



Giornale delle Cefalee

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

Anno XIII • N. 3 • Ottobre 2017

SOMMARIO

- 1 EDITORIALE**
Le terapie future dell'emicrania
Carlo Lisotto
- 3 PROGETTI SISC**
Identify chronic migraine (IT-ID-CM)
Simona Sacco et al.

- 4 Quando l'altra metà del cielo
si fa buia**
Domenico Cassano

- 5 NOVITÀ DALLA LETTERATURA**
Marco Trucco

EDITORIALE

Le terapie future dell'emicrania

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale", Pordenone

Dopo l'introduzione in commercio del frovatriptan (l'ultimo triptano lanciato sul mercato) nel 2004, la terapia dell'emicrania, sia sintomatica che preventiva, ha presentato una lunga fase di stasi, senza alcuna novità di rilievo. I farmaci per la terapia di profilassi, in particolare, sono rimasti inalterati dal 2003, anno di lancio del topiramato. Dopo la "rivoluzione epocale" dei triptani, la ricerca non ha più fornito nuove molecole con efficacia e sicurezza comparabili e i triptani, pertanto, restano tuttora i farmaci di prima scelta per le crisi di emicrania di intensità moderato-severa e lo resteranno presumibilmente ancora per diversi anni. Le uniche, ma estremamente rilevanti, novità terapeutiche riguardano il trattamento di profilassi. Nel 2013 è stata approvata dall'AIFA e commercializzata la tossina botulinica di tipo A (onabotulinumtossina A) per il trattamento preventivo dell'emicrania cronica. Nel medesimo anno si sono resi disponibili nuovi e innovativi dispositivi di neuromodulazione non invasiva, in particolare Cefaly®, neurostimolatore transcutaneo sovraorbitario e GammaCore®, neurostimolatore transcutaneo vagale (1). Negli ultimi anni, inoltre, le opzioni terapeutiche di profilassi si sono arricchite con la disponibilità di interessanti preparati nutraceutici, contenenti in particolare magnesio, riboflavina, coenzima Q10, triptofano (griffonia), partenio, acido alfa-lipoico, mirra e altre sostanze, in varie combinazioni. Per quanto concerne la terapia sintomatica, è noto come i triptani agiscono selettivamente sui recettori serotoninergici 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, tuttavia è stata dimostrata un'azione anche sui recettori 5-HT_{1F}. Si è focalizzato pertanto un particolare interesse su nuovi farmaci specificamente selettivi verso questi recettori, potenzialmente privi di effetti vascolari (2). In base ad uno studio in fase II pubblicato nel corso del 2012, un nuovo agonista serotoninergico con affinità specifica verso i recettori 5-HT_{1F} e privo di azione di vasocostrizione, il lasmitidan, si è dimostrato significativamente più efficace rispetto al placebo nel trattamento sintomatico delle crisi di emicrania. Tale molecola, alla dose di 400 mg per os, ha determinato una risposta in termini di *headache-relief* a 2 ore sovrapponibile al sumatriptan orale 100 mg (3). Tuttavia tale sostanza è risultata gravata da un'elevata

incidenza di eventi avversi di tipo centrale (sedazione, vertigini, astenia, parestesie, nausea), in misura significativamente superiore al placebo. Gli studi clinici con tale composto, pertanto, sono al momento sospesi. La formulazione in spray nasale di sumatriptan (20 mg per gli adulti e 10 mg in età evolutiva), lanciata a metà degli anni '90, è risultata sostanzialmente deludente nella pratica clinica, malgrado i dati favorevoli degli studi clinici pubblicati all'epoca. Anche in virtù di tale relativamente modesta efficacia, è stato studiato un nuovo dispositivo per permettere un più elevato assorbimento del farmaco da parte della mucosa nasale. Lo strumento implica che il paziente stesso soffi energicamente in un boccaglio, permettendo la fuoriuscita del farmaco in polvere in una narice. La manovra di insufflazione determina la chiusura del palato molle e conseguentemente la polvere, attraverso la coana posteriore, può refluire anche nell'altra narice, garantendo un migliore e più elevato assorbimento per via nasale. Lo strumento è stato denominato "dispositivo bidirezionale per l'inalazione per via nasale di sumatriptan in polvere indotto dall'insufflazione" (4). In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo (dispositivo contenente polvere di lattosio), il parametro *pain-free* a 2 ore è risultato statisticamente superiore con il farmaco, 38% vs placebo 17% (5). La nuova formulazione in spray nasale è stata commercializzata in USA in maggio 2016, ma al momento attuale sembra improbabile il suo lancio sul mercato nei paesi europei.

GEPANTI

Il campo della ricerca che sicuramente sta fornendo negli ultimi 15 anni i risultati più significativi e incoraggianti per il trattamento dell'emicrania riguarda il CGRP, neuropeptide di 37 aminoacidi. Tale sostanza appare implicata nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico. Il rilascio di CGRP dalle terminazioni delle fibre trigeminali nocicettive attivate provoca edema e vasodilatazione, determinando l'infiammazione neurogenica caratteristica del dolore emicranico (6). Il CGRP a tutt'oggi costituisce il *biomarker* di emicrania più significativo; sono stati riscontrati livelli elevati di tale sostanza nella vena giugulare esterna omolaterale alla

sede del dolore e nella saliva durante le crisi di emicrania episodica e in fase intercritica nell'emicrania cronica (7). La ricerca ha prodotto molecole antagoniste recettoriali del CGRP (i gepanti) e anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP. Finora gli studi sugli antagonisti recettoriali del CGRP non hanno condotto alla sintesi di molecole utilizzabili come terapia innovativa sintomatica dell'emicrania. Il potenziale vantaggio dei CGRP antagonisti rispetto ai triptani è l'assenza di effetti vascolari. Gli studi clinici con i gepanti sono iniziati nel 2004, con una molecola testata per via endovenosa, l'olcegepant (8). La ricerca è stata abbandonata per la scarsa biodisponibilità di tale molecola per via orale, pur con dati di efficacia promettenti. I trials clinici con un antagonista CGRP per uso orale, il telcagepant, sono iniziati nel 2008. La molecola, alla dose di 300 mg, è risultata parimenti efficace ma meglio tollerata rispetto a zolmitriptan 5 mg (9). Tuttavia, nei mesi precedenti la sua possibile immissione in commercio, è stata segnalata una significativa epato-tossicità (con incremento degli enzimi epatici ALT, AST e GGT) in pazienti che avevano assunto il farmaco in attacchi ripetuti e ravvicinati (10). Il composto è stato pertanto ritirato quando sembrava ormai pronto per l'utilizzo nella pratica clinica. Uno studio "postumo" ha confermato l'ottima tollerabilità cardiovascolare del telcagepant, che non ha causato alcun evento avverso perfino in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica (11). Nel 2011 sono stati pubblicati 2 studi clinici con 2 nuovi antagonisti recettoriali del CGRP. Nel primo studio, condotto con la sostanza BI44370TA, è stata riportata con la dose di 400 mg una percentuale di *pain-free* a 2 ore statisticamente superiore al placebo (12). Di questo composto, inaspettatamente, non è più stata fornita alcuna comunicazione. Nel secondo studio, che ha utilizzato l'antagonista CGRP MK-3207, è stata dimostrata una significativa superiorità in termini di *pain-free* a 2 ore rispetto al placebo (13), ma sono emersi precocemente gli stessi effetti epato-tossici del telcagepant, per cui lo sviluppo di ricerca di tale molecola è stato abbandonato. Un ulteriore trial in fase II-b è stato condotto su 885 pazienti emicranici con un diverso antagonista CGRP, a basso peso molecolare, il BMS-927711, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2014.

