SISC

Giornale delle Cefalee

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE

Anno XII • N. 2 • Giugno 2016

SOMMARIO

1 Alcol e cefalee

2 Resoconti partecipanti SISC
Elisa Rubino, Aida Squillace

3 Resoconti partecipanti SISC
Giulia Toldo, Eleonora Vecchio

4 Novità dalla letteratura

ALCOL E CEFALEE

Alessandro Panconesi
Centro Cefalee, UOC Neurologia, Empoli
Coordinatore Sezione Toscana SISC

Il rischio principale per la futura ricerca in un settore come quello delle cefalee primarie, la cui eziopatogenesi è tuttora poco definita, è che si basi su risultati considerati assodati quando non lo sono. Se la ricerca nel campo delle cefalee non parte da pochi ma ben definiti dati, sarà solo fonte di inutile spreco di risorse umane e finanziarie nel prossimo futuro. Per esempio alcuni recenti studi, in stridente contrasto con precedenti, hanno riportato che in circa il 20% dei pazienti con cefalea a grappolo l'attacco può essere preceduto da aura, cioè la stessa percentuale dei pazienti emicranici che presentano aura. Un altro argomento dibattuto è il rapporto fra alcol, o meglio bevande alcoliche, e cefalee, molto sentito dai pazienti emicranici e sul quale i ricercatori italiani hanno fornito un discreto contributo. Una newsletter per l'American Headache Society è in prima posizione su Google dalla sua pubblicazione (2010) ricercando i termini "migraine" e "alcohol"[1]. Le bevande alcoliche sono state considerate come possibile fattore scatenante l'attacco emicranico in circa il 30% dei pazienti[2,3]. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato però una percentuale di gran lunga inferiore (minore del 5%) in studi più recenti[4]. Tale variabilità può dipendere da vari fattori come le differenze culturali, le abitudini del consumo di alcolici (frequenza, tipo e quantità), il disegno dello studio (questionari/interviste dirette, retrospettivo/prospettico, popolazione generale/clinica). I pochi studi prospettici evidenziano una scarsa o addirittura assente relazione fra alcol ed emicrania. E' comunque di comune conoscenza che esistono alcuni pazienti sensibili anche a modeste quantità di alcolici (mezzo bicchiere di vino). Nella cefalea a grappolo il ruolo delle bevande alcoliche è più marcato, con una percentuale di soggetti sensibili superiore alla popolazione emicranica. In altri tipi di cefalea il rapporto è meno definito. Studi effettuati sulla popolazione danese riportano che l'alcol scatena l'attacco di emicrania con aura in una percentuale simile (30%) all'emicrania senz'aura[5], mentre un recente studio condotto in Italia su una popolazione afferente al centro cefalee ha evidenziato che nessun paziente affetto da emicrania con aura riferisce le bevande alcoliche come fattore scatenante l'attacco di emicrania con aura[6]. Lo stesso studio descrive nessuna relazione fra alcol e cefalea di tipo tensivo, a differenza di alcuni precedenti studi che riportano una percentuale di soggetti sensibili simile all'emicrania. Dirimere questa divergenza è di fondamentale importanza nell'interpretare il meccanismo dell'alcol nel provocare la cefalea. Che piccole dosi di alcol svolgano un'azione vasodilatante è stato evidenziato da molteplici studi. Recenti tecniche di neuroimaging hanno confermato l'azione vasodilatante sul circolo arterioso cerebrale di basse-moderate dosi orali od intravenose di alcol[7,8]. Infatti cosa diversa è se l'alcol scatena l'emicrania senz'aura e la cefalea a grappolo, dove un azione vasodilatante è stata sostenuta come meccanismo patogenetico, o invece se scatena anche l' emicranica con aura e la cefalea di tipo tensivo dove questo meccanismo è difficilmente sostenibile, a meno che, nel caso della cefalea di tipo tensivo, non si sostenga la "continuum theory". Ancora più difficile poter sostenere un azione vasodilatante alla base dell'aura. Un gruppo di ricercatori della stessa scuola danese che ha effettuato indagini epidemiologiche sul rapporto alcol/emicrania, ha ripetutamente testato l'azione di numerose sostanze vasodilatanti sul circolo cerebrale ed extracerebrale correlandola con la capacità di scatenare l'emicrania[9,10]. A parte alcuni dati contrastanti precedentemente evidenziati [11], è curioso che non abbiano sentito la necessità di testare con la loro metodica anche l'azione dell'etanolo, l'unico trigger naturale fra quelli da loro esaminati. Questa indagine sarebbe stata di duplice utilità: da una parte valutare l'azione scatenante l'emicrania da parte di un trigger vasodilatante "naturale", dall'altra stabilire definitivamente se sia l'alcol di per se o anche altre sostanze contenute nelle bevande alcoliche ad essere implicate. Come suggerito in un precedente articolo[3], sarebbe stato interessante uno studio con una tecnica di infusione ("alcohol clamp") che mantiene livelli costanti di etanolo. Gli studi effettuati con tale tecnica per vari obiettivi, su diverse centinaia di soggetti, non hanno riportato emicrania fra gli effetti collaterali durante il periodo di infusione (3 ore) e di sessione di studio (8 ore), ma non è dato sapere se fra i soggetti esaminati vi fossero soggetti emicranici[3]. È anche vero che alcune azioni dell'alcol mal si conciliano con l'azione scatenante le cefalee: 1) l'alcol è essenzialmente un depressore dell'attività corticale cerebrale, nello specifico anche della "spreading depression", meccanismo sostenuto responsabile dell'aura emicranica[12], 2) le proprietà anestetiche e analgesiche dell'alcol sono note da secoli e l'alcol è tradizionalmente usato come automedicazione analgesica, azione sostenuta anche da studi sperimentali sia nell'uomo che nell'animale[13,14]. In conclusione, se l'alcol è capace di scatenare tutti i principali tipi di cefalee primarie, è più verosimile un azione a livello dei circuiti sottocorticali modulatori del dolore. In alternativa, se il suo ruolo è esclusivamente nell'emicrania senz'aura e nella cefalea a grappolo, dove un meccanismo vasodilatante potrebbe essere più sostenibile, una sostanziale percentuale di precedenti studi mostra un serio problema di attendibilità.

