



Giornale delle Cefalee

PERIODICO
SCIENTIFICO
E DI INFORMAZIONE
DELLA SOCIETÀ
ITALIANA
PER LO STUDIO
DELLE CEFALIE

Anno XII • N. 1 • Marzo 2016

SOMMARIO

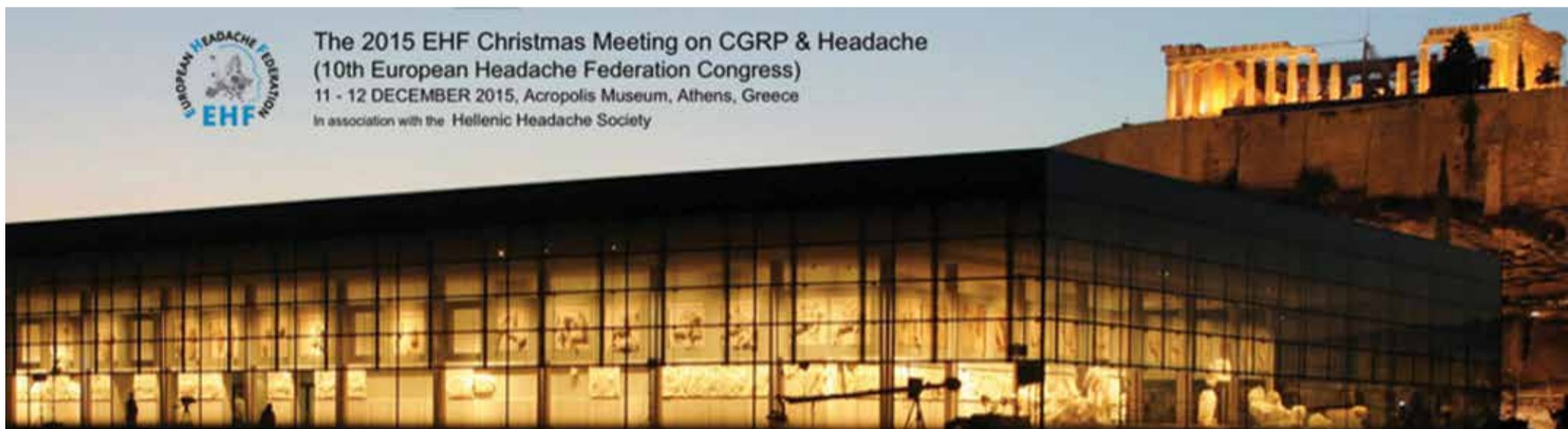
1 Resoconti partecipanti
SISC • Martina Curto

2 Resoconti partecipanti
SISC • Ilenia Corbelli
Giuseppe Cosentino

3 Resoconti partecipanti
SISC • Roberto De Icco
Davide Di Lenola

4 Comunicazioni

Resoconti partecipanti SISC 10th European Headache Federation Congress



Martina Curto

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma
Centro di Riferimento Regionale Cefalee, Ospedale Sant'Andrea

Il 12 dicembre 2015 si è concluso ad Atene, presso il Museo dell'Acropoli e tra le sue uniche e prestigiose esposizioni, il primo meeting di



Natale della European Headache Federation, il cui focus è stato il CGRP, o Calcitonin Gene Related Peptide, nelle cefalee primarie. Il Congresso è stato aperto da un caloroso saluto di benvenuto dei chairman Prof. Paolo Martelletti e Dimos Dimitrios Mitsikostas, ed ha subito dopo offerto le Letture di Apertura dedicate alla storia del CGRP, i modelli sperimentali di emicrania indotta da CGRP nell'uomo e le promettenti implicazioni future per l'entrata nell'utilizzo clinico dei nuovi farmaci anti-CGRP. Il ricco programma scientifico ha affrontato il ruolo del CGRP nella cefalea a tutto tondo: le ultime scoperte in ambito di fisiopatologia sono state esposte da esperti ricercatori di elevata levatura, come Lars Edvinsson (Lund, Svezia), Peter Goadsby (Londra, UK) e Rami Burstein (Boston, USA) mentre le novità in ambito di ricerca clinica da ricercatori clinici come Messoud Ashina (Copenaghen, Danimarca) e Gisela Terwindt (Leiden, Paesi Bassi). Si è poi affrontato il potenziale ruolo terapeutico del CGRP alla luce delle nuove scoperte sui meccanismi di cronicizzazione del dolore e sul coinvolgimento delle vie serotoninergiche, dopaminergiche e dell'orexina.

