SISC

Giornale delle Cefalee

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

Anno XIV • N. 1 • Marzo 2018

SOMMARIO

1 **EDITORIALE**
Carlo Lisotto

2 **Emicrania con aura in età pediatrica**
Massimiliano Valeriani et al.

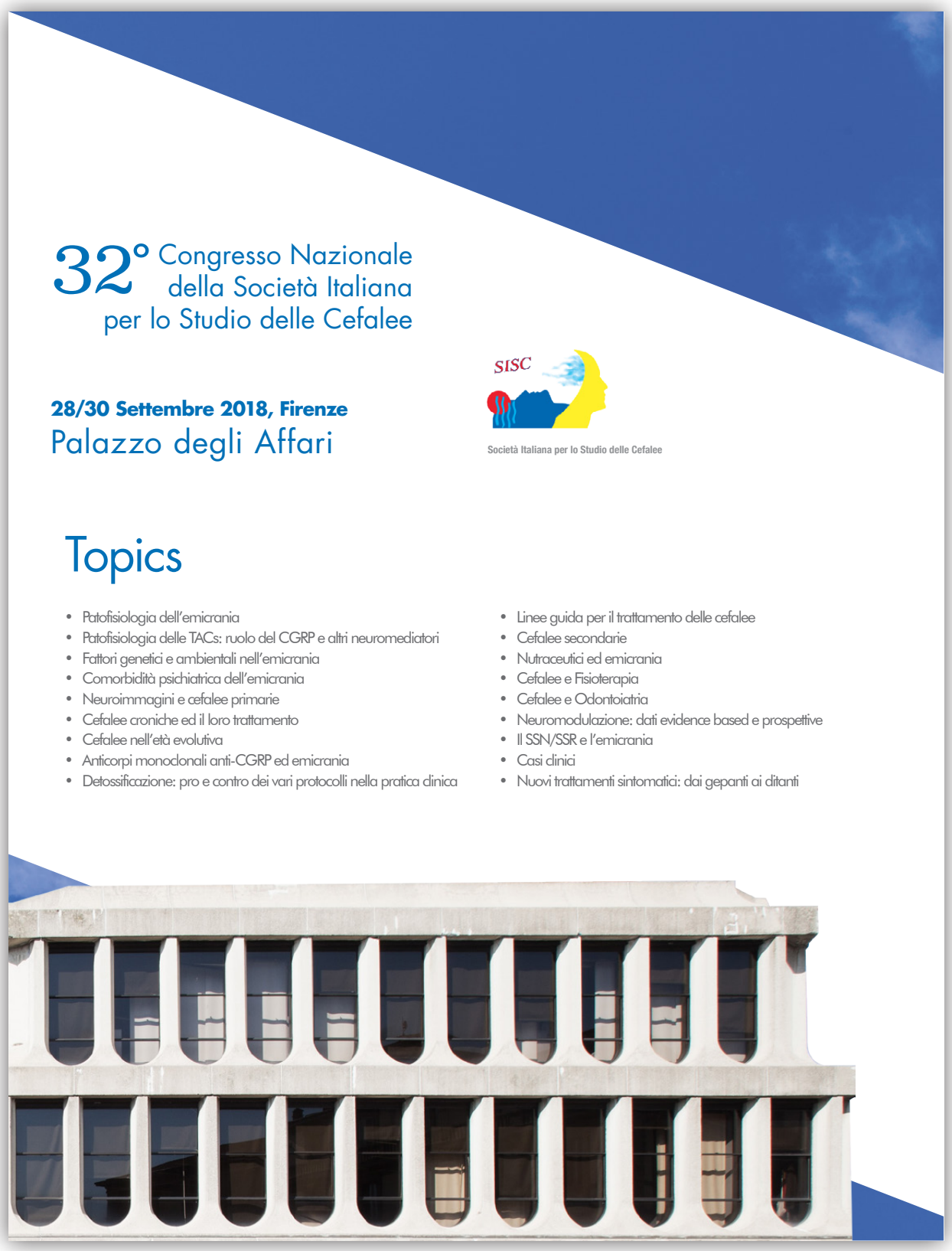
2 **Sindrome HaNDL**
Eleonora Pontello et al.

3 **Novità dai Congressi**
Carlo Lisotto

5 **Novità dalla Letteratura**
Marco Trucco

EDITORIALE

GIORNALE DELLE CEFALEE: TOPICS 2018



Nel corso del corrente anno gli argomenti da analizzare e approfondire nel Giornale delle Cefalee appaiono numerosi, alcuni meritevoli di un'analisi dettagliata ed estesa. Ecco il motivo per cui alcuni Topics verranno divisi in due parti, che compariranno in numeri diversi del Giornale. Tra gli aspetti clinici, nel numero 1 saranno pubblicati due articoli sulle cefalee in età evolutiva, mentre nel numero 3 comparirà l'articolo complementare su Le cefalee nell'anziano. In occasione del Congresso dell'International Headache Society sono stati discussi e presentati argomenti di grande attualità e di preminente importanza. Nel numero 1 verranno illustrate le numerose e promettenti novità terapeutiche e saranno riportati i nuovi studi sulle comorbidità dell'emicrania, mentre nel numero 2 verranno presentati i risultati di nuovi studi di rilevante importanza clinica, come il Global Burden of Disease study e altri riguardanti nuove acquisizioni di fisiopatologia e di epigenetica. Come a tutti noto, nel numero 1 del volume 38 di Cephalalgia, pubblicato in gennaio 2018, è stata ufficialmente presentata la Classificazione ICHD-3, a 5 anni di distanza dall'edizione beta. Un'approfondita analisi delle novità della versione definitiva della Classificazione richiederà parimenti due parti, una che comparirà nel numero 2 e sarà dedicata alle cefalee primarie e alle neuropatie dolorose craniche e la seconda che verrà pubblicata nel numero 3, riguardante le cefalee secondarie e l'Appendice. Infine, è stato stabilito di dedicare interamente la sezione focalizzata sulle novità dalla letteratura ai più recenti studi pubblicati sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP, in considerazione della loro capitale importanza clinica. Anche tale capitolo verrà diviso in almeno 2 parti, in considerazione della numerosità dei trials condotti, riportando e analizzando tutti gli studi clinici effettuati con tali nuove sostanze a partire dal secondo semestre del 2017. Come di consueto, nei 4 numeri annuali del Giornale delle Cefalee saranno pubblicati inoltre articoli di aggiornamento in ambito clinico e di ricerca, anche in preparazione del 32° Congresso Nazionale della SISC, che si svolgerà a Firenze dal 28 al 30 settembre 2018.