Bibliografia:

1. *Panconesi A. Alcohol and migraine. Newsletter of the AHS committee for headache education. September 2010. www.achenet.org*
2. *Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. J Headache Pain 2008;9:19-27.*
3. *Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L. Alcohol and migraine: what should we tell patients? Curr Pain Headache Rep 2011;15:177-184.*
4. *Panconesi A. Alcohol-induced headaches: evidence for a central mechanism? J Neurosci Rural Pract 2016;7:269-275.*
5. *Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Trigger factors in migraine with aura. Cephalalgia 2010;30:346-353.*
6. *Panconesi A, Franchini M, Bartolozzi ML, et al. Alcoholic drinks as triggers in primary headaches. Pain Med 2013;14:1254-1159.*
7. *Marxen M, Gan G, Schwarz D, et al. Acute effects of alcohol on brain perfusion monitored with arterial spin labeling magnetic resonance imaging in young adults. J Cereb Blood Flow Metab 2014;34:472-479.*
8. *Strang NM, Claus ED, Ramchandani VA, et al. Dose-dependent effects of intravenous alcohol administration on cerebral blood flow in young adults. Psychopharmacology 2015;232:733-744.*
9. *Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. Brain 2009;132:16-25.*
10. *Ashina M, Tfelt-Hansen P, Dalgaard P, et al. Lack of correlation between vasodilatation and pharmacologically induced immediate headache in healthy subjects. Cephalalgia 2011;31:683-690.*
11. *Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L. Migraine pain: reflections against vasodilatation. J Headache Pain 2009;10:317-325.*
12. *Sonn J, Mayevsky A. The effect of ethanol on metabolic, hemodynamic and electrical responses to cortical spreading depression. Brain Res 2011;908:174-186.*
13. *Maxwell CR, Spangenberg RJ, Hoek JB, et al. Alcohol cause alcohol hangover headache in rats. PLoS ONE 2010;5(12):e15963.*
14. *Perrino Jr AC, Ralevski E, Acampora G, et al. Ethanol and pain sensitivity: effects in healthy subjects using an acute pain paradigm. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:952-958.*

Resoconti partecipanti SISC
10th European Headache Federation Congress

Next Generation OMICS in Migraine

Elisa Rubino
Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli Studi di Torino

