

# Impatto clinico ed economico dell'emicrania in Italia: un'analisi di real-world evidence

Valentina Perrone<sup>1</sup>, Simone Leonetti<sup>1</sup>, Luca Degli Esposti<sup>1</sup>, Lisa Giannessi<sup>1</sup>, Simona Guerzoni<sup>2</sup>, on behalf of the Entities group

<sup>1</sup>CliCon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

<sup>2</sup>Digital and Predictive Medicine, Pharmacology, and Clinical Metabolic Toxicology, Headache Center and Drug Abuse Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics, Department of Specialist Medicines, AOU Policlinico di Modena, Modena - Italy

## Clinical and economic burden of migraine in Italy: a real-world evidence analysis

**Introduction:** This retrospective observational analysis evaluated the clinical, demographic, and economic burden of migraine patients in real-world Italian clinical practice.

**Methods:** A retrospective observational analysis was conducted using Italian administrative databases, involving approximately 12 million beneficiaries. All adult patients with at least one hospital discharge diagnosis of migraine (ICD-9-CM = 346) or at least one prescription for migraine-specific medications (ATC = N02C) between January 2010 and July 2024 were included. The index-date was defined as the first occurrence of either inclusion criterion. Patients were characterized at baseline for demographic variables and comorbidity profile. Direct healthcare costs covered by the National Health Service (SSN) were estimated per patient for the 12 months pre- and post-index-date. An exploratory analysis of total direct healthcare costs was performed, including both migraine-specific and potentially migraine-related costs, over three-time horizons (12, 36, and 60 months before the index-date). Analyses were stratified by sex.

**Results:** A total of 185,737 patients were included; 72.1% were female, with a mean age of 47 years. Of the patients, 75.3% had no relevant comorbidities (Charlson Comorbidity Index = 0). The total healthcare costs per patient were estimated at € 898 and € 1,179 in the 12 months before and after the index-date, respectively. Hospitalization and outpatient service costs potentially related to migraine were approximately ten times higher than migraine-specific costs.

**Conclusions:** Migraine imposes a significant economic burden, particularly among the female population. Exploratory analyses revealed that potentially migraine-related costs were higher than migraine-specific costs, suggesting a delay in diagnosis and appropriate management.

**Keywords:** Diagnostic pathway, Healthcare burden, Migraine, Real-world evidence analysis, Under-diagnosis

## Introduzione

L'emicrania è la seconda patologia più diffusa e la terza più invalidante a livello globale, colpendo circa il 12% della popolazione mondiale (1). Secondo i dati dello studio internazionale di epidemiologia "Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2019" (GBD2019), l'emicrania è la seconda causa di disabilità a livello globale per entrambi i sessi e per tutte le età e la prima per le giovani donne (nella fascia di età tra i 15 e i 49 anni) (2). Tale dato dimostra il peso della patologia a livello clinico e sociale, evidenziando il divario

tra la percezione sociale della patologia, spesso sottovalutata e stigmatizzata, e il suo peso effettivo, scientificamente provato. Questa sottostima dell'impatto dell'emicrania nella vita dei pazienti si riflette in una risposta non proporzionata al problema da parte delle politiche sanitarie globali, con conseguenze negative non solo sulla qualità della vita dei pazienti, ma anche sui costi a carico dello stato (3). Il quadro clinico dell'emicrania comprende attacchi ricorrenti con dolore moderato-forte con caratteristiche pulsanti, spesso unilaterale, associato a nausea, vomito, fotofobia e fonofobia e con una durata compresa tra le 4 e le 72 ore. Possono comparire allodinia cutanea e sintomi anche nella fase interictale. Un singolo attacco comprende una prima fase di circa 24 ore e una fase acuta, post-dromica (24-48 ore), per una durata complessiva che arriva fino a 5-6 giorni. L'emicrania episodica può evolvere in forma cronica, in presenza di almeno 15 attacchi al mese per 3 mesi consecutivi con una progressione annuale stimata del 2,5%, più elevata in presenza di fattori di rischio come iperuso di farmaci sintomatici, ansia o depressione (4-6).

**Received:** September 19, 2025

**Accepted:** January 13, 2026

**Published online:** February 13, 2026

**This article includes supplementary material**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Valentina Perrone

email: [valentina.perrone@clicon.it](mailto:valentina.perrone@clicon.it)



L'emicrania colpisce maggiormente il sesso femminile, con una prevalenza tripla rispetto agli uomini. In Italia, i dati epidemiologici mostrano che ne sono colpiti il 13% degli uomini e il 32,9% delle donne (7-9). Nella popolazione femminile, si osservano anche una maggiore gravità clinica, una maggiore frequenza degli attacchi, la presenza di sintomi vegetativi e una disabilità associata (10).

Nonostante la conoscenza approfondita dei meccanismi biologici alla base della patologia e la disponibilità di opzioni terapeutiche selettive, l'emicrania rimane spesso sottovalutata e poco trattata. Si stima che il 77,4% dei pazienti italiani non abbia mai consultato un medico per questa patologia (11).

Oltre all'impatto clinico, l'emicrania ha un peso economico e sociale rilevante. Il costo totale dell'emicrania in Italia è stimato pari a circa 20 miliardi di euro all'anno, di cui ben il 93% è rappresentato da costi indiretti, principalmente legati alla perdita di produttività dei pazienti in ambito lavorativo (12). Questa patologia colpisce infatti maggiormente nella quarta e nella quinta decade di vita, che corrispondono al periodo di massima produttività lavorativa, traducendosi in livelli elevati di assenteismo e, ancora di più, di presenteismo (ridotta produttività durante l'attività lavorativa a causa del dolore). Uno studio internazionale ha evidenziato che circa il 60% dei pazienti ha perso quasi una settimana lavorativa in un solo mese a causa dell'emicrania (13).

Ad aggravare l'impatto economico della patologia è la sua gestione inefficace, non solo nella fase diagnostica, spesso molto tardiva e definitiva solo dopo numerosi esami non necessari, ma anche la non corretta gestione delle terapie a diagnosi fatta. Secondo i dati del Registro Italiano dell'Emicrania (I-GRAINE), quasi il 50% dei pazienti effettua esami diagnostici non necessari, di cui l'80% ricade economicamente sul SSN (14). Secondo Katsarava et al., nonostante la disponibilità di farmaci specifici e selettivi per il trattamento acuto, come i triptani, solo il 6,3% dei pazienti emicranici li usa, prediligendo invece analgesici non specifici, con una ridotta efficacia e un aumentato rischio di effetti collaterali. Inoltre, dei pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia profilattica, solo l'1,6% la adotta, riducendo così la possibilità di regressione da emicrania cronica a episodica (11).

Le evidenze scientifiche più recenti confermano che un trattamento precoce e appropriato può ridurre sensibilmente i costi. Per esempio, uno studio ha mostrato che la transizione da emicrania cronica con iperuso di farmaci a forma episodica, ottenuta tramite percorsi strutturati e trattamenti specifici, ha determinato una riduzione dei costi mensili di circa 533 €, di cui l'80% attribuibile ai costi indiretti (15). In termini di costi diretti, la media annua per un paziente con emicrania cronica è pari a 2.250 €, contro i 524 € di un paziente con emicrania episodica, con un rapporto di 4,3 a 1 (16). Inoltre, secondo uno studio pubblicato da Martelletti et al., i costi indiretti annuali per paziente possono variare tra i 1.034 € e i 14.368 € (17). A questi costi vanno infine aggiunti anche quelli non calcolabili, di natura psicologica, da ricondurre a dolore, ansia e impatto emotivo che la malattia ha sugli individui affetti e sui loro familiari.