Si è trattato di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo. La percentuale di *pain-free* a 2 ore è stata significativamente superiore al placebo per i dosaggi di 75 mg, 150 mg e 300 mg e sovrapponibile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg. La tollerabilità è stata ottima, senza alcun *drop-out* dal trial (14). Tuttavia, il gruppo farmaceutico che ha condotto la sperimentazione con tale sostanza ha sospeso lo sviluppo della ricerca e ha messo in vendita il prodotto. Nel 2016, infine, è stato pubblicato uno studio con un nuovo gepante, ubrogepant (MK-1602). Tale sostanza (alla dose di 100 mg) confrontata con placebo, è risultata significativamente superiore in termini di *pain-free* a 2 ore con tollerabilità sovrapponibile, ma non sono state notate differenze per quanto concerne il parametro *pain-relief* (15). Sono in corso attualmente due studi di fase III con tale composto, con prevedibile pubblicazione dei risultati nel corso del 2018. Un ulteriore gepante orale, atogepant, viene attualmente studiato in trials di fase II nella terapia preventiva dell'emicrania episodica.

ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

Gli anticorpi monoclonale anti-CGRP e anti-recettore del CGRP sono stati sviluppati per la prevenzione dell'emicrania. Sono privi di epato-tossicità in quanto non vengono metabolizzati dal fegato e vengono somministrati per via parenterale (i.m., s.c. o e.v.). Sono stati valutati finora 4 tipi di anticorpi monoclonali (AM), la cui efficacia e tollerabilità sono state analizzate in diversi studi clinici di fase II, pubblicati a partire dal 2014 (16). Gli AM agiscono legandosi al CGRP (TEV48125, LY2951742, ALD 403) o al suo recettore (AMG 334). In tutti i trials la tollerabilità degli AM è risultata sovrapponibile a quella del placebo, con una percentuale di *drop-outs* variabile da 0,3% a 12%. Non sono stati segnalati eventi avversi di tipo cardio-vascolare, teoricamente ipotizzabili in considerazione del potente effetto vasodilatatore esercitato dal CGRP. Le molecole in sperimentazione sono: fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab e erenumab; sono in corso studi di fase III per tutti e quattro gli AM.

FREMANEZUMAB (TEV48125)

Sono stati effettuati trials per la prevenzione di: emicrania episodica, emicrania cronica e cefalea a grappolo. Viene somministrato in fiale per via s.c. una volta al mese. È stato condotto uno studio su 297 soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza (8-14 crisi al mese), trattati per 12 settimane. La riduzione dei giorni di emicrania al mese è stata di 6,09 giorni con la dose di 675 mg, 6,27 con 225 mg e 3,46 con placebo (17). In un ulteriore trial, sono stati trattati 264 pazienti affetti da emicrania cronica. Considerando il parametro ore di emicrania al mese, è stata notata una riduzione di 67,51 ore con 900 mg, 59,84 con 675 e 225 mg e 37,10 con placebo (18). Un'analisi *post hoc* dei due suddetti studi clinici ha valutato 133 soggetti che, nel corso delle 12 settimane di trattamento con fremanezumab, hanno continuato ad assumere il trattamento preventivo in corso da almeno 3 mesi prima del reclutamento per lo studio. Sono stati studiati i pazienti che assumevano i farmaci per via orale tradizionalmente raccomandati dalle linee guida internazionali (beta-bloccanti, antiepilettici, calcio-antagonisti, triciclici); sono stati esclusi i soggetti sottoposti a trattamento con onabotulinumtossina A nei 6 mesi precedenti l'inizio del trial. Nei soggetti trattati con fremanezumab come *add-on*, la riduzione dei giorni di emicrania al mese è risultata di 12,5 giorni, in confronto a 7,1 con placebo (19).

GALCANEZUMAB (LY2951742)

Sono stati effettuati studi clinici per la prevenzione di: emicrania episodica, emicrania cronica e cefalea a grappolo. Viene somministrato in fiale per via s.c. 2 volte al mese. È stato condotto un trial su 218 soggetti con

emicrania episodica a frequenza di 4-14 crisi al mese, trattati per 12 settimane. La riduzione dei giorni di emicrania al mese, con la dose di 150 mg, è stata di 4,2 giorni, in confronto a 3,0 con placebo (20).

EPTINEZUMAB (ALD 403)

Sono stati effettuati studi clinici per la prevenzione dell'emicrania, sia episodica che cronica. È l'unico tra gli AM che viene somministrato per via e.v., alla dose di 1000 mg. È stato condotto un trial su 163 soggetti con emicrania episodica a frequenza di 5-14 crisi al mese. A distanza di 5-8 settimane dalla singola infusione e.v. la riduzione dei giorni di emicrania al mese è stata di 5,6 giorni, in confronto a 4,6 con placebo (21).

ERENUMAB (AMG 334)