A tutti auguro buona lettura e buon lavoro,

Carlo Lisotto

Direttore Scientifico del Giornale delle Cefalee

CARATTERISTICHE DELL'EMICRANIA CON AURA DIAGNOSTICATA USANDO I CRITERI ICHD-3 BETA IN ETA' PEDIATRICA

Martina Balestri[1], Laura Papetti[1], Daniela Maiorani[2], Alessandro Capuano[1], Samuela Tarantino[1], Barbara Battan[1], Federico Vigevano1, Massimiliano Valeriani[1]
[1]Dipartimento di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesú, IRCCS, Roma, Italia;
[2]Pediatric Unità di Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo, Italia

L'emicrania con aura (migraine with typical aura - MTA) è definita come la ricorrenza di sintomi neurologici della durata di minuti, ad esordio unilaterale e reversibili, associati a cefalea (1). Sebbene comune in età pediatrica, ha una prevalenza nettamente inferiore rispetto alla popolazione adulta (1,6%) (2) ed è stata scarsamente studiata (3,4). Nonostante i criteri ICHD II abbiano incrementato la sensibilità diagnostica nell'emicrania dei bambini rispetto alla precedente classificazione, ancora risultano inadeguati in circa la metà dei pazienti pediatrici, così come i criteri ICHDIII, che,aumentando il limite inferiore della durata degli attacchi, risultano inadeguati soprattutto nei più piccoli (5).
Il nostro lavoro ha 2 obiettivi: 1) indagare le caratteristiche cliniche dell'Aura in un gruppo di bambini con Aura associata a cefalea e 2) stabilire la sensibilità/specificità diagnostica dei criteri ICDH III Beta.
Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle di pazienti afferiti al centro Cefalee dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal gennaio 2002 al dicembre 2011. Sono stati selezionati pazienti che presentavano segni neurologici suggestivi di aura e una cefalea primaria. Abbiamo quindi considerato la localizzazione, la qualità e l'intensità del dolore, oltre alla frequenza degli episodi ed ai sintomi vegetativi associati. Per quanto riguarda l'aura sono stati considerati il tipo, la durata e il "timing" di insorgenza rispetto al dolore nelle diverse fasce di età (≤6 anni, 7–10 anni, 11–14 anni, ≥15 anni). Infine sono state paragonate le diagnosi ottenute usando rispettivamente le classificazioni ICHDII e ICHDIII beta.
Sono stati inclusi 164 pazienti (62,2% femmine) tra i 5 e 17 anni. Per quanto riguarda le caratteristiche della cefalea associata all'aura la maggior parte dei pazienti presentava una cefalea frontale, pulsante, associata ad almeno 2 sintomi vegetativi, di severa intensità, con frequenza <4 attacchi/mese e della durata di 1-2 ore. Nonostante la durata della cefalea risultasse compresa tra 1-2 ore sia nelle femmine che nei maschi, una durata inferiore ad 1 ora era più frequente nei maschi, mentre quella superiore a 2 ore era prevalente nelle femmine.
L'aura visiva era quella più comune (93,2%), in genere anticipava il dolore e aveva una durata variabile da 5 a 60 minuti. Tali risultati si mantengono proporzionalmente invariati nelle varie fasce di età considerate. Le caratteristiche dell'aura non correlavano con nessuna caratteristica del dolore, né con altre caratteristiche dell'aura stessa, con l'età o con il sesso($p>0,05$).
Utilizzando la classificazione ICHDIII beta, otteniamo la diagnosi di MTA nel 77,1% dei pazienti, di probabile di MTA(pMTA) nel 13,4% e indeterminata nel 9%.Usando invece ICHDII otteniamo una diagnosi di MTA nel 15,3% dei pazienti ed una diagnosi di TAH (aura tipica associata a cefalea) nel 61,8% dei pazienti; le diagnosi di probabile MTA e indeterminata si mantengono immutate rispetto all'ICHD II.
La nostra casistica risulta la più numerosa tra le popolazioni pediatriche riportata in letteratura con emicrania con aura(6, 7, 8, 9). Le caratteristiche dell'aura nei bambini e negli adolescenti non dipendono dall'età e sono simili a quanto riscontrato nella popolazione adulta. La diagnosi di emicrania con aura tipica (MTA) è resa più facile dalla nuova classificazione ICHD III, rispetto alla precedente versione, perché i nuovi criteri non tengono conto delle caratteristiche della cefalea, soprattutto della durata, che tende a essere ridotta nella popolazione pediatrica. Infatti tutti i nostri pazienti con diagnosi di TAH secondo i criteri ICHD II presentavano una durata della cefalea inferiore a 1 ora.

Bibliografia
1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808.*
2. *Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. Headache 2013; 53: 230–246.*
3. *Gergont A, Gajda B, Wesolowska E. Results of autonomic testing in children with migraine with aura, including visual and sensory. PrzeglLek 2016; 73: 143–147.*
4. *Rastogi RG, VanderPluym J, Lewis KS. Migrainous aura, visual snow, and "Alice in Wonderland" Syndrome in childhood. SeminPediatrNeurol 2016; 23: 14–17.*
5. *Torriero R, Capuano A, Mariani R, et al. Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years: A clinical challenge. Cephalalgia 2017; 37: 947–954.*
6. *Lanzi G, Balottin U, Borgatti R. A prospective study of juvenile migraine with aura. Headache 1994; 34: 275–278.*
7. *Balottin U, Borgatti R, Zambrino CA, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of migraine with aura in children and adolescents. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 26–30.*
8. *Taga A, Russo M, Genovese A, et al. Pediatric migraine with aura in an Italian case series. Neurol Sci 2017; 38: 185–187.*
9. *Genizi J, KhouriehMatar A, Schertz M, et al. Pediatric mixed headache – the relationship between migraine, tension- type headache and learning disabilities – in a clinic based sample. J Headache Pain 2016; 17: 42–46.*

CEFALEE CON DEFICIT NEUROLOGICI FOCALI IN ETA' EVOLUTIVA: DESCRIZIONE DI UN CASO DI SINDROME HaNDL

Eleonora Pontello, Irene Toldo, Stefano Sartori, Margherita Nosadini, Pier Antonio Battistella
Centro Cefalee dell'Età Evolutiva, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino,
Università degli Studi di Padova, Padova