Sempre nel contesto italiano, la medicina di genere (MdG) riveste un ruolo particolarmente rilevante nel trattamento dell'emicrania, data la notevole differenza di incidenza

e di gravità clinica di questa patologia tra i due sessi. La MdG, in linea con i principi della medicina personalizzata e di precisione, riconosce l'influenza delle differenze biologiche e psicosociali di sesso e genere su prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie. Dopo secoli di approccio androcentrico, l'attenzione a tali variabilità è progressivamente aumentata, ponendo l'accento sulla necessità di strategie terapeutiche e di politiche sanitarie più mirate. L'emicrania rappresenta un esempio paradigmatico, in cui le differenze di sesso incidono significativamente su prevalenza e gravità, evidenziando il valore di un approccio personalizzato (7,18).

Benché l'emicrania rappresenti una delle principali cause di disabilità a livello globale, in Italia i dati real-world sul suo impatto clinico ed economico restano limitati. Una migliore comprensione del profilo dei pazienti e del peso che questa patologia comporta per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è essenziale per orientare interventi più efficaci e sostenibili. La presente analisi osservazionale retrospettiva, condotta in un contesto di real-world evidence, aveva l'obiettivo di descrivere le caratteristiche demografiche e il profilo di comorbidità dei pazienti con diagnosi di emicrania in Italia, nonché di stimare i costi sanitari diretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e di condurre un'analisi esplorativa, volta a identificare i potenziali margini di risparmio economico associati a percorsi diagnostici e terapeutici più tempestivi, appropriati e personalizzati.

## Metodi

### Fonte dei dati

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva di coorte aperta, basata su database amministrativi di enti sanitari geograficamente distribuiti sul territorio italiano, per circa 12 milioni di assistiti (28,8% nel Nord Italia, 23,7% nel Centro Italia, 47,5% nel Sud Italia). Per l'analisi sono stati utilizzati i seguenti database: i database dell'anagrafe assistiti, contenenti i dati demografici dei pazienti; il database dei farmaci con i dati relativi al codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) dei farmaci dispensati, al numero di confezioni, al numero di unità per confezione, al costo unitario per confezione e alla data di prescrizione; il database dei ricoveri ospedalieri che include tutti i dati di ricovero con i codici di diagnosi di dimissione classificati secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, IX Revisione, Modificazione Clinica (ICD-9-CM), insieme al Gruppo di Diagnosi Correlate (DRG), e i costi associati (forniti dal SSN); il database delle prestazioni specialistiche ambulatoriali contenente la data di prescrizione e il tipo di esami diagnostici, visite specialistiche e analisi di laboratorio dispensate; il database delle esenzioni per patologia. Il set di dati utilizzato è costituito esclusivamente da dati anonimizzati. Tutti i risultati delle analisi sono stati prodotti e presentati come dati aggregati. È stata ottenuta l'approvazione dei comitati etici degli enti sanitari partecipanti.

### Popolazione in studio

Tra gennaio 2010 e luglio 2024, sono stati identificati tutti i pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con almeno una diagnosi

di emicrania alla dimissione ospedaliera a qualsiasi livello (codice ICD-9-CM 346) o con almeno una prescrizione di farmaci specifici indicati per emicrania (codice ATC N02C). I codici (ICD-9-CM e ATC) sono stati selezionati sulla base della letteratura precedente e validati da un clinico esperto in cefalee ed emicrania (19). La data del primo riscontro di uno dei criteri di inclusione è stata considerata la data-indice. Sono stati inclusi in analisi i soli pazienti che presentavano almeno 12 mesi prima della data-indice di disponibilità del dato (periodo di caratterizzazione) e 12 mesi dopo la data-indice (periodo di follow-up).

Al basale, sono stati raccolti i dati demografici (età e sesso) e il profilo di comorbidità. Tali condizioni sono state estrapolate tramite codici per ricoveri ospedalieri o per esenzioni attive o per farmaci specifici, considerando la presenza di almeno due prescrizioni nell'anno prima della data-indice. Tali codici e le relative descrizioni sono riportati in dettaglio nelle Tabelle S1-S5 delle Informazioni Supplementari. Il profilo di comorbidità dei pazienti al basale è stato descritto tramite il Charlson Comorbidity Index (CCI). Il punteggio totale del CCI è dato dalla somma dei pesi associati a ciascuna patologia concomitante, valutata nei 12 mesi prima della data-indice tramite prescrizioni farmaceutiche e ricoveri ospedalieri. Un punteggio pari a 0 indica assenza di comorbidità, mentre punteggi più alti indicano un livello crescente di comorbidità: i punteggi 1-2 indicano un livello lieve, 3-4 un livello moderato e  $\geq 5$  un livello severo (20).

Infine, per descrivere sempre il profilo di comorbidità, sono stati analizzati i trattamenti più frequentemente prescritti e le più comuni cause di ospedalizzazione nei 12 mesi prima della data-indice. Tutte le analisi sono state stratificate per sesso.

### Analisi dei costi sanitari

I costi totali diretti sostenuti dal SSN sono stati valutati come somma dei costi associati ai trattamenti farmacologici, ai ricoveri ospedalieri e alle prestazioni specialistiche ambulatoriali. I costi sono riportati in euro (€). I costi dei farmaci sono stati stimati utilizzando il prezzo di acquisto del SSN, mentre quelli dei ricoveri ospedalieri sono stati determinati sulla base delle tariffe DRG (*Diagnosis-Related Groups*), che rappresentano i livelli di rimborso del SSN ai fornitori di servizi sanitari. Il costo degli esami strumentali e di laboratorio è stato definito in base alle tariffe regionali. Tutti i costi e le tariffe utilizzati per il calcolo si riferiscono al periodo di analisi considerato.

I costi sanitari diretti medi per paziente, a carico del SSN, sono stati stimati nei 12 mesi prima della data-indice e dopo, includendo tutte le cause. Le componenti considerate comprendevano farmaci, ricoveri ospedalieri e servizi ambulatoriali. Per completare l'analisi, è stata condotta un'indagine esplorativa volta a stimare il carico economico totale dell'intera coorte nei 12, nei 36 e nei 60 mesi prima della data-indice (per l'analisi a 36 e 60 mesi sono stati esclusi i pazienti che non avevano disponibilità di dati per almeno 36 e 60 mesi prima della data-indice, rispettivamente). Per l'analisi esplorativa sono stati stimati: (i) i costi specificamente attribuibili all'emicrania (ricoveri con diagnosi primaria di emicrania, farmaci acuti e preventivi specifici, visite neurologiche);

(ii) i costi potenzialmente correlati alla patologia e alla sua diagnosi errata (p. es., ricoveri per ipertensione o ischemie cerebrali e prestazioni ambulatoriali per disturbi oculari, vertebrali od odontoiatrici. Non sono stati individuati farmaci potenzialmente emicrania-correlabili che non fossero già inclusi tra quelli emicrania-specifici; pertanto, la voce di costo relativa ai farmaci risulta identica per entrambe le categorie (emicrania-specifici e potenzialmente emicrania-correlabili)).

La selezione di tali codici si basa su una valutazione clinico-epidemiologica dei percorsi assistenziali comunemente utilizzati per i pazienti con emicrania nella fase prediagnostica. Pur non derivando da una revisione sistematica della letteratura, questa selezione riflette una conoscenza consolidata nella pratica clinica e mira a rappresentare i consumi sanitari potenzialmente riconducibili all'emicrania in fase prediagnostica. I codici adottati sono stati selezionati e validati da un clinico esperto in cefalee ed emicrania.

L'obiettivo di questa analisi era quello di esplorare, con tutti i limiti legati all'uso di dati amministrativi, la possibile presenza di segnali indiretti riconducibili a un ritardo nella diagnosi e/o a una presa in carico non tempestiva della patologia. Il confronto tra costi specifici e potenzialmente emicrania-correlati nei periodi precedenti alla diagnosi formale mira infatti a evidenziare pattern assistenziali compatibili con un iter diagnostico lungo e frammentato, non sempre riconosciuto come correlato alla malattia di base.