Sono stati effettuati studi clinici per la prevenzione dell'emicrania, sia episodica che cronica. È l'unico tra gli AM ad agire a livello di recettore per il CGRP ed è inoltre l'unico anticorpo interamente umano. Viene somministrato in fiale per via s.c. una volta al mese. È stato condotto un trial su 483 soggetti con emicrania episodica a frequenza di 4-14 crisi al mese, trattati per 12 settimane. La riduzione dei giorni di emicrania al mese, con la dose di 70 mg, è stata di 3,4 giorni, in confronto a 2,3 con placebo. La differenza verso placebo utilizzando le dosi minori (7 mg e 21 mg) non è risultata significativa (22). Risultati di ulteriori trials con questo AM sono stati forniti in occasione di recenti congressi internazionali. In settembre 2016 è stato presentato a Glasgow (European Headache Federation – Migraine Trust International Symposium) uno studio condotto per 12 settimane su 667 pazienti con emicrania cronica, utilizzando le dosi di erenumab di 70 e 140 mg. Con entrambe le posologie, la riduzione dei giorni di emicrania al mese è risultata di 6,6 giorni, in confronto a 4,2 con placebo; lo studio è stato recentemente pubblicato (23). Nel 2017 i risultati di ulteriori trials condotti con erenumab sono stati presentati in aprile a Boston (American Academy of Neurology) e in giugno ad Amsterdam (European Academy of Neurology). È stata confermata la riduzione dei giorni di emicrania al mese (-6,6% con erenumab vs -3,5% con placebo) anche in soggetti affetti da emicrania cronica e con uso eccessivo di farmaci. Lo studio per la prevenzione dell'emicrania episodica (22) prevede un'estensione in aperto per 5 anni, dopo la fase in doppio cieco di 12 settimane, per valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine della dose mensile di 70 mg di erenumab. Uno studio, con un'analisi ad interim ad un anno, è già stato pubblicato (24). Tra i 472 pazienti arruolati nello studio randomizzato e controllato, 383 hanno proseguito la fase osservazionale in aperto. Il numero di giorni di emicrania al mese è risultato in costante decremento: se al basale era 8,8 giorni, è risultato 6,3 alla 12° settimana e 3,7 alla 64° settimana. A tale ultimo *endpoint* è stata analizzata la percentuale di responders. Una riduzione di ≥50% dei giorni di emicrania al mese è stata riportata dal 65% dei pazienti trattati, mentre una riduzione di ≥75% e di 100% è stata riscontrata nel 42% e nel 26% dei casi, rispettivamente. Anche le scale di valutazione della disabilità hanno evidenziato alla 64° settimana di trattamento un significativo miglioramento della qualità di vita nei pazienti in studio. Sono state utilizzate le scale HIT-6 (Headache Impact Test), MSQ (Migraine-Specific Quality of Life) e MIDAS (Migraine Disability Assessment). Il punteggio HIT-6 alla 64° settimana è risultato 51,7, mentre al basale era 60,2; la riduzione della disabilità valutata con le scale MSQ e MIDAS è risultata sovrapponibile. In alcuni soggetti trattati è stata riscontrata nel siero la presenza di anticorpi non neutralizzanti anti-erenumab; lo sviluppo di tali anticorpi non si è associato a variazioni cliniche, nè al profilo di tollerabilità e di sicurezza (24). A fine giugno 2017 l'EMA (Agenzia Europea dei Farmaci) ha accettato di

esaminare la domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio di erenumab nella prevenzione dell'emicrania episodica e cronica. L'introduzione nella pratica clinica degli AM anti-CGRP potrebbe costituire una nuova era, una pietra miliare nel trattamento di profilassi dell'emicrania.

Bibliografia di riferimento:

- Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol* 2016;12:635-50.
- Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, Pilgrim A, Davis C, Krauss M, Diener HC. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010;30:1170-8.
- Färkkilä M, Diener HC, Geraud G, Lainez M, Schoenen J, Hamer N, Pilgrim A, Reuter U. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
- Djupesland PG, Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: a randomised, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2010;30:933-42.
- Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, Mahmoud RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). *Headache* 2015;55:88-100.
- Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, Nilsson E, de Vries R, Saveland H, Dirven CM, Danser AH, MaassenVanDenBrink A. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia* 2011;30:1233-40.
- Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache* 2015;55:1249-55.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83:958-66.
- Ho TW, Ho AP, Chaitman BR, Johnson C, Mathew NT, Kost J, Fan X, Aurora SK, Brandes JL, Fei K, Beebe L, Lines C, Krucoff MW. Randomized, controlled study of telcagepant in patients with migraine and coronary artery disease. *Headache* 2012;52:224-35.
- Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31:573-84.
- Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010;31:712-22.
- Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114-25.
- Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887-98.
- Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:193-9.
- Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1081-90.
- Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1091-100.
- Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, Bigal ME. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache* 2017 Sep 1;doi: 10.1111/head.13156 [Epub ahead of print].
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. 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;13:885-92.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. 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;13:1100-7.
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:382-90.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol DD, Lenz RA. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425-34.
- Ashina M, Dodick DW, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, Gage JR, Cheng S, Mikol DD, Lenz RA. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017 Aug 23; doi: 10.1212/WNL.0000000000004391 [Epub ahead of print].

PROGETTI SISC

“Identify chronic migraine” (IT-ID-CM): uno strumento utile per identificare i pazienti con emicrania cronica

Simona Sacco¹, Silvia Benemei², Sabina Cevoli³, Gianluca Coppola⁴, Pietro Cortelli³, Francesco De Cesaris², Cristiano De Marco⁵, Cherubino Di Lorenzo⁴, Luana Evangelista¹, Pierangelo Geppetti², Andrea Negro⁵, Giulia Pierangeli³, Francesco Pierelli⁴, Luigi Alberto Pini⁶, Francesca Pistoia¹, Antonio Russo⁸, Cristina Tassorelli⁷, Gioacchino Tedeschi⁸, Paolo Martelletti⁵

¹ Department of Applied Clinical Sciences and Biotechnology, Section of Neurology, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

² Department of Health Sciences, Section of Clinical Pharmacology and Oncology, University of Florence, Florence, Italy

³ Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

⁴ Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University Polo Pontino, Latina, Italy

⁵ Department of Clinical and Molecular Medicine, Regional Referral Headache Centre, Sant'Andrea Hospital, Sapienza University, Rome, Italy

⁶ Headache and Drug Abuse Research Centre, Policlinico Hospital, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

⁷ Headache Science Center, C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy Dept. of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Italy

⁸ Department of Medical, Surgical, Neurological, Metabolic and Aging Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy

L'emicrania rappresenta la terza causa di disabilità sotto i 50 anni d'età con un impatto importante, non solo sui soggetti affetti, ma anche a livello sociale. L'emicrania, e la forma cronica in maniera particolare, è sottodiagnosticata e sottotrattata. L'emicrania cronica è una patologia estremamente disabilitante per cui si dispone di terapie efficaci in grado di apportare benefici alla qualità di vita dei pazienti. Migliorare l'identificazione dei casi di emicrania cronica permetterà a un maggior numero di pazienti affetti di poter

