TERAPIA DELL'ATTACCO

Principi generali:

Il trattamento della CG non deve essere ritardato. Il paziente deve essere valutato il più presto possibile per iniziare un appropriato trattamento (142-143).

Il rapido raggiungimento dell'acme del dolore e la relativamente breve durata degli attacchi, rendono problematico il trattamento acuto delle crisi di CG.

È necessario che il farmaco somministrato, oltre che efficace, sia prontamente biodisponibile. Tale risultato in genere si ottiene se abbiamo a disposizione farmaci somministrabili per via parenterale.

Gli obiettivi di una corretta e efficace terapia sintomatica sono:
- trattare l'attacco non appena si manifesta;
- determinare nel paziente la risoluzione o la significativa attenuazione del dolore e dei fenomeni vegetativi che a esso si correlano;
- ottenere questo risultato nel più breve tempo possibile (auspicabilmente entro 15 minuti dalla somministrazione del farmaco);
- limitare al minimo gli effetti collaterali.

Osservazioni:

Una cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici (triptani) può complicare la CG, determinando lo sviluppo di una cefalea cronica con caratteristiche spesso emicraniche. Una storia personale o familiare di emicrania è più facilmente associata allo sviluppo di questa cefalea. La sospensione dei farmaci abusati è auspicabile anche se spesso non è di facile attuazione (144-145).

FARMACI SINTOMATICI

TRIPTANI

Sumatriptan

Il capostipite degli agonisti dei recettori serotoninici 5-$HT_{1B/D}$, il sumatriptan, è stato introdotto quasi venti anni fa e ha rappresentato una svolta fondamentale nella storia della terapia di questa sindrome i due triptani, a oggi validati per il trattamento acuto della cefalea a grappolo sono il **sumatriptan** e lo **zolmitriptan**.

Dati di efficacia:

Il **sumatriptan** è stato testato sia per via sottocutanea che endonasale. Due studi clinici controllati versus placebo hanno dimostrato l'efficacia del sumatriptan per **via sottocutanea** (s.c.), alla dose di 6 mg, nel trattamento acuto della crisi di CG (146-147). In entrambi gli studi il sumatriptan si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre o eliminare il dolore, risolvere la disabilità, attenuare o far scomparire l'iperemia congiuntivale associata. Gran parte dei pazienti (75% circa) otteneva beneficio entro 15 minuti dalla somministrazione del farmaco. Il dosaggio di 12 mg non si è dimostrato più efficace del dosaggio di 6 mg, accompagnandosi, invece, a una più alta incidenza di effetti collaterali (147).

Recentemente, in uno studio prospettico in aperto sono state valutate l'efficacia e la tollerabilità di dosi più basse (2 e 3 mg) di sumatriptan s.c. Gli eventi avversi riportati sono risultati meno frequenti e mai di intensità grave. I pazienti, comunque, continuavano a accordare la loro preferenza al dosaggio di 6 mg (148).

Due studi in aperto hanno confermato che il sumatriptan s.c., somministrato anche per lunghi periodi, mantiene la sua efficacia, non va incontro a tachifilassi e continua a presentare un buon profilo di sicurezza (149-150).

Uno studio clinico controllato versus placebo, in doppio cieco, randomizzato, ha dimostrato l'efficacia di 20 mg di sumatriptan somministrati come **spray nasale**, in una singola narice (151). I risultati dello studio hanno dimostrato l'efficacia di tale somministrazione, misurata, però, a 30 minuti dalla inalazione.

Osservazioni:

Il **sumatriptan**, nella formulazione **spray nasale**, non ha l'indicazione, in Italia, per il trattamento della CG.
La maggiore latenza nella comparsa del beneficio clinico con la formulazione spray nasale suggerisce l'uso di questa formulazione solo per quei pazienti che presentano crisi di durata pari almeno a 45 minuti. Resta il vantaggio di una preparazione semplice da utilizzare e sicuramente ben tollerata.

Eventi avversi:

I più comuni, per la formulazione sottocutanea, sono reazioni nel sito di iniezione, quali dolore, tumefazione, bruciore, eritema, formicolio e eventi avversi più propriamente neurologici quali capogiro, ipoestesia delle mani, parestesie, sensazione di caldo o di freddo. Nella maggior parte dei casi (90%) si tratta di eventi avversi di lieve o moderata entità.

Zolmitriptan

Dati di efficacia:

Lo **zolmitriptan** è il secondo triptano testato nella terapia acuta della cefalea a grappolo, somministrato sia per os che come spray nasale. Per via **orale** l'efficacia dello zolmitriptan è stata valutata in uno studio clinico controllato versus placebo, alle dosi di 5 e 10 mg (152). L'*endpoint* primario era rappresentato dalla riduzione, a 30 minuti, dell'intensità della cefalea di almeno due punti in una scala graduata per 5 livelli di intensità del dolore (nessun dolore, dolore lieve, moderato, forte, molto forte), per attacchi di intensità non inferiore a moderata. Soltanto il dosaggio di 10 mg si è dimostrato efficace nelle **forme episodiche**. Sotto il profilo della tollerabilità gli effetti collaterali sono risultati significativamente più frequenti nei pazienti trattati col principio attivo.

Recentemente due studi clinici controllati versus placebo hanno testato l'efficacia dello zolmitriptan nella formulazione **spray nasale**, al dosaggio di 5 e 10 mg (153-154). In entrambi gli studi è emersa la capacità di entrambe le dosi di ridurre l'intensità della cefalea da molto forte, forte o moderata a lieve o assente sia nella **forma episodica** che in quella **cronica**. Un successivo studio di metanalisi che ha analizzato i 2 studi ha confermato l'efficacia sia del dosaggio di 5 che di 10 mg con valori di risposta maggiori per il dosaggio più elevato e con un basso profilo di eventi avversi per entrambi i dosaggi (155).

Una recente metanalisi Cochrane che ha preso in considerazione 6 studi randomizzati, controllati versus placebo, ha dimostrato che sia sumatriptan che zolmitriptan sono superiori al placebo sia nella risposta alla cefalea che nella libertà totale dal dolore con un *number needed to treat* (NNT) di 2,4 per la risposta alla cefalea a 15 minuti per il sumatriptan 6 mg s.c. (75% con sumatriptan versus 32% con placebo), e di 2,8 per la risposta della cefalea a 30 minuti per zolmitriptan 10 mg intranasale (62% con zolmitriptan versus 26% con placebo). Pochi pazienti necessitavano di farmaci di salvataggio con i triptani rispetto al placebo, ma presentavano più frequentemente eventi avversi (156).

Osservazioni:

Deve essere segnalato che in Italia la dose singola massima assumibile di zolmitriptan è fissata in 5 mg, ripetibile, non più di una volta, nelle 24 ore.
La formulazione spray nasale dello zolmitriptan non è disponibile in Italia.
Lo zolmitriptan non ha, in Italia, l'indicazione al trattamento della cefalea a grappolo.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi che si sono presentati più frequentemente sono stati sempre di lieve entità e sovrapponibili a quelli segnalati in tanti altri studi clinici con triptani.
I più frequenti sono quelli tipici dei triptani: parestesie, senso di pesantezza, astenia, nausea, capogiri.
Molto rari i sintomi toracici e equiparabili a quelli osservati dopo assunzione di placebo.

OSSIGENO

OSSIGENO PER INALAZIONE

Dati di efficacia:

La prima segnalazione della possibilità di utilizzare l'ossigeno per inalazione nella terapia acuta della cefalea a grappolo si deve a Horton nel 1952 (157). Successivamente, in una lettera a JAMA (158), un paziente, affetto da una **forma episodica** di CG, descrisse con estrema chiarezza come l'inalazione di **ossigeno al 100%**, alla velocità di flusso di 10 l/min, gli procurasse la completa estinzione della crisi in circa 10 minuti.

Sulla base di queste prime evidenze, Kudrow nel 1981 (159), in uno studio in aperto, aveva osservato che l'uso di ossigeno al flusso di 7 l/min per 15 min determinava un beneficio nelle crisi di CG, **sia** nella **forma episodica sia** in quella **cronica**. La presenza di una terapia di profilassi non condizionava l'efficacia del trattamento.

La definitiva evidenza dell'efficacia dell'ossigeno per inalazione nella terapia acuta della cefalea a grappolo deriva da uno studio clinico controllato versus inalazione di aria, *crossover* (160). L'**ossigeno** veniva somministrato alla velocità di flusso di 6 l/min per 15 minuti, dimostrando una netta superiorità nei riguardi dell'inalazione di aria.

Recentemente sono stati suggeriti alti dosaggi per l'inalazione di ossigeno. In una comunicazione a *Neurology* del 2004 Rozen (161) riporta che 3 pazienti che non rispondevano a flussi di ossigeno pari a 7-10 l/min vedevano le loro crisi risolversi aumentando il flusso di erogazione a 14-15 l/min. Nel 2009 è stato pubblicato un trial randomizzato versus placebo (aria) in cui si è dimostrato che l'inalazione di ossigeno con maschera al 100%, a alto flusso (12 l/min) e per 15 min determinava, sia in pazienti con **cefalea a grappolo episodica** (n = 55) e **cronica** (n = 18), una completa remissione del dolore a 15 minuti dal termine del trattamento (*endpoint* primario) nel 78% degli attacchi trattati con ossigeno rispetto al 20% delle crisi in cui si somministrava solo aria (162).

Eventi avversi:

Non sono stati segnalati effetti collaterali degni di nota.

OSSIGENO IPERBARICO

Il primo caso di trattamento acuto della cefalea a grappolo con **ossigeno iperbarico** è stato riportato da Weiss et al. (163). Il paziente fu posto in camera iperbarica, portando in 15 min la pressione a 2 ATA, respirando ossigeno al 100%. Il trattamento è durato in tutto 60 min e la crisi si è risolta in 20 minuti dall'inizio della procedura.

Uno studio in doppio cieco verso procedura senza somministrazione di ossigeno iperbarico, in parallelo, ha dimostrato, in soggetti affetti da **cefalea a grappolo episodica**, la capacità dell'**ossigeno iperbarico**, inalato al 100% a 2 ATA, valore raggiunto in 15 min, per 30 min, di interrompere la crisi dolorosa (164).

Da una recente analisi Cochrane che ha riguardato 9 studi che complessivamente hanno incluso 201 pazienti è emersa una modesta efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica mentre vi sono scarse evidenze di una qualche efficacia dell'ossigenoterapia normobarica. Dato il costo e la scarsa disponibilità dell'ossigenoterapia iperbarica sono necessari ulteriori studi per definirne la reale utilità in pazienti non responsivi alla terapia standard. L'ossigenoterapia normobarica è meno costosa, facile da applicare, senza effetti collaterali e potrà continuare a essere ancora utilizzata nonostante la limitata evidenza di efficacia (165).

ERGOTAMINICI

Ergotamina

L'ergotamina è stata proposta come trattamento acuto della cefalea a grappolo in varie formulazioni: per via intramuscolare (166), per via orale associata alla caffeina (167), per via rettale associata alla caffeina o alla caffeina con aggiunta di bellafolina (168), per via inalatoria (169-170).

L'ergotamina è stata inizialmente utilizzata per via parenterale; in seguito, per aumentare la *compliance* dei pazienti, sono state proposte formulazioni più accessibili. La forma orale è stata associata alla caffeina per aumentarne sia la biodisponibilità che l'efficacia, anche se l'esatto meccanismo della caffeina nel contribuire a risolvere la crisi dolorosa non è tuttora ben chiaro.

La presenza di nausea o vomito, che spesso limita l'uso di ergotamina per via parenterale o orale, ha determinato l'introduzione delle supposte, sempre in associazione con caffeina o con caffeina e bellafolina. Questa formulazione ha trovato problemi sia di praticabilità (non sempre è possibile avere a disposizione un luogo dove autosomministrarsi la supposta), sia di accettabilità. La via inalatoria ha rappresentato un ulteriore tentativo di fornire una risposta ai problemi suddetti.

Dati di efficacia e eventi avversi:

Nonostante vi sia molta aneddotica sull'uso dell'ergotamina parenterale nella cefalea a grappolo, l'unico studio di confronto con placebo è stato condotto da Sicuteri et al. nel 1984 (166) in una piccola casistica di pazienti con **forma episodica** oppure **cronica** e ha dimostrato la capacità di 250 μg di **ergotamina tartrato**, somministrati per via intramuscolare, di ridurre intensità e durata delle crisi.

Horton et al. hanno introdotto nel 1948 (167) un'associazione di **ergotamina tartrato** (1 mg) **e caffeina** (100 mg), sotto forma di **compresse**, nel trattamento acuto della cefalea a grappolo. La dose media somministrata per singolo attacco era pari a 2 compresse. Su 14 soggetti trattati 13 hanno risposto a questa formulazione. Effetti collaterali si sono manifestati nei pazienti che avevano assunto 2 o più compresse e consistevano in lieve vertigine, nausea e fastidio addominale. Solo in un caso, in cui il paziente aveva assunto 6 compresse al dì, per 20 giorni consecutivi, sono comparsi crampi muscolari, una grave gastroenterite e ritenzione urinaria. Magee et al., nel 1952 (168), hanno testato l'efficacia di una formulazione in **supposte**, contenenti 2 mg di **ergotamina tartrato** e 100 mg di **caffeina**, oppure 2 mg di **ergotamina tartrato** e 200 mg di **caffeina**, o ancora 2 mg di **ergotamina tartrato**, e 100 mg di **caffeina**, e 100 mg di **bellafolina**. La dose somministrata per attacco è stata di ½ - 2 supposte. Su 20 pazienti trattati, 14 hanno beneficiato della terapia. L'effetto collaterale maggiormente riportato è stata la nausea. L'**ergotamina tartrato** è stata proposta **per via inalatoria**, utilizzando un sistema in grado di erogare *puff* da 0,36 mg ciascuno. La somministrazione avveniva per via orale, dopo una espirazione forzata e in corso della successiva profonda inspirazione. In uno studio condotto da Speed (169) il dosaggio variava da 1 a 6 *puff* per attacco (media 2-3). Al trattamento rispondeva circa l'85% dei pazienti, con un'incidenza di effetti collaterali (prevalentemente nausea e vomito), pari al 22%. Nello studio di Graham et al. (170) la dose somministrata variava da 1 a 4 *puff* per attacco, con una percentuale di beneficio del 71%. Anche in questo lavoro l'effetto collaterale più segnalato era rappresentato dalla nausea.

Osservazioni:

In Italia è presente una formulazione per somministrazione intramuscolare di **ergotamina tartrato** al dosaggio di 0,25 e 0,50 mg per fiala, che reca l'indicazione in scheda tecnica per: emicrania essenziale, cefalea vasomotoria e cefalea da tensione nervosa (per troncare l'attacco).

Esistono, inoltre, una preparazione orale in associazione con caffeina (ergotamina tartrato 1 mg + caffeina anidra 100 mg) e una preparazione rettale, sempre in associazione con caffeina (ergotamina tartrato 2 mg + caffeina 100 mg). Queste due preparazioni hanno l'indicazione per la cefalea a grappolo, definita cefalea istaminica.

DIIDROERGOTAMINA

Dati di efficacia:

In uno studio clinico controllato versus placebo, con disegno *crossover*, Andersson & Jespersen (171) hanno osservato che la somministrazione di una formulazione di diidroergotamina spray nasale, alla dose di 0,5 mg per narice, in soggetti affetti da **cefalea a grappolo episodica**, determinava una significativa attenuazione dell'intensità del dolore, ma non la sua scomparsa.

Sotto il profilo dell'equipotenza va ricordato che 1 mg di diidroergotamina, assorbito attraverso la mucosa nasale, corrisponde a 10 mg somministrati per os. Inoltre la biodisponibilità della formulazione spray nasale è pari al 40% di quella endovenosa. In Italia la diidroergotamina è disponibile solo in formulazioni per via orale (compresse, capsule, gocce) e ha come indicazioni, l'emicrania (terapia sintomatica dell'attacco e trattamento profilattico intervallare), le cefalee vasomotorie, le cefalee da commozione cerebrale.

ANESTETICI

Cocaina

La cocaina presenta notevoli capacità anestetiche, associate a una notevole stimolazione del sistema simpatico, e è stata usata, per tale motivo, in otorinolaringoiatria, applicata sulla mucosa nasale.

Dati di efficacia:

I primi lavori di Sluder (1913) (172) e Vail (1929) (173) hanno evidenziato una notevole efficacia dell'applicazione locale di cocaina, a livello della regione del forame sfenopalatino, in due sindromi individuate dagli stessi autori come nevralgia del ganglio sfenopalatino, o sindrome di Sluder, e nevralgia vidiana, o nevralgia di Vail, entrambe considerate oggi sinonimi di CG.

Sulla scia di queste prime esperienze, Barrè (174) ha testato l'efficacia della cocaina in un gruppo di pazienti affetti da **CG sia episodica che cronica**. Dopo aver testato l'efficacia (interruzione della crisi, dopo 3-10 min dal suo inizio, entro un tempo massimo di 2,5 min) di una soluzione di cocaina, applicata al dosaggio di 50 mg sulla regione del forame sfenopalatino omolaterale al dolore, nell'interrompere una crisi di CG indotta da nitroglicerina, l'autore istruì i pazienti a autoapplicarsi 0,3-0,4 cc di una **soluzione di cocaina al 10%** (25-35 mg), con lo stesso metodo, in corso di una crisi spontanea. Tale approccio ha determinato l'interruzione di circa l'80% delle crisi e la soluzione di cocaina si è dimostrata efficace anche alla **concentrazione del 5%.**

L'efficacia della cocaina, applicata in ambedue le narici, come soluzione al 10%, (1 ml circa), è stata rilevata in uno studio clinico controllato versus placebo (soluzione fisiologica), allorché il dolore presentava un valore pari al grado 5 di una scala verbale da 0 a 10, in soggetti affetti sia dalla forma cronica che da quella episodica di CG in cui la crisi dolorosa era però indotta da 0,9 mg di trinitrina (175).

***Osservazioni*:**

La cocaina non è disponibile in Italia come medicamento.

Eventi avversi:

Nello studio di Barrè non sono stati rilevati eventi avversi, a eccezione di un lieve stato di eccitazione in un paziente che ne aveva abusato.

Lidocaina

Dati di efficacia:

Kittrelle et al. (176) hanno applicato la soluzione con la metodica di Barrè (1 cc di soluzione), mentre nello studio di Robbins (177) l'anestetico era somministrato come spray (4 spray consecutivi, non è definita la dose erogata con ogni spruzzo). I risultati sono discordanti in quanto Kittrelle et al. hanno evidenziato una notevole efficacia dell'anestetico (riduzione marcata dell'intensità del dolore entro 3 min dalla somministrazione). Al contrario Robbins, che ha testato il farmaco in una popolazione più numerosa ha riportato risultati modesti. Nello studio di Costa et al. (175), oltre alla cocaina, i pazienti affetti da cefalea a grappolo sperimentavano, nella crisi indotta da trinitrina, anche l'**uso endonasale bilaterale** di 1 ml di una **soluzione al 10%** di lidocaina. Il trattamento risultava efficace se confrontato con quanto ottenuto applicando semplice soluzione fisiologica.

***Osservazioni e eventi avversi*:**

In Italia la lidocaina è indicata per ogni genere di anestesia periferica. Uno studio retrospettivo condotto in America ha valutato l'efficacia della lidocaina e.v. per almeno 8 giorni in pazienti con CG ospedalizzati refrattari a altri trattamenti. La somministrazione del farmaco produceva un miglioramento della cefalea senza effetti collaterali significativi (178).

Sulla base dei risultati dello studio di Barrè e considerando la non disponibilità di cocaina quale medicamento, in due studi in aperto è stata testata la capacità di una soluzione di lidocaina al 4% di controllare la crisi di CG, prevalentemente (176) o esclusivamente (177) in soggetti con forma episodica.

SOMATOSTATINA E ANALOGHI

Somatostatina

La somatostatina e i suoi analoghi si sono dimostrati in grado di inibire il *release* sia di sostanza P (179) che di *CGRP* (180) dalle terminazioni nervose sensitive periferiche. Per tale ragione sono stati impiegati nel trattamento acuto della cefalea a grappolo.

Dati di efficacia:

In uno studio clinico controllato versus placebo la somatostatina è stata somministrata, alla dose di 25 μg in 50 ml di soluzione fisiologica, per infusione venosa in 20 minuti a 8 soggetti affetti da CG (181). Il peptide si è dimostrato capace di ridurre, rispetto al placebo, sia l'intensità della crisi che la sua durata.

***Osservazioni*:**

In Italia la somatostatina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Octreotide

In considerazione della brevissima emivita (alcuni minuti) e la necessità di somministrazione endovenosa della somatostatina è stata valutata l'efficacia del suo analogo octeotride, caratterizzato da una emività più lunga (1,5 ore) e da una via di somministrazione molto più praticabile (sottocutanea) nel trattamento acuto della cefalea a grappolo.

Dati di efficacia:

L'efficacia dell'octreoride è stata valutata in uno studio clinico controllato versus, randomizzato, *crossover*, in una numerosa popolazione di **pazienti affetti da CG**, sia **episodica** che **cronica**, con crisi di durata non inferiore ai 45 min. (182). Sono stati somministrati **sottocute** 100 μg del farmaco, diluiti in 1 ml di solvente, avendo come *endpoint* primario la riduzione dell'intensità della crisi a 30 minuti dalla somministrazione. L'*endpoint* primario è stato raggiunto dal 52% dei soggetti trattati con octreotide contro il 16% di coloro cui era stato somministrato placebo (differenza statisticamente significativa).

***Osservazioni*:**

In Italia l'octreotide non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Eventi avversi:

Nello studio di Matharu et al. (182) i pazienti trattati con octreotide presentavano più effetti collaterali di quelli trattati con placebo (17% versus 9%), ma tutti non gravi quali nausea, meteorismo addominale, diarrea.

ANFETAMINICI

Metilfenidato

Il metilfenidato è un derivato piperidinico, strutturalmente correlato alla molecola dell'anfetamina. Agisce come blando stimolante del SNC, con maggiori effetti sull'attività psichica che su quella motoria. Le sue proprietà farmacologiche sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle dell'anfetamina. È efficace sia nel trattamento della narcolessia, che in quello della sindrome da deficit dell'attenzione/iperattività. La possibilità di un suo uso nella CG è nata dal fatto che questa molecola ha mostrato una certa efficacia in sindromi dolorose di origine neurovegetativa (183).

Dati di efficacia:

La somministrazione di metilfenidato (10 mg per os) in un paziente affetto da **CG episodica** determinava la rapida risoluzione (10-15 min) della crisi dolorosa, anche quando questa era indotta da nitroglicerina (184).

***Osservazioni*:**

In Italia il metilfenidato non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

ANTIPSICOTICI

Partendo dall'idea che un'azione antidopaminergica potesse essere efficace nel trattamento sintomatico della CG, è stata valutata l'efficacia dell'olanzapina, farmaco antipsicotico con azione antagonista sui recettori dopaminici, sui serotoninici 5-$HT_{2A/2C}$, sui recettori muscarinici, su quelli istaminici H_1 e sugli alfa-adrenergici α_1.

Olanzapina

Rozen (2001) (185), in uno studio in aperto, ha testato la capacità di interrompere la crisi di CG. Sono stati studiati 5 pazienti, 4 affetti da **forma cronica** e uno da **forma episodica**. Le dosi del farmaco in grado di bloccare la crisi, sempre somministrate al suo acme, variavano da 2,5 a 10 mg. Le crisi si risolvevano, prevalentemente, entro 20 minuti dalla somministrazione del farmaco. Tutti i pazienti trattati eseguivano una terapia di profilassi.

***Osservazioni*:**

In Italia l'olanzapina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Eventi avversi:

L'effetto collaterale maggiormente riportato nell'unico studio condotto al riguardo (185) è stata la sonnolenza.

CANNABINOIDI

Marijuana

In un giovane paziente affetto da **CG episodica**, resistente a ogni tipo di trattamento acuto, l'inalazione volontaria di marijuana determinava una interruzione della crisi dolorosa entro 5 min. (186).

Dronabinolo

Il dronabinolo, chimicamente un Δ-9-tetraidrocannabinolo, è un analogo sintetico del principio attivo della *cannabis sativa*. La sua somministrazione per os alla dose di 5 mg rappresentava, nello stesso soggetto descritto da Robbins et al. (2009) (186) che aveva assunto marijuana, l'unico presidio farmacologico in grado di controllare, in 5-15 min. la crisi di **CG episodica**.

Osservazioni:

Il dronabinolo non è presente in commercio in Italia.

TERAPIA FARMACOLOGICA DI PROFILASSI

Principi generali:

- La strategia più idonea per curare una cefalea a grappolo sarebbe, senza alcun dubbio, quella di prevenire la fase attiva, anticipando così la riaccensione ciclica della malattia. Questa strategia, pur essendo quella più auspicata dal paziente, non è però concretamente attuabile, data la scarsa o nulla prevedibilità dei tempi di comparsa del periodo attivo.
- La terapia di profilassi è parte fondamentale del trattamento della CG, in quanto la sola terapia acuta dell'attacco è resa inattuabile dall'alta frequenza di crisi così come dalla loro repentinità e fugacità.
- Vi sono comunque forme di CG episodica caratterizzate da grappoli di breve durata (minigrappoli), in cui l'intervento terapeutico può essere limitato al solo approccio sintomatico.
- L'obiettivo della terapia di profilassi è quello di indurre una rapida scomparsa delle crisi e, conseguentemente, di ottenere una risoluzione del grappolo. Obiettivi secondari sono, in alternativa, la riduzione della frequenza, dell'intensità e della durata delle crisi.
- Molti pazienti, in corso di terapia, riferiscono la comparsa di crisi abortive, che si caratterizzano per essere lievi e fugaci.
- Il trattamento di profilassi deve iniziare il prima possibile.
- L'interruzione precoce della terapia conduce spesso a una pronta ricomparsa degli attacchi.
- La decisione di sospendere la terapia si basa su criteri empirici. In genere l'interruzione del trattamento di profilassi si opera gradualmente, a cominciare da quando il paziente è libero da crisi da almeno due settimane.
- L'efficacia di questa terapia si valuta con un certo margine di sicurezza solo nelle forme croniche. Nelle forme episodiche, infatti, vi è sempre il dubbio che il periodo attivo si sia esaurito spontaneamente e non a causa della terapia instaurata.

Raccomandazioni:

- instaurare precocemente il trattamento, soprattutto nelle forme episodiche;
- continuare il trattamento ancora per due settimane dalla comparsa dell'ultima crisi;
- sospendere il trattamento gradualmente, ritornando alla dose terapeutica qualora le crisi si ripresentassero;
- iniziare un nuovo ciclo di terapia alla ricomparsa del successivo grappolo.

Scelta del farmaco di profilassi:

La scelta del farmaco dipende da diversi fattori:

- età e stile di vita del paziente;
- durata prevista della fase attiva;
- episodicità o cronicità della forma trattata;
- risposta a precedenti trattamenti;
- effetti collaterali riportati;
- presenza di controindicazioni.

Benché siano pochi gli studi che hanno affrontato il problema della politerapia nella profilassi della CG, di fronte a pazienti resistenti alla monoterapia, è utile tentare un approccio polifarmacologico (187-188). Questo può essere giustificato anche in quei casi dove esista una intolleranza a dosi altrimenti efficaci del farmaco di prima scelta. In questi casi, invece di salire con il dosaggio del primo farmaco, è più opportuno praticare una terapia *add on* (189).

ISTAMINA

Nella loro prima descrizione della CG, Horton et al. (1939) (190) proposero di trattare la CG con dosi ripetute e crescenti di istamina. Tale idea partiva dall'osservazione che questo particolare tipo di cefalea poteva essere scatenato dalla **somministrazione sottocutanea** di 0,3-0,5 mg di istamina, somministrazione che risultava inefficace, però, nel periodo successivo alla risoluzione della crisi. Il trattamento proposto consisteva nella somministrazione sottocutanea, per 2 giorni consecutivi, di 0,05 mg di istamina, due volte al giorno, continuando il 3° e 4° giorno con 0,066 mg, sempre 2 volte al giorno, e infine con 0,1 mg, due volte al giorno, per 2-3 settimane, se tollerata. Lo scopo era quello di ottenere una sorta di desensibilizzazione all'istamina. Da questa prima esperienza con istamina l'uso di questa pratica terapeutica si è diffuso in molti Centri Cefalee sia in Italia che all'Estero.

Dati di efficacia:

La maggior parte dei pazienti trattati da Horton (190) aveva mostrato una persistente risoluzione delle crisi per periodi compresi tra 2 settimane e 18 mesi. Questa prima osservazione non riportava, ovviamente, la distinzione tra forma episodica e forma cronica, né tanto meno inquadrava, pur potendo essere presente, il problema della ricorrenza dei grappoli. Nel 1986 Diamond et al. (191) hanno pubblicato un lavoro retrospettivo su 12 soggetti affetti da CG cronica, insensibili alle comuni terapie di profilassi a cui veniva somministrato solfato di istamina, iniziando con 2,75 mg di istamina in 250 cc il primo giorno, per poi continuare con 11 mg in 500 cc per i successivi 9 giorni. Nei 12 soggetti trattati, valutati in termini di riduzione della frequenza delle crisi, si otteneva un marcato miglioramento (75-100% di riduzione) in un terzo dei casi, un modesto miglioramento (10-49% di riduzione) in un altro terzo e una variazione non significativa della frequenza delle crisi (<10%) nel rimanente terzo.

Osservazioni:

L'istamina **non è disponibile** nel nostro prontuario terapeutico.

Eventi avversi:

Sono rappresentati prevalentemente da cefalea, *flushing*, nausea, vomito e diarrea.

CALCIO-ANTAGONISTI

Verapamile

Dati di efficacia:

Il verapamile ha dimostrato, in uno studio in doppio cieco controllato versus placebo, alla dose di 120 mg x 3/die, di avere un effetto terapeutico significativo, quando somministrato a pazienti con **CG episodica** (192). Questo lavoro ha definitivamente confermato il ruolo del verapamile come farmaco di prima scelta, laddove non controindicato, nella CG.

Per la **forma cronica di CG** non vi sono studi clinici controllati di profilassi. In un vecchio lavoro in aperto (193) la somministrazione di verapamile a un esiguo numero (15) di soggetti con CG cronica, determinava un significativo miglioramento in 9 di questi. Il beneficio interveniva, in media, a 5 settimane (intervallo 1-20) dall'inizio della terapia e con dosaggi del farmaco molto più alti di quelli impiegati nella forma episodica (media: 572 mg; intervallo: 120-1200 mg).

Bussone et al., (194) hanno effettuato uno studio in doppio-cieco, che confrontava verapamile e carbonato di litio, in assenza di un terzo braccio placebo. Il calcio-antagonista, alla dose di 120 mg x 3/die, determinava un marcato miglioramento clinico, in termini di frequenza, intensità e durata degli attacchi (*headache index*) e di consumo di sintomatici, in più del 50% di soggetti con **CG cronica**, rispetto a un periodo basale in cui i pazienti non eseguivano alcuna terapia di profilassi.

In un recente studio prospettico Blau e Engel (195) hanno valutato 70 pazienti consecutivi, 52 con **forma episodica** e 18 con **forma cronica di CG**. Gli Autori hanno rilevato che il trattamento con verapamile determinava una scomparsa delle crisi nel 94% dei soggetti episodici e nel 55% dei cronici. Le dosi cumulative più comuni a cui si otteneva questo risultato, erano, in entrambe le forme, comprese tra 200 e 480 mg, distribuite in triplice somministrazione giornaliera. Soltanto in una minoranza di pazienti sono state raggiunte dosi fino a 960 mg.

***Osservazioni*:**

Il trattamento con verapamile ha determinato aritmie nel 19% dei casi e bradicardia nel 36%. Si raccomanda pertanto un monitoraggio elettrocardiografico in tutti i pazienti trattati con verapamile, per evitare un blocco atrio-ventricolare e una bradicardia sintomatica (196-197).

In Italia il verapamile non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

FANS

Indometacina

Dati di efficacia:

In alcuni pazienti con CG è possibile una certa risposta all' indometacina, che può non essere immediata come quella in altre cefalee responsive a questo farmaco e può richiedere dosi più elevate (198). In un soggetto affetto da **CG cronica**, resistente ai comuni trattamenti di profilassi per questa affezione e caratterizzato dalla comparsa di 3-5 attacchi/die, la somministrazione di indometacina alla dose di 100 mg x 3/die per os determinava una notevole riduzione del numero delle crisi, che passavano a una o meno al dì, con riduzione anche della loro gravità (199). Incrementando la dose a 150 mg x 3/die le crisi scomparivano. Dosi così alte venivano assunte assieme a ranitidina.

***Osservazioni*:**

In Italia l'indometacina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

STEROIDI

Negli anni '50 fu introdotto l'uso di cortisone nella terapia di profilassi della CG, con risultati parziali (157) o addirittura negativi (200).
Dopo tali *osservazioni* sono trascorsi circa venti anni prima di poter vedere nuovamente pubblicato un lavoro che esaminava l'efficacia del prednisone nella CG (2002). Successivamente sono state valutate anche l'efficacia del testosterone e quella del metilprednisolone.

In questi vecchi lavori il prednisone e il metilprednisolone hanno dimostrato efficacia e rapidità d'azione. Per tali motivi queste molecole sono spesso usate all'inizio del grappolo, assieme a altri farmaci profilattici, con il duplice scopo di ottenere un rapido beneficio e di coprire il periodo necessario alla comparsa degli effetti benefici degli altri farmaci somministrati (terapia di transizione), evitando così i possibili gravi effetti collaterali che spesso accompagnano l'uso prolungato dei cortisonici a alte dosi.

Prednisone

Dati di efficacia:

Uno studio con prednisone, di tipo retrospettivo, è stato condotto su un ridotto campione di pazienti affetti da **CG episodica o cronica** (202). Le dosi massime utilizzate variavano da 10 a 80 mg/die e venivano somministrate per un periodo oscillante tra 3 e 10 giorni. Successivamente esse venivano ridotte gradualmente, in un lasso di tempo compreso tra 10 e 30 giorni. Nel 73% dei pazienti si verificava, durante il periodo di trattamento, una riduzione delle crisi di oltre il 50%, con il 58% dei pazienti che andava incontro a completa risoluzione. I migliori risultati si verificavano con dosi ≥40 mg/die. Allo scalare del farmaco le crisi si ripresentavano, soprattutto quando le dosi si riducevano a meno di 20 mg/die. L'efficacia del trattamento non variava tra la **forma episodica e quella cronica**.

Osservazioni:

In Italia il prednisone non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Metilprednisolone

Dati di efficacia:

In uno studio in aperto, condotto su 14 soggetti affetti da **CG episodica**, è stato osservato che la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa (250 mg in 100 cc di soluzione fisiologica per 3 giorni consecutivi), nei primi giorni di comparsa del grappolo, seguita da prednisone, alla dose di 90 mg/die per os per i successivi 10 giorni e successivamente scalato in un periodo di 4 settimane, determinava una serie di benefici, quando i risultati venivano confrontati con quelli relativi a precedenti grappoli trattati, prevalentemente, con dosi piene di verapamile (203). Nel mese che faceva seguito all'inizio del trattamento i pazienti presentavano una marcata riduzione del numero delle crisi, pari almeno a un terzo. La durata della fase attiva si riduceva di circa un quarto (10 gg di media). Infine gli attacchi scomparivano in un terzo dei pazienti, mentre con i precedenti schemi di trattamento questo non accadeva quasi mai.
In un successivo studio (204), che ha coinvolto sempre pazienti affetti da **CG episodica**, la somministrazione di un unico bolo e.v. di metilprednisolone (30 mg/kg in 500 cc di soluzione fisiologica in 3 ore) determinava solo una interruzione del grappolo per 2-3 giorni, con successiva pronta ripresa, nella quasi totalità dei pazienti, delle crisi.

***Osservazioni*:**

In Italia il metilprednisolone non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Eventi avversi:

Con i dosaggi e per la durata di trattamento utilizzati non si osservano effetti collaterali importanti.

Testosterone

Dati di efficacia:

È stata riportata una riduzione dei livelli plasmatici di testosterone nei pazienti con CG durante la fase attiva (205-206). Questa riduzione, evidenziata in altre patologie dolorose, è stata interpretata come una sorta di reazione ormonale al dolore (206). Partendo da questa idea è stato somministrato a pazienti con CG in fase attiva testosterone propionato (207). Il trattamento è stato effettuato per due settimane, somministrando 25 mg i.m. la prima settimana e 10 mg i.m., la seconda. Dalla prima alla terza settimana si è verificata una drastica riduzione del numero delle crisi. In 10 pazienti su 12, affetti da **forma episodica**, vi è stata la scomparsa delle crisi, mentre nei restanti due pazienti la remissione completa si è verificata dopo una fase di riduzione della frequenza. I soggetti con **forma cronica** non hanno mostrato alcun beneficio.

Osservazioni:

In Italia il testosterone propinato non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

ANTIPSICOTICI

Litio

I sali di litio sono ormai da molti anni utilizzati nel trattamento della mania (208) e sono stati successivamente introdotti nella profilassi della sindrome bipolare (209). L'intervallo di concentrazione del litio considerato terapeutico è compreso tra 0,6 e 1,2 mmol/l e, in genere, viene raggiunto con dosaggi giornalieri del farmaco compresi tra 600 e 1500 mg/die.

Dati di efficacia e eventi avversi:

- Proprio a causa della periodicità della CG, Ekbom introdusse per primo (210) nel 1974, l'uso del litio nel trattamento di questa cefalea primaria. La somministrazione di litio in pazienti affetti da **forma cronica** induceva un marcato miglioramento delle crisi, che si ripresentavano alla sospensione del farmaco e nuovamente regredivano con la ripresa della terapia.
- In una *review* del 1981 (211) Ekbom evidenziava che l'utilizzo del litio in 106 pazienti, 75 dei quali affetti dalla **forma cronica di CG**, determinava in gran parte di essi un netto miglioramento del quadro clinico. L'oscillazione del *range* terapeutico variava da 0,4 a 1,2 mmol/l. Tra gli effetti collaterali emergevano il tremore, la vertigine, il dolore addominale, il vomito e letargia in un singolo caso.
- In uno studio condotto da Manzoni et al. nel 1983 (39), l'80% circa di 22 pazienti con **CG cronica**, trattati con dosi di litio carbonato pari a 300 mg x 3/die e con valori di litiemia da 0,3 a 0,8 meq/l, rispondeva positivamente al farmaco. Questo studio evidenziava che, procrastinando il trattamento per un periodo medio di 22 mesi (con un periodo massimo di 48 mesi), circa la metà dei pazienti continuava a mostrare beneficio. L'interruzione della terapia induceva la pronta ripresa delle crisi in una parte dei pazienti. In alcuni pazienti la remissione si protraeva però fino a 6 mesi, come se la forma cronica si fosse trasformata in una forma episodica. Tra gli effetti collaterali sono stati segnalati due casi di gozzo eutiroideo, prontamente regredito alla sospensione della terapia.
- Uno studio di Bussone et al. (194), in doppio cieco, *crossover*, di confronto tra litio carbonato (300 mg x 3/die) e verapamile (120 mg x 3/die), somministrati per 8 settimane a soggetti affetti da **CG cronica**, ha evidenziato l'efficacia di entrambi i farmaci rispetto al placebo, somministrato nelle due settimane precedenti l'inizio di uno dei due trattamenti. Il verapamile si mostrava tuttavia più rapido nel determinare il miglioramento e meno frequentemente procurava effetti collaterali. L'assunzione del litio determinava la comparsa di effetti collaterali nel 29% dei casi, rappresentati soprattutto da disturbi gastrointestinali e tremore. La litiemia di questi pazienti si manteneva sempre tra 0,4 e 0,5 mmol/l.
- In un studio clinico più recente, controllato versus placebo, in parallelo, 800 mg di litio carbonato a lento rilascio, somministrati la sera prima di andare a dormire per un periodo di 7 giorni a soggetti con **CG episodica**, non si sono dimostrati superiori al placebo nei due *endpoint* prefissati: scomparsa delle crisi o loro riduzione di oltre il 50% entro la prima settimana (213). La litiemia oscillava tra 0,5 e 0,6 mmol/l. Gli effetti collaterali sono stati rari, con preminenza della poliuria.
- È stato riportato un caso clinico di un paziente affetto da CG episodica in trattamento emodialitico 3 giorni a settimana (214). La somministrazione di litio carbonato al dosaggio di 150 mg dopo la seduta dialitica, 150 mg la sera e 150 mg la mattina successiva determinava la scomparsa delle crisi. La litiemia raggiungeva, nel periodo interdialitico, un valore oscillante tra 0,45 e 0,58 meq/l e, subito dopo la dialisi, scendeva intorno a 0,15 meq/l.

Clorpromazina

La clorpromazina, tra le varie indicazioni, ha anche quella per il trattamento dei dolori intensi, generalmente in associazione con analgesici stupefacenti, nonché quella per la medicazione preanestetica.

Dati di efficacia:

In uno studio retrospettivo su 12 soggetti affetti da CG, poco sensibili alle comuni terapie per tale patologia, l'uso di clorpromazina, a dosi variabili da 75 a 700 mg/die (prevalentemente 100 mg), determinava un rapido controllo della sintomatologia entro un lasso di tempo compreso tra 1 e 2 settimane (215). Tale beneficio era presente in 11 dei 12 pazienti valutati. Il trattamento veniva continuato per 2-3 settimane dall'interruzione del grappolo. Durante la prima settimana di trattamento, che per tutti iniziava con 25 mg/die, rapidamente incrementati, i pazienti continuavano le loro abituali terapie che comprendevano, nella quasi totalità dei casi, cloralio idrato e ergotamina.

Eventi avversi:

Non sono stati osservati effetti collaterali degni di nota.

ANTISEROTONINERGICI

Metisergide

La metisergide appartiene al gruppo dei derivati semi-sintetici dell'ergot, ed è sintetizzata a partire dal composto naturale ergometrina. L'azione di questa molecola si esplica come agonista parziale o antagonista dei recettori adrenergici, dopaminergici e serotoninergici.

Dati di efficacia:

- Il primo Autore a testare l'uso della metisergide nella CG è stato Sicuteri nel 1959 (216). In una *review* di Curran et al. del 1967 (217) veniva riportato che , ben 327 su 451 soggetti affetti da CG trattati con metisergide (72,5%) avevano trovato un sostanziale beneficio.
- Tra le serie più numerose ricordiamo il lavoro di Rooke et al. del 1962 (218), dove la metisergide veniva somministrata, alla dose di 8-16 mg/die, a 74 pazienti con CG, con miglioramento della sintomatologia in 57 di loro.
- Friedman e Elkind (1963) (219) hanno trattato 54 pazienti con dosi iniziali del farmaco pari a 6 mg in tre somministrazioni, raggiungendo i 16 mg soltanto in rari casi. Il trattamento durava mediamente 3 mesi. A 41 soggetti era stata somministrata solo metisergide, mentre 13 pazienti erano stati trattati, *crossover* e in doppio cieco, anche con placebo. Venivano considerati *responders* coloro che presentavano una riduzione del numero delle crisi superiore al 50% . I *responders* erano oltre l'80%.
- Lo studio che ha coinvolto il maggior numero di pazienti è quello di Lovshin (220). L'Autore ha riportato i risultati di 159 pazienti trattati con metisergide al dosaggio di 8 mg/die, con percentuali di miglioramento attorno al 77%.
- Di rilievo è anche la serie di Graham (221), con 90 pazienti trattati, di cui ben il 76% mostrava un chiaro beneficio. Graham raccomanda di iniziare con dosi di 2 mg e di salire di dosaggio ogni 3-7 giorni, fino a raggiungere un dosaggio massimo di 8 mg. Questa titolazione consentirebbe, secondo l'Autore, di ridurre l'insorgenza di eventuali effetti collaterali. Anche la sospensione del farmaco dovrebbe essere eseguita gradualmente.