I codici ICD-9-CM utilizzati per tracciare tali voci di costo sono descritti in dettaglio nelle Tabelle Supplementari (S6, S7) e sono stati selezionati sulla base della letteratura precedente (21-25).

### Analisi statistica

Le variabili continue sono riportate come media  $\pm$  deviazione standard (DS) e le variabili categoriche sono espresse come numeri e percentuali. Le analisi comparative sono state condotte con t test di Student per le variabili continue e con chi-quadrato per le variabili categoriche. Valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi. Non è stata condotta una valutazione dei missing data, in quanto, quando le variabili erano mancanti nel profilo del paziente, questo veniva escluso dall'analisi, mentre, quando l'outcome assumeva un valore nullo, questo veniva considerato pari a 0 nell'analisi. Gli outlier sono stati inclusi in tutte le analisi. La valutazione della normalità delle distribuzioni è stata condotta per selezionare il test statistico (parametrico o non parametrico) coerente con la distribuzione osservata. Tutte le analisi sono state eseguite con STATA SE v12.0 (StataCorp., College Station, TX, USA).

### Risultati

#### Pazienti con emicrania

Nel periodo compreso tra gennaio 2010 e luglio 2024, sono stati identificati 313.419 pazienti con diagnosi di emicrania o con un trattamento specifico per l'emicrania. Di questi, 185.737 soggetti hanno soddisfatto i criteri di inclusione, vale a dire la presenza di almeno 12 mesi di periodo di caratterizzazione e di 12 mesi di follow-up (Fig. 1). Come riportato nella Tabella 1, la maggior parte dei pazienti era

di sesso femminile, pari al 72,1% (N = 133.887), mentre gli uomini rappresentavano il 27,9% (N = 51.850) del totale. L'età media del totale dei pazienti con emicrania era di 47,0

anni (DS: 16,3), con una differenza significativa tra i sessi, in quanto le donne erano mediamente più giovani (M vs F: 48,8 vs 46,4 anni; p < 0,001).

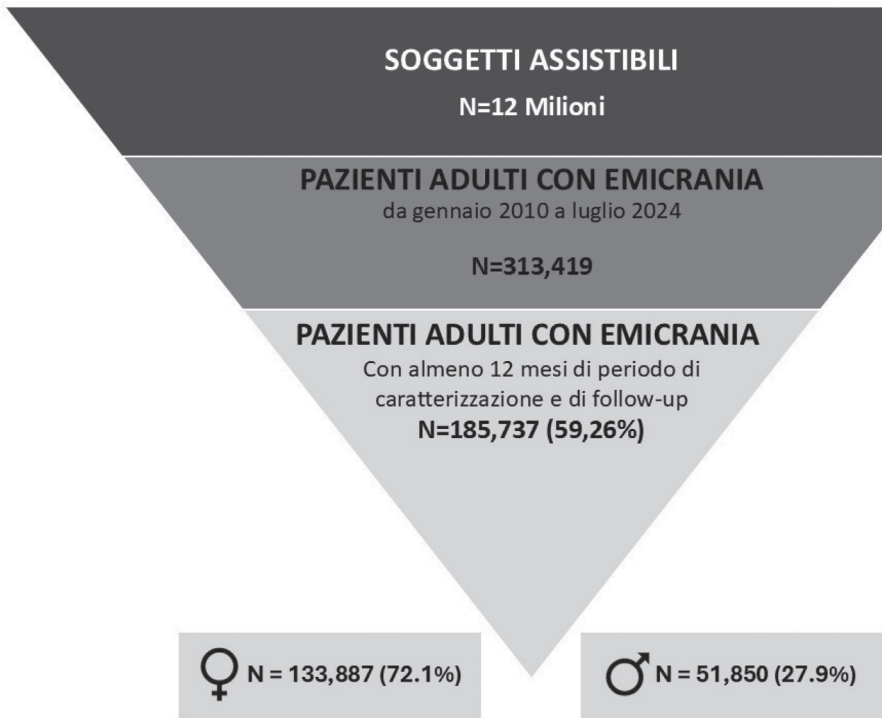


FIGURA 1 - Popolazione in studio.

TABELLA 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con emicrania. Le p si riferiscono al confronto tra i sessi

|                        | Totale pazienti con emicrania | Donne           | Uomini         | p       |
|------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------|---------|
| N (%)                  | 185.737 (100%)                | 133.887 (72,1%) | 51,850 (27,9%) |         |
| Età (anni), media (DS) | 47,0 (16,3)                   | 46,4 (16,0)     | 48,8 (17,0)    | < 0,001 |
| Comorbidità            |                               |                 |                |         |
| Cardiovascolari, N (%) | 5.442 (2,9%)                  | 2.805 (2,1%)    | 2.637 (5,1%)   | < 0,001 |
| Metaboliche, N (%)     | 20.741 (11,2%)                | 12.900 (9,6%)   | 7.841 (15,1%)  | < 0,001 |
| Psichiatriche, N (%)   | 16.485 (8,9%)                 | 12.836 (9,6%)   | 3.649 (7,0%)   | < 0,001 |
| Respiratorie, N (%)    | 20.150 (10,8%)                | 13.527 (10,1%)  | 6.623 (12,8%)  | < 0,001 |
| CCI                    |                               |                 |                |         |
| CCI = 0, N (%)         | 139.839 (75,3%)               | 102.544 (76,6%) | 37.295 (71,9%) | < 0,001 |
| CCI = 1-2, N (%)       | 44.045 (23,7%)                | 30.384 (22,7%)  | 13.661 (26,4%) | < 0,001 |
| CCI = 3-4, N (%)       | 1.411 (0,8%)                  | 733 (0,6%)      | 678 (1,3%)     | < 0,001 |
| CCI ≥ 5, N (%)         | 442 (0,2%)                    | 226 (0,2%)      | 216 (0,4%)     | < 0,001 |

Profilo di comorbidità

L'analisi delle comorbidità limitatamente alla tracciabilità mediante il database di analisi ha evidenziato un quadro in generale non severo, ma con differenze significative tra uomini e donne. Le patologie metaboliche erano le più rappresentate (11,2% della popolazione totale), con una

frequenza nettamente maggiore negli uomini che nelle donne (15,1% vs 9,6%; p < 0,001), e, a seguire, le patologie respiratorie, presenti nel 10,8% della popolazione totale, e, anche in questo caso, risultavano più rappresentate negli uomini (12,8%) che nelle donne (10,1%).

I disturbi psichiatrici hanno mostrato una frequenza complessiva dell'8,9%, maggiore nelle donne (9,6%) che negli



uomini (7,0%). Infine, le condizioni cardiovascolari erano presenti nel 2,9% della popolazione totale, con una frequenza più che doppia negli uomini che nelle donne (5,1% vs 2,1%). Tutte le differenze tra i sessi erano statisticamente significative ( $p < 0,001$ ).

Il carico complessivo di comorbidità è poi stato valutato mediante il CCI. La maggioranza dei pazienti con emicrania (75,3%) non presentava comorbidità rilevanti (CCI = 0), con una proporzione più elevata tra le donne (76,6%) che tra gli uomini (71,9%). Il 23,7% della coorte presentava un CCI compreso tra 1 e 2, mentre solo una piccola parte della popolazione mostrava livelli più elevati: lo 0,8% aveva un CCI tra 3 e 4 e lo 0,2% aveva un CCI  $\geq 5$ . Anche per i valori più alti del CCI si osservavano differenze significative tra i sessi: gli uomini avevano una maggiore prevalenza di CCI tra 1-2 (26,4% vs 22,7%), tra 3-4 (1,3% vs 0,6%) e  $\geq 5$  (0,4% vs 0,2%) rispetto alle donne, suggerendo una maggiore complessità clinica nel sottogruppo maschile. Tutte le differenze tra i sessi erano statisticamente significative ( $p < 0,001$ ).