Il neologismo inglese – omics – fa riferimento ad un nuovo settore della biologia molecolare che comprende principalmente la genomica, la proteomica e la metabolomica. Le scienze omiche hanno, tra i loro obiettivi primari, quelli di analizzare i geni contenuti nel DNA (la genomica), i meccanismi di trascrizione del DNA (trascrittomica), le proteine codificate dall'RNA (proteomica) ed, infine, i meccanismi di interazione delle proteine prodotte all'interno dell'organismo (metabolomica). Questo approccio può permettere di giungere ad una visione olistica dei complessi meccanismi biologici che caratterizzano i processi patologici. Il recente impetuoso sviluppo delle tecniche di genetica molecolare permetterà di ampliare le nostre conoscenze su diverse malattie e costituirà la base per lo sviluppo della medicina personalizzata. Il recente meeting della European Headache Federation, tenutosi ad Atene nel dicembre u.s., ha fornito un interessante aggiornamento sul contributo delle scienze omiche alla comprensione dei meccanismi patologici dell'emicrania.

Le strategie di ricerca omiche permettono di studiare contemporaneamente diverse molecole e hanno l'obiettivo di identificare marcatori biologici di malattia.

La metabolomica ha il compito, pertanto, di identificare quelle sostanze che sono strettamente connesse al processo patologico oggetto di indagine. Nell'emicrania i biomarcatori più promettenti sembrano derivare dal liquor cerebrospinale.

Nei pazienti con emicrania cronica sono stati osservati valori aumentati di glutammato, di CGRP e di NGF nel CSF rispetto ai controlli, mentre le beta-endorfine appaiono ridotte. Inoltre, la spettroscopia in RMN sembra fornire ulteriori dati a supporto di un'alterazione del metabolismo energetico cerebrale nei pazienti emicranici, suggerendo una disfunzione mitocondriale probabilmente secondaria a alterazioni dell'eccitabilità cerebrale.

I dati sui biomarcatori GABA e glutammato rimangono invece ad oggi non conclusivi. Il maggior contributo delle tecnologie omiche nello studio dell'emicrania è stato, ad oggi, fornito dalla genomica. Le nuove tecniche di studio del DNA (Next Generation Sequencing) permettono, infatti, di valutare un'enorme quantità di dati contemporaneamente. In particolare, possono essere impiegate le tecniche di exome sequencing, che permettono di individuare nuove mutazioni patogenetiche (ad esempio nelle famiglie con FHM), i microarray che consentono di misurare differenze di espressione dell'RNA (es. nei soggetti con cefalea a grappolo) e gli studi genomewide (GWAS) che, tramite il confronto di ampi gruppi di pazienti emicranici con popolazioni di controllo, permettono di isolare nuovi fattori di rischio genetico per la malattia.

L'utilizzo contemporaneo di queste metodiche ha permesso di isolare numerose varianti geniche coinvolte nell'emicrania, a supporto di una eziologia multigenica di tale patologia.

Alcuni di questi fattori di rischio sono correlati al metabolismo neuronale del glutammato, altri suggeriscono un coinvolgimento degli astrociti e degli oligodendrociti nella patogenesi dell'emicrania. La versatilità della genomica permette di applicare le tecniche di Next Generation Sequencing anche alla farmacogenomica, cercando di prevedere le risposte individuali dei pazienti alla somministrazione dei farmaci, nel tentativo di poter sviluppare una strategia terapeutica personalizzata per l'emicrania. Polimorfismi nei geni che codificano per le MAO o per i diversi CYP possono spiegare la risposta al trattamento farmacologico così come il rischio di cronicizzazione della malattia.

Anticorpi monoclonali nell'emicrania

Aida Squillace
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Farmacologia Medicina, Seconda Università degli Studi di Napoli

Durante il 10TH European Headache Federation Congress 11-12 December 2015, Acropolis Museum, Athens, Greece sono stati riportati i risultati di alcuni studi clinici sull' efficacia e la tollerabilità di nuovi farmaci anti-emicranici. Si tratta di Anticorpi Monoclonali, ossia anticorpi geneticamente umanizzati che si sono dimostrati sicuri ed efficaci negli studi di fase III. Si tratta degli Anticorpi Monoclonali ALD403 – LY2951742 – AMG334 – TEV48125. Tali studi hanno dimostrato che questi composti hanno ridotto significativamente il numero medio di giorni di emicrania e hanno apportato solo lievi o moderati effetti avversi e del tutto transitori. La novità di questi Anticorpi Monoclonali è che agiscono bloccando l' attività del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). CGRP è un neuropeptide che viene rilasciato dai neuroni sensoriali del trigemino e funziona inducendo la dilatazione dei vasi intra ed extra- craniali. Durante l' attacco di emicrania il CGRP si lega ai nocicettori vascolari disposti intorno al cervello, contribuendo alla trasmissione degli impulsi dolorosi. Interferendo con la sua attività, si dovrebbe bloccare l' emicrania prima che questa insorga. In conclusione, questa nuova classe di farmaci, sta assumendo sempre più importanza e si spera, visto gli ottimi risultati di efficacia e sicurezza, che arrivino presto sul mercato.