ABSTRACT
Riportiamo il caso di un ragazzo di 16 anni con esordio acuto di cefalea associata a deficit neurologici focali transitori, con plurimi attacchi nell'arco di 2 settimane; agli esami strumentali riscontro di papilledema e linfocitosi liquorale. Il reperto di papilledema ha posto anche il sospetto di ipertensione endocranica benigna, successivamente esclusa. La diagnosi finale è stata di sindrome "Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis" (HaNDL), condizione rara e sottodiagnosticata, in particolare in età pediatrica. La sindrome HaNDL è classificata tra le cefalee secondarie a malattie infiammatorie non infettive nella classificazione internazionale delle cefalee ICHD-III (paragrafo 7.3.5). La patogenesi tuttora rimane poco chiara. Di solito esordisce dopo la terza decade, senza una predominanza di genere, l'evoluzione è benigna e monofasica. Diversamente dall'adulto, sono descritti in letteratura pochi casi ad esordio pediatrico (circa 15 casi).

INTRODUZIONE:
La sindrome HaNDL è caratterizzata da episodi di cefalea simil-emicranica (tipicamente da uno a dodici) accompagnati da deficit neurologici tra cui emiparestesie, emiparesi e/o disfasia, e più raramente sintomi visivi positivi, della durata di almeno 4 ore. A livello liquorale è presente costantemente pleiocitosi linfocitaria (>15 cellule/µl). Il disturbo si risolve spontaneamente entro 3 mesi. Tale entità clinica è stata chiaramente delineata per la prima volta nel 1981 da Bartleson *et al.*[1]. È stata inizialmente denominata in letteratura "sindrome emicranica con pleiocitosi cerebrospinale" o "pseudoemicrania con sintomi neurologici temporanei e pleiocitosi linfocitaria". L'eziologia di HaNDL non è stata ancora completamente chiarita. Alcuni autori hanno ipotizzato una fisiopatologia emicranica[2]; più recentemente la letteratura sembra propendere per un'origine infiammatoria o parainfettiva, dato il decorso monofasico e la linfocitosi del CSF, frequente prodromo virale, in un quadro di vasculite asettica leptomeningea mediata da autoanticorpi seguita da cefalea e deficit neurologici[1,3]. Sebbene tale condizione sia più frequente in età adulta[4], sono stati riportati alcuni casi anche in età pediatrica[5-8]. Solo una minoranza di pazienti presenta una precedente storia personale di emicrania o di virosi intercorrente e storia familiare di emicrania.

DESCRIZIONE DEL CASO
È giunto alla nostra attenzione un ragazzo di 16 anni con storia di cefalea pulsante, di forte intensità, associata a nausea, vomito e fotofobia della durata di circa 2 settimane. A distanza di 72 ore dall'esordio della sintomatologia riferiti nell'arco di 5 giorni 4 episodi di cefalea preceduta o seguita da sintomi neurologici focali (ipoestesia e ipostenia dell'emisoma destro e disfasia) e stato confusionale della durata di circa 30-45 minuti. Tra un attacco e l'altro benessere. In anamnesi non episodi infettivi recenti, nè abuso di sostanze. Viene riferita familiarità in linea paterna per emicrania senza aura. Sono stati eseguiti presso

CRITERI DIAGNOSTICI ICHD-III

A. Episodi di cefalea con caratteristiche emicraniche che ottemperino i criteri B e C
B. Entrambe le seguenti condizioni:
   1. gli episodi sono accompagnati o preceduti con breve latenza da almeno uno dei seguenti deficit neurologici transitori, i quali durano più di 4 ore (parestesie ad un emilato, disfasia, emiparesi)
   2. gli episodi sono associati a pleiocitosi linfocitaria liquorale (>15 cellule per µl), in presenza di indagini eziologiche negative
C. Evidenza di nesso causale dimostrata da almeno una delle seguenti condizioni:
   1. la cefalea e i deficit neurologici transitori sono insorti o sono significativamente peggiorati in relazione temporale con la pleiocitosi linfocitaria liquorale, o hanno portato al suo riscontro
   2. la cefalea e i deficit neurologici transitori sono significativamente migliorati con il miglioramento della pleiocitosi linfocitaria liquorale
D. Non meglio inquadrata da altre diagnosi ICHD-3.

OC di altra sede: ECG, esami ematochimici, TAC e RMN cerebrale ed angioRMN vasi intracranici, risultati negativi. Vista la persistenza degli episodi, con frequenza plurisettimanale, e il riscontro di papilledema bilaterale al fundus oculi, il ragazzo viene ricoverato presso il nostro reparto di Neurologia pediatrica con sospetta ipertensione endocranica. All'ingresso l'obiettività neurologica era negativa. È stata eseguita rachicentesi con misurazione della PIC, risultata di 27 cmH20. All'esame chimico-fisico del liquor riscontro di leucocitosi (29/uL prevalentemente mononuleati), aumento delle proteine totali (0,51 g/dl) e danno di barriera (Quoziente albuminico 9,171; IgG Index 0,458). La ricerca autoanticorpi neurali (Ac anti AMPA, anti GABA, anti NMDAR, anti LG1 e anti CASPR2) e PCR per germi neurotropi (HSV, VZV, HHV6, HHV7, HHV8, CMV, EBV, Parotite, Paraechovirus, Adenovirus, Enterovirus, Rubella, West Nile, Zika, Borrelia) su liquor e su plasma è risultata negativa. Alla RMN cerebrale eseguita a 1 mese dall'esordio non evidenza di alterazioni di segnale del parenchima cerebrale né segni indiretti di ipertensione endocranica alla RMN cerebrale; angioRMN venosa e arteriosa negativa. L'EEG mostrava buona organizzazione dell'attività elettrica in veglia, con brevi sequenze di attività lenta a carico delle regioni centro-parietali e vertice. Si confermava inoltre il reperto di papilledema al fundus oculi. A distanza di 2 settimane dall'esordio, rilevata completa regressione dei sintomi ed esame neurologico negativo. Veniva formulata diagnosi di sindrome HaNDL. Al follow-up di 6 mesi completo benessere, fundus normalizzato già a 2 mesi dall'esordio.