Durante i 12 mesi precedenti alla data-indice, i farmaci più frequentemente prescritti erano gli antibatterici per uso sistemico (67,7%), seguiti dai farmaci per i disturbi legati all'acidità (43,4%) e dai prodotti antinfiammatori e antireumatici (43,3%). Nella comparazione tra i sessi, i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, così come quelli che agiscono sul metabolismo dei lipidi, erano molto più utilizzati negli uomini (32,6% e 20,7%) che nelle donne (20,5% e 12,8%). Le vitamine, invece, risultavano prescritte molto più frequentemente alle donne (18,1%) che agli uomini (6,4%). Tutte queste differenze erano statisticamente significative (Tab. 2).

Nei 12 mesi precedenti all'identificazione dei pazienti con emicrania, le ospedalizzazioni più frequenti riguardavano il sistema muscoloscheletrico e il tessuto connettivo (14,6%), seguite da quelle per condizioni del sistema circolatorio (11,7%), gravidanza, parto e puerperio (11,7%) e sistema digerente (10,4%).

Tra le principali differenze tra i sessi, emergono le ospedalizzazioni per patologie del sistema circolatorio e del sistema

digerente, significativamente più frequenti negli uomini (rispettivamente 17,9% e 14,3%) che nelle donne (9,1% e 8,8%), mostrando una correlazione coerente col profilo di comorbidità. Anche le ospedalizzazioni per cause respiratorie erano più comuni negli uomini (8,5% contro 4,1%). Nell'analisi comparativa tra sessi, tutte le differenze sono risultate statisticamente significative (Tab. 3).

### Burden economico dell'emicrania

Come mostrato nella Figura 2, durante i 12 mesi prima della data-indice (periodo di caratterizzazione), il costo medio annuo per paziente, considerando tutte le cause, è stato pari a 898 ( $\pm 3.667$ ) € (suddiviso in 367,5 ( $\pm 2.202$ ) € per farmaci, 317,6 ( $\pm 1.895$ ) € per ospedalizzazioni e 213,3 ( $\pm 1.793$ ) € per servizi ambulatoriali e diagnostici). I corrispondenti costi mediani (p25-p75) erano: totale di 185 (40-633) €, dati da 61 (10-257) € di farmaci, e 39 (0-188) € di servizi ambulatoriali e diagnostici.

Nel primo anno successivo alla data-indice (periodo di follow-up), il costo medio annuo per paziente è aumentato a 1.179 ( $\pm 7.381$ ) € e il costo mediano a 328 (117-891) € (maggiori dettagli sono riportati nelle Informazioni Supplementari). In entrambi i periodi in analisi, si osserva che i costi più elevati risultavano quelli dei trattamenti farmacologici (tra il 41% e il 43% del totale), seguiti da quelli di ospedalizzazione (35% e 36%) e, infine, dai costi dei servizi ambulatoriali specifici (24% e 21%).

Un'analisi esplorativa ha stimato i costi sanitari totali diretti per l'intera coorte nei periodi di 12, 36 e 60 mesi precedenti alla data-indice, includendo sia i costi specifici per l'emicrania (farmaci, ricoveri con diagnosi primaria di emicrania e prestazioni neurologiche specialistiche) sia quelli potenzialmente correlati (farmaci, ospedalizzazioni e servizi ambulatoriali per condizioni verosimilmente associate alla malattia). Questa analisi è stata condotta includendo esclusivamente i pazienti con la corrispondente disponibilità di dati: i pazienti con almeno 12 mesi di caratterizzazione erano 185.737,

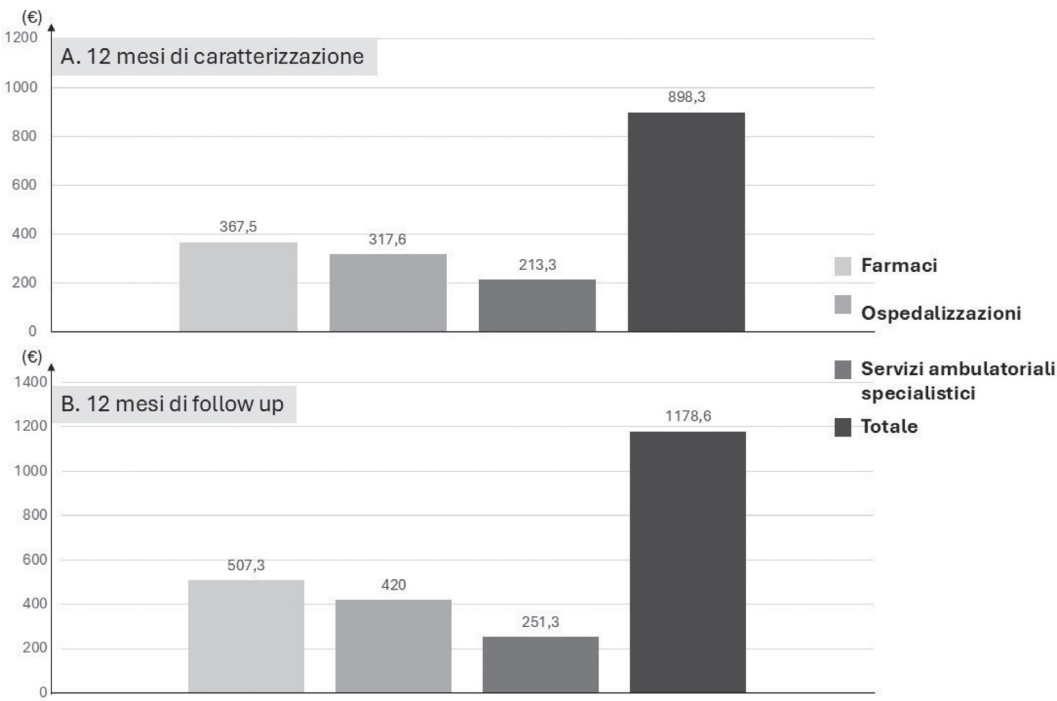
**TABELLA 2** - Farmaci più frequentemente prescritti nei 12 mesi precedenti all'identificazione del paziente all'interno del database. Le p si riferiscono al confronto tra i sessi

| Prescrizioni, N (%)                                 | Totale pazienti con emicrania<br>(N = 185.737) | Donne<br>(N = 133.887) | Uomini<br>(N = 51.850) | p     |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Antibatterici per uso sistemico                     | 102.510 (67,7%)                                | 74.860 (68,1%)         | 27.650 (66,9%)         | 0,001 |
| Farmaci per i disturbi legati all'acidità           | 65.699 (43,4%)                                 | 46.379 (42,2%)         | 19.320 (46,8%)         | 0,001 |
| Prodotti antinfiammatori e antireumatici            | 65.509 (43,3%)                                 | 46.689 (42,4%)         | 18.820 (45,5%)         | 0,001 |
| Corticosteroidi per uso sistemico                   | 37.150 (24,6%)                                 | 26.828 (24,4%)         | 10.322 (25,0%)         | 0,02  |
| Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina | 36.035 (23,8%)                                 | 22.570 (20,5%)         | 13.465 (32,6%)         | 0,001 |
| Farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree  | 35.675 (23,6%)                                 | 25.140 (22,9%)         | 10.535 (25,5%)         | 0,001 |
| Agenti antitrombotici                               | 25.062 (16,6%)                                 | 15.910 (14,5%)         | 9.152 (22,1%)          | 0,001 |
| Psicoanalitici                                      | 23.870 (15,8%)                                 | 18.402 (16,7%)         | 5.468 (13,2%)          | 0,001 |
| Farmaci che agiscono sul metabolismo dei lipidi     | 22.622 (14,9%)                                 | 14.061 (12,8%)         | 8.561 (20,7%)          | 0,001 |
| Vitamine                                            | 22.544 (14,9%)                                 | 19.918 (18,1%)         | 2.626 (6,4%)           | 0,001 |