Servono nuove terapie per prevenire l'emicrania?

Giulia Toldo
Dipartimento di Neuroscienze, Neurologia, Università degli Studi di Padova

La sessione conclusiva del "2015 EHF Christmas Meeting on CGRP and Headache" si apriva con una domanda: "servono nuove terapie per prevenire l'emicrania?".

La gestione dei pazienti emicranici è molte volte insoddisfacente perché le terapie disponibili sono spesso inefficaci e poco tollerate. Sono disponibili molte strategie terapeutiche per la prevenzione dell'emicrania, ma nessuna ha dati di efficacia superiori al 50% (Mitsikostas and Rapoport BMC Medicine, 2015). Nuovi approcci per la terapia dell'emicrania hanno come target il peptide CGRP o il suo recettore. Recentemente sono stati completati studi di fase due su tre anticorpi monoclonali attivi contro il calcitonin gene-related peptide (CGRP) (LY2951742, ALD403 e TEV-48125) e uno contro il recettore di CGRP (AMG 334). Questi studi mostrano che gli anticorpi monoclonali sono più efficaci del placebo, in assenza di eventi avversi gravi. Sono in corso studi di fase tre che prevedono l'impiego di questi anticorpi per la prevenzione dell'emicrania e la cura della cefalea a grappolo cronica. LY2951742, ALD403 e AMG 334 sono stati studiati solo nell'emicrania episodica, TEV-48125 è stato studiato anche nell'emicrania cronica. Il primary endpoint era comune ai quattro studi e consisteva nella variazione in giorni di emicrania per mese. Per TEV-48125 nell'emicrania cronica si considerava la diminuzione del numero di ore al mese di cefalea a distanza di 3 mesi. Per quanto sia inesatto confrontare i quattro studi, che includevano pazienti con caratteristiche diverse per il tipo di emicrania e la frequenza degli attacchi, tutti gli anticorpi risultavano efficaci entro 4 settimane dalla somministrazione. ALD403 è un anticorpo monoclonale umanizzato che è stato testato in pazienti affetti da emicrania episodica. La somministrazione di 1 g di ALD403 e.v. si è dimostrato essere più efficace del placebo e ben tollerato. AMG 334 è il primo anticorpo contro il recettore di CGRP ed è interamente umano. Al dosaggio di 70 mg si è dimostrato efficace nella prevenzione dell'emicrania episodica e ben tollerato. Il recettore di CGRP è un complesso multimerico costituito da una proteina G a sette eliche transmembrana accoppiato ad un recettore del gruppo delle lectine di tipo C (CLR) e una singola proteina transmembrana agonista del complesso recettoriale CRL/RAMP. In uno studio di fase due sono stati somministrati tre dosaggi di AMG 334 (7 mg, 21 mg, e 70 mg) in pazienti con emicrania episodica e confrontati con il placebo. Il dosaggio di 70 mg si è dimostrato particolarmente efficace e privo di effetti indesiderati gravi. AMG 334 è stato testato anche in pazienti con emicrania cronica in studi di fase due. LY2951742 è un anticorpo monoclonale umanizzato antiCGRP. In uno studio di fase due la somministrazione di LY2951742 150 mg s.c. ogni due settimane in pazienti con emicrania episodica si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nel ridurre il numero di giorni di cefalea (Diener et al., Lancet Neurol 2015). TEV-48125 è un anticorpo umanizzato contro CGRP ed è stato studiato nell'emicrania cronica al dosaggio di 900 mg/mese s.c. oppure 675 mg per la prima somministrazione e 275 mg a seguire. Anche per l'emicrania episodica sono stati testati due dosaggi (675 o 225 mg/mese). Già dopo la prima somministrazione si verificava una significativa riduzione dell'impiego di farmaci per l'attacco emicranico. (Walter et al. Curr Pain Headache Rep. 2015). In tutti gli studi non si sono verificati eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare, non si sono registrate anomalie all'ECG, nè sono state evidenziate alterazioni degli indici di laboratorio. Va considerato che gli effetti di CGRP a livello sistemico non sono attualmente del tutto noti e andranno approfonditi in successivi studi. Nonostante sia troppo presto per affermare quale di questi anticorpi sia preferibile rispetto agli altri, l'incremento della numerosità dei pazienti che verranno arruolati negli studi di fase tre potrà fornire ulteriori dati di efficacia e su eventuali eventi avversi. Sono infine necessari studi a lungo termine.

