

TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

TAKE-HOME MESSAGE

- L'emicrania è una malattia ad alto impatto invalidante che ha una caratteristica declinazione al femminile;
- Per quanto l'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento debba essere limitato, il trattamento farmacologico dell'emicrania nelle gestanti risulta molto diffuso;
- Gli attacchi di emicrania in gravidanza comportano un importante problema dal momento che il loro trattamento rappresenta un rischio per la salute del feto;
- Le informazioni circa il profilo beneficio-sicurezza e i potenziali effetti teratogeni di alcuni di questi farmaci risulta ancora insufficiente da poterne garantire l'uso gestazionale o in allattamento.

INTRODUZIONE

L'emicrania è un disturbo neurovascolare debilitante la cui patogenesi oggi non è ancora completamente chiara. Rappresenta la forma di cefalea più comune, con una incidenza del 17%¹. La sua diagnosi è facile per via delle sue caratteristiche cliniche, si manifesta con crisi parossistiche pulsanti spesso monolaterali accompagnate da disturbi neuro-vegetativi (nausea e/o vomito, fonofobia e fotofobia). È noto che nella popolazione generale l'emicrania affligge soprattutto il sesso femminile con un rapporto 2-3 volte maggiore rispetto agli uomini, poiché in stretta relazione con le fluttuazioni ormonali e quindi con la vita riproduttiva della donna stessa. Si stima che il 40% delle donne in età fertile soffra di emicrania. Durante la gravidanza in circa il 50% delle donne con emicrania, la frequenza, la durata e l'intensità degli episodi migliorano durante il primo trimestre, e in oltre nei $\frac{3}{4}$ delle gestanti il miglioramento si osserva nei successivi due trimestri¹. L'andamento favorevole dell'emicrania in gravidanza sembra riconducibile alla stabilizzazione delle concentrazioni degli ormoni femminili e/o all'aumento graduale e progressivo delle endorfine che si verifica durante tale periodo². Nel 4-8% delle donne che nei primi mesi non osservano una

regressione della patologia, si assiste invece ad una frequenza invariata o addirittura ad un peggioramento degli attacchi. Donne con una storia di emicrania nel corso della gravidanza hanno un rischio maggiore di incorrere in episodi emicranici nel post-partum⁷⁻¹⁰. Nel periodo dell'allattamento, l'emicrania tende a ripresentarsi sin dai primi giorni nel 34% delle donne³⁻⁵. Un trattamento non ottimale dell'emicrania può avere delle conseguenze rilevanti per la madre e per il feto, pertanto si rende necessaria una terapia sintomatica corretta ed efficace. Come evidenziato da alcuni studi, una gravidanza accompagnata da attacchi emicranici frequenti soprattutto con aura favorirebbe l'insorgenza di complicanze vascolari che esporrebbero la donna ad un rischio maggiore di malattie cardio-cerebrovascolari⁶⁻⁹. Tuttavia i meccanismi alla base di questa associazione sono ancora in discussione. Pertanto fornire un trattamento adeguato per la gestione delle crisi emicraniche durante la gravidanza è imperativo, e la scelta di un'opzione farmacologica rappresenta sicuramente una sfida.

TERAPIE PER LA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA IN GRAVIDANZA