***Osservazioni*:**

Attualmente il farmaco non è in commercio in Italia.

Eventi avversi:

Compaiono in una percentuale di casi che oscilla dal 20 al 45%, ma solo in un 10% si rende necessario interrompere il trattamento.
Tra i disturbi più comuni ricordiamo nausea, vertigine soggettiva, epigastralgia, irrequietezza, sonnolenza e crampi agli arti inferiori. Gli effetti collaterali si verificano più frequentemente con dosaggi che superano gli 8 mg/die.
Si ricorda la possibilità della comparsa di fibrosi sia polmonare che retroperitoneale (222). Per tale ragione è sconsigliato assumere il farmaco per più di 6 mesi consecutivi.

Lisuride

La lisuride è un ergot-derivato con attività antiserotoninergica periferica, ma dotato anche di un notevole agonismo sui recettori periferici della dopamina. A bassi dosaggi (0,075 mg/die) è attiva come farmaco di profilassi sull'emicrania (223). Per la sua attività dopamino-agonista è stata utilizzata, a dosi più elevate, sia per inibire la lattazione nel puerperio (0,6-0,9 mg/die) (224), che per trattare acromegalia e iperprolattinemia (0,4-2,4 mg/die) (225).

Dati di efficacia e eventi avversi:

La lisuride è stata somministrata, a dosaggi variabili da 0,075 a 0,400 mg/die, a pazienti affetti da **CG**, sia **episodica** che **cronica** (226), in uno studio in aperto. In tutti i casi ha mostrato un marcato beneficio, senza che si verificasse alcun effetto collaterale degno di rilievo.

***Osservazioni*:**

Si ricorda che in Italia la lisuride è presente con dosaggi di 0,2-0,5 mg e non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Pizotifene

Dati di efficacia:

Sicuteri (227) è stato il primo a provare il pizotifene, farmaco antiserotoninergico dotato anche di importante attività anti-istaminica, nella profilassi della CG. I risultati sono stati solo parzialmente soddisfacenti, rispetto a quelli ottenuti nell'emicrania.
Ekbom (228) ha disegnato uno studio, rimasto unico in letteratura, in cui testava l'effetto terapeutico profilattico del pizotifene in 28 soggetti affetti da **CG episodica**. Tutti i pazienti hanno assunto placebo per 5 giorni prima di assumere il pizotifene, che è stato titolato a un dosaggio compreso tra 1 e 4 mg (dose media pari a 2,4 mg) nel lasso di tempo di 15 giorni. La terapia è stata effettuata per 4-12 settimane (media 5 settimane). Nel 57% dei casi la risposta al trattamento è stata buona (21% dei soggetti con interruzione del grappolo) o soddisfacente (36% dei casi con miglioramento clinico caratterizzato da riduzione >50% di frequenza o gravità delle crisi). Il confronto con il periodo placebo si è mostrato altamente significativo, soprattutto per il periodo compreso tra il 6° e il 10° giorno di trattamento.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi più frequenti sono la sonnolenza e l'aumento di peso.

ERGOTAMINICI

Ergotamina

Dati di efficacia e eventi avversi:

In un lavoro del 1956 Symonds (229) riportava una serie di 17 casi clinici in cui l'ergotamina, somministrata per via intramuscolare, veniva utilizzata per prevenire le crisi di CG durante la fase attiva. A seconda del momento in cui la cefalea si manifestava o del numero di attacchi il dosaggio testato variava da 0,25-0,50 mg/die a 0,25 mg x 4/die. In un solo caso quest'ultimo dosaggio veniva raddoppiato (2 mg/die in totale), con comparsa di effetti collaterali quali sonnolenza intensa, anoressia, bocca cattiva, stordimento. In tutti i casi clinici riportati l'uso di ergotamina a scopo di profilassi, se da un lato induceva quasi sempre una completa scomparsa delle crisi, dall'altro non determinava alcun accorciamento del grappolo. Il trattamento veniva di regola protratto per tutta la durata del grappolo e la verifica del persistere della fase attiva veniva eseguita sospendendo settimanalmente l'assunzione del farmaco e aspettando l'eventuale ricorrere delle crisi.
L'Autore, dopo un'attenta revisione della letteratura, conclude dicendo che se l'ergotamina è assunta con attenzione, evitandone cioè l'uso in pazienti con sepsi, malattia coronarica, arteriopatie, malattie epatiche e renali, limitando i dosaggi giornalieri a non più di 1 mg/die, controllando che non si manifestino segni di vasocostrizione periferica, il trattamento può essere protratto anche per lunghi periodi.

Diidroergotamina

Dati di efficacia e eventi avversi:

La diidroergotamina, valutata in uno studio retrospettivo a una dose variabile da 0,5 a 1 mg x 3/die per via endovenosa, si è dimostrata in grado di interrompere il grappolo in pazienti con **CG** sia **episodici** che **cronici,** tutti caratterizzati da resistenza alle usuali terapie di profilassi (230). Il 16% dei soggetti diveniva asintomatico già dopo la prima somministrazione, un ulteriore 19% durante il primo giorno di ricovero in ospedale e un successivo 34% a partire dal secondo giorno. Entro il terzo giorno di trattamento il 91% dei pazienti non presentava più crisi. Raggiunto tale obiettivo la somministrazione veniva sospesa gradualmente. La maggior parte dei pazienti osservati non ha presentato effetti collaterali, il 12% ha lamentato nausea, mentre solo 2 pazienti su 54 hanno riportato la comparsa di episodi transitori di oppressione toracica, risoltisi spontaneamente e non accompagnati a alterazioni elettrocardiografiche. La somministrazione di diidroergotamina e.v. era comunque sempre preceduta da una fleboclisi con 10 mg di metoclopramide.

Un altro ampio studio retrospettivo, riguardante il trattamento con diidroergotamina e.v. di 70 pazienti con CG poco sensibili alle comuni terapie di profilassi, sia episodici che cronici, è stato pubblicato da Magnoux e Zlotnik nel 2004 (231). Nei primi tre giorni venivano somministrati ai pazienti ospedalizzati al mattino 0,5 mg e.v. e nel pomeriggio 1 mg e.v., mentre alla sera era prevista un'autosomministrazione di 0,5-1 mg sottocute o 1 mg spray nasale. Le prime due somministrazioni erano precedute da 10-20 mg di metoclopramide orale. Una volta dimessi, a domicilio la terapia consisteva in 1 mg x 2/die di diidroergotamina sottocute fino a due settimane a partire dalla prima iniezione endovenosa, ridotta a 1 mg/die per tutta la terza settimana. Questo trattamento determinava o la totale scomparsa delle crisi che nella maggior parte dei casi avveniva entro i primi 2 giorni di terapia, o una riduzione della loro frequenza superiore al 50% nell'88% dei pazienti con CG episodica e nel 57% di quelli con CG cronica. Gli effetti collaterali erano numericamente modesti, causando l'interruzione del trattamento solo in 7 pazienti.

TRIPTANI

L'uso di alcuni triptani nella terapia di profilassi della CG è stato prospettato in alcune particolari condizioni.

La prima riguarda quelle forme di CG caratterizzate da ripetuti attacchi giornalieri che presentano una scarsa o nulla risposta alle comuni terapie di profilassi. In queste situazioni si rende necessario individuare una terapia che limiti il più possibile il ricorso alle numerose somministrazioni giornaliere di farmaci sintomatici a cui sarebbe costretto necessariamente il paziente.

La seconda condizione si riferisce alla possibilità di associare alla terapia di profilassi prescelta una profilassi a breve termine (*short-term prophylaxis*) all'inizio del grappolo, con un farmaco che consenta una rapida riduzione degli attacchi, in attesa che la terapia di profilassi a lungo temine faccia sentire i propri effetti. Questo approccio terapeutico, definito anche terapia di transizione (*transitional therapy*), viene tradizionalmente eseguito con corticosteroidi. Recenti studi indicano che alcuni triptani possano forse meglio soddisfare questa esigenza.

Infine una profilassi a breve termine con triptani potrebbe anche essere utilizzata nel trattamento dei grappoli di breve durata o minigrappoli.

Sumatriptan

Dati di efficacia e eventi avversi:

Il primo studio con triptani, disegnato per verificare la capacità di queste molecole di essere impiegate efficacemente nella profilassi breve della CG, è stato pubblicato nel 1995 (232). In questo studio multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, veniva somministrato per 7 giorni sumatriptan 100 mg 3 volte al giorno. Il farmaco non si è però dimostrato in grado di ridurre significativamente il numero delle crisi, rispetto al placebo.

Il trattamento orale con sumatriptan 100 mg 3 volte al giorno per un periodo di 7 giorni non è stato accompagnato da un incremento o una modificazione del profilo di eventi avversi rispetto a quanto riportato in precedenza nella somministrazione singola in acuto (vedi emicrania).

Naratriptan

Dati di efficacia e eventi avversi:

Questo triptano, caratterizzato da una lunga emivita, è stato impiegato nella profilassi della CG in alcuni *case report* (233-235). In tutti i casi riportati il naratriptan, alla dose di 2,5 mg 1 o 2 volte/die, si è dimostrato capace di interrompere il grappolo o di ridurre consistentemente il numero delle crisi. In alcuni pazienti il trattamento è stato protratto per 2-4 mesi, senza che si siano verificati effetti collaterali degni di nota. È stata proprio la maggior emivita del farmaco a essere indicata come elemento principale della sua efficacia rispetto al sumatriptan.

Osservazioni:

Il naratriptan non è in commercio in Italia.

Eletriptan

Dati di efficacia e eventi avversi:

Anche questo farmaco è stato utilizzato nella profilassi della CG, determinando, alla dose di 40 mg 2 volte al dì per 6 giorni, una riduzione significativa del numero delle crisi. Lo studio in aperto che ha valutato l'eletriptan (236) ha anche evidenziato, tuttavia, che se si assumeva come parametro di efficacia la riduzione del 50% delle crisi, solo 1/3 dei pazienti beneficiava di questo trattamento (*responder*). Inoltre quasi tutti i *responders*, al momento di iniziare il trattamento con eletriptan, stavano eseguendo una profilassi con verapamile. Al contrario i *non responders* erano pressoché tutti senza profilassi. Non sono stati segnalati eventi avversi degni di nota.

***Osservazioni*:**

In Italia l'eletriptan non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Frovatriptan

Dati di efficacia e eventi avversi:

In uno studio retrospettivo (237) il frovatriptan, alla dose di 2,5 mg, somministrato all'inizio di un grappolo in pazienti con **CG episodica** che contemporaneamente cominciavano anche un trattamento preventivo con verapamile, si è dimostrato capace di controllare rapidamente le crisi. Il farmaco è stato somministrato per un periodo variabile da 4 a 14 giorni. Anche in soggetti affetti da **CG cronica** resistente al trattamento profilattico (in corso da almeno 3 mesi), il frovatriptan, alla dose di 5 mg in unica somministrazione o di 2,5 mg 2 volte al dì, ha ridotto il numero delle crisi. Il trattamento è stato condotto per alcuni mesi (in un paziente fino a 8 mesi), senza effetti collaterali degni di nota.

***Osservazioni*:**

In Italia il frovatriptan non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

DERIVATI DELL'ACIDO OMOVANILLICO

Queste sostanze sono capaci di liberare la sostanza P, il *CGRP* e altri neurotrasmettitori da una ben precisa sottopopolazione di neuroni sensitivi primari, determinando inizialmente un'intensa stimolazione di questi neuroni e, successivamente, una loro prolungata inibizione per deplezione neurotrasmettitoriale.

Capsaicina

Questa sostanza si trova in molte varietà di peperoncino rosso. La sua applicazione sulla mucosa nasale determina nell'essere umano un'intensa sensazione di bruciore, che si accompagna a rinorrea omolaterale (238). Tali effetti tendono rapidamente a ridursi, fino a scomparire, al ripetersi delle applicazioni. Questo fenomeno è stato attribuito alla desensibilizzazione che la capsaicina produce sulle fibre sensitive primarie.

Dati di efficacia:

L'**applicazione bilaterale sulla mucosa nasale**, a distanza di circa 1 cm dalle narici, di una soluzione di capsaicina, alla dose di 300 µg per narice, ripetuta fino a completa desensibilizzazione, determinava, in pazienti affetti da **CG, sia nella forma episodica che in quella cronica**, una marcata riduzione, fino alla scomparsa, delle crisi dolorose (239).
In un studio successivo è stato dimostrato che era efficace l'applicazione, sempre alla dose di 300 µg, nella sola narice omolaterale, mentre l'applicazione sulla mucosa nasale controlaterale era priva di effetto (240). Anche in questo caso erano stati studiati sia pazienti con **CG episodica** che con **CG cronica**. L'osservazione era stata estesa per un periodo di 60 giorni dopo il trattamento. Nella maggior parte dei pazienti episodici il grappolo si interrompeva già dieci giorni dopo il trattamento, senza che le crisi si ripresentassero. Tale risultato si otteneva anche nei pazienti cronici, ma dopo un periodo oscillante tra 25 e 40 giorni dall'ultima applicazione di capsaicina, le crisi si ripresentavano.

***Osservazioni*:**

In Italia la capsaicina non è disponibile in commercio per il trattamento endonasale.

Civamide

La civamide è un isomero sintetico della capsaicina. Agisce come agonista dei recettori vanilloidi e come calcio-antagonista neuronale. La sua somministrazione determina una marcata inibizione del *release* neuronale di sostanza P e *CGRP*, depauperando il neurone sensitivo del contenuto di questi neurotrasmettitori. La civamide è più potente della capsaicina e, al contempo, molto meno irritante.

Dati di efficacia:

In uno studio clinico controllato verso veicolo è stato dimostrato che l'instillazione nasale bilaterale di 25 µg di civamide per 7 giorni consecutivi determinava una riduzione significativa del numero delle crisi in pazienti affetti da **CG episodica**, al termine della prima settimana post-trattamento (241). Tale *trend* al miglioramento si manteneva nei successivi 14 giorni, senza però raggiungere, in questo caso, la significatività statistica.

***Osservazioni*:**

La civamide non è in commercio in Italia.

MELATONINA

Un'anomala caduta dei livelli plasmatici notturni di melatonina nei pazienti affetti da CG ha indotto a ritenere che tale sostanza potesse svolgere un ruolo nei meccanismi patogenetici di questa malattia (242).

Dati di efficacia:

Sulla base di tali premesse Leone et al. (243) hanno progettato uno studio clinico controllato con placebo per valutare l'efficacia terapeutica di 10 mg per os di melatonina, somministrata per 2 settimane, in 18 pazienti affetti da **CG episodica**. La somministrazione del principio attivo ha dimostrato la capacità di ridurre significativamente il numero delle crisi, con limitazione del ricorso alla terapia sintomatica. I soggetti *responders* vedevano il loro grappolo risolversi in un arco di tempo di 3-5 giorni.

Al contrario uno studio pilota (244), eseguito prevalentemente su pazienti affetti da **CG episodica** che non rispondevano soddisfacentemente a trattamenti di profilassi standard, ha dimostrato che l'aggiunta di 2 mg di melatonina a rilascio controllato non determinava alcun miglioramento della sintomatologia.

***Osservazioni*:**

La melatonina non è considerata una sostanza farmaceutica.

AGONISTI DEI RECETTORI α_2-ADRENERGICI CENTRALI

Clonidina

I dati sull'uso della clonidina, nella formulazione transdermica, nella terapia di profilassi della cefalea a grappolo, sono contradditori. Sono stati prodotti, su questo tema, due studi in aperto.

Nel primo si somministrava, a 13 pazienti con CG (8 con **forma episodica** e 5 con **forma cronica**), clonidina per via transdermica, con un dispositivo in grado di rilasciare in circolo 0,2 mg/die del farmaco (245). La terapia si protraeva per 7 giorni, tempo di attività del dispositivo transdermico. Nei soggetti in cui, dopo 72 ore dall'inizio della terapia, non si verificava una riduzione di almeno il 50% del numero delle crisi e che non presentavano effetti collaterali, si aggiungeva, per i restanti 4 giorni, un secondo dispositivo transdermico in grado di rilasciare in circolo 0,1 mg/die del farmaco. Lo studio ha dimostrato, nella settimana di trattamento, una significativa riduzione del numero delle crisi, della loro durata, nonché della loro intensità. Soltanto 2 pazienti su 13, entrambi affetti dalla forma episodica di CG, non hanno risposto al trattamento.

In un secondo lavoro in aperto la **clonidina transdermica** veniva somministrata a 16 soggetti, tutti affetti da **CG episodica**. Il trattamento prevedeva una durata di 2 settimane (246). Nella prima si applicava il dispositivo che rilasciava in circolo 0,2 mg/die del farmaco. Nella seconda si faceva in modo da avere un rilascio di 0,3 mg/die. La valutazione complessiva del campione non permetteva di evidenziare alcun beneficio del farmaco sulla malattia. Se si valutava i soggetti singolarmente, invece, 5 di essi presentavano una risposta positiva al trattamento.

***Osservazioni*:**

In Italia la clonidina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Tizanidina

Questo farmaco, un derivato imidazolinico con attività agonista sui recettori α_2-adrenergici localizzati nel SNC, è utilizzato per il trattamento di spasmi muscolari dolorosi, associati a alterazioni statiche o funzionali del rachide o conseguenti a interventi chirurgici, e anche per la cura di spasticità conseguente a malattie neurologiche.

Dati di efficacia:

La tizanidina dato il meccanismo d'azione simile a quello della clonidina , a dosaggi compresi tra 3 mg x 4 e 8 mg x 3/die, vista la similarità del meccanismo d'azione rispertto alla clonidina , è stata somministrata a una piccola serie di soggetti affetti da **CG cronica**, resistenti al trattamento profilattico in atto. Il farmaco, veniva aggiunto al trattamento di profilassi in atto, variamente rappresentato da verapamile, metisergide e litio carbonato. La durata dell'osservazione oscillava tra le 8 e le 10 settimane. Nella maggioranza dei casi le crisi scomparivano e tale effetto si manteneva anche dopo la sospensione degli altri farmaci di profilassi (247).

Eventi avversi:

Nell'unico studio condotto a riguardo la tizanidina è stata ben tollerata. Sonnolenza e secchezza delle fauci sono stati gli unici due effetti collaterali degni di rilievo, lamentati comunque solo da una minoranza di pazienti.

***Osservazioni*:**

In Italia la tizanidina non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

GABA-AGONISTI

Baclofen

Il baclofen è un agonista dei recettori $GABA_B$ utilizzato come antispastico.

Dati di efficacia e eventi avversi:

Hering-Hanit e Gadoth, hanno testato per primi nel 2000 (248) il baclofen in 9 pazienti affetti da **CG episodica**. Successivamente (2001) (249) la casistica è stata portata a 16 pazienti. Il farmaco è stato somministrato al dosaggio di 5 mg x 3/die per os, portato dopo due giorni a 10 mg x 3/die. In 12 pazienti su 16 il grappolo si è interrotto, nella grande maggioranza dei casi entro la prima settimana di terapia. Non sono stati riportati effetti collaterali degni di nota.

***Osservazioni*:**

In Italia il baclofen ha l'indicazione per stati di spasticità di varia origine.

ANTIEPILETTICI

Questi farmaci, soprattutto quelli di più recente introduzione, quali il topiramato e il gabapentin, mostratisi attivi nell'emicrania, sono stati testati anche nella CG.

Valproato di Sodio

Dati di efficacia:

Un primo lavoro in aperto ha evidenziato l'efficacia del valproato di sodio nella CG (250). Sulla base dei risultati promettenti è stato progettato uno studio clinico controllato versus placebo, in cui è stato somministrato un dosaggio complessivo di valproato di sodio oscillante da 1 a 2 g/die (251). Il trattamento veniva eseguito per due settimane, dopo una settimana di *run-in*. L'*endpoint* era rappresentato da una riduzione di oltre la metà del numero delle crisi, confrontando la settimana di *run-in* con la seconda settimana di trattamento. Nonostante che il gruppo trattato con valproato di sodio mostrasse un 50% di *responders,* il gruppo placebo ne annoverava il 62%. Questa alta frequenza di *responders* nel gruppo placebo, verosimilmente dovuta a alti tassi di remissioni spontanee, non consentiva di concludere per un'azione efficace del farmaco in questa patologia.

***Osservazioni*:**

In Italia il valproato di sodio non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

Topiramato

Dati di efficacia e eventi avversi:

I risultati fin qui ottenuti con l'uso del topiramato nella terapia di profilassi della CG si sono dimostrati contraddittori.
La prima esperienza è stata condotta da Wheeler e Carrazana (252) che hanno osservato un rapido miglioramento del quadro clinico in 10 pazienti trattati con dosi per os oscillanti tra 50 e 125 mg/die. Una completa remissione è stata evidenziata entro le prime 3 settimane di terapia in 9 pazienti, mentre in tutti e 10 è stata ottenuta una riduzione della durata del grappolo.

Anche il lavoro prospettico di Láinez et al. (253), eseguito su 26 pazienti con **forma cronica** (n = 14) e **episodica** (n = 12), utilizzando dosi oscillanti tra 25 e 200 mg/die (media = 100 mg), si allinea sull'esperienza dei precedenti Autori. Il topiramato si è dimostrato infatti capace di interrompere il grappolo in 15 pazienti e di ridurre la frequenza delle crisi a meno della metà in altri 6; in 12 pazienti si è ottenuta anche una significativa riduzione della durata del grappolo. In questo studio il farmaco si è dimostrato ben tollerato. Soltanto 6 pazienti hanno interrotto lo studio o per eventi avversi (parestesie e sonnolenza), o per inefficacia.

Uno studio in aperto di Leone et al. (254) giunge a conclusioni opposte. In questo studio, dopo un periodo di *run-in* di 7 giorni in cui non veniva eseguita alcuna terapia di profilassi, è stato somministrato topiramato per 20 giorni, a partire da un dosaggio di 25 mg x 2/die, con incrementi di 25 mg ogni 3 giorni, a 36 pazienti, 26 episodici e 10 cronici. Al termine dello studio 1 paziente aveva assunto 50 mg/die, 21 pazienti 100 mg/die, 4 pazienti 150 mg/die, 6 pazienti 200 mg/die e 1 paziente 250 mg/die. Tre pazienti sono usciti dallo studio, per la comparsa di importanti parestesie al volto e agli arti in un caso, per disturbi visivi in un altro e per stato confusionale in un terzo. Lo studio non ha mostrato alcuna differenza tra la frequenza delle crisi prima e dopo il trattamento.

***Osservazioni*:**

In Italia il topiramato ha l'indicazione per l'**epilessia** e la **profilassi dell'emicrania**.

Gabapentin

Efficacia e eventi avversi:

Il primo caso clinico di CG (cronica) trattato con gabapentin è stato riportato nel 2000 da Ahmed (255). Alla dose di 1800 mg/die il paziente, resistente a ogni altro tipo di terapia di profilassi, era risultato libero da crisi, mentre riducendo la dose le crisi si ripresentavano.

Il gruppo italiano di Leandri et al. (256) ha presentato i risultati di un lavoro in aperto su 12 pazienti con CG, 8 affetti da **forma episodica** e 4 da **forma cronica**, tutti resistenti agli usuali trattamenti. Al momento di iniziare la terapia con gabapentin essi non effettuavano nessun trattamento di profilassi da almeno un mese. Il gabapentin è stato somministrato inizialmente al dosaggio di 100 mg x 3/die, aumentando il dosaggio di 300 mg ogni 3 giorni fino a raggiungere il dosaggio di 300 mg x 3/die. Entro 8 giorni dall'inizio del trattamento nessun paziente aveva più crisi. I pazienti con forma episodica hanno proseguito il trattamento per 60 giorni, mentre in quelli con forma cronica il farmaco è stato somministrato per 6 mesi. I pazienti episodici continuavano a essere asintomatici a 3 mesi dalla sospensione della terapia, così come i pazienti cronici dopo 4 mesi di terapia. Scarsi e non tali da rendere necessaria l'interruzione della terapia sono stati gli effetti collaterali, prevalente tra tutti la sonnolenza.

Schuh-Hofer et al. (257) hanno testato l'efficacia del gabapentin in 8 pazienti affetti da **CG cronica,** resistenti alle comuni terapie. Il farmaco veniva aggiunto alla terapia di profilassi in atto, rappresentata o dal solo verapamile, o da un'associazione di questo con il litio. Dopo 4 mesi 6 soggetti su 8 mostravano o una marcata riduzione del numero delle crisi o un'interruzione del grappolo. Tale risultato, che in un soggetto si è protratto per 13 mesi, si otteneva con dosi variabili di gabapentin da 800 a 3600 mg/die. A alti dosaggi di gabapentin veniva spesso lamentata sonnolenza. In un caso è comparsa impotenza, regredita alla sospensione del farmaco.

Recentemente Vucovic et al. (258), in uno studio in aperto, hanno somministrato, a 14 pazienti con **CG episodica**, per un periodo pari alla presunta durata del grappolo più un mese per la sospensione graduale, gabapentin a un dosaggio compreso tra 900 e 2400 mg/die. Il risultato è stato quello di una riduzione del numero delle crisi pari a circa il 45%. Anche l'intensità del dolore delle singole crisi veniva a ridursi di circa il 50%. Gli effetti collaterali erano presenti nella metà circa dei pazienti trattati e erano di entità lieve/moderata, non presentandosi nessun caso di *drop-out*. I disturbi più frequentemente riferiti erano sonnolenza e capogiro.

***Osservazioni*:**

In Italia il gabapentin ha l'indicazione per l'epilessia e il dolore neuropatico dell'adulto.

ANTIESTROGENI

Clomifene citrato

Il clomifene citrato è un potente antagonista dei recettori per gli estrogeni. Stimola inoltre la secrezione di gonadotropine, con la conseguenza di indurre l'ovulazione. Per tale motivo trova indicazione nel trattamento dell'infertilità, in donne con cicli anovulatori. Questo effetto sembrerebbe legato a un'azione del farmaco sull'ipofisi, dove il blocco dei recettori per gli estrogeni impedirebbe l'effetto inibitorio di questi ormoni sulla liberazione delle gonadotropine, favorendo pertanto l'ovulazione.

Dati di efficacia:

L'evidenza di un'attivazione ipotalamica durante l'attacco di CG (121) ha fatto ipotizzare un effetto terapeutico di farmaci in grado di interferire con il sistema ipotalamo-ipofisario. Seguendo tale ipotesi, il clomifene citrato è stato testato in un caso di **CG cronica**, resistente a tutte le terapie profilattiche e gestito solo con somministrazioni quotidiane di diidroergotamina i.m. (259). Il farmaco è stato somministrato a una dose iniziale di 50 mg/die per os. Visto il parziale beneficio la dose è stata portata a 100 mg/die, con ottimi risultati. Dopo tre mesi la terapia è stata interrotta, con rapida ripresa della sintomatologia. Da segnalare che, in corso di terapia, vi è stato un notevole miglioramento anche del ritmo sonno-veglia, prima alterato. I livelli di testosterone libero di questo paziente, uomo di 40 anni, mostravano una riduzione come pure a quelli plasmatici di LH. Dopo 40 giorni di terapia vi è stato un aumento del testosterone totale e libero e dei livelli plasmatici di LH.

Osservazioni:

Il clomifene citrato non è in commercio in Italia.

DOPAMINO-AGONISTI

Pramipexolo

Il pramipexolo è un dopamino-agonista con particolare affinità per i recettori D_3 e poca o nulla azione sui recettori adrenergici e serotoninergici.

Dati di efficacia:

In un paziente affetto da **CG cronica**, successivamente colpito da parkinsonismo dell'emisoma controlaterale a quello affetto dalla cefalea, la somministrazione, a regime, di 1 mg x 3/die per os ha determinato, al termine del secondo mese di terapia, la completa risoluzione delle crisi di cefalea (260).

***Osservazioni*:**

In Italia il pramipexolo non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

ANFETAMINICI

Metilfenidato

Dati di efficacia:

È stato pubblicato un unico *case report* che segnalava l'efficacia sintomatica di 10 mg per os di metilfenidato in un uomo di 43 anni affetto da **CG episodica**. Veniva riportato anche che la somministrazione quotidiana del farmaco impediva l'insorgenza delle crisi, che continuavano a non manifestarsi anche dopo la sua sospensione (183).

OPPIOIDI

Levo-metadone

Dati di efficacia:

L'idea di utilizzare oppioidi nel trattamento della CG è nata dall'osservazione di un paziente affetto da forma cronica il quale, per lenire il dolore, si era trovato a utilizzare, divenendone dipendente, la diamorfina. Successivamente era passato all'uso di metadone. Durante il periodo nel quale aveva usato oppioidi la cefalea era scomparsa. Sospeso il metadone il paziente aveva ripreso a soffrire intensamente di cefalea. Ogni terapia di profilassi, eseguita successivamente, si era dimostrata inefficace. È stato così deciso di mettere il paziente in trattamento con 5 mg/die per os di levo-metadone e il risultato è stato quello di una completa risoluzione delle crisi (261).

Osservazioni:

Il levo-metadone non è presente in commercio in Italia.
È presente invece il metadone cloridrato, che ha l'indicazione per il trattamento sintomatico di dolori intensi, soprattutto di natura neoplastica o post-operatoria.

ANTICOAGULANTI

Warfarin

Dati di efficacia:

Una prima osservazione sulla possibile efficacia del warfarin nella **CG** si è avuta in un paziente affetto da forma cronica, resistente ai comuni trattamenti, che ha visto risolvere la propria sintomatologia quando, per una trombosi venosa profonda insorta in seguito ad una frattura dell'anca, è stato posto in terapia anticoagulante orale con warfarin (262). Al momento di iniziare la terapia il paziente stava eseguendo un trattamento con prednisone, divalproato di sodio e verapamile, quest'ultimo al dosaggio di 720 mg/die. La terapia anticoagulante, portata a 10 mg/die, necessaria per raggiungere un valore di INR terapeutico, ha consentito la sospensione del prednisone e del divalproato di sodio e la riduzione del dosaggio di verapamile a 240 mg/die. In seguito a questa esperienza il warfarin è stato somministrato a 3 pazienti con **CG cronica**, a scopo terapeutico (263). Il dosaggio è variato da 2,5 mg a 10 mg, e solo in un caso l'INR è rimasto <2. In tutti e tre i casi non è stato necessario mantenere, in contemporanea, altri farmaci di profilassi. In due casi la terapia con warfarin si è protratta da 7 a 20 mesi, con persistenza del beneficio. Nel caso in cui sono state necessarie le dosi più alte (10 mg, successivamente ridotti a 5, per eccessiva elevazione dell'INR) la terapia è stata sospesa dopo alcuni giorni, ma il beneficio è stato osservato per ancora 8 mesi. Recentemente è stato disegnato uno studio pilota, randomizzato versus placebo, *crossover*, su 34 pazienti affetti da **CG cronica** resistente ad altri trattamenti. Lo studio ha dimostrato che il warfarin, somministrato ad una dose (2 mg/die) che manteneva l'INR tra 1,5 e 1,9, per 3 mesi, determinava una percentuale di remissioni (50%) ≥4 settimane significativamente ($p<0,004$) più alta di quanto non facesse il placebo (12%). Non sono comparsi eventi emorragici maggiori e le rare emorragie minori (epistassi) non hanno raggiunto la significatività statistica (264).

Osservazioni:

In Italia il warfarin non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

TOSSINA ONABOTULINICA

La tossina onabotulinica di tipo A (BTX-A) è in grado di indurre, attraverso un blocco reversibile della liberazione di acetilcolina a livello della trasmissione neuromuscolare, un rilasciamento muscolare dose-dipendente e reversibile. Altri possibili meccanismi includono un'azione di blocco sul sistema simpatico e un effetto antinocicettivo mediato dai fusi neuromuscolari o da meccanismi centrali.

Dati di efficacia:

In uno studio in aperto (265) la tossina onabotulinica è stata somministrata, alla dose cumulativa di **50 UI**, a pazienti con **CG cronica**. In un 1/3 dei pazienti trattati si è avuta una risposta positiva (riduzione di almeno la metà del numero delle crisi). Da segnalare che la terapia con BTX-A è stata di tipo *add-on*, essendo tutti i pazienti trattati in terapia di profilassi. I *responders* assumevano, nella maggior parte dei casi, verapamile a alte dosi.

***Osservazioni*:**

In Italia la BTX-A non ha l'indicazione ministeriale per il trattamento della CG.

OSSIGENO IPERBARICO

Dati di efficacia:

Sulla base dell'osservazione che il trattamento acuto della CG con ossigeno al 100% in camera iperbarica per 30 minuti a 2 ATA induceva l'interruzione del grappolo in metà dei pazienti trattati affetti da una **forma episodica** (164, 266), è stato condotto uno studio per verificare la possibilità di utilizzare l'ossigeno iperbarico come terapia di profilassi nella **CG cronica** resistente ai comuni trattamenti. A quattro soggetti affetti da CG cronica, che proseguivano la loro terapia farmacologica di profilassi, è stato somministrato ossigeno al 100% in camera iperbarica a 2,5 ATA per 70 min. Il trattamento è stato eseguito per 2 settimane consecutive, dal lunedì al venerdì compreso (10 sedute). Il primo paziente ha effettuato solo 8 sedute per la comparsa di un barotrauma all'orecchio. In un paziente il trattamento ha indotto la scomparsa delle crisi per un periodo di 31 giorni dal termine delle sedute. In altri due le crisi si sono ridotte notevolmente di frequenza, senza tuttavia scomparire, per riprendere rapidamente alla sospensione del trattamento. Il quarto paziente non ha presentato alcun beneficio.

Per chiarire l'effetto dell'ossigeno iperbarico nella profilassi della CG, Nilsson Remahl et al. (267) hanno effettuato uno studio in doppio cieco, *crossover*, controllato verso una procedura iperbarica dove si inalava solo aria in pazienti affetti da **CG episodica e cronica**. Ogni trattamento, consistente nell'inalazione di ossigeno al 100% oppure di aria in camera iperbarica a 2,5 ATA, è stato somministrato due volte, a distanza di 24 ore l'uno dall'altro, per 70 minuti. Un secondo trattamento era effettuato a distanza di una settimana, a meno che il paziente non presentasse una riduzione delle crisi maggiore del 50%. In quest'ultimo caso il trattamento veniva ripetuto non appena si verificavano di nuovo i criteri di inclusione, vale a dire almeno 6 crisi nella settimana precedente il trattamento. Inaspettatamente il trattamento con aria determinava una significativa riduzione delle crisi nei soggetti affetti dalla forma episodica e, pertanto, si concludeva per l'assenza di una differenza significativa tra i due trattamenti, rimanendo il dubbio che fosse la camera iperbarica in sé a determinare il miglioramento sintomatologico. I *responders* miglioravano per un periodo variabile da una settimana a più di un anno (valore medio del periodo di miglioramento: un mese).

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci sintomatici** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Sumatriptan 6 mg s.c.	A	+++	+++	Occasionali, lievi-moderati.
Sumatriptan 2-3 mg s.c.	C	+	?	Rari, lievi.
Sumatriptan 20 mg spray nasale	B	+++	++	Ben tollerati.
Zolmitriptan 10 mg per os	B	++	?	Tipici dei triptani.
Zolmitriptan 5-10 mg spray nasale	A	+++	?	Tipici dei triptani.
Ossigeno gassoso 6-12 l/min. per 15 min. per inalazione	A	+++	+++	Occasionali, lievi.
Ossigeno iperbarico 100% a 2 ATA per 30 min.	B	++	?	Non descritti.
Ergotamina tartrato 250 µg i.m.	C	+	++	Non riferiti.
Ergotamina tartrato + caffeina 2 mg + 200 mg per os	C	+	?	Occasionali, lievi-moderati.
Ergotamina tartrato + caffeina 1-4 mg + 50-400 mg rettale	C	+	?	Occasionali, lievi.
Ergotamina tartrato + caffeina + bellafolina 1-4 mg + 50-200 mg + 50-200 mg rettale	C	+	?	Occasionali, lievi.
Ergotamina tartrato 0,36-2,16 mg per inalazione	C	++	?	Frequenti, lievi-moderati.
Diidroergotamina 1 mg spray nasale	B	++	?	Non riportati.
Cocaina 25-35 mg endonasale (regione ganglio sfeno-palatino)	C	+	?	Assenti.
Lidocaina 40 mg endonasale (regione ganglio sfeno-palatino)	C	+	?	Non riportati.
Somatostatina 25 µg in 50 cc di soluzione fisiologica in 20 min. e.v.	B	++	?	Non riportati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci sintomatici** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Octreotide 100 µg s.c. in soggetti con crisi di durata ≥45 min.	B	+++	?	Occasionali, lievi-moderati.
Metilfenidato 10 mg per os	C	+	?	Non riportati.
Olanzapina 2,5-10 mg per os	C	+	?	Occasionali, lievi.
Marijuana per inalazione	C	+	?	Non riportati.
Dronabinolo 5 mg per os	C	+	?	Non riportati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci sintomatici** nella **CG cronica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Sumatriptan 6 mg s.c.	A	+++	+++	Occasionali, lievi-moderati.
Sumatriptan 2-3 mg s.c.	C	+	?	Rari, lievi.
Sumatriptan 20 mg spray nasale	B	+++	++	Ben tollerati.
Zolmitriptan 5-10 mg spray nasale	A	+++	?	Tipici dei triptani.
Ossigeno gassoso 6-12 l/min. per 15 min. per inalazione	A	+++	+++	Occasionali, lievi.
Ergotamina tartrato 250 µg i.m.	C	+	++	Non riferiti.
Ergotamina tartrato + caffeina 2 mg + 200 mg per os	C	+	?	Occasionali, lievi-moderati.
Ergotamina tartrato + caffeina 1-4 mg + 50-400 mg rettale	C	+	?	Occasionali, lievi.
Ergotamina tartrato + caffeina + bellafolina 1-4 mg + 50-200 mg + 50-200 mg rettale	C	+	?	Occasionali, lievi.
Ergotamina tartrato 0,36-2,16 mg per inalazione	C	++	?	Frequenti, lievi-moderati.
Cocaina 25-35 mg endonasale (regione ganglio sfeno-palatino)	C	+	?	Assenti.
Lidocaina 40 mg per via endonasale (regione ganglio sfeno-palatino)	C	+	?	Non riportati.
Somatostatina 25 µg in 50 cc di soluzione fisiologica in 20 min. e.v.	B	++	?	Non riportati.
Octreotide 100 µg s.c. in soggetti con crisi di durata ≥45 min.	B	+++	?	Occasionali, lievi-moderati.
Olanzapina 2,5-10 mg per os	C	+	?	Occasionali, lievi.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Istamina s.c. 1° e 2° giorno 0,05 mg x 2, 3° e 4° giorno 0,066 mg x 2, 2ª-3ª settimana 0,1 mg x 2	C	+	?	Non riportati.
Verapamile 120 mg x 3/die per os	B	+++	+++	Non riportati.
Prednisone 40-80 mg/die per os per 3-10 gg e successivamente scalato in 10-30 gg	C	+	+++	Assenti.
Metilprednisolone 30 mg/kg in 500 cc di soluzione fisiologica in 3 ore e.v.	C	+	?	Non riportati.
Metilprednisolone 250 mg in 100 cc di soluzione fisiologica e.v. per 3 gg **+ prednisone** 90 mg/die per os per 10 gg e poi a scalare in 4 settimane	C	+	?	Non riportati.
Testosterone propionato 1ª settimana 25 mg/die i.m., 2ª settimana 10 mg/die i.m.	C	+	?	Non riportati.
Litio carbonato 800 mg a lento rilascio, per os, la sera per 7 gg.	B	++	?	Rari, moderati.
Clorpromazina 100 mg/die per os, iniziando con 25 mg/die e procrastinando il trattamento per ancora 2-3 settimane dalla cessazione del grappolo	C	+	?	Non riportati.
Metisergide Partire con 2 mg/die per os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento.	B	++	++	Frequenti, lievi-moderati; Rari, gravi.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Lisuride 0,075-0,4 mg/die per os	C	+	?	Assenti.
Pizotifene Si inizia con 1 mg/die, titolato fino a 2,5 mg in 2 settimane. Trattare per 5 settimane.	C	++	+	Frequenti, lievi-moderati.
Ergotamina 0,25-0,50 mg x 1-2/die, 0,25 mg x 3-4/die per i.m.	C	++	?	Non riportati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Diidroergotamina e.v. 0,5-1mg x 3/die, per 3 gg e poi a scalare **+ metoclopramide** 10 mg per fleboclisi per 3 gg, prima dell'ergotamina	C	+	?	Occasionali, moderati.
Diidroergotamina e.v + s.c. 0,5 mg e.v. al mattino + 1 mg e.v. al pomeriggio + 0,5-1 mg s.c. la sera o 1 mg spray nasale per 3 gg + 1 mg x 2/die s.c. per 2 settimane e 1 mg/die s.c. per una terza settimana **+ metoclopramide** 10 mg per os prima di ogni somministrazione e.v.	C	+	?	Occasionali, moderati.
Sumatriptan 100 mg x 3/die per os per 7 gg	B	++	?	Tipici dei tripani.
Naratriptan 2,5 mg x 1-2/die per os fino a 2-4 mesi	C	+	?	Non riportati.
Eletriptan 40 mg x 2/die per os **+ verapamile**	C	+	?	Non riportati.
Frovatriptan 2,5 mg/die per os per 4-14 gg **+ verapamile**	C	+	?	Assenti.
Capsaicina 300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	++	++	Frequenti, moderati.
Civamide 25 µg in entrambi le narici/die per 7 gg	B	+	?	Frequenti, lievi.
Melatonina 10 mg/die per os per 2 settimane	B	++	?	Non riportati.
Clonidina 0,2 mg/die per via transdermica per 7 gg Qualora dopo 72 ore non si rilevi alcun risultato nei 4 gg successivi si possono aggiungere ulteriori 0,1 mg/die)	B	+	?	Occasionali, lievi.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG episodica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Baclofen 5 mg x 3/die per 2 gg e poi 10 mg x 3/die per os	C	+	?	Assenti.
Valproato di sodio 1-2 g/die per os per 2 settimane	B	++	?	Frequenti, moderati.
Topiramato 25-250 mg/die per os per 3 settimane	C	+	?	Frequenti, moderati.
Gabapentin 900-2400 mg/die per la presunte durata del grappolo	C	+	?	Frequenti, lievi/moderati.
Metilfenidato 10 mg/die per os per 7 gg	C	+	?	Non riportati.
Ossigeno iperbarico ossigeno al 100%, 2,5 ATA, per 70 min., ripetuto dopo 24 ore e, se necessario, dopo 1 settimana	B	++	?	Rari, moderati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG cronica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Istamina s.c. 1° e 2° giorno 0,05 mg x 2, 3° e 4° giorno 0,066 mg x 2, 2ª-3ª settimana 0,1 mg x 2	C	+	?	Non riportati.
Istamina solfato e.v. diluita in soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%. 1° giorno 2,75 mg in 250 cc, 2°-10° giorno 11 mg in 500 cc. Iniziale velocità di infusione 10 cc/ora per poi passare a 120 cc/ ora.	C	+	+	Occasionali, lievi-moderati.
Verapamile 80-180 mg x 3/die per os	C	++	+++	Non riportati.
Indometacina 100-150 mg x 3/die per os	C	+	?	Non riportati.
Prednisone 40-80 mg/die per os per 3-10 gg e successivamente scalato in 10-30 gg	C	+	+++	Assenti.
Litio carbonato 300 mg x 3/die per os per 8-22 settimane	C	++	++	Frequenti, moderati.
Clorpromazina 100 mg/die per os, iniziando con 25 mg/die e procrastinando il trattamento per ancora 2-3 settimane dalla cessazione del grappolo	C	+	?	Non riportati.
Metisergide partire con 2 mg/die per os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento	B	++	++	Frequenti, lievi-moderati; Rari, gravi.
Lisuride 0,075-0,4 mg/die per os	C	+	?	Assenti.
Ergotamina 0,25-0,50 mg x 1-2/die, 0,25 mg x 3-4/die per i.m.	C	++	?	Non riportati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG cronica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Diidroergotamina e.v. 0,5-1mg x 3/die, per 3 gg e poi a scalare **+ metoclopramide** 10 mg per fleboclisi per 3 gg, prima dell'ergotamina	C	++	?	Occasionali, moderati.
Diidroergotamina e.v + s.c. 0,5 mg e.v. al mattino + 1 mg e.v. al pomeriggio + 0,5-1 mg s.c. la sera o 1 mg spray nasale per 3 gg + 1 mg x 2/die s.c. per 2 settimane e 1 mg/die s.c. per una terza settimana **+ metoclopramide** 10 mg per os prima di ogni somministrazione e.v.	C	+	?	Occasionali, moderati.
Sumatriptan 100 mg x 3/die per os per 7 gg	B	++	?	Tipici dei tripani.
Naratriptan 2,5 mg x 1-2/die per os fino a 2-4 mesi	C	+	?	Non riportati.
Eletriptan 40 mg x 2/die per os **+ verapamile**	C	+	?	Non riportati.
Frovatriptan 2,5 mg x 2/die per os fino ad un massimo di 8 mesi **+ altro farmaco di profilassi**	C	+	?	Assenti.
Capsaicina 300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	++	++	Frequenti, moderati.
Clonidina 0,2 mg/die per via transdermica per 7 gg. Qualora dopo 72 ore non si rilevi alcun risultato nei 4 gg successivi si può aggiungere ulteriori 0,1 mg/die	C	+	?	Non riportati.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi** nella **CG cronica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica	Valutazione clinica	Eventi avversi
Tizanidina da 3 mg x 4/die a 8 mg x 3/die per os + altro trattamento di profilassi	C	+	?	Occasionali, lievi.
Valproato di sodio 1-2 g/die per os per 2 settimane	B	++	?	Frequenti, moderati.
Topiramato 25-250 mg/die per os per 3 settimane	C	+	?	Frequenti, moderati.
Gabapentin 100 mg x 3/die, aumentando la dose di 300 mg/die ogni 3 gg fino a un massimo di 300 mg x 3/die per 6 mesi	C	+	?	Rari, lievi.
Pramipexolo 1 mg x 3/die per os per 2 mesi	C	+	?	Non riportati.
Levo-metadone 5 mg/die per os	C	+	?	Non riportati.
Clomifene citrato 100 mg/die per os per 3 mesi	C	+	?	Non riportati.
Warfarin 2,5-5 mg/die per os per 3-20 mesi	C	+	?	Non riportati.
Tossina onabotulinica 50 UI **+ verapamile**	C	+	?	Non riportati.
Ossigeno iperbarico ossigeno al 100%, 2,5 ATA, per 70 min., ripetuto dopo 24 ore e, se necessario, dopo 1 settimana	B	++	?	Rari, moderati.

