo medio per una visita o esame sostenuto dagli uomini è risultato significativamente superiore rispetto alle donne (€ 80 vs € 58).

Negli ultimi 3 mesi, a causa dell'emicrania, gli intervistati hanno sostenuto delle spese per acquistare farmaci non dispensati dall'SSN e per effettuare trattamenti non medici. La spesa media per i farmaci sostenuta dagli uomini è risultata superiore rispetto a quella delle donne (€ 61 vs € 45). Un'altra differenza significativa tra generi è emersa rispetto alle spese per rilassamento progressivo (uomini € 4,8 vs donne € 1,9) (figura 3.7).

Le spese medie calcolate solo sui soggetti che hanno acquistato farmaci o effettuato prestazioni sono risultate:

- € 54 per farmaci non dispensati dall'SSN (93% dei soggetti);
- € 100 per agopuntura (3% dei soggetti);
- € 77 per yoga (5% dei soggetti);
- € 124 per ginnastica posturale (12% dei soggetti);
- € 129 per osteopatia (8% dei soggetti);
- € 67 per rilassamento progressivo (4% dei soggetti);
- € 51 per medicina omeopatica (19% dei soggetti);
- € 35 per biofeedback (1% dei soggetti);

Figura 3.7 – Spese OOP medie sostenute per farmaci e trattamenti negli ultimi 3 mesi (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)

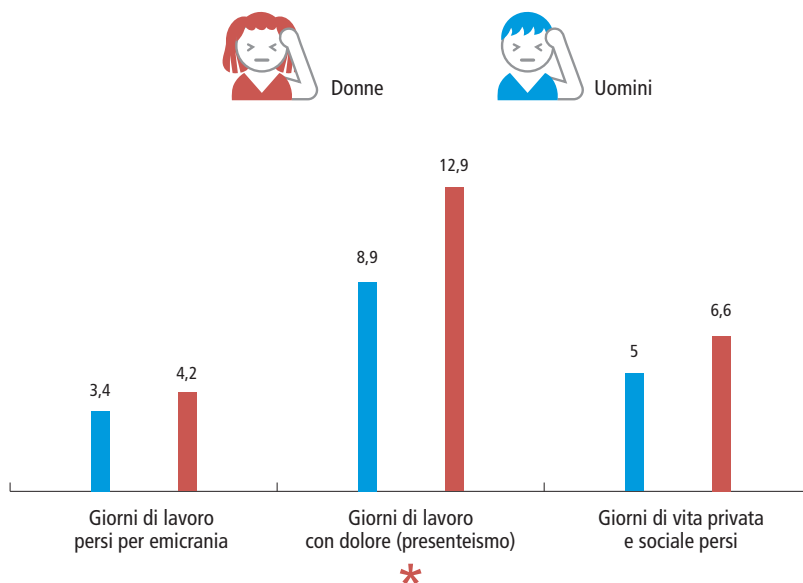


- € 77 per tecniche di gestione dello stress (4% dei soggetti);
- € 137 per tecniche di manipolazione cervicale (13% dei soggetti);
- € 78 per tecniche cognitivo-comportamentali (2% dei soggetti).

Negli ultimi 3 mesi, a causa dell'emicrania, i soggetti hanno perso mediamente 3,9 (range 0-90) giornate di lavoro (professionale o casalingo) per dolore o malessere e 6,1 (range 0-90) giornate di attività legate alla vita privata e sociale (ad esempio, uscite con amici, hobby, sport, attività familiari, ecc.); per 11,7 (range 0-90) giorni hanno svolto lavoro (professionale o casalingo) mentre provavano dolore o malessere (presenteismo). Le donne hanno riportato valori medi più elevati per questi indicatori rispetto agli uomini (figura 3.8).

Sintesi – costi diretti. Complessivamente, negli ultimi 3 mesi i pazienti hanno sostenuto costi diretti (OOP) per € 202.880, che corrispondono a un costo medio per paziente di € 334 (€ 0-7900). Tale costo è risultato significativamente superiore per gli uomini rispetto alle donne

Figura 3.8 – Giornate di produttività perse negli ultimi 3 mesi (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)

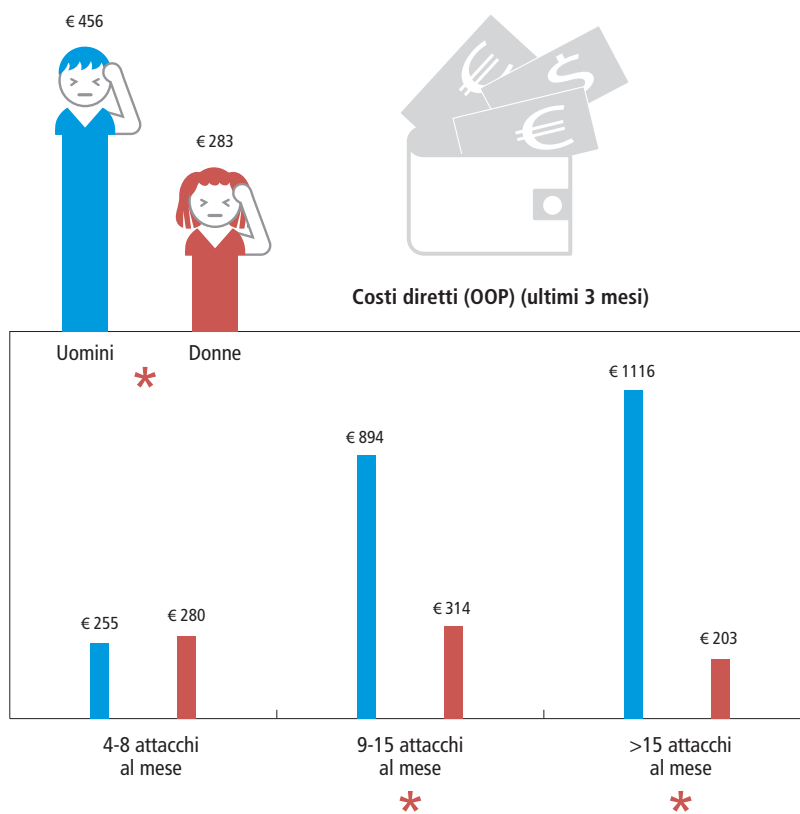


(€ 456 vs € 283; $p = 0,003$). I costi diretti relativi agli ultimi 3 mesi sono risultati pari a € 273 per i pazienti con un numero di attacchi di emicrania al mese da 4 a 8; i pazienti con 9-15 attacchi al mese hanno riportato costi diretti per € 520, mentre i pazienti con più di 15 attacchi al mese hanno evidenziato un costo diretto medio di € 550. Considerando un numero di attacchi al mese maggiore o uguale a 9, gli uomini hanno riportato costi diretti più alti e significativi rispetto alle donne. La figura 3.9 riporta i costi per genere con il dettaglio in base al numero di attacchi di emicrania al mese.