The 2015 EHF Christmas Meeting on CGRP & Headache

Eleonora Vecchio
Neurofisiopatologia del Dolore-Clinica Neurologica Amaducci, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

L'11 e 12 dicembre scorsi si è svolto ad Atene il primo Christmas Meeting organizzato dalla European Headache Federation.

Nell'affascinante cornice del Acropolis Museum, alcuni tra i massimi esperti provenienti da tutta Europa ed oltreoceano hanno esplorato conoscenze vecchie e nuove in merito al CGRP, al suo ruolo nella patogenesi e nel trattamento delle cefalee. Dopo un'introduzione sulla storia e le prime definizioni patogenetiche dell'emicrania, Lars Edvinsson nella prima lettura ha focalizzato la sua attenzione sul ruolo del CGRP. E' grazie proprio agli studi condotti da Edvinsson che è stata riscontrata la presenza di fibre nervose contenenti CGRP nella parete dei vasi arteriosi intracranici: tali fibre, provenienti da neuroni di piccolo e medio calibro che hanno il proprio corpo cellulare nel ganglio trigeminale di Gasser, contengono contemporaneamente sostanza P. Attualmente il CGRP è considerato tra i più potenti vasodilatatori con un effetto che si estrinseca sulla muscolatura liscia arteriosa: quasi tutti i vasi arteriosi intracranici, infatti, sono innervati da fibre contenenti CGRP e la regolazione del letto vascolare avviene proprio mediante l'azione sulla muscolatura liscia delle fibre contenenti CGRP, che sono espresse nell'arterie come fibre nervose sensitive che proiettano al nucleo caudale del trigemino e più estensivamente alle aree corrispondenti ai livelli C1-C3 del midollo spinale. Al momento della prima caratterizzazione del CGRP, l'emicrania era considerata una "cefalea vascolare". Per questa ragione un notevole interesse è stato rivolto al ruolo del CGRP nell'emicrania. Un primo razionale era che il rilascio di CGRP (mediante l'attivazione dei nuclei trigeminali) porterebbe ad una vasodilatazione delle piccole arterie con distribuzione trigeminale con edema vascolare ed infiammazione periva scolare. La terapia dell'emicrania ha due obiettivi: interrompere l'attacco acuto e prevenirne una nuova insorgenza. Riguardo l'obiettivo di bloccare gli attacchi acuti, l'emicrania rappresenta una delle poche condizioni dolorose per la quale sono stati sviluppati dei farmaci specifici (per esempio i triptani) in base alla comprensione del meccanismo patogenetico. Al contrario, l'obiettivo di prevenire lo svilupparsi di attacchi emicranici rappresenta una sfida più ardua, dato che l'emicrania può originare da un numero non noto di aree cerebrali, ed essere associata ad anomalie cerebrali funzionali e strutturali generalizzate. La terapia più promettente attualmente in fase di sviluppo è costituita appunto dall'anticorpo monoclonale umanizzato anti CGRP. Questi anticorpi monoclonali sono diretti sia contro il CGRP che il suo recettore. Il concetto, come accennato prima, è basato sulla localizzazione del CGRP nel ganglio trigeminale e la sua rilevanza nella fisiopatologia dell'emicrania. Nei recenti trial di fase II, l'anticorpo monoclonale umanizzato neutralizzante contro il CGRP (ALD403, LY2951742, AMG344, TEV-48125) somministrato per via iniettiva per la prevenzione dell'emicrania episodica, mostra risultati promettenti. Sorprendentemente, una singola iniezione può prevenire, o ridurre significativamente gli attacchi emicranici per 3 mesi. Gli studi in corso hanno l'obiettivo di testare l'efficacia di crescenti dosaggi, ed inoltre la potenziale applicazione di tali terapie nell'emicrania cronica. Data la crescente comprensione dell'importanza dei prodromi (rappresentando verosimilmente un'anomala sensibilità alle fluttuazioni dell'omeostasi regolate dall'ipotalamo) e dell'aura (rappresentando verosimilmente una ereditata ipereccitabilità corticale), nella fisiopatologia dell'emicrania, farmaci diretti contro i recettori della grelina, della leptina e dell'orexina, possono essere presi in considerazione per lo sviluppo di terapie, in base alla loro capacità di ristabilire un efficace controllo ipotalamico dello stress, dell'iperfagia e del sonno. Questi ultimi possono tutti essere elementi critici nel ridurre il carico allostatico e, conseguentemente, nell'indurre un nuovo attacco emicranico. Studi di neuroimmaging che mostrano che la morfologia cerebrali, i networks e la chimica cerebrali sono alterati negli emicranici cronici ed episodici, giustificano il tentativo di sviluppare terapie che modificano ampiamente i network cerebrali ed il loro funzionamento. La stimolazione magnetica transcranica e la stimolazione transcranica a corrente diretta, che si ritiene siano in grado di modificare l'eccitabilità cerebrale, costituiscono dei promettenti approcci di questo tipo.

