
METODOLOGIA

PROCEDURA GENERALE

È stata condotta una ricerca Medline dal 1975 (CLUSTER) e dal 1966 (EMICRANIA) al 2001.

Per l'emicrania sono state fornite le seguenti parole chiave: migraine/diagnosis; migraine/MRI; cluster; migraine/CT; migraine/EEG; migraine/laboratory parameters; migraine/evoked potentials and event-related potentials; migraine management; migraine/acute treatment; migraine/ prophylactic treatment; migraine/non-pharmacological treatment; migraine/each symptomatic and preventive drugs; migraine/behavioural treatment; migraine/bio-feedback; migraine/ acupuncture; migraine/hypnotherapy.

Per la cefalea a grappolo sono state utilizzate le seguenti parole chiave: cluster headache/diagnosis; cluster headache/MRI; cluster headache/CT; cluster headache/EEG; cluster headache/nitroglycerin test; cluster headache/histamine test; cluster headache/acute treatment; cluster headache/prophylactic treatment; cluster headache/each symptomatic and preventive drugs; cluster headache/non-pharmacological treatment; cluster headache/surgical procedure; cluster headache/gasser ganglion rhizolysis; cluster headache/gamma knife.

Gli articoli più recenti sono stati reperiti attraverso l'Index Medicus e la consultazione degli ultimi numeri delle riviste scientifiche internazionali del settore fino al febbraio (CLUSTER) –marzo (EMICRANIA) 2001. Inoltre, sono state analizzate le bibliografie di tutti gli articoli, così rinvenuti, al fine di ottenere ogni altro possibile articolo attinente. Ciascun articolo è stato rivisto nella sua interezza. Non sono stati considerati gli abstracts per la definizione dei livelli di evidenza, forza scientifica dell'evidenza e raccomandazione.

DIAGNOSI DELL'EMICRANIA E DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

➤ Per quanto concerne la diagnosi sono stati presi in considerazione tutti i

lavori su Medline e Pubmed riguardanti la stima della sensibilità, specificità e valore predittivo dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, degli esami laboratoristici, radiologici e neuroradiologici o di altri test al fine di identificare alterazioni o patologie intra- ed extra-craniche significative in pazienti con attacchi con caratteristiche simil-emicraniche o simil-cluster, la cui relazione con gli attacchi porterebbe a definire una cefalea secondaria.

- Per l'emicrania tale valutazione è stata effettuata sulla base di tutti i lavori citati su Medline e Pubmed riguardanti studi condotti su casistiche composte da almeno 20 soggetti con cefalea primaria in cui veniva soddisfatto almeno uno dei seguenti due criteri (1).
1. confronto della storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio, esami radiologici o altri test con un esame neuroradiologico come riferimento standard: tomografia computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM) del cranio;
 2. descrizione dei risultati della valutazione neuroradiologica in una serie consecutiva di pazienti o in campioni randomizzati.

Relativamente alla diagnosi di cefalea a grappolo, sono stati eliminati gli articoli riguardanti casistiche inferiori a 30 pazienti per gli studi clinici e a 10 pazienti per gli studi relativi alle indagini strumentali e ai test d'induzione.

Il livello di evidenza e della forza scientifica sono stati stabiliti in accordo a quelli suggeriti dalle Linee Guida Americane per l'emicrania (1). Sono stati introdotti per le procedure diagnostiche per l'emicrania e la cefalea a grappolo quattro livelli di raccomandazione ottenuti dal consenso dei Membri dell'Ad Hoc Committee.

TABELLA 1: Livelli di evidenza

Livello A: Confronto, indipendente ed in cieco, con un *gold standard* di diagnosi in un ampio numero di pazienti consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto. Sono state applicate le seguenti definizioni:

Indipendente:

- né il risultato del test né il risultato del *gold standard* sono utilizzati per selezionare i pazienti per lo studio.

Cieco:

- test e *gold standard* applicati ed interpretati senza conoscere il risultato uno dell'altro.

Gold standard:

- i risultati delle diverse indagini strumentali e del *follow-up* che stabiliscono la vera diagnosi o evoluzione della condizione in oggetto.

Condizione in oggetto:

- la malattia o sindrome che i segni e sintomi identificano.

Numero ampio:

- numero sufficiente di pazienti per avere ristretti limiti di confidenza sulla risultante sensibilità e specificità o tasso di probabilità.

