PROGETTO EMICARE: LA GESTIONE INTEGRATA DELLE PATOLOGIE DI GENERE AD ELEVATO IMPATTO SOCIALE

IL CASO DELL'EMICRANIA

ROUND TABLE MULTI STAKEHOLDERS CAMPANIA 2019

Il valore del percorso diagnostico e terapeutico integrato

Gioacchino Tedeschi

Prima Clinica Neurologica e Neurofisiopatologia

Università degli Studi della Campania, "L.Vanvitelli"

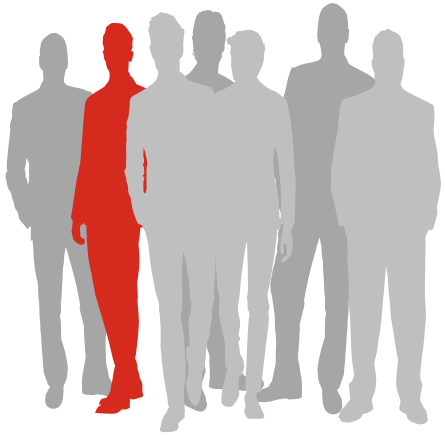
Napoli

Università degli Studi della Campania *Luigi Vanvitelli*

Outline

- ✓ *Emicrania: aspetti epidemiologici e clinici*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in elezione*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in urgenza*
- ✓ *Nuovi approcci terapeutici*
- ✓ *Ipotesi di percorsi organizzativi in Campania*

Global burden dell'emicrania



1 su 16 uomini

1 su 5 donne

1 su 11 bambini

1 su 4 abitazioni

Italia: 6 milioni pts soffrono di emicrania

840.000 pts soffrono di emicrania cronica

Campania: 300.000 pts soffrono di emicrania

42.000 pts soffrono di emicrania cronica

Ogni anno 2.5% pts da emicrania episodica → emicrania cronica

GBD 2016. *Lancet. 2017;390:1211-1259;* Steiner et al. *J Headache Pain. 2013;14:1.*
Vos et al. *Lancet. 2012;380:2163-2196;* Woldeamanuel et al. *J Neurol Sci. 2017;372:30715.* Wöber-Bingöl. *Curr Pain Headache Rep. 2013;17:341.*

The Cost of Brain Diseases: A Burden or a Challenge?

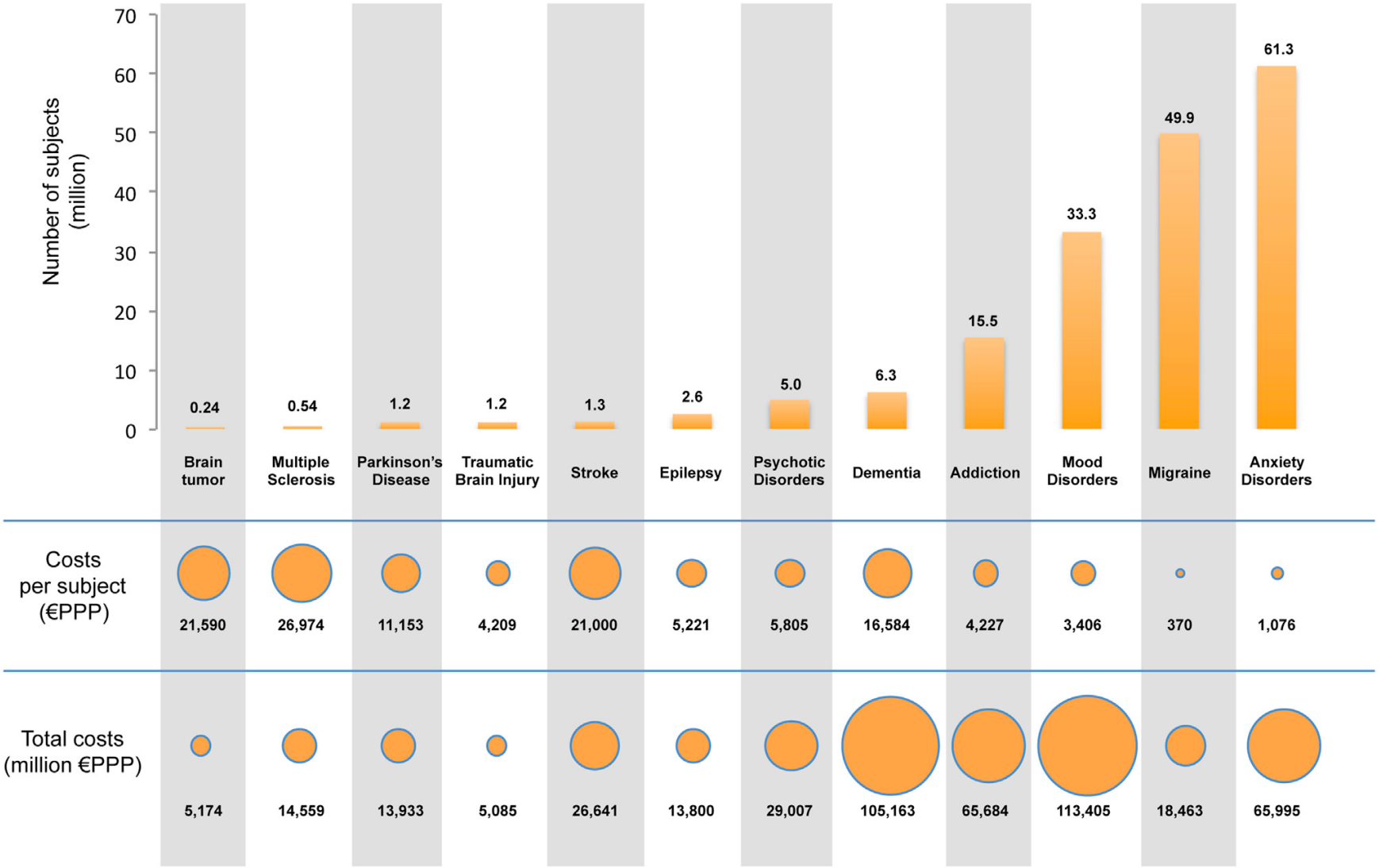
Di Luca & Olesen. Neuron 2014

- The calculation was based on the cost of a given disorder in one single person per year and the 1.year prevalence of the ddisorder
- The cost of brain diseases in Europe has been estimated 798 billion euros per year
- One-third of all European citizens (179 million people) had at least one brain disorder

FENS Federation of European Neuroscience Societies

For personal use only

Cost of disorders of brain in Europe in 2010



For personal use only

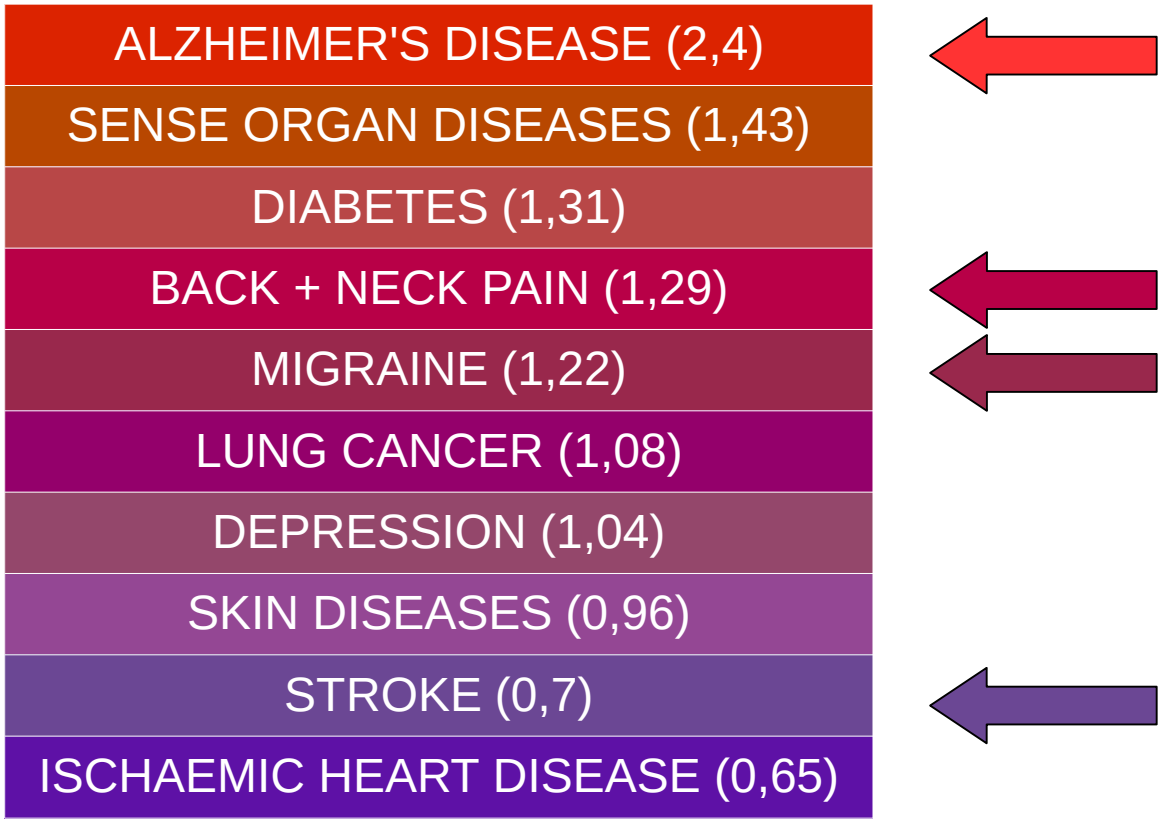
Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

*GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators**

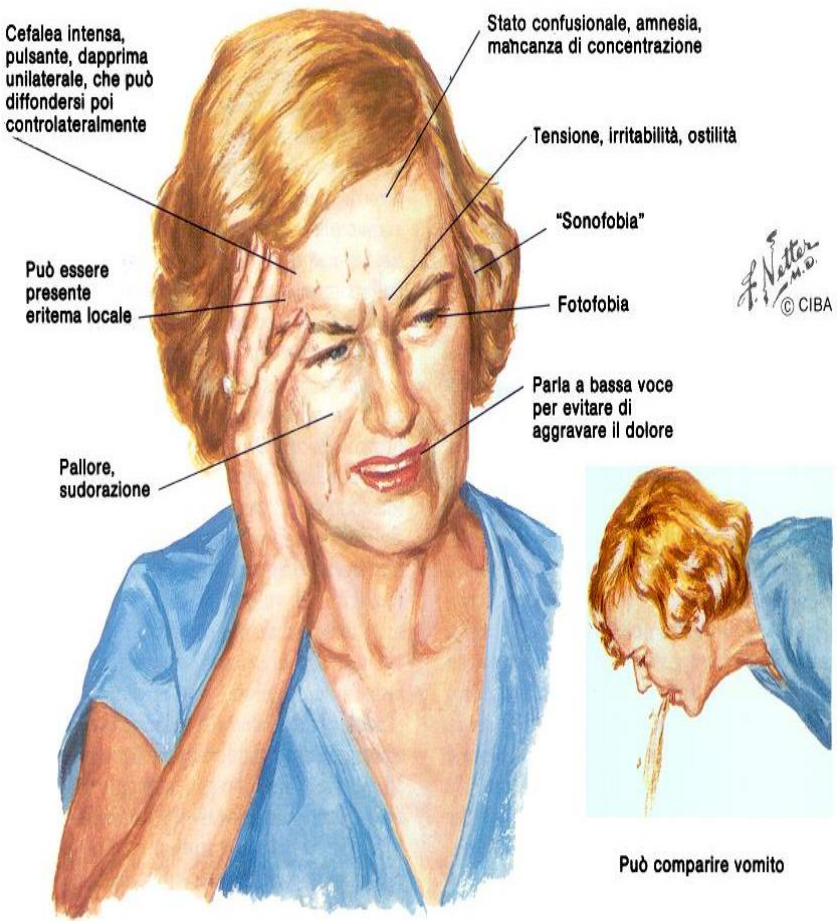
Lancet 2017, 1260-344

DALYs(*disability-adjusted life-years)* anni di vita corretti per disabilità = somma degli anni di vita persi per mortalità prematura + anni di vita vissuti con disabilità

Principali dieci cause di DALYs (rapporto tra DALYs misurato nei pazienti e atteso nella popolazione)



Emicrania: caratteristiche cliniche



1.1 Emicrania senza aura

A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D

B. La cefalea dura 4-72 ore (**non trattata o trattata senza successo**)

C. La cefalea presenta almeno **due** delle seguenti caratteristiche:

1. localizzazione unilaterale
2. dolore di tipo pulsante
3. dolore con intensità media o forte
4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)

D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:

1. presenza di nausea **e/o** vomito
2. presenza di fotofobia **e** fonofobia

E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

International Headache Classification – ICHD-III, 2018

Aura emicranica: caratteristiche cliniche

1.2 Emicrania con aura

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C

B. Uno o più dei seguenti sintomi reversibili:

1. **visivi**
2. **sensitivi**
3. **parola/linguaggio**
4. **motori**
5. del tronco encefalo
6. retinici

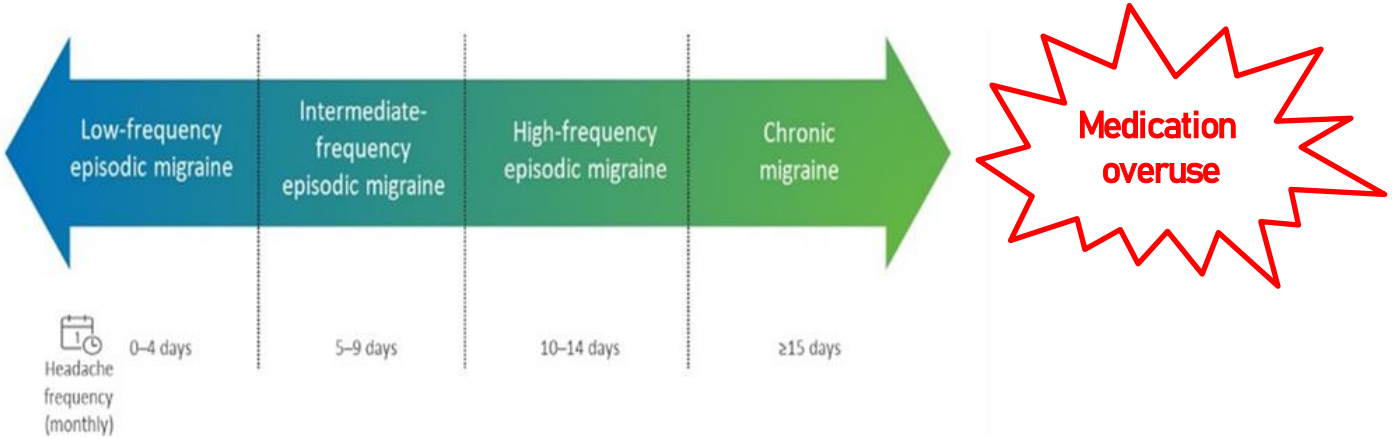
C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:

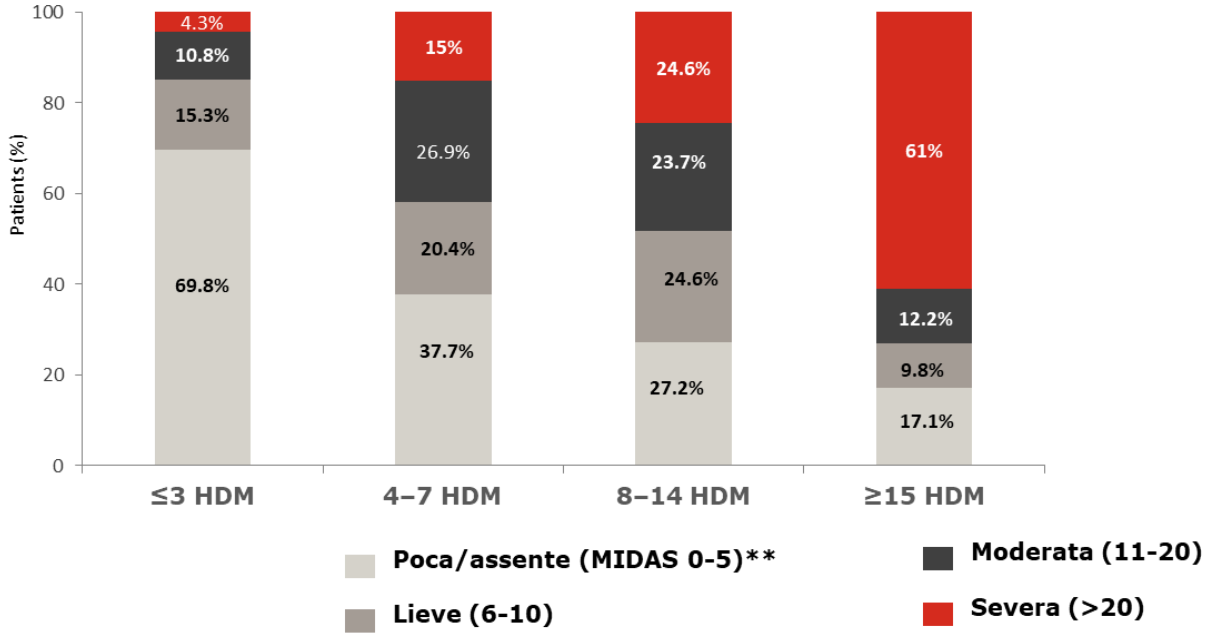
1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
2. ogni singolo sintomo dura **5-60 minuti**
3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
4. l'aura è **accompagnata, o seguita** entro 60 minuti, da cefalea

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio

International Headache Classification – ICHD-III, 2018

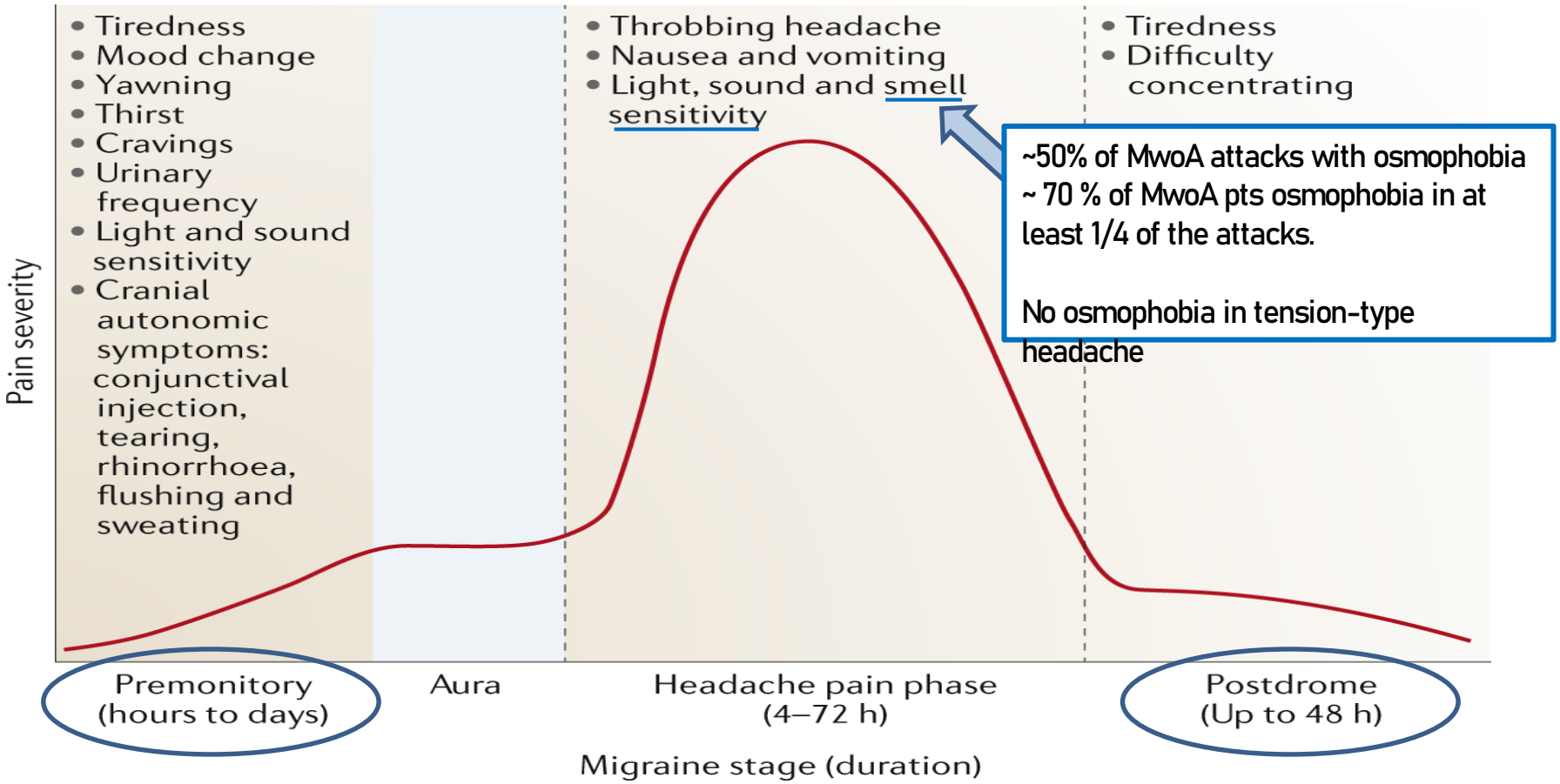
Emicrania: frequenza e disabilità





Ford et al. *Headache. 2017*

Evoluzione dell'attacco emicranico



~50% of MwoA attacks with osmophobia
~ 70 % of MwoA pts osmophobia in at least 1/4 of the attacks.