DISCUSSIONE

La sindrome HaNDL va distinta da molteplici patologie neurologiche, che vanno considerate in diagnosi differenziale, attraverso un accurato work-up diagnostico. In particolare vanno escluse altre possibili cause di cefalea con deficit neurologici focali, quali infezioni del SNC, vasculiti del SNC, encefalite autoimmune (in particolare anti-NMDR), meningite asettica, stroke ed emicrania emiplegica. Nel liquor dei pazienti con sindrome HaNDL oltre alla pleiocitosi linfocitaria (> 15 cellule/µL) che è un criterio necessario per la diagnosi), vi può essere un aumento delle proteine liquorali (20-250 mg/dl) in oltre il 90% dei casi, e una pressione elevata (100-400 mm H_2O) nel 50% dei casi. Occasionalmente è presente papilledema o coinvolgimento dei nervi cranici[9]. La TC e la RMN cerebrale, così come l'angioTC e l'angioRMN, sono usualmente negative. Le tecniche di perfusione TC o RMN e l'elettoencefalogramma possono evidenziare rispettivamente regioni focali di ipoperfusione o di attività elettrica rallentata correlate con i deficit neurologici in pazienti sintomatici con HaNDL in fase acuta[10-11]. Una volta stabilita la diagnosi di HaNDL, data la natura autolimitante e la favorevole evoluzione clinica, il trattamento della sindrome consiste essenzialmente nella gestione sintomatica della cefalea. È importante inoltre rassicurare il paziente sulla benignità della condizione e istruirlo sulla possibilità di recidive a distanza di settimane o mesi dall'attacco iniziale, che richiedono una rivalutazione clinica urgente, ed eventualmente un controllo neuroradiologico e l'analisi del liquor, specialmente nei casi dubbi[1-7]. Il nostro caso evidenzia che questa sindrome, rara e spesso sottodiagnosticata, può presentarsi anche in età pediatrica, mimando molteplici forme di cefalea secondaria. È importante conoscerla e porla in diagnosi differenziale, nell'ambito di un work up diagnostico approfondito.

Bibliografia

1. *Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. Neurology 1981; 31:1257-1262.*
2. *Walter CT, Grogan WA. Migraine with tardy pleocytosis. Neurology 1986; 36:733.*
3. *Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. Neurology 1995; 45:1648.*
4. *Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. Brain 1997; 120 (Pt 7):1105.*
5. *Berthold O, Theophil M, von Moers A. HaNDL Syndrome with fever in a 12-year-old boy - A Case Report. Headache 2018 Feb 5.*
6. *Rivero-Sanz E, Pias-Peleteiro L, Gonzalez-Alvarez. HaNDL syndrome in a 14-year-old girl. BMJ Case Rep 2016 Jan 14; 2016*
7. *Armiento R, Kornberg AJ. Altered conscious state as a presentation of the syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL syndrome) in a paediatric patient. J Paediatr Child Health 2016; 52:774-776.*
8. *Moavero R, Papetti L, Tarantino S, et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocitosis should be considered in children presenting with acute confusional state. Headache 2018 Mar; 58(3):438-442.*
9. *Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, et al. Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. Ophthalmology 2003; 110:115.*
10. *Pettersen JA, Aviv RI, Black SE, et al. Global hemispheric CT hypoperfusion may differentiate headache with associated neurological deficits and lymphocytosis from acute stroke. Stroke 2008; 39:492.*
11. *Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, et al. Abnormal MRI in a patient with 'headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)'. Cephalalgia 2010; 30:615.*

NOVITA' DAI CONGRESSI: XVIII CONGRESSO DELL'INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, PARTE I

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

Se nelle ultime edizioni dei Congressi dell'International Headache Society si era notata una certa stasi nella ricerca di base e nello sviluppo di nuovi farmaci nel campo delle cefalee, il Congresso tenutosi a Vancouver dal 7 al 10 settembre 2017 ha offerto ai partecipanti numerose e rilevanti novità in ogni ambito, sperimentale, clinico e terapeutico.

È stato innanzi tutto annunciato che sul primo numero del volume 38 di Cephalalgia, che sarà pubblicato in gennaio 2018, verrà presentata ufficialmente la Classificazione ICHD-3, a distanza di 5 anni dalla pubblicazione della versione beta e 30 anni dopo la prima edizione della Classificazione Internazionale (ICHD-I). Il Congresso si è focalizzato in particolare su quattro aree di maggiore sviluppo: 1) Neuroimmagini (a cura di T. Schwedt), 2) Ricerca Traslazionale (F. Porreca), 3) Genetica (M. Ferrari) e 4) Terapia (P. Goadsby).

EMICRANIA E COMORBIDITÀ: RISULTATI DELLO STUDIO CHRONIC MIGRAINE EPIDEMIOLOGY AND OUTCOMES (CaMEO)

L'emicrania è un disturbo plurifattoriale che può presentarsi con diverse comorbidità. L'emicrania cronica è associata a comorbidità più frequentemente rispetto alla forma episodica. È stato condotto da R. Lipton lo studio "Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO)", con obiettivo la valutazione del decorso dell'emicrania cronica, del suo impatto (peso, *burden*) sociale, familiare ed economico e delle sue comorbidità. È stato richiesto a un gruppo di pazienti rispettivamente con emicrania episodica e con emicrania cronica di compilare specifici questionari ogni 3 mesi per 15 mesi (tra il 2012 e il 2013), annotando la comparsa di possibili nuovi sintomi (ne sono stati considerati ben 64) o di nuovi disturbi (ad esempio asma). Sono state analizzate le risposte relative a 31 sintomi e condizioni riguardanti in particolare (ma non solo) gli apparati respiratorio, cardiovascolare, gastrointestinale e il ritmo sonno-veglia ed è stata valutata la loro prevalenza nei soggetti con emicrania episodica e con emicrania cronica. I risultati evidenziano una prevalenza significativamente più elevata di comorbidità nei pazienti con emicrania cronica, in particolare di allodinia, ansia e depressione moderata e severa, con punteggi MIDAS (Migraine Disability Assessment) significativamente superiori. È stato postulato che le manifestazioni cliniche in comorbidità nell'emicrania cronica potrebbero dipendere da un rapporto causale diretto o inverso, così come da una sovrapposizione di fattori di rischio genetici o ambientali. Secondo Lipton gli studi sulle comorbidità dovrebbero costituire la base per formulare diagnosi dinamiche, da aggiornare in base ai nuovi sintomi/condizioni di nuova comparsa. In tal modo anche le scelte terapeutiche dovrebbero essere rivalutate per fornire ai pazienti le soluzioni

ottimali. Infine, è stato rilevato che tra coloro che hanno partecipato allo studio CaMEO, rispetto ai pazienti con emicrania episodica, quelli con emicrania cronica erano costituiti in prevalenza da donne, più frequentemente di razza caucasica, con più elevato BMI e con un minore reddito.