Un approccio preventivo non farmacologico dovrebbe essere sempre considerato quale prima scelta nel trattamento dell'emicrania. Cambiamenti salutari nello stile di vita come regolarità dei pasti, adeguate ore di sonno, gestione dello stress, prevenzione dei fattori trigger, esercizio fisico e cessazione dell'abitudine al fumo possono ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi durante la gravidanza¹⁰. Alternative efficaci nella terapia di profilassi potrebbero essere rappresentate da: esercizio aerobico, la terapia cognitivo comportamentale, il biofeedback, l'agopuntura e le tecniche di rilassamento.¹⁰ Anche le opzioni nutraceutiche (es. riboflavina e coenzima Q10) potrebbero essere considerate nel trattamento preventivo dell'emicrania nelle gestanti, tuttavia sono ancora limitati gli studi su larga scala che ne valutino l'efficacia e la sicurezza e pertanto il loro uso non può essere indicato¹³⁻¹⁴. La riboflavina e il coenzima Q10 agiscono migliorando il metabolismo energetico mitocondriale, la cui disfunzione ha un ruolo chiave nello sviluppo dell'emicrania. I dati disponibili evidenziano una buona efficacia della riboflavina (400mg/die) e del coenzima Q10 (100mg 3 volte al giorno) se assunti tre mesi prima della gravidanza; è stato inoltre dimostrato un ottimo profilo di tollerabilità di questi composti durante la gravidanza¹⁵⁻¹⁶. Gli anticonvulsivanti, inclusi l'acido valproico e il topiramato, devono essere evitati a causa di rischi accertati sullo sviluppo cognitivo e motorio e/o malformazioni congenite. Bambini esposti a questi farmaci in utero hanno un'augmentata incidenza di malformazioni cardiache, dismorfismo facciale e labiopalatoschisi²⁴.

Non sono state riportate particolari controindicazioni per i beta-bloccanti, ad eccezione dell'atenololo, il cui uso nel primo trimestre è associato a basso peso alla nascita²⁵⁻²⁶. L'uso degli altri beta-bloccanti necessita comunque di uno stretto monitoraggio fetale per problemi come bradicardia e ritardo della crescita intrauterina¹¹. Gli antidepressivi triciclici usati per la prevenzione dell'emicrania durante la gestazione sono associati allo sviluppo di malformazioni cardiache e cranio-facciali, oltre che ipotensione e tachicardia²⁷. Al contrario non sono stati riportati esiti negativi in seguito all'uso degli inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina. Sono stati segnalati casi di malformazioni polmonari, renali e craniche, in neonati le cui madri hanno assunto inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina (AT1-antagonisti o sartani), nel corso del secondo e terzo trimestre di gravidanza²⁸. I dati derivati da uno studio prospettico non hanno mostrato un'aumentata incidenza di eventi avversi sia per la madre che per il feto, in seguito a trattamento con agonisti α_2 adrenergici (clonidina e guanfacina)²⁹. Un'importante novità per il trattamento dell'emicrania è rappresentata dai nuovi presidi terapeutici che si basano sulla capacità di andare a bloccare in maniera selettiva e specifica il meccanismo che genera il dolore emicranico. Questi farmaci bloccano l'azione di un neuropeptide, denominato *calcitonin gene related peptide* (CGRP), che, liberato dai terminali dei neuroni trigeminali, dilata le piccole arterie e sensibilizza i terminali dei neuroni dolorifici, che così vengono attivati anche da stimoli normalmente innocui³⁰⁻³³. La specificità di questo meccanismo denominato "infiammazione neurogenica" nel generare il dolore emicranico è probabilmente la ragione dell'ottimo profilo di efficacia e sicurezza di questi nuovi farmaci nelle sperimentazioni cliniche fino a ora effettuate. Sarà tuttavia necessario attraverso ulteriori indagini valutarne la sicurezza durante l'impiego in gravidanza. Tra le opzioni antiemicraniche innovative per la prevenzione e il trattamento dell'attacco acuto sono inoltre indicate: l'elettrostimolazione non invasiva del nervo vago, elettrostimolazione transcutanea sopraorbitale e la stimolazione magnetica transcranica a impulso singolo.

TERAPIA PER L'ATTACCO ACUTO DI EMICRANIA IN GRAVIDANZA

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), pur essendo comunemente impiegati nel trattamento acuto del disturbo emicranico, non sono considerati un'opzione accettabile poiché il loro uso durante il terzo trimestre è associato ad un aumento del rischio di chiusura prematura del dotto arterioso³⁶. Contrariamente a quanto detto per gli altri FANS, l'uso di ibuprofene durante il

primo trimestre non sembrerebbe associato ad effetti avversi³⁶. La metoclopramide è tra i farmaci più utilizzati in gravidanza, anche durante il terzo trimestre³⁴. Un recente studio randomizzato identifica la metoclopramide come un'opzione efficace nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania anche in caso di fallimento terapeutico con paracetamolo³⁵. I triptani sono farmaci specifici per l'attacco acuto. In uno studio prospettico di coorte su 432 donne che assumevano triptani in gravidanza non sono stati osservati esiti avversi significativi⁸. Poiché sumatriptan ha le prove più forti a supporto in tal senso, questo farmaco rappresenta l'opzione raccomandata tra i triptani. Non possono essere indicati risultati conclusivi per eletriptan e frovatriptan a causa degli scarsi studi disponibili.