Durante la seconda giornata di congresso, oltre alle nuove frontiere dell'OMICS nell'emicrania, si è affrontato il tema della futura entrata nell'utilizzo clinico dei nuovi anticorpi monoclonali anti-CGRP, già sperimentati con successo nei trial di fase due. Sono stati inizialmente illustrati i dati provenienti da

studi clinici effettuati con altri anticorpi monoclonali anche in patologie diverse dall'emicrania, e successivamente Jennifer Stratton (Los Angeles, USA) ha egregiamente esposto una sintesi della letteratura oramai vasta sui dati preclinici ottenuti con gli anticorpi monoclonali anti-CGRP nell'emicrania.

Nell'ultima sessione del congresso sono stati esposti nello specifico i dati provenienti dai trial di fase due di quattro diversi anticorpi monoclonali, che hanno già dimostrato efficacia clinica sia nel trattamento dell'emicrania episodica e che della cronica, con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza per i pazienti. Prima dell'apertura dei lavori scientifici si sono tenuti due Teaching courses contemporanei in entrambe le giornate che, nonostante l'orario ben poco mediterraneo, hanno registrato il tutto esaurito.

I corsi di formazione specifici hanno riguardato argomenti di prima linea: dalla diagnosi di emicrania in acuzie, ai trattamenti per emicrania cronica resistente (tossina botulinica e neuromodulazione) fino alle sindromi associate a dolore cronico neuropatico.

La scelta della sede del primo Meeting natalizio della European Headache Federation, il prestigioso Museo dell'Acropoli di Atene immerso in uno spazio passato sospeso nel tempo, e del suo tema centrale, il prossimo futuro nel trattamento della cefalea, ha permesso ai partecipanti di vivere un'esperienza culturale unica nel suo genere.



Sarebbe interessante sapere se, del 10th European Headache Federation Congress, ne è stata decisa la struttura del programma prima ancora di scegliere l'incantevole cornice di Atene come sede del congresso o se è stato il contrario, decidendo prima Atene e poi stilato il programma. Quello che è certo è che l'accoppiata tra il programma di quest'anno e la città ospitante non poteva essere migliore. Secondo la mitologia, gli dei dell'Olimpo stabilirono che questa città, fondata su uno sperone roccioso vicino al mare, avrebbe preso il nome dalla divinità che avesse donato agli uomini il bene più prezioso. Vinse Atena (dea della saggezza) facendo nascere un ulivo simbolo di pace e prosperità sulla fonte di acqua salmastra fatta affiorare da Poseidone (dio del mare). Gli dei decretarono che l'ulivo fosse il dono più utile, perché avrebbe fornito nutrimento, olio e legno: da allora Atena domina la mitologia Ateniese e l'ulivo è il suo simbolo. Gli ulivi sono presenti in tutta la città e ne è piena, alle sue pendici, anche l'Acropoli stessa. Ospitato all'interno del Museo dell'Acropoli, anche il 2015 EHF Christmas Meeting on CGRP and Headache ha rappresentato un ulivo donato a tutta la comunità scientifica. Le radici di tale ulivo sono state i 4 Teaching Courses del primo mattino, svolti in un ambiente intimo e colloquiale, fonte di nutrimento per il rinfoltirsi delle fronde, piattaforma per condividere e per formare strette reti per future collaborazioni. Il corso "Primary Headache in ER" ha ricordato che l'attenzione per la ricerca delle red flags