**TABELLA 3** - Cause più comuni di ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti all’identificazione del paziente all’interno del database. Le p si riferiscono al confronto tra i sessi

| Cause di ospedalizzazione (MDC), N (%)          | Totale pazienti con emicrania<br>(N = 185.737) | Donne<br>(N = 133.887) | Uomini<br>(N = 51,850) | p     |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo | 2.356 (14,6%)                                  | 1.653 (14,5%)          | 703 (14.8%)            | 0.63  |
| Sistema circolatorio                            | 1.894 (11,7%)                                  | 1.040 (9,1%)           | 854 (17.9%)            | 0,001 |
| Gravidanza, parto e puerperio                   | 1.890 (11,7%)                                  | 1.890 (16,6%)          | 0 (0,0%)               | 0,001 |
| Sistema digerente                               | 1.683 (10,4%)                                  | 1.002 (8,8%)           | 681 (14,3%)            | 0,001 |
| Apparato riproduttivo femminile                 | 1.553 (9,6%)                                   | 1.553 (13,6%)          | 0 (0,0%)               | 0,001 |
| Sistema nervoso                                 | 1.543 (9,5%)                                   | 1.000 (8,8%)           | 543 (11,4%)            | 0,001 |
| Cute, tessuto sottocutaneo e mammella           | 897 (5,5%)                                     | 684 (6,0%)             | 213 (4,5%)             | 0,001 |
| Orecchio, naso, bocca e gola                    | 885 (5,5%)                                     | 567 (5,0%)             | 318 (6,7%)             | 0,001 |
| Sistema respiratorio                            | 873 (5,4%)                                     | 467 (4,1%)             | 406 (8,5%)             | 0,001 |
| Sistema epatobiliare e pancreas                 | 748 (4,6%)                                     | 508 (4,4%)             | 240 (5,0%)             | 0,10  |



**FIGURA 2** - Costo annuale medio per paziente nei primi 12 mesi di caratterizzazione (A) e di follow-up (B).

quelli con almeno 36 mesi 127.833 e quelli con almeno 60 mesi 82,895.

I risultati hanno mostrato che i costi potenzialmente emicrania-correlati erano sistematicamente superiori rispetto a quelli emicrania-specifici per tutte le finestre temporali analizzate, evidenziando un divario marcato tra i costi direttamente attribuibili all’emicrania e quelli potenzialmente correlati. Il confronto è valido per le voci di costi relative alle ospedalizzazioni e ai servizi ambulatoriali specialistici, mentre non è stato effettuato per i farmaci, poiché non sono stati individuati farmaci potenzialmente emicrania-correlabili che non fossero già inclusi tra quelli emicrania-specifici.

Come illustrato nella Figura 3, nei 12 mesi prediagnostici i costi di ospedalizzazione potenzialmente emicrania-correlati erano circa 9 volte superiori rispetto a quelli specifici; per i servizi ambulatoriali, il rapporto era di circa 8 a 1.

Tendenze simili si osservano nei periodi più lunghi: i costi ospedalieri potenzialmente correlati risultavano 12 volte (36 mesi) e 13 volte (60 mesi) superiori rispetto a quelli specifici, mentre i costi ambulatoriali erano 10 volte maggiori in entrambi gli orizzonti. È stata inoltre condotta un’analisi di sensibilità probabilistica per valutare l’impatto dell’attribuzione dei costi potenzialmente correlati alla patologia. In particolare, assumendo come scenario di riferimento che il



100% dei codici identificati come “potenzialmente correlabili” fosse effettivamente associato alla malattia, i costi stimati coincidevano con quelli emersi dall’analisi principale. Successivamente, sono stati ipotizzati scenari alternativi in cui solo il 75%, il 50% e il 25% di tali codici fossero effettivamente correlati alla patologia, valutando di conseguenza la variazione dei costi complessivi attraverso una selezione proporzionale delle voci considerate (dettagli nelle Informazioni Supplementari). Anche nello scenario in cui solo il 50% dei codici potenzialmente correlabili è considerato effettivamente associato alla patologia, i costi sanitari totali legati a ospedalizzazioni e servizi sanitari nel lungo percorso diagnostico risultano comunque superiori di oltre il 40% rispetto ai costi emicrania-specifici.

## Discussione

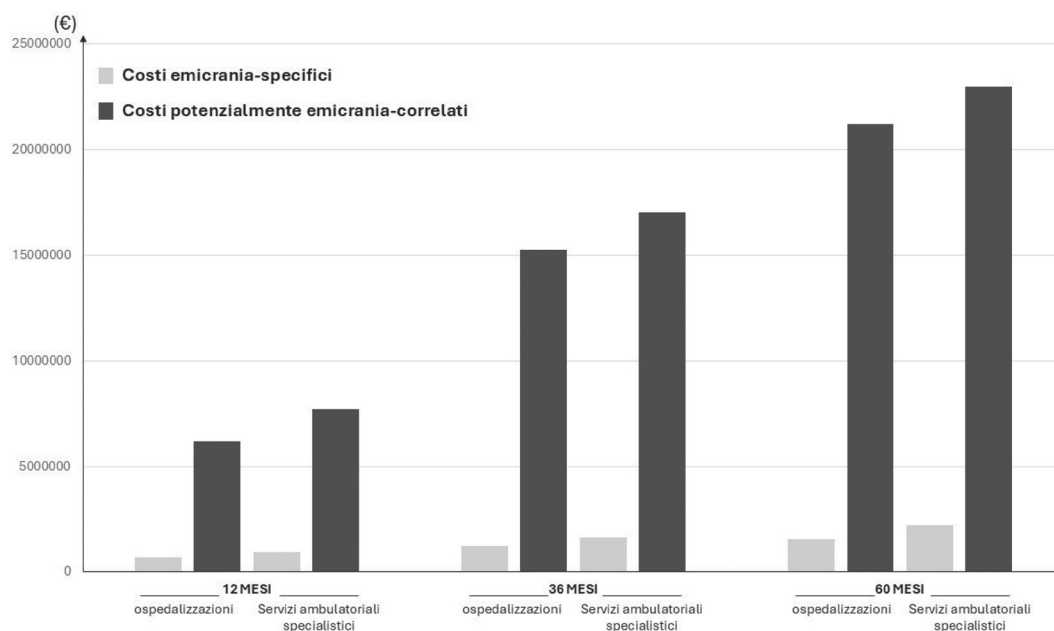
La presente analisi osservazionale retrospettiva ha caratterizzato i pazienti con diagnosi di emicrania in un contesto di reale pratica clinica in Italia. La popolazione identificata era in maggioranza rappresentata da donne giovani, con un profilo clinico generalmente favorevole documentato da un basso CCI, ma con una presenza non trascurabile di comorbidità metaboliche, respiratorie e psichiatriche. Gli uomini, anche se numericamente meno rappresentati, mostravano un quadro clinico più complesso e un maggiore carico di comorbidità, come indicato dai punteggi CCI. Le differenze osservate tra i sessi, tutte statisticamente significative, rafforzano l’importanza di considerare il sesso nella valutazione clinica e nella gestione terapeutica personalizzata dell’emicrania (26,27). Nell’analisi del profilo di comorbidità al baseline, i farmaci più frequentemente prescritti erano gli antibiotici per uso sistemico (67,7%), seguiti dai farmaci per i disturbi legati all’acidità gastrica (43,4%). Tale evidenza potrebbe riflettere la maggiore prevalenza, nella popolazione con emicrania, di infezioni da *Helicobacter pylori*, come riportato in letteratura.