Livello B: Confronto indipendente, in cieco con un *gold standard*, in un limitato numero di pazienti consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto.

Numero limitato:

- numero insufficiente di pazienti per avere ristretti limiti di confidenza sulla risultante sensibilità e specificità o tasso di probabilità.

Livello C: Confronto indipendente, in cieco con un *gold standard*, in pazienti non consecutivi sospettati di avere la condizione in oggetto.

Livello D: studi che non hanno i requisiti per raggiungere il livello C di evidenza.

TABELLA 2: Forza dell'evidenza per la diagnosi dell'emicrania e della cefalea a grappolo

Grado +++:	Almeno 2 studi clinici ben impostati, in coorti di pazienti direttamente attinenti alla raccomandazione danno un <i>pattern</i> concordante di risultati.
Grado ++:	Uno studio clinico ben impostato direttamente attinente alla raccomandazione o evidenze da 2 o più studi clinici randomizzati in coorti di pazienti che supportano la raccomandazione, ma il supporto scientifico non è ottimale. Per esempio, vi sono pochi studi oppure gli studi esistenti sono di scarsa numerosità o discordanti.
Grado +:	L'Ad Hoc Committee raggiunge il consenso sulla raccomandazione in assenza di studi clinici o sulla base di studi condotti utilizzando gruppi di studio differenti dal gruppo oggetto della raccomandazione.
Grado 0:	Nessuna evidenza e/o consenso da parte del Comitato delle Linee Guida Italiane.

TABELLA 3: Livelli di raccomandazione per la diagnosi dell'emicrania e cefalea a grappolo

Giudizio clinico per le procedure diagnostiche:

Livello I:	Indispensabile per una corretta diagnosi
Livello II:	Fortemente raccomandata, sebbene non indispensabile
Livello III:	Da considerare in relazione al caso specifico
Livello IV:	Non raccomandata

TERAPIA SINTOMATICA E DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA E DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

L'Ad Hoc Committee ha definito per ogni farmaco sintomatico e di profilassi per l'emicrania e per la cefalea a grappolo i livelli di evidenza, la forza scientifica dell'evidenza, la valutazione clinica, derivata dal consenso dei Membri, per ogni principio attivo disponibile e non in Italia per il quale esistono dati a supporto dell'efficacia o dell'uso.

I criteri utilizzati per i livelli di evidenza, l'effetto scientifico e la valutazione clinica sono riportati nelle Tabelle 4, 5 e 6. Per l'effetto scientifico si è

tentato di definire in maniera più precisa rispetto alle Linee Guida Americane il livello di significatività statistica e l'entità dell'effetto clinico. Relativamente alla valutazione clinica sono state fissate alcune percentuali relative ai pazienti con beneficio clinico al fine di definire meglio i vari punteggi, nel tentativo di ovviare a termini molto generici come "most", "few" riportati nella definizione di "Impressione clinica" delle Linee Guida Americane. (1)

Sulla base del livello di evidenza, forza scientifica dell'evidenza, valutazione clinica e della presenza di eventi avversi (per i quali si rimanda, riguardo alla definizione di frequenza e gravità, al glossario) sono stati definiti 4 gruppi di raccomandazione per i farmaci sintomatici e di profilassi dell'emicrania e della cefalea a grappolo (Tabella 7).

TABELLA 4: Livelli di evidenza per il trattamento dell'emicrania e della cefalea a grappolo

Livello A) Due o più studi clinici controllati secondo le norme di "good clinical practice" GCP (controllati, randomizzati, in doppio cieco vs placebo o vs principio attivo per i quali sia stata provata l'efficacia).

Livello B) – Uno studio clinico controllato secondo le norme di GCP o
– Uno o più studi clinici ben controllati di tipo caso-controllo o
– Studi di coorte.

Livello C) Parere favorevole dei due terzi del Comitato di esperti, controlli storici, studi non randomizzati, case reports.