Perdite di produttività. Negli ultimi 3 mesi, i pazienti hanno perso in media 2,3 ore per effettuare una visita o un esame, per complessive 6,1 ore per paziente. Per i ricoveri, mediamente ogni soggetto ha perso 1,5 ore, mentre per dolore o malessere ogni soggetto ha perso mediamente 31,5 ore lavorative.

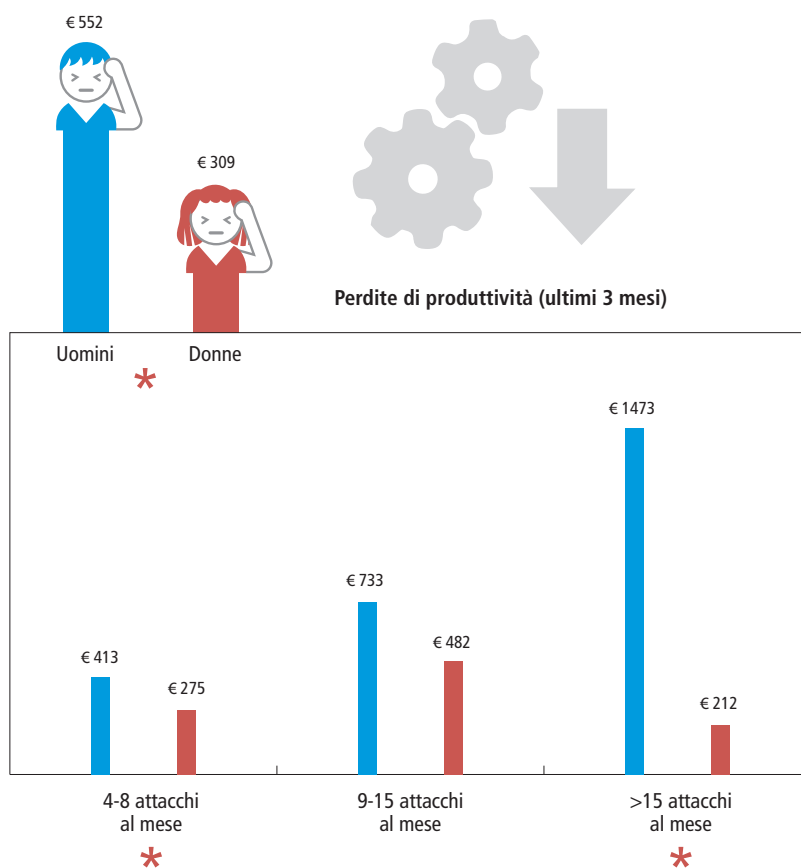
Complessivamente, negli ultimi 3 mesi, la perdita di produttività media per paziente è risultata di € 381 (€ 0-5801), con un impatto maggiore e statisticamente significativo per gli uomini

Figura 3.9 – Costi diretti medi per paziente sostenuti negli ultimi 3 mesi (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)



(€ 552 vs € 309, $p < 0,0001$). Le perdite di produttività relative agli ultimi 3 mesi sono risultate pari a € 313 per i pazienti con un numero di attacchi di emicrania al mese da 4 a 8; i pazienti con 9-15 attacchi al mese hanno riportato perdite di produttività pari a € 571, mentre i pazienti con più di 15 attacchi al mese hanno evidenziato perdite di produttività medie di € 690. La figura 3.10 riporta il dettaglio per le diverse sotto-popolazioni.

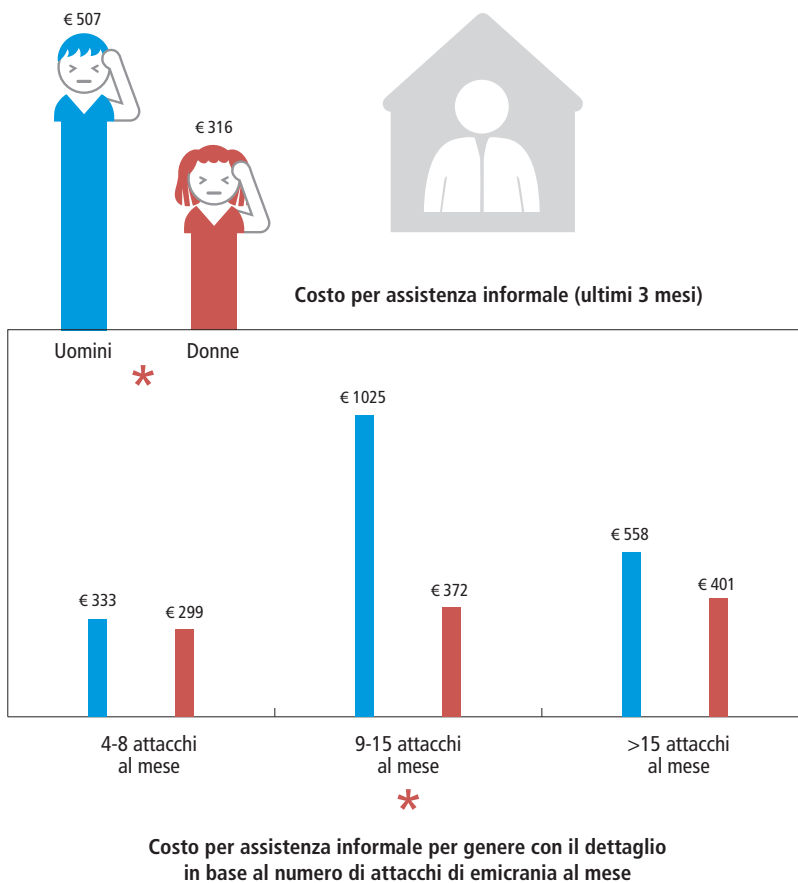
Figura 3.10 – Perdite di produttività medie per paziente negli ultimi 3 mesi (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)



Perdite di produttività per genere con il dettaglio in base al numero di attacchi di emicrania al mese

Il costo medio di assistenza informale per paziente calcolato sul periodo di 3 mesi è risultato di € 373 (€ 0-5953). Tale costo è risultato significativamente superiore per gli uomini rispetto alle donne (€ 507 vs € 316; $p = 0,0004$). La figura 3.11 riporta il dettaglio per le sotto-popolazioni considerate.