No osmophobia in tension-type headache

Karsan et al., Nature Review Neurology 2018 *Karsan et al.*, European Neurological Review

Outline

- ✓ *Emicrania: aspetti epidemiologici e clinici*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in elezione*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in urgenza*
- ✓ *Nuovi approcci terapeutici*
- ✓ *Ipotesi di percorsi organizzativi in Campania*

Segni di allarme - Anamnesi

1) Cefalea ad insorgenza improvvisa
2) Prima e peggiore cefalea della vita
3) Cefalea di nuova insorgenza dopo i 50 anni (*4x*)
4) Cefalea acuta in concomitanza di sforzo fisico/orgasmo
5) Cefalea acuta in pz con patologie e/o trattamenti interferenti sull'emocoagulazione
6) Cefalea acuta in pz con patologie e/o trattamenti interferenti sull'immunità
7) Modifiche recenti di comportamento/performance/attenzione/vigilanza
8) Sintomi neurologici precedenti/sovrapposti/successivi alla fase dolorosa (di tipo deficitario o irritativo) non compatibili con aura emicranica

Segni di allarme – Esame Obiettivo

1) Alterazione dello stato di coscienza
2) Segni meningei
3) Segni neurologici focali
4) Papilla da stasi
5) Febbre con o senza segni di infezione (brividi scuotenti, rush cutaneo)
6) Fluttuazioni della vigilanza e condotta suggestiva di encefalopatia

Patologie di competenza

- Oculistica
- ORL
- Ortopedica
- Internistica
- Vascolare (soffi dei tronchi epiaortici, validità dei polsi temporali)
- Trigger points trigeminali e cranio-cervicali
- Valutazione dell'articolazione temporo-mandibolare

Cause di «thunderclap headache»

- Emorragia Sub Aracnoidea (ESA)
- Emorragia intracerebrale
- Trombosi venosa intracranica
- Idrocefalo intermittente
- Meningite/Encefalite
- Sindromi reversibili da vasocostrizione cerebrale
- Dissezione dell’arteria cervicale/arco aortico
- Arterite
- Apoplessia pituitaria
- Nevralgia grande occipitale
- Ipotensione liquorale idiopatica
- Cefalea a grappolo
- Intossicazione da CO

Scenari assistenziali per cefalea - 0

Primo contatto (MMG)

Il paziente non in carico presso il Centro Cefalee (o perché ha terminato il suo iter diagnostico-terapeutico o perché ancora non è venuto in contatto con Università/Ospedale o uno specialista neurologo), viene gestito primariamente dal proprio MMG.

Nell'ambito della medicina generale è possibile trattare con successo il 90% delle persone che richiedono una visita medica per cefalea (Primo Contatto)

La valutazione diagnostica di un paziente con cefalea da parte del MMG dovrebbe mirare ad identificare:

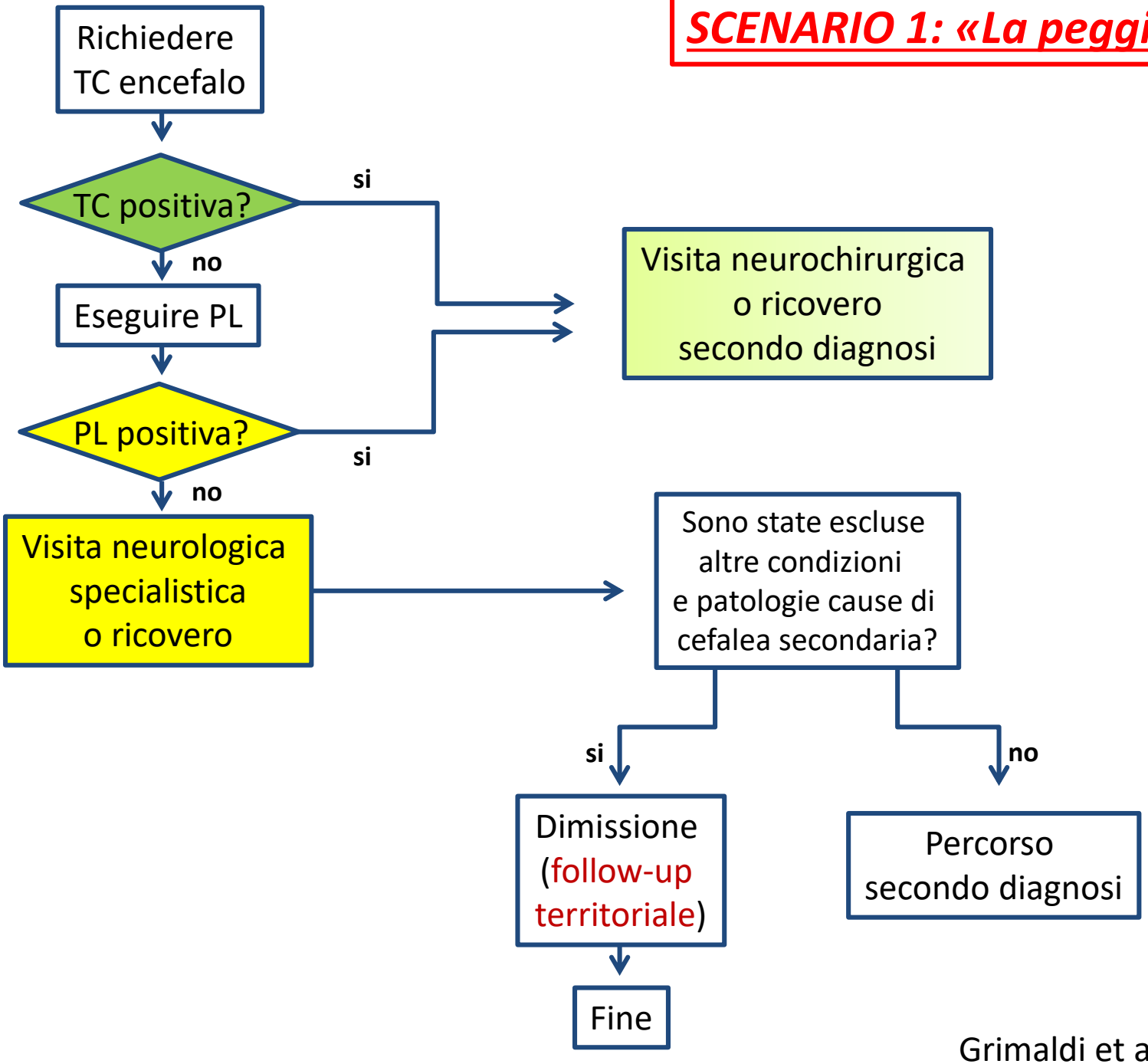
1. **Criteri di urgenza/invio in PS**
2. Criteri di urgenza differibile
3. Criteri per la diagnosi delle principali forme di cefalea primaria

Grimaldi et al., J Neurol 2009

Outline

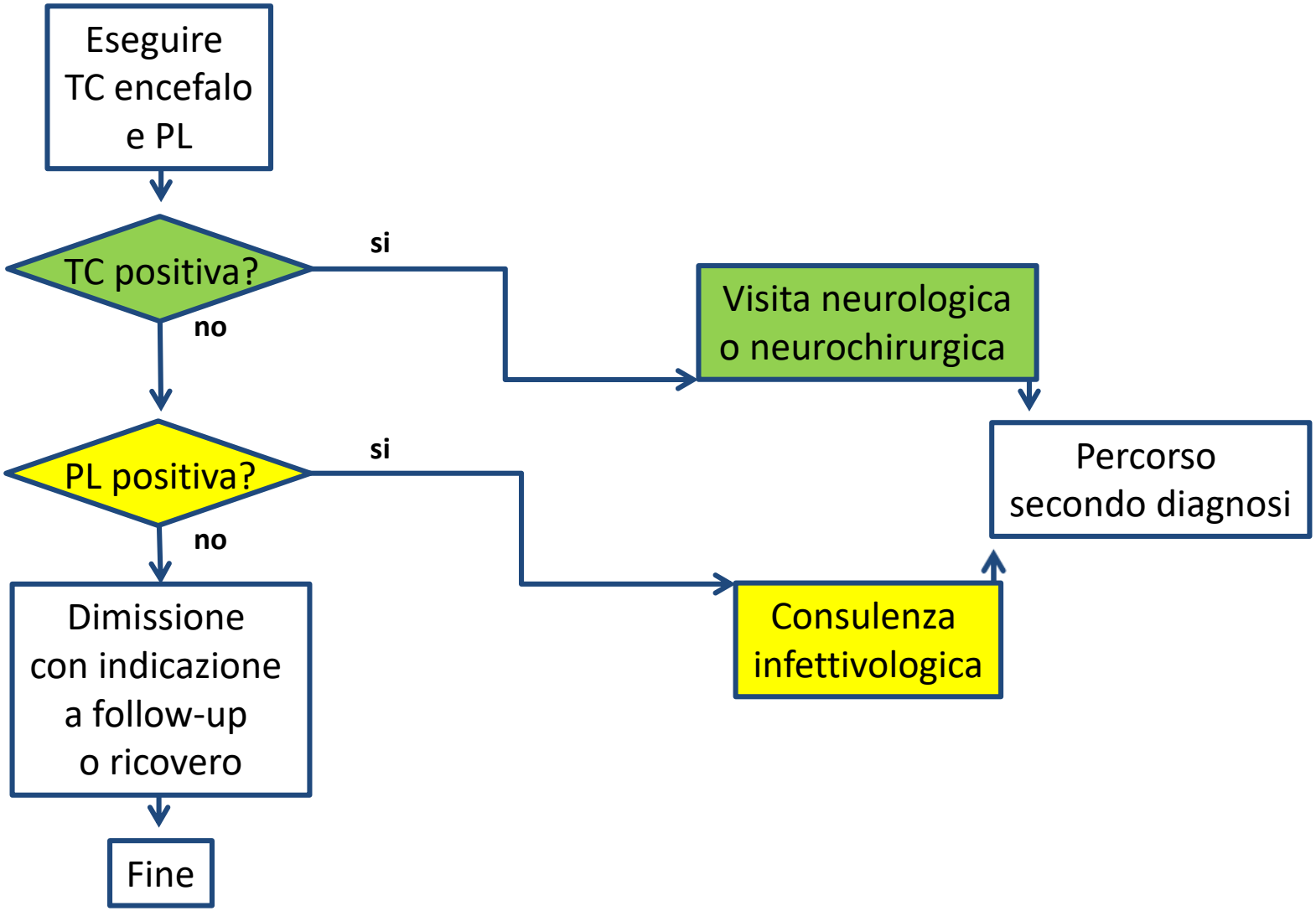
- ✓ *Emicrania: aspetti epidemiologici e clinici*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in elezione*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in urgenza*
- ✓ *Nuovi approcci terapeutici*
- ✓ *Ipotesi di percorsi organizzativi in Campania*