beneficiare delle terapie disponibili. Inoltre, la precocità dell'intervento terapeutico, rispetto all'esordio dell'emicrania e della sua cronicizzazione, rappresenta uno dei possibili predittori di risposta favorevole al trattamento. La disponibilità di uno strumento valido che possa essere applicato in modo rapido ed economico su gruppi rilevanti della popolazione potrà permettere l'identificazione di un numero maggiore di casi, comprensivi di pazienti nelle fasi iniziali dalla cronicizzazione. Recentemente, un gruppo di autori americani ha sviluppato uno strumento per poter migliorare l'identificazione dell'emicrania cronica in soggetti con cefalea, la “IdentifyChronicMigraine (ID-CM)”. La ID-CM è stata validata nel contesto clinico ed appare uno strumento affidabile nell'identificare soggetti con possibile emicrania cronica. Vantaggi della ID-CM sono rappresentati dalla brevità, dalla semplicità di utilizzo ed anche dallo sviluppo come strumento di autosomministrazione. Per poter facilitare la diffusione di questo strumento, ed anche per poterne studiare le proprietà e l'utilità, ne è stata sviluppata una versione Italiana (IT-ID-CM). Lo sviluppo della IT-ID-CM ha seguito una metodologia standardizzata. Come primo passaggio, un singolo esperto in cefalea ha tradotto la versione originale della ID-CM in Italiano. Successivamente la bozza della IT-ID-CM è stata condivisa in una riunione di esperti. Durante la riunione, ciascuno dei partecipanti ha avuto la possibilità di discutere eventuali problematiche connesse alla traduzione e di proporre possibili miglioramenti. I suggerimenti sono stati inclusi in una bozza della IT-ID-CM che è poi stata nuovamente tradotta in inglese e confrontata con l'originale. Dopo correzioni di piccole difformità rispetto alla versione originale si è arrivati alla versione finale della IT-ID-CM. L'IT-ID-CM è attualmente disponibile ed in corso di validazione in uno studio multicentrico. Lo studio multicentrico prevede l'inclusione di pazienti consecutivi che si recheranno per una prima visita presso i Centri Cefalee partecipanti al progetto. Prima di effettuare la visita ai pazienti sarà chiesto di rispondere alle domande incluse nell'IT-ID-CM. Successivamente, sarà confrontata la diagnosi

clinica effettuata durante la visita con la risposta fornita dalla IT-ID-CM e si calcolerà il potere predittivo positivo e negativo nell'identificare i pazienti affetti da emicrania cronica. Inoltre, è in corso di sviluppo un applicativo elettronico per permettere l'uso della IT-ID-CM su smartphone, tablet e su computer. Anche la versione elettronica sarà sottoposta a un processo di validazione, analogo a quello che sarà effettuato per la versione cartacea. Qualora la IT-ID-CM si rivelasse idonea ad una corretta identificazione di soggetti con emicrania cronica, si provvederà a validarla anche in contesti diversi come quello della medicina generale o tramite l'autoselezione dei pazienti attraverso risorse elettroniche. Il disporre di uno strumento semplice e validato per l'identificazione di soggetti con emicrania potrà permettere di migliorare la gestione della patologia anche attraverso la creazione di percorsi dedicati che facilitino l'accesso di questi pazienti ai centri con le adeguate competenze per il trattamento della patologia.

Questo progetto è supportato da un contributo non condizionato di Allergan Italia alla Fondazione Italiana per lo Studio delle Cefalee Onlus.

Bibliografia di riferimento

1. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB (2008) Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 71:559-566.
2. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31:301-315.
3. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, Valguarnera F, Del Bene E, De Simone R, Sarchielli P, Narbone M, Testa L, Genco S, Bussone G, Cortelli P (2009) Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia* 29:1285-1293.
4. Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a worldwide problem (2004) *Lancet Neurol* 3:475-483.
5. FennBuderer NM (1996) *Statistical Methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. AcadEmerg Med* 3:895-500.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia* 33:629-808.
7. Lipton RB, Stewart WF and von Korff M (1997) Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology* 48(Suppl 3):S4-S9.
8. Lipton RB, Bigal ME, Amati JC, Stewart WF (2004) Tools for diagnosing migraine and measuring its severity. *Headache* 44:387-398.
9. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68:343-349.
10. Lipton RB, Serrano D, Buse DW, Pavlovic JM, Blumenfeld AM, Dodick DW, Aurora SK, Becker WJ, Diener H-S, Wang S-J, Vincent MB, Hindiyeh NA, Starling AJ, Gillard PJ, Varon SF, Reed ML (2016) Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). *Cephalalgia* 36:203-215.
11. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB (2010) Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 30:599-609.
12. Pracilio VP, Silberstein S, Couto J, Bumbaugh J, Hopkins M, Ng-Mak D, Sennett C, Goldfarb NI (2012) Measuring migraine-related quality of care across 10 health plans. *Am J Manag Care* 18:e291-e299.
13. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB (2003) Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 43:336-425.
14. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL (2013) Migraine: the seventh disabler. *J Headache Pain* 14:1.
15. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB (2010) Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med* 52:8-14.

Versione Italiana della “Identify Chronic Migraine”

Con quale FREQUENZA hai mal di testa?

Nel rispondere alle domande successive, se non ricordi il numero esatto di giorni di mal di testa, inserisci la risposta più reale possibile. Se il mal di testa è durato più di un giorno, conta ogni giorno.

1. Negli ultimi 3 mesi (gli scorsi 90 giorni), per quanti giorni hai sofferto di un tipo qualsiasi di mal di testa?

Numero di giorni: se hai risposto 45 giorni o più barra la casella “Frequenza”

2. Nell'ultimo mese (gli scorsi 30 giorni), per quanti giorni hai sofferto di un tipo qualsiasi di mal di testa?

Numero di giorni: se hai risposto 15 giorni o più barra la casella “Frequenza”

FREQUENZA

Quali erano i SINTOMI quando hai avuto mal di testa nell'ultimo mese (gli scorsi 30 giorni)?

Descrivi il dolore ed altri sintomi che hai in associazione al mal di testa. Se hai avuto più di una tipologia di mal di testa rispondi considerando il tipo più forte di mal di testa.

	A Mai	B Raramente	C Meno della metà delle volte	D La metà delle volte o più
3. Quante volte ti sei sentito particolarmente infastidito dalla luce (per es. ti sentivi meglio al buio)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Quante volte ti sei sentito particolarmente infastidito dai rumori (per es. ti sentivi meglio in un posto silenzioso)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Quante volte il dolore era da moderato a forte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Quante volte hai avuto nausea o vomito?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se hai risposto “C” o “D” alle domande 3, 4 e 5 barra la casella “Sintomi”

Se hai risposto “C” o “D” ad entrambe le domande 5 e 6 barra la casella “Sintomi”

SINTOMI

Quante volte hai ASSUNTO FARMACI per il mal di testa nell'ultimo mese (gli scorsi 30 giorni)?

Nel rispondere alle successive due domande conta solo i farmaci che hai assunto al bisogno per liberarti dal mal di testa.

7. Per quanti giorni hai usato farmaci da banco per trattare i tuoi attacchi di mal di testa?

Numero di giorni: se hai risposto 10 giorni o più ad entrambe le domande barra la casella “Uso dei Farmaci”

8. Per quanti giorni hai usato farmaci che ti sono stati prescritti da un medico per trattare i tuoi attacchi di mal di testa?

Numero di giorni:

USO DEI FARMACI

Quanto spesso il mal di testa ha interferito nelle ATTIVITÀ dell'ultimo mese (gli scorsi 30 giorni)?