deve essere sempre viva, o, per citare il monito di Lars Bendtsen e Margarita Sanchez del Rio: "Search vigourously for secondary headaches if clinical picture is unusual". Una viva discussione ha interessato il corso "Neuromodulation in headaches", che ha trattato le tecniche invasive, non invasive, periferica e centrale, continua e intermittente, e quelle con target specifici e non specifici (occipital nerve stimulation, trigeminal nerve stimulation, vagus nerve stimulation, transcranial stimulation and direct current stimulation) i cui take home messages condivisi da studenti e Professori (Delphine Magis, Michel Lanteri-Minet e Tim Jurgens) sono stati: provare prima l'approccio non invasivo (riservando i trattamenti invasivi solo alle forme croniche di cefalea a grappolo ed emicrania), fare una diagnosi meticolosamente corretta, verificando la presenza di medication overuse headache e le caratteristiche di refrattarietà della cefalea, ma soprattutto selezionare i pazienti mediante un approccio multidisciplinare, verificandone, non solo ma soprattutto, la comorbidità psichiatrica. Le radici affondano anche nella storia delle scoperte sul CGRP (presentate dal Professor Edvinsson), potente vasodilatatore dei nervi perivascolari cranici, scoperto nei primi anni 80 dello scorso secolo. Seguirono vari studi che evidenziarono il CGRP come molecola onnipresente in numerose strutture cerebrali, dai pathways dolorifici sensitivi ascendenti (come ad esempio la via spino-talamica), ma anche nel talamo stesso, nel PAG, nelle cellule del Purkinje, nell'ipotalamo, nell'amigdala e nello striato. Come ha presentato la Professoressa Andreou, il CGRP è sintetizzato nei neuroni ed è rilasciato dai neuroni sensitivi, insieme al Glutammato. Inoltre, coinvolge il complesso SNARE (lo stesso implicato nella tossina botulinica) e subisce il ritmo circadiano. Presenta due azioni: quella neuronale, portando ad una sensibilizzazione dei neuroni di I e II ordine (ma non di III ordine), ed un'azione vascolare, sia direttamente sulle cellule muscolari lisce arteriose del sistema trigemino-vascolare, ma anche attivando il pathway endoteliale dell'ossido nitrico. Si è passato poi attraverso i modelli sperimentali umani sul CGRP, soprattutto per quanto riguarda le neuroimaging (di AngioRM e RM funzionale in volontari sani, per fare un esempio), presentati dal Professor Ashina. E' solo grazie a tutto questo percorso che oggi si parla degli Ab monoclonali anti CGRP (anti ligando-CGRP oppure anti recettore del CGRP). C'è da dire che gli anticorpi monoclonali (murini,

combinati, umanoidi, umani) non sono una novità in campo medico e neurologico come i Professori Kollias e Limmroth hanno spiegato, soprattutto nel campo della sclerosi multipla, patologia in cui i rischi ed i benefici sono stati soppesati (Natalizumab e PML ad esempio) studiando anche strategie per minimizzarne i rischi. Tutto questo fermento scientifico è dedicato e dedito al paziente, soprattutto il paziente con dolore cronico, tensivo, emicranico, faciale o con grappolo, con o senza abuso di farmaci sintomatici. I pathways serotoninergico, dopaminergico e delle orexine sono pressochè tutti coinvolti sia nella cefalea, sia nei sintomi d'accompagnamento, sia in quelli premonitori l'attacco, risultando in un intreccio articolato e variopinto. In questo scenario la Professoressa Maassen van der Brink ha descritto, nell'ambito della sessione di Neurofarmacologia, la classe dei triptani, concludendo con i "Novel serotoninergic targets – beyond triptans", come per esempio l'antagonista del recettore 5HT-7, e l'agonista del recettore 5HT-1F. Sulle fronde dell'ulivo troviamo gli anticorpi monoclonali, mossi da studi preclinici e portatori di risultati più che promettenti, proiettati verso il futuro con studi di fase III, da concepire possibilmente su una coorte più ampia e con un follow-up più lungo per riprodurre quanto più possibile una futura pratica clinica. Un ulivo sempre più vivo e produttivo custodito dai due eccellenti tedorfi Professor Mitsikostas e Professor Martelletti.