Figura 3.11 – Costo medio per assistenza informale per paziente negli ultimi 3 mesi (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)



QUESTIONARI SULLA QUALITÀ DI VITA

I partecipanti coinvolti nello studio hanno riportato per il questionario MSQ, specifico per l'emicrania, punteggi medi pari a 48,8, 61,4 e 60,3 rispettivamente per le tre scale, RR (interruzione delle attività quotidiane), RP (limitazione delle attività quotidiane) ed EF (effetti sulla sfera emotiva). Le donne hanno riportato differenze statisticamente significative rispetto agli uomini nei

punteggi delle due scale RR e RP con valori inferiori (RR: 46,8 vs 53,6; $p < 0,0001$; RP: 60,2 vs 64,1; $p = 0,024$), evidenziando cioè una qualità di vita peggiore (figura 3.12).

La figura 3.13 riporta il dettaglio per le tre scale per le sotto-popolazioni considerate. La figura mostra una qualità di vita peggiore per le donne per la scala RR, indipendentemente dal numero di attacchi al mese. Per le scale RP ed EF la qualità di vita delle donne è risultata migliore rispetto agli uomini per un numero di attacchi al mese superiore a 15, ma le differenze non sono risultate significative.

Il coefficiente di utilità u medio calcolato per i rispondenti tramite la somministrazione del questionario EuroQol è risultato di 0,72. Considerando i punteggi della scala visuale, il punteggio medio è risultato di 68 su 100. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in

Figura 3.12 – Punteggi delle scale del questionario MSQ (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)

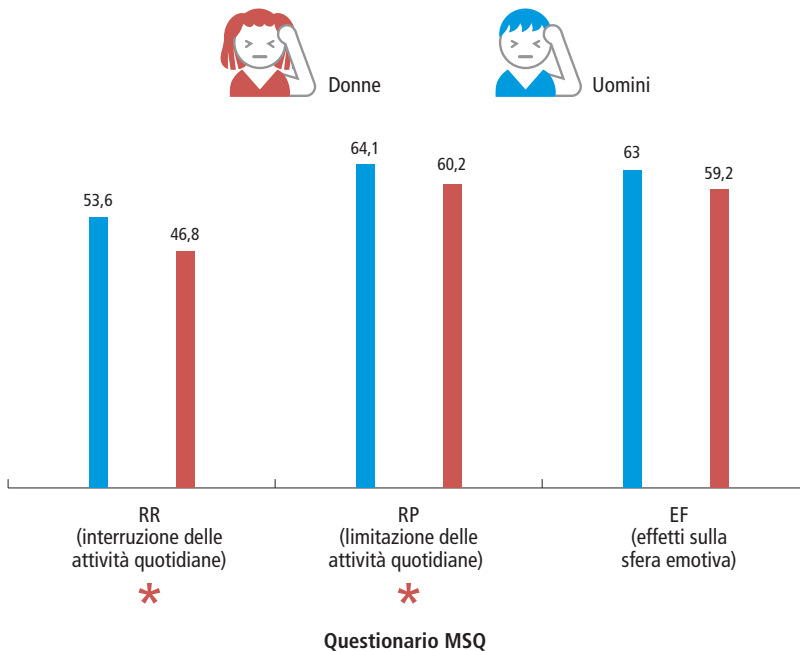
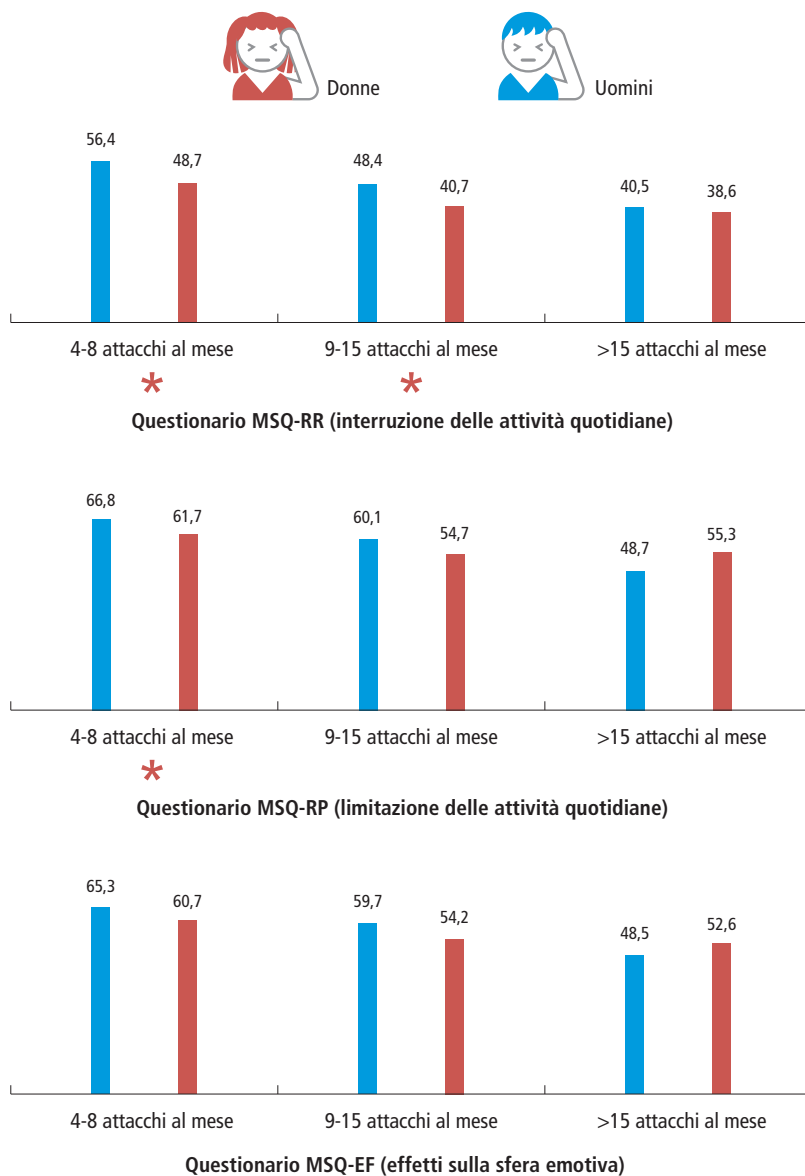
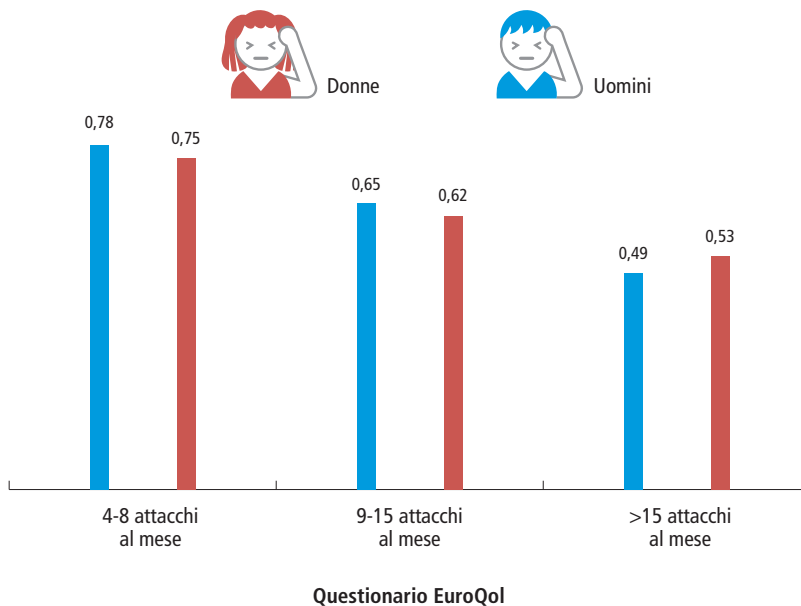