Raccomandazioni per la terapia sintomatica della Cefalea a grappolo

Farmaco	Dose	Evidenza scientifica	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Sumatriptan	6 mg s.c.	A	I	
Ossigeno gassoso	6-15 l/min. per 15 min. per inalazione	A	I	
Sumatriptan	20 mg spray nasale	B	II	Non ha l'indicazione per la cefalea a grappolo.
Zolmitripan	5-10 mg spray nasale	B	II	
Ergotamina tartrato	250 µg i.m.	C	IIIa	

Raccomandazioni per la terapia di profilassi della Cefalea a grappolo episodica

Farmaco	Dose	Evidenza scientifica	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Verapamile	80-120 mg x 3/die per os	A	I	Non ha l'indicazione per la cefalea a grappolo.
Prednisone	50-75 mg/die per os per 3-7 gg e successivamente scalare in 10 gg	C	II	
Pizotifene	iniziare con 1 mg/die per os, aumentando fino ad un massimo di 2,5 mg, da raggiungere in 2 settimane	C	IIIa	
Capsaicina	300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	IIIa	Non in commercio in Italia.
Metisergide	partire con 2 mg/die per os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento	B	IIIb	Non più in commercio in Italia.

Raccomandazioni per la terapia di profilassi della Cefalea a grappolo cronica

Farmaco	Dose	Evidenza scientifica	Livello di raccomandazione	Osservazioni
Verapamile	80-120 mg x 3/die per os	C	IIIa	Non ha l'indicazione per la cefalea a grappolo.
Istamina solfato	e.v. diluita in soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%. 1° giorno 2,75 mg in 250 cc, 2°-10° giorno 11 mg in 500 cc. Iniziale velocità di infusione 10 cc/ora per poi passare a 120 cc/ora.	C	IIIa	Non disponibile in Italia.
Capsaicina	300 µg/die endonasale nella narice omolaterale fino a completa desensibilizzazione	C	IIIa	
Metisergide	partire con 2 mg/die per os in 3 somministrazioni, salendo gradualmente (ogni 3-7 gg) fino a 8 mg/die. Non superare i 6 mesi di trattamento	B	IIIb	Non più disponibile in Italia.
Litio carbonato	300 mg x 3/die per non più di 22 settimane	C	IIIb	
Prednisone	50-75 mg/die per os per 3-7 gg e successivamente scalare in 10 gg	C	IIIb	Non ha l'indicazione per la cefalea a grappolo. L'uso ripetuto può determinare, nel tempo, gravi effetti collaterali.

FARMACI CON LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE IV

Terapia sintomatica della Cefalea a grappolo episodica

- Zolmitriptan per os
- Diidroergotamina
- Ossigeno Iperbarico
- Lidocaina
- Somatostatina
- Octreotide
- Metilfenidato
- Dronabinolo

Terapia sintomatica della Cefalea a grappolo cronica

- Zolmitriptan per os
- Lidocaina
- Somatostatina
- Octreotide

Terapia di profilassi della Cefalea a grappolo episodica

- Istamina solfato
- Metilprednisolone
- Testosterone Propionato
- Clorpromazina
- Lisurude
- Ergotamina
- Diidroergotamina
- Naratriptan
- Eletriptan
- Frovatriptan
- Civamide
- Melatonina
- Baclofen
- Litio Carbonato
- Gabapentin
- Metilfenidato

Terapia di profilassi della CG cronica

- Indometacina
- Clorpromazina
- Lisuride
- Clonidina
- Tizanidina
- Ergotamina
- Diidroergotamina
- Naratriptan
- Eletriptan
- Frovatriptan
- Levo-Metadone
- Clomifene Citrato
- Gabapentin
- Warfarin
- Tossina Onabotulinica

Riferimenti bibliografici

1. Kunkle EC, Pfeiffer JB Jr, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr. Recurrent brief headaches in ''cluster pattern''. Trans Am Neurol Assoc. 1952; 77:240-3.
2. Horton BT, MacLean AR, Craig WM. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine; preliminary report. Mayo Clin Proc. 1939; 14:257-60.
3. Fanciullacci M. When cluster headache was called histaminic cephalalgia (Horton's headache). J Headache Pain. 2006; 7(4):231-4.
4. Moellendorff M. Ueber hemikranie. Virchow Arch Path Anat. 1867; 41:385-95.
5. Eulenburg A. Ueber Hemikranie. Dtsch Med Wochenschr. 1883; 9:637-9.
6. Bing R. Lehrbuch des Nervenkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1913; p 418.
7. Harris W. Neuritis and neuralgia. Oxford University, London, 1926.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society Classification Subcommittee: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
9. Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias. Neurol Clin. 2009; 27(2):537-56.
10. Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. Semin Neurol. 2010; 30(2):186-91.
11. Torelli P, Manzoni GC. Clinical observations on familial cluster headache. Neurol Sci. 2003; 24(2):61-4.
12. De Simone R, Fiorillo C, Bonuso S, Castaldo G. A cluster headache family with possible autosomal recessive inheritance. Neurology. 2003; 61(4):578-9.
13. Russell MB. Genetics in primary headaches. J Headache Pain. 2007; 8(3):190-5.
14. Rainero I, Gallone S, Valfré W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, Rubino E, De Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. Neurology. 2004; 63(7):1286-8.
15. Rainero I, Rubino E, Valfrè W, Gallone S, De Martino P, Zampella E, Pinessi L. Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta-analysis. J Headache Pain. 2007; 8(3):152-6.
16. Rainero I, Gallone S, Rubino E, Ponzo P, Valfre W, Binello E, Fenoglio P, Gentile S, Anoaica M, Gasparini M, Pinessi L. Haplotype analysis confirms the association between the HCRTR2 gene and cluster headache. Headache. 2008; 48(7):1108-14.
17. Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tessmann G, Diener HC, Rosskopf D. Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. Neurology. 2006; 66(12):1917-9.
18. Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tessmann G, Diener HC, Rosskopf D. The G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene is not associated with treatment response in cluster headache. Cephalalgia. 2007; 27(4):363-7.
19. Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Negro E, De Martino P, Savi L, Pinessi L. Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. Headache. 2010; 50(1):92-8.
20. Rainero I, Rivoiro C, Rubino E, Milli V, Valfré W, De Martino P, Lo Giudice R, Angilella G, Savi L, Gallone S, Pinessi L. Prevalence of HFE (hemochromatosis) gene mutations in patients with cluster headache. Headache. 2005; 45(9):1219-23.
21. Schürks M, Kurth T, Stude P, Rimmbach C, de Jesus J, Jonjic M, Diener HC, Rosskopf D. G protein beta3 polymorphism and triptan response in cluster headache. Clin Pharmacol Ther. 2007; 82(4):396-401.
22. Sjöstrand C. Genetic aspects of cluster headache. Expert Rev Neurother. 2009; 9(3):359-68.
23. Schürks M. Genetics of cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14(2):132-9.
24. Headache Classification Committee of the International Headache Society.Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgiasand facial pain. Cephalalgia 1988; 8(Suppl 7):S1-96.
25. Kernick D, Matharu MS, Goadsby PJ. Cluster headache in primary care: unmissable, underdiagnosed and undertreated. Br J Gen Pract. 2006; 56(528):486-7.
26. Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, Crevits L, Vakaet A, Paemeleire K. Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. Acta Neurol Belg. 2009; 109(1):10-7.
27. Larner AJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: frequency in a general neurology clinic setting. J Headache Pain. 2008; 9(5):325-6.
28. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. Headache. 1978; 18(1):9-19.
29. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. Cephalalgia. 1986; 6(3):159-62.
30. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. Neurology. 2005; 64(3):469-74.
31. Torelli P, Castellini P, Cucurachi L, Devetak M, Lambru G, Manzoni GC. Cluster headache prevalence: methodological considerations. A review of the literature. Acta Biomed. 2006; 77(1):4-9.
32. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Weimar C, Diener HC. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. Cephalalgia. 2007; 27(9):1014-9.
33. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol. 2010; 30(2):107-19.
34. Broner SW, Cohen JM. Epidemiology of cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(2):141-6.
35. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010; 11(4):289-99.
36. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia. 2008; 28(6):614-8.
37. Ekbom K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. Acta Neurol Scand. 1970; (Suppl 41):S1-44.
38. Kudrow L. Cluster headache. Mechanisms and management. Oxford University, New York, 1980.
39. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache-clinical findings in 180 patients. Cephalalgia. 1983; 3(1):21-30.

40. Sjaastad O. Cluster headache syndrome. WB Saunders, London, 1992.
41. Manzoni GC. Male preponderance of cluster headache is progressively decreasing over the years. Headache. 1997; 37(9):588-9.
42. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. Cephalalgia. 1998; 18(3):138-42.
43. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. Handb Clin Neurol. 2010; 97:3-22.
44. Lampl C. Childhood-onset cluster headache. Pediatr Neurol. 2002; 27(2):138-40.
45. Calhoun AH, Peterlin BL. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14(2):164-73.
46. Larner AJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: frequency in a general neurology clinic setting. J Headache Pain. 2008; 9(5):325-6.
47. May A. Update on the diagnosis and management of trigemino-autonomic headaches. J Neurol. 2006; 253(12):1525-32.
48. Capobianco DJ, Dodick DW. Diagnosis and treatment of cluster headache. Semin Neurol. 2006; 26(2):242-59.
49. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. Curr Opin Neurol. 2008; 21(3):323-30.
50. Torelli P, Manzoni GC. Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. Funct Neurol. 2003; 18(4):205-10.
51. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. Cephalalgia. 2001; 21(2):145-50.
52. van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD; Dutch RUSSH Study Group. Evaluating the IHS criteria for cluster headache--a comparison between patients meeting all criteria and patients failing one criterion. Cephalalgia. 2006; 26(3):241-5.
53. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. Cephalalgia. 1990; 10(4):195-7.
54. Nappi G, Micieli G, Cavallini A, Zanferrari C, Sandrini G, Manzoni GC. Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. Cephalalgia. 1992; 12(3):165-8.
55. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. Headache. 1975; 15(1):51-62.
56. Nappi G, Manzoni GC. Primary headaches. In: Nappi G, Manzoni GC, (eds). Clinical Approach and Management. Smith-Gordon, London, 1996; pp 127-208.
57. Sjaastad O, de Souza Carvalho D, Fragoso YD, Zhao JM. Cluster headache: on the significance of so-called minibouts. Cephalalgia. 1988; 8(4):285-91.
58. Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. Cephalalgia. 1999; 19(2):88-94.
59. Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. Arch Neurol. 1968; 19(5):487-93.
60. Horton BT. Histaminic cephalgia (Horton's headache or syndrome). Md Med J. 1961; 10:178-203.
61. Peters GA. Migraine: diagnosis and treatment with emphasis on the migraine-tension headache: provocation tests and use of rectal suppositories. Mayo Clin Proc. 1953; 28:673-86.
62. Symonds CP. A particular variety of headache. Brain 1956; 79:217-32.
63. Haane DY, Koehler PJ, Te Lintelo MP, Peatfield R. Trigeminal autonomic cephalalgia sine headache. J Neurol. 2011; 258(4):586-9.
64. Rozen TD. Cluster headache with aura. Curr Pain Headache Rep. 2011; 15(2):98-100.
65. Ekbom K, Waldenlind E, Tfelt-Hansen P. Cluster headache and aura. Headache. 2009; 49(5):786-7.
66. Leone M, Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Bussone G. Epidemiology of fixed unilateral headaches Cephalalgia. 2008; 28(Suppl 1):8-11.
67. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. Cephalalgia. 2008; 28(6):626-30.
68. Backx AP, Haane DY, De Ceuster L, Koehler PJ. Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A retrospective cross-sectional correlation study. J Neurol. 2010; 257(9):1533-42.
69. Schürks M, Diener HC. Cluster headache and lifestyle habits. Curr Pain Headache Rep. 2008; 12(2):115-21.
70. Sjöstrand C, Russell MB, Ekbom K, Waldenlind E. Familial cluster headache: demographic patterns in affected and nonaffected. Headache. 2010; 50(3):374-82.
71. Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Cuadrado ML, López-de-Silanes C, Pareja JA. Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache. Headache. 2011; 51(3):384-91.
72. Marmura MJ, Pello SJ, Young WB. Interictal pain in cluster headache. Cephalalgia. 2010; 30(12):1531-4.
73. Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, Mick G, Fabre N, Géraud G, Lucas C, Navez M, Valade D; Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC). Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(12):1354-8.
74. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, Lürding R, Henkel K, Leinisch E. Impairment in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia. 2011; 31(6):671-82.
75. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. Cephalalgia. 2007; 27(6):535-41.
76. Seifert CL, Valet M, Pfaffenrath V, Boecker H, Rüther KV, Tölle TR, Sprenger T. Neurometabolic correlates of depression and disability in episodic cluster headache. J Neurol. 2011; 258(1):123-31.
77. Lambru G, Castellini P, Manzoni GC, Torelli P. Mode of occurrence of traumatic head injuries in male patients with cluster headache or migraine: Is there a connection with lifestyle? Cephalalgia. 2010; 30(12):1502-8.
78. Manzoni GC, Lambru G, Torelli P. Head trauma and cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2006; 10(2):130-6.
79. Alberti A. Headache and sleep. Sleep Med Rev. 2006; 10(6):431-7.

80. Terzaghi M, Ghiotto N, Sances G, Rustioni V, Nappi G, Manni R. Episodic cluster headache: NREM prevalence of nocturnal attacks. Time to look beyond macrostructural analysis? Headache. 2010; 50(6):1050-4.
81. Graff-Radford SB, Teruel A. Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders? Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(2):160-3.
82. Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. J Headache Pain. 2005; 6(4):328-30.
83. Morelli N, Gori S, Cafforio G, Gallerini S, Baldacci F, Orlandi G, Murri L. Prevalence of right-to-left shunt in patients with cluster headache. J Headache Pain. 2005; 6(4):244-6.
84. Halker R, Vargas B, Dodick DW. Cluster headache: diagnosis and treatment. Semin Neurol. 2010; 30(2):175-85.
85. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what? Curr Opin Neurol. 2009; 22(3):247-53.
86. Ekbom K, Greitz T. Carotid angiography in cluster headache. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1970; 10(3):177-86.
87. Fanciullacci M, Pietrini U, Gatto G, Boccuni M, Sicuteri F. Latent dysautonomic pupillary lateralization in cluster headache. A pupillometric study. Cephalalgia. 1982; 2(3):135-44.
88. Saunte C, Russell D, Sjaastad O. Cluster headache: on the mechanism behind attack-related sweating. Cephalalgia. 1983; 3(3):175-85.
89. Drummond PD. Autonomic disturbances in cluster headache. Brain 1988; 111(Pt. 5):1199-209.
90. Salvesen R, Sand T, Sjaastad O. Cluster headache: combined assessment with pupillometry and evaporimetry. Cephalalgia. 1988; 8(3):211-8.
91. Meineri P, Pellegrino G, Rosso MG, Grasso E. Systemic autonomic involvement in episodic cluster headache: a comparison between active and remission periods. J Headache Pain. 2005; 6(4):240-3.
92. Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. Cephalalgia. 2006; 26(6):633-41.
93. Kudrow L. Plasma testosterone levels in cluster headache preliminary results. Headache. 1976; 16(1):28-31.
94. Nelson RF. Testosterone levels in cluster and non-cluster migrainous headache patients. Headache. 1978; 18(5):265-7.
95. Romiti A, Martelletti P, Gallo MF, Giacovazzo M. Low plasma testosteronelevels in cluster headache. Cephalalgia. 1983; 3(1):41-4.
96. Facchinetti F, Nappi G, Cicoli C, Micieli G, Ruspa M, Bono G, Genazzani AR. Reduced testosterone levels in cluster headache: a stress-related phenomenon? Cephalalgia. 1986; 6(1):29-34.
97. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987; 50(2):207-13.
98. Leone M, Maltempo C, Gritti A, Bussone G. The insulin tolerance test and ovine corticotrophin-releasing-hormone test in episodic cluster headache. II: comparison with low back pain patients. Cephalalgia. 1994; 14(5):357-64.
99. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. Cephalalgia. 1995; 15(3):224-9.
100. Stillman M. Steroid hormones in cluster headaches. Curr Pain Headache Rep. 2006; 10(2):147-52.
101. Bruera O, Sances G, Leston J, Levin G, Cristina S, Medina C, Barontini M, Nappi G, Figuerola MA. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. Funct Neurol. 2008; 23(2):77-81.
102. Visintini D, Trabattoni G, Manzoni GC, Lechi A, Bortone L, Behan PO. Immunological studies in cluster headache and migraine. Headache. 1986; 26(8):398-402.
103. Giacovazzo M, Martelletti P, Valeri M, Piazza A, Monaco PI, Casciani CU. Variations in the Leu7+ and LeuM3+ leukocyte subpopulations observed in cluster headache are dependent on HLA-DR antigens. Headache. 1987; 27(1):35-8.
104. Giacovazzo M, Stirparo G, De Stefano L, Martelletti P, Rinaldi-Garaci C. Lymphokine-activated killer (LAK) cell phenomenon in cluster headache. ''In vitro'' activation by recombinant interleukin-2. Headache. 1989; 29(3):177-9.
105. Remahl AI, Bratt J, Möllby H, Nordborg E, Waldenlind E. Comparison of soluble ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin levels in patients with episodic cluster headache and giant cell arteritis. Cephalalgia. 2008; 28(2):157-63.
106. Steinberg A, Sjöstrand C, Sominanda A, Fogdell-Hahn A, Nilsson Remahl AI. Interleukin-2 gene expression in different phases of episodic cluster headache - a pilot study. Acta Neurol Scand. 2011; 124(2):130-4.
107. Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Pavesi G, Micieli G, Manzoni GC, Mancia D, Nappi G. Impairment of corneal pain perception in cluster headache. Pain. 1991; 47(3):299-304.
108. Lozza A, Schoenen J, Wang W, Delwaide PJ. The trigeminal pathway is hyperexcitable on the painful side in cluster headache: a study of the recovery curve of the blink reflex R2 component. Cephalalgia. 1995; 15:197.
109. D'Andrea G, Cananzi AR, Toldo M, Ferro-Milone F. Platelet activity in cluster headache. Cephalalgia. 1986; 6:163-7.
110. D'Andrea G, Granella F, Alecci M, Manzoni GC. Serotonin metabolism in cluster headache. Cephalalgia. 1998; 18(2):94-6.
111. D'Andrea G, Terrazzino S, Leon A, Fortin D, Perini F, Granella F, Bussone G. Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches. Neurology. 2004; 62(10):1701-5.
112. D'Andrea G, Granella F, Perini F, Farruggio A, Leone M, Bussone G. Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache. Headache. 2006; 46(4):585-91.
113. D'Andrea G, Nordera GP, Perini F, Allais G, Granella F. Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: focus on anomalies of tyrosine metabolism. Neurol Sci. 2007; 28(Suppl 2):S94-6.
114. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. Pharmacol Ther. 2008; 120(2):157-71.
115. Steinberg A, Wiklund NP, Brundin L, Remahl AI. Levels of nitric oxide metabolites in cerebrospinal

fluid in cluster headache. Cephalalgia. 2010; 30(6):696-702.
116. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. Headache. 2007; 47(6):951-62.
117. Holland PR, Goadsby PJ. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(2):147-54.
118. Hardebo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache. An hypothesis. Headache 1984; 24(6):294-304.
119. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. Neurol Clin. 1990; 8(4):801-15.
120. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology. 2000; 55(9):1328-35.
121. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet. 1998; 352(9124):275-8.
122. May A, Goadsby PJ. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2001; 5(1):60-6.
123. Cohen AS, Goadsby PJ. Functional neuroimaging of primary headache disorders. Expert Rev Neurother. 2006; 6(8):1159-71.
124. May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache. J Headache Pain. 2006; 7(4):174-84.
125. Morelli N, Pesaresi I, Cafforio G, Maluccio MR, Gori S, Di Salle F, Murri L. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. J Headache Pain. 2009; 10(1):11-4.
126. Matharu M, May A. Functional and structural neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias. Curr Pain Headache Rep. 2008; 12(2):132-7.
127. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. Lancet Neurol. 2009; 8(8):755-64.
128. Leone M, Proietti Cecchini A, Mea E, Curone M, Tullo V, Casucci G, Bonavita V, Bussone G. Functional neuroimaging and headache pathophysiology: new findings and new prospects. Neurol Sci. 2007; 28(Suppl 2):S108-13.
129. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, Magnifico F, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. Neurology. 2006; 66(8):1264-6.
130. Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, Valet M, Berthele A, Pfaffenrath V, Wöller A, Tölle TR. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache. Cephalalgia. 2007; 27(9):1033-42.
131. Hasan Z, Sjaastad O, Lundervold A. An electroencephalographic investigation of patients with cluster headache. Clin Electroencephalogr. 1976; 7:203-7.
132. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. Cephalalgia. 1990; 10(2):87-94.
133. Russell D, Nakstad P, Sjaastad O. Cluster headache - pneumoencephalographicand cerebral computerized axial tomography findings. Headache. 1978; 18(5):272-3.
134. Sjaastad O, Rinck P. Cluster headache: MRI studies of the cavernous sinus and the base of the brain. Headache. 1990; 30(6):350-1.
135. Hannerz J, Greitz D. MRI of intracranial arteries in nitroglycerin induced cluster headache attacks. Headache. 1992; 32(10):485-8.
136. Ellrich J, Jung K, Ristic D, Yekta SS. Laser-evoked cortical potentials in cluster headache. Cephalalgia. 2007; 27(6):510-8.
137. Casale MS, Baratto M, Cervera C, Gallamini M, Lynch G, Gjini K, Boutros NN. Auditory evoked potential abnormalities in cluster headache. Neuroreport. 2008; 19(16):1633-6.
138. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Bogdanova D, Tassorelli C, Bartolo M, Coppola G, Pierelli F, Nappi G. Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period. Cephalalgia. 2008; 28(9):950-9.
139. Friberg L, Sandrini G, Perrotta A. Neuroimaging and clinical neurophysiology in cluster headache and trigeminal autonomic cephalalgias. Handb Clin Neurol. 2010; 97:413-20.
140. Holle D, Obermann M, Katsarava Z. The electrophysiology of cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(2):155-9.
141. Coban A, Baslo MB, Baykan B, Tutkavul K, Orhan EK, Ertas M. Subclinical neuromuscular transmission abnormality detected by single-fibre EMG is more pronounced in cluster headache than in migraine with aura. Cephalalgia. 2007; 27(7):788-92.
142. Lenaerts ME. Update on the therapy of the trigeminal autonomic cephalalgias. Curr Treat Options Neurol. 2008; 10(1):30-5.
143. Tyagi A, Matharu M. Evidence base for the medical treatments used in cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(2):168-78.
144. Paemeleire K, Evers S, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2008; 12(2):122-7.
145. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. Neurology. 2006; 67(1):109-13.
146. — Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. N Engl J Med. 1991; 325:322-6
147. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. Acta Neurol Scand. 1993; 88:63-9.
148. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Öztürk E, Kraemer C, Husstedt I-W, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. Headache. 2005; 45:1069-72.
149. Ekbom K, Krabbe A, Micelli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha J for the Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Cephalalgia. 1995; 15:230-6.
150. Göbel H, Lindner A, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. Neurology. 1998; 51:908-11.
151. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ. Intranasal sumatriptan in cluster headache. Randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2003; 60:630-3.

152. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo J-E, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. Neurology. 2000; 54:1832-9.
153. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. Arch Neurol. 2006; 63:1537-42.
154. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. Neurology. 2007; 69:821-6.
155. Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. Headache. 2009; 49(9):1315-23.
156. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (4):CD008042.
157. Horton BT. Histaminic cephalgia. Lancet. 1952; 72:92-8.
158. Janks JF. Oxygen for cluster headache. JAMA. 1978; 239:191.
159. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache. 1981; 21:1-4.
160. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. Arch Neurol. 1985; 42:362-3.
161. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. Neurology. 2004; 63:593.
162. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. JAMA. 2009; 302:2451-7.
163. Weiss LD, Ramasastry SS, Eidelman BH. Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. Headache. 1989; 29:109-10.
164. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacovazzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. Pain. 1993; 52:243-5.
165. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3):CD005219.
166. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. Pain. 1984; 18:359-65.
167. Horton BT, Ryan R, Reynolds JR. Clinical observations on the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. Mayo Clin Proc. 1948; 23:105-8.
168. Magee KR, Westerberg MR, Dejong RM. Treatment of headache with ergotamine-caffeine suppositories. Neurology. 1952; 2:477-80.
169. Speed WG. Ergotamine tartrate inhalation: a new approach to the management of recurrent vascular headaches. Am J Med Sci. 1960; 240:327-31.
170. Graham JR, Malvea BP, Gramm HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. N Engl J Med. 1960; 263:802-4.
171. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headaches. Cephalalgia. 1986; 6:51-4.
172. Sluder G. Etiology, diagnosis, prognosis and treatment of sphenopalatine ganglion neuralgia. JAMA. 1913; 61:1201-6.
173. Vail HH. Vidian neuralgia from disease of sphenoidal sinus; report of a case. Arch Surg. 1929; 18:1247-55.
174. Barrè F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. Headache. 1982; 22:69-73.
175. Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G. The effect of intranasal cocaina and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. Cephalalgia. 2000; 20:85-91.
176. Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. Arch Neurol. 1985; 42:496-8.
177. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. Headache. 1995; 35:83-4.
178. Rosen N, Marmura M, Abbas M, Silberstein S. Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: a retrospective case series. Headache. 2009; 49(5):806-91.
179. Gazelius B, Brodin E, Olgart L, Panopoulos P. Evidence that substance P is a mediator of antidromic vasodilatation using somatostatin as a release inhibitor. Acta Physiol Scand. 1981; 113:155-9.
180. Helyes Z, Pintér E, Németh J, Kéri G, Thán M, Oroszi G, Horváth A, Szolcsányi J. Anti-inflammatory effect of synthetic somatostatin analogues in the rat. An Br J Pharmacol. 2001; 134(7):1571-9.
181. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. Pain. 1984; 18(4):359-65.
182. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octeotride in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. Ann Neurol. 2004; 56:488-94.
183. Mellick GA. Methylphenidate (Ritalin) management of complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy) due to an electrical burn. Pain Digest. 1997; 7:266-71.
184. Mellick GA, Mellick LB. Cluster headache management with metilfenidato (Ritalin). Headache. 1998; 38:710-2.
185. Rozen TD. Olanzapine as an abortive agent fo cluster headache. Headache. 2001; 41:813-6.
186. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. Headache. 2009; 4:914-6.
187. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor S, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol. 2006; 13:1066-77.
188. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. Neurology. 2010; 75(5):463-73.
189. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2005; 366:843-55.
190. Horton BT, MacLean AR, Craig WMcK. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine: preliminary report. Mayo Clin Proc. 1939; 14:257-60.
191. Diamond S, Freitag FG, Prager J, Gandhi S. Treatment of intractable cluster. Headache. 1986; 26:42-6.
192. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. Neurology. 2000; 54:1382-5.
193. Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. Headache. 1989; 29:167-8.

194. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. Headache. 1990; 30:411-7.
195. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. Headache. 2004; 44:1013-8.
196. Loder E. Cluster headache and the heart. Curr Pain Headache Rep. 2006; 10(2):142-6.
197. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. Neurology. 2007; 69(7):668-75.
198. Prakash S, Shah ND, Chavda BV. Cluster headache responsive to indomethacin: Case reports and a critical review of the literature. Cephalalgia. 2010; 30(8):975-82.
199. Prakash S, Dholakia SY, Shah KA. A patient with chronic cluster headache responsive to high-dose indomethacin: is there an overlap with chronic paroxysmal hemicrania? Cephalagia. 2008; 28:778-81.
200. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster Headaches. Neurology. 1958; 8:653-63.
201. Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. Dis Nerv Syst. 1975; 36:375-6.
202. Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. Headache. 1978; 18:219-21.
203. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martínez E, Franco E, Cayuela A, Lozano P. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of metilprednisolone. Neurol Sci. 2003; 24:318-21.
204. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high dose steroid treatment in episodic cluster headache. Cephalalgia. 2005; 25:290-5.
205. Kudrow L. Plasma testosterone and LH levels in cluster headache. Headache. 1977; 17:91-2.
206. Klimek A. Plasma testosterone levels in patients with cluster headache. Headache. 1982; 22:162-4.
207. Klimek A. Use of testosterone in the treatment of cluster headache. Headache. 1985; 24:53-6.
208. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Austral. 1949; 2:349-52.
209. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry. 2004; 161:217-22.
210. Ekbom K. Litium rid kroniska symptom av cluster headache. Opusc Med. 1974; 19:148-56.
211. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. Headache. 1981; 21:132-9.
212. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. Cephalalgia. 1983; 3:109-14.
213. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. Cephalalgia. 1997; 17:673-5.
214. Zuddas A, Mulas S, Del Zompo M, Corsini GU. Cluster headache: clinical efficacy of lithium salts in a haemodialysis treated patient. Cephalalgia. 1985; 5:95-8.
215. Caviness VS, O'Brien P. Cluster headache: response to chlorpromazine. Headache. 1980; 20:128-31.
216. Sicuteri F. Prophylactic and therapeutic properties of l-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine: preliminary report. Int Arch Allergy. 1959; 15:300-7.
217. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Methysergide. Res Clin Stud Headache 1967; 1:74-122.
218. Rooke ED, Rushton JG, Peters GA. Vasodilating headache: a suggested classification and results of prophylactic treatment with UML-491 (Methysergide). Proc Mayo Clin. 1962; 37:433-43.
219. Friedman AP, Elkind AH. Appraisal of methysergide in treatment of vascular headaches of migraine type. JAMA. 1963; 184:125-8.
220. Lovshin LL. Treatment on histaminic cephalalgia with Methysergide (UML-491) (based on 159 cases). Dis Nerv Syst. 1963; 24:120-4.
221. Graham JR. Methysergide for prevention of headache. Experience in five hundred patients over three years. New Engl J Med. 1964; 270:67-72.
222. Graham J, Suby H, Le Compte P, Sadowsky N. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. New Engl J Med. 1966; 270:67-72.
223. Sommerville BW, Hermann WM. Migraine prophylaxis with lisuride hydrogen maleate: a double-blind study of lisuride versus placebo. Headache. 1978; 18:75-9.
224. Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M, Horowski R. Suppression of lactation with lisurude. Gynecol Obstet Invest. 1979; 10:95-105.
225. Verde G, Chiodini PG, Liuzzi A, Cozzi R, Favales F, Botalla L, Spelta B, Dalla Bonzana D, Rainer R, Horowski R. Effectiveness of the dopamine agonist lisuride in the treatment of acromegaly and pathological hyperprolactinemic states. J Endocrinol Invest. 1980; 4:405-14.
226. Raffaelli E, Martins OJ, dos Santos P. Dágua Filho A. Lisuride in cluster headache. Headache. 1983; 23:17-21.
227. Sicuteri F, Franchi G, Del Bianco PL. An antaminic drug, BC 105, in the prophylaxis of migraine. Int Arch Allerg. 1967; 31:78-93.
228. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. Acta Neurol Scandinav. 1969; 45:601-10.
229. Symonds C. A particular variety of headache. Brain. 1956; 79:217-32.
230. Mather PJ, Silberstein SD, Schulman EA, Mc Fadden Hopkins M. The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. Headache. 1991; 31:525-32.
231. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. Headache. 2004; 44:249-55.
232. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole J, Pilgrim A, Shevlin P. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. Headache. 1995; 35:607-13.
233. Eekers PJE, Koehler PJ. Naratriptan prophylactic treatment in cluster headache. Cephalalgia. 2001; 21:75-6.
234. Loder E. Naratriptan in the prophylaxis of cluster headache. Headache. 2002; 42:56-7.
235. Mulder LJMM, Spierings ELH. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. Cephalalgia. 2002; 22:815-7.

236. Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. Headache. 2004; 44:361-4.
237. Siow HC, Pozo-Rosich P, Silberstein SD. Frovatriptan for the treatment of cluster headaches. Cephalalgia. 2004; 24:1045-8.
238. Geppetti P, Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fanciullacci M, Sicuteri F. Secretion, pain and sneezing induced by the application of capsaicin to the nasal mucosa in man. Br J Pharmacol. 1988; 93:509-14.
239. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, Camapagnolo V, Maggi CA, Geppetti P, Fanciullacci M. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. Clin J Pain. 1989; 5:49-53.
240. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppeti P. Preventive effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. Pain. 1994; 59:321-5.
241. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE; for the Intranasal Civamide Study Group. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. Arch Neurol. 2002; 59:990-4.
242. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study on melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. Cephalalgia. 1984; 4:213-20.
243. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. Cephalalgia. 1996; 16:494-6.
244. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. Headache. 2002; 42:787-92.
245. D'Andrea G, Perini F, Granella F, Cananzi A, Sergi A. Efficacy of transdermal clonidine in short-term treatment of cluster headache: a pilot study. Cephalalgia. 1995; 15:430-3.
246. Leone M, Attanasio A, Grazzi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, Bussone G. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. Headache. 1997; 37:559-60.
247. D'Alessandro R. Tizanidine for chronic cluster headache. Arch Neurol. 1996; 53(11):1093.
248. Hering-Hanit R, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. Headache. 2000; 40:48-51.
249. Hering-Hanit R, Gadoth N. The use of baclofen in cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2001; 5:79-82.
250. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. Cephalalgia. 1989; 9:195-8.
251. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. Cephalalgia. 2002; 22:205-8.
252. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. Neurology. 1999; 53:234-6.
253. Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. Headache. 2003; 43:784-9.
254. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. Cephalalgia. 2003; 23:1001-2.
255. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. Cephalalgia. 2000; 20:252-3.
256. Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. Cephalalgia. 2001; 21:744-6.
257. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. Eur J Neurol. 2007; 14:694-6.
258. Vukovic V, Lovrencic-Huzjan A, Budišic M, Demarin V. Gabapentin in the prophylaxis of cluster headache: an observational open label study. Acta Clin Croat. 2009; 48:311-4.
259. Rozen T. Clomiphene citrate for treatment refractory chronic cluster headache. Headache 2008; 48:286-90.
260. Palmieri A. Chronic cluster headache responsive to pramipexole. Cephalalgia. 2006; 26:761-2.
261. Sprenger T, Seifert CL, Miederer M, Valet M, Tölle TR. Successful prophylactic treatment of chronic cluster headache with low-dose levomethadone. J Neurol. 2008; 255(11):1832-3.
262. Souza JA, Moreira Filho PF, Jevoux CC, Martins GF, Pitombo AB. Remission of refractory chronic cluster headache after warfarin administration. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62:1090-1.
263. Kowacs PA, Piovesan EJ, Campos RWGR, Lange MC, Flumingham Zetola V, Werneck LC. Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases. J Headache Pain. 2005; 6:417-9.
264. Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. Headache. 2011; 51:713-25.
265. Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. J Headache Pain. 2007; 8:236-41.
266. Pascual J, Peralta G, Sánchez E. Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. Headache. 1995; 35:260-1.
267. Nilsson Remahl AIM, Ansjön R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. Cephalalgia. 2002; 22:730-9.

ALTRE CEFALEE UNILATERALI CON SEGNI AUTONOMICI (TACs)

INTRODUZIONE

Le cefalee unilaterali con segni autonomici (Trigeminal Autonomic Cephalalgias – TACs nella letteratura anglosassone) come la cefalea a grappolo, l'Hemicrania parossistica (HP) episodica e cronica, le cefalee neuralgiformi di breve durata, unilaterali con iniezione congiuntivale e lacrimazione (SUNCT) sono un gruppo relativamente eterogeneo di sindromi dolorose unilaterali tutte caratterizzate da attacchi dolorosi nell'area facciale innervata dalla 1ª branca del trigemino e segni autonomici nello stesso lato del capo variamente rappresentati a seconda del tipo nosografico in esame. Tali forme hanno in comune la brevità dell'episodio doloroso (comunque con durata diversa nelle diverse forme) e la presenza di segni autonomici locali che sono gli elementi su cui si basano i criteri diagnostici specifici (1).

Tali cefalee sembrano avere, come meccanismo patogenetico comune, l'attivazione del sistema trigeminale e del sistema parasimpatico sulla base di un arco riflesso trigeminale-parasimpatico (2, 3). I segni determinati da un deficit del sistema simpatico sarebbero invece fenomeni secondari. L'attivazione del sistema autonomico non sembra essere dipendente dall'intensità del dolore. Rispetto all'emicrania con e senza aura, i livelli di CGRP (neuropeptide rilasciato in corso di attivazione trigemino-vascolare) e del peptide intestinale vasoattivo (VIP) (neuropeptide rilasciato in seguito all'attivazione delle fibre parasimpatiche nel sangue giugulare esterno) sono notevolmente più elevati durante la fase dolorosa della cefalea a grappolo dell'Hemicrania cronica parossistica (4). È stata dimostrata in queste forme, in analogia con la cefalea a grappolo, un'attivazione dell'ipotalamo posteriore ipsilaterale al dolore (5, 6).

Le TACS sono incluse nel capitolo 3 dell'attuale classificazione ICHD-II.

3. Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomino-trigeminali

3.1 Cefalea a grappolo
- 3.1.1. Cefalea a grappolo episodica
- 3.1.2. Cefalea a grappolo cronica

3.2 Hemicrania cronica parossistica
- 3.2.1. Hemicrania parossistica episodica
- 3.2.2. Hemicrania parossistica cronica

3.3. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)

3.4 Probabile cefalalgia autonomico-trigeminale

Nota: **L'Hemicrania continua (HC)**, cefalea in cui la componente vegetativa cranica è presente in maniera incostante, è stata inclusa nel capitolo 4. **Altre cefalee primarie.**

La presenza di quadri clinici analoghi ma secondari a patologia organica, impone per tutte le forme inquadrabili come TACs l'esecuzione di adeguate indagini strumentali (7).

Nei ***Commenti*** all'attuale classificazione "Quando una cefalea con caratteristiche autonomico-trigeminali (TAC) si manifesta per la prima volta in stretta relazione temporale con un'altra condizione che può essere causa di cefalea, va codificata secondo il fattore causale e pertanto come cefalea secondaria. Nel caso in cui una TAC preesistente peggiori in associazione a una condizione che può causare cefalea, vi sono due possibilità, a seconda del giudizio clinico: porre la sola diagnosi di TAC, oppure porre la doppia diagnosi di TAC e di cefalea secondaria alla condizione in questione. Gli elementi a favore della seconda opzione sono: la stretta relazione temporale con il possibile fattore causale, un marcato peggioramento della cefalea preesistente, un ottimo livello di evidenza che la condizione in oggetto possa indurre o peggiorare la TAC preesistente e, infine, il miglioramento o la scomparsa della TAC in seguito a rimozione della presunta condizione causale" (8).

Hemicrania parossistica

- Circa 1 su 50.000 persone nella popolazione generale soffre di questa forma. A differenza della cefalea a grappolo ha una prevalenza nel sesso femminile con un rapporto femmine/maschi di 1,6-2,36:1.
- L'età di esordio tipica è dai 20 ai 30 anni. Un possibile link familiare è raro e sono necessari ulteriori studi per verificare il terreno di predisposizione genetica di questa forma (9).
- Il dolore è caratterizzato da attacchi strettamente unilaterali localizzati in sede orbitaria, sovraorbitaria o temporale o in una combinazione di tali sedi, accompagnato da uno o più segni autonomici unilaterali. Il dolore può anche coinvolgere la mascella le regioni frontale e occipitale e il collo unilateralmente. È lancinante, talvolta descritto come trafittivo al picco di intensità riferisce un dolore sordo nelle stesse sedi degli attacchi anche tra un attacco e l'altro (10-13).
- I segni autonomici sono gli stessi della CG. Talvolta il paziente, come nella grappolo, può esperire sintomi associati tipici dell'emicrania. Gran parte degli attacchi insorge spontaneamente ma talvolta l'alcol e manipolazioni del capo e del collo e la nitroglicerina possono precipitarlo. Gli attacchi sono più brevi di quelli della CG (2-30 minuti) e possono presentarsi da 1 a 40 volte il giorno con una media dai 6 ai 14 attacchi al giorno (14-17).
- Nella precedente classificazione erano considerate solo le forme croniche non remittenti che rappresentano la maggioranza (80%). In letteratura sono stati però riportati casi di HP non cronici (20%). Le forme episodiche sono state incluse nell'attuale classificazione come entità nosografica a sè stante (analogamente alla cefalea a grappolo). Sono caratterizzate da grappoli di attacchi che si presentano nell'arco di 2 settimane fino a 4-5 mesi separati da periodi di remissione da 1 a 36 mesi. In genere le forme episodiche evolvono nel tempo verso la forma cronica (18).
- La caratteristica distintiva dell'HP è la risposta all'indometacina che determina la scomparsa della cefalea, elemento che la distingue dalle altre TACs (19).
- Sebbene l'HP sia definita anche dalla presenza di segni autonomici di accompagnamento, sono descritti in letteratura alcuni casi che non li presentano (20). Analogamente, manca, in alcuni casi descritti in letteratura, l'assoluta risposta all'indometacina (altro criterio di classificazione) oppure, nello stesso paziente, è descritta la necessità di incrementare il dosaggio di indometacina in periodi successivi (21). Tale segnalazione impone la necessità di rivedere la diagnosi in pazienti scarsamente resposivi e di procedere all'esclusione di cause organiche, qualora tale criterio non sia stato precedentemente rispettato.
- L'assenza di risposta all'indometacina potrebbe essere elemento discriminante nei confronti di forme di confine con la cefalea a grappolo. In tali condizioni potrebbe essere opportuno utilizzare anche test diagnostici farmacologici quali il test di induzione alla trinitrina e la valutazione della risposta clinica al sumatriptan s.c. o alla terapia steroidea.