Lecture consigliate

- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2010 Oct;6(10):573-82. doi: 10.1038/nrneurol.2010.127. Epub 2010 Sep 7.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al; ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1100-7. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1. Epub 2014 Oct 5.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014 Sep;13(9):885-92. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70128-0. Epub 2014 Aug 10.
- Noseda R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigemino-vascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One.* 2014 Aug 4;9(8):e103929. doi: 10.1371/journal.pone.0103929. eCollection 2014.
- Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia.* 2013 Jun;33(8):512-25. doi: 10.1177/0333102413483933.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al; European Headache Federation. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 2013 Oct 21;14:86. doi: 10.1186/1129-2377-14-86.



Giuseppe Cosentino

Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche
Università degli Studi di Palermo

Ringrazio la Società Italiana per lo Studio delle Cefalee per la possibilità concessa di partecipare al 10th European Headache Federation Congress. Si è trattato di un evento estremamente stimolante oltreché formativo. Questo anche grazie all'alto livello delle relazioni (e dei relatori), oltreché alla azzeccata scelta degli argomenti trattati. A dire il vero ho trovato molto interessanti tutte le sessioni. Quelle inerenti i meccanismi fisiopatologici delle cefalee primarie sono state di mio grande interesse essendo argomenti di cui mi occupo direttamente in ambito di ricerca. In tal senso ho infatti potuto trovare interessanti spunti di riflessione e ho potuto confrontarmi direttamente con alcuni dei relatori presenti al congresso. Ho trovato estremamente interessanti le relazioni inerenti sia il ruolo del CGRP nell'ambito della fisiopatologia dell'emicrania

che le grosse potenzialità degli anticorpi monoclonali nell'ambito della terapia di profilassi dell'emicrania.

Di quest'ultimo aspetto in particolare ero al corrente solo "per sentito dire" e pertanto ho avuto modo di apprendere delle informazioni che sicuramente mi risulteranno utili in ambito clinico, occupandomi insieme al dott. Brighina dell'ambulatorio delle cefalee del Policlinico di Palermo.

Come ultima osservazione, ho avuto modo di riflettere sull'enorme potenziale degli anticorpi monoclonali nel trattamento di moltissime patologie neurologiche e non, sia disimmuni che di altra natura (neoplasie, sindromi dolorose, etc).

Si tratta di un campo di ricerca affascinante in evoluzione continua che probabilmente nei prossimi anni darà grandi risultati.

Roberto De Icco

Medico in formazione specialistica di Neurofisiopatologia, Università degli Studi di Pavia Headache Science Centre, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino" Consorzio di Ricerca Disordini Adattativi e Dolore cefalico



Il 10° Congresso EHF, organizzato ad Atene nella cornice del Museo dell'Acropoli nei giorni 11-12 dicembre 2015, ha visto la partecipazione di alcuni dei maggiori esponenti internazionali della Ricerca clinica e preclinica nell'ambito delle Cefalee. L'argomento centrale del meeting è stata l'analisi della relazione tra il Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) e le principali forme di cefalea primaria, analizzando sia la sua funzione nella fisiopatologia di questi disordini sia il suo possibile ruolo come target di nuove terapie. Il CGRP è stato scoperto nel 1942 quale prodotto alternativo del gene per la calcitonina. Inizialmente riconosciuto quale peptide con effetto vasodilatatore,

presto si è capito il suo più ampio coinvolgimento nei meccanismi di autoregolazione cerebrale del sistema trigemino-vascolare e nocicettivo. Più recentemente si è ipotizzato che il CGRP fosse implicato nella patogenesi emicranica e tale ipotesi è stata avvalorata da alcuni riscontri: aumento del CGRP nel sangue refluo giugulare durante attacco emicranico, inibizione del rilascio di CGRP dopo somministrazione di triptano (sumatriptan), connessioni periferiche di neuroni contenenti CGRP con nucleo spinale dorsale del V° nervo cranico. Inoltre è possibile che il CGRP non sia implicato solo nella genesi del singolo attacco di cefalea, ma che abbia un ruolo anche nei meccanismi di cronicizzazione, rappresentando un punto di convergenza di diversi stimoli capaci di produrre sensibilizzazione centrale. Il CGRP è formato da due esoni sul cromosoma 11 che codificano rispettivamente per l' α -CGRP (presente nel sistema nervoso centrale) e per il β -CGRP (a localizzazione principalmente enterica). Il peptide viene prodotto e conservato a livello neuronale (immunoistochimica positiva a livello delle fibre C e Ad afferenti spinali del ganglio sensitivo trigeminale), mentre il recettore (la cui forma attiva è costituita da un dimero CLR-RAMP1) è variamente distribuito a livello nell'encefalo, ma la sua presenza risulta particolarmente importante a livello del ganglio trigeminale in quanto questo, essendo all'esterno della barriera emato-encefalica, può rappresentare un importante sito d'azione farmacologica. La liberazione antidromica di CGRP a livello del nucleo caudale trigeminale (C1-C2) permetterebbe inoltre