Figura 3.13 – Punteggi delle tre scale del questionario MSQ (le differenze statisticamente significative sono indicate da *)



questi due punteggi tra uomini e donne, nemmeno considerando la classificazione per numero di attacchi. Tuttavia le analisi hanno confermato una qualità di vita migliore per le donne rispetto agli uomini nella popolazione con un numero di attacchi al mese maggiore di 15 (figura 3.14).

Figura 3.14 – Punteggi del questionario EuroQol per le sotto-popolazioni considerate



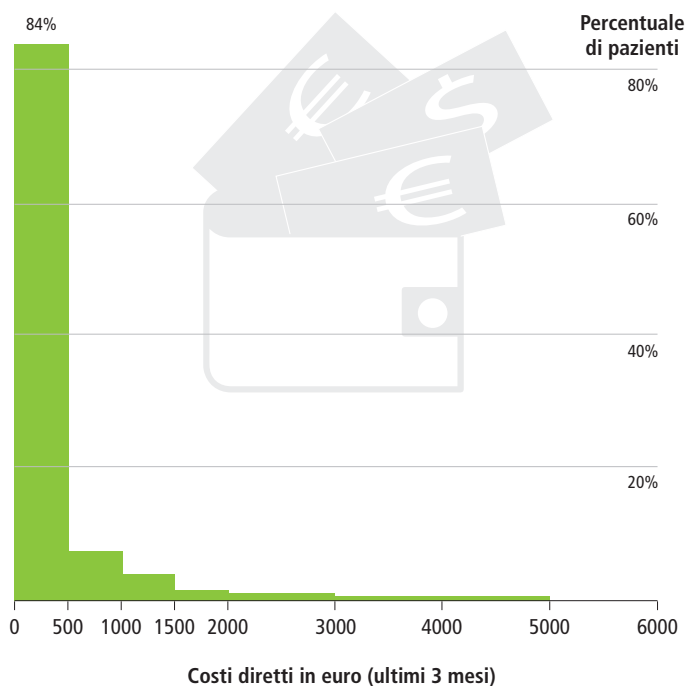
Analisi economica

L'analisi sui costi diretti ha evidenziato che la distribuzione dei costi è incentrata su valori tra € 0 e 500 (mediana € 71). La distribuzione mostra che la maggior parte dei soggetti (84%) ha sostenuto spese fino a € 500 negli ultimi 3 mesi (figura 3.15).

La tabella 3.6 riporta i costi OOP, i costi per assistenza informale e le perdite di produttività per le diverse categorie di individui. Le analisi univariate hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente a:

- diversi livelli di istruzione (più elevato è il titolo di studio e maggiore è il costo diretto sostenuto);

Figura 3.15 – Distribuzione dei costi diretti relativa agli ultimi 3 mesi



- genere (gli uomini sostengono costi diretti più alti rispetto alle donne);
- numero di attacchi al mese (più elevato è il numero di attacchi e più elevati sono i costi sostenuti);
- reddito annuale (più elevato è il reddito e maggiore è il costo sostenuto);
- qualità di vita (migliore è la qualità della vita e minore è il costo sostenuto).

Le analisi condotte sulle perdite di produttività hanno confermato le conclusioni relative all'analisi sui costi diretti. Non sono emerse differenze significative tra le aree geografiche per nessuna delle tre tipologie di costi.

Tabella 3.6 – Riepilogo delle tre tipologie di costi per le diverse categorie considerate

Costi totali per tipologia	OOP (€)	Assistenza informale (€)	Perdite di produttività (€)
Genere			
Donne	283	316	309
Uomini	456	507	552
Localizzazione geografica			
Nord	318	322	323
Centro	408	417	574
Sud e Isole	323	421	371
Livello di istruzione			
Licenza di scuola media inferiore	78	447	209
Diploma di scuola secondaria superiore	240	365	301
Laurea di primo livello	490	352	406
Laurea di secondo livello/Laurea quadriennale	507	364	546
Master o dottorato	527	284	440
Attività professionale			
Dirigenti	1244	461	1600
Impiegati	369	393	364
Imprenditori, liberi professionisti	308	339	783
Altro lavoratore autonomo	181	209	317
Operai	139	57	172
Pensionati	137	314	-
Casalinghe	226	318	338
Studenti	340	363	-
Altri non occupati	102	574	-
Fasce di reddito dichiarate dai lavoratori (netto annuo)			
Meno di € 15.000	207	221	238
€ 15.000 - € 19.999	227	289	280
€ 20.000 - € 29.999	406	383	569
€ 30.000 e oltre	686	570	799

Questi risultati sono stati ulteriormente indagati attraverso un modello di regressione multivariata che ha evidenziato che il costo diretto (OOP) è associato in modo statisticamente significativo alle seguenti variabili (tabella 3.7):

- età (con l'aumento dell'età il costo diminuisce);
- genere (le donne sostengono un costo minore);
- reddito annuo (più è elevato il reddito e maggiore è il costo sostenuto);
- livello di istruzione (più è elevato il grado di istruzione e maggiore è il costo sostenuto);
- sintomi (i soggetti con emicrania con aura sostengono costi più elevati);
- qualità della vita (più alta è la qualità della vita, più basso è il costo sostenuto).