Questo riscontro è infatti in linea con le evidenze che suggeriscono un ruolo dell’asse intestino-cervello nell’emicrania e una possibile associazione tra infezione da *Helicobacter pylori* ed emicrania mediata da meccanismi infiammatori e neuro-immunologici (28,29). L’analisi dei costi, anche se limitata ai costi diretti a carico del SSN, evidenzia un significativo burden economico della patologia. Considerando che questa stima non include aspetti cruciali come la riduzione della qualità della vita e della produttività dei pazienti, si deve considerare nell’interpretazione di questi dati che il burden complessivo sia sostanzialmente superiore a quanto stimato.

L’analisi dei costi totali annuali medi per paziente, relativi ai primi 12 mesi di caratterizzazione e follow-up evidenzia un incremento del burden economico successivo alla diagnosi, potenzialmente attribuibile all’avvio dei percorsi terapeutici per la gestione della patologia. Le diverse componenti di costo mantengono proporzioni simili rispetto al totale, sia prima della data-indice che dopo, con i farmaci che rappresentano la voce principale (41-43% del costo complessivo). Le pazienti di sesso femminile presentano costi sanitari mediamente inferiori rispetto ai pazienti di sesso maschile, nel periodo sia pre- che post-diagnosi. Tale differenza potrebbe riflettere il profilo di comorbidità mediamente più grave nei soggetti maschi. L’analisi esplorativa del consumo di risorse sanitarie e dei costi diretti emicrania-specifici e potenzialmente emicrania-correlati, nel periodo precedente alla prima identificazione nel database, mostra che i pazienti successivamente diagnosticati con emicrania presentano un carico economico rilevante già negli anni precedenti alla diagnosi formale.

Questa evidenza suggerisce la presenza di un burden economico prediagnostico, verosimilmente associato alla gestione di sintomi non ancora inquadrati in modo specifico, ma comunque in grado di generare accessi a servizi sanitari, esami diagnostici e trattamenti, talvolta ripetuti o non mirati.

Tutto questo potrebbe riflettere un ritardo nell’identificazione clinica della patologia e una conseguente inefficienza



**FIGURA 3** - Costi sanitari associati a ospedalizzazioni e servizi sanitari specialistici specifici per l’emicrania o potenzialmente correlati all’emicrania, nei periodi di 12, 36 e 60 mesi precedenti alla diagnosi.

del percorso assistenziale, con ricadute sia in termini di costi per il sistema sanitario che di impatto sulla qualità di vita del paziente.

Questi risultati sottolineano l'importanza di strategie di riconoscimento precoce e di ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, al fine di ridurre i costi evitabili e di migliorare l'appropriatezza delle cure.

Inoltre, il burden economico associato alle ospedalizzazioni e ai servizi ambulatoriali, le due principali componenti di costo che differiscono tra i due scenari considerati (prestazioni emicrania-specifiche vs potenzialmente emicrania-correlate), aumenta da 8 a 14 volte, corrispondendo a un incremento stimato del 170-180% sui costi totali.

Il divario osservato evidenzia un potenziale margine di risparmio per la spesa sanitaria, ipotizzabile attraverso la creazione (quando mancano) e l'implementazione di percorsi diagnostici più tempestivi, appropriati e lineari.

Tali costi possono infatti riflettere un percorso diagnostico lungo e spesso inefficiente, come già evidenziato in studi precedenti riportati nella letteratura, ma anche la presenza di comorbidità associate (come disturbi del sonno, ansia, depressione e patologie cardiovascolari). Il miglioramento del percorso assistenziale del paziente con emicrania potrebbe essere favorito da campagne di sensibilizzazione rivolte sia alla popolazione generale, per accrescere la consapevolezza sulla gravità della patologia e sulle possibilità terapeutiche disponibili, in grado di migliorare significativamente la qualità di vita, sia ai medici di medicina generale, al fine di supportarli in un più rapido e appropriato indirizzamento diagnostico e terapeutico.

Considerata la maggiore prevalenza della malattia nella popolazione femminile, la progettazione e l'attuazione di nuovi percorsi di prevenzione, diagnosi e trattamento dovrebbero ispirarsi anche ai principi della medicina di genere. Quest'ultima, sviluppatasi negli ultimi anni come naturale estensione della medicina personalizzata e di precisione, non si limita all'analisi delle differenze tra i sessi nei meccanismi eziologici e patogenetici o nella risposta ai trattamenti, ma include anche la definizione e l'applicazione di strategie di comunicazione e relazione medico-paziente differenziate in base al sesso e al genere, al fine di ottimizzare gli esiti clinici (30).

Lo studio retrospettivo osservazionale di Kim et al. (31) ha analizzato il consumo di risorse sanitarie e i costi sanitari sostenuti da pazienti con emicrania nella reale pratica clinica statunitense. L'obiettivo degli autori era di valutare l'impatto economico di diagnosi errate di emicrania, confrontando i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi corretta con quelli che, nei 24 mesi precedenti alla diagnosi corretta, avevano ricevuto diagnosi non corrette. Le diagnosi errate considerate, sulla base della letteratura, erano sinusite, cervicalgia e cefalea non specificata, identificate come le più frequenti diagnosi alternative erranee. La coorte di pazienti con diagnosi errata (N = 3.841) presentava costi sanitari totali significativamente più elevati rispetto alla coorte con diagnosi corretta (N = 29.147). In particolare, risultavano più frequenti, e quindi più costose, tutte le categorie di utilizzo delle risorse sanitarie analizzate: ospedalizzazioni, accessi al Pronto Soccorso, visite neurologiche, visite specialistiche non neurologiche e prescrizioni farmacologiche. Kim et al. hanno

stimato che i costi aggiuntivi per paziente con diagnosi errata erano pari a 886 \$ per le ospedalizzazioni, a 173 \$ per gli accessi al Pronto Soccorso, a 47 \$ per le visite neurologiche, a 723 \$ per le visite non neurologiche e a 123 \$ per i farmaci prescritti.

Una fonte italiana, il Registro I-GRAINE, ha mostrato che il 48,5% dei pazienti esegue esami diagnostici impropri, con l'80% dei relativi costi a carico del SSN (14). In uno studio italiano condotto da Negro et al. (32), la spesa sanitaria media annuale per paziente con emicrania è risultata pari a circa 1.500 €, con un'elevata variabilità individuale e una quota rilevante (oltre l'80%) a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Inoltre, l'emicrania cronica generava un onere economico diretto annuale quasi cinque volte superiore rispetto alla forma episodica. Uno studio spagnolo (33) ha confrontato i costi dei pazienti con emicrania con un gruppo controllo, evidenziando un costo annuo totale significativamente più elevato nei pazienti con emicrania (5.862 € vs 2.981 €), con un eccesso di 2.881 €, di cui circa il 75% attribuibile all'emicrania e il 25% alle comorbidità associate. La maggior parte di questo eccesso era legata alla perdita di produttività (assenteismo, disoccupazione, presenteismo), mentre i costi sanitari diretti rappresentavano circa il 29% e i costi a carico dei pazienti solo il 4%.