TERAPIE PER LA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA DURANTE L'ALLATTAMENTO

Nella grande maggioranza dei casi, la necessità di mantenere una terapia di prevenzione dell'emicrania anche durante l'allattamento non è in discussione, ma l'evidenza di differenze nel livello di rischio tra un farmaco e l'altro va tenuta presente nella scelta della terapia. L'uso di antiepilettici durante l'allattamento, potrebbe richiedere il monitoraggio della funzionalità epatica e dei livelli piastrinici del neonato¹². L'allattamento al seno è probabilmente compatibile con l'uso del topiramato per la profilassi dell'emicrania, sebbene sia stato segnalato un caso di diarrea acquosa da difterite³⁷. Dovrebbe essere evitata l'assunzione di acido valproico, a causa dei disturbi ematologici osservati nei neonati³⁸. Il propranololo è il beta-bloccante preferito per la profilassi dell'emicrania durante l'allattamento a causa della scarsa concentrazione dei livelli sierici materni. Nei neonati esposti a beta-bloccanti è opportuno un attento monitoraggio a causa del rischio di bradicardia, ipotensione e debolezza, è invece assolutamente da evitare l'assunzione per madri o per bambini affetti da asma³⁹. In caso di uso materno di antidepressivi triciclici, poiché i metaboliti attivi sono secreti nel latte in piccole quantità, i neonati devono essere monitorati per sedazione, scarsa alimentazione ed effetti collaterali anticolinergici¹². Sebbene gli ACE-inibitori e gli AT1-antagonisti in genere non vengano escreti nel latte materno in quantità significative, sono emerse preoccupazioni quando impiegati a causa di tossicità renale nei neonati prematuri³⁹.

TERAPIE PER L'ATTACCO ACUTO DI EMICRANIA DURANTE L'ALLATTAMENTO

Tra i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) studiati, l'ibuprofene è l'analgésico da preferirsi per il trattamento dell'emicrania durante l'allattamento, poiché solo piccole quantità di quest'ultimo vengono escrete nel latte materno anche a dosi ripetute (400 mg ogni 6h)^{12;36}.

Il naprossene, al contrario, è stato associato ad effetti avversi nei neonati come sonnolenza e vomito. Un farmaco che dovrebbe essere evitato a causa della sua comprovata pericolosità è l'acido acetil-salicilico, poiché associato alla sindrome di Reye. Le informazioni relative alla sicurezza d'uso dei triptani (sumatriptan ed eletriptan) durante l'allattamento sono limitate ma rassicuranti, poiché le quantità minime escrete nel latte materno sembrano essere insufficienti a dare eventi avversi al bambino³⁹.