3.2 Criteri diagnostici dell'Hemicrania parossistica

***Descrizione*:**

Gli attacchi hanno caratteristiche simili alla cefalea a grappolo per quel che riguarda il dolore e i sintomi associati, ma presentano una minore durata e una maggiore frequenza delle crisi. Questa cefalea è più frequente nel sesso femminile e presenta una risposta completa all'indometacina.

Criteri diagnostici:

A. Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Attacchi con dolore unilaterale, di forte intensità, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 2-30 minuti
C. Il dolore è accompagnato da almeno uno dei seguenti sintomi o segni:
    1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali
    2. congestione nasale e/o rinorrea omolaterale
    3. edema palpebrale omolaterale
    4. sudorazione facciale omolaterale
    5. miosi e/o ptosi omolaterali
D. La frequenza degli attacchi è superiore a 5 al giorno per più della metà del tempo, anche se possono presentarsi periodi con una frequenza inferiore
E. Gli attacchi sono prevenuti in maniera completa da dosi terapeutiche di indometacina[1]
F. Non attribuita a altra condizione o patologia

Nota: Per poter escludere una risposta incompleta all'indometacina occorre somministrarne una dose giornaliera ≥150 mg per via orale o rettale, oppure ≥100 mg per via parenterale. La dose di mantenimento è abitualmente inferiore.

Commento:

Non vi è predominanza nel sesso maschile. L'esordio si colloca abitualmente nell'età adulta, anche se sono stati segnalati casi in età infantile.
Nella prima edizione della Classificazione, tutte le forme di HP venivano indicate come **HP cronica**. Successivamente, si sono accumulate evidenze scientifiche a favore di una forma episodica, come per la cefalea a grappolo.

Criteri diagnostici dell'Hemicrania parossistica episodica e cronica

3.2.1 Hemicrania parossistica episodica

Descrizione:
Attacchi di cefalea che si presentano per periodi di durata compresa fra 7 giorni e 1 anno, intervallati da remissioni che durano almeno 1 mese.

Criteri diagnostici:

Attacchi che soddisfino i criteri diagnostici A-F per 3.2 **Hemicrania parossistica**. Almeno due periodi attivi della durata di 7-365 giorni, intervallati da periodi di remissione che durano ≥1 mese.

3.2.2 Hemicrania parossistica cronica

Descrizione:
Attacchi di cefalea presenti da almeno 1 anno senza remissioni o con intervalli liberi dal dolore che durano meno di 1 mese.

Criteri diagnostici:

Attacchi che soddisfino i criteri diagnostici A-F per 3.2 **Hemicrania parossistica**
Attacchi presenti da >1 anno senza periodi di remissione o separati da intervalli liberi dal dolore che durano <1 mese.

Trattamento:

A differenza delle altre forme di cefalea primaria come l'emicrania e la cefalea a grappolo, la bassa prevalenza della HP ha comportato un numero di pubblicazioni contenute per quanto riguarda gli aspetti terapeutici (22, 23). Tali studi non standardizzati sono generalmente condotti in aperto, non controllati e talora mancanti di dati clinici quali la durata effettiva del trattamento, il dosaggio del farmaco (che talora può variare durante il periodo di assunzione) e i riscontri al *follow-up*. L'HP per definizione è una cefalea responsiva all'**indometacina**, e quindi nei pazienti che non presentano una risposta al farmaco a dosi efficaci (200 mg) deve essere posta in dubbio la diagnosi (24, 25). Sono stati testati altri farmaci in pazienti che non tollerano il trattamento con indometacina. Tra questi sono da ricordare il **verapamil**, gli inibitori selettivi dellea COX-2 (**rofecoxib, celecoxib**) (26) e il **piroxicam**.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **farmaci di profilassi per l'emicrania parossistica**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica*	Valutazione clinica	Eventi avversi	N. casi	Riferimenti bibliografici
Indometacina 25-50 mg/die	C	0/+	+	-	1	27
Indometacina 75 mg/die	C	0/+	+++	Occasionali non gravi. (5, 6)	8	28-35
Indometacina 150 mg/die	C	0/+	+++	-	2	35, 36
Indometacina 200- 225 mg/die	C	0/+	++	Occasionali non gravi. (11)	3	36, 37
Verapamil 480 mg/die	C	0/+	?	-	1	37
Piroxicam-β-ciclodestrina 20-40 mg/die	C	0/+	++	-	6	38
Rofecoxib 25 mg/die	C	0/+	+++	-	1	39
Rofecoxib 50 mg/die	C	0/+	+++	Occasionali non gravi. (15)	2	39, 40
Celecoxib 400 mg/die	C	0/+	+++	-	1	41
Verapamil 240-320 mg/die	C	0/+	++	-	10	42

***Nota**: Poiché non esiste confronto con placebo o con altro principio attivo, ma i farmaci considerati dimostrano talora efficacia, si può collocare la forza scientifica dell'evidenza tra lo 0 (inefficacia del farmaco) e il (+).

SHORT-LASTING UNILATERAL NEURALGIFORM HEADACHE ATTACKS WITH CONJUNCTIVAL INJECTIONS AND TEARING (SUNCT)

- Tale forma di cefalea è estremamente rara con meno di cento casi descritti in letteratura, ma poiché tale entità nosografica è relativamente nuova è possibile che sia più comune di quanto riportato in letteratura. Il rapporto maschi/femmine è di 1,3/1 come ottenuto da 50 casi con un esordio tra i 35 e i 65 anni (età media: 50 anni). Vi è solo una descrizione di SUNCT in una famiglia e quindi non è stato definito al momento un link familiare per questa rara forma di cefalea (43).

- La SUNCT è caratterizzata da attacchi strettamente unilaterali con una localizzazione orbitaria, sovraorbitaria, temporale e frontale o in una combinazione di tali sedi e è accompagnata da segni autonomini cranici e facciali. Occasionalmente il dolore può coinvolgere il collo o altre aree del capo come la mascella, il naso, l'orecchio, i denti, il palato e la gola.

- L'intensità del dolore varia da moderata a lancinante. In una scala visuoanalogica da 0 a 10, l'84% dei pazienti attribuisce al dolore il massimo valore della scala. I segni autonomici sono prevalentemente rappresentati da iniezione congiuntivale (100% dei pazienti) e lacrimazione (84%) sebbene raramente sono riportati anche rinorrea, congestione nasale, edema palpebrale, ptosi, miosi sudorazione e rossore del volto (44).

- La durata del dolore (non più di 180 secondi) è caratteristica in questi pazienti. La frequenza degli attacchi è da uno a più di 60 al giorno. La maggior parte degli attacchi si presenta spontaneamente. Anche fattori meccanici innocui possono scatenarle come nella nevralgia trigeminale, quali toccare il volto o il cuoio capelluto, lavare i denti, farsi la barba, mangiare, parlare, tossire (45).

- Non è presente però un periodo refrattario come nella nevralgia trigeminale. Gli attacchi iniziano improvvisamente con il massimo dell'intensità raggiunta in 2-3 secondi e una durata complessiva da 2 a 600 secondi (durata media 40 secondi). La distribuzione degli attacchi di SUNCT è bimodale verificandosi al mattino e nel tardo pomeriggio sera, ma raramente hanno una presentazione notturna (46).

- Alcuni pazienti presentano una durata delle crisi più lunga, rendendo difficile la diagnosi differenziale con episodi di HP cronica molto brevi. In tal caso la risposta assoluta all'indometacina, a cui la SUNCT non è sensibile, dovrebbe servire a discriminare le due forme (47). Anche per questa forma (come nelle altre unilaterali) si considera necessaria l'esclusione di cause organiche (forme secondarie sono già descritte in letteratura).

- Sono segnalati casi senza segni autonomici che necessitano di revisione e di un ampliamento della casistica. Sono riportati anche rari casi di mancata risposta all'indometacina che necessitano di conferma.

- La classificazione ICHD-II non distingue tra forme croniche e episodiche tuttavia alcuni *reports* in letteratura suggeriscono l'esistenza sia di una forma cronica che di una episodica. La forme episodica potrebbe rappresentare forme pre-cronica della stessa malattia.

Nell'appendice alla classificazione è riportato che:

- La classificazione attuale per 3.3 **SUNCT** presenta alcuni problemi considerevoli. In primo luogo, il nome implica che tutti i pazienti debbano avere sia iniezione congiuntivale che lacrimazione. Ciò non si verifica in modo univoco in ambito clinico.

- È possibile che 3.3 **SUNCT** sia un sottotipo di un disturbo più ampio quale A3.3 **SUNA**, ma questa proposta deve essere validata.

- In secondo luogo, il dolore degli attacchi può essere differenziato con difficoltà da quello di una 13.1 **Nevralgia trigeminale che colpisca la branca oftalmica**. Una distinzione suggerita è l'assenza di un periodo refrattario alla stimolazione cutanea in A3.3 **SUNA**.

- In terzo luogo, il criterio della frequenza degli attacchi in 3.3 **SUNCT** è di scarso aiuto, data la notevole variabilità che esso implica. Dal momento che gli attacchi sono di solito almeno quotidiani, semplificare i requisiti della frequenza può essere di maggiore utilità.

- I criteri proposti di seguito per A3.3 **SUNA** (alternativi a 3.3 **SUNCT)** (Tabella 6) debbono essere validati in studi clinici. I sintomi autonomici cranici dovrebbero essere fondamentali per distinguere questo disturbo dalla nevralgia trigeminale della branca oftalmica. Per la **SUNA** è stata proposta una distinzione in una forma episodica e una forma cronica.

3.3 SHORT-LASTING UNILATERAL NEURALGIFORM HEADACHE ATTACKS WITH CONJUNCTIVAL INJECTION AND TEARING (SUNCT)*

*Possibile traduzione in italiano: "Cefalea unilaterale di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione".

***Descrizione*:**

Questa sindrome è caratterizzata da attacchi di dolore unilaterale, di durata nettamente inferiore a quanto osservato in qualsiasi altra TAC. Nella maggior parte dei casi si associano lacrimazione intensa e iperemia congiuntivale omolaterali.

Criteri diagnostici:

A. Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Attacchi di dolore unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria o temporale, trafittivo o pulsante, della durata di 5-240 secondi
C. Il dolore si associa a iniezione congiuntivale e lacrimazione omolaterali
D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 3 e 200 al giorno
E. Non attribuita a altra condizione o patologia

Commenti:

- Questa sindrome è stata descritta dopo la pubblicazione della prima edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee e è stata ben caratterizzata dal punto di vista clinico nell'ultimo decennio.
- I pazienti possono presentare unicamente iniezione congiuntivale o lacrimazione, oppure è possibile osservare anche altri sintomi di interessamento del sistema nervoso vegetativo cranico, quali congestione nasale, rinorrea o edema palpebrale. La 3.3 **SUNCT** potrebbe costituire un sottotipo della forma A3.3 (**Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms**, **SUNA**), descritta nell'Appendice.
- Secondo i dati della letteratura, le lesioni della fossa cranica posteriore o dell'ipofisi si possono manifestare con una sintomatologia algica che ha caratteristiche simili alla 3.3 **SUNCT**.

SUNCT coesistente con nevralgia trigeminale:

- Alcuni pazienti sono affetti da 3.3 **SUNCT** e 13.1 **Nevralgia trigeminale**. In questi casi dovrebbero essere formulate entrambe le diagnosi, anche se la differenziazione clinica fra le due forme è molto difficile.

A.3.3. SUNA

*Possibile traduzione in italiano: Attacchi di cefalea unilaterale nevralgiforme di breve durata con sintomi autonomici cranici

Criteri diagnostici:

A. Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-E
B. Attacchi di dolore unilaterale, orbitario, sovraorbitario o temporale, trafittivo o pulsante, che dura da 2 secondi a 10 minuti
C. Il dolore è accompagnato da uno dei seguenti sintomi:
    1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione
    2. congestione nasale e/o rinorrea
    3. edema palpebrale
D. Gli attacchi si presentano con una frequenza ≥1 al giorno per più della metà del tempo
E. Gli attacchi scatenati da aree "trigger" non sono seguiti da un periodo refrattario
F. Non attribuiti a altra condizione o patologia

Criteri diagnostici della SUNA episodica e cronica (Appendice alla classificazione ICHD-II)

A3.3.1 SUNA episodica

***Descrizione*:**
Attacchi di SUNA che si manifestano per periodi di durata da 7 giorni a 1 anno, separati da intervalli liberi di durata di 1 mese o più.

Criteri diagnostici:

A. Attacchi che soddisfino i criteri A-F per A3.3 **SUNA**
B. Almeno 2 periodi attivi di durata da 7 giorni a 1 anno (se non trattati), separati da periodi di remissione liberi dal dolore di durata ≥1 mese.

A.3.3.2 SUNA cronica

***Descrizione*:**
Attacchi di SUNA che si manifestano da >1 anno senza remissione, o con remissioni di durata <1 mese.

Criteri diagnostici:

A. Attacchi che soddisfino i criteri A-F per A3.3 **SUNA**
B. Gli attacchi si ripresentano per >1 anno senza periodi di remissione o con periodi di remissione di durata <1 mese.

Trattamento:

Data la rarità della forma, come nell'HP, è risultata difficoltosa la conduzione di studi clinici randomizzati controllati (48). La valutazione dei lavori disponibili in letteratura, non ha permesso di definire livelli di evidenza e forza scientifica adeguati (49). Per molti farmaci, infatti, i dati di evidenza sono stati ottenuti da *case reports*, da limitate serie di pazienti e raramente da qualche studio osservazionale. Per la SUNCT sono stati condotti studi numericamente ridotti utilizzando lidocaina e.v., mentre sono disponibili case reports in cui sono stati utilizzati steroidi e.v. o per os. Nei lavori con casistiche relativamente più estese sono i farmaci antiepilettici quelli più frequentemente utilizzati nel trattamento preventivo della SUNCT. Tra questi sono da menzionare: **carbamazepina**, **gabapentin**, **topiramato**, **lamotrigina** (50). La lamotrigina è l'antiepilettico che è stato maggiormente studiato in questa patologia poiché è caratterizzato sa una buona efficacia e una discreta tollerabilità.

Livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica dell'efficacia dei **farmaci di profilassi per SUNCT**

Farmaco	Livello di evidenza	Forza scientifica*	Valutazione clinica	Eventi avversi	N. casi	Riferimenti bibliografici
Topiramato per os 75 mg/die	C	0/+	++	Lievi.	2	51
Topiramato per os 50 mg/die	C	0/+	+++	-	1	52
Carbamazepina per os 200 mg/die	C	0/+	++	-	1	53
Carbamazepina per os 400 mg/die	C	0/+	+++	-	1	54
Carbamazepina per os 600-1000 mg/die	C	0/+	?	-	5	55-58
Carbamazepina per os 2000 mg/die	C	0/+	?	-	1	59
Gabapentin per os 800-2700 mg/die	C	0/+	+++	-	3	60-62
Lamotrigina per os 100-200 mg/die	C	0/+	++	-	12	63-68
Lamotrigina per os 300-400 mg/die	C	0/+	+++	-	2	69, 70
Verapamil 480 mg/die	C	0/+	?	-	1	71
Topiramato per os 200 mg/die	C	0/+	+++	-	1	72
Metliprednisolone per os ≤1mg/kg	C	0/+	+++	-	3	73
Oxcarbazepina e gabapentin per os 600/400mg	C	0/+	++	Lievi.	1	74
Lidocaina e.v. 1,3mg/kg/h	C	0/+	+++	-	1	75

***Nota**: Poiché non esiste confronto con placebo o con altro principio attivo, ma i farmaci considerati dimostrano talora efficacia, si può collocare la forza scientifica dell'evidenza tra lo 0 (inefficacia del farmaco) e il (+).

Riferimenti bibliografici

1. Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias. Neurol Clin. 2009; 27(2):537-56.
2. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. Pathophysiology and classification. Rev Neurol (Paris). 2005; 161(6-7):692-5.
3. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. Lancet Neurol. 2009; 8(8):755-64.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania--evidence for trigemino-parasympathetic activation. Cephalalgia. 1996; 16(6):448-50.
5. Matharu M, May A. Functional and structural neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias. Curr Pain Headache Rep. 2008; 12(2):132-7.
6. Cittadini E, Matharu MS. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. Neurologist. 2009; 15(6):305-12.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):9-160.
8. Obermann M, Katsarava Z. Epidemiology of unilateral headaches. Expert Rev Neurother. 2008; 8(9):1313-20.
9. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache. 1989; 29(10):648-56.
10. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain. 1997; 120 (Pt 1):193.
11. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. Headache. 2002; 42:699-708.
12. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. Brain. 2008; 131(Pt 4):1142-55.
13. Giffin NJ. Paroxysmal hemicrania triggered by GTN. Cephalalgia. 2007; 27(8):953-4.
14. Sjaastad O, Saunte C, Graham JR. Chronic paroxysmal hemicrania. VII. Mechanical precipitation of attacks: new cases and localization of trigger points. Cephalalgia. 1984; 4(2):113-8.
15. Sjaastad O, Russell D, Saunte C, Horven I. Chronic paroxysmal hemicrania. VI. Precipitation of attacks. Further studies on the precipitation mechanism. Cephalalgia. 1982; 2(4):211-4.
16. Sjaastad O, Egge K, Horven I, Kayed K, Lund-Roland L, Russell D, Sloor dahl Conradi I. Chronic paroxysmal hemicrania: mechanical precipitation of attacks. Headache. 1979; 19(1):31-6.
17. Evans RW, Olesen J. Remitting chronic paroxysmal hemicrania or episodic paroxysmal hemicrania? Headache. 2000; 40(10):858-9.
18. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages--an ominous sign? Headache. 1995; 35:363-7.
19. Maggioni F. Episodic paroxysmal hemicrania without autonomic symptoms: are there possible subgroups in PH? Cephalalgia. 2010; 30(4):504-6.
20. Sjaastad O, Vincent M. Indomethacin responsive headache syndromes: chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. How they were discovered and what we have learned since. Funct Neurol. 2010; 25(1):49-55.
21. May A. Update on the diagnosis and management of trigemino-autonomic headaches. J Neurol. 2006; 253(12):1525-32.
22. Lenaerts ME. Update on the therapy of the trigeminal autonomic cephalalgias. Curr Treat Options Neurol. 2008; 10(1):30-5.
23. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia. 2001; 21(9):906-10.
24. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol. 2006; 13:1066.
25. Porta-Etessam J, Cuadrado M, Rodriguez-Gómez O, García-Ptacek S, Valencia C. Are Cox-2 drugs the second line option in indomethacin responsive headaches? J Headache Pain. 2010; 11(5):405-7.
26. Mulder LJ, Spierings EL. Non-lateralized pain in a case of chronic paroxysmal hemicrania? Cephalalgia. 2004; 24(1):52-3.
27. Caminero AB, Pareja JA, Dobato JL. Chronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome. Cephalalgia. 1998; 18(3):159-61.
28. Martinez-Salio A, Porta-Etessam J, Perez-Martinez D, Balseiro J, Gutierrez-Rivas E. Case reports: chronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome. Headache. 2000; 40(8):682-5.
29. Evans RW, Olesen J. Remitting chronic paroxysmal hemicrania or episodic paroxysmal hemicrania? Headache. 2000; 40(10):858-9.
30. Hannerz J. Trigeminal neuralgia with chronic paroxysmal hemicrania: the CPH-tic syndrome. Cephalalgia. 1993; 13(5):361-4.
31. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania--evidence for trigemino-parasympathetic activation. Cephalalgia. 1996; 16(6):448-50.
32. Mateo I, Pascual J. Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. Headache. 1999; 39(6):437-8.
33. Boes CJ, Swanson JW, Dodick DW. Chronic paroxysmal hemicrania presenting as otalgia with a sensation of external acoustic meatus obstruction: two cases and a pathophysiologic hypothesis. Headache. 1998; 38(10):787-91.
34. Pareja J, Pareja J. Chronic paroxysmal hemicrania coexisting with migraine. Differential response to pharmacological treatment. Headache. 1992; 32(2):77-8.
35. Tehindrazanarivelo AD, Visy JM, Bousser MG. Ipsilateral cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania: two case reports. Cephalalgia. 1992; 12(5):318-20.
36. Spierings EL. Episodic and chronic paroxysmal hemicrania. Clin J Pain. 1992; 8(1):44-8.
37. Boes CJ, Matharu MS, Goadsby PJ. The paroxysmal hemicrania-tic syndrome. Cephalalgia. 2003; 23(1):24-8.

38. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Headache. 1995; 35(9):549-50.
39. Lisotto C, Maggioni F, Mainardi F, Zanchin G. Rofecoxib for the treatment of chronic paroxysaml emicrania. Cephalagia. 2003; 23(4):318-20.
40. Siow HC. Seasonal episodic paroxysmal hemicrania responding to cyclooxygenase-2 inhibitors. Cephalalgia. 2004; 24(5):414-5.
41. Mathew NT, Kailasam J, Fischer A. Responsiveness to celecoxib in chronic paroxysmal hemicrania. Neurology. 2000; 55(2):316.
42. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1996; 36(7):429-32.
43. Cohen AS. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. Cephalalgia. 2007; 27(7):824-32.
44. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)--a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. Brain. 2006; 129(Pt 10):2746-60.
45. Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. Semin Neurol. 2010; 30(2):186-91.
46. Williams MH, Broadley SA. SUNCT and SUNA: clinical features and medical treatment. J Clin Neurosci. 2008; 15(5):526-34.
47. May A, Jurgens TP. Trigeminal-autonomic headaches in daily clinical practice. Expert Rev Neurother. 2006; 6(10):1531-43.
48. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. Headache. 2007; 47(6):969-80.
49. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. Curr Opin Neurol. 2008; 21(3):323-30.
50. Bussone G, Rapoport A. Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. Handb Clin Neurol. 2010; 97:431-42.
51. Rossi P, Cesarino F, Faroni J, Malpezzi MG, Sandrini G, Nappi G. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. Cephalalgia. 2003; 23(10):998-1000.
52. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. Neurology. 2002; 58(8):1307.
53. Calvo JF, Bruera OC, de Lourdes Figuerola M, Gestro D, Tinetti N, Leston JA. SUNCT syndrome: clinical and 12-year follow-up case report. Cephalalgia. 2004; 24(10):900-2.
54. Putzki N, Nirkko A, Diener HC. Trigeminal autonomic cephalalgias: a case of post-traumatic SUNCT syndrome? Cephalalgia. 2005; 25(5):395-7.
55. Pareja JA, Sjaastad O. SUNCT syndrome in the female. Headache. 1994; 34(4):217-20.
56. Raimondi E, Gardella L. SUNCT syndrome. Two cases in Argentina. Headache. 1998; 38(5):369-71.
57. Becser N, Berky M. SUNCT syndrome: a Hungarian case. Headache. 1995;3 5(3):158-60.
58. Selekler HM, Efendi H, Alemdar M. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with severe lacrimation and mild conjunctival injection. Cephalalgia. 2005; 25(4):317-20.
59. Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. Cephalalgia. 2003; 23(5):398-400.
60. Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. Headache. 2002; 42(6):523-4.
61. Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin (Neurontin). Cephalalgia. 2000; 20(5):515-7.
62. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. Headache. 2002; 42(6):525-6.
63. Gutierrez-Garcia JM. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine. Headache. 2002; 42(8):823-5.
64. Leone M, Rigamonti A, Usai S, Damico D, Grazzi L, Bussone G. Two new SUNCT cases responsive to lamotrigine. Cephalalgia. 2000; 20(9):845-7.
65. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology. 2001; 57(9):1723-5.
66. Chakravarty A, Mukherjee A. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine: documentation of the first Indian case. Cephalalgia. 2003; 23(6):474-5.
67. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology. 1999; 53(7):1609.
68. Vikelis M, Xifaras M, Mitsikostas DD. SUNCT syndrome in the elderly. Cephalalgia. 2005; 25(11):1091-2.
69. Piovesan EJ, Siow C, Kowacs PA, Werneck LC. Influence of lamotrigine over the SUNCT syndrome: one patient follow-up for two years. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3A):691-4.
70. Malik K, Rizvi S, Vaillancourt PD. The SUNCT syndrome: successfully treated with lamotrigine. Pain Med. 2002; 3(2):167-8.
71. Narbone MC, Gangemi S, Abbate M. A case of SUNCT syndrome responsive to verapamil. Cephalalgia. 2005; 25(6):476-8.
72. Kuhn J, Vosskaemper M, Bewermeyer H. SUNCT syndrome: a possible bilateral case responding to topiramate. Neurology. 2005; 64(12):2159.
73. Trauninger A, Alkonyi B, Kovács N, Komoly S, Pfund Z. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. Cephalalgia. 2010; 30(6):735-9.
74. Marziniak M, Breyer R, Evers S. SUNCT syndrome successfully treated with the combination of oxcarbazepine and gabapentin. Pain Med. 2009; 10(8):1497-500.
75. Arroyo AM, Durán XR, Beldarrain MG, Pinedo A, García-Moncó JC. Response to intravenous lidocaine in a patient with SUNCT syndrome. Cephalalgia. 2010; 30(1):110-2.

GESTIONE DELLE CEFALEE PRIMARIE IN CONDIZIONI PARTICOLARI

TRATTAMENTO DELLE CEFALEE PRIMARIE AL PRONTO SOCCORSO

La cefalea è un'evenienza estremamente comune al Pronto Soccorso e rappresenta circa il 2-3% degli accessi. Solo raramente tali cefalee sono da considerarsi pericolose e circa il 70 % è rappresentato da cefalee primarie (1). Meritano particolare attenzione cefalee di recente insorgenza, soprattutto se di notevole intensità, tra cui in particolare la cefalea a colpo di tuono o attacchi particolarmente gravi anche in pazienti con forme episodiche, non responsivi al trattamento sintomatico fino a configurare uno stato emicranico o cefalee croniche soprattutto in presenza di un abuso di farmaci sintomatici o, infine, attacchi di cefalea a grappolo con frequenza pluriquotidiana (2).

Anche per i pazienti con una cefalea primaria nota, il rivolgersi al Pronto Soccorso rappresenta l'ultima possibilità soprattutto se i farmaci sintomatici, utilizzati anche in eccesso al fine di contrastare l'attacco, non si sono rivelati efficaci.
Fondamentale è l'esclusione di una cefalea secondaria. L'iter diagnostico si avvale di un attento esame generale e neurologico del paziente, di una scrupolosa anamnesi che consentono di identificare all'identificazione i cosiddetti segnali suggestivi di una natura secondaria della cefalea e dell'utilizzo delle neuroimmagini (3).

Il sollievo dal dolore e dai sintomi di accompagnamento rimane lo scopo primario del trattamento del paziente in Pronto Soccorso. L'approccio terapeutico non può che far seguito all'iter diagnostico volto all'esclusione di forme secondarie.

In Pronto Soccorso le terapie devono essere semplici, basate su pochi farmaci, per i quali esistano evidenze di efficacia, somministrabili per vie a rapido assorbimento (rettale, intramuscolare e endovenosa) e rapidamente efficaci (4).

Emicrania

Gli **antinfiammatori non steroidei (FANS)** sono i farmaci di primo utilizzo se disponibili nelle formulazioni sopra indicate tenendo conto delle eventuali controindicazioni (patologie a carico dell'apparato gastroenterico e gravi patologie renali e epatiche) (5, 6).

Una discreta efficacia nel trattamento dell'emicrania al Pronto Soccorso è stata dimostrata per il **ketoralac** 60 mg per via intramuscolare seguito da una dose successiva di 30 mg dopo circa 8 ore. Questo farmaco si è rivelato più efficace del sumatriptan per via intranasale ma meno dei tiazinici (7-9). Un altro trattamento di prima scelta è la somministrazione endovenosa di **ASA** 1000 mg con o senza metoclopramide (10).

La somministrazione endovenosa di **paracetamolo**, almeno in un trial controllato versus placebo, non si è dimostrato efficace nel trattamento acuto degli attacchi (11).

Altra opzione terapeutica è la somministrazione di **metamizolo** che si dimostrato significativamente più efficace del placebo ma non è scevro da effetti collaterali quali una grave ipotensione arteriosa o reazioni allergiche (12).

Sono disponibili dati promettenti da studi in aperto sull'uso della **diidroergotamina** 2 mg spray nasale o supposte nel trattamento di attacchi emicranici di intensità forte ma il Comitato di Esperti non ne raccomanda l'uso perché tale farmaco non è di comune utilizzo in Italia e perché meno efficace di sumatriptan e fenotiazine (13).

I **triptani** devono essere utilizzati quando vi è una diagnosi di certezza dell'emicrania e non vi siano patologie che ne controindichino l'utilizzo (ipertensione non controllata, malattie coronariche, ictus o infarti pregressi) (2, 4).

Il loro utilizzo a scopo diagnostico deve essere evitato poiché alcune cefalee secondarie quali meningiti, emorragia subaracnoidea, arterite a cellule giganti, sono responsive, almeno parzialmente, al trattamento con triptani, fuorviando pertanto il medico da una corretta diagnosi.

La scelta di un triptano rispetto a un altro deve essere effettuata in base alla rapidità d'azione e all'efficacia.

Per il **sumatriptan** sono disponibili differenti formulazioni, come la via iniettiva (s.c.) e la via intranasale e la via rettale che ne permettono l'utilizzo anche in pazienti che presentano nausea e/o vomito per i quali verrebbe inficiata l'efficacia delle formulazioni orali dello stesso farmaco e di altri triptani (8, 14, 15).

Nel trattamento delle recidive vi sono dati a favore dell'utilizzo combinato di sumatriptan per via orale (100 mg) e naprossene sodico (550 mg) (16, 17).

Alcuni studi clinici hanno inoltre suggerito l'efficacia di una dose di 1 g di **Solfato di Magnesio** per via endovenosa, nel trattamento di cefalee emicraniche e non, ma tale riscontro deve essere supportato da ulteriori studi a riguardo (18).

L'utilizzo di **antiemetici** è indicato se i sintomi associati nausea e vomito sono prevalenti. Non vi sono evidenze a supporto di un miglioramento dell'efficacia di FANS o triptani quando tali adiuvanti vengono utilizzati in associazione, uso comunque frequente nella pratica clinica.

Più frequentemente utilizzata è la **metoclopramide** anche per via i.m. (10 mg), la cui somministrazione può indurre spesso sedazione, acatisia, crisi distoniche acute e altri sintomi extrapiramidali, quali torcicollo e crisi oculogire.

Tra gli altri antiemetici può essere utilizzato l'**ondansetron** (4-8 mg).

Vi sono diversi studi che hanno dimostrato la superiorità delle **fenotiazine**, in particolare la **proclorperazina**, rispetto al placebo, alla metoclopramide e ad altri agenti nel trattamento sintomatico dell'attacco in Pronto Soccorso (19). In particolare la **proclorperazina** in associazione alla fenidramina ha dimostrato un'efficacia superiore a quella del sumatriptan e al valproato di sodio per via iniettiva (20-22).

I **farmaci oppioidi** sono sconsigliati nel trattamento sintomatico dell'emicrania in Pronto Soccorso. Vi sono dati a riguardo soprattutto per la **meperidina**, che, sebbene efficace, presenta diversi eventi avversi quali sedazione, sensazione di sbandamento, acatisia anche se meno frequente rispetto agli altri antiemetici, disturbi gastroenterici (23). Tale farmaco può indurre assuefazione e dipendenza per cui non è raccomandato dal Comitato di Esperti come farmaco sintomatico al Pronto Soccorso.

Il trattamento sintomatico del paziente al Pronto Soccorso può beneficiare dell'utilizzo delle **benzodiazepine** in particolare il diazepam (5-10 mg) somministrate per via endovenosa. Esse possono rivelarsi di supporto nel caso in cui una condizione di ansia accompagni l'attacco.

Un'altra opzione terapeutica, utilizzata soprattutto nello stato di male emicranico, è il trattamento con steroidi, in particolare il **desametasone** al dosaggio di 10 mg (che può essere seguito da dosi ripetute di 4 mg ogni 6 ore). In trial clinici controllati, tuttavia non sono stati ottenuti dati concordanti sull'efficacia di questo farmaco nel trattamento dell'attacco emicranico e nella prevenzione delle ricadute (24-31).

Fondamentale per il successo della terapia sintomatica è l'adeguato *follow-up* del paziente volto alla verifica della reale efficacia del trattamento e al controllo della evoluzione della sintomatologia personalizzata al singolo paziente che deve poi essere inviato, magari con percorso preferenziale, al Centro cefalee di riferimento per una gestione a lungo termine della cefalea che preveda la identificazione delle cause che hanno condotto il paziente in Pronto Soccorso, la loro rimozione e l'impostazione di un'adeguata terapia sintomatica e di profilassi (32).

Cefalea di tipo tensivo

Il Comitato di Esperti suggerisce di utilizzare FANS per via intramuscolare o endovenosa per ottenere un effetto più spiccato e rapido nei rari casi in cui i pazienti con cefalea di tipo tensivo si recano al Pronto Soccorso. Le benzodiazepine, anche per via orale, possono essere utili in caso di attacchi di maggiore intensità soprattutto se associati a ansia. È stata segnalata l'efficacia analgesica di **metoclopramide**, alla dose di 10 mg per via e.v. (33). Uno studio di Bigal et al. ha mostrato l'efficacia della **clorpromazina** somministrata per via e.v. alla dose di 10 mg, in pazienti con cefalea di tipo tensivo che si presentano al Pronto Soccorso (34).

Cefalea a grappolo

La terapia dell'attacco, data la breve durata, raramente è gestita al Pronto Soccorso. Tuttavia i pazienti con frequenti attacchi giornalieri possono ricorrervi e in tal caso è necessario fornire indicazioni per un'adeguata terapia di profilassi e indirizzare il paziente verso un Centro Cefalee, possibilmente presso la stessa Struttura, al fine di impostare il trattamento di prevenzione più adeguato.

TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA E DELLA CEFALEA A GRAPPOLO DURANTE LA GRAVIDANZA

In genere l'**emicrania senza aura** migliora durante la gravidanza (33). Alcune donne tuttavia continuano a presentare durante la gravidanza attacchi di intensità severa, fortemente disabilitanti che necessitano di un trattamento farmacologico (36, 37).

L'**emicrania con aura** può persistere o addirittura peggiorare in gravidanza o presentarsi *de novo* durante il periodo di gestazione. Può presentarsi soltanto l'aura senza cefalea ponendo la necessità di una diagnosi differenziale con accesso ischemico transitorio (TIA) (38, 39).

L'emicrania è fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione e preclampsia in gravidanza (40-44). Nella prima settimana *post-partum*, più spesso intorno al terzo giorno dopo il parto, circa il 30-40% delle donne presenta cefalea. Gli attacchi hanno frequentemente le caratteristiche della cefalea di tipo tensivo ma, in alcuni casi, soddisfano i criteri dell'emicrania (45, 46).
Non sono disponibili studi sull'uso dei farmaci sia sintomatici che di profilassi condotti in donne in gravidanza e sono pochi i dati relativi al rischio correlato all'uso dei farmaci antiemicranici durante

la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno. Le raccomandazioni disponibili derivano dalle disposizioni delle agenzie regolatorie dei singoli paesi (47, 48).

A questo riguardo è da menzionare il potenziale **rischio teratogeno** di alcuni farmaci utilizzati per il trattamento dell'emicrania e dei sintomi associati che ne sconsiglia l'uso in gravidanza e nel corso dell'allattamento quali la metisergide, altri alcaloidi dell'ergot, la metoclopramide. Vi sono dati contrastanti riguardo l'uso di amitriptilina, per la quale è stato riportato il verificarsi, anche se raramente, di malformazioni fetali. Nel caso dell'assunzione di amitriptilina in gravidanza si dovrebbe procedere alla sua sospensione, almeno sette giorni prima dell'espletamento del parto, per ridurre l'eventualità di una sindrome da "sospensione" neonatale, caratterizzata da distress respiratorio e difficoltà nell'alimentazione. L'amitriptilina dovrebbe essere evitata durante l'allattamento (49).
Secondo il parere degli Esperti la maggior parte dei farmaci sintomatici e di profilassi non è raccomandata in gravidanza (50, 51).

Per il **trattamento sintomatico**, il farmaco di prima scelta è il **paracetamolo**, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza. L'uso dei **FANS**, se non può essere evitato, deve essere limitato al II e III trimestre di gravidanza (52).
L'uso dei **triptani** è sconsigliato in gravidanza. Sono disponibili a riguardo i dati di registri che hanno dimostrato una maggiore frequenza di gravidanze pretermine e di basso peso del bambino alla nascita (sumatriptan) ma mai eventi avversi gravi o complicanze durante l'espletamento del parto (sumatriptan, rizatriptan) (53-64).
In caso di nausea e vomito durante l'attacco si deve preferire alla **metoclopramide** il **domperidone**. È sconsigliato invece l'uso di fenotiazinici a azione antiemetica e sedativa (51, 52).

In genere **farmaci di profilassi** devono essere sospesi o utilizzati solo raramente in gravidanza con particolare riguardo agli antiepilettici (65-69). Unica eccezione sono il **magnesio** e i **beta-bloccanti** (propranololo, metoprololo nel II e nel III trimestre di gravidanza) per i quali non vi sono evidenze di teratogenicità (Livello di raccomandazione II per entrambi). I beta-bloccanti possono però avere effetti tossici per il neonato e essere responsabili di ritardo della crescita intrauterina, di ipoglicemia, bradicardia e depressione respiratoria (70). Sono poi sconsigliati in donne che presentano attacchi di emicrania con aura durante la gravidanza; il loro uso è invece compatibile con l'allattamento (71, 72). Nei casi refrattari può essere utilizzato desametasone o prednisone (66).

Le donne con **CG** in gravidanza necessitano di un particolare supporto da parte di uno specialista nel campo delle cefalee e da parte di un ginecologo esperto (73, 74). Devono essere seguite durante tutta la gravidanza e informate sui benefici e sui rischi del trattamento e sul potenziale effetto teratogeno dei farmaci. In genere il numero e il dosaggio dei farmaci deve essere ridotto al minimo. I trattamenti da preferire sono l'**ossigeno**, il **prednisone** e il **verapamile**. L'uso del sumatriptan per via sottocutanea o intranasale deve essere limitato al minimo. Se non è possibile trattare la paziente con il verapamile, tra i farmaci di profilassi è da preferire il gabapentin. Durante l'allattamento l'ossigeno, il sumatriptan e la lidocanina possono essere utilizzati per il trattamento degli attacchi, il prednisone/metilprednisolone, il verapamile e il litio per la profilassi. I trattamenti devono essere riconsiderati se si verificano eventi avversi nel neonato.

GESTIONE DELLE CEFALEE PRIMARIE NELL'ANZIANO

La minore percentuale di cefalee primarie nei pazienti anziani è legata al parallelo aumento delle cefalee secondarie e delle nevralgie (75, 76).

L'**emicrania senza aura** presenta un trend in decremento al di sopra dei 60 anni ma può persistere e talvolta aggravarsi nell'anziano (76, 77). Essa ha, come caratteristica peculiare, una minore intensità dei sintomi neurovegetativi associati anche se l'intensità del dolore e la stessa disabilità correlata alle crisi non sono dissimili da quelle dell'adulto (78, 80).

L'**emicrania con aura** nell'anziano pone spesso un problema di diagnosi differenziale con eventi cerebrovascolari in particolare un TIA poiché nell'anziano è meno importante la fase cefalalgica che spesso può essere assente configurando quadri clinici di aura emicranica sine cefalea (78, 79).

L'**emicrania cronica** instauratasi in età giovanile-adulta tende a persistere anche nell'anziano, spesso in relazione all'uso eccessivo di farmaci sintomatici e agli altri fattori implicati nella cronicizzazione dell'emicrania, quali l'obesità e l'intolleranza glucidica (81).

La descrizione della **cefalea a grappolo** in età geriatrica è aneddotica o basata su casistiche limitate. È emerso comunque che la prevalenza della cefalea a grappolo non tende a decrescere con l'età, che essa può insorgere anche in età geriatrica e che vi è un trend a favore del sesso femminile. Le forme croniche risultano molto più rappresentate rispetto alle età precedenti e, in quest'ultimo gruppo, le donne rappresentano la maggioranza (82, 83).

Gli attacchi di cefalea a grappolo in età geriatrica risultano comunque meno frequenti, di intensità lievemente minore, con periodi di remissione più protratti e accompagnati da minori disturbi vegetativi, rispetto alle fasce di età inferiori.

Nelle linee guida per il trattamento delle cefalee, proposte dalle varie Società Scientifiche a livello internazionale, mancano indicazioni specifiche per la gestione del paziente cefalalgico anziano.

È da precisare che mancano a riguardo studi specifici controllati e quindi le raccomandazioni fornite sono basate sull'opinione degli esperti.

Emicrania

Tra i **farmaci sintomatici** per l'emicrania di impiego relativamente sicuro è il **paracetamolo**. Anche i **FANS** possono essere utilizzati con relativa sicurezza se non ve ne sia controindicazione, anche se essi sono responsabili di maggiori eventi avversi a carico soprattutto dell'apparato gastroenterico e dell'emuntorio renale. Tra gli eventi avversi in particolare l'ulcera peptica si presenta più frequentemente nell'anziano rispetto al paziente cefalalgico adulto (84).

I sintomi di accompagnamento sono meno frequenti e severi nell'anziano per cui l'uso degli **antiemetici** è limitato. Tra questi è da preferire il domperidone alla metoclopramide che soprattutto nell'anziano può essere responsabile di disturbi extrapiramidali.

Mancano studi controllati sull'uso dei **triptani** in pazienti emicranici al di sopra i 65 anni. Un'età superiore a 65 anni è stata fino a ora considerata dalle autorità regolatorie di tutti i paesi una controindicazione al loro impiego a causa della loro azione vasocostrittrice che pur selettiva per i vasi cerebrali può esplicarsi in altri distretti arteriosi in particolare quello coronarico.

Dai pochi dati disponibili in letteratura sull'uso dei triptani nella popolazione generale non è emersa tuttavia una maggiore incidenza di complicanze cardio- e cerebrovascolari in seguito al loro utilizzo da parte di pazienti al di sopra dei 65 anni senza fattori di rischio vascolare (85).

Sulla base di tale evidenza secondo il parere degli esperti il loro utilizzo è possibile nel paziente anziano con una bassa frequenza di attacchi dopo una valutazione attenta del rischio vascolare cerebrale, una cardiopatia o una ipertensione mal controllata farmacologicamente.

Sono invece controindicati gli **ergotaminici** per la loro azione vasocostrittrice generalizzata.

L'uso dei **farmaci di combinazione** deve essere limitato soprattutto per il potenziale d'abuso come pure è sconsigliato l'uso di oppioidi, in particolare il tramadolo, per le scarse evidenze di efficacia e per la possibilità di eventi avversi quali stato confusionale, sedazione, e nausea (86).

Per l'utilizzo dei **farmaci di profilassi dell'emicrania** devono essere prese in considerazione le patologie concomitanti che ne rappresentano una controindicazione e la possibilità di sviluppare eventi avversi anche potenzialmente gravi (87).

Farmaci di prima scelta sono i **beta-bloccanti** data anche l'alta prevalenza di ipertensione nella popolazione geriatrica, in particolare l'atenololo, il metoprololo e il bisoprololo per la buona tollerabilità. Le principali controindicazioni sono rappresentate da una concomitante broncopneumopatia cronica ostruttiva grave, dalla bradicardia o da altre aritmie ipocinetiche. Devono inoltre essere usati con cautela in presenza di un disturbo depressivo grave o di diabete mellito.