Tabella 3.7 – Analisi di regressione multivariata sulla variabile “costo diretto” (i coefficienti indicano la variazione del costo diretto in corrispondenza della variazione di un'unità dei diversi parametri)

Parametro	Coefficiente	Errore standard	P-value
Età (anni)	-0,012	0,006	0,049
Donne	-0,308	0,151	0,042
Reddito annuo	0,019	0,006	0,001
Livello di istruzione	0,213	0,066	0,001
Nord	0,072	0,147	0,623
Centro	-0,049	0,193	0,801
Emicrania con aura	0,399	0,134	0,003
Qualità di vita (EuroQol - scala visuale-analogica)	-0,018	0,004	0,000
Costante	5,392	0,451	0,000

Pertanto, l'analisi multivariata ha evidenziato che il genere femminile è associato a costi diretti (OOP) minori, anche dopo aver controllato, per una serie di variabili demografiche (età, reddito, livello di istruzione, area geografica), qualità di vita e tipo di emicrania.

Il trattamento dell'emicrania. Cosa conta per il paziente

Per numerose condizioni patologiche sono disponibili diverse opzioni terapeutiche e la scelta dell'opzione migliore per il paziente può non essere così ovvia. In queste situazioni, il processo decisionale consiste nel considerare diversi criteri, pesando i vari effetti clinici attesi, la comodità della somministrazione e, eventualmente, i costi che sono spesso altamente incerti a livello del singolo paziente. Alcuni criteri sono espressamente clinici, in quanto richiedono un giudizio

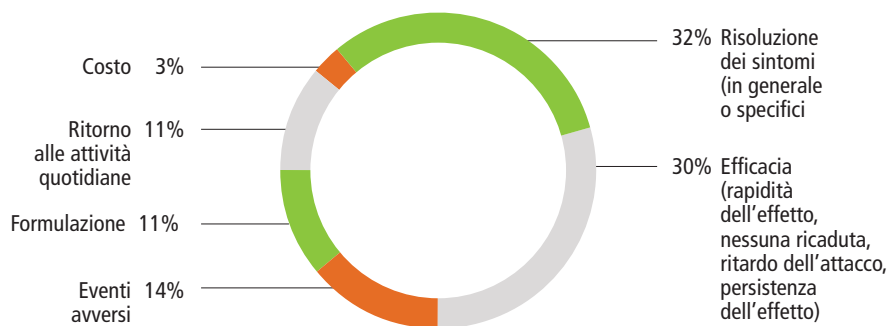
professionale sull'utilizzo delle evidenze scientifiche più recenti, mentre altri criteri (ad esempio la tipologia di somministrazione) possono avere un'importanza diversa da paziente a paziente, in base alle preferenze individuali. Rilevare queste preferenze è essenziale per informare le politiche sanitarie, soprattutto quelle centrate sui pazienti affetti da condizioni croniche che richiedono l'impegno dei pazienti stessi per la loro gestione, con importanti conseguenze a lungo termine sulla loro vita personale e sociale.

Una ricerca sistematica in letteratura è stata effettuata con l'obiettivo di ricavare le evidenze disponibili riguardo alle preferenze dei pazienti verso le caratteristiche principali dei trattamenti per l'emicrania.

La query di ricerca ha portato alla selezione di 259 studi: di questi, 14 contenevano informazioni riguardo le preferenze dei pazienti [Dahlöf 2001, Dowson et al. 2005, Gonzalez et al. 2012, Gonzalez et al. 2013, Hamelsky et al. 2005, Katsarava et al. 2011, Leinisch-Dahlke et al. 2004, Lenert 2003, Lipton et al. 2002, Manandhar et al. 2015, Matías-Guiu et al. 2012, Mitsikostas et al. 2017, Peres et al. 2007, Smelt et al. 2014] misurate sulla base di questionari più o meno strutturati per capire quali caratteristiche di un trattamento essi ritenessero prioritarie. La popolazione considerata era per la maggior parte composta da pazienti con emicrania, senza distinzione in base alla tipologia (cronica o episodica).

La figura 3.16 riporta le caratteristiche di un trattamento ritenute più rilevanti dai pazienti affetti da emicrania, insieme alla distribuzione tra gli studi.

Figura 3.16 – Distribuzione delle caratteristiche del trattamento considerate nei diversi studi pubblicati



Dopo aver raccolto le evidenze disponibili nella letteratura internazionale, si è proceduto con l'organizzazione di due *focus group* per valutare le caratteristiche di un ipotetico trattamento che i pazienti ritengono più rilevanti nel contesto nazionale.

Il *focus group* si svolge come un'intervista di gruppo guidata da un moderatore che, seguendo una traccia più o meno strutturata, propone degli stimoli ai partecipanti [Krueger 1994]. L'idea che sta alla base di questo metodo è che le considerazioni o le valutazioni espresse da ciascuno dei partecipanti suscitano reazioni, commenti e riflessioni da parte degli altri, attivando una discussione spontanea e intensa che porta alla condivisione di ulteriori e più approfondite considerazioni.

Ogni *focus group* ha avuto una durata di due ore e ha coinvolto 8 pazienti. La discussione è iniziata presentando gli obiettivi dello studio e successivamente ogni partecipante ha raccontato la propria esperienza riguardo la patologia. In un secondo step, è stato chiesto ai partecipanti di esprimersi liberamente sulle caratteristiche più importanti relative a un trattamento ideale.

In un terzo step è stato condiviso con i partecipanti l'elenco delle caratteristiche (attributi) dei trattamenti ricavati dalla ricerca in letteratura e riepilogati nel box 3.2.

In entrambi i *focus group* si è chiesto ai partecipanti di ordinare in base alle proprie preferenze le caratteristiche di un trattamento (dalla più importante alla meno importante).

Box 3.2 – Elenco delle caratteristiche dei trattamenti ricavati dalla ricerca in letteratura

Efficacia del trattamento

- Efficacia in generale
- Rapido sollievo dai sintomi in generale
- Permanenza del sollievo dai sintomi in generale
- Maggiore durata dell'effetto
- Riduzione delle recidive
- Ritardo nella ricomparsa dei sintomi
- Ricomparsa dei sintomi entro 24 ore

Segue

Box 3.2 – Segue**Risoluzione/scomparsa di sintomi specifici**

- Nausea
- Vomito
- Fotofobia
- Dolore al collo
- Dolore alla testa
- Dolore in generale
- Sollievo parziale dal dolore
- Sollievo dal dolore entro 24 ore
- Problemi alla visione
- Stanchezza
- Perdita di funzionalità (problemi del linguaggio, formicolii o perdita di forza nelle braccia o gambe)

Eventi avversi

- Sicurezza del trattamento in generale
- Alcuni o nessun evento avverso
- Evitare eventi avversi di tipo cardiaco
- Evitare eventi avversi di tipo neurologico
- Nessun evento avverso a lungo termine
- Nessun mal di testa come effetto collaterale della terapia (effetto *rebound*)

Limitazioni di attività

- Nessuna limitazione nella capacità di effettuare le attività quotidiane
- Nessuna limitazione nella capacità di lavorare o di partecipare ad attività sociali
- Possibilità di riprendere le attività professionali o accademiche
- Possibilità di riprendere le attività sociali e familiari
- Ritorno più rapido alle normali attività

Formulazione

- Nessuna iniezione
- Assunzione di un numero limitato di dosi
- Orosolubile senza la somministrazione di acqua
- Via di somministrazione
- Tipo di trattamento

Costo: spese non a carico del paziente

Le 5 caratteristiche ritenute più importanti dai partecipanti ai due *focus group* sono risultate nell'ordine:

1. velocità nell'effetto (efficacia-velocità);
2. riduzione dell'intensità dei sintomi (efficacia-potenza);
3. durata dell'effetto (efficacia-durata);
4. eventi avversi limitati o assenti;
5. costo limitato a carico del paziente.