9. Quanti giorni di lavoro o di scuola hai perso per il mal di testa?

Numero di giorni: se hai risposto 10 giorni o più ad entrambe le domande barra la casella “Attività”

10. Quanti giorni di attività familiari, sociali o del tempo libero hai perso per il mal di testa?

Numero di giorni:

ATTIVITÀ

Quanto spesso il mal di testa ha influito sui tuoi PROGRAMMI nell'ultimo mese (gli scorsi 30 giorni)?

	A Mai	B Raramente	C Meno della metà delle volte	D La metà delle volte o più
11. Quanto spesso il mal di testa ha influito su quello che volevi fare?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Quanto spesso per paura del mal di testa non hai fatto programmi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se hai risposto “D” ad entrambe le domande barra la casella “Fare Programmi”

FARE PROGRAMMI

Quando l'altra metà del cielo si fa buia

Domenico Cassano

Centro Cefalee, Nocera Inf. (SA), ASL SA

info@domenicocassano.it

L'emicrania, una patologia che si coniuga al femminile, sulla cui disabilità vi è a tutt'oggi scarsa consapevolezza sociale. La necessità di una gestione pluridisciplinare.

L'EMICRANIA È DONNA?

L'emicrania rappresenta una patologia intimamente legata all'universo femminile. Ma non nasce donna, lo diventa a partire dalla pubertà. Una conferma ci giunge dai dati epidemiologici, che mostrano come in età evolutiva la prevalenza sia lievemente superiore nei maschi; di contro, nell'età puberale fino ai 40 anni le curve di prevalenza si divaricano nettamente, con valori 3 volte superiori rispetto all'uomo. Terreno fertile per lo scatenamento delle crisi è dato dalle variazioni ormonali che si determinano nel corso delle fasi del ciclo riproduttivo della donna (gravidanza, puerperio), ma anche a seguito dell'assunzione di contraccettivi orali o di terapia sostitutiva ormonale. Ulteriore riprova è fornita dalla significativa riduzione della frequenza delle crisi dopo la menopausa. La stessa disabilità, tipicamente connaturata all'emicrania, assume aspetti peculiari nella donna, odiernamente divisa tra casa e lavoro: la conduzione di uno stile di vita altamente sfavorevole determina ripercussioni sul piano personale (ansia e depressione, conflittualità intra-familiari), sociale (ridotti contatti), nonché lavorativo. Di tale aspetto vi è scarsa consapevolezza sociale, così come poco sviluppata è l'organizzazione di un'assistenza che implichi la collaborazione sinergica tra varie figure professionali, in primo luogo neurologo e ginecologo.

L'EMICRANIA MESTRUALE

Diverse sono le influenze esercitate dai fattori ormonali sulle due principali forme di emicrania, con aura e senz'aura. L'emicrania con aura, oltre a rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie vascolari e di ipertensione arteriosa in gravidanza, può costituire una controindicazione all'assunzione di contraccettivi orali di tipo estro-progestinico per un maggior rischio tromboembolico. L'emicrania senz'aura risulta essere la forma maggiormente condizionata dagli ormoni sessuali. Col termine di Emicrania mestruale viene indicata un'emicrania senz'aura caratterizzata da attacchi che si verificano nel periodo peri-mestruale – l'arco di tempo che va da due giorni prima dell'inizio del flusso al terzo giorno di mestruazione –, in almeno due cicli mestruali su tre. La recente classificazione ICHD-3, version del 2013, nell'Appendice (in quanto necessitano ulteriori studi di validazione) ne definisce due varianti: 1) **emicrania mestruale pura** (A1.1.1), presente in una minoranza dei casi (7-9%), caratterizzata da attacchi che si verificano solo nel periodo perimestruale; 2) un' **emicrania correlata alle mestruazioni** (A1.1.2), di gran lunga più frequente (60% dei casi), con attacchi presenti in quasi tutti i cicli mestruali e, in aggiunta, qualche sporadico attacco al di fuori. Per orientare la diagnosi è necessario compilare un diario in modo prospettico per almeno tre cicli, giacché molte donne tendono a sovrastimare l'associazione tra le crisi di cefalea e le mestruazioni. Tra le peculiarità che gli attacchi emicranici mestruali presentano rispetto a quelli non correlati al ciclo, si segnalano maggiore intensità, più lunga durata, frequente associazione con disturbi vegetativi, più elevata incidenza di recidive, minore responsività al trattamento e elevata disabilità. Dal punto di vista patogenetico, l'aumentata vulnerabilità agli attacchi emicranici è riconducibile a fattori multipli: si riconosce una ipofunzione dei sistemi di controllo del dolore (per calo dei livelli di estrogeni, progesterone,

magnesio), associata a un aumentato effetto pro-nocicettivo (per aumento del tono glutammatergico, dell'eccitabilità delle afferenze trigeminali, dei fattori BDNF e NGF, rilascio di prostaglandine dall'endometrio) nonché a un ridotto effetto antinocicettivo (per calo del tono serotoninergico, gabaergico, opiatergico e del reuptake del glutammato).

EMICRANIA E ORMONI SESSUALI

In riferimento all'andamento dell'emicrania senz'aura nel corso delle diverse fasi della vita riproduttiva della donna, si segnala che in menopausa una discreta percentuale (circa il 40%) manifesta un miglioramento o addirittura scomparsa della cefalea; analogo andamento si verifica in gravidanza, con esito favorevole in maniera più evidente nel secondo e terzo trimestre. Di contro, nel puerperio si assiste a una recrudescenza delle crisi, analogamente a quanto avviene nel corso dell'allattamento, non svolgendo quest'ultimo alcun fattore protettivo. Altro aspetto da considerare è il ruolo svolto dalle variazioni artificiali degli ormoni sessuali sia per quanto concerne l'assunzione della pillola anticoncezionale che riguardo alla terapia ormonale sostitutiva. I contraccettivi estro-progestinici esercitano sull'emicrania senz'aura un effetto neutro nella gran parte dei casi (65-70%), azione peggiorativa nel 25%, migliorativa in una percentuale minore (7-8%). Gli attacchi tendono a concentrarsi nella settimana di interruzione della pillola, in rapporto alla caduta del livello di estrogeni, importante fattore scatenante le crisi. Il rischio si riduce in maniera significativa ricorrendo a preparati a base di solo progestinico oppure con un basso dosaggio di estrogeni, il che evita gli sbalzi ormonali nel periodo di interruzione; ancora, preferendo prodotti con breve intervallo di interruzione (quattro giorni o due giorni, anziché sette). Riguardo alla terapia ormonale sostitutiva in menopausa, a seguito di tale trattamento è possibile un peggioramento degli attacchi. Il ricorso a particolari modalità di somministrazione (es. transdermica) consente di garantire livelli ormonali stabili, il che riduce significativamente il rischio di aggravare un'emicrania.