Gli altri farmaci di profilassi presentano un profilo di efficacia/tollerabilità inferiore. I calcio-antagonisti hanno un margine di utilizzo limitato nell'anziano. La **flunarizina**, oltre agli effetti indesiderati riscontrabili a tutte le età, tra cui soprattutto l'incremento ponderale, la sedazione e la riduzione del tono dell'umore (più marcato di quello legato all'impiego di beta-bloccanti), può essere responsabile nell'anziano di disturbi extrapiramidali vino fino a un quadro di parkinsonismo.

In relazione all'elevata prevalenza di depressione negli anziani, gli **antidepressivi** potrebbero rappresentare una valida opzione terapeutica nella prevenzione dell'emicrania dell'anziano.

Sebbene efficaci, gli **antidepressivi triciclici** (**amitriptilina**, **nortriptilina**) non sono scevri da eventi avversi anche gravi soprattutto nell'anziano che includono sedazione, disturbi cognitivi,disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, aritmie ipercinetiche), ipotensione posturale, glaucoma acuto e ritenzione urinaria per la quale sono particolarmente a rischio i pazienti con ipertrofia prostatica (75).

D'altra parte farmaci antidepressivi più tollerati anche nell'anziano quali **SSRI** e **SNRI** non hanno dimostrato un'efficacia significativa in studi controllati e randomizzati e la loro utilità per la prevenzione dell'emicrania deve essere valutata nei singoli casi.

L'uso degli **antiepilettici**, deve essere limitato, come nell'adulto, per la profilassi dell'emicrania a alta frequenza di attacchi e nel caso di comorbilità emicrania-epilessia, tra l'altro infrequente in età geriatrica.
I farmaci potenzialmente utilizzabili sono il topiramato e il valproato di sodio per la maggiore disponibilità di dati di efficacia Essi non sono scevri da effetti collaterali.

Il **topiramato** può indurre disturbi cognitivi e sedazione, e pur raramente, disturbi del visus (miopia a insorgenza acuta, glaucoma) e nefrolitiasi che ne costituiscono una controindicazione.

Il **valproato di sodio** può determinare tremori, atassia e epatotossicità (soprattutto in presenza di una pregressa sofferenza epatica). Si può optare per altri farmaci antiepilettici per i quali esistono evidenze meno robuste di efficacia ma con un profilo di tollerabilità maggiore come il **gabapentin** ed, in alcuni casi, anche il **pregabalin** (87).

Data le evidenze recenti di una discreta efficacia del **lisinopril** e del **candesartan** nella profilassi dell'emicrania, il loro utilizzo nell'anziano può essere considerato per la loro notevole tollerabilità soprattutto in presenza di ipertensione (88).

Cefalea di tipo tensivo

Non vi sono studi che hanno riguardato il trattamento della cefalea di tipo tensivo nell'anziano. Nel caso del trattamento sintomatico gli esperti raccomandano il **paracetamolo** e i **FANS** con le considerazioni già riportate per l'emicrania.

Tra i farmaci di profilassi, in considerazione della frequente comorbilità con depressione gli antidepressivi sono di prima scelta.

Devono essere preferiti, per la loro maggiore tollerabilità rispetto ai triciclici, gli **SSRI** (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram e escitalopram) o gli **SNRI** (venlafaxina, duloxetina). Le evidenze a riguardo sono limitate e sono necessari studi controllati e randomizzati per una conferma di efficacia nel paziente con cefalea di tipo tensivo anziano.

Farmaci con minori evidenze di efficacia sono la **tizanidina** e, più recentemente, la **tossina onabotulinica di tipo A** (BoNT-A), ma soprattutto per quest'ultima i dati sono ancora molto controversi.

La **terapia non farmacologica** è spesso l'unica via applicabile soprattutto nei pazienti geriatrici con cefalea di tipo tensivo tra cui agopuntura, biofeedback, trattamenti fisioterapici, stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS), yoga o altre tecniche di rilassamento, psicoterapia, terapia cognitivo-comportamentale. Non vi sono però evidenze disponibili sulla loro efficacia in età geriatrica. È da sottolineare poi come l'approccio psichiatrico sia particolarmente difficile nel paziente anziano.

Cefalea a grappolo

Nel trattamento della cefalea a grappolo nell'anziano l'impiego del **sumatriptan** per via sottocutanea deve essere sconsigliato, non solo per le limitazioni legate all'utilizzo al di sotto dei 65 anni ma anche per la possibilità che, in seguito a tale via di somministrazione, possano verificarsi attacchi anginosi o crisi ipertensive.

Farmaco di prima scelta è l'**ossigeno**, da inalare al 100% con maschera a 7 l/min per 15 minuti (Livello di raccomandazione I). Per la terapia di profilassi farmaco di prima scelta anche in età geriatrica è il verapamile che il paziente tollera bene piuttosto fino a dosaggi di 480 mg/die, impiegando agevolmente una formulazione a cessione protratta nelle 24 ore (Livello di raccomandazione I). Gli effetti collaterali per i quali si raccomanda la sospensione del farmaco, sono rari (bradicardia ipotensione arteriosa, stipsi, edemi periferici). Può essere utile associare al verapamile la melatonina, a una dose di 6-10 mg alla sera (73).

Nel caso di non soddisfacente risposta al verapamile il trattamento di seconda scelta che deve essere limitato nel tempo è il **prednisone** al dosaggio di 50 mg, in associazione a un gastroprotettore (inibitore di pompa protonica) (Livello di raccomandazione II).

Il trattamento con **litio** deve essere limitato ai casi refrattari agli altri trattamenti di profilassi dato che il farmaco è meno tollerato nell'anziano e può presenta numeroso eventi avversi quali tremori, disturbi cognitivi, ipostenia muscolare, ipotiroidismo, aritmie cardiache anche gravi, nausea, diarrea e turbe idroelettrolitiche, a cui possono far seguito complicanze anche molto gravi. Tale terapia richiede il monitoraggio plasmatico periodico della litiemia, che deve essere mantenuta nel range terapeutico (0,4-1,2 mEq/l).

Non vi sono dati sull'anziano relativamente all'uso degli antiepilettici quali **valproato di sodio** e **topiramato** nel trattamento delle forme croniche poco rispondenti al verapamile (Livello di raccomandazione II).

Relativamente alle **terapie non farmacologiche**, non vi sono dati relativi all'applicazione nell'anziano delle a nuove procedure, come la stimolazione cerebrale profonda ipotalamica e la stimolazione del nervo grande occipitale.

Per le caratteristiche cliniche e il trattamento delle altre cefalee primarie di interesse per l'anziano quali la cefalea ipnica e l'Hemicrania parossistica (HP) si rimanda ai capitoli relativi.

Riferimenti bibliografici

1. Valade D, Ducros A. Acute headache in the emergency department. Handb Clin Neurol. 2010; 97:173-81.
2. Friedman BW, Grosberg BM. Diagnosis and management of the primary headache disorders in the emergency department setting. Emerg Med Clin North Am. 2009; 27(1):71-87, viii.
3. Grimaldi D, Cevoli S, Cortelli P. Headache in the emergency department. How to handle the problem? Neurol Sci. 2008; 29(Suppl 1):S103-106.
4. Friedman D, Feldon S, Holloway R, Fisher S. Utilization, diagnosis, treatment and cost of migraine treatment in the emergency department. Headache. 2009; 49(8):1163-73.
5. Gray RN, McCrory DC, Eberlein K, Westman EC, Hasselblad V. Parenteral drug treatments for acute migraine headache. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 1999 Feb. AHRQ Technical Reviews.
6. Friedman BW, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, Heins A, Sasso P, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. Ann Emerg Med. 2010; 56(1):7-17.
7. Davis CP, Torre PR, Schafer NC, Dave B, Bass B Jr. Ketorolac as a rapid and effective treatment of migraine headache: evaluations by patients. Am J Emerg Med. 1993; 11(6):573-5.
8. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. Am J Emerg Med. 2003; 21(3):173-5.
9. Seim MB, March JA, Dunn KA. Intravenous ketorolac vs intravenous prochlorperazine for the treatment of migraine headaches. Acad Emerg Med. 1998; 5(6):573-6.
10. Diener HC, Lampl C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. Expert Rev Neurother. 2006; 6(4):563-73.
11. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens T, Straube A, May A. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. Pain. 2005; 117: 396-400.
12. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache. 2002; 42: 862-871.
13. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med. 2005; 45(4):393-401.
14. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL, Gilbert C, Asgharnejad M. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. Ann Emerg Med. 1995; 25(4):464-9.
15. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. Ann Emerg Med. 2010; 56(1):1-6.
16. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache. 2005; 45(8):983-91.
17. Cleves C, Tepper SJ. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine. Expert Rev Neurother. 2008; 8(9):1289-97.
18. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. Headache. 1996; 36(3):1541-60.
19. Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The relative efficacy of phenothiazines for the treatment of acute migraine: a meta-analysis. Headache. 2009; 49(9):1324-32.
20. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: a prospective, randomized, double-blind trial. Ann Emerg Med. 2003; 41(6):847-53.
21. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. Ann Emerg Med. 1995; 26(5):541-6.
22. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, Dua N, Greenwald P, Radulescu R, Chang E, Hochberg M, Campbell C, Aghera A, Valentin T, Paternoster J, Bijur P, Lipton RB, Gallagher EJ. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. Ann Emerg Med. 2008; 52(4):399-406.
23. Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, Hochberg ML, Rowe BH. The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Emerg Med. 2008; 52(6):705-13.
24. Baden EY, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. CJEM. 2006; 8:393-400.
25. Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. CJEM 1999; 1(1):26-33.
26. Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. Am J Emerg Med. 2008; 26:124-130.
27. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. Neurology. 2007; 69(22):2038-44.
28. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. Headache. 2008; 48(3):333-40.
29. Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phe. nothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. Emerg Med J. 2008; 25(1):26-9.

30. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. Acad Emerg Med. 2008; 15(12):1223-33. Erratum in: Acad Emerg Med. 2009; 16(5):435. Comment in: Acad Emerg Med. 2008; 15(12):1310-1. Evid Based Med. 2009; 14(4):1.
31. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. BMJ. 2008; 336(7657):1359-61. Comment in: BMJ. 2008; 336(7657):1320.
32. Ducros A. Emergency treatment of migraine. Cephalalgia. 2008; 28(Suppl 2):9-13.
33. Cicek M, Karcioglu O, Parlak I, Ozturk V, Duman O, Serinken M, Guryay M. Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. Emerg Med J. 2004; 21(3):323-6.
34. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo controlled, double-blind study. Arq Neuropsiquiatr. 2002; 60(3-A):537-41.
35. Contag SA, Mertz HL, Bushnell CD. Migraine during pregnancy: is it more than a headache? Nat Rev Neurol. 2009; 5(8):449-56.
36. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. BMJ. 2008; 336(7659):1502-4.
37. Menon R, Bushnell CD. Headache and pregnancy. Neurologist. 2008; 14(2):108-19.
38. Evans RW, Rothrock JF. Migraine aura without headache versus transient ischemic attacks during pregnancy. Headache. 2001; 41(4):414-415.
39. Ertresvg JM, Stovner LJ, Kvavik LE, Johnsen HJ, Zwart JA, Helde G, Bovim G. Migraine aura or transient ischemic attacks? A five-year follow-up case-control study of women with transient central nervous system disorders in pregnancy. BMC Med. 2007; 5:19.
40. Allais G, Castagnoli Gabellari I, Airola G, Schiapparelli P, Terzi MG, Mana O, Benedetto C. Is migraine a risk factor in pregnancy? Neurol Sci. 2007; 28(Suppl 2):S184-7.
41. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. BMJ. 2009; 338:b664.
42. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. Cephalalgia. 2009; 29(3):286-92.
43. Facchinetti F, Allais G, D'Amico R, Benedetto C, Volpe A. The relationship between headache and preeclampsia: a case-control study. Eur J Obstet GynecolReprod Biol. 2005; 121(2):143-8.
44. Simbar M, Karimian Z, Afrakhteh M, Akbarzadeh A, Kouchaki E. Increased risk of pre-eclampsia (PE) among women with the history of migraine. Clin Exp Hypertens. 2010; 32(3):159-65.
45. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia. 2003; 23(3):197-205.
46. Scharff L, Marcus DA, Turk DC. Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study. Headache. 1997; 37(4):203-210.
47. Loder E. Migraine in pregnancy. Semin Neurol. 2007; 27(5):425-33.
48. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007; 33(2):83-93.
49. Allais G, Gabellari IC, Borgogno P, De Lorenzo C, Benedetto C. The risks of women with migraine during pregnancy. Neurol Sci. 2010; 31(Suppl 1):S59-61.
50. Contag SA, Bushnell C. Contemporary management of migrainous disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22(6):437-45.
51. Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. Expert Opin Drug Saf. 2010; 9(6):937-48.
52. Brandes JL. Headache related to pregnancy: management of migraine and migraine headache in pregnancy. Curr Treat Options Neurol. 2008; 10(1):12-9.
53. Evans RW, Diamond ML. Is sumatriptan use safe during pregnancy? Headache. 2000; 40(10):856-7.
54. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache. 2000; 40:20-4.
55. Källen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. Headache. 2001; 41:351-6.
56. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. Headache. 2002; 42:8-15.
57. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. CNS Drugs. 2003; 17:1-7.
58. Fox AW. Revised estimates for probability of successful outcome of pregnancy after sumatriptan exposure. Headache. 2004; 44(3):293-4.
59. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother. 2008; 42:543-59.
60. Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache. 2009; 49(10):1414-22.
61. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Einarson A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. Can Fam Physician. 2010; 56(6):537-9.
62. Blair EM, Nelson KB. Migraine and preterm birth. J Perinatol. 2011; 31(6):434-9.
63. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H.Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Headache. 2010; 50(4):563-75.
64. Kurth T, Hernandez-Diaz S. Commentary: Triptan use during pregnancy: a safe choice? Headache. 2010; 50(4):576-8.
65. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. Expert Rev Neurother. 2008; 8(3):385-95.

66. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. CNS Drugs. 2005; 19(6):465-81.
67. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. CNS Drugs. 2008; 22(4):325-34.
68. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother. 2010; 10(6):943-59.
69. Hunt SJ, Morrow JI. Safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Expert Opin Drug Saf. 2005; 4(5):869-77.
70. Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(5):392-8.
71. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. Postgrad Med. 2004; 115(4):39-44, 47-50.
72. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. The pregnant migraineur: what can be done? Br Med J 2008; 336:1502-4.
73. Jürgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. Cephalalgia. 2009; 29(4):391-400.
74. Giraud P, Chauvet S. Cluster headache during pregnancy: case report and literature review. Headache. 2009; 49(1):136-9.
75. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F. Zanchin G. Headache in the elderly: a clinical study. J Headache Pain. 2004; 5:36-41.
76. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology. 2006; 67:246-51.
77. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferri N, Culasso F. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70:377-81.
78. Walker RA, Wadman MC. Headache in the elderly. Clin Geriatr Med. 2007; 23(2):291-305, v-vi.
79. Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. Cephalalgia. 2007; 27:97-106.
80. Mazzotta G, Gallai V, Alberti A, Billeci AMR, Sarchielli P. Characteristics of migraine in an out-patient population over 60 years of age. Cephalalgia. 2003; 23: 953-60.
81. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC. Chronic daily headache in Chinese elderly. Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. Neurology. 2000; 54:314-19.
82. Lisotto C, Palmieri A, Mainardi F, Mucchiut M, Zanchin G. Age at onset and gender ratio in cluster headache: clinical observations over 12 years. J Headache Pain. 2007; 8(Suppl):S29-S30.
83. Mosek A, Hering-Hanit R, Kuritzky A. New-onset cluster headache in middle-age and elderly women. Cephalalgia. 2001; 21:198-200.
84. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Curr Opin Neurol. 2005; 18(3):305-10.
85. Elkind AH, Satin LZ, Nila A, Keywood C. Frovatriptan use in migraineurs with or at high risk of coronary artery disease. Headache. 2004; 44(5):403-10.
86. Martin VT, Goldstein JA. Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. Am J Med. 2005; 118(Suppl 1):36S-44S.
87. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. Drugs Aging. 2006; 23(6):461-89.
88. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B. The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. Drugs Aging. 2006; 23(2):131-55.

DIAGNOSI E TERAPIA DELLE ALTRE CEFALEE PRIMARIE

4.1 CEFALEA PRIMARIA TRAFITTIVA

La cefalea primaria trafittiva é caratterizzata da accessi dolorosi tipo pugnalata o colpi di 'punteruolo', transitori e di breve durata, con una prevalente localizzazione nel territorio di distribuzione della I branca trigeminale (1). È riportata nel capitolo delle **Altre cefalee primarie** della classificazione ICHD-II (codice 4.1).
Tale forma di cefalea è stata descritta per la prima volta da Lansche nel 1964 con il termine "oftalmodinia periodica" (2), successivamente da Sjaastad con la definizione di *Jabs and Jolts*, stilettate improvvise (*Jabs*) che provocano sobbalzi (Jolts) (18). Altre definizioni utilizzate sono "sindrome degli aghi nell'occhio" (*needle-in-the-eye*) o "sindrome del dolore trafittivo encefalico di breve durata" (*sharp, short lived head pain syndrome*) (3, 4).

Sono stati riportati in letteratura complessivamente 101 casi.
La prevalenza è variabile dal 2% (5) al 13% (6,7) fino al 32,5% (8). L'età media di esordio è variabile dai 28 ai 47 anni (8, 9) con range dai 12 ai 70 anni (10).
In alcuni casi sono stati descritti fattori scatenanti gli attacchi quali sforzi fisici, luci abbaglianti, movimenti del capo (11). Spesso si associa all'emicrania (40%-63%), alla cefalea di tipo tensivo (27,3%) e alla cefalea a grappolo (30%). A volte il dolore si localizza in sede extratrigeminale (6). Raramente le fitte si presentano per molti giorni (12) o si manifestano in forma cronica (13). La fisiopatologia della cefalea primaria trafittiva è poco conosciuta (14, 15).

Criteri per la diagnosi di cefalea trafittiva idiopatica

Terminologia utilizzata in precedenza:
Cefalea a tipo "colpi di piccozza"; dolore a tipo stilettate (*jabs and jolts*), oftalmodinia periodica; *needle in the eye*, cefalea trafittiva acuta idiopatica

***Descrizione*:**

Fitte dolorose transitorie localizzate al capo, che si manifestano spontaneamente, in assenza di una patologia organica a carico delle strutture sottostanti o dei nervi cranici.

Criteri diagnostici:

A. Dolore al capo che si manifesta come una fitta singola oppure come una serie di fitte e che soddisfi i criteri B-D
B. Il dolore è localizzato esclusivamente o prevalentemente nei territori di distribuzione della prima branca del trigemino (regione orbitaria, temporale e parietale)
C. Le fitte hanno durata non superiore a alcuni secondi e si presentano con frequenza irregolare, da una a molte volte al giorno
D. Non ci sono sintomi di accompagnamento
E. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento

I dati sulla terapia sono limitati e ottenuti da *case report* o *case series* e da studi clinici non controllati. La cefalea primaria trafittiva è considerata una delle cefalee responsive all'**indometacina** (16). Alcuni studi non controllati hanno riportato una risposta positiva di questa cefalea primaria alla somministrazione di indometacina, mentre in altri è stata osservata una risposta parziale o assente al farmaco.

In particolare Mathew ha riscontrato un recupero clinico completo in 5 pazienti affetti da cefalea primaria idiopatica trattati con indometacina al dosaggio di 50 mg 3 volte al giorno (4). Martins et al. hanno riportato una risposta pressoché completa all'indometacina in tre pazienti con cefalea trafittiva idiopatica con localizzazione extra-trigeminale (17). Al contrario, Sjaastad ha evidenziato solo una modesta risposta clinica al trattamento con indometacina (18). Pareja et al. hanno trattato 17 casi per 15 giorni con 75 mg/die di indometacina, ottenendo un miglioramento completo in 6 pazienti (35%), un miglioramento parziale in 5 (30%) e nessun beneficio nei rimanenti 6 (35%) (9).

Alcuni Autori sottolineano la difficoltà di verificare la reale efficacia del farmaco data la notevole variabilità degli attacchi e la remissione spontanea di questa cefalea in studi a breve o medio termine (11). Un ulteriore studio ha valutato gli effetti del trattamento con **indometacina** (25 mg 2 o 3 volte al giorno, dosaggio medio 59±16 mg) o con **rofecoxib** (50 mg/die) in 46 e 19 pazienti con cefalea trafittiva idiopatica, rispettivamente (6). I due trattamenti complessivamente determinavano un miglioramento parziale nel 22% dei casi (19 pazienti) e una remissione completa nel 51% (33 pazienti). La percentuale di remissione (miglioramento di almeno il 50%) non differiva tra gruppo trattato con indometacina e gruppo trattato con rofecoxib (74% versus 68%). I risultati positivi di questo studio sono però limitati dal fatto che i pazienti avevano una bassa frequenza di attacchi e che il periodo di raccolta dei dati è stato solo di 2 settimane.

Dagli studi clinici è emerso complessivamente che circa il 35% dei pazienti presenta eventi avversi all'indometacina (gastrointestinali o renali, specie nel trattamento a lungo termine) e circa il 20% deve sospendere per questi il trattamento. Talora il farmaco può essere controindicato come nel caso di una concomitante terapia anticoagulante. Nell'anziano la terapia prolungata con indometacina è associata a un maggior rischio di eventi avversi fatali (sanguinamento o perforazione di un'ulcera gastrica, depressione midollare o l'insorgenza di leucemia) (19).

Nei pazienti che non tollerano l'indometacina possono essere tentate altre strategie terapeutiche anche se queste si sono dimostrate efficaci solo in singoli casi o in serie molto limitate di pazienti. Il **celecoxib** al dosaggio di 100 mg 2 volte al giorno per 60 giorni ha indotto in 3 pazienti anziani che sviluppavano una cefalea primaria trafittiva entro 20 giorni dall'esordio di un ictus una remissione pressoché completa a partire già al 6° giorno di trattamento; questa si ripresentava alla sospensione. Uno di questi 3 pazienti è deceduto per un arresto cardiaco durante una procedura di bypass coronarico, mentre gli altri 2 riprendevano il trattamento per 120 giorni senza poi ripresentare cefalea alla sospensione (20).

È stato descritto un caso che ha presentato una remissione completa dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento con un altro inibitore selettivo delle COX-2, l'**etoricoxib** (60 mg una volta al giorno a un pasto) e il paziente era ancora asintomatico dopo 9 mesi di trattamento (21).

Gli inibitori selettivi delle COX-2 rappresentano quindi una valida alternativa all'indometacina, specie nei pazienti anziani e in quelli che presentano intolleranza o controindicazioni all'uso del farmaco. Inoltre essi hanno un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza d'uso. L'utilizzo a lungo termine è stato però associato a un incrementato rischio di infarto del miocardio e a ictus e la loro sicurezza d'uso a lungo termine è in corso di valutazione. Il **rofecoxib** è stato poi ritirato dal commercio in tutto il mondo (22, 23).

Altre esperienze cliniche hanno riguardato l'uso del **gabapentin**, **melatonina** e **nifedipina** in pochi pazienti con cefalea primaria trafittiva (24-26). In particolare, sono stati descritti 4 casi di cefalea trafittiva idiopatica, non responsivi all'indometacina e al rofecoxib, che avevano presentato una remissione completa dopo alcuni giorni (da 3 a 15) di trattamento con gabapentin 400 mg x 2/die. Tre di questi hanno continuato il trattamento per 6 mesi e la cefalea non si è ripresentata alla sospensione del farmaco (24).

La **nifedipina** a lento rilascio (90 mg/die) è stata usata in un paziente che è rimasto asintomatico dopo 3 anni di *follow-up* (25).
La **melatonina** per le sue proprietà antinocicettive e antiinfiammatorie e per l'analogia strutturale con l'indometacina è stata utilizzata (26) in 3 pazienti responsivi in precedenza all'indometacina a diversi dosaggi (3, 9, 12 mg) rispettivamente. Il farmaco ha indotto in tutti e 3 i pazienti una remissione completa che si è mantenuta al 2° e 4° mese di *follow-up*.
Vi è, infine, la segnalazione di una risposta all'**ossigeno puro** inalato al flusso di 8 L/minuto in un paziente con cefalea primaria trafittiva e perdita transitoria del visus (27).
Sulla base delle limitate evidenze, dal punto di vista pratico, il Sottocomitato raccomanda di utilizzare, nei casi di cefalea primaria trafittiva che si presenta con frequenza elevata, una terapia di profilassi, tenendo conto delle eventuali comorbilità, specie nel paziente anziano.
Il farmaco di prima scelta è l'indometacina al dosaggio di 50 mg da 1 a 3 volte al giorno per periodi compresi tra 15 e 60 giorni. Come trattamento di seconda scelta si possono utilizzare gli inibitori selettivi delle COX-2 (celecoxib alla dose di 100 mg x 2/die e l'etoricoxib alla dose di 60 mg/die), sempre per periodi di 15-60 giorni. Come farmaci di terza scelta possono essere utilizzati gabapentin, melatonina e nifedipina. Nel paziente anziano è preferibile utilizzare gli inibitori selettivi delle COX-2 come prima scelta.

Proposta di gestione della cefalea primaria trafittiva

Prima scelta
Indometacina
Iniziare con 50 mg da 1 a 3 volte al giorno ai pasti per periodi di 15-60 giorni
Utile l'associazione di gastroprotettori per evitare effetti collaterali gastroenterici
Deve essere controllata regolarmente la funzionalità renale

Seconda scelta
Celecoxib 100 mg x 2/die
Etoricoxib alla dose di 60 mg/die
per periodi di 15-60 giorni.

Terza scelta
gabapentin, melatonina e nifedipina

Riferimenti bibliografici

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
2. Lansche RK. Ophthmodynia periodica. Headache. 1964; 4:247-9.
3. Raskin NH, Schwartz RK. Icepick-like pain. Neurology. 1980; 30:203-5.
4. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. Headache. 1981; 21:147-50.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. J Clin Epidemiol. 1991; 4:1147-57.
6. Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ. Primary stabbing headache in a headache clinic. Cephalalgia. 2007; 7:1005-9.
7. Tuğba T, Serap U, Esra O, Ozlem C, Ufuk E, Levent EI. Features of stabbing, cough, exertional and sexual headaches in a Turkish population of headache patients. J Clin Neurosci. 2008; 5:774-7.
8. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vågå study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. Cephalalgia. 2001; 21(3):207-15.
9. Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome) Cephalalgia. 1996; 16:93-6.
10. Guerrero AL, Herrero S, Peñas ML, Cortijo E, Rojo E, Mulero P, Fernández R. Incidence and influence on referral of primary stabbing headache in an outpatient headache clinic. J Headache Pain. 2011; 12(3):311-3.
11. Nappi G, Manzoni GC (Eds). Manuale delle cefalee 2005, Masson Editore , Milano, pp 301-3.
12. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. Long-lasting cephalic jabs (?) The Vågå study of headache epidemiology. Cephalalgia. 2005; 8:581-92.
13. Wang SJ, Fuh JL. The "other" headaches: primary cough, exertion, sex, and primary stabbing headaches. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14:41-6.
14. Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. Handb Clin Neurol. 2010; 97:453-7.
15. Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. J Headache Pain. 2010; 11:157-60.
16. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004; 8:19-26. Review.
17. Martins IP, Parreira E, Costa I. Extratrigeminal ice-pick status. Headache. 1995; 35:107-10.
18. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vågå study of headache epidemiology II. Jabs: clinical manifestations. Acta Neurol Scand. 2002; 105:25-31.
19. Kromann-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. Dan Med Bull. 1988; 35:187-92.
20. Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC. COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. Cephalalgia. 2002; 22:197-200.
21. O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, Regan MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. Eur J Neurol. 2008; 15:e1.
22. Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. BMJ. 2005; 330(7489):440.
23. Hermann M, Ruschitzka F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Med. 2007; 39:18-27.
24. França MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. Cephalalgia. 2004; 24:993-6.
25. Jacome DE. Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. Cephalalgia. 2001; 21:617-8.
26. Rozen TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. Neurology. 2003; 61:865-6.
27. Ammache Z, Graber M, Davis P. Idiopathic stabbing headache associated with monocular visual loss. Arch Neurol. 2000; 57:745-6.

4.3 CEFALEA PRIMARIA DA TOSSE, 4.4 CEFALEA PRIMARIA DA ATTIVITÀ FISICA E 4.5 CEFALEA PRIMARIA ASSOCIATA A ATTIVITÀ SESSUALE

La cefalea primaria da tosse, la cefalea primaria da esercizio fisico e quella associata a attività sessuale rappresentano tre entità nosologiche distinte che sono tuttavia accomunate dall'esordio acuto o improvviso, dall'assenza di una patologia intracranica sottostante e da un meccanismo fisiopatologico comune che ha come fattore precipitante lo sforzo fisico o manovre capaci di incrementare la pressione intratoracica (1, 2).
Tinel, nel 1930, ha descritto per la prima volta alcuni casi di cefalea parossistica, allarmante, severa, indotta da sforzo e da una serie di manovre di tipo Valsalva, cioè capaci di incrementare la pressione intratoracica e intracranica, come soffiarsi il naso, tossire, ridere, cambiare rapidamente la postura (3). Anni dopo, nel 1956, Sir Charles Symonds coniò il termine "cefalea da tosse" e dimostrò che essa poteva essere anche una sindrome benigna, riportando solo 6 pazienti, tra i 27 descritti nella sua casistica, in cui tale cefalea si associava a lesioni strutturali intracraniche (in particolare lesioni in fossa cranica posteriore) (4).

4.3 CEFALEA PRIMARIA DA TOSSE

La cefalea da tosse è stata per anni considerata un sintomo di allarme, come la cefalea associata a attività fisica o quella associata a attività sessuale, prima che Symond e Rooke ne riconoscessero la sua possibile benignità (4, 5). La cefalea primaria da tosse è una condizione rara, con una prevalenza stimata nella popolazione generale dell'1% (6) e con una predominanza maschile (M:F=4:1). Il quadro clinico è caratteristico: si tratta di una cefalea bilaterale (raramente può essere unilaterale e in questo caso è stata riportata un'associazione con l'HP cronica) (7), che insorge acutamente dopo l'evento precipitante e dura da pochi secondi a 30 minuti (10% circa dei pazienti), e che non è associata a sintomi neurovegetativi o autonomici locali (8). Il dolore è di intensità moderata/severa, può essere talvolta pulsante, altre volte trafittivo. Alcuni pazienti riferiscono una lieve e persistente cefalea costrittiva o gravativa tra gli attacchi.

Criteri per la diagnosi di cefalea primaria da tosse

Terminologia utilizzata in precedenza:
Cefalea benigna da tosse, cefalea da manovra di Valsalva

***Descrizione*:**

Cefalea scatenata dai colpi di tosse o dallo sforzo fisico, in assenza di patologia intracranica.

Criteri diagnostici:

A. La cefalea soddisfa i criteri B e C
B. Ha un esordio improvviso e dura da un secondo a 30 minuti
C. È scatenata e si manifesta solo in concomitanza con colpi di tosse, sforzi fisici e/o manovra di Valsalva
D. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento:

I dati sui trattamenti sintomatici e preventivi sono stati ottenuti da *case reports*, da limitate serie di pazienti e solo in alcuni casi da studi clinici controllati.
In considerazione della breve durata del dolore a seguito del fattore precipitante/scatenante, l'approccio terapeutico più importante è quello preventivo. L'efficacia profilattica dell'**indometacina**, dimostrata per la prima volta nel 1981 in uno studio in doppio cieco condotto su due pazienti (9), è stata successivamente confermata a dosaggi terapeutici compresi tra 50 e 250 mg al dì, usualmente in associazione con un inibitore di pompa protonica nei pazienti che richiedono lunghi periodi di trattamento (10-12).

Vi sono descrizioni di casi clinici responsivi all'**acetazolamide** (13) e alla **metisergide** (14), e che suggeriscono un meccanismo di azione simile a quello dell'**indometacina** (riduzione della pressione endocranica). Alcuni Autori hanno riportato un beneficio dopo l'**esecuzione di puntura lombare** (13, 15). Vi sono, poi, descrizioni di casi responsivi a **naprossene**, **ergonovina**, **diidroergotamina** per via endovenosa e fenelzina (6, 10). In un caso si è dimostrato efficace il **propranololo** (16), mentre, recentemente, 3 pazienti intolleranti all'**indometacina** hanno avuto beneficio con il topiramato (remissione totale in un caso, miglioramento significativo negli altri due) (17).

Riferimenti bibliografici

1. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. J Headache Pain. 2010; 11(6):525-30.
2. Pascual J, González-Mandly A, Oterino A, Martín R. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity. Handb Clin Neurol. 2010; 97:459-68.
3. Tinel J. La cephalée à l'éffort. Syndrome de distension douloureuse des veines intra-craniennes. Medecine (Paris). 193; 13:113-8.
4. Symonds C. Cough headache. Brain. 1956; 79:557-68.
5. Rooke ED. Benign exertional headache. Med Clin North Am. 1968; 52:801-8.
6. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non symptomatic headaches in a general population. Neurology. 1992; 42:1225-31.
7. Mateo I, Pascual J. Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. Headache. 1999; 39:437-8.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
9. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. Headache. 1981; 21:147-50.
10. Raskin NH. The indomethacin-responsive syndrome. In: Raskin NH (ed). Headache 2nd ed. Churchill Livingston, New York 1988, pp 255-68.
11. Raskin NH. Short-lived head pains. Neurol Clin. 1997; 15:143-52.
12. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004; 8:19-26.
13. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. Neurology. 2000; 55:149-50.
14. Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysergide. Cephalalgia. 1998; 18:495-6.
15. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. Neurology. 1995; 45:1784.
16. Calandre L, Hernandez-Lain A, Lopez-Valdes E. Benign Valsalva's maneuver-related headache: an MRI study of six cases. Headache. 1996; 36:251-3.
17. Medrano V, Mallada J, Sempere AP, Fernández S, Piqueras L. Primary cough headache responsive to topiramate. Cephalalgia. 2005; 25:627-8.

4.3 CEFALEA PRIMARIA DA ATTIVITÀ FISICA

La cefalea primaria da attività fisica è una cefalea a carattere pulsante, della durata da 5 minuti a 2 giorni, provocata da o che si verifica solo durante o immediatamente dopo l'esercizio fisico e non è attribuita a altri disturbi (1). A differenza della cefalea da tosse, in cui il dolore è sostenuto da una serie di sforzi (una o una serie di Manovre di Valsalva), per la cefalea da sforzo fisico il fattore precipitante usualmente è l'esercizio fisico strenuo (2, 3). Tale cefalea tende a manifestarsi più frequentemente durante la stagione calda e a altitudini elevate. I criteri ICHD-II della Cefalea primaria da attività fisica sono riportati nella Tabella 3.

Criteri per la diagnosi di cefalea primaria da attività fisica:

Terminologia utilizzata in precedenza:
Cefalea benigna da attività fisica

Osservazioni:
L'emicrania indotta da attività fisica viene codificata nel gruppo 1. Emicrania, secondo il relativo sottotipo.

***Descrizione*:**

Cefalea scatenata da qualsiasi forma di esercizio fisico. Vengono riconosciuti alcuni sottotipi, come la cefalea del "sollevatore di pesi".

Criteri diagnostici:

A. Cefalea pulsante che soddisfi i criteri B e C
B. Dura da 5 minuti a 48 ore
C. È scatenata e si manifesta solo durante o in stretto rapporto temporale con lo sforzo fisico
D. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento:

Il trattamento della cefalea da attività fisica non è stato adeguatamente studiato e non è pertanto possibile fornire, al momento, linee guida. Tuttavia, data la natura del disturbo, soprattutto se la cefalea è di breve durata e di presentazione variabile, spesso non è richiesto neppure da parte dello stesso paziente un trattamento sintomatico. Inoltre, tale cefalea si autolimita e l'intensità del dolore è usualmente moderata. In uno studio condotto a Taiwan, solo il 13% degli studenti, per lo più con dolore con caratteristiche emicraniche, utilizzava farmaci antidolorifici per trattare la propria cefalea da attività fisica (4).

Sono necessari solo alcuni episodi per consentire al paziente di comprendere i fattori precipitanti e quindi di evitare (anche senza le raccomandazioni mediche) lo sforzo fisico che scatena il dolore.
Tali misure comportamentali sono considerate il trattamento preventivo di prima scelta per la cefalea da attività fisica. Se questo non può essere evitato, il trattamento raccomandato è l'indometacina 50 mg 3 volte al giorno, anche se non vi sono trial clinici controllati che supportino tale raccomandazione (5-7). Non vi sono neppure evidenze o studi clinici controllati per supportare l'utilizzo di altri antiinfiammatori e di triptani che potrebbero rivelarsi, comunque, di una qualche efficacia nei casi in cui il dolore abbia caratteristiche emicraniche.

Alcuni farmaci sono stati utilizzati in piccole serie di pazienti.
In 4 dei 16 pazienti studiati retrospettivamente da Pascual et al. (8) l'**ergotamina**, a dosaggio imprecisato, si è dimostrata efficace se assunta immediatamente prima dell'esercizio fisico; in altri 5 pazienti è stato utilizzato il **propranololo** che però si è dimostrato efficace in un solo caso. La **flunarizina** è stata utilizzata in due pazienti ma con beneficio solo in uno di essi (9).

Sempre Pascual et al. hanno riportato una buona risposta alla somministrazione di **nadololo** o **propranololo** 1-2 mg/kg/die in 5 dei 9 pazienti complessivamente studiati che necessitavano di terapia di profilassi (10).

Sono state, infine, proposte empiricamente alcune **misure non farmacologiche** che includono un adeguato training sportivo, l'idratazione durante lo sport e un appropriato riscaldamento prima dell'esercizio fisico.

Riferimenti bibliografici

1. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. J Headache Pain. 2010; 11:525-30.
2. Pascual J. Other primary headaches. Neurol Clin. 2009; 27:557-71.
3. Pascual J, González-Mandly A, Oterino A, Martín R. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity. Handb Clin Neurol. 2010; 97:459-68.
4. Chen SP, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Exertional headache - a survey of 1963 adolescents. Cephalalgia. 2009; 29:401-7.
5. Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. Headache. 1982; 22:96-8.
6. Moorjani BI, Rothner AD. Indomethacin-responsive headaches in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol. 2001; 8:40-5.
7. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004; 8:19-26.
8. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology. 1996; 46:1520-4.
9. Buzzi MG, Formisano R, Colonnese C, Pierelli F. Chiari-associated exertional, cough and sneeze headache responsive to medical therapy. Headache. 2003; 43: 404-6.
10. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. J Headache Pain. 2008; 9:259-66.

4.4 CEFALEA PRIMARIA ASSOCIATA A ATTIVITÀ SESSUALE

La cefalea primaria associata a attività sessuale viene distinta in due sottotipi, non in base al tipo di dolore ma in relazione al tempo di esordio rispetto all'atto sessuale: la forma pre-orgasmica e quella orgasmica. La cefalea orgasmica è la più frequente e rende conto del 70% dei casi. Per l'esordio acuto e improvviso e per il rapido raggiungimento dell'acme del dolore, è obbligatoria prima di ogni altra cosa, escludere la presenza di lesioni organiche sottostanti (un'emorragia subaracnoidea o una dissecazione intracranica, o, più raramente, delle masse intracraniche), sebbene queste siano rare (1, 2). Gli studi a riguardo hanno dimostrato che l'emorragia subaracnoidea precipitata dal coito si verifica nel 4-12% di tutti i casi con aneurisma sacculare e nel 4.1% delle malformazioni artero-venose (3-5).

Criteri per la diagnosi di cefalea primaria associata a attività sessuali:

Terminologia utilizzata in precedenza:
Cefalea benigna da attività sessuale, cefalalgia coitale, cefalea vascolare benigna da attività sessuale, cefalea da attività sessuale

***Descrizione*:**

La cefalea è scatenata dall'attività sessuale e si manifesta solitamente come un dolore sordo bilaterale che inizia nella fase di aumento dell'eccitazione sessuale, per diventare bruscamente intenso al momento dell'orgasmo, in assenza di patologia endocranica.

4.4.1 Cefalea preorgasmica

Criteri diagnostici:

A. Dolore sordo al capo e al collo, associato a sensazione di contrazione dei muscoli del collo e/o della mandibola, che soddisfi il criterio B
B. Esordisce durante l'attività sessuale e aumenta con l'eccitazione sessuale
C. Non attribuita a altra condizione o patologia

4.4.2 Cefalea orgasmica

Osservazioni: Dopo il coito si può presentare una cefalea posturale simile a quella associata a una diminuzione della pressione liquorale. Tale forma deve essere codificata come 7.2.3 Cefalea attribuita a ipotensione liquorale spontanea (o idiopatica).

Criteri diagnostici:

A. Cefalea improvvisa di forte intensità ("esplosiva") che soddisfi il criterio B
B. Esordio durante l'orgasmo
C. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento

Trial clinici randomizzati e singoli casi hanno mostrato una buona efficacia di **indometacina** 25-100 mg, come profilassi a breve termine, somministrata 1-2 ore prima del rapporto in pazienti con attività sessuale regolare e prevedibile. Altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (**ibuprofene**, **diclofenac**) sono risultati poco o per niente efficaci, così come analgesici somministrati dopo l'esordio della cefalea (**ibuprofene, paracetamolo, diclofenac, aspirina**) (6-8).

I **triptani**, somministrati prima del rapporto sessuale, sono risultati efficaci in singoli casi, offrendosi come valida alternativa per i pazienti che non tollerano l'indometacina (9).
Se il problema persiste, o per quei pazienti con attacchi di lunga durata, sono raccomandati i beta-bloccanti (**propranololo** 120-240 mg/die, **metoprololo** 100-200 mg/die e **diltiazem** 180 mg/die) (10, 11).

La **lamotrigina** al dosaggio di 100 mg/die si è dimostrata efficace in un singolo caso di emicrania con aura a esordio dopo l'attività sessuale (12).

Recentemente, un paziente turco ha risposto positivamente all'infiltrazione del nervo grande occipitale di anestetici locali e steroidi, ma poiché tale cefalea può cessare spontaneamente non può essere esclusa una sua remissione naturale (13).

I pazienti devono essere rassicurati sulla natura benigna del disturbo che tende a scomparire o limitarsi nella maggior parte dei casi. Inoltre, devono sapere che la cefalea può verificarsi più spesso in caso di stress, stanchezza fisica o se si hanno rapporti sessuali frequenti e in rapida successione (14-16).
Alcune **misure comportamentali** possono essere di beneficio per limitare questa cefalea: cambiare posizione durante il rapporto, tenere il collo più basso del tronco, assumere un ruolo sessuale passivo e controllare il peso corporeo.

Riferimenti bibliografici

1. Lundberg PO, Osterman PO. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia. Headache. 1974; 14:164-5.
2. Turner IM, Harding TM. Headache and sexual activity: a review. Headache. 2008; 48:1254-8.
3. Uterga JM, de Garay MA, de Luna IO, Uribarri JB. Recurrent coital headache associated with an unruptured carotid saccular aneurysm. Headache. 2009; 49:1232-3.
4. Pascual J, González-Mandly A, Martin R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. J Headache Pain. 2008; 9:259-66.
5. Pascual J. Other primary headaches. Neurol Clin. 2009; 27:557-71.
6. Sands GH, Newman L, Lipton R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. Med Clin North Am. 1991; 75:733-47.
7. Queiroz LP. Symptoms and therapies: exertional and sexual headaches. Curr Pain Headache Rep. 2001; 5(3):275-8.
8. Goldstein J. Sexual aspects of headache. How sexual function relates to headaches and their causes and treatment. Postgrad Med. 2001; 109:81-4, 87-8, 92.
9. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, Husstedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in orgasmic headache. Cephalalgia. 2006; 26:1458-61.
10. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology. 1996; 46(6):1520-4.
11. Akpunonu BE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. Headache. 1991; 31(3):141-5.
12. D'Andrea G, Granella F, Verdelli F. Migraine with aura triggered by orgasm. Cephalalgia 2002; 22:485-6.
13. Selekler M, Kutlu A, Dundar G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. Headache. 2009; 49:130-1.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnosticcriteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988; 8(Suppl 7):1-96.
15. Kim HJ, Seo SY. Recurrent emotion-triggered headache following primary headache associated with sexual activity. J Neurol Sci. 2008; 273(1-2):142-3.
16. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. Cephalalgia. 2010; 30:1329-35.