Novità dalla letteratura

Marco Trucco
Regione Liguria ASL 2 Savonese, Ospedale S. Corona
Centro Cefalee, S. C. Neurologia - Pietra Ligure (SV)

Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW.
Treatment of medication-overuse headache: A systematic review.
Cephalalgia 2016; 36(4): 371-386 – doi: 10.1177/0333102415593088
La cefalea da uso eccessivo di farmaci (Medication-Overuse Headache: MOH) è una cefalea comune e disabilitante. I criteri diagnostici e la terapia di tale cefalea sono stati oggetto di ampia discussione e tuttora non esiste un trattamento standard di tale entità clinica.
Gli Autori di questa review sistematica si sono posti l'obiettivo di analizzare criticamente le varie strategie terapeutiche per la MOH finora proposte, mediante revisione degli articoli pubblicati sull'argomento dal 2004 al 2014.
Sono stati prese in considerazione l'opportunità della sospensione dei farmaci di *overuse*, delle varie terapie profilattiche e la prognosi a breve e lungo termine, anche in rapporto alla classe di farmaci di *overuse*.
La ricerca, condotta su 1313 articoli, dei quali ne sono stati analizzati 68, ha confermato l'importanza della terapia preventiva prescritta al momento della sospensione dei farmaci di *overuse*, mentre non esiste sufficiente evidenza di efficacia della sola sospensione degli stessi.
Un limite di tali studi è l'assenza di gruppi di controllo.
Non sono stati analizzati sistematicamente i protocolli terapeutici impiegati per supportare la sospensione precoce dei farmaci di *overuse*.
Gli Autori suggeriscono l'impiego della tossina botulinica e del topiramato, sulla base dell'evidenza scientifica degli studi a supporto.
Minore evidenza circa l'efficacia del nabilone (cannabinoide sintetico) e dell'agopuntura.
Non esiste sufficiente evidenza scientifica circa l'impiego dell'acido valproico e del pregabalin, unitamente ad altri trattamenti quali stimolazione o blocco del n. occipitale.
La prognosi a breve e lungo termine sembra migliore nei pazienti con uso eccessivo di triptani rispetto ai pazienti con uso eccessivo di oppioidi od analgesici semplici o in associazione.

Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, Lipton RB.
Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/ domestic partner in the CaMEO study.
Mayo Clin Proc 2016; 91(5): 596-611 – doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.013
Questo articolo riporta un settore di un più esteso studio epidemiologico (CaMEO), dedicato all'analisi dell'influenza dell'emicrania episodica e cronica sulla qualità della vita familiare, sia dei pazienti affetti sia del coniuge/partner e degli eventuali figli, con particolare riguardo alle attività familiari e alla vita di relazione.
Lo studio è stato condotto su 80.783 soggetti sottoposti ad intervista via Web, dei quali 58.418 hanno fornito dati utilizzabili. Di questi, 16.789 risultavano affetti da emicrania, 15.313 con emicrania episodica e 1476 con emicrania cronica secondo i criteri ICHD-3 beta.
I sei ambiti di valutazione sono i seguenti: 1. Ridotta partecipazione o soddisfazione nelle attività familiari a causa della cefalea emicranica; 2. Eventi cancellati a causa della cefalea; 3. Peggioramento nella relazione con il/la partner; 4. Percezione di problemi finanziari correlati alla cefalea; 5. Effetti della cefalea sul rapporto genitori/figli (dalla parte dei figli); 6. Effetti della cefalea sul rapporto genitori/figli (dalla parte dei genitori).
Lo studio conferma e quantifica l'importante influenza negativa dell'emicrania su molte dinamiche familiari, in tutti gli ambiti analizzati.
Viene evidenziata la mancata partecipazione ad eventi familiari almeno una volta al mese in una significativa percentuale (48.2%-57.4%) di famiglie di emicranici; alcuni emicranici (24.4%-43.9%) sentono che il/la loro partner sottovaluta la loro sofferenza; un terzo dei pazienti riferisce preoccupazioni di carattere finanziario relative alla malattia; molti emicranici (29.9%-71.7%) ritengono di mancare ai loro impegni genitoriali a causa della cefalea.
L'impatto su tali variabili familiari cresce col peggiorare della frequenza delle crisi.
Il lavoro, condotto su un elevatissimo numero di soggetti, riporta informazioni in parte note, ma ha il pregio di concentrarsi sull'ingravescente impatto familiare dell'emicrania in rapporto alla frequenza delle crisi, con particolare rilievo sui soggetti affetti da emicrania cronica.
Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollaii V, Ghaffarpour M, Harirchian AH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A.
Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura; a randomized double-blind placebo-controlled study.
Headache 2016; 56: 95-103 – doi: 10.1111/head.12732
La memantina è un antagonista dei recettori NMDA del glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio implicato nella patogenesi dell'emicrania. Alcuni studi condotti in aperto hanno suggerito l'efficacia di tale farmaco nella profilassi dell'emicrania.
Il presente è il primo studio in doppio cieco randomizzato vs. placebo che ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità della memantina 10 mg in pazienti affetti da emicrania senz'aura, escludendo casi di emicrania cronica, cefalea da uso eccessivo di farmaci ed emicrania farmaco-resistente.
I limiti del lavoro sono il limitato numero di pazienti arruolati (60, 30 nel braccio farmaco, 30 nel braccio placebo) e la breve durata del follow-up (12 settimane). Età media 34.4 aa., 77% F, frequenza mensile attacchi 3-7, MIDAS 12-25.
L'indice di efficacia primario era la riduzione della frequenza degli attacchi, gli indici secondari venivano misurati mediante vari *scores* di dolore, sintomi psichici e qualità della vita, nonché assunzione di analgesici.
La memantina è risultata significativamente superiore al placebo in tutti gli indici di efficacia, esclusi quelli relativi ad ansia e depressione e al consumo di analgesici. Il profilo di tollerabilità non ha mostrato significative differenze nei due gruppi.
Oltre alla significativa efficacia sul dolore, gli Autori sottolineano la soddisfacente tollerabilità del farmaco rispetto ad altre opzioni terapeutiche per l'emicrania. Necessari ulteriori studi sull'efficacia a lungo termine del farmaco, su casi di emicrania con aura o farmaco-resistente, e studi comparativi vs. trattamenti attivi.

Giamberardino MA, Affaitati G, Martelletti P, Tana C, Negro A, Lapenna D, Curto M, Schiavone C, Stellin L, Cipollone F, Costantini R.
Impact of migraine on fibromyalgia symptoms.
J Headache Pain 2016; 17: 28-36 – doi: 10.1186/s10194-016-0619-8
Lo studio analizza la frequente comorbidità tra fibromialgia ed emicrania episodica ad alta frequenza di crisi/cronica, indagando l'iperalgesia somatica condivisa da entrambe le condizioni.
Cinque gruppi di pazienti di sesso femminile, affette da fibromialgia isolata (FMS) o in associazione ad emicrania ad alta frequenza (FMS+M1) o cronica (FMS+M2), e da emicrania isolata ad alta frequenza (M1) o cronica (M2), sono stati sottoposti a misurazione della soglia al dolore mediante stimolazione elettrica o alla pressione, frequenza degli attacchi emicranici e/o delle esacerbazioni acute del dolore fibromialgico *(flares)* mediante diario, per una durata di tre mesi.
Tutte le pazienti fibromialgiche erano stabilmente in trattamento con amitriptilina 10 mg/die, non sospesa per ragioni etiche.
Le pazienti con fibromialgia in associazione ad emicrania ad alta frequenza sono state ulteriormente suddivise in un gruppo sottoposto a profilassi antiemicranica con flunarizina 5 mg/die per tre mesi e in un gruppo senza profilassi.
Tutte le misurazioni della soglia al dolore mostravano un trend peggiorativo (con elevata significatività statistica) dalla condizione M 1 alla M2, FMS, FMS+M1 e FMS+M2 e della frequenza dei *flares* fibromialgici dalla condizione FMS alla FMS+M1 e FMS+M2.
Le pazienti trattate con profilassi antiemicranica, oltre a miglioramento della frequenza delle crisi, evidenziavano anche una significativa riduzione dei *flares* fibromialgici e della soglia al dolore elettrico e alla pressione.
I risultati dello studio evidenziano un' ipersensibilità al dolore condivisa dai pazienti fibromialgici ed emicranici, con trend peggiorativo in funzione della frequenza delle crisi emicraniche, e una correlazione temporale tra crisi emicraniche e *flares* fibromialgici, verosimilmente dovute a processi di sensibilizzazione al dolore di origine centrale, come indagato da altri studi.
La profilassi antiemicranica ha portato a miglioramento anche della sintomatologia fibromialgica.
Opportuni ulteriori studi mediante gruppo di controllo con placebo e un'osservazione più prolungata.