IL MANAGEMENT

La gestione dell'emicrania mestruale è articolata e prevede una serie di tappe, schematicamente indicate in Tab. 1. Opportuni, nell'ambito delle misure preventive, cambiamenti nello stile di vita mirati ad evitare comportamenti deleteri (v. Tab 2). Riguardo al trattamento farmacologico dell'attacco, farmaci di prima scelta sono rappresentati dai triptani, le cui diverse formulazioni si sono dimostrate parimenti efficaci. Per il controllo di crisi particolarmente severe si può ricorrere a combinazioni farmacologiche: in particolare quella tra triptani e FANS, che ha come razionale un potenziamento dell'efficacia tramite associazione di un farmaco con T max breve (rapido assorbimento, più rapida risposta) ad un altro con emivita lunga (risposta ritardata). In tal senso, valide si sono mostrate le combinazioni rizatriptan 10 mg con desametasone 4 mg; e anche frovatriptan 2.5 mg con dexketoprofene 25 mg. Altrettanto favorevole è risultata l'associazione acido acetilsalicilico (275 mg), paracetamolo (175 mg) e caffeina (25 mg). Le terapie di profilassi da utilizzare, in caso di scarso controllo delle crisi, comprendono una profilassi breve che può essere attuata nei casi in cui si possa prevedere con buona approssimazione la data di inizio del flusso (nel caso di un ciclo fisiologicamente preciso o regolato da un estro-

progestinico). Si segnalano, al proposito, due differenti strategie: 1) somministrazione regolare – dunque non al bisogno – di sintomatici (triptani a lunga emivita o anche FANS); 2) miniprofilassi ormonale tramite utilizzo di cerotti o creme che rilasciano estrogeni in modo da correggerne il fisiologico calo. In ultima istanza, si può ricorrere a farmaci di profilassi classica (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antiepilettici, etc.). Altre misure prevedono l'uso del magnesio pidolato alla dose di 400-600 mg/die (livello di raccomandazione III secondo le Linee Guida SISC).

LA GESTIONE INTEGRATA

La peculiarità che la sindrome emicranica assume nella donna pone la necessità di un approccio integrato con particolare attenzione alla delicata gestione farmacologica – in primis la possibilità di un uso combinato tra anticoncezionali e antiemicranici. La messa di atto di una strategia "a quattro mani", in cui si sommano le specifiche competenze del ginecologo e del neurologo, inserita nell'ambito di una rete assistenziale pluridisciplinare, può mirare a salvaguardare il benessere sul versante riproduttivo dell'altra metà del cielo – poetica espressione coniata da Mao Tse-Tung per definire la donna – sì da garantirle orizzonti di vita luminosi e sereni.

Bibliografia essenziale

- Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013;53(2):230-46.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351-3.
- Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000;55(10):1517-23.
- Silberstein SD. Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol* 2001; *Curr Opin Neurol* 2001;14: 323-333.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003;43(5):470-8.
- Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006;295(15):1824-30.
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-8.
- Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi I et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009; 29: 286-292.

Tabella 1. IL MANAGEMENT

- Follow up (vigilanza, controllo)
- Misure preventive (cambiamenti nello stile di vita)
- Trattamento dei fattori di rischio modificabili
- Piani adeguati di trattamento emicranico, acuto e preventivo
- Gestione pluridisciplinare (neurologo, ginecologo, cardiologo, etc.)

Tabella 2. CAMBIAMENTI NELLO STILE DI VITA

- Evitare il digiuno a mezzogiorno
- Contenere l'eccesso di caffè e fumo
- Concordare con il ginecologo un metodo contraccettivo non ormonale quando la pillola peggiori la situazione
- Prediligere preparati con solo progestinico o di tipo monofasico

Marco Trucco

Regione Liguria ASL 2 Savonese, Ospedale S. Corona

Centro Cefalee, S. C. Neurologia - Pietra Ligure (SV)

FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

Hitomi S, Kross K, Kurose M, Porreca F, Meng ID. **Activation of dura-sensitive trigeminal neurons and increased c-Fos protein induced by morphine withdrawal in the rostral ventromedial medulla.** Cephalalgia 2017; 37(5): 407-417. doi: 10.1177/0333102416648655

Allo scopo di valutare la cefalea da sospensione di farmaci in soggetti emicranici con cefalea cronica da overuse farmacologico, gli Autori hanno esaminato gli effetti del naloxone (che antagonizzando i recettori degli oppioidi, mima la sospensione dei farmaci d'abuso) in ratti resi dipendenti da morfina (vs. gruppo con placebo), su neuroni localizzati nel midollo rostrale ventromediale (RVM), connesso ai neuroni nocicettivi del nucleo spinale caudale trigeminale (Vc) e dotato di neuroni modulatori (prevalentemente facilitatori) della sensazione dolorosa.

I ratti sono stati sottoposti a registrazione dell'attività elettrica neuronale e della produzione di proteina c-Fos nel Vc in seguito a stimolazione nocicettiva (elettrica e termica) della dura, prima e dopo iniezione di soluzione salina o naloxone nel RVM nei due gruppi di animali.

Solo i ratti resi dipendenti da morfina, dopo iniezione di naloxone nel RVM, reagirono alla stimolazione nocicettiva durale incrementando l'attività elettrica neuronale e la produzione di proteina c-Fos nel Vc in misura statisticamente significativa rispetto ai ratti non trattati con morfina, o sottoposti ad iniezione di soluzione salina nel RVM.

Gli Autori concludono che, analogamente alle condizioni sperimentali, nella cefalea da uso eccessivo di farmaci, esiste una sensibilizzazione dei sistemi pronocicettivi (quali il RVM) capaci di produrre il dolore cefalico e che la sospensione di analgesici o triptani sia un fattore scatenante di questo processo.

L'impiego dell'inibizione dell'attività della morfina riporta alla mente un'ipotesi avanzata dal Prof. Federigo Sicuteri nei lontani anni '70, in cui il compianto ricercatore paragonava la crisi emicranica ai sintomi scatenati dall'astinenza da oppiacei.

Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, Ma L, Yu S. **Disrupted functional connectivity of periaqueductal grey subregions in episodic migraine.** J Headache Pain 2017; 18: 36. doi: 10.1186/s10194-017-0747-9

Il grigio periaqueductale (PAG) è una struttura nervosa mesencefalica dotata di importanti proprietà antinocicettive. Una sua disfunzione è riconosciuta nell'emicrania da vari studi ed è stata ipotizzata come generatore di attacchi emicranici. Lo scopo dello studio è stato quello di investigare l'alterata connettività funzionale di varie aree del PAG in pazienti con Emicrania Episodica (EM).