TABELLA 5: Forza scientifica dell'evidenza per il trattamento dell'emicrania e della cefalea a grappolo

- +++ La differenza dei parametri di efficacia per il farmaco in studio rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con un notevole livello di significatività ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$). Gli eventi avversi sono rari o occasionali e non gravi.
 - ++ La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con il minimo livello di significatività ($p < 0,05$) o viene raggiunto il livello minimo clinicamente significativo (differenza dei parametri utilizzati $< 15\%$)*.
 - + La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo non è statisticamente significativa.
 - 0 Il farmaco è inefficace o è caratterizzato da eventi avversi gravi.
-

* *In questo gruppo vengono inclusi anche farmaci per i quali le differenze dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo sono superiori al minimo livello di significatività statistica, ma per i quali sono riscontrati eventi avversi frequenti, non gravi.*

TABELLA 6: Valutazione clinica dell'efficacia dei farmaci per il trattamento dell'emicrania e della cefalea a grappolo

- +++ La maggioranza dei pazienti (più del 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi più del 30% è libero dal dolore.
 - ++ Una discreta percentuale di paziente (dal 40 al 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi dal 20 al 30% è libero dal dolore.
 - + Alcuni pazienti (dal 20% al 40%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi fino al 20% è libero dal dolore.
 - 0 Meno del 20% dei pazienti trattati ottiene un beneficio clinico.
 - ? Indica l'impossibilità del Comitato ad esprimere un giudizio clinico per non esperienza a riguardo.
-

Osservazioni: il giudizio di efficacia per la terapia sintomatica è riferito a determinati time points (due ore per l'emicrania e 30 minuti per la cefalea a grappolo). Il giudizio di efficacia per la terapia di profilassi dell'emicrania è riferito al criterio di una riduzione di almeno il 50% della frequenza e/o intensità delle crisi. Il giudizio di efficacia per la terapia di profilassi per i pazienti con cefalea a grappolo è riferito alla capacità

del farmaco di indurre una rapida scomparsa degli attacchi e di ottenere, di conseguenza, una conclusione della fase di grappolo. Questo giudizio può essere difficile nelle forme ricorrenti nelle quali il periodo di crisi può esaurirsi spontaneamente e non come conseguenza della terapia instaurata.

TABELLA 7: Gruppi di raccomandazione dei farmaci per l'emicrania e la cefalea a grappolo

Livello I: Farmaci di elevata efficacia supportata da una notevole significatività statistica (evidenza da almeno due studi controllati con placebo o vs principio attivo di cui è provata l'efficacia) e ottimo beneficio clinico (valutazione clinica +++), e con eventi avversi lievi o moderati.

Livello II: Farmaci la cui efficacia è supportata da valori di significatività statistica meno elevata rispetto al gruppo I e con un beneficio clinico meno significativo (valutazione clinica ++) e con eventi avversi di lieve o moderata intensità.

Livello III: Farmaci di cui è evidente l'efficacia dal punto di vista statistico ma non clinico o che mostrano una modesta efficacia clinica ma che non è significativa dal punto di vista statistico (risultati conflittuali o evidenze non conclusive). Tale gruppo include anche farmaci per i quali non esistono trial randomizzati o controllati a supporto dell'efficacia, ma che sono stati inseriti tra i farmaci della terapia sintomatica o di profilassi sulla base del consenso dei Membri dell'Ad Hoc Committee.

Si dividono in:

- a) farmaci che presentano eventi avversi non gravi.
- b) farmaci con dubbia sicurezza o con complesse indicazioni per l'uso (come diete speciali) o importanti interazioni farmacologiche.

Livello IV: Farmaci di cui è provata l'efficacia ma con frequenti e gravi eventi avversi oppure farmaci di cui non è provata l'efficacia dal punto di vista clinico o statistico (non differenza rispetto al placebo) o di cui non è noto il beneficio clinico o la significatività statistica dell'efficacia (non disponibilità di dati o insufficienti evidenze a riguardo).

TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELL'EMICRANIA E DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

La valutazione dei lavori disponibili in letteratura, incluse le reviews (in

particolare quella sull'agopuntura del Cochrane Collaborative Group per la profilassi dell'emicrania), non hanno permesso di definire livelli di evidenza, forza scientifica e giudizio clinico. Sono stati quindi riportati soltanto i risultati dei singoli studi e, quando possibile, i pareri espressi dai Membri dell'Ad Hoc Committee.

Riferimenti bibliografici

- 1) McCrory DC, Matchar DB, Gray RN, Rosenberg JH, Silberstein SD. Overview of program description and methodology. In: Evidence-based guidelines for migraine headache. US Headache Consortium. 2000;<http://www.aan.com/public/practiceguidelines/01.pdf>.