Morris J, Straube A, Diener H-C, Ahmed F, Silver N, Walker S, Liebler E, Gaul C.
Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache.
J Headache Pain 2016; 17: 43-51 – doi: 10.1186/s10194-016-0633-x
Gli Autori hanno condotto un'indagine farmacoeconomica circa il rapporto costi-

benefici della profilassi della cefalea a grappolo cronica mediante stimolazione non invasiva del n. vago (nVNS) (Gamma-Core) + terapia standard (*Standard of Care* - SoC) a confronto con la sola terapia standard (SoC *alone*). é stata altresì condotta una valutazione di qualità di vita (QALY) nei due scenari.
I dati circa l'efficacia clinica di tale trattamento derivano dallo studio PREVA, condotto dallo stesso gruppo e pubblicato sulla rivista "Cephalalgia" nel 2015.
Tale studio aveva dimostrato un significativo miglioramento delle crisi mensili e del consumo di farmaci sintomatici nei pazienti trattati per 4 settimane con nVNS+SoC vs. SoC *alone* + 4 settimane con nVNS+SoC , nonché della qualità di vita dei pazienti.
Il presente studio di farmacoeconomia estrapola i dati dello studio PREVA ad un anno, calcolando i costi (in Germania e applicando i dati ai costi nel Regno Unito) delle applicazioni di Gamma-Core e dei farmaci sintomatici in rapporto a quanto rilevato dallo studio PREVA.
Il periodo di un anno è stato scelto, nonostante le terapie con nVNS in genere si protraggano più a lungo, per non introdurre troppa incertezza derivante dall'estrapolazione dei dati.
I costi annuali attesi della terapia con nVNS+SoC sono quantificabili in € 7096.69 a fronte di € 7511.35 per la SoC *alone*.
La qualità di vita risulta migliore (QALY 0.607 vs. 0.522) nel primo gruppo. I costi calcolati secondo le tariffe inglesi risultano analoghi.
Gli Autori concludono che la profilassi della cefalea a grappolo cronica con nVNS+SoC presenta un migliore rapporto costi-benefici rispetto alla sola terapia standard.

Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS.
Patent Foramen Ovale and migraine: closing the debate – A review.
Headache 2016;56:462-478 – doi: 10.1111/head.12779

Curto M, Lionetto L, Negro A, Capi M, Fazio F, Giamberardino MA, Simmaco M, Nicoletti F, Martelletti P.
Altered kynurenine pathway metabolites in serum of chronic migraine patients.
J Headache Pain 2016; 17: 47 – doi: 10.1186/s10194-016-0638-5

Koppen H, Palm-Meinders IH, Mess WH, Keunen RW, Terwindt GM, Launer LJ, van Buchem MA, Kruit MC, Ferrari MD.
Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity.
Neurology 2016; 86: 1668-1675 – doi: 10.1212/WNL.0000000000002538

Åsberg AN, Stovner LJ, Zwart J-A, Winsvold BS, Heuch I, Hagen K.
Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study.
Cephalalgia 2016; 36(4): 351-357 – doi: 10.1177/0333102415593090

SISC
Giornale delle Cefalee

ANNO XII • N. 2 GIUGNO 2016 • GIORNALE TRIMESTRALE.
Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005
Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris
Comitato di Redazione: • Pierangelo Geppetti • Silvia Benemei • Eleonora Rossi • Marco Trucco • Chiara Lupi
Progetto Grafico: Media Enter

PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it (clicca La Società – Raccolta Fondi).