CONCLUSIONI

Per quanto l'uso di farmaci in gravidanza e allattamento debba essere sempre il più possibile limitato, in alcuni casi la gravità e l'intensità degli attacchi è tale da non poterne fare a meno. La scelta di un'opzione farmacologica efficace e sicura rappresenta una sfida, a causa del rischio di teratogenicità o comunque di eventuali difetti congeniti strutturali. È importante che i clinici valutino in modo critico le opzioni farmacologiche, poiché un trattamento non ottimale dell'emicrania potrebbe avere conseguenze rilevanti per la madre e per il feto. Sono sicuramente necessari ulteriori studi finalizzati ad espandere le opzioni di trattamento disponibili per la donna in gravidanza o allattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipton RB, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States data from the American migraine study II. *Headache*. 2001;41:646–57.
2. Marcus DA. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*. 1995;62:129–39.
3. Marcus DA, Scharff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *J Head Face Pain*. 1999;39:625–32.
4. Sances G et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003.
5. Serva et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:613–9.
6. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia*. 1997;17:765–9.
7. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12:443–51.
8. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: a prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38:1081–92.
9. Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, Dayal AK. Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy: a retrospective study. *Headache*. 2017;57:605–11. Importance: Novel study on pregnancy outcomes for women seeking acute treatment for migraine during pregnancy.
10. Airola G, Allais G, Gabellari IC, Rolando S, Mana O, Benedetto C. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci*. 2010;31:63–5.
11. Gilstrap LC, Little BB. In: Gilstrap LC, Little BB, editors. *Drugs and pregnancy*. 2nd ed. New York: Chapman & Hall; 1998.
12. Hale T, Rowe HE. *Medications and mothers' milk*. 17th ed. Danvers, MA: Springer Publishing Company, LLC; 2017. Importance: Comprehensive resource for assessing lactation risk for medications.
13. Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpert JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology*. 1989;39:538–41.
14. Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci*. 1995;134:9–14.
15. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50:466–70.
16. Shults CW, Beal MF, Fontaine D, Nakano K, Haas RH, Magis D, et al. Absorption, tolerability, and effects on mitochondrial activity of oral coenzyme Q10 in parkinsonian patients. *Neurology*. 1998;50:793–5.
17. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavera R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet Wiley-Blackwell*. 2009;105: 43–5.

18. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ, Kok FJ, Yang F, Jiang DC, et al. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking Iron and folic acid supplements. *J Nutr Oxford University Press*. 2008;138:1946–50.
19. Ma AG, Schouten EG, Ye Sun Y, Yang F, Xia Han X, Zhi Zhang F, et al. Supplementation of iron alone and combined with vitamins improves haematological status, erythrocyte membrane fluidity and oxidative stress in anaemic pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104: 1655–61.
20. Teigen L, Boes CJ. An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2015;35:912–22.
21. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1996;16:436–40.
22. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
23. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: table 1. *Neurology*. 2012;78:1337–45.
24. Meadow R. Anticonvulsants in pregnancy. *Arch Dis Child*. 1991;66:62–5.
25. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for “pharmacological programming” in the first trimester? *Hypertens Pregnancy*. 2002;21:161–74.
26. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD002252.
27. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for perinatal depression. *Clin Obstet Gynecol* 2018;00:1.
28. Miller LJ. Psychopharmacology during pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns*. 1996;3:79–86.
29. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev*. 2006;82:23–8.
30. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS, Kondapaka S, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:263–9.
31. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol*. 2016;16:362–75. Importance: Further reading on neurostimulation options for migraine treatment.
32. Bholra R et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain*. 2015;16:535. Importance: Further reading on transcranial magnetic stimulation for migraine acute treatment.
33. Judkins et al. 2018. Vagus nerve stimulation in pregnant rats and effects on inflammatory markers in the brainstem of neonates. *Pediatr Res*. 2018;83:514– 9. Importance: Further reading on vagus nerve stimulation for migraine treatment during pregnancy.
34. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1369–73.
35. Childress KS, Dothager C, Gavard J, Lebovitz S, Mostello D. Metoclopramide and diphenhydramine: a randomized controlled trial of a treatment for headache in pregnancy when acetaminophen alone is ineffective (MAD headache study). *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2014;210:S277.

36. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, Cengiz C, Gillespie WR, Gschwend J, et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:184–6.
36. Dathe K, Fietz A, K Meixner. Ibuprofen in the 1st trimester- evaluation of the National embryotoxic color. *Reprod Toxicol.* 2018.
37. Westergren T, Hjelmeland K. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child- a case report. *Epilepsy Behav Case Report* 2014.
38. Stahl MM, Neiderud J. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J. Pediatric* 1997.
39. Hale T, Rowe HE. *Medications and mothers' milk* 17th ed. Danvers, MA: Springer Publishing Company 2017.