SCENARIO 1: «La peggiore cefalea»



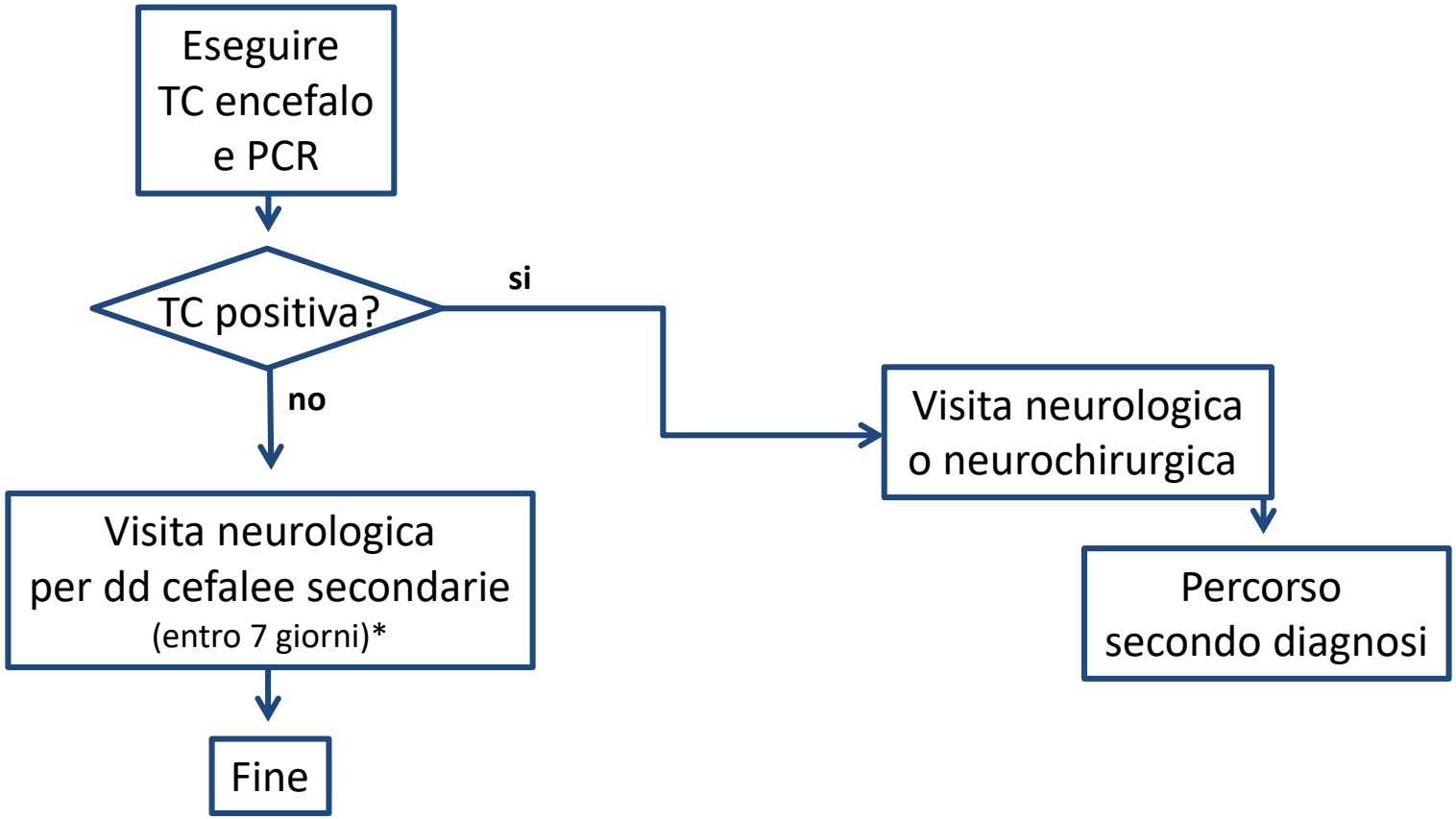
Grimaldi et al., J Neurol 2009

SCENARIO 2: «Cefalea con febbre e rigor nucale»



Grimaldi et al., J Neurol 2009

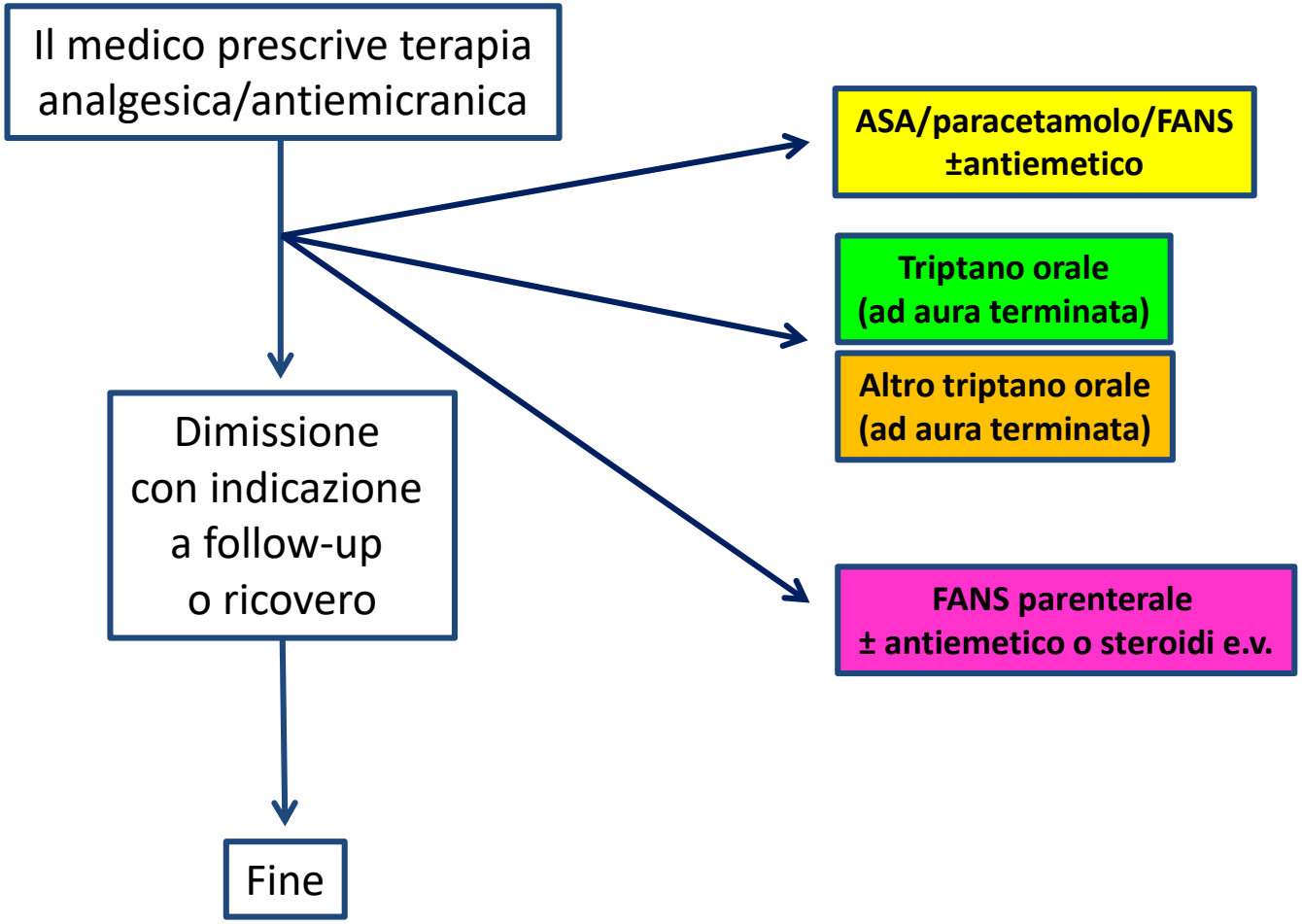
SCENARIO 3: «Cefalea de-novo in adulto non cefalalgico»