4.5 CEFALEA IPNICA

La cefalea ipnica è un disturbo cefalalgico primario che si verifica esclusivamente nel sonno e usualmente inizia dopo i 50 anni con una età media di esordio di 62±11 anni (1-3). È stata descritta per la prima volta da Raskin nel 1988 (4) e sono stati riportati in letteratura complessivamente 119 casi.

Criteri per la diagnosi di cefalea ipnica:

Terminologia utilizzata in precedenza:
Sindrome da cefalea ipnica, cefalea a tipo "sveglia" ("alarm clock")

***Descrizione*:**

Attacchi di dolore sordo che svegliano sistematicamente il paziente.

Criteri diagnostici:

A. Cefalea sorda che soddisfi i criteri B-D
B. Si manifesta esclusivamente durante il sonno e causa il risveglio del soggetto
C. Presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
   1. si verifica >15 volte al mese
   2. dura ≥15 minuti dopo il risveglio
   3. esordisce dopo i 50 anni
D. Non sono presenti sintomi autonomici e non si manifesta più di uno fra i seguenti: nausea, fotofobia o fonofobia
E. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento:

Non sono stati condotti finora studi clinici controllati sulla terapia della cefalea ipnica. I dati sui trattamenti sintomatici e preventivi sono stati ottenuti da *case reports*, da limitate serie di pazienti (5-10) e da una meta-analisi (11). Approcci terapeutici utilizzati come sintomatici mutuati dalla cefalea a grappolo come l'**ossigenoterapia** (12, 13) e il **sumatriptan** (14-16) non si sono rivelati efficaci, come pure non hanno fornito un beneficio clinico in acuto altri triptani e l'indometacina (15, 16). L'**acido acetilsalicilico** (12, 17) e il **paracetamolo** (15, 16, 18) hanno dimostrato una modesta efficacia, come pure la caffeina (5, 7, 19).

Per quanto concerne la terapia di profilassi, il **litio** è il trattamento di prima scelta, in quanto è il farmaco che si è dimostrato efficace nel maggior numero di casi descritti (4, 6-9, 13, 15, 16, 18, 20-28). Tale sostanza sembra influenzare le vie di modulazione del dolore e incrementare la produzione notturna di melatonina e la funzione serotoninergica. Viene utilizzato inizialmente al dosaggio di 300 mg da somministrare alla sera e la posologia, dopo una o due settimane, può essere incrementata fino a 600 mg. Può essere eventualmente assunto in associazione con caffeina o melatonina (19, 20). Tale farmaco può essere assunto per 3-4 mesi, tentando poi di sospendere con una graduale titolazione. Se la cefalea recidiva, è indicata la pronta ripresa del trattamento preventivo.
Alcuni pazienti sospendono tale terapia anche se efficace a causa degli effetti collaterali. Essi includono tremore, diarrea, incremento della sete e poliuria (29). La tollerabilità è scarsa soprattutto nel paziente anziano (20). Prima del trattamento e in corso di trattamento con litio devono essere controllate la funzionalità epatica e renale.

Sono stati impiegati diversi altri farmaci in profilassi, anche se in un relativamente esiguo numero di studi rispetto a quelli concernenti il **litio**. Un beneficio clinico significativo è stato ottenuto con la caffeina e con l'indometacina.

La **caffeina** assunta alla sera, al dosaggio di 40-60 mg (1 compressa o una tazza di caffè) prima del riposo notturno, si è rivelata efficace, provocando insonnia solo in pochi casi (5-8, 12, 14, 17, 19, 28, 30, 31). L'uso della **caffeina** o della **melatonina** in monoterapia non è supportata da sufficienti dati di efficacia, anche se sono stati riportati casi che hanno risposto positivamente a tali sostanze, con ottima tollerabilità.

L'indometacina, farmaco di prima scelta per l'HP e l'HC, si è dimostrata efficace a dosaggi variabili da 25 mg a 150 mg/die (5, 6, 14, 19, 26, 28, 30-35), soprattutto per le forme di cefalea ipnica unilaterali (14). E' da considerare trattamento di seconda scelta al dosaggio di 25-75 mg, da assumere la sera, eventualmente in **associazione con caffeina** o **melatonina** (7, 14). Alcuni pazienti che rispondono all'assunzione serale di indometacina possono tuttavia presentare una cefalea diurna (il cosiddetto paradosso dell'indometacina), che si risolve solamente dopo la sospensione dell'indometacina stessa (14). Altri pazienti, pur traendo beneficio clinico dal trattamento con indometacina, sono costretti a sospenderla per gli effetti collaterali, soprattutto a carico dell'apparato gastro-enterico (11).

Sono stati utilizzati numerosi altri farmaci in casistiche poco numerose, con risultati francamente discordanti. Tra essi sono da mensionare: **flunarizina** (6-8, 12, 15, 16, 21, 32, 36), **verapamil** (5, 6, 14, 20, 21, 37), **antidepressivi triciclici** (7, 12, 14-17, 32, 38, 39), **gabapentin** (6, 32), **valproato** (15, 16) e **prednisone** (5, 6, 13, 20, 21, 37). Sono da menzionare poi i risultati positivi ottenuti, anche se solo in 2 pazienti, con il **topiramato** (15, 21). Dal punto di vista pratico, sulla base delle limitate evidenze, il Sottocomitato raccomanda di non utilizzare farmaci sintomatici, data la relativamente scarsa efficacia e in considerazione del fatto che, nella maggior parte dei casi, la cefalea è di breve durata e di intensità lieve o moderata. Raccomanda invece di iniziare prontamente una terapia di profilassi, tenendo conto delle eventuali comorbilità, specie se il paziente è anziano.

Proposta di gestione dei farmaci per la profilassi della cefalea ipnica

Prima scelta
Litio Carbonato
Iniziare con 300 mg serali poi aumentare a 600 serali in caso di inefficacia.
Non protrarre il trattamento oltre i 3-4 mesi e controllare la funzionalità epatica e renale
Associare caffeina o melatonina in caso di inefficacia

Seconda scelta
Indometacina per os al dosaggio di 25-75 mg alla sera, anche in associazione con melatonina o caffeina

Terza scelta
verapamil, **flunarizina** o **topiramato** in singola assunzione serale

Riferimenti bibliografici

1. Manni R, Ghiotto N. Hypnic headache. Handb Clin Neurol. 2010; 97:469-72.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
3. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. Neurology. 2003; 60:905-9.
4. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. Headache. 1988; 28:534-6.
5. Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK. The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. Cephalalgia. 1998; 18:152-6.
6. Ghiotto N, Sances G, Di Lorenzo G, Trucco M, Loi M, Sandrini G, Nappi G. Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. Funct Neurol. 2002; 17:211-9.
7. Pinto CA, Fragoso YD, Souza Carvalho D, Gabbai AA. Hypnic headache syndrome: clinical aspects of eight patients in Brazil. Cephalalgia. 2002; 22:824-7.
8. Liang JF, Fuh JL, Yu HY, Hsu CY, Wang SJ. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. Cephalalgia. 2008; 28:209-15.
9. Donnet A, Lantéri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. Cephalalgia. 2009; 29:928-34.
10. Holle D, Naegel S, Krebs S, Katsarava Z, Diener HC, Gaul C, Obermann M. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. Cephalalgia. 2010; 30:1435-42.
11. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. J Headache Pain. 2010; 11:349-54.
12. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Lüdemann P, Husstedt IW. Hypnic headache – the first German cases including polysomnography. Cephalalgia. 2003; 23:20-3.
13. Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. Headache. 2000; 40:748-52.
14. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? Headache. 2000; 40:830-5.
15. Guido M, Specchio LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: a case report. Headache. 2006; 46:1205-6.
16. Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, Zibetti M, Gentile S, Mutani R. Hypnic headache syndrome: association of the attacks with REM sleep. Cephalalgia. 2003; 23:150-4.
17. Marziniak M, Voss J, Evers S. Hypnic headache successfully treated with botulinum toxin type A. Cephalalgia. 2007; 27:1082-4.
18. Martins IP, Gouveia RG. Hypnic headache and travel across time zones: a case report. Cephalalgia. 2001; 21:928-31.
19. Zanchin G, Lisotto C, Maggioni F. The hypnic headache syndrome. The first description of as Italian case. J Headache Pain. 2000; 1:60.
20. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Episodic hypnic headache? Cephalalgia. 2004; 24:681-5.
21. Autunno M, Messina C, Blandino A, Rodolico C. Hypnic headache responsive to low-dose topiramate: a case report. Neurology. 2003; 61:1157-8.
22. Molina Arjona JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vela-Bueno A, Tallón-Barranco A. Hypnic headache associated with stage 3 slow wave sleep. Headache. 2000; 40:753-4.
23. Patsouros N, Laloux P, Ossemann M. Hypnic headache: a case report with polysomnography. Acta Neurol Belg. 2004; 104:37-40.
24. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headache with autonomic feature including new cases. Brain. 1997; 120:193-209.
25. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. Neurology. 1990; 40:1904-5.
26. Ivañez V, Soler R, Barreiro P. Hypnic headache syndrome: a case with good response to indomethacin. Cephalalgia. 1998; 18:225-6.
27. Pérez-Martínez DA, Berbel-García A, Puente-Muñoz AI, Sáiz-Díaz RA, de Toledo-Heras M, Porta-Etessam J, Martínez-Salio A. Hypnic headache: a new case. Rev Neurol. 1999; 28:883-4.
28. Gould JD, Silberstein SD. Unilateral hypnic headache: a case study. Neurology. 1997; 49:1749-51.
29. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. CNS Drugs. 2009; 23:397-418.
30. Centonze V, D'Amico D, Usai S, Causarano V, Bassi A, Bussone G. First Italian case of hypnic headache, with literature review and discussion of nosology. Cephalalgia. 2001; 21:71-4.
31. Buzzi MG, Cologno D, Formisano R, Caltagirone C. Hypnic headache responsive to indomethacin: second Italian case. Funct Neurol. 2005; 20:85-7.
32. Morales-Asín F, Mauri JA, Iñiguez C, Espada F, Mostacero E. The hypnic headache syndrome: report of three new cases. Cephalalgia. 1998; 18:157-8.
33. Vieira Dias M, Esperança P. Hypnic headache: a report of four cases. Rev Neurol. 2002; 34:950-1.
34. Peters N, Lorenzl S, Fischereder J, Bötzel K, Straube A. Hypnic headache: a case presentation including polysomnography. Cephalalgia. 2006; 26:84-6.
35. Seidel S, Zeitlhofer J, Wöber C. First Austrian case of hypnic headache: serial polysomnography and blood pressure monitoring in treatment with indomethacin. Cephalalgia. 2008; 28:1086-90.
36. Domitrz I. Hypnic headache as a primary short-lasting night headache: a report of two cases. Neurol Neurochir Pol. 2005; 39:77-9.
37. Relja G, Zorzon M, Locatelli L, Carraro N, Antonello RM, Cazzato G. Hypnic headache: rapid and long-lasting response to prednisone in two new cases. Cephalalgia. 2002; 22:157-9.
38. Capuano A, Vollono C, Rubino M, Mei D, Calì C, De Angelis A, Di Trapani G, Servidei S, Della Marca G. Hypnic headache: actigraphic and polysomnographic study of a case. Cephalalgia. 2005; 25:466-9.
39. Dolso P, Merlino G, Fratticci L, Canesin R, Valiante G, Coccolo D, Gigli GL. Non-REM hypnic headache: a circadian disorder? A clinical and polysomnographic study. Cephalalgia. 2007; 27:83-6.

4.6 CEFALEA A ROMBO DI TUONO PRIMARIA

I criteri diagnostici della classificazione ICHD-II definiscono la cefalea a rombo di tuono come una cefalea di intensità severa, a esordio acuto che, generalmente, raggiunge la massima intensità entro 30 secondi e dura da 1 ora a 10 giorni. Fisher (1) la descrisse per primo chiamandola "emicrania catastrofica" (crash migraine), mentre Day e Raskin (2) coniarono successivamente il termine di "cefalea a rombo di tuono" (*thunderclap headache*). In passato veniva anche denominata "cefalea vascolare benigna e vasospamo emicranico". La cefalea a rombo di tuono primaria ha una prognosi benigna, ma è una diagnosi di esclusione che può essere posta solo dopo aver eliminato, con ragionevole certezza, numerose gravi patologie cerebrali riportate nell'elenco, che in un'alta percentuale dei casi rappresentano la vera causa di tale cefalea (3-8). I criteri ICHD-II della Cefalea a rombo di tuono primaria sono riportati nella Tabella 6.

Criteri diagnostici per la cefalea primaria "a rombo di tuono":

***Osservazioni**:*
La 4.2 Cefalea primaria da tosse, la 4.3 Cefalea primaria da attività fisica e la 4.4 Cefalea primaria associata a attività sessuale possono manifestarsi come una cefalea "a rombo di tuono", ma devono essere codificate con i relativi codici e non come 4.6 Cefalea primaria "a rombo di tuono".

***Descrizione*:**

Cefalea molto intensa, a esordio improvviso, simile a quella dovuta alla rottura di un aneurisma cerebrale.

Criteri diagnostici:

A. Cefalea intensa che soddisfi i criteri B e C
B. Entrambe le seguenti caratteristiche:
    1. esordio acuto con acme in <1 minuto
    2. durata compresa tra 1 ora e 10 giorni
C. La cefalea non si ripresenta in maniera regolare nelle settimane o nei mesi successivi
D. Non attribuita a altra condizione o patologia

Per porre diagnosi di cefalea a rombo di tuono primaria è necessario anzitutto che l'esame del liquido cerebrospinale e le indagini neuroradiologiche siano normali. Questa forma di cefalea deve essere posta poi in diagnosi differenziale con altre forme di cefalea primaria che possono manifestarsi come una cefalea a rombo di tuono quali una cefalea da tosse, una cefalea primaria da sforzo fisico o una cefalea associata a attività sessuale. Esse non devono essere codificate come cefalea a rombo di tuono primaria, ma con il proprio rispettivo codice.

La cefalea a rombo di tuono può ricorrere entro una settimana dall'esordio, ma in genere non si ripete nelle settimane o mesi successivi. Sono state descritte forme ricorrenti quasi giornalmente in un periodo mediano di 14 giorni (da 6 a 85 giorni) con una durata dei singoli attacchi di 3 ore e una remissione entro 3 mesi (9, 10). Talora questa cefalea presenta una similitudine clinica con la cefalea dei pazienti con angiopatia benigna del SNC (Codice 6.7.3) (4, 7).

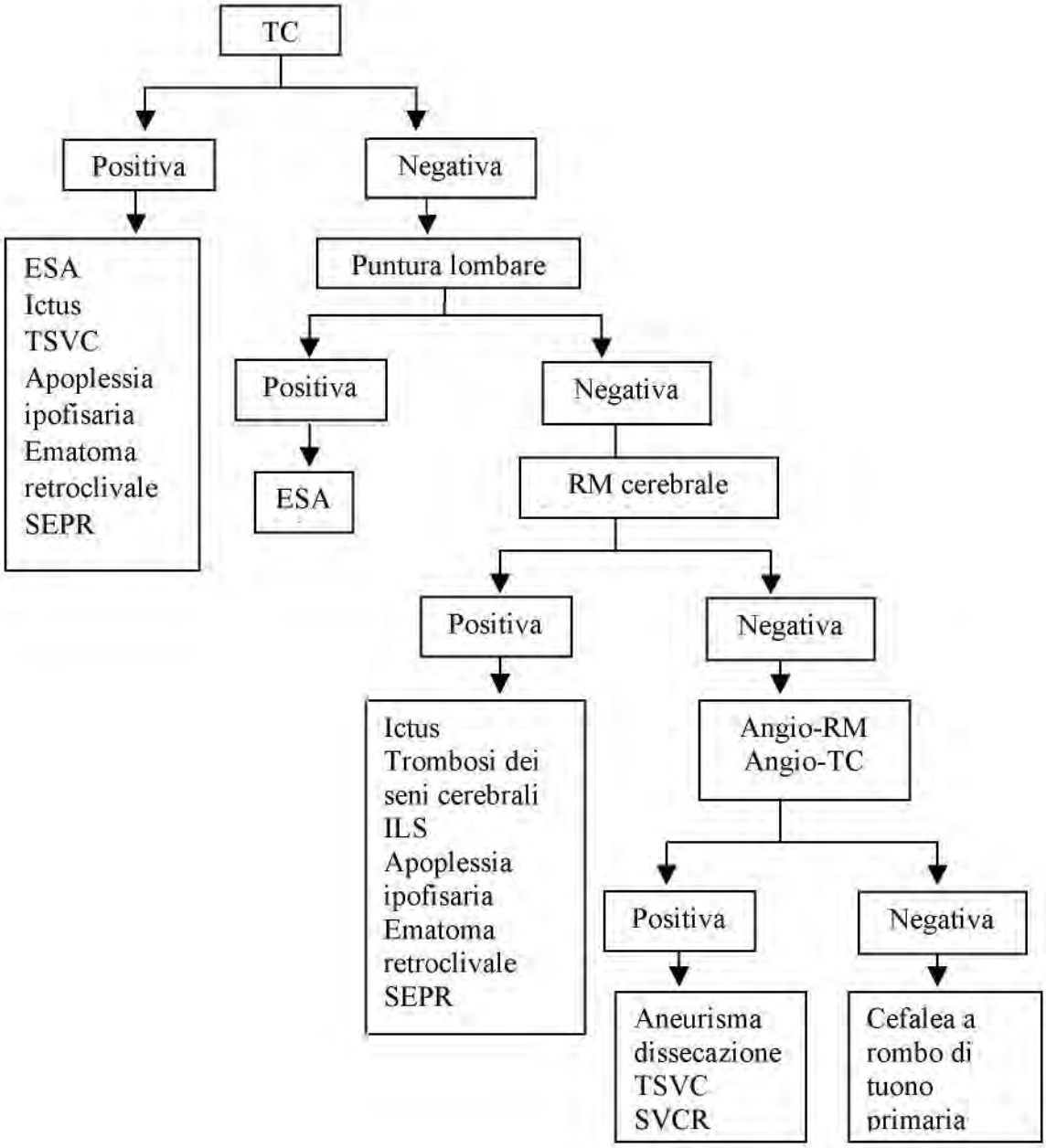
Cause organiche di cefalea a rombo di tuono

- Emorragia subaracnoidea
- Malformazioni arteriose (aneurismi, malformazioni artero-venose non sanguinanti)
- Trombosi venosa cerebrale
- Dissecazione delle arterie cervicali
- Ipotensione liquorale spontanea
- Apoplessia ipofisaria
- Ictus ischemico
- Crisi ipertensiva acuta
- Eclampsia
- Feocromocitoma
- Intossicazione da farmaci simpaticomimetici
- Infezione intracranica
- Cisti colloidale del terzo ventricolo
- Ematoma retroclivale
- Sinusiti acute
- Angioite primaria del sistema nervoso centrale
- Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

La cefalea a rombo di tuono è rara, ha un'incidenza di 43 casi/100.000 adulti per anno (11). Alcuni Autori, vista la similitudine tra la forma primaria e quella secondaria di cefalea a rombo di tuono, hanno ipotizzato che la diagnosi di forma primaria in realtà sarebbe dovuta, in alcuni casi, alla scarsa sensibilità dei mezzi diagnostici attualmente disponibili, incapaci di evidenziare la causa organica sottostante.

Hanno quindi coniato il termine di "cefalea a rombo di tuono di origine indeterminata" (12). Altri Autori sostengono che i pazienti con cefalea a rombo di tuono recidivante possono essere divisi, in base al risultato dell'angio-RM cerebrale, in due gruppi: quelli con vasospasmo cerebrale diffuso e quelli senza vasospasmo. Altri ancora hanno considerato la cefalea a rombo di tuono e la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (SVCR) come parte della stessa patologia (9). Alcuni Autori hanno inoltre dimostrato che il vasospasmo arterioso cerebrale della SVCR si manifesta molti giorni dopo l'insorgere della cefalea (13). E' possibile pertanto che alcune forme di cefalea a rombo di tuono primaria siano, in realtà, forme di SVCR in cui il vasospasmo non sia stato evidenziato dagli esami neuroradiologici eseguiti precocemente.

Per una più dettagliata review dell'iter diagnostico si consiglia di consultare Ferrante et al. (14).
A scopo riassuntivo si riporta di seguito una proposta di diagramma di flusso.



Legenda abbreviazioni
ESA: emorragia subaracnoidea
ILS: ipotensione liquorale spontanea
SEPR: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
SVCR: sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile
TSVC: trombosi dei seni venosi cerebrali

***Trattamento*:**

In letteratura sono descritti solo pochi *case reports* sul trattamento della cefalea a rombo di tuono primaria che hanno evidenziato l'efficacia della **nimodipina** da 30 a 60 mg ogni 4 ore per os per 3-4 settimane o e.v. da 0.5 a 2 mg/h per 5-10 giorni se il regime orale fallisce (15). Il **gabapentin** (600 mg x 3/die) si è dimostrato efficace nel caso di una donna affetta da cefalea a rombo di tuono ricorrente (16).

Il Sottocomitato suggerisce di usare la nimodipina e.v. nei pazienti con cefalea a rombo di tuono con vasospasmo cerebrale che verosimilmente sono casi di SVCR e la nimodipina per os nella forma senza vasospasmo.

Inoltre dovrebbero essere evitati, almeno in fase acuta e fino alla esclusione della SVCR, gli antidepressivi triciclici, propranololo, ergotaminici e triptani che possono causare vasocostrizione cerebrale. Infine, sarebbe opportuno eseguire una angio-RM cerebrale o angio-TC cerebrale 3-4 settimane dall'inizio della cefalea per escludere l'eventuale vasospasmo tardivo che deporrebbe per una SVCR.

Riferimenti bibliografici

1. Fisher CM. Honored guest presentation: painful states: a neurological commentary. Clin Neurosurg. 1984; 31:32-53.
2. Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. Lancet. 1986; 2:1247-8.
3. Kuo CL, Chiu YH, Chen JD, How CK, Lam C. Thunderclap headache. Headache. 2010; 50:1201-2.
4. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. Lancet Neurol. 2006; 5:621-31.
5. Matharu MS, Schwedt TJ, Dodick DW. Thunderclap headache: an approach to a neurologic emergency. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007; 7:101-9.
6. Schwedt TJ. Clinical spectrum of thunderclap headache. Expert Rev Neurother. 2007; 7:1135-44.
7. Ju YE, Schwedt TJ. Abrupt-onset severe headaches. Semin Neurol. 2010; 30:192-200.
8. Linn FH. Primary thunderclap headache. Handb Clin Neurol. 2010; 97:473-81.
9. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? Neurology. 2006; 67:2164-9.
10. Strittmatter M, Zimmermann C, Schimrigk K, Hamann GF. Thunderclap headache: an independent form of headache? Wien Klin Wochenschr. 1996; 108: 326-29.
11. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. Cephalalgia. 2010; 30(11):1329-35.
12. Ducros A Thunderclap headache. Rev Neurol. 2005; 161:713-15.
13. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, Chang FC, Lirng JF, Fang YC, Shia BC, Wu JC. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol. 2010; 67(5):648-56.
14. Ferrante E, Tassorelli C, Rossi P, Lisotto C, Nappi G. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. J Headache Pain. 2011; 12(2):251-8.
15. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Lirng JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. Neurology. 2004; 62:1414-6.
16. Garza I, Black DF. Persistent primary thunderclap headache responsive to gabapentin. J Headache Pain. 2006; 7:419-21.

4.7 HEMICRANIA CONTINUA E 4.8 NEW DAILY PERSISTENT HEADACHE

L'Hemicrania continua (HC) (4.7) e la New daily-persistent headache (NDPH) (4.8) rappresentano le sole due forme di cefalea cronica a andamento quotidiano inserite nel capitolo IV "Altre Cefalee primarie" della ICHD-II (1). Il pattern temporale cronico di queste due forme le distingue dalle altre cefalee incluse nel capitolo IV "Altre cefalee primarie" che sono in genere episodiche e di breve durata e che non richiedono un trattamento prolungato.
L'Hemicrania continua e la NDPH sono infrequenti e scarsamente definite dal punto di vista fisiopatologico. Pertanto la loro gestione è del tutto empirica. A riguardo non sono stati condotti studi prospettici controllati e l'efficacia del trattamento è basato esclusivamente sui risultati di trial in aperto e serie di casi retrospettivi, sull'esperienza clinica e sull'opinione di esperti.

4.7 HEMICRANIA CONTINUA

È una cefalea rara, strettamente unilaterale, persistente, di intensità moderata che fluttua di intensità con possibili esacerbazioni di dolore di intensità severa, associata a disturbi autonomici (iniezione congiuntivale e/o lacrimazione, congestione nasale e/o rinorrea, ptosi e/o miosi).

***Descrizione*:**

Cefalea persistente strettamente unilaterale che trae beneficio dal trattamento con indometacina.

Criteri diagnostici:

A. Cefalea da >3 mesi che soddisfi i criteri B-D
B. Tutte le caratteristiche seguenti:
   1. dolore unilaterale, senza alternanza di lato
   2. quotidiana e continua, senza periodi di remissione
   3. intensità di grado medio, ma con esacerbazioni di dolore forte
C. Almeno uno dei seguenti segni autonomici si manifesta durante le esacerbazioni, omolateralmente al dolore:
   1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione
   2. congestione nasale e/o rinorrea
   3. ptosi e/o miosi
D. Remissione completa con dosi adeguate di indometacina
E. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento:

L'**indometacina** è il trattamento di prima scelta per l'HC. Il suo meccanismo d'azione in questa cefalea primaria non è chiaro. La dose efficace varia da 50 a 300 mg/die (2-4). Si consiglia di iniziare con 25 mg tre volte al giorno. La risposta all'indometacina è immediata: la maggior parte dei pazienti riporta una completa risoluzione della cefalea entro 24 ore. Dopo una settimana il dosaggio deve essere ridotto a quello minimo necessario per una completa risoluzione del dolore. Se la risposta non è soddisfacente, la dose deve essere incrementata a 50 mg 3 volte al giorno.

Occasionalmente i pazienti possono richiedere dosi più elevate. È necessario associare un gastroprotettore al fine di evitare gli effetti collaterali gastroenterici dell'indometacina e prevenire lo sviluppo di ulcera gastrica. Poiché sono state descritte forme remittenti, dopo 3-6 mesi tutti i pazienti dovrebbero decrementare la dose giornaliera di indometacina di 25 mg ogni settimana fino alla sua sospensione, a meno che i sintomi non si ripresentino.

L'HC è una patologia che dura tutta la vita. L'**indometacina** non sembra indurre tachifilassi. In uno studio condotto da Pareja (4), il 42% dei pazienti era in grado di ridurre di più del 60% la dose di indometacina necessaria per mantenere uno stato libero dal dolore.

Relativamente alla tollerabilità a lungo termine del farmaco, di 12 pazienti seguiti in *follow-up* per un periodo variabile da 1 a 11 anni, il 23% esperiva eventi avversi minori, per lo più gastroenterici che potevano essere antagonizzati da gastroprotettori (2, 4). Altri riscontri suggeriscono che il 35% dei pazienti trattati con dosaggi terapeutici di indometacina ha riportato eventi avversi e il 20% ha sospeso il farmaco per la loro comparsa (5). La maggior parte degli eventi avversi è dose-correlata e questo sottolinea l'importanza dell'assunzione del dosaggio minimo efficace.

Gli effetti gastrointestinali più frequenti includono anoressia, nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale, ulcerazioni delle mucose e diarrea e rararamente portano alla sospensione del farmaco. I rischi associati all'uso a lungo termine dell'indometacina includono lo sviluppo di ulcera gastrica e una disfunzione renale, in particolare per necrosi papillare. Controindicazioni all'uso dell'indometacina sono quindi l'ulcera gastrica, l'insufficienza renale e una diatesi emorragica.

Tuttavia, *osservazioni* aneddotiche suggeriscono che alcuni farmaci possono essere utili nella HC. Sjaastad e Antonaci (6) hanno riportato una completa risposta al **piroxicam beta-ciclodestrina** al dosaggio da 20 a 40 mg/die in 4 di 6 pazienti (1 ha dimostrato una risposta moderata, 1 non ha risposto).
Inibitori selettivi delle COX-2, il **rofecoxib** (50 mg/die) e **celecoxib** (200-400 mg) si sono dimostrati altamente efficaci in 3 di 9 pazienti e 3 di 5 pazienti rispettivamente (7, 8). Gli inibitori delle COX-2 sono stati proposti come farmaci alternativi all'indometacina nella HC e altre sindromi indometacina-responsive (7, 8), ma il loro uso a lungo termine è associato a un incrementato rischio di infarto del miocardio e ictus, e inoltre il **rofecoxib** è stato ritirato dal commercio in tutto il mondo (9). In ogni caso, un incrementato rischio di eventi cardiovascolari è associato anche all'uso di tutti i farmaci antiinfiammatori non steroidei, inclusa la indometacina, e i pazienti dovrebbero essere informati su questo rischio e considerare quindi opzioni terapeutiche alternative (10).

Rozen ha descritto 3 casi responsivi alla **melatonina** (9-15 mg/die) che ha una struttura simile a quella dell'indometacina. In due casi la melatonina si è dimostrata sufficiente a determinare una remissione della cefalea mentre in un terzo caso ha permesso di ridurre il dosaggio della melatonina del 50% (11). Un altro caso responsivo alla melatonina somministrata al dosaggio di 7 mg la sera prima di andare a letto è stato descritto da Spears (12).

Sono stati descritti 5 casi (due con caratteristiche atipiche) responsivi al **topiramato** (100 mg 2 volte al giorno) e un singolo caso responsivo all'**acido valproico** (13-16).
Recentemente Spears ha riportato l'efficacia del **gabapentin** in 9 pazienti con HC che non tolleravano l'indometacina (17). Sette pazienti riportavano una riduzione del 50-80% al dosaggio da 900 a 3600 mg/die (2 pazienti utilizzavano anche altri farmaci per il controllo del dolore). Un paziente ha presentato una riduzione del 50% degli attacchi, un altro non ha riportato effetti significativi. Quattro pazienti erano liberi dal dolore con gabapentin al dosaggio da 600 a 1800 mg/die.

Altri farmaci sono risultati totalmente inefficaci come il **sumatriptan** che è stato utilizzato in 7 pazienti con HC (18).
Sono stati usati anche altri farmaci di profilassi di dimostrata efficacia nell'emicrania (come **beta-bloccanti, calcio-antagonisti**, **pizotifene**, **amitriptilina** o **altri antidepressivi**, **derivati dell'ergot**, **pizotifene**, **metisergide**) senza successo (19) .

In singoli *case reports* è emersa l'efficacia di ibuprofene, naprossene, aspirina, paracetamolo più caffeina, ma tale efficacia non è stata confermata da altri *case reports* (20, 21). In un recente studio condotto in Italia al fine di indagare l'efficacia di più di 80 farmaci utilizzati da 25 pazienti consecutivi affetti da HC, il 3,72% dei farmaci utilizzati (**nimesulide** e **rofecoxib**) è stata giudicata altamente efficace, il 22,5% (tutti antiinfiammatori non steroidei) sono risultati parzialmente efficaci, il restante 73,7% si è rivelato totalmente inefficace (22).

Recentemente Schwedt et al. (23) e Burns et al. (24) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza d'uso sia a breve che a lungo termine della stimolazione del nervo occipitale nel trattamento dell'HC (8 casi). Il blocco anestetico dei nervi pericranici è stato invece utilizzato senza successo (25).
Di seguito è riportato un approccio schematico (26) proposto dal Comitato per le Altre Cefalee Primarie per la gestione dell'HC.

Proposta di gestione dell'Hemicrania continua

Prima scelta
Indometacina
- Iniziare con 25 mg 3 volte al giorno ai pasti e incrementare il dosaggio gradualmente fino alla completa risoluzione del dolore
- Un fallimento del trattamento deve essere considerato se il paziente non risponde al dosaggio di 300 mg (in tal caso deve essere considerata una diagnosi alternativa)
- Una volta che un dosaggio efficace è stato stabilito per diverse settimane, il dosaggio deve essere ridotto per identificare il più basso dosaggio efficace
- Devono essere prescritti gastroprotettori per evitare effetti collaterali gastroenterici
- Deve essere controllata regolarmente la funzionalità renale

Scelte alternative (il paziente non tollera o presenta controindicazioni all'indometacina)
- Provare il **celecoxib** (200-400 mg due volte al giorno)

Se non efficace:
- Considerare il **topiramato** (100 mg due volte al giorno) o il **gabapentin** (600-3600 mg/die) o la **melatonina** (7-15 mg prima di andare a letto)

Casi refrattari
- Considerare la **stimolazione nervosa occipitale**

Riferimenti bibliografici

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl 1):1-160.
2. Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, Shechter AL, Youssef I, Rozen TD, Young WB. Hemicrania continua is not that rare. Neurology. 2001; 57:948-51.
3. Allena M, Tassorelli C, Sances G, Guaschino E, Sandrini G, Nappi G, Antonaci F. Is hemicrania continua a single entity or the association of two headache forms? Considerations from a case report. Headache. 2010; 50:877-81.
4. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicranias and hemicrania continua. Cephalalgia. 2001; 21:906-10.
5. Dodick D. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004; 8:19-26.
6. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicranias continua. Headache. 1995; 35:549-50.
7. Peres MF, Zukerman E. Hemicrania continua responsive to rofecoxib. Cephalalgia. 2000; 20:130-1.
8. Peres MF, Silberstein SD. Hemicrania continua responds to cyclooxygenase-2 inhibitors. Headache. 2002; 42:530-31.
9. Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. BMJ. 2005; 330(7489):440.
10. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbacch L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary hearth disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18:1053-63.
11. Rozen TD. Melatonin responsive hemicrania continua. Headache. 2006; 46:1203-4.
12. Spears RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. Headache. 2006; 46:524-7.
13. Matharu MS, Bradbury P, Swash M. Hemicrania continua: side alternation and response to topiramate. Cephalalgia. 2006; 26:341-4.
14. Brighina F, Palermo A, Cosentino G, Fierro B. Prophylaxis of hemicrania continua: two new cases effectively treated with topiramate. Headache. 2007; 47:441-3.
15. Camarda C, Camarda R, Monastero R. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: two case reports. Clin Neurol Neurosurg. 2008; 110:88-91.
16. Lambru G, Castellini P, Bini A, Evangelista A, Manzoni GC, Torelli P. Hemicrania continua evolving from cluster headache responsive to valproic acid. Headache. 2008; 48:1374-6.
17. Spears RC. Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? J Headache Pain. 2009; 10:271-5.
18. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: lack of efficacy of sumatriptan. Headache. 1998; 38:197-200.
19. Bordini C, Antonaci F, Stovner LJ, Schrader H, Sjaastad O. ''Hemicrania continua'': a clinical review. Headache. 1991; 31:20-6.
20. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. Drugs. 2003; 63:1637-77.
21. Rajabally YA, Jacob S. Hemicrania continua responsive to verapamil. Headache. 2005; 45:1082-3.
22. Rossi P, Faroni V, Tassorelli C, Nappi G. Diagnostic delay and mismanagement in a referral population with hemicranias continua. Headache. 2009; 49:227-34.
23. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache-long term safety and efficacy. Cephalalgia. 2007; 27:153-7.
24. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicranias continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long- term follow-up of a crossover study. Lancet Neurol. 2008; 7:1001-12.
25. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: anaesthetic blockades of pericranial nerves. Funct Neurol. 1997; 12:11-5.
26. Rossi P, Tassorelli C, Allena M, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. J Headache Pain. 2010; 11:259-65.

4.8 NEW DAILY-PERSISTENT HEADACHE (NDPH)

La New daily-persistent headache (NDPH) è caratterizzata dall'esordio improvviso di una cefalea persistente, fenotipicamente tensiva che generalmente si sviluppa in meno di 3 giorni e successivamente non recede.

Criteri per la diagnosi di New Daily-Persistent Headache (NDPH):

Terminologia utilizzata in precedenza:
Cefalea cronica de novo, cefalea cronica con esordio acuto

***Descrizione*:**

La cefalea è quotidiana e senza remissioni sin dall'esordio, o lo diviene entro 3 giorni. Il dolore è tipicamente bilaterale, gravativo o costrittivo, di intensità lieve-media. Possono associarsi fotofobia, fonofobia o nausea lieve.

***Criteri diagnostici*:**

A. Cefalea da ≥3 mesi che soddisfi i criteri B-D
B. La cefalea è quotidiana e senza remissioni dall'esordio o diviene tale entro 3 giorni dall'inizio
C. Il dolore presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
   1. bilaterale
   2. qualità gravativa-costrittiva (non pulsante)
   3. intensità lieve o media
   4. non è aggravato dall'attività fisica di routine (come camminare o salire le scale)
D. Entrambi i seguenti:
   1. non più di uno fra fonofobia, fotofobia o nausea lieve
   2. assenza di nausea media o intensa e di vomito
E. Non attribuita a altra condizione o patologia

Trattamento:

Il più ampio studio non controllato condotto in Giappone su 30 pazienti (17 di sesso maschile) ha dimostrato la scarsa efficacia di farmaci correntemente utilizzati come **miorilassanti, antidepressivi triciclici, acido valproico, SSRI** e **betabloccanti**. I pazienti giudicavano il trattamento molto efficace nel 27% dei casi, moderatamente efficace nel 3%, lievemente efficace nel 20% e inefficace nel 50%. Gli autori concludevano che la NDPH ha una cattiva prognosi e è notevolmente resistente ai trattamenti di profilassi di uso corrente nell'emicrania e nella cefalea di tipo tensivo (1).

Menieri et al hanno valutato retrospettivamente l'efficacia della terapia farmacologica in 18 pazienti diagnosticati secondo i Criteri di Silberstein-Lipton riportando l'inefficacia di tutti i farmaci testati (**amitriptilina, fluoxetina e acido valproico**) (2). In una piccola serie di pazienti americani con NDPH, Invece, si sono rivelati efficaci, in singoli casi, **gabapentin** (2700 mg/die), **topiramato** (150 mg/die) **venlafaxina** (75 mg/die) e **nortriptilina** (100 mg/die) (3). Tre pazienti refrattari a numerosi trattamenti di profilassi hanno avuto una risposta positiva alla **mexiletina** (1050-1200 mg/die). Tutti esperivano effetti collaterali quali nausea, fatica, tremore, instabilità posturale e tali effetti sembrano essere dose-dipendenti (4). Un singolo *report* ha dimostrato l'efficacia della **tossina onabotulinica** (5).

Come altre forme croniche di cefalea la NDPH può essere complicata dall'abuso di farmaci sintomatici. Tali farmaci devono essere sospesi prima di tentare altri approcci terapeutici. Mancano però studi prospettici che dimostrino l'effetto dei farmaci sintomatici nel peggioramento e mantenimento della NDPH e nel determinare una resistenza al trattamento.
La NDPH è quindi una cefalea primaria che può essere difficile da trattare e che risponde assai poco alle terapie per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Sono necessari ulteriori studi clinici che tengano in considerazione l'eterogeneità di questa sindrome clinica volti a identificare strategie terapeutiche efficaci. Per una revisione dei casi pubblicati si rimanda a Rossi et al. (6).

Riferimenti bibliografici

1. Takase Y, Nakano M, Tatsumi C, Matsuyama T. Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan. Cephalalgia. 2004; 24:955-9.
2. Meineri P, Torre E, Rota E, Grasso E. New daily persistent headache: clinical and serological characteristics in a retrospective study. Neurol Sci. 2004; 25(Suppl 3):S281-S282.
3. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. Cephalalgia. 2006; 26:1182-5.
4. Marmura MJ, Passero FC Jr, Young WB. Mexiletine for refractory chronic headache: a report of nine cases. Headache. 2008; 48:1506-10.
5. Spears RC.Efficacy of botulinum toxin type A in new daily persistent headache. J Headache Pain. 2008; 9:405-6.
6. Rossi P, Tassorelli C, Allena M, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy: Hemicrania continua and new daily persistent headache. J Headache Pain. 2010; 11(3):259-65.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELLE CEFALEE PRIMARIE

La terapia non farmacologica delle cefalee primarie comprende numerose tecniche di diversa natura che non prevedono l'utilizzo di farmaci. Queste tecniche in parte appartengono alla medicina tradizionale (es. fisioterapia, blocchi anestetici, chirurgia), e in parte alla medicina non convenzionale o alternativa (es. agopuntura, osteopatia, chiropratica).

Le terapie non convenzionali secondo il Parlamento europeo (Risoluzione del 29 maggio 1997) e il Consiglio d'Europa (Risoluzione 1206/1999) costituiscono l'insieme dei sistemi medici e delle discipline terapeutiche aventi in comune il fatto che la loro validità non è riconosciuta, o lo è solo parzialmente.

La varie terapie non convenzionali hanno diverse origini e presentano grandi differenze tra loro. Non esiste un sistema di classificazione condiviso e per questo in genere vengono solo elencate.

Alcune di queste terapie si presentano come sistemi medici autonomi con teorie e procedure e una letteratura scientifica propria. Spesso possono contare anche su istituzioni, scuole e associazioni professionali. Le più diffuse tra queste sono: la medicina tradizionale cinese che comprende anche l'agopuntura, la medicina ayurvedica indiana e la chiropratica.

La terapia non farmacologica delle cefalee primarie, analogamente alla terapia farmacologica, deve essere distinta in terapia dell'attacco, o sintomatica, e terapia di profilassi, o preventiva. Essa può rappresentare un'alternativa al trattamento farmacologico come pure un'integrazione di quest'ultimo.

Le numerose tecniche a disposizione possono venire utilizzate singolarmente o in associazione tra loro. Se utilizzate da sole, possono venire impiegate prima di iniziare una qualsiasi terapia farmacologica, come avviene nella maggior parte dei casi, oppure dopo l'impiego di una o più terapie farmacologiche rivelatesi inefficaci o non tollerate dai pazienti a causa di effetti collaterali.

I trattamenti non farmacologici sono in genere molto ricercati, in alternativa alle tradizionali terapie farmacologiche, da quei pazienti che desiderano curare la cefalea, evitando però di assumere farmaci per periodi prolungati, soprattutto in considerazione dell'eventualità di effetti collaterali più o meno marcati.

I principali vantaggi della terapia in esame sono quindi, prima di tutto, dovuti al mancato impiego di farmaci; in secondo luogo, eccetto alcune situazioni particolari, l'assenza di controindicazioni dal punto di vista medico ne permette un utilizzo tranquillo in quasi tutti i pazienti e, infine, il ridottissimo numero di effetti collaterali ne accresce il grado d'accettazione da parte di questi ultimi.

I principali svantaggi sono rappresentati dalla non sempre semplice reperibilità di queste tecniche sul territorio nazionale; dal fatto che, normalmente, esse richiedono un notevole dispendio di tempo, cosa che, oggi, rappresenta un notevole *handicap* agli occhi degli addetti ai lavori e dei pazienti; da un'efficacia molto legata alla manualità dell'esecutore, fattore difficilmente valutabile a priori; dal discreto impegno economico che deriva dalla loro implementazione, considerato che, nella maggior parte dei casi, esse non siano riconosciute dal SSN; dalla necessità di proseguirle nel tempo, con regolarità e costanza, per cui è fondamentale la compliance del paziente e dalla risposta più lenta rispetto alla terapia farmacologica.