TERAPIA

Sono stati presentati i risultati di nuovi studi clinici concernenti la terapia sintomatica e preventiva dell'emicrania episodica e la terapia preventiva dell'emicrania cronica e della cefalea a grappolo. Per quanto riguarda la terapia sintomatica, lo studio ZOTRIP ha dimostrato l'efficacia, significativamente superiore al placebo, di una formulazione in cerotto transdermico di zolmitriptan, alla dose di 3,8 mg.
A distanza di 5 anni dal primo trial, sono stati presentati nuovi dati di efficacia con lasmitidan, un agonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{1F} (non associati, a differenza dei recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, ad effetti vascolari) nel trattamento sintomatico dell'emicrania. Nello studio SPARTAN la percentuale di *pain-free* a 2 ore è risultata 31% con la dose orale di 100 mg, aumentando a 38% con il dosaggio di 200 mg. Gli studi con tale sostanza erano stati sospesi nel 2012, in quanto la dose testata di 400 mg, pur a fronte di una significativa efficacia, aveva determinato rilevanti eventi avversi di tipo centrale, come sedazione, vertigini, astenia, parestesie e nausea. L'FDA dovrebbe approvare la commercializzazione di tale nuovo farmaco sintomatico nella seconda metà del 2018. La scoperta del ruolo del CGRP nella fisiopatologia dell'emicrania è stata determinante per rivoluzionare la ricerca di nuovi farmaci sintomatici e preventivi. A tali nuove prospettive terapeutiche è stato dato un ampio risalto nell'ambito del Congresso, potendosi configurare una nuova era nella terapia dell'emicrania. Sono stati presentati numerosi studi, con grande interesse da parte dell'uditorio, sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP e sugli antagonisti recettoriali CGRP. Tale peptide costituisce un biomarcatore specifico per l'emicrania e gli anticorpi monoclonali anti-CGRP possono pertanto a pieno diritto essere considerati come la prima classe di farmaci preventivi specifici per l'emicrania. Sono stati illustrati i risultati di uno studio condotto con erenumab, anticorpo anti-recettore del CGRP, nel trattamento di pazienti con emicrania episodica refrattaria a precedenti terapie preventive. Nel 2017 è stato pubblicato lo studio STRIVE, trial clinico multicentrico di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha testato l'efficacia di erenumab alle dosi di 70 mg e di 140 mg. Entrambe le posologie hanno dimostrato la superiorità verso placebo nel ridurre i giorni di emicrania al mese. Una analisi separata ha confermato l'efficacia di erenumab in pazienti che avevano fallito ≥1 o ≥2 precedenti terapie farmacologiche orali. La superiorità verso placebo è risultata ancora più significativa nei pazienti più complessi da trattare che non avevano risposto a ≥2 trattamenti preventivi. Uno studio prospettico non ancora pubblicato, inoltre, ha confermato l'efficacia di erenumab nella prevenzione dell'emicrania refrattaria a multipli trattamenti farmacologici convenzionali di profilassi. Nell'ambito dello studio PROMISE-2, è stato valutato il consumo di triptani in soggetti di età 18-55 affetti da emicrania cronica trattati con una singola somministrazione endovenosa di eptinezumab verso placebo. A distanza di 12 settimane dal trattamento, il consumo di triptani è risultato significativamente ridotto nei pazienti trattati con eptinezumab, in particolare nei casi con grave abuso di farmaci. Parallelamente, anche i punteggi delle scale di disabilità hanno presentato una significativa riduzione. Gli anticorpi monoclonali ant-CGRP potrebbero svolgere un importante ruolo nel prevenire la progressione dell'emicrania episodica verso la cronicizzazione. Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP hanno finora dimostrato un'ottima tollerabilità, con incidenza di eventi avversi sovrapponibile a quella con placebo. Dato che il CGRP è un potente vasodilatatore, l'inibizione della sua azione potrebbe teoricamente comportare un aumento del rischio cardio-vascolare. In uno studio in doppio cieco verso placebo in soggetti a rischio coronarico trattati con erenumab, non è stato riscontrato alcun aumento dell'incidenza di eventi ischemici. In soggetti affetti da cefalea a grappolo episodica e cronica è stata testata l'efficacia in acuto della stimolazione non invasiva del nervo vago in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo *(sham).* Il dispositivo ha fornito una risposta positiva nei confronti del placebo nei pazienti con cefalea episodica, ma non in quelli con forma cronica. Nell'ambito del Congresso sono stati presentati dati preliminari riguardanti due nuovi ambiti di ricerca di potenziale interesse per il trattamento dell'emicrania, rispettivamente il sistema dei cannabinoidi e i recettori kappa per gli oppioidi (KOR). Il sistema degli endocannabinoidi è regolato da un gruppo di recettori per i cannabinoidi endogeni localizzati a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Tale sistema è implicato in numerosi processi fisiologici, quali dolore, appetito, umore, memoria. In studi su modelli animali è stata valutata la possibile correlazione tra gli endocannabinoidi e l'emicrania. I risultati appaiono promettenti, rendendo ipotizzabile l'impiego futuro nella prevenzione dell'emicrania di farmaci in grado di inibire le vie cataboliche periferiche degli endocannabinoidi e quindi in grado di aumentare il livello di tali sostanze nello spazio intercellulare. L'efficacia dei KOR antagonisti nell'alleviare i sintomi dello stress acuto e cronico (in particolare ansia, depressione e ricerca compulsiva di farmaci) è già stata dimostrata in alcuni studi. Esiste un razionale per ipotizzare un loro ruolo anche in condizioni di dolore funzionale stress-correlate, di cui l'emicrania rappresenta un prototipo, essendo lo stress il fattore scatenante le crisi più tipico e frequente. In studi condotti su ratti i KOR antagonisti hanno dimostrato di poter inibire l'allodinia stress-indotta. Tali sostanze potrebbero costituire una nuova classe di analgesici per la prevenzione di sindromi dolorose associate allo stress, emicrania in particolare. Sono stati presentati inoltre nuovi dati sui trattamenti di neuromodulazione. Attualmente sono disponibili dispositivi invasivi e non invasivi, ad azione centrale o periferica per il trattamento sintomatico e preventivo dell'emicrania. La neuromodulazione centrale comprende in particolare la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica a corrente diretta continua (tDCS), trattamenti non invasivi di ben documentato sicuro impiego clinico. Entrambi i dispositivi di stimolazione elettrica e magnetica hanno già dimostrato un'efficacia nel trattamento di disturbi neurologici, quali la depressione e la schizofrenia e recenti studi hanno confermato la loro efficacia anche nell'emicrania. In particolare la TMS a singolo impulso (sTMS) è stata testata positivamente inoltre in particolari condizioni, quali l'emicrania in gravidanza e l'emicrania con aura, sia in acuto che in prevenzione. Viceversa, la TMS ripetitiva (rTMS), la tDCS e la stimolazione midollare cervicale hanno fornito minori evidenze a favore di una loro possibile efficacia nella prevenzione delle c efalee. La stimolazione cerebrale profonda (DBS) dell'ipotalamo è stata impiegata con successo nel trattamento delle forme più disabilitanti di cefalea a grappolo cronica refrattaria alla terapia e di altre TACs, ma il suo ruolo terapeutico appare limitato a tali condizioni cliniche estreme e non estendibile ad altri ambiti. La neurostimolazione periferica comprende tecniche invasive e non invasive. Le prime includono dispositivi per la stimolazione del ganglio sfeno-palatino (potrebbe essere disponibile a breve termine lo stimolatore Pulsante™ per il trattamento sintomatico e preventivo della cefalea a grappolo) e del nervo occipitale, di impiego nel trattamento della cefalea a grappolo e dell'emicrania cronica. Nell'ambito della neurostimolazione periferica non invasiva sono già disponibili da alcuni anni i dispositivi Cefaly® (neurostimolatore transcutaneo sovraorbitario per il trattamento dell'emicrania) e gammaCore® (neurostimolatore vagale esterno per il trattamento della cefalea a grappolo). Sono tuttavia necessari ulteriori studi clinici per confermare l'efficacia per la cefalea a grappolo cronica della neurostimolazione invasiva del nervo occipitale e di gammaCore® e in acuto per l'emicrania di Cefaly®.