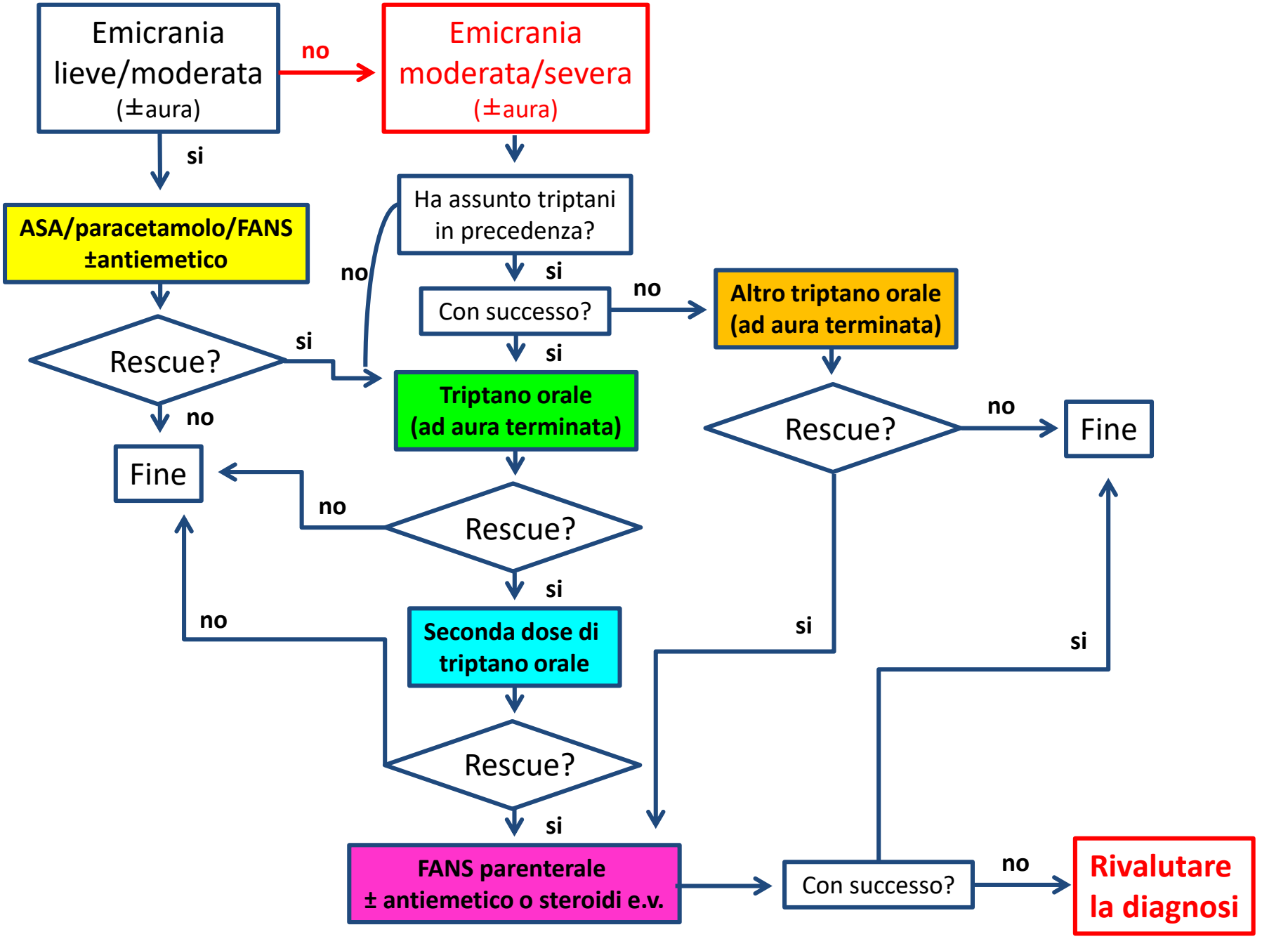
*La richiesta deve essere fatta su impegnativa del SSN – priorità

Grimaldi et al., J Neurol 2009

SCENARIO 4: «Crisi cefalalgica in cefalalgico noto»



Grimaldi et al., J Neurol 2009



Grimaldi et al., J Neurol 2009

Outline

- ✓ *Emicrania: aspetti epidemiologici e clinici*
- ✓ ***Approccio al paziente emicranico in elezione***
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in urgenza*
- ✓ *Nuovi approcci terapeutici*
- ✓ *Ipotesi di percorsi organizzativi in Campania*

Terapie di prevenzione (riposizionamento)

Migraine type	Treatment*		Evidence level†	
	Category	Agent	EFNS[106]	AHS/AAN[142]
Episodic	Beta-blockers	Metoprolol	A	A
		Propranolol	A	A
		Timolol	–	A
	Anticonvulsants	Valproic acid	A	A
		Topiramate	A	A
		Gabapentin	C	U
	Calcium channel blockers	Flunarizine	A	–
	Antidepressants	Amitriptyline	B	B
	Other	Candesartan	C	C
		Lisinopril	C	C
		Methysergide	C	–
Chronic	Other	OnabotulinumtoxinA[143]	–	–

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018
EMA/375438/2018

Approvate nuove misure volte a evitare l'esposizione a valproato durante la gravidanza

I medicinali a base di valproato sono dunque ora controindicati, ossia non devono essere utilizzati, in ragazze e donne in età fertile, a meno che non si seguano i termini di un particolare **programma di prevenzione della gravidanza**

Studio Eurolight e scarsa «medical care»

Katsarava et al. The Journal of Headache and Pain (2018) 19:10
DOI 10.1186/s10194-018-0839-1

The Journal of Headache and Pain

RESEARCH ARTICLE Open Access

Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study

Zaza Katsarava[1*], Maka Mania[2], Christian Lampl[3], Johanna Herberhold[4] and Timothy J. Steiner[5,6]

- 1175 (33.8%) della popolazione in studio (9247) riportava una frequenza di attacchi emicranici superior a 5 al mese rispettando quindi I criteri per assumere e trarre beneficio da una terapia di profilassi farmacologica
- Solo 1.6–6.4% di tale popolazione riceveva un trattamento di profilassi farmacologica per l'emicrania

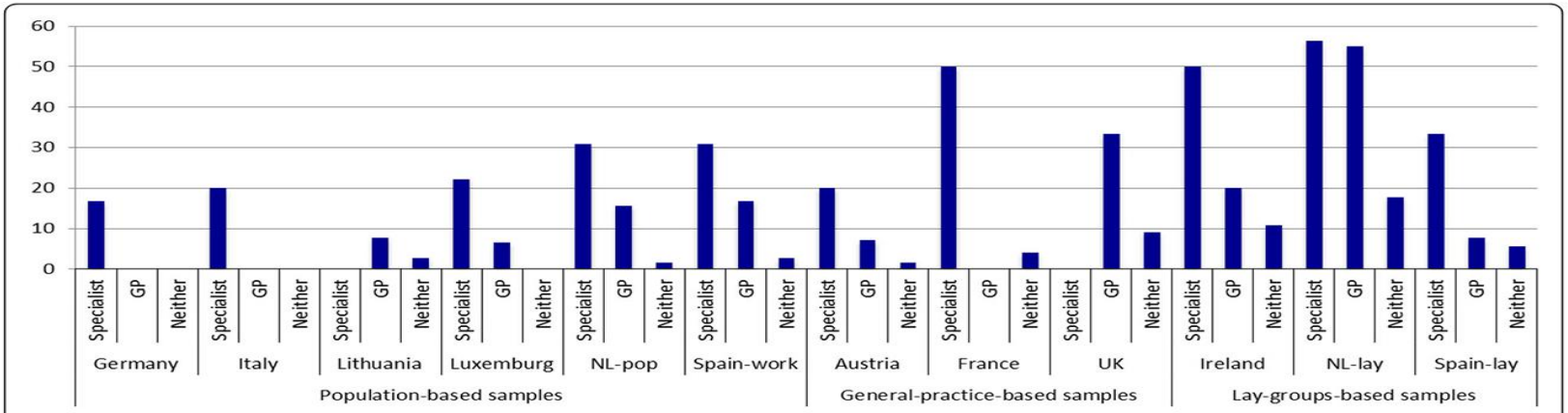
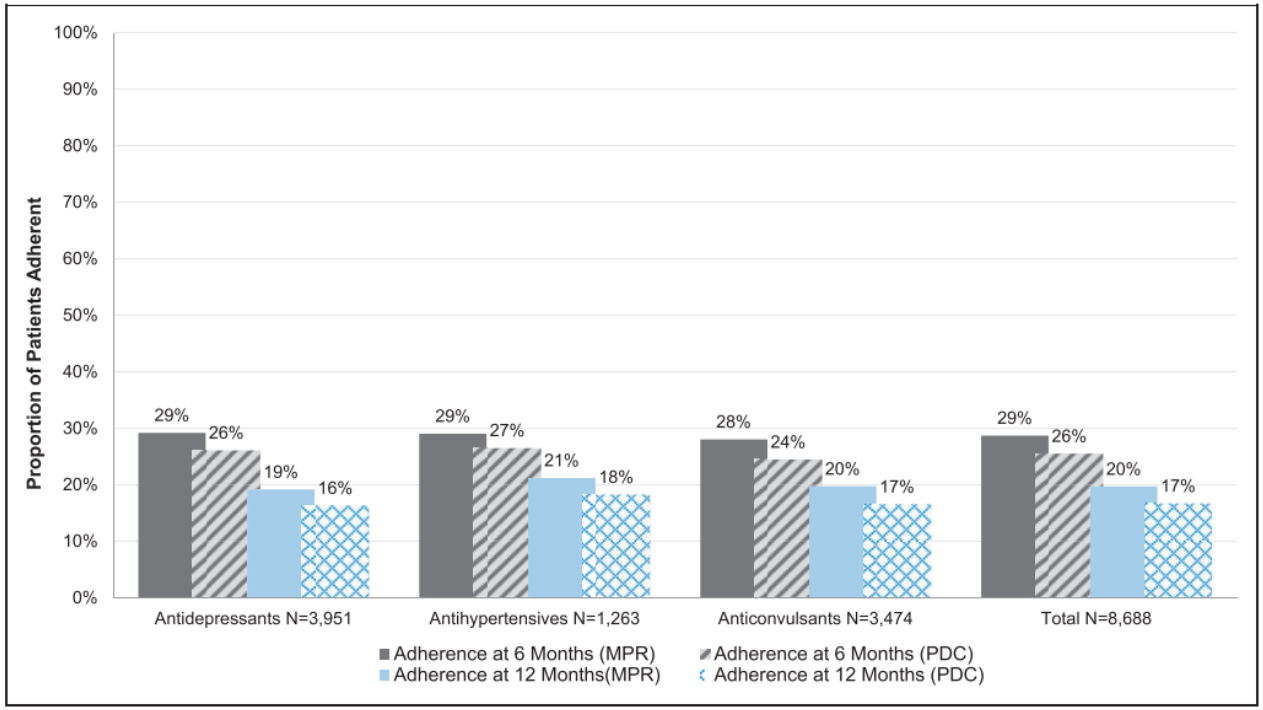
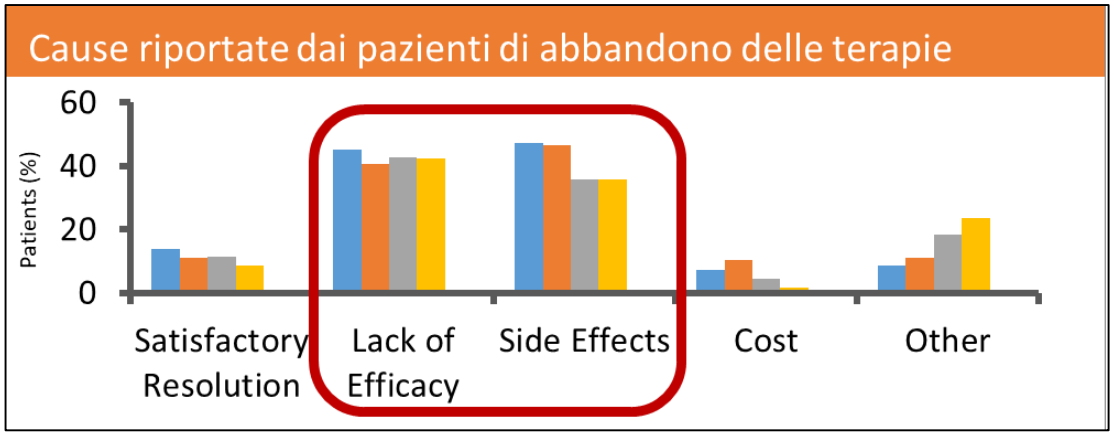