Infine, lo studio COMOESTAS ha analizzato l'impatto del carico di malattia da emicrania su 475 pazienti adulti affetti da emicrania in 6 diversi Paesi, inclusa l'Italia. I risultati hanno evidenziato che i pazienti con forme più gravi di emicrania ( $\geq 8$  giorni al mese) presentano un carico clinico e socioeconomico significativamente maggiore, con un impatto rilevante sulla qualità della vita, sulla produttività lavorativa e sul benessere psicologico. In linea con i risultati della presente analisi, anche nella popolazione italiana del COMOESTAS sono emerse una maggiore prevalenza femminile e un'elevata incidenza di comorbidità psichiatriche e croniche, confermando la differenza di incidenza tra i sessi (34).

Queste evidenze rafforzano la necessità di percorsi assistenziali strutturati e differenziati per genere e confermano che una gestione clinica proattiva e personalizzata dell'emicrania può contribuire a ridurre il carico economico sul sistema sanitario.

Oltre ai costi sostenuti dal SSN, che rappresentano l'unica componente tracciabile tramite i flussi amministrativi, l'emicrania comporta un impatto economico ben più ampio. Per offrire una visione più completa del burden economico della patologia, è stata condotta un'analisi della letteratura con l'obiettivo di stimare anche i costi non rilevabili attraverso i dati amministrativi. Questi includono i costi indiretti, principalmente legati a presenteismo e assenteismo, oltre ai costi out-of-pocket (OOP) sostenuti direttamente dai pazienti.

Secondo quanto riportato in letteratura (16, 17), i pazienti affetti da emicrania perdono in media tra il 45,3% e il 66,3% delle ore lavorative a causa del presenteismo, mentre l'assenteismo porta a una perdita compresa tra il 15,5% e il 33,7%. Complessivamente, l'incapacità di lavorare è pari al 53,8%, mentre l'incapacità di svolgere le attività quotidiane è stimata al 52,6%. Questa perdita di produttività si traduce in costi indiretti rilevanti: il costo indiretto annuale medio associato all'emicrania in Italia è stimato tra i 1.034 € e i 14.368



€ (17). Un'indagine condotta nel 2018 ha valutato l'impatto socio-economico dell'emicrania in Italia, stimando i costi sanitari diretti out-of-pocket (OOP), i costi non sanitari (trasporti e assistenza formale) e le perdite di produttività causate dalla malattia. L'analisi si è focalizzata sul punto di vista del paziente, escludendo quindi i costi a carico del SSN (7).

Lo studio ha coinvolto 607 pazienti adulti affetti da emicrania, con un numero medio di attacchi  $\geq 4$  al mese. I partecipanti hanno riferito, nei tre mesi precedenti alla compilazione del questionario, una perdita media di 3,9 giornate lavorative e di 6,1 giornate dedicate ad attività sociali e personali e 11,7 giornate di presenteismo (presenza al lavoro con ridotta produttività). Estrapolando i dati su base annuale, il costo totale dell'emicrania è stato stimato pari a 4.352 €, suddivisi in 1.524 € (36%) per perdita di produttività, 1.492 € (34%) per assistenza informale, 1.100 € (25%) per le prestazioni sanitarie e 236 € (5%) per assistenza formale a pagamento (19). Quindi, anche i costi OOP risultano significativi, con una stima complessiva compresa tra i 100 € e i 4.000 € secondo le diverse fonti di letteratura (7, 35, 36).

I risultati della presente analisi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni, principalmente riconducibili alla natura descrittiva dello studio e all'utilizzo di dati provenienti da fonti amministrative. In primo luogo, i database non contengono informazioni cliniche dettagliate, quali misure di esito, gravità della malattia, comorbidità o altri potenziali fattori confondenti, che potrebbero aver influenzato i risultati. Pertanto, non è stato possibile caratterizzare i pazienti in base alla classificazione internazionale ICHD-3 dei disturbi cefalgici, né distinguere tra emicrania cronica ed episodica. Sebbene questo rappresenti un limite metodologico e possa introdurre una certa eterogeneità nella popolazione analizzata, riteniamo che ciò non comprometta l'obiettivo principale del lavoro, che è fornire una valutazione complessiva e realistica dei costi legati alla gestione dell'emicrania nella reale pratica clinica. Sebbene la distribuzione geografica dei pazienti non sia uniforme sul territorio nazionale, ciò non compromette la validità dei risultati, dato che l'emicrania non appare influenzata da fattori geografici, secondo le evidenze attuali.

Un ulteriore limite intrinseco alle analisi basate su dati amministrativi è rappresentato dal rischio di misclassificazione diagnostica (37). Inoltre, i codici utilizzati per identificare le comorbidità non sono stati validati da clinici, sebbene siano stati selezionati sulla base della letteratura precedente (21-25). Dal momento che i costi indiretti non possono essere tracciati attraverso i flussi amministrativi, l'analisi economica fornisce solo una stima parziale del burden complessivo della patologia. Studi precedenti hanno infatti evidenziato come la componente principale del carico economico dell'emicrania derivi dalla riduzione della produttività dei pazienti (7,16,17). Infine, l'assenza di informazioni sulla qualità della vita impedisce di valutare questo parametro, rilevante per una piena comprensione del burden clinico e sociale associato all'emicrania.

Un aspetto da considerare con attenzione riguarda la natura esplorativa dell'analisi dei costi: la selezione dei codici diagnostici e terapeutici si è basata su una valutazione clinico-epidemiologica consolidata nella pratica, anche

se in assenza di una revisione sistematica della letteratura. L'interpretazione dei consumi sanitari osservati nei periodi precedenti alla diagnosi formale deve quindi tenere conto dei limiti intrinseci dei dati amministrativi, che non consentono di caratterizzare pienamente il quadro clinico dei pazienti né di ricostruire con precisione il percorso assistenziale individuale. I risultati ottenuti vanno pertanto letti come indicativi di possibili pattern di utilizzo delle risorse compatibili con un iter diagnostico non lineare, meritevoli di ulteriori approfondimenti attraverso studi prospettici e con dati clinici più completi.

## Conclusione

Questa analisi retrospettiva basata su dati amministrativi ha permesso di caratterizzare il carico clinico ed economico dell'emicrania in un'ampia popolazione reale di pazienti adulti assistiti dal SSN. I risultati mostrano un utilizzo significativo di risorse sanitarie già nei 12 mesi precedenti la diagnosi, con un ulteriore incremento nel primo anno successivo, guidato soprattutto dai costi farmacologici. Le analisi esplorative hanno evidenziato come i costi potenzialmente correlati alla patologia siano sensibilmente superiori rispetto a quelli specificamente attribuibili all'emicrania, suggerendo un possibile ritardo nella diagnosi e nella gestione appropriata della malattia.

Sebbene i dati amministrativi non consentano di valutare direttamente la gravità clinica o l'impatto soggettivo della patologia, questi risultati sottolineano l'utilità di tali fonti per identificare pattern assistenziali indicativi di bisogni non soddisfatti. In questo contesto, sarebbe auspicabile l'implementazione di azioni volte ad anticipare l'identificazione e la presa in carico dei pazienti, al fine di migliorare l'appropriatezza terapeutica e di ottimizzare l'impiego delle risorse sanitarie.