l'attivazione di vie nocicettive tronco-encefaliche dirette al talamo e ad aree corticali. Partendo da queste basi sono state sviluppate molecole che agissero sul network del CGRP con l'obiettivo di sviluppare nuove terapie farmacologiche per il trattamento delle cefalee primarie. In particolare sono stati inizialmente sviluppati antagonisti del recettore del CGRP la cui sperimentazione è stata rallentata negli ultimi anni a causa di alcuni importanti effetti collaterali, quali la tossicità epatica. Più recenti e degni di nota appaiono le terapie biologiche con anticorpi monoclonali anti-CGRP. Ad oggi sono state sviluppate 4 molecole che in studi preliminari si sono dimostrate più efficaci rispetto al placebo nel ridurre il numero di giorni di emicrania mensile a medio-lungo termine (8-12 settimane). Inoltre tali terapie hanno presentato un'alta percentuale di paziente "responder" (fino al 50%), anche in questo caso significativamente maggiore rispetto al placebo. Attualmente non sono stati riscontrati effetti collaterali di rilievo durante terapia biologica anti-CGRP, ma ovviamente saranno necessari ulteriori studi e la prescrizione ad un alto numero di pazienti per trarre conclusioni definitive. Nel complesso il 2015 EHF Christmas Meeting on CGRP and Headache si caratterizza come un evento internazionale di alto profilo scientifico che ha posto un punto fisso sullo stato dell'arte della relazione tra CGRP e Cefalee Primarie, rinnovando l'invito a proseguire la ricerca in quest'ambito al fine non solo di ampliare le conoscenze sulla fisiopatologia dell'emicrania, ma anche per sviluppare nuovi approcci terapeutici.

Davide Di Lenola

Specializzando in Neurologia
Centro Cefalee, "Sapienza" Università di Roma, Polo Pontino



Il Christmas Meeting organizzato dalla European Headache Federation ad Atene è stato il primo congresso di livello internazionale a cui ho avuto l'opportunità di partecipare.

Gli spunti di riflessione offerti sono stati molti, come ad esempio la possibilità che il polipeptide CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide, polipeptide legato al gene della calcitonina) possa rappresentare un importante bersaglio terapeutico nel trattamento delle cefalee primarie. Infatti, valori elevati di CGRP sono stati rilevati in concomitanza sia di attacchi di emicrania che di cefalea a grappolo, configurando il rilascio di CGRP a livello delle terminazioni periferiche della prima branca del trigemino come l'arrivo finale

del dolore cefalico in genere. Dato di ulteriore interesse è quello che anche i farmaci antiemcranici di utilizzo più comune, come i triptani, abbiano come possibile meccanismo di azione l'inibizione a livello pre-sinaptico proprio del rilascio di CGRP. Ho trovato poi interessante, seppur controversa, l'ipotesi proposta da diversi relatori, nell'ambito della round table dedicata ai meccanismi di cronicizzazione del dolore, di una possibile origine nocicettiva di disturbi classicamente ritenuti di origine centrale come la cefalea di tipo tensivo e l'emicrania cronica.

La florida attività di ricerca e le centinaia di lavori scientifici prodotti hanno portato negli anni ad un'espansione delle conoscenze circa gli aspetti più disparati inerenti il campo delle cefalee (neurofisiologia, neuroimaging, farmacologia, genetica, ecc.).

Purtroppo, nella pratica clinica, la medicina basata sull'evidenza può talvolta mal interfacciarsi con le esigenze del singolo individuo. Ho apprezzato quindi che vi fosse una sessione del congresso espressamente dedicata alla medicina personalizzata, un tema a mio parere che è e sarà sempre più attuale.