Fig. 2 Proportion (%) of eligible participants with using migraine-preventative treatment, by country and by whom consulting. NL-pop: Netherlands-population; Spain-work: Spain-workplace; NL-lay: Netherlands-lay

Scarsa aderenza alle terapie di profilassi

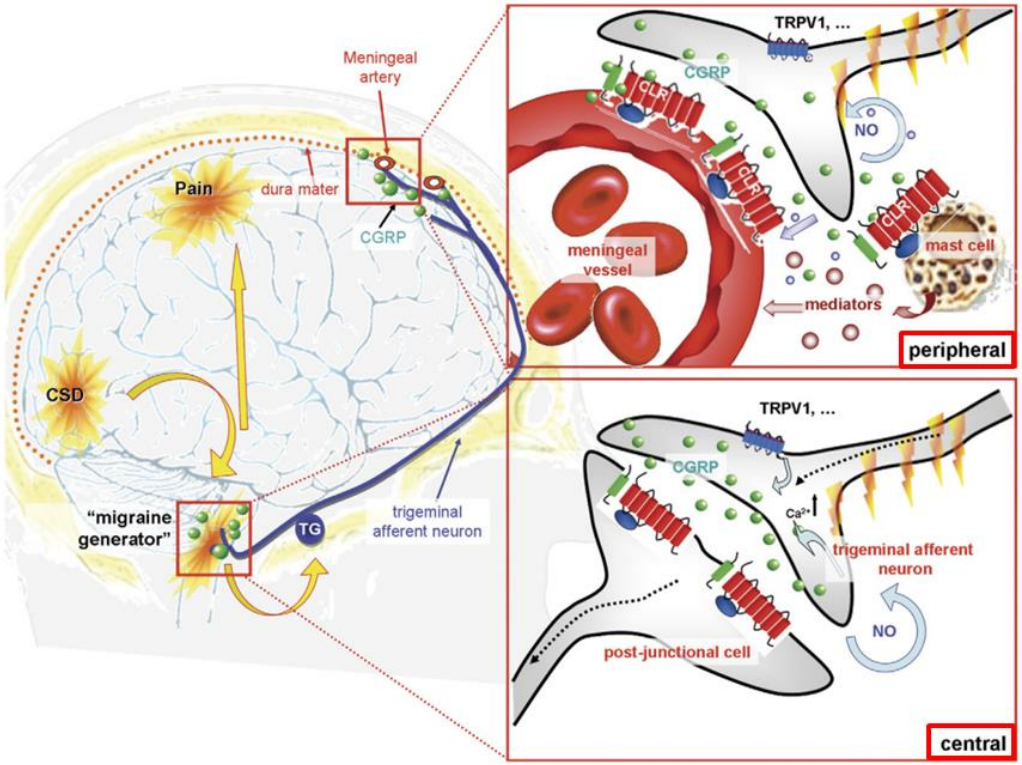




Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP)

Neuropeptide di 37 amminoacidi

- prodotto ubiquitariamente nel nostro organismo
- si libera nel corso dell'attacco di emicrania
- la sua somministrazione induce l'attacco di emicrania



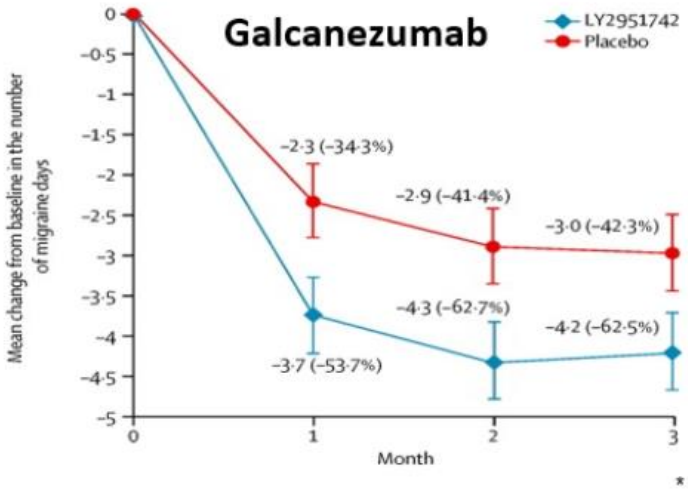
Vasodilatazione delle arterie meningee

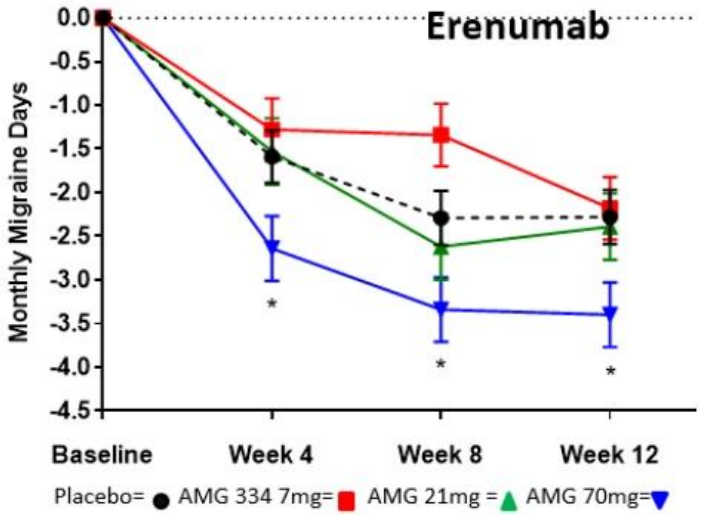
Degranulazione mastocitaria con infiammazione neurogena