## Acknowledgements

The Authors acknowledge the contribution of collaborators from the participating Local Health Units (ASL): Adriano Vercellone (Dipartimento Farmaceutico ASL NAPOLI 3 SUD), Paola Valpondi (Direttore UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 7 Pedemontana), Fulvio Ferrante (Direttore Dipartimento Diagnostica, Farmaceutica e Ricerca - ASL Frosinone), Francesco Colasuonno (Direttore U.O.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto), Patrizia Schiavone (Dirigente Farmacista S.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto), Salvatore Rosario Accordino (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Diretta, ASL Roma 3), Loredana Ubertazzo (UOC Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 4), Lolita Gallo (Direttore Generale per la Salute della Regione Molise), Francesco Coria (Collaboratore Farmacista Regione Molise), Alessandro Chinellato (Direttore Unità Operativa Farmacia Ospedaliera-ULSS 3 Serenissima), Maurizio Pastorello (UOC Direttore Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo), Stefania Dell'Orco (Direttore UOC Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 6), Stefano Grego (CFO ASL3 Genova), Antonella Barbieri (Direttore SC Farmaceutica Territoriale, ASL VC), Marcello Bacca (Direttore Programmazione e Controllo di

Gestione ASL Brindisi), Daniela Mancini (Dirigente Farmacista ASL Brindisi), Cataldo Procacci (Dirigente Farmacista Dipartimento Farmaceutico ASL BAT), Mariarosaria Cillo (Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL Salerno), Margherita Andretta (Direttore UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica), Fausto Bartolini (Direttore Dipartimento Farmaceutico e Patologia Clinica USL Umbria 2 e Coordinatore della Cabina di Regia Regione Umbria sulla Governance Farmaceutica), Romina Pagliaro (U.O.C. Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 5), Renato Lombardi (Direttore Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Foggia), Alberto Zucchi (Direttore UOC Servizio Epidemiologia ATS di Bergamo).

## Disclosures

**Conflict of interest:** SG has received fees and honoraria for advisory boards, speaker panels, or clinical investigation studies from Novartis, Teva, Eli Lilly, Organon, Orion, Pfizer, Lundbeck, Angelini, and AbbVie.

**Financial support:** The present work was supported by an unconditional contribution from Organon Italia.

**Authors' Contributions:** Conceptualization: VP, LDE, SG; Formal analysis and investigation: VP; Methodology and data analysis: SL; Manuscript drafting and editing: LG; Supervision: LDE, SG.

All Authors read and approved the final manuscript for publication.

**Data Availability Statement:** The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding Author on reasonable request.

## Bibliografia

- Dong L, Dong W, Jin Y, Jiang Y, Li Z, Yu D. The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region. *Pain Ther.* 2025;14(1):297-315. [CrossRef PubMed](#)
- Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. [CrossRef PubMed](#)
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2020;21(1):137. [CrossRef PubMed](#)
- Barbanti P, Fofi L, Cevoli S, et al. Establishment of an Italian chronic migraine database: a multicenter pilot study. *Neurol Sci.* 2018;39(5):933-937. [CrossRef PubMed](#)
- Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2016;17(1):9. [CrossRef PubMed](#)
- Dodick DW. Migraine. *Lancet.* 2018;391(10127):1315-1330. [CrossRef PubMed](#)
- Istituto Superiore di Sanità. Impatto socio-economico dell'emigranza in Italia. [Online](#). (Accessed September 2025)
- Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia.* 2012;32(5):358-365. [CrossRef PubMed](#)
- Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain.* 2015;16(1):100. [CrossRef PubMed](#)
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):76-87. [CrossRef PubMed](#)
- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):10. [CrossRef PubMed](#)
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-711. [CrossRef PubMed](#)
- Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener HC, et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain.* 2018;19(1):115. [CrossRef](#)
- Registro Italiano Emicrania (I-Graine). [Online](#) (Accessed September 2025)
- Raggi A, Grazzi L, Guastafierro E, et al. Addressing the cost of chronic and episodic migraine and its main drivers: a short-term longitudinal analysis from a third-level Italian center. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5717-5724. [CrossRef PubMed](#)
- Berra E, Sances G, De Icco R, et al. Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache Pain.* 2015;16(1):532. [CrossRef PubMed](#)
- Martelletti P, Schwedt TJ, Vo P, et al. Healthcare resource use and indirect costs associated with migraine in Italy: results from the My Migraine Voice survey. *J Med Econ.* 2021;24(1):717-726. [CrossRef PubMed](#)
- Rescigno F. Gender medicine as a tool for implementing the right to health. *Int J Risk Saf Med.* 2022;33(2):185-192. [CrossRef PubMed](#)
- Perrone V, Veronesi C, Giacomini E, et al. Treatment patterns, health resource consumption, and costs of patients with migraine in an Italian real-world setting. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):1991-1998. [CrossRef PubMed](#)
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [CrossRef PubMed](#)
- Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Buda S, Rossini R; Local Health Unit group. All-cause mortality, cardiovascular events, and health care costs after 12 months of dual platelet aggregation inhibition after acute myocardial infarction in real-world patients: findings from the Platelet-aggregation Inhibition: Persistence with treatment and cardiovascular Events in Real world (PIPER) study. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:383-392. [CrossRef PubMed](#)
- Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:649-655. [CrossRef PubMed](#)
- Degli Esposti L, Dovizio M, Leogrande M, Perrone V, De Ponti R. Evaluation of the Impact of Catheter Ablation Procedure on Outcomes and Economic Burden in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from Italian Administrative Databases. *Healthcare (Basel).* 2022;10(12):2561. [CrossRef PubMed](#)
- Degli Esposti L, Desideri G, Saragoni S, Buda S, Pontremoli R, Borghi C. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: evidence from an administrative database in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(10):951-961. [CrossRef PubMed](#)

25. Degli Esposti L, Buda S, Saragoni S, Sturani A, Degli Esposti E. Glycemic control and diabetes-related health care costs in type 2 diabetes; retrospective analysis based on clinical and administrative databases. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:193-201. [CrossRef](#)
26. Tonini MC. Gender differences in migraine. *Neurol Sci.* 2018;39(S1)(suppl 1):77-78. [CrossRef PubMed](#)
27. Finocchi C, Strada L. Sex-related differences in migraine. *Neurol Sci.* 2014;35(S1)(suppl 1):207-213. [CrossRef PubMed](#)
28. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al; School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain.* 2020;21(1):15. [CrossRef PubMed](#)
29. Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, Hindiyyeh N, Nguyen L. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut-brain connection. *Headache.* 2021;61(4):576-89. [CrossRef PubMed](#)
30. Grego S, Pasotti E, Moccetti T, Maggioni AP. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere. *Giornale italiano di cardiologia*, 2020;21(8). [Online](#) (Accessed September 2025)
31. Kim JR, Park TJ, Agapova M, et al. Healthcare resource use and costs associated with the misdiagnosis of migraine. *Headache.* 2025;65(1):35-44. [CrossRef PubMed](#)
32. Negro A, Sciattella P, Rossi D, Guglielmetti M, Martelletti P, Mennini FS. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache Centre. *J Headache Pain.* 2019;20(1):120. [CrossRef PubMed](#)
33. Fernández-Ferro J, Ordás-Bandera C, Rejas-Gutiérrez J, Ferro-Rey B, Gómez-Lus S, Láinez Andrés JM. The economic burden of migraine: a nationwide cost-of-illness approach from the year 2020 European Health Survey in Spain. *Neurologia (Engl Ed).* 2025;40(6):533-547. English Edition. [CrossRef PubMed](#)
34. Jellestad PL, Carlsen LN, Westergaard ML, et al; COMOESTAS Consortium. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project. *Cephalalgia.* 2019;39(2):274-285. [CrossRef PubMed](#)
35. Vo P, Swallow E, Wu E, et al. Real-world migraine-related health-care resource utilization and costs associated with improved vs. worsened/stable migraine: a panel-based chart review in France, Germany, Italy, and Spain. *J Med Econ.* 2021;24(1):900-907. [CrossRef PubMed](#)
36. D'Amico D, Grazi L, Curone M, Leonardi M, Raggi A. Cost of medication overuse headache in Italian patients at the time-point of withdrawal: a retrospective study based on real data. *Neurol Sci.* 2017;38(S1)(suppl 1):3-6. [CrossRef PubMed](#)
37. Walraven CV. A comparison of methods to correct for misclassification bias from administrative database diagnostic codes. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):605-616. [CrossRef PubMed](#)