NOVITA' DALLA LETTERATURA: ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP, parte I

Marco Trucco
Centro Cefalee, S. C. Neurologia – Ospedale S. Corona – Pietra Ligure (SV)
Coordinatore Sezione Regionale SISC Nord-Ovest

Data la grande attualità dell'argomento, il Comitato di Redazione del Giornale delle Cefalee ha ritenuto opportuno dedicare la Sezione NOVITA' DALLA LETTERATURA dei numeri 1 e 2 alla ricerca sugli Anticorpi Monoclonali nella profilassi dell'emicrania e della cefalea a grappolo.

Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. Cephalalgia 2017. doi: 10.1177/0333102417741297

In base all'insoddisfacente profilo di tollerabilità e, di conseguenza, alla scarsa compliance delle più efficaci ed utilizzate terapie farmacologiche profilattiche dell'emicrania, peraltro rappresentate da molecole non studiate per tale patologia, la ricerca si è focalizzata su molecole specificamente attive sui meccanismi sottostanti allo sviluppo della crisi emicranica. Dopo l'avvento dei triptani, è da tempo dimostrato un ruolo fisiopatologico del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), e, dopo varie ricerche senza risultati definitivi su preparati anti CGRP a basso peso molecolare (i gepanti), attivi nella terapia in acuto dell'attacco, ma dotati di epatotossicità, sono stati prodotti vari anticorpi monoclonali (AM) antagonisti di tale peptide o dei recettori dello stesso, potenzialmente efficaci su emicrania e cefalea a grappolo e verosimilmente meglio tollerati delle attuali profilassi.

Attualmente esistono quattro AM anti CGRP in fase di sviluppo, caratterizzati da lunga emivita e bassa epatotossicità: uno, l'erenumab (AMG334), il solo interamente umano e agente sul recettore del CGRP, e tre, l'eptinezumab (ALD403), il fremanezumab (TEV48125) e il galcanezumab (LY2951742), che agiscono legandosi direttamente a diversi siti della molecola del CGRP. Gli Autori hanno condotto un'estesa review di letteratura su studi randomizzati-controllati di fase II e III, completati o in corso, impieganti AM anti CGRP nel trattamento preventivo dell'emicrania episodica e cronica e della cefalea a grappolo. Tale ricerca ha prodotto 136 studi, dei quali ne sono stati analizzati 32, escludendone 104 per vari motivi. Degli studi analizzati, 26 si riferivano alla profilassi dell'emicrania (14 episodica, 9 cronica, 3 episodica e cronica), e di questi 14 erano completi, 7 di Fase II e 7 di Fase III. Dei rimanenti 12 (in corso – ongoing), 5 erano di Fase II e 7 di Fase III. Gli studi completi erano stati effettuati per testare: 1 l'eptinezumab, 4 l'erenumab, 5 il fremanezumab e 4 il galcanezumab. Gli studi ongoing si riferivano: 4 all'eptinezumab, 3 all'erenumab, 1 al fremanezumab, 4 al galcanezumab. Quanto ai 6 studi sulla profilassi della cefalea a grappolo (2 episodica, 2 cronica, 2 episodica e cronica), tutti ongoing, 3 erano relativi al fremanezumab e 3 al galcanezumab. L'eptinezumab è stato impiegato per via e.v. alla dose unica di 1000 mg. Gli altri AM sono stati somministrati per via s.c. a vari dosaggi, 1 volta al mese per erenumab e fremanezumab, ogni 15 gg. per galcanezumab. Alcuni degli studi ongoing prevedono una fase in aperto al termine della fase randomizzata. In generale, tutti gli AM testati negli studi completi hanno mostrato efficacia statisticamente superiore al placebo (eccetto erenumab 7 mg) e buona tollerabilità. Dagli studi considerati, l'erenumab e il fremanezumab hanno al loro attivo un maggior numero di casi trattati. Per quanto riguarda gli studi sulla cefalea a grappolo, non sono ancora disponibili risultati definitivi. Gli Autori discutono sui possibili meccanismi d'azione degli AM a livello vascolare e neuronale, e sull'efficacia e tollerabilità a lungo termine di questi preparati, in particolare a livello cardiovascolare, in discussione data l'azione potenzialmente vasocostrittrice degli AM (bloccanti di un potente vasodilatatore), ma finora non ancora riscontrata negli studi di più lunga durata portati a termine o in corso.