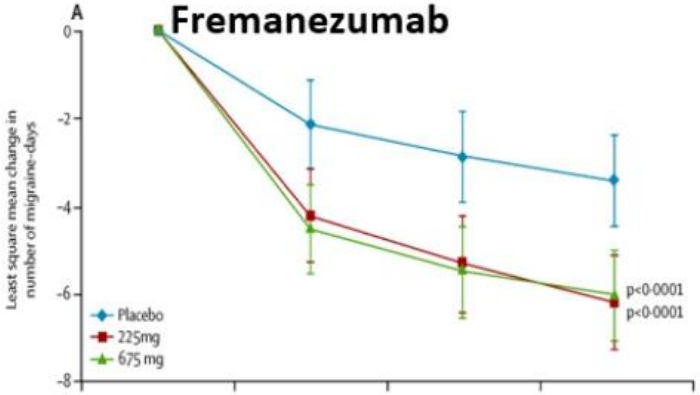
Trasmissione del dolore

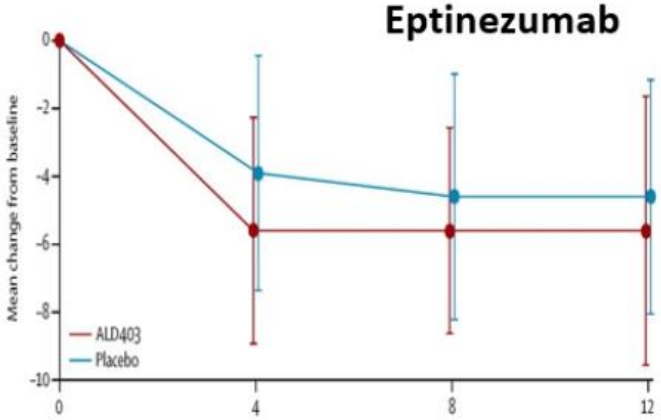
CGRP-Ab: efficacia

Riduzione significativa dei giorni di emicrania al mese





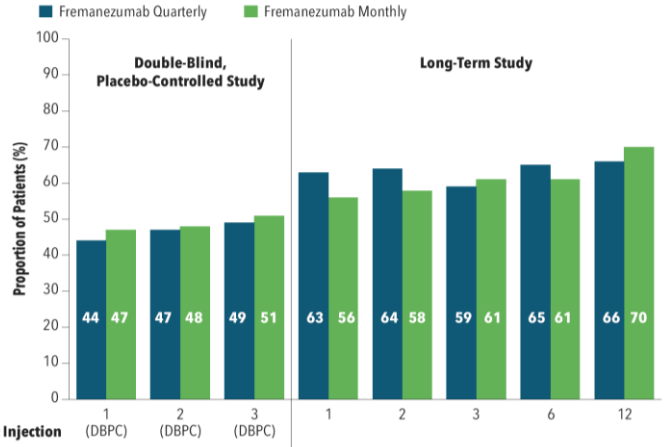




CGRP-Ab: efficacia

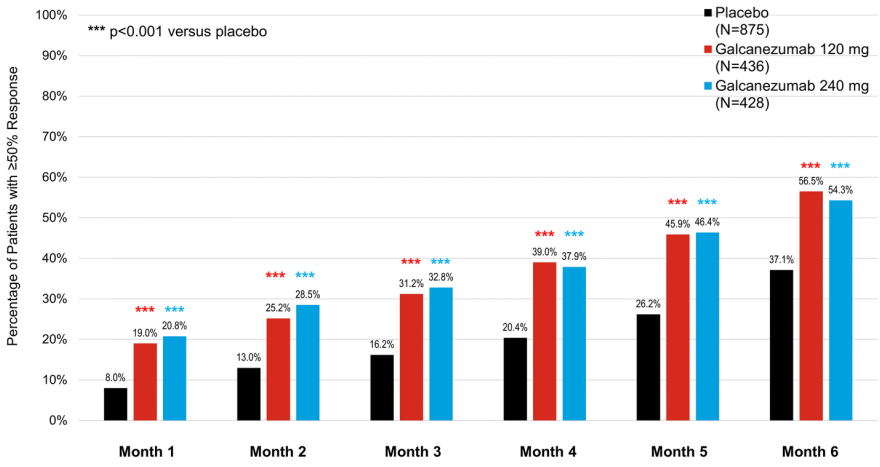
≥50% responder dal 50% al ~65% *

Fremanezumab

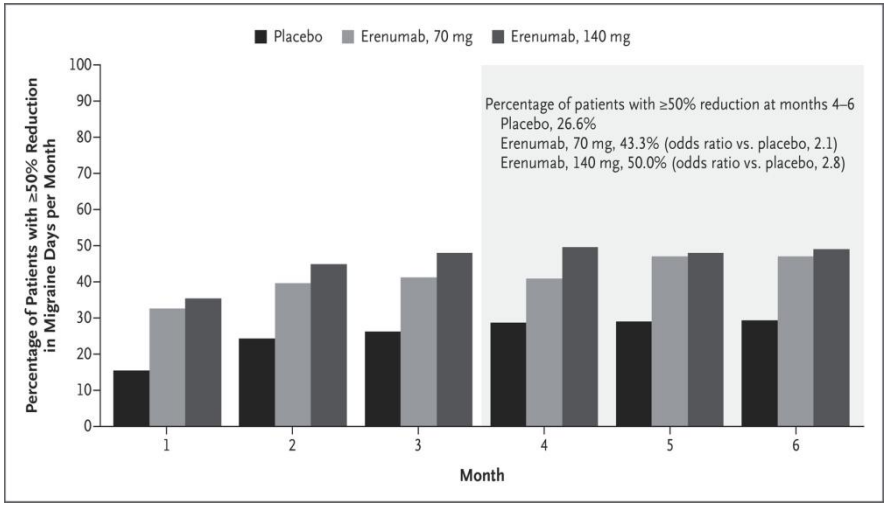


Month After First Injection	1 (DBPC)	2 (DBPC)	3 (DBPC)	1	2	3	6	12
Fremanezumab Quarterly (Total n)	288	274	269	392	380	372	346	114
Fremanezumab Monthly (Total n)	287	274	263	382	372	361	337	113

Galcanezumab



Erenumab

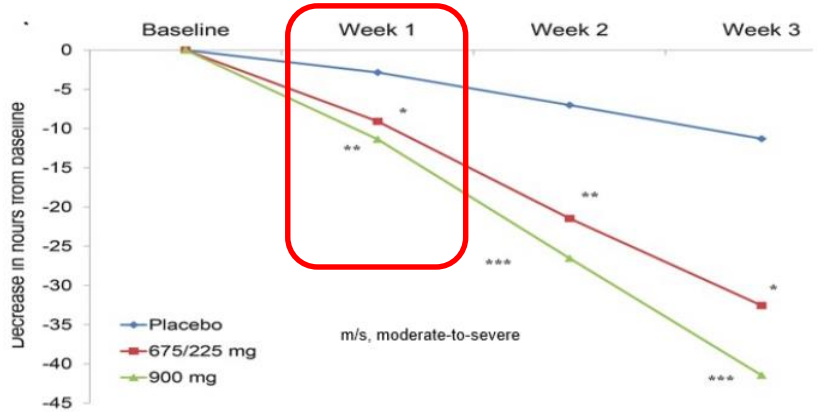


*a 6 mesi, in pazienti con emicrania episodica

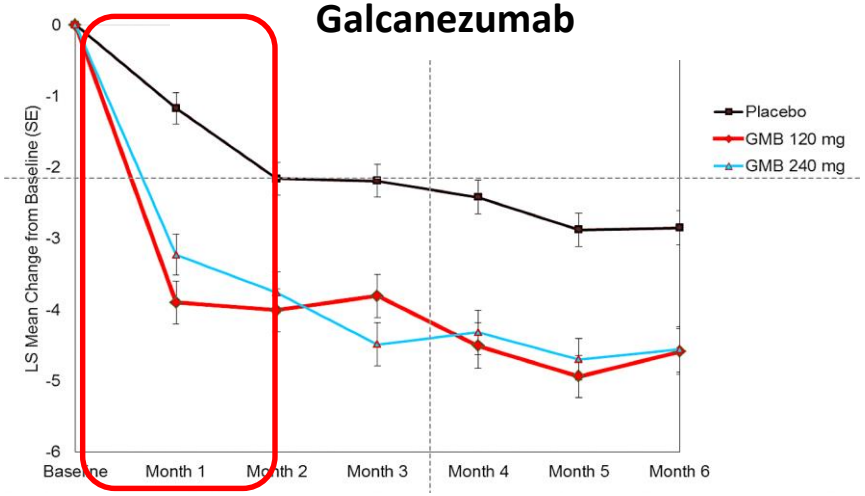
CGRP-Ab: efficacia

Rapidità d'azione

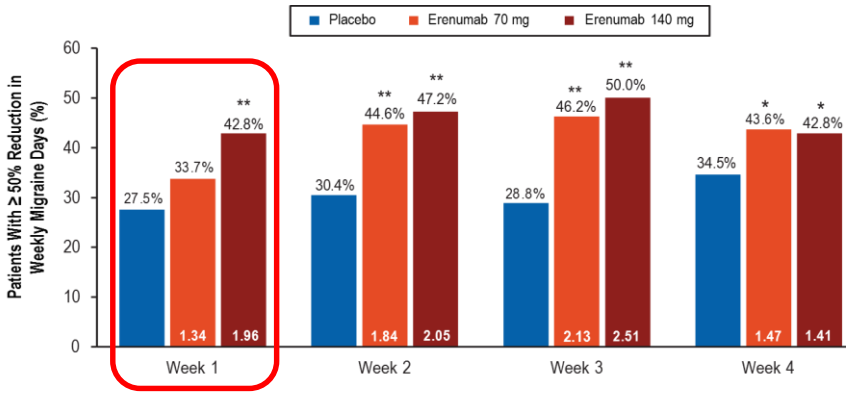
Fremanezumab



Galcanezumab



Erenumab



CGRP-Ab: sicurezza

Event, n[a] (r)	Double-blind treatment phase, placebo (n = 153)	Double-blind treatment phase, erenumab 70 mg (n = 106)	OLE phase, erenumab 70 mg (n = 383)
All AEs	82 (350.1)	57 (326.2)	300 (140.6)
Common AEs			
Nasopharyngitis	12 (33.9)	6 (23.3)	66 (13.4)
Upper respiratory tract infection	3 (8.0)	3 (11.4)	42 (8.0)
Back pain	4 (10.8)	1 (3.8)	27 (5.0)
Influenza	5 (13.5)	1 (3.5)	27 (5.0)
Grade ≥2	37 (117.1)	23 (98.0)	216 (65.1)
Grade ≥3	2 (5.3)	3 (11.5)	47 (9.0)
Serious AEs	0	1 (3.8)	21 (3.8)
AEs leading to discontinuation of IP	2 (5.3)	3 (11.5)	14 (2.5)
Ischemic heart disease/cerebrovascular AEs of interest			
Arteriosclerosis	0	0	1 (0.2)
Myocardial ischemia	0	0	1 (0.2)
ECG T-wave inversion	1 (2.7)	0	1 (0.2)

Abbreviations: IP = investigational product; OLE = open-label extension; r = exposure-adjusted rate per 100 patient-years (n/e*100).
[a] Number of patients reporting at least 1 occurrence of event.