La presentazione dei risultati sugli studi di efficacia degli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP e il suo recettore ha rappresentato uno dei temi più caldi del congresso. Infatti se da un lato la significatività dei dati circa l'efficacia dei diversi anticorpi testati finora rispetto al placebo è un elemento comune a tutti gli studi e pare proiettarsi direttamente in una nuova era nella terapia delle cefalee, dall'altro non mancano delle criticità.

A mio avviso una di queste è, ad esempio, il divario tra la diminuzione del numero medio di giorni con emicrania, che pur essendo significativa si attesta su valori tendenzialmente bassi, e la percentuale dei soggetti definiti "responder" (riduzione di almeno il 50% dei giorni con cefalea rispetto al tempo 0) che in tutti gli studi è estremamente elevata.

La buona notizia è che la totalità di questi studi ha messo in evidenza come questa nuova classe di farmaci biologici non porta con sé un grosso carico di eventi avversi, avendo quindi un buon profilo di sicurezza, soprattutto se si comparano i dati con quelli ottenuti nell'era degli anticorpi anti-TNF, nel trattamento di altre patologie neurologiche. È bene però considerare che tutte le molecole portatrici di un segnale agiscono nell'ambito di un range omeostatico di normalità, agli estremi opposti del quale si possono trovare patologie differenti; è verosimile che così come un eccesso di CGRP possa scatenare un fenomeno patologico (cefalea), anche un suo difetto possa innescare eventi avversi ancora non completamente noti.

Fisiologicamente il CGRP è un potente vasodilatatore arterioso che viene rilasciato nell'ambito del riflesso cardiovascolare di adattamento del calibro dei vasi arteriosi cerebrali alle modificazioni pressorie allo scopo di prevenire fenomeni ischemici.

Ritengo quindi che, nel lungo periodo, sarà necessario monitorare con attenzione i possibili effetti avversi di una terapia di profilassi che inibisce cronicamente l'attività fisiologica connessa alla liberazione del CGRP.



11TH EUROPEAN HEADACHE FEDERATION CONGRESS

1 – 3 DECEMBER 2017
ROME

Come pagare la quota sociale SISC

Scegli la soluzione più adatta a te per rinnovare la quota sociale SISC 2016

Il nuovo servizio di pagamento "on-line" disponibile sul sito www.sisc.it è sicuro, semplice e comodo.

È possibile utilizzare le carte di credito **American Express, Mastercard e Visa o il circuito Paypal**. Entra nell'Area Riservata Soci sul sito con la tua password – clicca **Rinnovo Quota** e poi scegli il metodo di pagamento: **Paypal o Carta di credito**. Una volta scelto il metodo di pagamento clicca Effettua il pagamento.

SE HAI SCELTO:

- **PayPal**: inserire la tua password, clicca Accedi e seguire le istruzioni.

- **Carta di credito**: inserire il numero della tua carta e i dati richiesti e cliccare Paga.

Ti ricordiamo che la quota associative SISC per il 2016 è di Euro 80 per i Soci Ordinari e Euro 40 per i Soci Junior (età inferiore a 35 anni).

È inoltre possibile rinnovare l'iscrizione alla International Headache Society (IHS) usufruendo, per l'anno 2016, della cifra promozionale di Euro 85 per l'Online-only membership (per ulteriori informazioni consultare il sito).

Si può infatti effettuare, in una unica soluzione, il rinnovo della quota SISC e della quota International Headache Society (IHS).

Per rinnovare la quota, hai a disposizione anche i seguenti modi:

- **BONIFICO**:

Poste Italiane SpA - Ufficio Postale Ag. 11
Via Carnesecchi, 25 - Firenze

Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee

IBAN: IT 08 S 07601 02800 000013354501

Monte dei Paschi di Siena, Ag. 2

Via Brunamonti, 47/a - Perugia

Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee

IBAN: IT 22 Y 01030 03002 000000764283.

- **BOLLETTINO POSTALE**. Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee
conto corrente: 13354501.



Giornale delle Cefalee

ANNO XII • N. 1 MARZO 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).**