Mitsikostas DD, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. Curr Opin Neurol 2017; 30(3):272-280. doi: 10.1097/WCO.0000000000000438

La presente review tratta di alcuni studi di Fase II sugli AM nella profilassi dell'emicrania episodica, della durata di 12 settimane. Gli Autori, dopo aver richiamato i problemi di efficacia, tollerabilità e compliance relativi alle attuali terapie disponibili, puntualizzano la specificità di meccanismo d'azione antiemicranico degli AM (anti CGRP o anti-recettore del CGRP), l'efficacia paragonabile tra loro e alle correnti terapie di profilassi disponibili, ma la superiore tollerabilità nei confronti delle stesse, che verosimilmente porterà ad una migliore aderenza al trattamento. Lo scopo fondamentale del lavoro è stato quello di comparare l'efficacia e la tollerabilità dei quattro AM allo stato attuale delle conoscenze.

Gli Autori segnalano tre criteri di comparazione dell'efficacia tra diversi trattamenti: gli studi di comparazione diretta "head-to-head", il paragone dei dati rivenienti dai trials clinici (cross-trial comparison), e una larga esperienza clinica successiva agli studi controllati. In questo caso, solo il secondo criterio è applicabile, mancando studi di comparazione diretta e non essendo gli AM ancora in commercio. La comparazione tra l'efficacia e la tollerabilità dei diversi AM non è semplice stante i differenti end-points stabiliti dai rispettivi protocolli e la popolazione di pazienti emicranici non del tutto omogenea (ad es., la frequenza media delle crisi emicraniche alla baseline nei pazienti trattati con fremanezumab era notevolmente più elevata di quella dei pazienti reclutati negli altri studi). Tutti gli AM testati hanno raggiunto la significatività statistica vs. placebo nelle valutazioni di efficacia (sia nella riduzione dei giorni di emicrania al mese sia nel Number Needed to Treat (NNT) per ottenere un paziente con riduzione del 50% della frequenza delle crisi mensili), con modesta differenza a favore del fremanezumab (il cui studio però consentiva l'uso di un altro farmaco di profilassi) e, in misura minore, del galcanezumab. L'eptinezumab, testato in dose unica e.v. all'inizio dello studio, ha peraltro mostrato un'efficacia significativa solo nelle settimane 5-8. L'erenumab, testato in differenti dosi, ha evidenziato un'efficacia dose-dipendente, rivelandosi efficace solo al di sopra del dosaggio di 70 mg. Alcuni indici di qualità di vita hanno mostrato miglioramenti vs. placebo in tutti gli studi, ma senza raggiungere la significatività statistica. La sicurezza e la tollerabilità di tutti gli AM testati si sono rivelate eccellenti. Da due studi ongoing di fase III l'efficacia dell'erenumab sembra protrarsi nel tempo (fino a sei mesi, più altri 6 mesi in aperto). Mancano dati di tollerabilità a lungo termine per tutti gli AM testati.

Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16: 425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2

L'articolo riporta i risultati di uno studio multicentrico (Europa e Nord America) di fase II, randomizzato-controllato in doppio cieco vs. placebo, volto a testare l'efficacia e la tollerabilità dell'erenumab s.c. (AM umano dotato di azione anti-recettore del CGRP), alle dosi di 70 o 140 mg ogni 4 settimane per 12 settimane in 667 pazienti di età 18-65 anni affetti da emicrania cronica secondo i criteri ICHD-3 beta: giorni di emicrania/mese fra 17.8 e 18.2 nei tre gruppi (nel 40.7% con storia di emicrania con aura), di cui il 41% con uso eccessivo di farmaci sintomatici. L'end-point primario di efficacia era la diminuzione dei giorni mensili di emicrania dalla baseline alle settimane 9-12. Gli end-points di tollerabilità comprendevano eventi avversi, alterazioni di dati di laboratorio e segni vitali e comparsa di anticorpi anti-erenumab. Entrambi le dosi di erenumab si sono rivelate efficaci in misura statisticamente superiore al placebo, tranne che sull'ultimo parametro (end-point primario: riduzione dei giorni di cefalea/mese, -4.2 con placebo, -6.6 con entrambe le dosi, $p<0.0001$; end-points secondari: n. pazienti responders con crisi < 50%, 23% con placebo, 40% con erenumab 70 mg, $p=0.0001$, 41% con 140 mg, $p<0.0001$; uso di terapie al bisogno, -1.6 con placebo, -3.5 con erenumab 70 mg, $p<0.0001$, -4.1 con 140 mg, $p<0.0001$; ore di cefalea/mese, -55.2 con placebo, -64.8 con erenumab 70 mg, $p=0.2833$, -74.5 con erenumab 140 mg, $p<0.0296$ (limite assunto per la significatività statistica: $p<0.01$)). Gli eventi avversi e il tasso di ritiro dallo studio sono stati sostanzialmente sovrapponibili nei gruppi attivi rispetto al gruppo placebo. E' stata riscontrata la presenza di anticorpi anti- erenumab, ma non con proprietà inattivanti. Non significativa epatotossicità o altre alterazioni di altri esami nei gruppi attivi. L'efficacia e la tollerabilità dell'erenumab si sono rivelate analoghe a quelle del fremanezumab (altro AM testato nell'emicrania cronica). Gli Autori discutono sulla necessità di testare l'efficacia e la sicurezza dell'erenumab sul lungo termine e in pazienti con comorbidità (fibromialgia, ipertensione arteriosa).

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; 57(9):1375-1384. doi: 10.1111/head.13156

La particolarità di questo articolo a confronto con altri dedicati agli AM sta nella valutazione dell'efficacia e sicurezza di uno di questi, il fremanezumab (ad azione