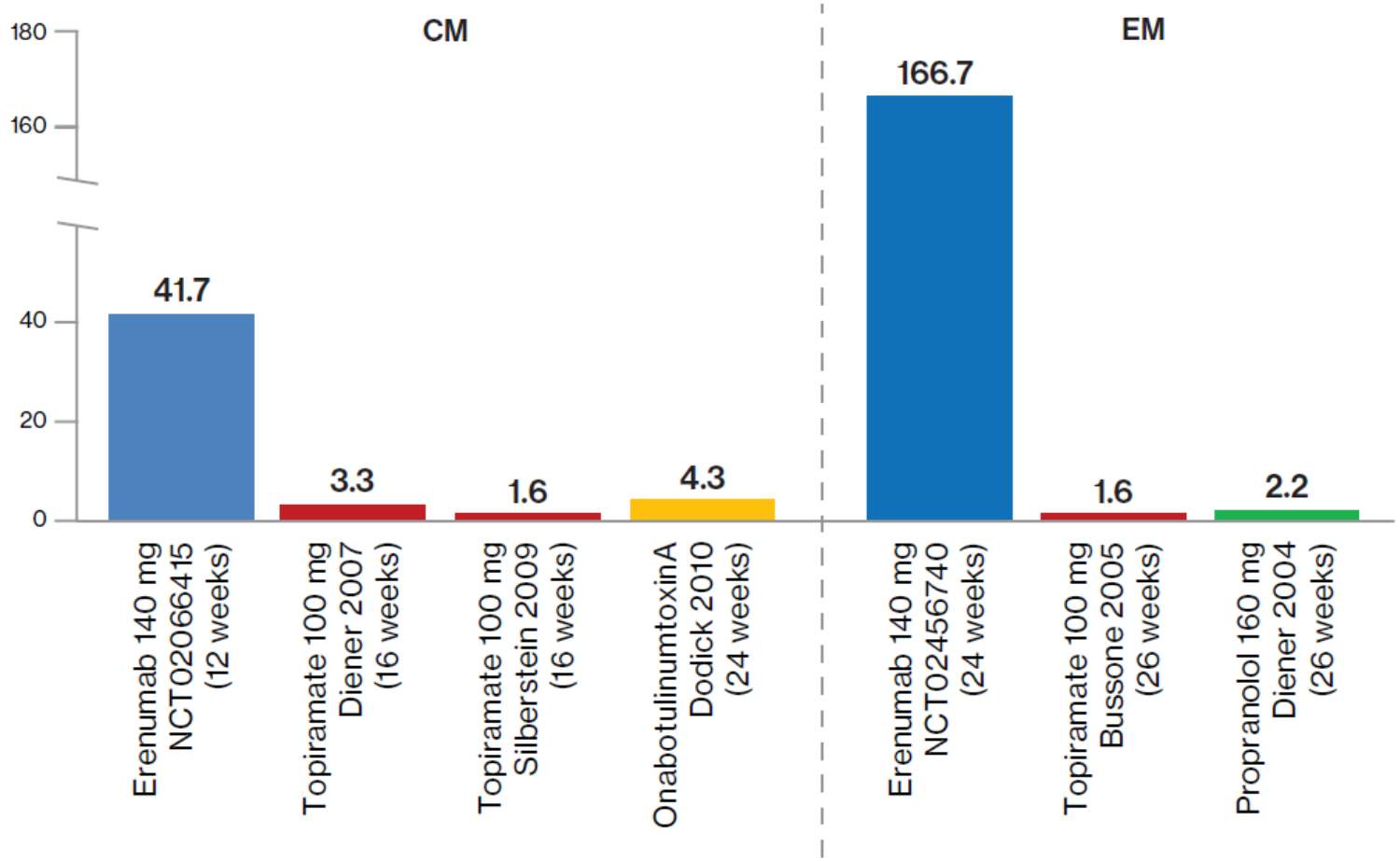
CGRP-Ab: sicurezza

	Chronic migraine				Episodic migraine		
	Erenumab 140 mg	**Topiramate 100 mg**		**Onabotulinum-toxin A**	**Erenumab 140 mg**	**Topiramate 100 mg**	**Propranolol 160 mg**
Data source :	Study 20120295	Silberstein et al 2007 & 2009	Diener et al 2007	Dodick et al 2010	Study 20120296	Bussone et al 2005	Diener et al 2004
NNT - 50% RR (95% CI)	6 (4,12)	13 (NE, NE)	4 (3, 10)	9 (6, 15)	6 (4, 9)	5 (4, 6)	5 (4, 10)
NNH - % d/c due to AEs (95% CI)	250 (NE, NE)	21 (NE, NE)	13 (NE, NE)	39 (23, 100)	1000* (NE, NE)	8 (6, 13)	11 (6, 72)

NNT = Number Need to Treat
NNH = Number Needed to Harm

CGRP-Ab: likelihood of being helped or harmed

LLH = NNH/NNT

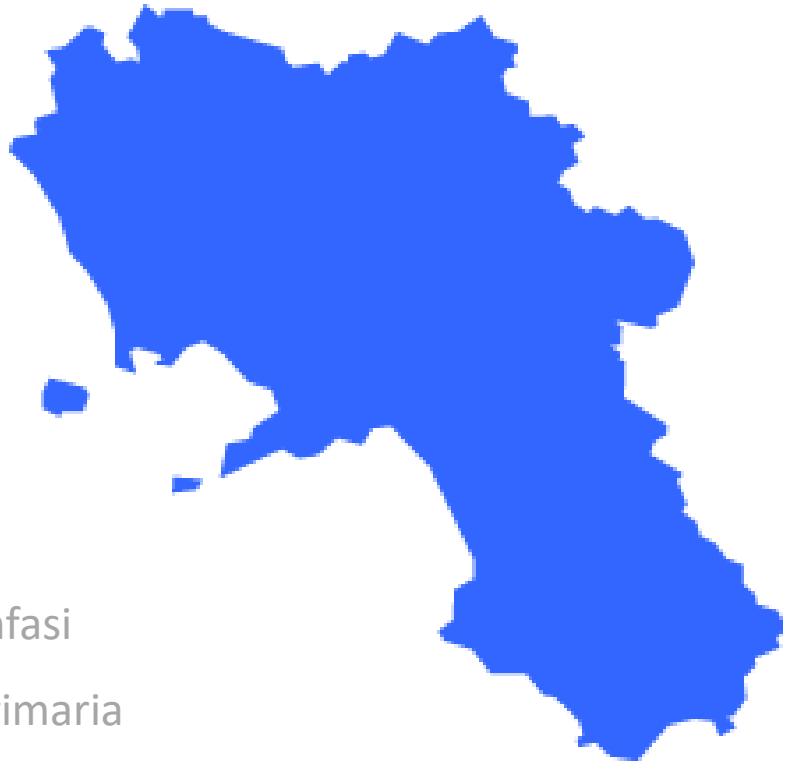


Outline

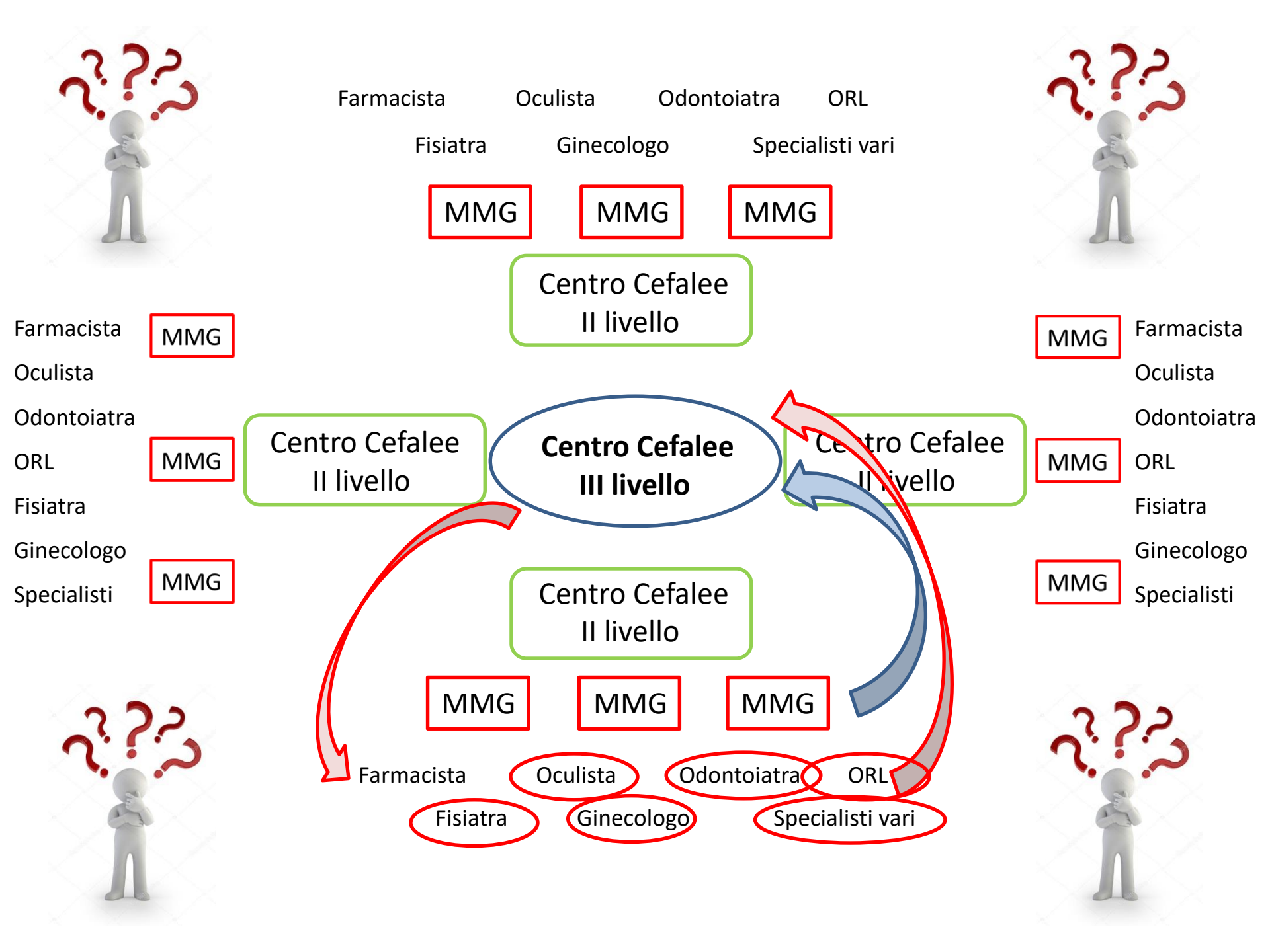
- ✓ *Emicrania: aspetti epidemiologici e clinici*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in elezione*
- ✓ *Approccio al paziente emicranico in urgenza*
- ✓ *Nuovi approcci terapeutici*
- ✓ *Ipotesi di percorsi organizzativi in Campania*

Rete Cefalee Campania

Necessità di una **rete integrata e multidisciplinare** per la cefalea con l'obiettivo di garantire la presa in carico di una patologia a forte rilevanza sociale



La Rete Cefalee nasce dalla necessità di migliorare In termini qualitativi e quantitativi l'assistente al malato cefalalagico garantendo la continuità di cura Nei diversi livelli assistenziale, ponendo particolare enfasi sia sui ruoli specialistici sia sul ruolo dell'assistenza primaria del Medico di Medicina Generale.


Farmacista
Oculista
Odontoiatra
ORL
Fisiatra
Ginecologo
Specialisti vari
MMG
MMG
MMG
Centro Cefalee
II livello
Farmacista
Oculista
Odontoiatra
ORL
Fisiatra
Ginecologo
Specialisti
MMG
MMG
MMG
Centro Cefalee
II livello
Centro Cefalee
III livello
Centro Cefalee
II livello
MMG
MMG
MMG
Farmacista
Oculista
Odontoiatra
ORL
Fisiatra
Ginecologo
Specialisti
MMG
MMG
MMG
Farmacista
Oculista
Odontoiatra
ORL
Fisiatra
Ginecologo
Specialisti vari

Rete Cefalee Campania

Necessità di una **rete integrata e multidisciplinare** per la cefalea con l'obiettivo di garantire la presa in carico di una patologia a forte rilevanza sociale

La Rete Cefalee nasce dalla necessità di migliorare in termini qualitativi e quantitativi l'assistente al malato cefalalgico garantendo la continuità di cura nei diversi livelli assistenziale, ponendo particolare enfasi sia sui ruoli specialistici sia sul ruolo dell'assistenza primaria del Medico di Medicina Generale.

Grazie per l’attenzione