Gli Autori hanno effettuato una valutazione mediante RM Funzionale (fMRI) di varie regioni del PAG che presentano connessioni anatomiche e funzionali diverse: PAG ventrolaterale (vPAG) che è funzionalmente connesso a regioni associate alla modulazione discendente del dolore (corteccia cingolata anteriore e ponte/bulbo), PAG laterale e dorsolaterale (lPAG e

dIPAG) connessi a regioni responsabili delle funzioni esecutive (corteccia prefrontale, striato, ippocampo), in 18 pazienti con EM (15 con emicrania senz'aura e 3 con emicrania con aura; F/M 14/4), liberi da profilassi e almeno a tre giorni dall'ultimo attacco, versus 18 volontari sani, F/M 14/4, di pari età; tutti i soggetti erano destrimani.

I dati fMRI hanno evidenziato una ridotta connettività funzionale del vPAG bilaterale e del dIPAG sinistro nei pazienti emicranici in confronto ai volontari sani, con varie regioni corticali frontali, parietali e temporali, e con i nuclei basali.

Tra le variabili cliniche analizzate, solo la durata della malattia è risultata in correlazione all'alterata connettività del vPAG (con talamo, globo pallido e corteccia del giro orbito-frontale), a differenza dell'intensità del dolore e della frequenza delle crisi.

Gli Autori concludono che le connessioni del PAG (in particolare vPAG e dIPAG sin.) risultano compromesse nei pazienti emicranici e giocano un importante ruolo nelle vie discendenti di modulazione del dolore.

E' noto che il vPAG secreta i peptidi antinocicettivi met-enkefalina e neurotensina e riceve afferenze dal tratto spino-talamico, compreso nelle vie della sensibilità dolorifica e termica. Alterazioni delle connessioni del PAG sono state dimostrate anche in pazienti fibromialgici.

Altre alterate connessioni del PAG (in particolare alla corteccia prefrontale) sono state messe in rapporto con la modulazione dei processi emozionali, che può essere compromessa nell'emicrania.

Lo stesso gruppo ha presentato un ulteriore articolo sulla stessa rivista (vide infra), sulle alterazioni del volume del PAG valutate con RM in pazienti con EM e CM, putativamente correlate alle alterazioni funzionali dello stesso individuate nel lavoro di cui sopra e in altri precedentemente pubblicati.

Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, Ma L, Yu S. **Volume expansion of periaqueductal grey in episodic migraine: a pilot MRI structural imaging study.** J Headache Pain 2017; 18: 83. doi: 10.1186/s10194-017-0797-z

Mehnert J, May A. **Functional and structural alterations in the migraine cerebellum.** J Cereb Blood Flow Metab 2017 Jan 1:271678X17722109. doi: 10.1177/0271678X17722109

Holland PR. **Biology of neuropeptides: orexinergic involvement in primary headache disorders.** Headache 2017; 57: 76-88. doi: 10.1111/head.13078

Erdélyi-Bótor S, Komáromy H, Olayinka Kamson D, Kovács N, Perlaki G, Orsi G, Molnár T, Illes Z, Nagy L, Kéki S, Deli G, Bosnyák E, Trauninger A, Pfund Z. **Serum L-arginine and dimethylarginine levels in migraine patients with brain white matter lesions.** Cephalalgia 2017; 37(6): 571-580. doi: 10.1177/0333102416651454

Edvinsson L. **The Trigeminovascular Pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine.** Headache 2017; 57: 47-55. doi: 10.1111/head.13081

TERAPIA

Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Dodick DW, Aschehoug I, Folvik M, Tronvik E. **Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic migraine.** Cephalalgia 2017; 37(4): 356-364. doi: 10.1177/0333102416648328

L'iniezione di tossina botulinica di tipo A nel ganglio sfenopalatino (SPG) è stata già descritta in uno studio precedente da parte dello stesso gruppo, su pazienti affetti da cefalea a grappolo farmacoresistente.

Anche nell'emicrania l'attivazione di sinapsi parasimpatiche colinergiche nel SPG è vista come un possibile meccanismo patogenetico. Precedenti tentativi di blocco del SPG mediante cocaina o anestetici locali hanno fatto rilevare efficacia limitata o quantomeno di breve durata.

La tossina botulinica presenta un'azione di blocco del rilascio di Ach di lunga durata (3-12 mesi), dimostratasi efficace nell'emicrania cronica e, apparentemente, nello studio precedente sulla cefalea a grappolo.

Analogamente, gli Autori hanno effettuato uno studio pilota in aperto in un gruppo di 10 pazienti affetti da emicrania cronica intrattabile (esclusi casi con uso eccessivo di farmaci), volto principalmente a valutare la sicurezza della somministrazione della tossina, oltre a raccogliere dati sull'efficacia del trattamento, in vista di futuri studi controllati vs. placebo.

In questo studio viene presentata un'evoluzione della tecnica di iniezione, in precedenza effettuata per via transnasale in anestesia generale, ora per via percutanea in anestesia locale in sede ambulatoriale.

I pazienti, tutti di sesso femminile, età media 44.7 aa. (range 24-68), affetti da emicrania cronica resistente ad almeno tre profilassi farmacologiche (incluso almeno un trattamento tradizionale con Botox) hanno ricevuto una dose di 25 UI Botox bilateralmente (totale 50 UI), nella fossa pterigo-palatina, iniettato mediante un device assistito da neuronavigazione.

La valutazione di efficacia è stata tenuta su diario delle crisi da almeno 4 settimane prima del trattamento e per 12 settimane dopo.

Gli effetti collaterali osservati sono stati: dolore nella sede dell'iniezione, di intensità modesta, ma talvolta di lunga durata; debolezza dei muscoli masticatori; in un caso disturbi compatibili con disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare (probabilmente non correlati al trattamento); secchezza oculare; visione offuscata o deficit dell'accomodazione.

8/10 pazienti seguivano una profilassi, che è stata proseguita dopo l'intervento. Un caso è stato escluso dall'analisi di efficacia per aver sospeso tale profilassi.

L'analisi di efficacia è stata condotta sul numero di crisi di cefalea moderata o severa nel mese 2 dopo l'intervento, a confronto con la baseline. Nel mese 2 e negli altri mesi dopo il trattamento è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa della frequenza delle crisi.

Anche altri indicatori di efficacia (giorni e ore di cefalea, Headache Index, qualità della vita) hanno mostrato un miglioramento significativo, mentre

l'uso di farmaci della fase acuta (analgesici e triptani) si è ridotto solo a partire dal secondo mese.

Nonostante i limiti legati al disegno in aperto dello studio, al ridotto numero di pazienti e alla possibilità di remissioni spontanee, sia la tollerabilità che l'efficacia del trattamento sembrano incoraggianti. Gli Autori raccomandano quindi l'esecuzione di un protocollo randomizzato e controllato per confermare la tollerabilità e l'efficacia della procedura.

Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, Hu X, Chen J. **The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptors on migraine: a systematic review and meta-analysis.** J Headache Pain 2017; 18: 42. doi: 10.1186/s10194-017-0750-1

Ahmed ZA, Nacopoulos DA, John S, Papesh N, Levine D, Bamford CC. **An algorithm for opioid and barbiturate reduction in the acute management of headache in the Emergency Department.** Headache 2017; 57: 71-79. doi: 10/1111/head.12961

CLINICA

Calhoun AH, Gill N. **Presenting a new, non-hormonally mediated cyclic headache in women: End-Menstrual Migraine.** Headache 2017; 57: 17-20. doi: 10.1111/head.12942

Viticchi G, Falsetti L, Bartolini M, Buratti L, Pistelli L, Provinciali L, Silvestrini M. **Raven coloured progressive matrices in migraine without aura patients.** Neurol Sci 2017; 38 (Suppl 1): 177-179. doi: 10.1007/s10072-017-2898-5

MISCELLANEA

Prakash S, Patel P. **Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and treatment.** J Pain Res 2017; 10: 1493-1509. doi: 10.2147/JPR.S128472

Trattasi di una vasta e completa review di aggiornamento sull'Hemicrania Continua (HC), una entità clinica ben nota e descritta ormai da più di 35 anni, inclusa nella Classificazione Internazionale delle Cefalee dal 2004 e riportata tra le Cefalalgie Autonome Trigeminale nell'ultima versione della stessa, ma che secondo gli Autori sarebbe non particolarmente rara e scarsamente diagnosticata.

Era quindi opportuna una messa a punto di tutti

gli aspetti epidemiologici, clinico-diagnostici e terapeutici, senza trascurare i casi descritti in letteratura come associati ad altre patologie (traumi, disturbi vascolari, processi occupanti spazio, uso o sospensione di sostanze, infezioni ecc.). Un importante capitolo nell'ambito delle terapie comprende i trattamenti proposti in alternativa all'indometacina (che rimane il farmaco di riferimento, sia a scopo diagnostico che terapeutico a lungo termine, se ben tollerato). Le terapie farmacologiche alternative vanno dal topiramato agli steroidi, ad altri FANS, alla melatonina e ad altri farmaci, con vari gradi di efficacia. Le terapie chirurgiche comprendono blocchi nervosi periferici e del ganglio sfenopalatino, l'ablazione con radiofrequenza della radice C2 e del suo ganglio dorsale, la stimolazione del n. Grande Occipitale e del n. vago, l'infiltrazione con tossina botulinica. Gli Autori infine propongono una revisione dei criteri classificativi-diagnostici per l'HC.

List T, Jensen RH. **Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts.** Cephalalgia 2017; 37(7): 692-704. doi: 10.1177/0333102416686302

I Disordini Temporo-Mandibolari (TMD) sono una frequente causa di dolore e disfunzione dei muscoli masticatori e delle articolazioni temporo-mandibolari (ATM), nonché di cefalea (classificata tra le cefalee secondarie al punto 11.7 della Classificazione Internazionale ICHD-3 beta).

Le sue caratteristiche principali comprendono dolore locale facciale o temporale e in regione preauricolare, episodico o cronico, limitazione dei movimenti mandibolari e rumori a tipo "click" a partire dalle ATM.

Tale dolore è aggravato dalla masticazione, dallo sbadiglio o dall'articolazione della parola, e può essere provocato dalla palpazione dei muscoli pericranici o delle ATM. Il dolore cronico, che porta a malessere generale, disturbi dell'umore e compromissione della qualità della vita (oltre a rilevanti spese sanitarie), è il principale motivo che spinge questi pazienti (il 10-15% degli adulti e il 4-7% degli adolescenti, F>M) a richiedere un trattamento.

Gli Autori esaminano e discutono i criteri diagnostici dei TMD, secondo ICD-9 e ICD-10, definendoli affidabili in base ad analisi statistiche di sensibilità e specificità; essi ricalcano, in modo più dettagliato, quelli della Classificazione ICHD-3 beta.

Il disturbo sembra legato ad una predisposizione genetica, per quanto non sia stata dimostrata un'ereditarietà diretta. Nella maggior parte dei casi è evidente una comorbidità con altre condizioni dolorose quali cefalea a carattere tensivo (con correlazione bidirezionale), dolore cervicale e lombare, fibromialgia, nonché ansia, depressione dell'umore, somatizzazioni, stati di stress, disturbi del sonno, mentre sembra debole l'associazione con anomalie occlusali.

Macrotraumi mandibolari e microtraumi (da bruxismo o abitudini masticatorie inappropriate) possono altresì essere alla base di TMD. Si ipotizza che la patogenesi del disturbo sia legata, analogamente alla cefalea di tipo tensivo, a sensibilizzazione di strutture centrali e periferiche e alla compromissione di vie discendenti modulatorie del dolore. Anche in questa entità clinica non è sempre riscontrabile contrattura dei muscoli interessati dal dolore, per quanto spesso presente.

Quanto al trattamento, vengono riportati: terapie comportamentali tra cui counseling e tecniche di rilassamento eventualmente assistite da biofeedback, anche mirate sui muscoli masticatori (con stretching degli stessi); TENS, agopuntura; terapia occlusale quale bite-plane. I lavori sulla terapia farmacologica non sono dirimenti e soprattutto i farmaci analgesici in acuto possono determinare rischio di dipendenza. Come profilassi sono stati proposti antidepressivi triciclici e antiepilettici (es. gabapentin). Le terapie chirurgiche (artroscopia, artrocentesi) hanno mostrato un discreto grado di successo, ma mancano studi sul lungo termine.

Tyburski AL, Cheng L, Assari S, Darvish K, Elliott MB. **Frequent mild head injury promotes trigeminal sensitivity concomitant with microglial proliferation, astrocytosis, and increased neuropeptide levels in the trigeminal pain system.** J Headache Pain 2017; 18: 16. doi: 10.1186/s10194-017-0726-1

Kim DY, Lee MJ, Choi HA, Choi H, Chung CS. **Clinical patterns of primary stabbing headache: a single clinic-based prospective study.** J Headache Pain 2017; 18: 44. doi: 10.1186/s10194-017-0749-7

Joshi S, Rizzoli P, Loder E. **The comorbidity burden of patients with cluster headache: a population-based study.** J Headache Pain 2017; 18: 76. doi: 10.1186/s10194



Giornale delle Cefalee

ANNO XIII • N. 3 OTTOBRE 2017 • GIORNALE TRIMESTRALE.

Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Carlo Lisotto

Comitato di Redazione: • Domenico Cassano • Gianluca Coppola
• Cherubino Di Lorenzo • Paola Sarchielli
• Marco Trucco

Progetto Grafico: Media Enter

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