diretta anti-CGRP), utilizzato in pazienti affetti da emicrania episodica ad elevata frequenza (8-14 gg. di cefalea/mese) e cronica (> 14 gg. di cefalea al mese, di cui ≥ 8 di cefalea emicranica), in associazione ad altre profilassi (add-on). Tali pazienti provenivano da altri studi di fase II impieganti lo stesso preparato, della durata di 12 settimane. Il fremanezumab è stato somministrato alla dose mensile s.c. di 225 mg nell'emicrania episodica, ad una dose iniziale di 675 mg seguita da 225 mg mensili nell'emicrania cronica. I pazienti che assumevano altri trattamenti preventivi antiemicranici (eccetto tossina botulinica), sono stati oggetto di un'analisi separata dei risultati, oggetto del presente studio. I pazienti con emicrania episodica che assumevano trattamenti preventivi erano 60 (28 nel gruppo placebo e 32 nel gruppo attivo); quelli con emicrania cronica erano 73 (38 placebo, 35 attivo). La percentuale di donne variava tra l'80 e il 92%. Tutti erano stati istruiti a compilare un diario elettronico delle crisi e del consumo di farmaci dell'attacco. Gli altri farmaci preventivi andavano dai beta-bloccanti agli antiepilettici ai calcio-antagonisti e agli antidepressivi. Gli end-points considerati erano: riduzione di almeno il 50% dei giorni di emicrania e di cefalea moderata/severa e del numero di giorni in cui veniva assunta una terapia dell'attacco, tutti calcolati a frequenza mensile. Il livello di significatività statistica per tutte le misurazioni è stato fissato a $p<0.05$. Le valutazioni di efficacia e tollerabilità sono state condotte raggruppando i pazienti con emicrania episodica e cronica, analizzando i risultati per i due gruppi placebo/attivo. Il fremanezumab si è rivelato significativamente efficace nel ridurre i giorni mensili di emicrania, di cefalea moderata/severa e di assunzione di terapie sintomatiche nei confronti del placebo (ai mesi 2-3 di osservazione), ma i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica ove si prenda in considerazione la riduzione del 50% o più di tali parametri, sempre calcolata vs. placebo. L'analisi di tollerabilità ha messo in evidenza vari effetti collaterali, senza significativa prevalenza in uno dei due gruppi di trattamento, alcuni verosimilmente relativi ai trattamenti concomitanti, tra cui in un caso nefrolitiasi e in un altro crisi ipertensiva (dovuta alla sospensione improvvisa della terapia). Gli effetti collaterali più comuni verosimilmente relativi al trattamento in esame sono stati dolore in sede di iniezione e nasofaringite (sia nel gruppo attivo che placebo). Nessun evento classificato serio è stato attribuito al trattamento in esame. Gli Autori concludono sulla significativa efficacia del fremanezumab nei confronti del placebo, in pazienti in cui varie terapie tradizionali non avevano condotto ad un soddisfacente controllo delle crisi. L'aggiunta dell'AM, razionalmente accettabile per il meccanismo d'azione diverso dagli altri trattamenti e alla sua non interferenza con gli stessi, ha migliorato significativamente la gestione dei pazienti. Tuttavia lo studio presenta varie limitazioni, non tutte segnalate dagli Autori. Nei pazienti afferenti al presente studio, a differenza dagli altri di fase II da cui essi derivano, non sono state utilizzate tutte le dosi di fremanezumab disponibili. L'analisi finale è stata condotta accorpando i pazienti con emicrania episodica e cronica, che assumevano terapie preventive molteplici, con diversi meccanismi d'azione. Inoltre il mancato raggiungimento della significatività statistica nella riduzione del 50% di tutti i parametri testati non è dichiarato ed è desumibile solo dall'attenta analisi dei dati numerici.

Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson KW, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention. A randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018;75(2):187-193.
doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3859

In questo lavoro vengono riportati i risultati di uno studio controllato e randomizzato di fase II vs. placebo sull'efficacia e tollerabilità dell'AM galcanezumab, dotato di azione anti-CGRP, somministrato a vari dosaggi nella profilassi dell'emicrania episodica.
Un totale di 936 pazienti sono stati reclutati, dei quali però solo 410 rispettavano i criteri di inclusione: età 18-65 aa., 4-14 giorni di emicrania/mese (con o senz'aura), esordio dell'emicrania prima dei 50 aa.; o esclusione: uso di tossina botulinica negli ultimi 4 mesi, refrattarietà a più di 2 profilassi antiemicraniche, patologie psichiatriche concomitanti, gravidanza o allattamento. Questi pazienti (età media 40.0 aa., F 82.1%, giorni di emicrania/mese 6.7±2.6) sono stati randomizzati al trattamento s.c. con placebo o galcanezumab ai dosaggi di 5-50-120-300 mg /mese per tre mesi (a differenza di uno studio precedente in cui una dose di 150 mg veniva somministrata ogni 15 gg.). L'end-point primario era il miglioramento dei giorni di emicrania/mese al terzo mese rispetto alla baseline (calcolati con un diario elettronico). End-points secondari riguardavano il miglioramento dei giorni di cefalea non emicranica/mese e il miglioramento del 50% o 100% dei gg. di emicrania/mese al terzo mese, sempre rispetto alla baseline. Sono stati anche somministrati questionari sulla qualità della vita (MSQ e HIT-6). La tollerabilità è stata valutata sulla presenza di eventi avversi (seri e totali), e sul tasso di abbandono della terapia. La dose di galcanezumab rivelatasi più efficace è stata 120 mg, che ha raggiunto l'obiettivo primario e tutti i secondari (eccetto i giorni totali di cefalea) nei confronti del placebo. L'end-point primario è stato raggiunto anche dalla dose di 300 mg, mentre le dosi inferiori hanno mostrato un calo di efficacia al terzo mese. Gli indicatori di qualità di vita hanno evidenziato un miglioramento significativo con l'uso di galcanezumab, ancora una volta con la dose di 120 mg risultata la più efficace. La percentuale di eventi avversi è risultata sovrapponibile nei gruppi placebo e galcanezumab (eccetto dolore in sede di iniezione, dismenorrea e nasofaringite, per lo più di lieve intensità), senza correlazione alla dose. Nessun evento avverso serio è stato attribuito al trattamento. Gli Autori fanno rilevare che lo studio è insufficiente per una valutazione di efficacia e tollerabilità a medio-lungo termine e che l'effetto placebo è risultato particolarmente elevato, verosimilmente per le alte aspettative nei confronti di un preparato specificamente concepito per la profilassi dell'emicrania, con visite frequenti e via di somministrazione s.c. Tuttavia, considerando il carattere preliminare dello studio, che aveva anche lo scopo di ricercare la dose ottimale dell'AM, si può ipotizzare un futuro sviluppo dell'impiego del galcanezumab, rivelatosi efficace e ben tollerato.

In carenza di pubblicazioni recenti (2017-18) sull'argomento, si segnala, senza recensione, il presente articolo riportante uno studio di fase II, randomizzato-controllato vs. placebo incentrato sull'AM eptinezumab.

Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohman 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol 2014;13:1100-1107.
doi: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1

SISC
Giornale delle Cefalee

ANNO XIV • N. 1 MARZO 2018 • 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 • Grazia Sances • 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).