Una seconda valutazione ha avuto lo scopo di quantificare i livelli di variazione di questi attributi. Dopo la discussione, i partecipanti hanno riportato che l'efficacia, in termini di velocità nel raggiungere l'effetto, dovrebbe avvenire idealmente entro 30 minuti dalla somministrazione del farmaco. Tempi dai 30 ai 90 minuti sono accettabili, mentre tempi oltre le 3 ore risultano eccessivi.

Riguardo l'efficacia del trattamento in termini di intensità della riduzione dei sintomi, livelli accettabili sono risultati attorno al 50%, con valori ideali di riduzione dei sintomi pari almeno al 90%.

I pazienti ritengono che l'efficacia del trattamento debba durare idealmente tutta la giornata, o almeno per 8 ore, considerando la giornata lavorativa. Inoltre, la preferenza dei pazienti è rivolta a trattamenti con limitati eventi avversi.

Per quanto riguarda il costo a carico dei pazienti per l'acquisto di un trattamento ideale, i pazienti trovano accettabile un costo pari a € 50 mensili, ma sarebbero disposti a sopportare un costo fino a € 200-300 mensili pur di avere la risoluzione di tutti i sintomi legati all'emicrania.

Conclusioni

L'emicrania è una patologia dai costi rilevanti. Influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti, soprattutto se donne, e dei loro familiari. L'emicrania è una patologia di genere, socialmente disabilitante con evidenze ancora scarse e frammentate.

I dati a livello internazionale stimano un costo annuo complessivo per paziente (costi diretti e perdite di produttività) equivalente a circa € 11300 [D'Amico et al. 2017], più alto rispetto a

quello per la gestione di pazienti con diabete (circa € 8300 [Marcellusi et al. 2016]) o di pazienti con insufficienza renale cronica (range € 7000-9600 [Turchetti et al. 2017]).

Un'indagine multidimensionale è stata condotta tramite somministrazione di questionari a un gruppo di 607 pazienti adulti, con almeno 4 attacchi di emicrania al mese, distribuiti sul territorio italiano. Tale indagine ha consentito di stimare i costi (OOP, perdite di produttività) relativi ai pazienti con emicrania riferiti a un periodo di 3 mesi e di estrapolare i costi a 1 anno per facilitare i confronti con altre patologie. Il costo annuale dell'emicrania è risultato pari a € 4352, composto da:

- € 1100 (25%) per le prestazioni sanitarie (compresi farmaci e trattamenti);
- € 1524 (36%) per perdite di produttività;
- € 236 (5%) per assistenza formale (a pagamento);
- € 1492 (34%) per assistenza informale.

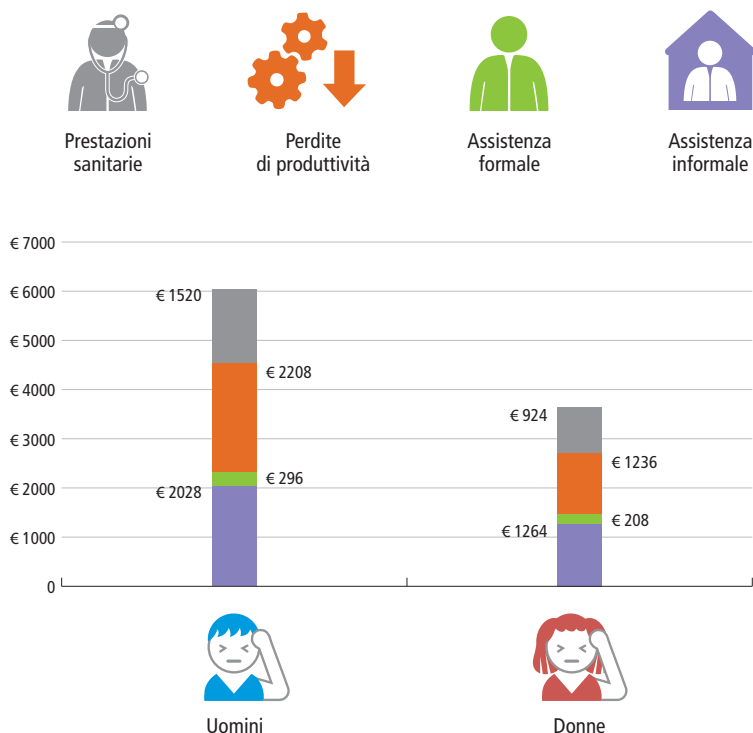
I pazienti spendono di tasca propria € 464 per farmaci o trattamenti non coperti dall'SSN. Le donne riportano in generale costi inferiori rispetto agli uomini (costo per prestazioni sanitarie € 924 vs € 1520; perdite di produttività € 1236 vs € 2208; assistenza formale € 208 vs € 296; assistenza informale € 1264 vs € 2028) (figura 3.17).

Dall'indagine è emerso che il 63% dei pazienti riceve assistenza informale dai familiari, in media per 4 giorni al mese, con una maggior frequenza per gli uomini, mentre una minoranza di pazienti (13%) si rivolge a collaboratori o collaboratrici a pagamento per avere aiuto domestico. Gli uomini, che hanno mediamente redditi più elevati rispetto alle donne, spendono di più per visite/esami e per farmaci. Nel complesso i costi diretti sostenuti dagli uomini sono più elevati rispetto a quelli sostenuti dalle donne, in contrasto con quanto riportato in letteratura.

Le donne, che riportano una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini, perdono un numero maggiore di giornate lavorative e di giornate di attività sociali rispetto agli uomini per dolore o malessere causati dall'emicrania. Al contempo, le donne tendono maggiormente a recarsi al lavoro in condizioni di malessere rispetto agli uomini (presenteismo). Tuttavia, avendo le donne un reddito mediamente più basso rispetto agli uomini, riportano una perdita di produttività minore.