Nei casi in cui la terapia non farmacologica viene effettuata prima di una terapia di profilassi farmacologica, se inefficace, esse potrà ritardare l'inizio di una terapia farmacologica adeguata, con il rischio di una cronicizzazione della cefalea e, parimenti, l'eventuale sovrapposizione di una cefalea dovuta all'uso eccessivo di analgesici.

Di certo, la terapia non farmacologica deve essere impiegata in alternativa al trattamento farmacologico tradizionale in tutti quei casi in cui non è possibile somministrare farmaci (gravi controindicazioni mediche all'assunzione di farmaci quali, per esempio, grave insufficienza epatica e/o renale).

Può pure essere utilizzata in alternativa al trattamento farmacologico tradizionale nei casi in cui sia preferibile evitare l'assunzione di farmaci (gravidanza in atto o programmata, allattamento, terapie farmacologiche croniche multiple, scarsa tollerabilità alle terapie farmacologiche, bambini/adolescenti e anziani).

È infine particolarmente indicata in una serie di situazioni diverse, quali:
- pregressi ripetuti trattamenti farmacologici con insufficiente o inadeguata risposta
- inadeguata compliance da parte del paziente al trattamento farmacologico
- resistenza del paziente o dei genitori (nel caso di bambini/adolescenti), all'uso di farmaci
- pregresso frequente utilizzo di analgesici
- presenza di disturbi in comorbilità, per i quali può essere indicato il trattamento con le terapie non farmacologiche
- situazioni di particolare tensione in ambito familiare, scolastico, professionale
- crisi legate a determinati fattori scatenanti, soprattutto di tipo ambientale
- ridotta frequenza delle crisi (<4 giorni/mese di cefalea).

Le controindicazioni a questi trattamenti, minime e decisamente inferiori a quelle di qualsiasi terapia farmacologica, si possono distinguere in assolute e relative.

L'unica controindicazione assoluta a questo tipo di trattamento è rappresentata dai pazienti non collaboranti (pazienti che non vogliono effettuare le sedute, che non riescono a capire il meccanismo di base o che preferiscono una terapia di tipo farmacologico).

Controindicazioni relative sono invece rappresentate da tutte quelle situazioni che impediscono un corretto svolgimento della terapia: pazienti che non hanno il tempo o una sufficiente tranquillità per effettuare le sedute, per continuare a domicilio la terapia quando è il caso e, infine, pazienti che non riescono a effettuarla a causa del loro coinvolgimento diretto (1).

Le tecniche non farmacologiche finora applicate alle cefalee si possono distinguere in:

TRATTAMENTI MENTE-CORPO
- Biofeedback
- Terapia cognitivo-comportamentale
- Terapie di rilassamento
- Psicoterapia breve strategica
- Terapia del sonno

TRATTAMENTI MANUALI
- Chiropratica
- Osteopatia
- Fisioterapia

TECNICHE FISICHE
- Agopuntura
- Elettrostimolazione trans-cutanea (TENS)
- Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

TECNICHE VARIE
- Attività fisica
- Blocchi anestetici
- Dieta
- Manovre varie
- Pranoterapia
- Tecniche ortodontiche e gnatologiche
- Terapia chirurgica

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELL'ATTACCO

La maggior parte dei trattamenti non farmacologici utilizzati nella terapia sintomatica delle crisi di cefalea hanno un valore puramente aneddotico, poiché non esistono studi controllati che ne abbiano verificato l'efficacia e l'indicazione.

Le tecniche più frequentemente utilizzate dai pazienti sono rappresentate da: applicazioni calde o fredde sulla zona colpita dal dolore, compressione della zona interessata, riduzione dell'attività fisica, riposo in ambiente buio e silenzioso, massaggi, sonno. Queste pratiche vengono in genere adottate in associazione con il trattamento farmacologico.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DI PROFILASSI

Numerose tecniche non farmacologiche sono state finora utilizzate nella terapia di profilassi delle cefalee primarie. Alcune hanno un valore puramente aneddotico, nel senso che vengono riportate da pazienti che hanno provato beneficio utilizzandole, anche se resta da chiarire se si tratti soltanto di un'impressione puramente soggettiva. Non esistono segnalazioni e indicazioni scientifiche riguardanti la loro utilizzazione e la loro validità. Alcune altre tecniche sono viceversa decisamente più conosciute dal profilo scientifico.

In un'indagine svolta in Gran Bretagna nel 2001, sono state interpellate 223 associazioni professionali rappresentanti varie terapie alternative e complementari, e è stato chiesto quali erano le quindici patologie in cui ritenevano che la loro tecnica potesse essere efficace. A questa domanda hanno risposto 66 associazioni (34%) e è emerso come cefalee e soprattutto emicrania fossero la seconda patologia citata in ordine di frequenza. In particolar modo, le tecniche ritenute utili per il trattamento di cefalee e di emicrania sono state: aromaterapia, tecnica di Bowen, chiropratica, ipnositerapia, massoterapia, dieta, riflessologia, reiki e yoga (2).

Tecniche di questo genere sono state utilizzate occasionalmente anche da pazienti affetti da cefalea a grappolo, che in certi casi hanno riferito un beneficio, più verosimilmente dovuto all'andamento episodico di questa forma di cefalea che non all'effettiva efficacia della terapia, tranne che per alcune tecniche specifiche, che verranno trattate in seguito.

EMICRANIA

TERAPIA SINTOMATICA

In uno studio sono stati valutati uso e efficacia di diverse manovre normalmente utilizzate dai pazienti per bloccare l'attacco (applicazioni calde o fredde sulla zona colpita dal dolore, compressione e massaggio della zona interessata, ecc.) in un gruppo di 200 pazienti affetti da emicrania senza e con aura; solo l'8% dei pazienti affetti da emicrania senza aura e il 4% di quelli affetti da emicrania con aura hanno riferito un buon controllo del dolore con queste tecniche, mentre nel 13% dei pazienti con emicrania senza aura e nel 17% di quelli con emicrania con aura sono risultate assolutamente inefficaci e nel restante 79% di entrambe le forme si è osservato un miglioramento temporaneo (3).

Nella terapia dell'attacco, biofeedback, terapia di rilassamento, ipnosi, elettro-stimolazione transcutanea, agopuntura, stimolazione magnetica transcranica (TMS) e compressione meccanica della regione soprastante l'arteria temporale sono stati utilizzati con successo, in qualche sporadico caso, da pazienti addestrati appositamente; non esistono però studi volti a valutarne scientificamente l'efficacia, a eccezione di agopuntura, TMS e compressione meccanica della regione soprastante l'arteria temporale.

L'agopuntura in uno studio è stata confrontata con il sumatriptan dimostrando un'efficacia praticamente sovrapponibile (4). Un'importante limitazione applicativa dell'agopuntura è però rappresentata dalla difficoltà di impiegare questa tecnica proprio nel momento della comparsa della crisi.

La TMS può essere applicata come impulso singolo (sTMS) o come treno di impulsi ripetitivi (rTMS); entrambi i tipi di stimolazione sono risultati molto sicuri, ma assolutamente da evitare in persone portatrici di elementi ferromagnetici intracranici.
Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia di questa tecnica nella terapia sintomatica delle crisi di emicrania con aura, mentre i dati sono ancora controversi per l'emicrania senza aura.
Nell'emicrania con aura è stata osservata una riduzione o interruzione del dolore nel 69% dei casi a due ore dalla sTMS versus 48% nella pratica sham, con 32% dei pazienti ancora liberi da dolore a 24h e riduzione dell'uso di analgesici nel 25% dei casi. In uno studio condotto su un ampio campione di pazienti emicranici (201 pazienti, randomizzati, in doppio cieco), è stata osservata la scomparsa del dolore nel 39% dei pazienti trattati versus 22% dei sottoposti a pratica sham. I sintomi associati all'emicrania (fotofobia, fonofobia, nausea) curiosamente regredivano più facilmente con il placebo (5-8).

Alcuni studi indicano l'efficacia dei blocchi anestetici del nervo grande occipitale (in certi casi associato al blocco del nervo sovraorbitario) nella terapia dell'attacco di emicrania episodica (con e senza aura) (9).
Uno studio multicentrico, randomizzato ha dimostrato l'efficacia di un particolare dispositivo, che comprime la regione soprastante l'arteria temporale, nella terapia sintomatica dell'emicrania con aura. Il 12% dei pazienti contro l'1,6% del gruppo di controllo risultavano liberi dal dolore dopo due ore dall'applicazione, il 9,6% contro lo 0% dopo 24 ore. Inoltre dopo due ore dall'applicazione la nausea era presente nel 6,1% dei pazienti trattati contro il 15,6% del gruppo di controllo (10).

EMICRANIA

TERAPIA DI PROFILASSI

Le terapie non farmacologiche utilizzate per la terapia di profilassi dell'emicrania di cui esistono pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico sono le seguenti: biofeedback, tecniche varie di rilassamento, terapia cognitivo-comportamentale, terapia del sonno, chiropratica, osteopatia, fisioterapia, agopuntura, TENS, TMS, attività fisica, blocchi anestetici, dieta, tecniche ortodontiche e gnatologiche, tecniche chirurgiche.

Per tutte le altre tecniche descritte come utilizzate nella profilassi di questa forma di cefalea non sono state reperire pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico.

Trattamenti mente-corpo

Queste terapie hanno lo scopo di insegnare ai pazienti a prevenire o controllare le "modifiche corporee" che subentrano a causa di particolari situazioni psicologiche, che possono intervenire nello scatenare o favorire gli attacchi in varie forme di cefalea e dell'emicrania in particolare (11, 12).

Biofeedback

Il trattamento con i vari tipi di biofeedback (elettromiografico, termico, blood volume pulse, neurofeedback), utilizzati separatamente o in associazione tra loro, si è confermato efficace nella profilassi dell'emicrania, determinando una riduzione degli attacchi variabile fra il 30% e il 60% (13-15). L'efficacia risulta minore nelle forme croniche, associate o meno a un uso eccessivo di analgesici. Negli altri casi, la sua efficacia è risultata praticamente sovrapponibile a quella delle terapie farmacologiche, come propranololo (16) e flunarizina.

Un lavoro retrospettivo, in aperto valuta l'efficacia del neurofeedback in associazione con il biofeedback termico, in un gruppo di 37 pazienti affetti da emicrania senza e con aura, diagnosticata in base ai criteri IHS 1988, e evidenzia una riduzione della frequenza delle crisi del 30-50% (17).
Importante segnalare che, se da un lato la terapia farmacologica risulta più rapida, dall'altro il risultato ottenuto mediante il biofeedback è molto più stabile nel tempo rispetto alle altre terapie comportamentali e a quelle farmacologiche. Inoltre l'associazione del biofeedback a altre terapie comportamentali o alla terapia farmacologica, accresce l'efficacia del trattamento.

Tecniche varie di rilassamento

Comprendono varie tecniche (ipnosi, yoga, ecc.) aventi lo scopo di migliorare la concentrazione e il rilassamento dell'individuo.
Uno studio randomizzato controllato descrive il beneficio dello yoga nei confronti dell'autogestione standard nella profilassi dell'emicrania senza aura (18).
Trials clinici randomizzati dimostrano l'efficacia della musicoterapia nella riduzione delle crisi in pazienti emicranici (19).

Terapia cognitivo-comportamentale

Consente ai pazienti di gestire efficacemente lo stress che provoca la cefalea e particolari situazioni psicologiche a essa concomitanti. Questa terapia è volta, essenzialmente, a modificare comportamenti, innescati da determinate azioni, pensieri e interpretazioni, aiutando a capire le interconnessioni esistenti tra stress, gestione dello stress e cefalea.
I pazienti imparano così a riconoscere i fattori cognitivi e comportamentali che provocano la comparsa della cefalea, o il suo peggioramento, e a gestirli (20, 21).
Nella pratica clinica viene in genere utilizzata associata al training di rilassamento e al biofeedback (22).

Terapia del sonno

In passato numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra disturbi del sonno e emicrania.
Uno studio ha dimostrato in una coorte di pazienti con emicrania cronicizzata una regressione del quadro verso un pattern nuovamente episodico nel 48.5% dei pazienti aderenti alla modifica del comportamento del sonno, *versus* nessun miglioramento di coloro che sono stati trattati con placebo (23, 24).

Trattamenti manuali

Chiropratica e osteopatia

La chiropratica è nata alla fine del XIX secolo negli Stati Uniti e mira a diagnosticare e trattare, attraverso la manipolazione, disturbi della articolazioni vertebrali, dei muscoli e dei legamenti. Questo tipo di trattamento si basa sul presupposto che una disfunzione della colonna vertebrale, del bacino o delle articolazioni delle estremità possa provocare disordini nelle funzioni nervose associate. A sua volta questo può causare sindromi dolorose o anche malattie specifiche. Il trattamento consiste essenzialmente in particolari manipolazioni. Più recentemente è stato introdotto un nuovo tipo di trattamento definito "riabilitazione attiva", che consiste in regimi di fitness e di resistenza calibrati sulle singole persone.

L'osteopatia è un sistema di medicina manuale che prende in considerazione le interrelazioni tra la struttura del corpo umano e il suo modo di funzionare. Il trattamento consiste in manipolazioni del sistema muscolo-scheletrico basate sul principio che la malattia derivi da condizioni meccaniche non corrette del corpo. L'attenzione si concentra sui fattori che possono mantenere il disturbo. Le tecniche principalmente utilizzate per agire sulle cause del dolore sono: massaggio per rilassare muscoli contratti, *stretching* per facilitare la mobilità delle articolazioni, manipolazioni e altre tecniche di massaggio energico e veloce.

In uno studio prospettico, randomizzato a gruppi paralleli, condotto su un gruppo di 218 pazienti affetti da emicrania, le manipolazioni cervicali si sono rivelate efficaci quasi come la terapia di profilassi con amitriptilina, con una riduzione dell'indice di cefalea del 40% contro il 49% dell'amitriptilina e il 41% riscontrato con le due terapie associate (25). Altri studi randomizzati, controllati, più recenti confermano l'efficacia di manipolazioni spinali, *stretching* e mobilizzazione nella profilassi dell'emicrania con percentuali di successo che vanno dal 30% a oltre il 50% dei casi trattati (25-29).

I trattamenti manuali sono controindicati in caso di fratture, lesioni gravi o in presenza di osteoporosi e devono sempre essere condotti con attenzione in caso di persone anziane, debilitate o con fragilità ossea. È inoltre sempre molto importante che l'operatore abbia ricevuto un addestramento adeguato.

Fisioterapia

La fisioterapia viene spesso prescritta nella terapia di profilassi dell'emicrania, in quanto questa forma di cefalea è sovente accompagnata da dolori al collo.

Nella profilassi dell'emicrania il ruolo della fisioterapia è ancora controverso. Un unico studio ha dimostrato un miglioramento superiore al 50% in seguito a un ciclo di massoterapia (30). Una *review* pubblicata più recentemente indica come efficaci per la profilassi dell'emicrania manipolazioni spinali e mobilizzazione, mentre non risultano efficaci i massaggi (31).

Queste tecniche risultano invece più efficaci quando sono combinate con altri trattamenti non farmacologici. In uno studio, infatti, è stata osservata una riduzione dell'emicrania pari al 16% dopo fisioterapia, del 41% dopo biofeedback termico associato a training di rilassamento e del 47% in pazienti in cui e stato effettuato un ciclo di fisioterapia dopo un ciclo di biofeedback che non aveva determinato alcun miglioramento (32).

Purtroppo nella maggior parte degli studi attualmente disponibili si parla genericamente di fisioterapia e non si specifica quali tecniche sono state utilizzate. Ciò rende difficile confrontare i vari studi tra loro per ricavarne indicazioni cliniche pratiche.

Tecniche fisiche

Agopuntura

L'agopuntura è uno dei metodi terapeutici dell'antica medicina tradizionale cinese. Consiste nella stimolazione di specifici punti del corpo mediante aghi opportuni. La teoria tradizionale considera la malattia come un eccesso o una mancanza di vari fattori esogeni e endogeni, e il trattamento mira a ristabilire l'equilibrio nell'individuo. Gli aghi vengono inseriti in particolari punti sotto la pelle che corrispondono a canali invisibili, che, secondo la medicina cinese, conducono energia e sono chiamati "meridiani". La scelta dei punti da stimolare dipende dalla formazione del terapista.

Una revisione pubblicata dal Cochrane Collaborative Group (2001) ha preso in considerazione 11 pubblicazioni che hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura nei confronti di una procedura sham (placebo) nella profilassi dell'emicrania. Cinque di esse concludevano che l'agopuntura era significativamente più efficace della procedura sham, quattro segnalavano un trend in favore dell'agopuntura; negli altri due lavori, invece, l'efficacia dell'agopuntura non risultava superiore al placebo.

Successivamente, altri studi clinici controllati hanno analizzato l'efficacia di agopuntura e sham-agopuntura nella profilassi dell'emicrania, evidenziando un miglioramento clinico nei pazienti trattati con queste due tecniche rispetto ai soggetti di controllo. In ulteriori studi, agopuntura e sham-agopuntura sono state messe a confronto con terapie farmacologiche standard di comprovata efficacia, mostrando risultati sovrapponibili. In particolare, l'efficacia dell'agopuntura è risultata pari sia a quella del metoprololo che a quella della flunarizina, con minori effetti collaterali rispetto ai due farmaci (33).

Prima di affermare con certezza che l'agopuntura rappresenta un valido trattamento per l'emicrania è necessario però chiarire e dimostrare il motivo dell'efficacia della sham-agopuntura.

Controindicazioni all'agopuntura sono rappresentate da:
- disturbi della coagulazione
- presenza di pace-maker
- aritmie
- crisi convulsive

L'unico rischio dell'agopuntura è rappresentato dal pericolo di infezioni per l'uso di aghi non adeguatamente sterilizzati.

Il limite principale è rappresentato dalla capacità dell'operatore.

Elettrostimolazione trans-cutanea (TENS)

Può essere utile nella terapia del dolore cronico. Al momento non esiste alcuna dimostrazione certa della sua efficacia nel trattamento delle cefalee primarie: sono infatti disponibili solo pochi studi condotti su campioni numericamente limitati di pazienti affetti da cefalee croniche (26).

Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

La TMS prevede l'applicazione di un impulso elettromagnetico a livello dello scalpo che genera un potenziale d'azione a livello della corteccia cerebrale sottostante.

La TMS può essere applicata come impulso singolo (sTMS) o come treno di impulsi ripetitivi (rTMS); entrambi i tipi di stimolazione sono risultati molto sicuri, ma assolutamente da evitare in persone portatrici di elementi ferromagnetici intracranici.

Questa tecnica è stata indagata oltre che come trattamento abortivo dell'attacco di emicrania con aura, anche come terapia di prevenzione.

Come terapia di prevenzione è stata maggiormente studiata la rTMS, che ha mostrato, in due differenti studi, di offrire un miglioramento rispetto al baseline, ma nessuna superiorità rispetto alla pratica sham (8, 34).

Altre tecniche

Attività fisica

Uno studio clinico randomizzato dimostra l'efficacia dell'attività fisica nell'emicrania senza e con aura (35).

Blocchi anestetici

Alcuni studi indicano l'efficacia dei blocchi anestetici del nervo grande occipitale (in certi casi associato al blocco del nervo sovraorbitario) nella terapia di profilassi di emicrania episodica (con e senza aura) e cronica (9).

Per questo tipo di trattamento sono molte le questioni aperte ancora da definire come l'importanza dell'associazione dello steroide, i criteri di selezione relativamente all'iperalgesia dei punti epicranici e la necessità della ripetizione dei blocchi.

Dieta

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e *crossover* ha dimostrato l'efficacia nella profilassi dell'emicrania di un'alimentazione che prevedeva l'esclusione di alcuni cibi, identificati indagando la presenza di IgG anti-alimento in ciascun paziente (36).

Tecniche ortodontiche e gnatologiche

Queste tecniche si basano su diverse forme di tutori intraorali con differenti metodiche di progettazione. Questa molteplicità ha reso difficile omogeneizzare i dati in letteratura. I tutori, a seconda dei protocolli di progettazione, sono infatti finalizzati o a riposizionare il condilo mandibolare o a ridurre l'attivazione muscolare oppure a agire in maniera incontrollata su entrambi i sistemi.

L'eccessiva differenza tra apparecchiature, sia nelle finalità terapeutiche sia nel protocollo di realizzazione, che spesso non presenta alcuna verifica né strumentale né clinica, rende arduo determinare validità e applicabilità di queste tecniche.

Il sistema che oggi appare tecnologicamente più affidabile, proprio perché basa i principi di costruzione su procedure monitorate strumentalmente, è rappresentato dagli "ortottici neuromuscolari", volti a mantenere una postura mandibolare tale da ridurre l'attivazione muscolare e proteggere quindi la capsula articolare temporo-mandibolare, con conseguente azione sul dolore artrogeno e miogeno.

In due studi è emersa l'efficacia dell'uso di un apparecchio intraorale rimovibile nella profilassi dell'emicrania senza aura (37, 38); in uno di questi, in particolare, l'uso di tale dispositivo confrontato con tecnica placebo, ha dimostrato un'efficacia media del 50% nella profilassi dell'emicrania rispetto al 7% ottenuta con il placebo (37).

Tecniche chirurgiche

Le tecniche chirurgiche utilizzate per la profilassi dell'emicrania sono la chiusura percutanea del forame ovale pervio (PFO), la deafferentazione di punti trigger dell'emicrania a livello dei muscoli frontale, temporale o parietale e la stimolazione del nervo occipitale.

Numerosi lavori retrospettivi hanno valutato l'andamento dell'emicrania dopo la **chiusura percutanea del PFO** per indicazioni cardiovascolari e suggeriscono un possibile effetto benefico sul dolore emicranico e sull'aura. Più recentemente sono stati pubblicati 2 lavori prospettici, in aperto, con *follow-up* fino a 28 mesi, che hanno evidenziato un netto miglioramento dell'emicrania soprattutto con aura dopo l'intervento (39, 40).
Uno studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco, versus placebo ha valutato la chiusura del PFO nell'emicrania con aura, diagnosticata in base ai criteri IHS del 1988, con risultati positivi sulla gravità dell'emicrania (41).
Tuttavia in tutti questi casi dopo l'intervento è stata effettuata terapia anti-aggregante con acido acetil-salicilico e non esiste uno studio di confronto con la sola terapia anti-aggregante.

Guyuron et al. hanno recentemente presentato i risultati cumulativi di tre studi (2005, 2008, 2010), sempre sulla stessa popolazione seguita a 5 anni, su cui è stata effettuata la **deafferentazione chirurgica** con incisione dei fasci localmente a punti trigger a livello dei muscoli frontale, temporale o parietale, identificati tramite precedente trattamento con botox. Gli Autori hanno evidenziato un miglioramento di oltre il 50% dei parametri dell'emicrania e nel 30% circa dei casi la completa scomparsa dell'emicrania dopo un anno (42).

La **stimolazione del nervo occipitale** è una procedura invasiva che consiste nell'impianto di un neurostimolatore a livello della giunzione occipito-cervicale mono- o bilaterale, usualmente tramite un approccio chirurgico mediale, meglio tollerato dalla maggioranza dei pazienti.
Lo stimolatore agisce a livello dei nervi grande, piccolo e terzo occipitale, che provvedono alla sensibilità cutanea della porzione posteriore del capo. Le loro fibre nocicettive si proiettano alle corna posteriori del midollo cervicale, senza soluzione di continuità con le strutture del nucleo trigemino caudale, formando il Complesso Trigemino Cervicale (CTC). La neurostimolazione depolarizza i nervi occipitali, interrompendo la trasmissione verso il CTC e, di riflesso, la trasmissione dal CTC a porzioni più rostrali dell'encefalo (43).

Tale metodica, utilizzata inizialmente nel trattamento di casi di nevralgia trigeminale di varia origine dimostrando un beneficio, quantificato in una riduzione della sintomatologia dolorosa pari a circa il 50%, viene utilizzata in alcuni tipi di cefalea refrattaria a trattamento farmacologico, in particolare nella cefalea a grappolo cronica e nell'HC.

Questa procedura è stata applicata anche alla cefalea cronica quotidiana ("emicrania trasformata"). Oh et al. (44, 45) hanno studiato 25 pazienti refrattari a profilassi farmacologica; ai pazienti è stata lasciata libertà di impostare il dispositivo su un profilo di stimolazione pulsata o continua. Il 100% dei pazienti ha manifestato una riduzione di almeno il 50% delle crisi, sia per frequenza che per intensità, e l'80% di questi hanno stimato tale beneficio in oltre il 75% delle crisi. In tutti si è osservata interruzione dell'abuso di farmaci.
Su 8 casi (45) si è manifestato un sollievo immediato che cessava con brevissima latenza allo spegnimento dello stimolatore.

In uno studio su una casistica mista (46), di 15 pazienti di cui 8 con cefalea cronica, 2 con HC, 3 con cefalea a grappolo e 2 con cefalea post-traumatica i risultati sono stati globalmente buoni, con una riduzione della frequenza di crisi di circa il 30% e una riduzione del 52% dell'invalidità percepita al singolo attacco e nella vita quotidiana (BDI, MIDAS, HIT-6 con score significativamente migliorato). È da sottolineare che dopo tre anni il 100% degli elettrodi si sia spostato dalla sede primitiva di impianto.
Nell'HC i dati sembrano lievemente meno ottimistici, ma, in una recente casistica di 6 pazienti che hanno subito un impianto di stimolatore unilaterale di seconda generazione, 4 pazienti hanno riferito un miglioramento della sintomatologia algica dell'85-90%. Una paziente ha osservato un beneficio decisamente più limitato (30%) e il sesto paziente non ha tollerato lo stimolatore, poiché la sua applicazione ha indotto un peggioramento dei sintomi (47).

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

TERAPIA SINTOMATICA

In uno studio sono stati valutati uso e efficacia di diverse manovre normalmente utilizzate dai pazienti per bloccare l'attacco (applicazioni calde o fredde sulla zona colpita dal dolore, compressione e massaggio della zona interessata, ecc.) in un gruppo di 100 soggetti affetti da cefalea di tipo tensivo episodica; solo il 10% dei pazienti ha riferito un buon controllo del dolore con queste tecniche, mentre nel 15% esse sono risultate assolutamente inefficaci e nel restante 75% si è osservato un miglioramento temporaneo (3).

Nella terapia dell'attacco, biofeedback, terapia di rilassamento, ipnosi e elettro-stimolazione transcutanea sono stati utilizzati con successo, in qualche sporadico caso, da pazienti addestrati appositamente; non esistono però studi che ne dimostrino in modo scientificamente valido l'efficacia.

TERAPIA DI PROFILASSI

Le terapie non farmacologiche utilizzate nella terapia di profilassi della cefalea di tipo tensivo di cui esistono pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico sono le seguenti: biofeedback, terapia cognitivo-comportamentale, psicoterapia breve strategica, chiropratica, osteopatia, fisioterapia, agopuntura, TENS, attività fisica, pranoterapia e tecniche ortodontiche e gnatologiche.

Per tutte le altre tecniche descritte come utilizzate nella profilassi di questa forma di cefalea non sono state reperire pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico.

Trattamenti mente-corpo

Come nel caso della terapia di profilassi dell'emicrania, queste terapie hanno lo scopo di insegnare ai pazienti a prevenire, o a controllare, le "modifiche corporee" che subentrano a causa di particolari situazioni psicologiche, che, come è noto da tempo, possono influire sulla patogenesi di varie forme di cefalea, ma in particolare della cefalea di tipo tensivo (11, 12).

Biofeedback

Il trattamento con i vari tipi di biofeedback (elettromiografico, termico, blood volume pulse), utilizzati separatamente o in associazione tra loro, è risultato efficace nella profilassi della cefalea di tipo tensivo, determinando una riduzione della cefalea variabile fra il 30% e il 60% (13, 14, 48). L'efficacia risulta minore nelle forme croniche, associate o meno a un uso eccessivo di analgesici. Negli altri casi, la sua efficacia è invece risultata praticamente sovrapponibile a quella della terapia farmacologica con amitriptilina.
Come nel caso dell'emicrania è importante segnalare che, se da un lato la terapia farmacologica risulta più rapida, dall'altro il risultato ottenuto mediante biofeedback è molto più stabile nel tempo rispetto alle altre terapie comportamentali e, in particolare, a quelle farmacologiche. Inoltre, l'associazione del biofeedback a altre terapie comportamentali o a quella farmacologica, accresce l'efficacia del trattamento.

Terapia cognitivo-comportamentale

Nella profilassi della cefalea di tipo tensivo cronico la sua efficacia si è rivelata sovrapponibile a quella della terapia di profilassi farmacologia con amitriptilina; quest'ultima presenta, però una maggiore rapidità d'azione.
L'associazione delle due terapie risulta comunque più efficace rispetto ai 2 trattamenti separati (49).

Psicoterapia breve strategica

L'utilizzo di questa tecnica nelle cefalee primarie non è molto diffuso.
In uno studio pubblicato nel 2009 (50) una coorte di 27 pazienti con cefalea cronica quotidiana e abuso di farmaci, 17 dei quali positivi per comorbilità psichiatrica, sono stati sottoposti a un ciclo di psicoterapia breve strategica secondo il protocollo di Losanna (Gilliéron), e è emersa, nel gruppo dei trattati, una ricorrenza minore di ricaduta nell'abuso dopo la disassuefazione (OR 2.0 del gruppo non sottoposto a ciclo di terapia).

Trattamenti manuali

Chiropratica e Osteopatia

Un unico studio riporta l'efficacia dell'osteopatia nel trattamento delle cefalee di tipo tensivo (51), e un'altro quella delle tecniche chiropratiche e della massoterapia (52).
È da precisare che i trattamenti manuali sono controindicati in caso di fratture, lesioni gravi o in presenza di osteoporosi e devono sempre essere condotti con attenzione in caso di persone anziane, debilitate o con fragilità ossea.
È inoltre sempre molto importante che l'operatore abbia ricevuto un addestramento adeguato.

Fisioterapia

La fisioterapia viene prescritta nella terapia di profilassi della cefalea di tipo tensivo, in quanto questa forma di cefalea è sovente accompagnata da dolori al collo o da altri sintomi simili, la sua efficacia è tuttavia molto controversa.

In alcuni studi è risultata efficace nella terapia di profilassi della cefalea di tipo tensivo, in particolare nei soggetti di sesso femminile e nella forma cronica, o comunque nei casi con elevata frequenza delle crisi (53-57). Inoltre 2 studi recenti hanno evidenziato un'efficacia di questo tipo di terapia superiore a quella delle terapie usuali del medico di famiglia (58, 59).

Una revisione sistematica relativamente recente volta a valutare l'efficacia delle varie tecniche di fisioterapia ha preso in esame 10 studi, randomizzati e controllati, di cui 3 hanno valutato le manipolazioni spinali, 2 le manipolazioni del tessuto connettivo, 1 i massaggi classici, il massaggio "soft", la mobilizzazione vertebrale secondo Cyriax, le trazioni manuali e la tecnica cranio-sacrale, senza evidenziare significativi benefici di tutte queste tecniche (27).

Nella maggior parte degli studi attualmente disponibili si parla genericamente di fisioterapia e non si specifica quali tecniche sono state utilizzate. Ciò rende difficile confrontare i vari studi tra loro per ricavarne indicazioni cliniche pratiche.

Tecniche fisiche

Agopuntura

I dati presenti in letteratura relativi all'efficacia dell'agopuntura nella profilassi della cefalea di tipo tensivo episodica e cronica sono stati oggetto di una recente revisione da parte del Cochrane Neurological Network, che, dopo una rigorosa selezione, ha preso in considerazione 11 studi controllati e randomizzati con un periodo di *follow-up* di almeno 8 settimane. Due studi hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura nei confronti di una terapia di profilassi di routine o della sola terapia sintomatica degli attacchi con un *follow-up* di 3 mesi. Entrambi gli studi hanno evidenziato un miglioramento significativo nei pazienti trattati con agopuntura rispetto ai controlli.

Cinque studi (4 con un *follow-up* di 6 mesi e 1 con un *follow-up* di oltre 12 mesi) hanno confrontato agopuntura e sham-agopuntura evidenziando una riduzione significativa delle frequenza delle crisi e dell'assunzione di analgesici solo nei primi 4 mesi dalla randomizzazione, mentre l'intensità della cefalea risultava significativamente ridotta a 5-6 mesi.

Gli ultimi 4 studi hanno confrontato l'effetto dell'agopuntura con quello di fisioterapia, rilassamento o associazione di massaggio e rilassamento. Tre di questi studi avevano un *follow-up* molto breve, ma in ogni caso nessuna di queste tecniche ha dimostrato una superiorità dell'agopuntura rispetto agli altri trattamenti.

Non è stato chiarito al momento, se vi è differenza di risposta a questo trattamento tra la forma episodica e quella cronica (60, 61).

Prima di poter affermare con certezza che l'agopuntura rappresenta un valido trattamento per la cefalea di tipo tensivo è necessario chiarire, e dimostrare, i meccanismi alla base dell'efficacia della sham-agopuntura.

TENS

Può essere utile nella terapia del dolore cronico. Al momento non esiste alcuna dimostrazione certa della sua efficacia nel trattamento delle cefalee primarie: sono infatti disponibili solo pochi studi condotti su campioni numericamente limitati di pazienti affetti da cefalee croniche (26).

Altre tecniche

Attività fisica

Uno studio clinico randomizzato dimostra l'efficacia dell'attività fisica nella cefalea di tipo tensivo (61).

Pranoterapia

Esiste praticamente un unico lavoro degno di nota, purtroppo datato (1986) in cui è stato evidenziato un risultato positivo nella cefalea di tipo tensivo cronica, con riduzione dell'intensità del dolore nel 50%-75% dei casi (62).

Tecniche ortodontiche e gnatologiche

In uno studio (63), l'uso di un apparecchio intraorale rimovibile nella profilassi della cefalea di tipo tensivo cronica è risultato sovrapponibile alla terapia con amitriptilina.
In altri 3 studi è stata messa in risalto l'efficacia dell'uso di un apparecchio intraorale rimovibile nella profilassi della cefalea di tipo tensivo, episodica e cronica (37, 38, 64); in uno di questi, in particolare, l'uso di un tale dispositivo confrontato con tecnica placebo, rivela un'efficacia media del 50% nella profilassi di queste forme di cefalea rispetto al 7% ottenuto con il placebo (37).

CEFALEA A GRAPPOLO

TERAPIA SINTOMATICA

In uno studio sono stati valutati l'uso e l'efficacia di diverse manovre normalmente utilizzate dai pazienti per bloccare l'attacco (applicazioni calde o fredde sulla zona colpita dal dolore, compressione e massaggio della zona interessata, ecc.) in un gruppo di 100 soggetti affetti da cefalea a grappolo; nel 31% dei pazienti queste manovre sono risultate assolutamente inefficaci, mentre il 15% dei pazienti ha riferito un buon controllo del dolore con queste tecniche e il restante 54% un miglioramento temporaneo (3).

Nella terapia dell'attacco, biofeedback, terapia di rilassamento, ipnosi, elettro-stimolazione transcutanea e agopuntura sono stati utilizzati con successo, in qualche sporadico caso, da pazienti addestrati appositamente; non esistono però studi volti a valutarne scientificamente l'efficacia.

TERAPIA DI PROFILASSI

Le terapie non farmacologiche utilizzate per la terapia di profilassi della cefalea a grappolo, di cui esistono pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico, sono esclusivamente i blocchi anestetici e le tecniche chirurgiche.

Per tutte le altre tecniche, utilizzate nella profilassi di questa forma di cefalea, non sono state reperire pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico.

BLOCCHI ANESTETICI

Un solo studio controllato, in doppio cieco, ha mostrato una buona efficacia del blocco del nervo grande occipitale nella cefalea a grappolo**,** sempre però con l'associazione di uno steroide all'anestetico locale (65).

Per questo tipo di terapia sono molte le questioni aperte ancora da definire tra cui in particolare l'importanza dell'associazione dello steroide, i criteri di selezione per l'iperalgesia dei punti epicranici e la necessità della ripetizione dei blocchi.

TECNICHE CHIRURGICHE

Le tecniche chirurgiche utilizzate nella terapia abortiva della cefalea a grappolo sono costituite dalla lesione chirurgica o con radiofrequenze del nucleo del trigemino, dalla stimolazione del nervo occipitale e dalla stimolazione ipotalamica profonda.

Lesione chirurgica o con radiofrequenza del nucleo del trigemino

I risultati ottenuti con tale tecnica chirurgica sono piuttosto controversi. Infatti, mentre alcuni lavori hanno fornito buoni risultati persistenti nel tempo, altri hanno mostrato un beneficio iniziale, ma non a lungo termine e inoltre è emersa un'imprevista importante tossicità del trattamento radio-chirurgico (66-71).

Stimolazione del nervo occipitale

È stata utilizzata inizialmente nel trattamento di casi di nevralgia trigeminale di varia origine dimostrando un beneficio, quantificato in una riduzione della sintomatologia dolorosa pari a circa il 50%.
Più recentemente questa metodica è stata applicata alla cefalea a grappolo complicata, con discreto beneficio clinico e un profilo di sicurezza molto vantaggioso rispetto alla stimolazione cerebrale profonda. Vi sono a oggi tre studi che hanno preso in esame questa metodica.
Lo studio pilota di Magis (72), condotto su 8 pazienti con cefalea a grappolo sottoposti allo stesso tipo di stimolazione, ha mostrato un netto miglioramento della sintomatologia in 7/8 pazienti, due dei quali hanno riportato la completa interruzione delle crisi, e solo un netto insuccesso. Nello studio di Burns (73), che ha coinvolto 14 pazienti, si è osservato come il beneficio clinico, presente nella maggior parte dei pazienti, fosse più evidente dopo settimane dal posizionamento dell'elettrodo, in concomitanza con la comparsa di parestesie nell'area di pertinenza dei nervi occipitali. Proprio la presenza di tali percezioni sensitive non ha permesso fino a ora un vero studio caso-controllo intrapaziente tramite accensione/spegnimento dello stimolatore, poiché la presenza delle parestesie è manifesta al soggetto in esame.
Il terzo studio ha riguardato una casistica mista (47), di 15 pazienti di cui solo 3 affetti da cefalea a grappolo, 8 con cefalea cronica, 2 con cefalea post-traumatica e 2 con HC. I risultati sono stati globalmente buoni, con riduzione della frequenza delle crisi di circa il 30% e una riduzione del 52% dell'invalidità percepita al singolo attacco e nella vita quotidiana (BDI, MIDAS, HIT-6, con score significativamente migliorato). Si sottolinea che dopo tre anni, il 100% degli elettrodi si è però spostato dalla sede primitiva di impianto.

Stimolazione ipotalamica profonda

Prevede l'impianto di uno stimolatore nella porzione posteriore dell'ipotalamo e rappresenta la tecnica più innovativa nella terapia abortiva della cefalea a grappolo, soprattutto cronica e sembra mostrare risultati positivi, anche se le casistiche di tutti gli studi pubblicati fino a ora sono limitate.
In un lavoro condotto su 16 soggetti con *follow-up* a 5 anni è stato osservato nell'83% dei casi un notevole miglioramento e nel 61% la completa libertà dalla sintomatologia algica (74-76).
Un altro studio con *follow-up* a 2 anni ha evidenziato la scomparsa del dolore nel periodo post-operatorio nel 71% dei casi. In questo studio a 9 pazienti è stato successivamente spento lo stimolatore per verificare la sua effettiva utilità. In tutti i pazienti il dolore è ricomparso dopo un intervallo di circa 2 mesi, senza differenze legate alla durata del periodo di stimolazione; il dolore recedeva alla riaccensione del dispositivo (77).
Recentemente è stato pubblicato uno studio in doppio cieco, prospettico e *crossover* su 11 pazienti in cui sono stati confrontati periodi con elettrodo attivo e periodi con stimolazione sham; la stimolazione attiva ha ridotto la frequenza degli attacchi di oltre il 50% in circa la metà dei casi (6 pazienti su 11) (78).
Questo tipo di procedura chirurgica è l'ultima risorsa e dovrebbe essere limitato a casi di cefalea a grappolo cronica invalidante, assolutamente resistente a tutte le terapie farmacologiche, dato che non è scevra di rischi. Schoenen, infatti, ha riportato un caso di morte per emorragia cerebrale nella sua serie di 6 pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento (79).
Questa tecnica è stata usata con un certo successo, oltre che nella cefalea a grappolo, in altre cefalee autonomiche a partenza trigeminale come la SUNCT, l'HC e l'HP parossistica, ma si tratta di casi numericamente estremamente ridotti.

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici sintomatici dell'emicrania**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Manovre diverse	-	-	0	-	IV	3
Agopuntura	-	-	+	-	IV	4
TMS	B	++	+	-	II	5,6,7,8
Compressione meccanica	-	-	0	-	IV	10
Blocchi GON	C	++	+	Rari	III	9

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici di profilassi dell'emicrania**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Biofeedback	A	++	++	-	I	13,14,15, 16,17
Rilassamento	C	0/+	+	-	III	18,19
Cognitivo-comportamentale	-	-	+	-	IV	20,21,22
Sonno	C	++	+	-	III	23,25
Chiropratica Osteopatia	C	0/+	+	-	III	25,26,27, 28,29
Fisioterapia	C	+	+	-	III	30,31,32
Agopuntura	A	++	+	Rari	II	33
TENS	-	-	?	-	IV	26
TMS	C	+	+	Rari	III	8,34
Attività fisica	-	-	?	-	IV	35
Blocchi anestetici	C	?	?	Rari	IV	9
Dieta	-	-	?	-	IV	36
Tecniche ortodontiche e gnatologiche	C	+	+	-	IV	37,38
Chiusura PFO	C	++	?	Rari gravi	III	39,40,41
Stimolazione nervo occipitale	C	-	?	Rari	IV	43,44,45, 46,47
Deafferentazione punti trigger	-	-	?	-	IV	42

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici sintomatici della cefalea di tipo tensivo**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Manovre diverse	-	-	0/+	-	IV	3

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici di profilassi della cefalea di tipo tensivo**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Biofeedback	A	++	++	-	I	13,14,48
Cognitivo-comportamentale	-	-	+	-	IV	49
Psicoterapia breve strategica	-	-	+	-	IV	50
Chiropratica Osteopatia	C	+	+	-	III	51,52
Fisioterapia	C	+	+	-	III	27,53,54,55, 56, 57,58,59
Agopuntura	A	++	+	Rari.	II	60,61
TENS	-	-	?	-	IV	26
Attività fisica	-	-	?	-	IV	61
Pranoterapia	-	-	?	-	IV	62
Tecniche ortodontiche e gnatologiche	C	+	+	-	IV	37,38,63,64

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici sintomatici della cefalea a grappolo**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Manovre diverse	-	-	0	-	IV	3

Livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica, eventi avversi dei **trattamenti non farmacologici di profilassi della cefalea a grappolo**

Trattamento	Livello di evidenza	Forza scientifica dell'evidenza	Valutazione clinica	Eventi avversi	Livello di raccommandazione	Riferimenti bibliografici
Blocchi anestetici	-	-	?	Rari.	IV	65
Lesione nucleo trigemino	C	+	?	Rari gravi.	IV	66,67,68, 69,70,71
Stimolazione nervo occipitale	C	-	?	Rari.	IV	47,72,73
Stimolazione ipotalamica profonda	B	++	+++	Rari molto gravi	II (cefalea a grappolo cronica refrattaria)	75,76,77, 78,79

Riferimenti bibliografici

1. Savi L. Terapia non farmacologia. In: Trattato Italiano delle Cefalee, Pini LA, Sarchielli P, Zanchin G (eds), Centro Scientifico Editore, Torino. 2010; pp 543-54.
2. Long L, Huntley A, Ernst E. Which complementary and alternative therapies benefit which conditions? A survey of the opinions of 223 professional organizations. Complement Ther Med. 2001; 9(3):178-85.
3. Zanchin G, Maggioni F, Granella F, Rossi P, Falco L, Manzoni GC. Self-administered pain-relieving manoeuvres in primary headaches. Cephalalgia. 2001; 21(7):718-26.
4. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, Liao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. J Intern Med. 2003; 253(2):181-8.
5. Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. J Headache Pain. 2006; 7:341-6.
6. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. Headache. 2010; 50:1153-63.
7. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JL, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol. 2010; 9:373-80.
8. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. Neurotherapeutics. 2010; 7:204-12.
9. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. Headache. 1997; 37:174-9.
10. Pieterse H, Kuster JA, Van Bortel LM. Is the Migraid device an asset in the non-pharmacologic treatment of migraine? Acta Neurol Belg. 2007; 107(2):40-6.
11. Sierpina V, Astin J, Giordano J. Mind-body therapies for headache. Am Fam Physician. 2007; 76(10):1518-22.
12. Wahbeh H, Elsas SM, Oken BS. Mind-body interventions: applications in neurology. Neurology. 2008; 70(24):2321-8.
13. Mongini F, Ciccone G, Rota E, Ferrero L, Ugolini A, Evangelista A, Ceccarelli M, Galassi C. Effectiveness of an educational and physical programme in reducing headache, neck and shoulder pain: a workplace controlled trial. Cephalalgia. 2008; 28(5):541-52.
14. Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. Pain Physician. 2009; 12(6):1005-11.
15. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. Pain. 2007; 128(1-2):111-27.
16. Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long tem prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005; 13(3):165-74.
17. Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineur: a clinical outcome study. Behav Brain Funct. 2010; 2:6-9.
18. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A. Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. Headache. 2007; 47(5):654-61.
19. Nickel A, Hillecke T, Argstatter H, Volker, Bolay Y. Outcome Research in Music Therapy. A Step on the long road to an evidence 7-based treatment. Ann NY Acad Sci. 2005; 1060:283-93.
20. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. Headache. 2002; 42(6):483-90.
21. Symvoulakis EK, Clark LV, Dowson AJ, Jones R, Ridsdale L. Headache: a "suitable case" for behavioural treatment in primary care? Br J Gen Pract. 2007; 57:231-7.
22. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. Neurol Sci. 2007; 28(Suppl 2):570-7.
23. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. Headache. 2007; 47:1178-83.
24. Rains JC, Poceta S. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. Headache. 2006; 46:1344-63.
25. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. J Manipulative Physiol Ther. 1998; 21(8):511-9.
26. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3):CD001878.
27. Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, San-Roman J, Miangollara-Page JC. Methodological quality of randomized controlled trials of spinal manipulation and mobilization in TTH, migraine, and cervicogenic headache. J Orthop Sports Phys Ther. 2006; 36(3):160-9.
28. Maher C. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraines. J Manipulative Physiol Ther. 2001; 24(2):143-4.
29. Sandor PS, Afra J. Nonpharmacological treatment of migraine. Curr Pain Headache Rep. 2005; 9(3):202-5.
30. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. Ann Behav Med. 2006; 32(1):50-9.
31. Bronfort G, Haas M, Evans R, Leininger B, Triano J. Effectiveness of manual therapies: the UK evidence report. Chiropr Osteopat. 2010; 18:3.
32. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. Cephalalgia. 1998; 18(5):266-72; discussion 242.
33. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, Tegenthoff M, Trampisch HJ, Zenz M, Meinert R. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol. 2006; 5(4):310-16.

34. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia. 2010; 30(2):137-44.
35. Lockett DM, Campbell JF. The effects of aerobic exercise on migraine. Headache. 1992; 32(1):50-4. Erratum in: Headache. 1992; 32(4):187.
36. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. Cephalalgia. 2010; 30(7):829-37.
37. Shankland WE. Nociceptive trigeminal inhibition-tension suppression system: a method of preventing migraine and tension headaches. Compend Contin Educ Dent. 2002; 23:105-8.
38. Shevel E. Craniomandibular muscles, intraoral orthoses and migraine. Expert Rev Neurother. 2005; 5(3):371-7.
39. Luermans JG, Post MC, Temmerman F, Thijs V, Schonewille WJ, Plokker HW, Ten Berg JN, Suttorp MJ, Budts WI. Is a predominant left-to-right shunt associated with migraine? A prospective atrial septal defect closure study. Catheter Cardiovasc Interv. 2009; 74(7):1078-84.
40. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Rigatelli G, Chen JP. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. JACC Cardiovasc Interv. 2010; 3(3): 282-7.
41. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. Circulation. 2008; 117(11):1397-404.
42. Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini S. Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches. Plast Reconstr Surg. 2011; 127(2):603-8.
43. Paemeleire K, Bartsch T. Occipital Nerve Stimulation for Headache Disorders. NeuroTherapeutics. 2010; 7:213-9.
44. Oh MY, Ortega J, Bellotte JB, Whiting DM, Alo K. Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report. Neuromodulation. 2004; 7:103-12.
45. Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. Headache. 2003; 43:369-75.
46. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study. Brain. 2004; 127:220-30.
47. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS. Response to occipital nerve block is not useful in predicting efficacy of occipital nerve stimulation. Cephalalgia. 2007; 27(3):271-4.
48. Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. J Consult Clin Psychol. 2008; 76(3):379-96.
49. Holroyd KA, O'Donnel FJ, Stensland M, Lipchick GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination. JAMA. 2001; 285(17):2208-14.
50. Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. Cephalalgia. 2009; 29:293-9.
51. Anderson E, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. Headache. 2006; 46(8):1273-80.
52. Ernst E. Manual therapies for pain control: chiropractic and massage. Clin J Pain. 2004; 20(1):8-12.
53. Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. Headache. 2005; 45(6):738-46.
54. Grunnet-Nilsson N, Bove G. Therapeutic manipulation of episodic TTH. A randomized, controlled clinical trial. Ugeskr laeger. 2000; 162(2):174-7.
55. Lenssinck ML, Damen L, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. Pain. 2004; 112(3):381-8.
56. Torelli P, Jensen R, Olesen J. Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. Cephalalgia. 2004; 24(1):29-36.
57. van Ettekoven H, Lucas C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training program for TTH: a randomized clinical trial. Cephalalgia. 2006; 26(8):983-91.
58. Castien RF, van der Windt DA, Dekker J, Mutsaers B, Grooten A. Effectiveness of manual therapy compared to usual care by the general practitioner for chronic tension-type headache: design of a randomised clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2009; 10:21.
59. Castien RF, van der Windt DA, Grooten A, Dekker J. Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: a pragmatic, randomised, clinical trial. Cephalalgia. 2011; 31(2):133-43.
60. Granato A, Chiodo Grandi F, Stokelj D, Musho S, Pizzolato G. Acupunture in tension-type headache. Neuroepidemiology. 2010; 35: 160-62.
61. Söderberg E, Carlsson J, Stener-Victorin E. Chronic tension-type headache treated with acupuncture, physical training and relaxation training. Between-group differences. Cephalalgia. 2006; 26(11):1320-9.
62. Keller E, Bzdek VM. Effects of therapeutic touch on tension headache pain. Nurs Res. 1986; 35(2):101-6.
63. de Tommaso M, Shevel E, Pecoraro C, Sardaro M, Divenere D, Di Fruscolo O, Lamberti P, Livrea P. Intra-oral orthosis vs amitriptyline in chronic tension-type headache: a clinical and

laser evoked potentials study. Head Face Med. 2006; 2:15.
64. Ekberg E, Vallon D, Nilner M. Treatment outcome of headache after occlusal appliance therapy in a randomised controlled trial among patients with temporomandibular disorders of mainly arthrogenous origin. Swed Dent J. 2002; 26(3):115-24.
65. Ambrosini A, Vandenheede M,Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid-and long-acting steroids in cluster headache: A double- blind placebo-controlled study. Pain. 2005; 118:92-96.
66. Donnet A, Tamura M, valide D, Regis J. Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache: unexpected high toxicity. Neurosurgery. 2006; 59(6):1252-7.
67. Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Stafford SL, Flannery TJ, Niranjan A, Pollock BE, Kaufmann AM, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: an initial report from the North American Gamma Knife Consortium. J Neurosurg. 2011; 114(6):1736-43.
68. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. Neurology. 2003; 60(8):1360-2.
69. McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. Neurosurgery. 2006; 59(6):1258-62.
70. McClelland S 3rd, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Repeat trigeminal nerve radiosurgery for refractory cluster headache fails to provide long-term pain relief. Headache. 2007; 47(2):298-300.
71. Taha JM, Tew JM Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. Headache. 1995; 35(4):193-6.
72. Magis D, Allena M, Bolla M, Pasqua VD, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. Lancet Neurol. 2007; 6:314-21.
73. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. Neurology. 2009; 72:341-5.
74. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. Neurology. 2006; 67(1):150-2.
75. Leone M. Deep brain stimolation in headache. Lancet Neurol. 2006; 5:873-7.
76. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Brogli G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. Ther Adv Neurol Disord. 2010; 3(3):187-95.
77. Franzini A, Leone M, Messina G, Cordella R, Marras C, Bussone G, Broggi G. Neuromodulation in treatment of refractory headaches. Neurol Sci. 2008; 29(Suppl 1):S65-8.
78. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. J Headache Pain. 2010; 11(1):23-31. Comment in J Headache Pain. 2010; 11(1):21-2.
79. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimolation approaches to primary headache disorders. Curr Opin Neurol. 2009; 22:262-8.

Livelli di raccomandazione dei farmaci sintomatici per l'emicrania			
I	**II**	**III**	**IV**
Sumatriptan	Ergotamina per os, via rettale e e.v.	Indometacina per os e via rettale	Nimesulide
Zolmitriptan	Diclofenac – K+ per os	Paracetamolo per os	Butalbital + propifenazone + caffeina per os
Rizatriptan	Diclofenac – Na+ i.m.	Piroxicam rapida dissoluzione per os	Metoclopramide per os
Eletriptan	Flurbiprofene per os	Meperidina e.v.	Clorpromazina i.m., e.v.
Almotriptan	Ibuprofene per os	Tramadolo i.m.	Domperidone per os
Frovatriptan	Ketoprofene i.m.	Tramadolo + paracetamolo per os	
Acido acetilsalicilico per os, e.v.	Ketorolac i.m., e.v.	Metoclopramide via rettale o i.m.	
Acetilsalicilato di lisina per os, e.v.	Metamizolo per os, e.v.	Proclorperazina via rettale	
Ibuprofene per os	Acido mefenamico per os	Clorpromazina i.m.	
Naprossene Na+ per os	Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina per via rettale	Clorpromazina e.v.	
Indometacina + proclorperazina + caffeina per os	Indometacina + proclorperazina + caffeina per os o via rettale	Ergotamina + caffeina per os o via rettale	
	Paracetamolo + codeina per os	Lidocaina	
	Metoclopramide e.v.	Prednisone per os	
		Desametasone i.v.	
		Acido valproico	

Le formulazioni dei singoli farmaci si intendono per os, se non altrimenti specificato (ad eccezione di farmaci con più modalità di somministrazione dove le vie di somministrazione vengono specificate).

Livelli di raccomandazione dei farmaci di profilassi per l'emicrania			
I	**II**	**III**	**IV**
Propranololo	Bisoprololo	Lamotrigina	Tossina botulinica A (emicrania episodica)
Metoprololo	Nadololo	Fluoxetina	
Atenololo	Nebivololo	Venlafaxina	
Flunarizina	Cinnarizina	Lisinopril	
Amitriptilina	Gabapentin	Candesartan	
Valproato di sodio	Pizotifene	Metisergide	
Topiramato	Diidroergotamina (a rilascio prolungato)	Riboflavina	
		Petasides hybridus (estratti di farfaraccio)	
		Tanacetum Parthenium	
		Magnesio	
		Coenzima Q10	
		Acido tiotico	

Livelli di raccomandazione dei farmaci per la profilassi temporizzata dell'emicrania mestruale			
I	**II**	**III**	**IV**
Frovatriptan	Zolmitriptan	Naprossene sodico	
	Estradiolo gel	Sumatriptan	
	Diclofenac – Na+	Estradiolo transdermico	

Livelli di raccomandazione per la profilassi dell'emicrania cronica			
I	**II**	**III**	**IV**
Topiramato	Valproato di sodio	Pregabalin	
Tossina botulinica tipo A	Gabapentin	Zonisamide	
		Tizanidina	

Livelli di raccomandazione dei farmaci sintomatici per la cefalea di tipo tensivo			
I	**II**	**III**	**IV**
Acido acetilsalicilico per os	Diclofenac – K + per os	Paracetamolo + codeina per os	
Naprossene per os	Ibuprofene per os	Butalbital + propifenazone + caffeina per os	
Paracetamolo per os	Ketoprofene per os	Metoclopramide e.v.	
Paracetamolo + caffeina per os	Lumiracoxib per os	Clorpromazina e.v.	
Paracetamolo + acido acetilsalicilico + caffeina per os	Metamizolo per os, e.v.	Olio di menta piperita (appl. topica)	
	Ibuprofene + caffeina per os	Balsamo di tigre (appl. topica)	
	Indometacina + proclorperazina maleato + caffeina per os		

Livelli di raccomandazione dei farmaci di profilassi della cefalea di tipo tensivo			
I	**II**	**III**	**IV**
Amitriptilina	Clomipramina	Buspirone	
Mirtazapina	Fluoxamina	Desipramina	
	Maprotilina	Nefazodone	
	Mianserina	Paroxetina	
	Venlafaxina	Ritanserin	
	Tizanidina	Sulpiride	
	Diazepam	Ciclobenzaprina	
	Topiramato	Alprazolam	
		L5-idrossitriptofano	

Livelli di raccomandazione per la terapia sintomatica della cefalea a grappolo				
I	**II**	**III**	**IV**	
			Episodico	**Cronica**
Sumatriptan s.c.	Sumatriptan spray nasale	Ergotamina tartrato i.m. (a)	Zolmitriptan per os*	Zolmitriptan per os*
Ossigeno gassoso per inalazione	Zolmitriptan spray nasale		Diidroergotamina	Lidocaina
			Ossigeno Iperbarico	Somatostatina
			Lidocaina	Octreotide
			Somatostatina	
			Octreotide	
			Metilfenidato	
			Dronabinolo	

(a) Presenza di eventi avversi non gravi.

* 5 mg non efficace sia nella forma cronica che nell'episodica; 10 mg modesta efficacia nella forma episodica.

Livelli di raccomandazione per la terapia di profilassi della cefalea a grappolo episodica			
I	**II**	**III**	**IV**
Verapamile	Prednisone (a)	Pizotifene (a)	Istamina solfato
		Capsaicina spray nasale (a) *	Metilprednisolone
		Metisergide (b) *	Testosterone propionato
			Clorpromazina
			Lisuride
			Ergotamina
			Diidroergotamina
			Naratriptan
			Eletriptan
			Frovatriptan
			Civamide
			Melatonina
			Baclofene
			Litio carbonato
			Gabapentin
			Metilfenidato

(a) Presenza di eventi avversi non gravi.
(b) Dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.
* Non disponibile in Italia.

Livelli di raccomandazione per la terapia di profilassi della cefalea a grappolo cronica			
I	**II**	**III**	**IV**
		Verapamile (a)	Indometacina
		Litio (b)	Clorpromazina
		Prednisone (b)	Lisuride
		Istamina solfato (a) *	Clonidina
		Capsaicina spray nasale (a) *	Tizanidina
		Metisergide (b) *	Ergotamina
			Diidroergotamina
			Naratriptan
			Eletriptan
			Frovatriptan
			Levo-metadone
			Clomifene citrato
			Gabapentin
			Warfarin
			Tossina botulinica tipo A

(a) Presenza di eventi avversi non gravi.
(b) Dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.
* Non disponibile in Italia.

GLOSSARIO

Algometro a pressione
Strumento per la misurazione della soglia di percezione o di tolleranza al dolore indotto dalla pressione.

Allodinia
Dolore avvertito in risposta a uno stimolo che normalmente non provoca dolore. La sensazione di dolore che si prova operando una leggera pressione sulle tempie o su altre regioni del cranio, durante un attacco emicranico è un classico esempio di allodinia dovuta all'instaurarsi di una sensibilizzazione centrale.

Analisi multivariata
Misura l'effetto di più di una variabile alla volta mentre si analizza un insieme di dati, per esempio valuta l'effetto dell'età, del sesso e dell'occupazione su un particolare risultato.

Comorbilità
In uno studio clinico patologia secondaria non necessariamente correlata con la patologia principale ma che ha importanti implicazioni per l'esito finale (outcome).

Controlli
Sono i soggetti nel gruppo o braccio di controllo di uno studio controllato o di uno studio caso-controllo (anche denominato gruppo di confronto). In uno studio controllato i "controlli" rappresentano lo status quo (trattamento standard corrente) o il trattamento placebo, contro cui viene valutata l'efficacia di un trattamento. In uno studio caso-controllo, i controlli sono i soggetti che non hanno la condizione che viene studiata: i "casi" sono i soggetti che invece hanno tale condizione.

Controlli storici
Il paragone tra un gruppo di soggetti che sta ricevendo un trattamento e un gruppo simile "storico" cioè raccolto o pubblicato in un periodo precedente, che non ha ricevuto il trattamento.

Criteri di inclusione/esclusione
I criteri di inclusione e esclusione servono per definire la popolazione da considerare in uno studio. I criteri di inclusione indicano le caratteristiche che devono essere presenti, mentre i criteri di esclusione quelle caratteristiche che devono essere assenti, perché una persona possa essere considerata "eleggibile" per uno studio. I criteri di inclusione si riferiscono generalmente al sesso, all'età, alla diagnosi, alla gravità della condizione clinica; i criteri di esclusione si riferiscono alla presenza di particolari patologie, di disturbi o di trattamenti in atto.

Cronico
Nella terminologia del dolore, cronico denota la persistenza del sintomo per un periodo di durata superiore ai 3 mesi. Nella terminologia della cefalea, tale termine mantiene questo significato per i disturbi cefalalgici secondari, mentre per quelli primari, che sono più spesso episodici, il termine cronico è usato nei casi in cui gli attacchi di cefalea si presentino per più della metà del tempo (≥15 giorni/mese) per un periodo superiore a 3 mesi. Le cefalalgie autonomico-trigeminali costituiscono un'eccezione: in questi disturbi, il termine cronico non viene utilizzato finché gli attacchi non si siano presentati per più di 1 anno senza periodi di remissione.

Diario (della cefalea)
Qualsiasi strumento che consente il monitoraggio temporale della cefalea, dei sintomi associati e dei farmaci utilizzati per la stessa. Ne esistono diversi, di differente complessità; il diario ideale dovrebbe consentire di registrare frequenza, durata e intensità della cefalea, orario di insorgenza e termine, presenza e tipologia dei sintomi associati, tipo e numero di farmaci assunti, giorni del ciclo mestruale, ore di sonno e uno spazio per aggiungere annotazioni particolari.

Disabilità (correlata alla cefalea)
Qualsiasi restrizione o incapacità a svolgere pienamente e normalmente un'attività umana (lavorativa, domestica, socio-ricreativa, familiare, ecc.) a causa della cefalea.

La compromissione funzionale del paziente viene registrata mediante una scala verbale a 4 punti: 0 = assenza di disabilità, il paziente presenta una normale capacità funzionale; 1 = la performance del paziente è lievemente compromessa ma egli può attendere comunque alle normali attività quotidiane; 2 = la performance del paziente è moderatamente compromessa; egli può attendere solo a alcune delle attività quotidiane di routine; 3 = la performance del paziente è gravemente compromessa; il paziente non può attendere a nessuna delle attività quotidiane di routine e può essere necessario che egli rimanga a letto.
La disabilità legata alla cefalea può essere facilmente misurata attraverso questionari specifici. Quelli più in uso per l'emicrania sono il Migraine Disability Assessment Questionnaire -MIDAS- e l'Headache Impact Test (HIT) - www.midasquestionnaire.com , www.headachetest.com. Ricerche effettuate attraverso questi strumenti hanno messo in evidenza che le cefalee costituiscono una patologia fortemente disabilitante. Secondo uno studio recente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'emicrania è la dodicesima patologia più disabilitante per le donne - www.who.int/whr/index.htm).

Durata di un attacco
Il tempo intercorso fra l'esordio e il termine di un attacco di cefalea (o dolore) che soddisfa i criteri per uno specifico tipo o sottotipo di cefalea. Dopo un attacco di emicrania o di cefalea a grappolo può persistere una cefalea non pulsante, di lieve intensità, senza sintomi di accompagnamento, ma quest'ultima non viene considerata come parte dell'attacco e non deve essere conteggiata nella durata dello stesso. Se il paziente si addormenta durante un attacco e si sveglia senza più cefalea, la durata va calcolata fino all'ora del risveglio. Se un attacco emicranico risponde efficacemente al trattamento farmacologico, ma i sintomi si ripresentano entro 48 ore, questi possono rappresentare una ripresa dello stesso attacco o un nuovo attacco. La distinzione viene effettuata sulla base del giudizio clinico (vedi Frequenza degli attacchi).

Efficacia
L'effetto voluto in seguito a un intervento in una condizione sperimentale.

Efficienza
Termine utilizzato per indicare che un intervento è capace di causare l'effetto voluto in una condizione di pratica corrente.

Endpoint
Indicatore di esito/risultato.

Endpoint primario
Indicatore di risultato che lo sperimentatore ha scelto per effettuare il calcolo del potere dello studio valutato sulla dimensione campionaria.

Endpoint secondari
Tutti gli altri indicatori utilizzati per le misure di esito oltre il primo.

Epidemiologia
Lo studio della salute delle popolazioni e delle comunità, non limitato ai singoli individui.

Episodico
Ricorrente e remittente con un andamento regolare o irregolare degli attacchi di cefalea (o dolore) di durata costante o variabile. Con il tempo, il termine ha acquisito un particolare significato nel contesto della cefalea a grappolo episodica, nella quale indica l'andamento a periodi di grappolo separati da periodi di remissione, piuttosto che gli attacchi isolati. Un utilizzo simile è stato adottato per l'Hemicrania parossistica.

Eterogeneo/eterogeneità
Se un insieme di studi sul medesimo argomento forniscono risultati diversi o contraddittori, i risultati del gruppo di studi sono detti eterogenei. Esaminare e spiegare questa eterogeneità è una parte importante del lavoro di revisione della letteratura su un particolare argomento/soggetto (opposto di omogeneo).

Eventi avversi
Qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che si presenta dopo la somministrazione di un farmaco. Gli eventi avversi si distinguono in base alla frequenza in: rari: < 1/10.000 casi; occasionali: compresi tra 1/10.000 e 1/100 casi e frequenti: > 1/100 casi. Si distinguono in base alla gravità in: gravi e non gravi.

Evento avverso grave
Qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che a qualsiasi dosaggio sia:
– fatale
– metta in pericolo di vita
– richieda il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento
– porti a invalidità/incapacità persistente o significativa
– causi un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Follow-up
Periodo di tempo successivo alla fine di un trattamento, farmacologico o meno, durante il quale il soggetto è controllato periodicamente attraverso visite cliniche o esami strumentali.

Forame ovale pervio
Difetto cardiaco congenito, solitamente benigno e asintomatico, consistente nella persistenza in età adulta di una comunicazione tra atrio destro e sinistro del cuore attraverso il forame ovale, struttura embrionaria funzionale alle caratteristiche della circolazione intra-uterina. Negli ultimi anni è stata notata una associazione frequente tra forame ovale pervio e emicrania con aura, che include le forme familiari. Dati preliminari indicano che la correzione del difetto cardiaco può ridurre la frequenza delle crisi di emicrania con aura.

Frequenza degli attacchi
Numero di attacchi di cefalea (o dolore) per unità di tempo (di solito 1 mese). Il trattamento efficace di un attacco emicranico con la terapia farmacologica può essere seguito da una recidiva entro 48 ore. Le Linee guida IHS per gli studi controllati dei farmaci nell'emicrania, seconda edizione, raccomandano

come soluzione pratica, soprattutto nel differenziare attacchi registrati come annotazioni di diario nel corso del mese precedente, di considerare quali attacchi distinti solo quelli che risultano separati da un intero giorno libero da cefalea.

Giorni di cefalea
Numero di giorni nel corso di un periodo di tempo di osservazione (in genere 1 mese) in cui il paziente è affetto da cefalea per una parte o per l'intero giorno.

Good Clinical Practice (GCP)
Standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'adesione a questi standard di GCP garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio.

Headache Index
Misura composita dal prodotto del numero dei giorni/mese con cefalea e del valore dell'intensità della cefalea stessa.

Incidenza
Il numero di volte che si verifica un evento in una popolazione in un periodo particolare di tempo; a esempio, il numero di casi di una determinata malattia in un determinato paese in un determinato periodo (es. anno).

Intensità del dolore cefalico
Grado del dolore, generalmente espresso facendo riferimento alle sue conseguenze funzionali e graduato su una scala verbale a 4 punti: 0 assenza di dolore; 1 dolore lieve, che non interferisce con le comuni attività; 2 dolore medio, che interferisce ma non impedisce completamente le comuni attività; 3 dolore forte, che impedisce ogni attività. Può anche essere espressa mediante una scala visuoanalogica.

Intervento
Qualsiasi fattore che possa modificare il corso degli eventi: a esempio un intervento chirurgico, un farmaco, un esame, un consiglio, un opuscolo.

Marker
Indicatore di una qualsiasi condizione/stato/patologia. Talvolta esiste un'associazione con un fattore comunemente considerato una causa, tuttavia potrebbe essere solo un indicatore della vera causa - qualcos'altro che le persone hanno in comune (a esempio lo stato socio-economico).

MEDLINE (MEDLARS in linea)
La più grande banca dati elettronica di ricerca sulla salute. È pubblicato dalla National Library of Medicine statunitense.

MeSH
"Titoli di soggetto medico" sono parole chiave ampiamente usate per indicizzare gli articoli di argomento medico (Sono stati sviluppati dalla National Library of Medicine per indicizzare gli articoli che entrano nella banca dati di MEDLINE).

Meta-analisi
Tecnica statistica che permette di valutare in modo complessivo i risultati di diversi studi fornendo una singola stima d'efficacia dei risultati combinati. È un elemento chiave di molte revisioni sistematiche e si riferisce alla combinazione dei dati. La meta-analisi è la tecnica che produce un grafico che descrive gli intervalli di confidenza di tutti gli studi (come si vede nel logo della Cochrane Collaboration).

Misura surrogata
Misura sostitutiva per una misura che non può essere quantificata nel corso di uno studio, per esempio misurazione della pressione sanguigna al posto degli eventi cardiaci.

Multicentrico
La ricerca clinica è condotta il più delle volte all'interno di una zona circoscritta, o presso una singola istituzione. A volte uno studio può essere condotto tra un certo numero di istituzioni in collaborazione – specialmente quando è necessario un numero di persone molto grande per completare uno studio.

Muscoli pericranici
Muscoli cervicali, masticatori, facciali (mimici e della fonazione) e muscoli dell'orecchio interno (tensore del timpano, stapedio).

NNT (numero di casi da trattare)
È un numero che esprime la stima di quante persone devono ricevere il trattamento prima che una singola persona possa sperimentareun risultato favorevole. Esempio: se dovete dare un farmaco per la prevenzione dell'ictus a 20 persone prima che un singolo ictus sia stato evitato, allora il NNT per quel farmaco preventivo è 20.

Non-responders
Pazienti che non presentano una risposta a un determinato trattamento sintomatico confermata in diversi attacchi (almeno 3).

Omogeneo/omogeneità
Si riferisce a risultati di diversi studi simili e consistenti (è l'opposto di eterogeneo).

Outcome
Sinonimo di *endpoint*, misura di esito.

Outcome primario e outcome secondari
L'aggettivo "primario" non caratterizza la rilevanza clinica dell'outcome, ma riveste solo un significato statistico: infatti, l'outcome primario è quello utilizzato per stimare la dimensione del campione. Pertanto, anche se può apparire paradossale, esistono trial con outcome primario surrogato e outcome secondari clinicamente rilevanti perchè non è obbligatorio definire un *endpoint* rilevante, nemmeno a fini regolatori.

Outcome clinicamente rilevanti
Comprendono, oltre la mortalità, tutti gli eventi clinici morbosi che possono essere rilevati nel corso della storia naturale/post-terapeutica di una malattia.

Outcome surrogati

Sono variabili anatomico-fisiologico-metaboliche misurate con test di laboratorio / strumentali. Vengono utilizzati con la presunzione di dimostrare l'efficacia del trattamento su un *endpoint* clinicamente rilevante senza misurarlo direttamente.

Parametri di efficacia nell'emicrania

Terapia sintomatica

Risposta della cefalea

Riduzione dell'intensità del dolore da grave o moderato a lieve o assente. Essa viene misurata a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Pazienti liberi dal dolore

Percentuale di pazienti con scomparsa della cefalea a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) dalla somministrazione del farmaco.

Risposta prolungata

Percentuale di pazienti con scomparsa del dolore a due ore, senza uso di un farmaco di salvataggio e assenza di cefalea entro 48 ore.

Effetto sui sintomi di accompagnamento

Percentuale di pazienti liberi da nausea, vomito, foto e fonofobia e con ripristino parziale o totale della compromissione funzionale a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Effetto sulla disabilita'

Percentuale di pazienti con ripristino parziale o totale della compromissione funzionale a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Farmaco di salvataggio

Farmaco diverso da quello di cui si valuta l'efficacia per la comparsa di una recidiva della cefalea.

Recidiva della cefalea

Si verifica quando si ha un peggioramento della cefalea (intensità del dolore forte o moderato) entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco dopo un'iniziale risposta della cefalea (dolore lieve o assente).

Relapse

Si verifica quando il paziente è libero dal dolore a due ore e ricompare una cefalea di qualsiasi intensità entro 48 ore.

Consistency (coerenza della risposta)

Mantenimento dell'efficacia del trattamento negli attacchi successivi.

Soddisfazione del paziente

Trattamento di profilassi

Efficacia

- Riduzione di almeno il 50% della frequenza, intensità e durata degli attacchi della cefalea.
- Riduzione del numero di farmaci sintomatici utilizzati

Parametri di efficacia della cefalea di tipo tensivo

Terapia sintomatica

Risposta della cefalea

- Riduzione dell'intensità del dolore da grave o moderato a lieve o assente. Essa viene misurata a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

- Riduzione dello score del dolore cefalico (Pain Relief Score) misurato con VAS, determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore, ecc) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Pazienti liberi dal dolore

Percentuale di pazienti con scomparsa della cefalea a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) dalla somministrazione del farmaco.

Effetto sulla disabilita'

Percentuale di pazienti con ripristino parziale o totale della compromissione funzionale a determinati tempi (es. 1 ora, 2 ore, 4 ore ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Farmaco di salvataggio

Farmaco diverso da quello di cui si valuta l'efficacia per la comparsa di una recidiva della cefalea.

Recidiva della cefalea

Si verifica quando si ha un peggioramento della cefalea (intensità del dolore forte o moderato) entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco dopo un'iniziale risposta della cefalea (dolore lieve o assente).

Trattamento di profilassi

Efficacia

- Riduzione di almeno il 50% della frequenza, intensità e durata degli attacchi della cefalea.
- Riduzione del 50% dell'*Headache Index* a un determinato tempo (es. 3 mesi) rispetto al periodo basale (misurato nel mese precedente l'inizio del trattamento). Nei trial coinvolgenti pazienti con forma cronica l'intensità della cefalea viene registrata con una VAS con punteggio da 0 a 11. L'*Headache Index* prima del trattamento è ottenuto dalla media di misurazioni giornaliere multiple (in genere 4) per 4 settimane.
- Riduzione di almeno il 50% del numero di giorni di cefalea con una intensità almeno moderata (pain rating ≥5 della VAS) a un determinato tempo rispetto al periodo basale.
- Riduzione del numero di farmaci sintomatici utilizzati.

Parametri di efficacia nella cefalea a grappolo

Terapia sintomatica

Riduzione dell'intensità del dolore da grave a lieve o assente

Essa viene rilevata a determinati tempi (es. 15 minuti, 30 minuti ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Pazienti liberi dal dolore

Percentuale di pazienti senza cefalea. Essa viene rilevata a determinati tempi (es. 15 minuti, 30 minuti) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Effetto sui sintomi associati

Percentuale di pazienti liberi dai sintomi associati rilevata a determinati tempi (es. 15 minuti, 30 minuti) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Effetto sulla compromissione funzionale

Percentuale di pazienti con ripristino parziale o totale della compromissione funzionale a determinati tempi (es. 15 minuti, 30 minuti ecc.) rispetto al periodo basale (prima della somministrazione del farmaco).

Trattamento di profilassi

Efficacia

- Riduzione di almeno il 50% della frequenza, intensità e durata degli attacchi.
- Riduzione del numero di farmaci sintomatici utilizzati.

Peer review
Un processo di revisione/giudizio, usato per controllare la qualità e l'importanza dei rapporti di ricerca. Un articolo, sottoposto per la pubblicazione a una rivista che prevede la revisione tra pari, viene rivisto da esperti della materia trattata nell'articolo. Mira a fornire un controllo più ampio sulla qualità e sull'interpretazione di un rapporto.

Periodo di sospensione/washout
È una fase di uno studio *crossover* (incrociato) successiva al primo trattamento e precedente al secondo trattamento. Il periodo di sospensione/washout permette di avere il tempo per far svanire tutti gli effetti del primo trattamento, prima che il secondo trattamento inizi.

Placebo
È un finto trattamento somministrato alle persone del gruppo di controllo in maniera tale che non possano sapere se sono nel gruppo di controllo o in quello sperimentale. Le sostanze "placebo" sono sia non efficaci sia non dannose.

Popolazione
Il gruppo di persone studiato, che può essere o non essere la popolazione di una zona geografica particolare. La popolazione indagata in uno studio di ricerca, per esempio, può essere costituita da "tutte le persone con emicrania". Lo studio sulla salute delle popolazioni, diversamente dallo studio della salute degli individui, è l'epidemiologia.

Potere dello studio
Uno studio deve avere un livello specifico di potere statistico per potere rilevare in modo attendibile la differenza che un trattamento può causare. Per essere abbastanza potente lo studio deve avere un numero sufficiente di pazienti, che sperimentino un numero sufficiente di eventi.

Prevalenza
La proporzione di popolazione che ha una particolare condizione o caratteristica, per esempio la percentuale delle persone in una città con una malattia particolare (es. cefalea), o che fuma.

Probabilità
La probabilità è la possibilità o il rischio che qualcosa accada (è la parola da cui deriva la "p" nella nozione "valore della p").

Protocollo
Gli studi e le revisioni sistematiche dovrebbero essere intraprese secondo un protocollo chiaramente definito, che in modo prospettico stabilisca cosa si sta indagando, perché e come sarà svolta l'analisi. Lo studio o la revisione dovrebbe poi attenersi rigorosamente da azioni prestabilite nel protocollo per mantenere l'uniformità e minimizzare gli errori sistematici.

Revisione sistematica
Le revisioni sistematiche rappresentano un approccio alla sintesi delle conoscenze consistente nella valutazione critica comparata della letteratura disponibile su un determinato argomento. Il termine sistematico si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio preparando un protocollo che esplicita: obiettivi della revisione, modalità di ricerca, reperimento, valu-

tazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione. Nell'ambito di una revisione sistematica (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati) può venire realizzata una metanalisi, ovverosia una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi (vedi metanalisi).

Riproducibile
In grado di essere o realizzato nello stesso modo.

Sensibilità
Riferita a un test diagnostico, la sensibilità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente; un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente. La sensibilità di un test è legata alla sua capacità di rilevare un cambiamento (da malattia non presente a malattia presente).

Significatività statistica
I risultati di uno studio possono essere frutto di una coincidenza. Un test statistico può determinare se i risultati dello studio siano una coincidenza oppure no. Il test calcola la probabilità che quel risultato si sia generato per caso: fornisce un valore della p (probabilità). Se il valore di p è meno di 0,05, il risultato non è dovuto al caso. Un risultato con un valore di p inferiore a 0,05 è statisticamente significativo.

Specificità
Riferita a un test diagnostico, la specificità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente; un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente.

Strategie di analisi

Intention To Treat (ITT)
Strategia di analisi per cui sono valutati tutti i pazienti randomizzati sia che abbiano assunto almeno una dose del trattamento sia che abbiano almeno una valutazione post-based.

Per Protocol
Strategia di analisi pèer cui sono valutati solo i pazienti randomizzatiche hanno rispettato il protocollo di studio.

Stratificazione
Nella ricerca clinica gli strati sono sottogruppi della popolazione che condividono una determinata caratteristica. Per esempio, un gruppo d'età, dello stesso sesso, o una condizione socio-economica. È possibile confrontare questi strati differenti in modo separato, per provare e vedere se i gruppi rispondono diversamente a un trattamento, o se gli effetti di un trattamento differiscono tra i gruppi. La stratificazione è il processo attraverso cui i gruppi vengono separati in questi strati.

Stretta relazione temporale
Questo termine viene usato per descrivere la relazione tra una patologia organica e la cefalea. Specifiche relazioni temporali possono essere note per patologie a esordio acuto in cui il nesso causale è probabile, ma spesso queste non sono state studiate a sufficienza. Per le forme croniche, la relazione temporale così come il nesso causale sono frequentemente molto difficili da accertare.

Studi di casi o serie
Uno studio di casi è uno studio relativo a una singola esperienza. Uno studio di serie di casi è una ***descrizione*** di un certo numero di "casi".

Studio caso-controllo
Valuta un gruppo con una malattia o condizione (*casi*) rispetto a un altro gruppo di persone della stessa popolazione che non hanno quella malattia o condizione *controlli*). Uno studio caso-controllo ha lo scopo di identificare rischi e tendenze e suggerisce alcune cause possibili della malattia.

Studio clinico
Studio clinico che comporta la somministrazione di un trattamento da studiare. È uno studio di tipo sperimentale. Con il termine studio clinico si raggruppa una grande varietà di studi sulla salute e sulla cura, sia controllati sia non controllati.
Gli studi includono:

-studi non controllati,
-studi clinici controllati (CCT),
-studi condotti nella comunità non ospedalizzata,
-studi randomizzati controllati (RCT).

Uno studio clinico a volte può essere chiamato anche "studio terapeutico".

Studio clinico controllato e randomizzato
Studio clinico in cui i partecipanti sono assegnati in modo casuale (randomizzato) a ricevere il trattamento sperimentale o il trattamento di controllo. Quando gli studi randomizzati sono condotti in modo appropriato, l'effetto dei trattamenti può essere studiato in gruppi di persone che sono: (1) simili all'inizio e (2) trattati allo stesso modo, eccetto che per l'intervento in studio. Quindi qualsiasi differenza rilevata nei gruppi può essere attribuita esclusivamente al trattamento, e non a errori sistematici o al caso.

Studio *crossover*
Uno studio dove ciascuno dei gruppi di soggetti sarà sottoposto a ciascuno dei trattamenti in studio, ma in un ordine casuale: cioè i soggetti cominceranno con un trattamento e successivamente proveranno anche l'altro.

Studio di coorte
Uno studio di coorte è uno studio osservazionale che segue nel tempo l'evoluzione di una coorte, termine che indica un gruppo di persone identificate chiaramente in base a determinate caratteristiche. Può essere prospettico o retrospettivo.

Studio di fase I, II, III o IV

Fase I

- Il farmaco viene somministrato a un ristretto numero di volontari (soggetti sani o individui affetti da una specifica malattia) per valutare gli effetti metabolici, farmacocinetici, farmacodinamici e la dose massima tollerata
- Numero di individui: tra 20 e 80
- Si somministrano dosi crescenti
- assenza del gruppo di controllo
- Durata <1 mese
- Obiettivi principali: tollerabilità e farmacocinetica

Fase II

- L'efficacia del farmaco viene testata in pazienti affetti da una specifica malattia e con ben definiti criteri di inclusione. Vengono anche valutate la farmacocinetica e farmacodinamica
- Numero di individui: tra 200 e 300
- Effetto dose-risposta e tolleranza
- Valutazione degli effetti collaterali nel breve termine
- Presenza del gruppo di controllo
- Durata: parecchi mesi
- Obiettivi principali: valutazione dell'efficacia, della sicurezza e definizione della dose/i per gli studi di Fase III

Fase III

- Il farmaco viene testato in pazienti affetti da una specifica malattia per valutarne l'efficacia in termini di riduzione degli esiti clinici e il rapporto rischio/beneficio
- Numero di individui: diverse centinaia o migliaia
- Disegno dello studio: controllato e randomizzato
- Valutazione degli effetti collaterali nel medio termine
- Durata: diversi anni
- Obiettivi: confermare l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, paragonare l'efficacia del farmaco con i trattamenti già disponibili e raccogliere informazioni che consentano di usare il trattamento in modo sicuro

Fase IV

- Gli studi di fase IV sono realizzati quando il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte delle autorità sanitarie
- Disegno dello studio: osservazionale
- Obiettivi: farmaco "vigilanza" post marketing, studi osservazionali relativi alla sicurezza

Studio in aperto

Studio non-in-cieco (non-mascherato) dove ognuno (paziente, medico e chi analizza i dati) conosce quale farmaco si sta usando e a quale dose.

Studio in cieco

Il termine "cieco"(anche detto "mascheramento") si riferisce al processo che impedisce di identificare se una persona sta ricevendo un trattamento sperimentale o meno.

- **Studio in cieco**: soltanto un gruppo (per esempio solo i partecipanti o solo coloro che ge stiscono il trattamento) non conosce a quale tipo di trattamento è stato assegnato.
- **Studio in doppio cieco**: sia lo sperimentatore sia il partecipante non conoscono il tipo di trattamento assegnato.
- **Studio in triplo cieco**: gli sperimentatori, i partecipanti e coloro che valutano i risultati non conoscono il tipo di trattamento assegnato.

Studio osservazionale

Un'intervista o uno studio non-sperimentale. I ricercatori indagano e riferiscono su cosa sta accadendo, senza deliberatamente intervenire nel corso degli eventi.

Studio prospettico
In uno studio prospettico il disegno sperimentale precede l'esecuzione; i soggetti vengono quindi reclutati e valutati secondo i criteri fissati dallo studio. Uno studio clinico controllato e randomizzato, per esempio, è sempre prospettico, mentre uno studio caso-controllo è retrospettivo (viene condotto dopo che si è verificato l'evento).

Studio retrospettivo
Studio in cui i risultati di un gruppo di soggetti sono esaminati dopo che si è verificato l'evento. Gli studi retrospettivi soffrono di importanti limiti nella qualità e quantità dei dati disponibili per l'analisi, poiché raramente i dati sono stati raccolti in accordo con i bisogni dello studio. Uno studio retrospettivo è quindi solitamente meno affidabile rispetto a uno studio prospettico.

Studio terapeutico
Uno studio clinico che prevede l'uso di farmaci.

Studio trasversale
Anche detto studio di prevalenza. È uno studio osservazionale. È assimiabile a una fotografia istantanea di un gruppo di persone in un determinato momento al fine di valutare la diffusione delle malattie in quella popolazione in quel particolare momento.

Tossicità
Effetto tossico o avverso di un farmaco.

Validità
La validità esprime il grado con cui un risultato viene considerato vero e esente da errori sistematici.

Variabile
Una variabile è un fattore che differisce all'interno e fra differenti gruppi di persone.
Le variabili sono a esempio l'età, il sesso (maschio, femmina), l'occupazione oppure l'abitudine al fumo. Ci possono anche essere variabili legate al tipo di trattamento o alla condizione clinica. Le variabili si raccolgono durante uno studio e servono per descrivere la casistica e per fare le associazioni durante l'analisi dei dati.

Visual analogue scale (VAS)
È una rappresentazione grafica della gravità del dolore che un paziente crede di avvertire. È costituita da una linea orizzontale di 100 millimetri con barre verticali alle due estremità e un cursore che viene spostato lungo la linea in corrispondenza del dolore presunto. Le due estremità della linea rappresentano rispettivamente l'assenza di dolore (0 mm) e un dolore insostenibile (100 mm) Altre scale prevedono una gradazione da 0 a 10.

Finito di stampare nel mese di
Marzo 2012