I costi diretti e le perdite di produttività sono influenzati principalmente dal reddito annuo e dalla qualità della vita: all'aumentare del reddito aumentano i costi diretti e le perdite di pro-

Figura 3.17 – Riepilogo delle voci di costo con estrapolazione annuale



duttività, mentre all'aumentare della qualità della vita i costi diretti e le perdite di produttività diminuiscono.

L'analisi si è focalizzata sui pazienti e non ha tenuto conto delle spese per visite, esami e trattamenti a carico dell'SSN. Anche le perdite di produttività lavorativa avvenute durante le giornate di "presenteismo" sono state escluse dall'analisi. Per questi motivi, il costo totale di gestione di questa tipologia di pazienti è sicuramente sottostimato.

A oggi non esiste un trattamento risolutivo per l'emicrania. Quando ai pazienti è stato chiesto di esplicitare le caratteristiche più importanti che un trattamento ideale dovrebbe avere è emerso che la velocità nell'effetto, la riduzione dell'intensità dei sintomi, la durata dell'effetto,

la presenza di eventi avversi e il costo a carico del paziente sono gli attributi ritenuti maggiormente rilevanti. Questi dati sono coerenti con quanto emerso dalla letteratura internazionale che ha evidenziato i più importanti 5 attributi nel 79% degli studi.

I risultati della nostra indagine possono contribuire a indirizzare le strategie di ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica verso trattamenti non solo efficaci clinicamente ma rispondenti ai bisogni espressi dai pazienti. Inoltre le evidenze emerse sul costo della patologia e quelle sul differente impatto che essa produce sulle donne possono supportare lo sviluppo di politiche sanitarie e socio-sanitarie differenziate rispetto al genere, con l'obiettivo cioè di colmare il gap esistente.

Negli ultimi anni il Servizio Sanitario Nazionale ha intrapreso un percorso di sviluppo verso la "sanità del valore". Ha cioè riconosciuto la necessità di allargare la prospettiva e di considerare, come misure di performance non solo gli indicatori tradizionali di salute (ad esempio aspettativa di vita) ma anche quelli che descrivono più pienamente il benessere della popolazione. Si può essere tecnicamente in buona salute ma non sentirsi bene. Il paziente è un individuo che interpreta nella società diversi ruoli e spesso tutti contemporaneamente. È cittadino/a, genitore, lavoratore o lavoratrice e ciò che veramente conta per "sentirsi bene" è raggiungere uno stato di benessere bilanciato nelle varie sfere sociali dell'essere. Verso questa visione più ampia di "salute" si sta muovendo l'SSN cercando di promuovere, allocando le risorse scarse a disposizione, politiche e programmi sanitari che possano produrre "valore" per la società nel suo complesso. È sicuramente un obiettivo ambizioso e iniziative come questa descritte in questo libro ne testimoniano la fattibilità perché producono ciò di cui veramente abbiamo bisogno per raggiungere l'obiettivo: le evidenze. È fondamentale sviluppare evidenze che mettano al centro il paziente, in tutte le sue sfaccettature, esaltandone le differenze, anche di genere, perché riconoscerle, per disegnare politiche adeguate, è la vera forza di un sistema sanitario moderno e costo-efficace.

SINTESI

L'emicrania è una patologia di genere e sociale, con elevato impatto economico a carico dei pazienti che ne sono affetti e dei loro familiari

Le spese sono influenzate dal reddito



Gli uomini, che hanno redditi più elevati rispetto alle donne:

- sostengono spese più elevate per prestazioni sanitarie e non sanitarie
 - riportano maggiori perdite di produttività



Le donne rispetto agli uomini:

- hanno una sintomatologia peggiore con qualità di vita peggiore
 - perdono un maggior numero di giornate lavorative e di attività sociali/vita privata
- si recano più spesso al lavoro con dolore o malessere (presenteismo)

Bibliografia

Baladón L, Rubio-Valera M, Serrano-Blanco, et al. (2016). Gender differences in the impact of mental disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life among non-demented primary care elderly patients. *Qual Life Res* 25(6):1461-74.

Berra E, Sances G, De Icco R, et al. (2015). Cost of chronic and episodic migraine: a pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *Headache Pain* 16:50.

Bezov D, Buse DC, Stewart WF, et al. (2010). Gender differences in headache-related disability and resource utilization in episodic and episodic probable migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study (AMPP). Conference paper. 52nd Annual Scientific Meeting of the American-Headache-Society. *Headache* 50:S23-S24.

Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al. (2012). Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 13(5):361-78.

- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA (2015). The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 55(1):21-34.
- Conto Annuale del Tesoro. Reperibile al link: <http://www.contoannuale.tesoro.it/>
- D'Amico D, Grazi L, Curone M, et al. (2017). Cost of medication overuse headache in Italian patients at the time-point of withdrawal: a retrospective study based on real data. *Neurol Sci* 38(Suppl 1):3-6.
- Dahlöf C (2001). Assessing patient preference in migraine treatment. *Cephalalgia* 21(8):791-5.
- Dowson AJ, Tepper SJ, Dahlöf C (2005). Patients' preference for triptans and other medications as a tool for assessing the efficacy of acute treatments for migraine. *J Headache Pain* 6(3):112-20.
- Furiak N, Bansal M (2011). Quantifying cost outcomes differentiated by gender and age in the treatment of migraine headache using step and stratified care. *Value Health* 14(3):A206.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388(10053):1545-602.
- Gonzalez JM, Hauber AB, Levitan B, et al. (2012). Structured benefit-risk assessment of triptan treatments using patient-preference data. *Value Health* 15(4):A147.
- Gonzalez JM, Johnson FR, Runken MC, et al. (2013). Evaluating migraineurs' preferences for migraine treatment outcomes using a choice experiment. *Headache* 53(10):1635-50.
- Hamelsky SW, Lipton RB, Stewart WF (2005). An assessment of the burden of migraine using the willingness to pay model. *Cephalalgia* 25(2):87-100.
- Jacob L, Kostev K (2017). Prescription patterns and the cost of migraine treatments in German general and neurological practices. *Pain Pract* 17(6):747-52.
- Katsarava Z, Lampl C, Mirvelashvili E, et al. (2011). Headache-related burden and willingness to pay for headache treatment in the republic of Georgia. *Cephalalgia* 31(Suppl 1):1-216.
- Krueger RA (1994). Focus groups. A practical guide for applied research. Newbury Park: Sage Publications.
- Leinisch-Dahlke E, Akova-Oztürk E, Bertheau U, et al. (2004). Patient preference in clinical trials for headache medication: the patient's view. *Cephalalgia* 24(5):347-55.
- Lenert LA (2003). Use of willingness to pay to study values for pharmacotherapies for migraine headache. *Med Care* 41(2):299-308.
- Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM (2002). What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache* 42(Suppl 1):3-9.
- Manack A, Buse DC, Serrano D, et al. (2010). Lost productive time and cost due to headache in chronic (CM) and episodic migraine (EM): results from the AMPP study. *J Headache Pain* 11(Suppl 1):S1-S150.
- Manandhar K, Risal A, Linde M, et al. (2015). The burden of headache disorders in Nepal: estimates from a population-based survey. *J Headache Pain* 17:3.
- Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, et al. (2016). The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 17(2):139-47.
- Matías-Guiu J, Caloto MT, Nocea G (2012). Comparison of expected outcomes between patients and neurologists using Kano's methodology in symptomatic migraine treatment. *Patient* 5(3):147-62.
- Mitsikostas DD, Belesiotti I, Arvaniti C, et al. (2017). Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain* 18(1):102.
- Peres MF, Silberstein S, Moreira F, et al. (2007). Patients' preference for migraine preventive therapy. *Headache* 47(4):540-5.
- Rastenyte D, Mickevičienė D, Stovner LJ, et al. (2017). Prevalence and burden of headache disorders in Lithuania and their public-health and

- policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain* 18(1):53.
- Rencz F, Brodsky V, Péntek M, et al. (2015). Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci* 36(2):197-202.
- Rhee G, Harris I (2017). Gender differences in the use of complementary and alternative medicine and their association with moderate mental distress in U.S. adults with migraines/severe headaches. *Headache* 57:97-108.
- Serrano D, Manack AN, Reed ML, et al. (2013). Cost and predictors of lost productive time in chronic migraine and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Value Health* 16(1):31-8.
- Sharma K, Remanan R, Singh S (2013). Quality of life and psychiatric co-morbidity in Indian migraine patients: a headache clinic sample. *Neurol India* 61(4):355-9.
- Smelt AF, Louter MA, Kies DA, et al. (2014). What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS One* 9(6):e98933.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 15:31.
- Talarska D, Zgorzalewicz-Stachowiak M (2007). The influence of selected factors on the quality of life of children with headaches. *Adv Med Sci* 52(Suppl 1):123-5.
- Tarricone R (2006). Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy* 77(1):51-63.
- Turchetti G, Bellelli S, Amato M, et al. (2017). The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ* 18(7):847-58.
- Wu J, Noxon V, Lu ZK (2015). Patterns of use and health expenses associated with triptans among adults with migraines. *Clin J Pain* 31(8):673-9.
- Zebenigus M, Tekle-Haimanot R, Worku DK, et al. (2017) The burden of headache disorders in Ethiopia: national estimates from a population-based door-to-door survey. *J Headache Pain* 18(1):58.
- Zimmer T, Møller CB, Westergaard M, et al. (2014). EHMTI-0209. Headache management is more than just managing pain. *J Headache Pain* 15(Suppl 1):C28.

CONCLUSIONI

Autore

L'attenzione alle differenze di genere appare un approccio essenziale non solo per le malattie cronico-degenerative o infettive ma anche per l'emicrania, una patologia diffusa che, come descritto nel *Libro bianco*, coinvolge non solo gli aspetti fisici ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, nuocendo alla qualità della vita e impoverendo le relazioni affettive e sociali.

Da quanto riportato, le donne con emicrania si scontrano con una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini che soffrono della stessa patologia. Per dolore o malessere causato dall'emicrania, le donne, rispetto agli uomini, perdono un numero maggiore di giornate lavorative, di giornate di attività sociale e di cura della famiglia, oltre a recarsi più spesso al lavoro in condizioni di malessere. Il quadro che emerge dalla ricerca scientifica, da quella economica e dall'esperienza delle associazioni di pazienti e delle associazioni che seguono con particolare interesse la salute del mondo femminile in Italia, è che oggi manca una consapevolezza sociale sulla malattia e sulle sue implicazioni: le pazienti percepiscono l'emicrania come una patologia "invisibile".

Alla luce di quanto detto sarà fondamentale creare una "cultura dell'emicrania", una consapevolezza sociale che possa eliminare eventuali stigmi e che possa portare alla luce questa problematica soprattutto in un'ottica di genere. Ad esempio, il Medico di Medicina Generale (MMG) rappresenta il primo referente per chi soffre di emicrania e un MMG correttamente formato e informato potrà rassicurare il paziente (più spesso la paziente) sul fatto che la condizione di cui soffre è reale e curabile indirizzandolo/a al contempo verso strutture e specialisti esperti nella gestione della patologia. Inoltre, la forte caratterizzazione di genere e la preponderante prevalenza nelle pazienti in età fertile pongono in prima linea anche figure professionali tradizionalmente coinvolte con l'universo femminile e la maternità. Purtroppo però, la diversa organizzazione dei Servizi Sanitari Regionali pone ai pazienti un evidente problema di identificazione del corretto percorso nell'ambito della medicina specialistica. Occorre assicurare al paziente, in relazione alla forma e allo stato di malattia, all'età, al genere, alle condizioni e ai fattori che interferiscono e modulano la sintomatologia, un sistema di cure con criteri espliciti in linea con gli standard europei e con il progresso delle conoscenze medico-scientifiche.

Un'ulteriore e importante criticità riguarda la spesa sanitaria. La ricerca chiaramente dimostra che i pazienti affetti da emicrania vanno incontro a un significativo livello di spesa "out of pocket". La loro disponibilità di reddito diviene quindi un parametro importante nell'accesso alle cure. Le donne, disponendo di un reddito medio inferiore rispetto agli uomini, tendono a

curarsi di meno e nel contempo, a causa del loro ruolo nell'ambito della famiglia e della società, necessitano maggiormente di assistenza familiare informale e formale per gestire la loro patologia.

È quindi necessario identificare strategie che possano consentire un miglioramento della qualità di vita soprattutto delle donne, ma ovviamente anche degli uomini affetti da questa patologia che ha importanti riflessi sociali e presenta dei rilevanti costi diretti e indiretti per il Servizio Sanitario Nazionale.

L'istituendo Osservatorio sulla Medicina di Genere che, in base all'articolo 3 del ddl 3/2018, dovrebbe far capo al Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità potrà fornire un contributo importante nel profilare il "fenomeno emicrania" sulla base di dati scientifici solidi e indicare i percorsi clinico-assistenziali più adatti e appropriati.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2018
da Ti Printing srl
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma