



Giornale delle Cefalee

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

Anno XIV • N. 3 • Settembre 2018

SOMMARIO

1 EDITORIALE
Grazia Sancés, Elena Guaschino

2 La cefalea nell'anziano
Carlo Lisotto

4 Cefalee rare
Antonio Granato

5 Novità dalla Letteratura
Domenico Cassano

EDITORIALE

La nuova Classificazione Internazionale delle Cefalee ICHD-3 (Parte II)

Grazia Sancés, Elena Guaschino

UO Diagnosi e Cura delle Cefalee - Headache Science Center - Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Il capitolo 13 "**Neuropatie dolorose dei nervi cranici ed altri dolori facciali**" è stato molto rimaneggiato con varie nuove sottoclassificazioni e maggiori specifiche diagnostiche per tutte le forme: 13.1 Dolore attribuito a lesione o malattie del nervo trigemino, 13.2 Dolore attribuito a lesione o malattie del nervo glossofaringeo, 13.3 Dolore attribuito a lesione o malattie del nervo intermedio.

Nella sezione relativa al *nervo trigemino* sono incluse 13.1.1 Nevralgia trigeminale classica con i suoi due sottotipi (13.1.1.1 puramente parossistica e 13.1.1.2 con concomitante dolore continuo); 13.1.1.2 forme secondarie a: sclerosi multipla (13.1.1.2.1), lesioni occupanti spazio (13.1.1.2.2), altre cause (13.1.1.2.3); 13.1.1.3 Nevralgia trigeminale idiopatica, in cui RM e test elettrofisiologici non sono indicativi di lesioni, con sottotipi 13.1.1.3.1 solo parossistica e 13.1.1.3.2 con concomitante dolore continuo tra gli accessi dolorosi.

La parte 13.1.2 relativa a "**Neuropatia trigeminale dolorosa**" contempla 5 sottotipi: 13.1.2.1 attribuita ad herpes zoster, 13.1.2.2 nevralgia post-erpetica, 13.1.2.3 neuropatia dolorosa trigeminale post-traumatica, 13.1.2.4 secondaria ad altri disturbi trigeminali, 13.1.2.5 neuropatia dolorosa trigeminale idiopatica.

Nella descrizione generale di queste forme vengono introdotti alcuni elementi clinici riguardanti le caratteristiche del dolore: è generalmente continuo o subcontinuo, urente o a morsa o simile a punture di spilli e aghi con poi sovrapposizione di episodi parossistici che non sono però il dolore predominante. Questa combinazione di 2 tipi di dolore la distinguerebbe dalla nevralgia trigeminale. In queste forme si riscontrano anche spesso clinicamente deficit sensitivi con allodinia meccanica ed iperalgesia al freddo, che ottemperano ai criteri IASP per il dolore neuropatico. Nella diagnosi specifica della forma attribuita ad herpes zoster (13.1.2.1), al criterio B (situazioni che si devono verificare per la diagnosi), si aggiunge un

punto 3, relativo alla positività, nelle cellule ottenute dalla lesione, di antigene VZV su immunofluorescenza o VZV DNA su PCR.

Nella forma post-traumatica (13.1.2.3), al criterio C, il tempo di sviluppo della nevralgia dall'evento traumatico, è indicato <6 mesi (nella 3 beta era indicato come 3-6 mesi). Nella nota, inoltre, si dà indicazione a classificare in questa forma il dolore neuropatico, di una o più branche trigeminali, esito di procedure di neuroablazione.

La sezione 13.1.2.4 raggruppa vari dolori trigeminali che si sviluppano secondariamente ad altre patologie, come la sclerosi multipla, lesioni occupanti spazio, malattie sistemiche.

La sezione 13.1.2.5 è nuova e descrive *la neuropatia dolorosa trigeminale idiopatica*, un dolore unilaterale nel territorio di distribuzione di una o più branche del nervo trigemino, indicativa di un danno neurale da origine sconosciuta; anche in questo caso sono definiti i criteri diagnostici specifici, in particolare il B segnala che la necessità di evidenza di sintomi positivi (iperalgisia, allodinia) o negativi (ipoestesia-ipoalgisia) di disfunzione trigeminale.

Per la sezione 13.2 "**Dolore attribuito a lesione o malattia del nervo glosso-faringeo**", nella nuova classificazione, sono segnalate varie sottocategorie, non presenti in precedenza: una prima sottoclassificazione è fatta tra 13.2.1 *nevralgia glosso-faringea* e 13.2.2 *neuropatia dolorosa glosso-faringea*. Entrambe le forme hanno poi ulteriori specifiche: per le 13.2.1 si distinguono la nevralgia classica (13.2.1.1), la secondaria (13.2.1.2) e quella idiopatica (13.2.1.3).

La successiva *neuropatia dolorosa glosso-faringea* (13.2.2) prevede solo 2 sotto-distinzioni a seconda che sia da attribuire a causa eziologica nota (13.2.2.1) o sia una variante idiopatica (13.2.2.2).

Inoltre, nella parte di definizione delle caratteristiche del dolore (parte generale dei criteri diagnostici), è stata inserita, al punto 3, anche la possibilità che il

dolore abbia i caratteri tipo scossa elettrica (non presente nella 3-beta).

Anche la sezione 13.3 "**dolore attribuito a lesione o malattia del nervo intermedio**" acquista un numero maggiore di sotto-definizioni, come le precedenti. Si sviluppa in 13.3.1 *nevralgia del nervo intermedio* (forma classica 13.3.1.1, secondaria 13.3.1.2, idiopatica 13.3.1.3) e 13.3.2 *neuropatia dolorosa del nervo intermedio* con le specifiche di forma da Herpes Zoster (1.3.2.1), post-erpetica (13.3.2.3), secondaria ad altri disturbi (13.3.2.1) ed, infine, idiopatica (13.3.2.4).

Nell'ambito del capitolo 13, dopo la 13.4 *Occipital neuralgia* (rimasta invariata) vi è una new entry: la forma 13.5 *Neck-tongue syndrome*, caratterizzata da dolore unilaterale, acuto o lancinante, di solito di forte intensità, localizzato in regione occipitale e/o alta del collo, scatenata da un improvviso movimento rotatorio della testa, accompagnato da alterata sensazione a livello della lingua, omolateralmente. Il passaggio dall'appendice della ICHD-3 beta alle sezioni principali è stato motivato da una descrizione molto dettagliata di questa forma in studio recente. Le altre forme di questa sezione, per effetto dell'inserimento precedente, modificano il codice numerico dopo il punto da 13.6 a 13.13.

La 13.6 *Painful optic neuritis* non ha variazioni di rilievo: la sede del dolore orbitale, frontale e/o temporale, che era il punto 3 del criterio diagnostico C, viene compresa nel punto A. La nota aggiunta al criterio B è solo una trasposizione dal commento (enhancement del nervo ottico alla RM nel 90% dei casi dopo iniezione di gadolinio).

Per la 13.8 *Tolosa-Hunt syndrome*, si rileva sono una minima modifica nella descrizione della sede della cefalea che diventa 'omolaterale all'infiammazione granulomatosa' da 'intorno a fronte e occhi' (nella ICHD-3 beta).

Continua a pag 2

Le sezioni 13.7 *Headache attributed to ischaemic ocular motor nerve palsy*, 13.9 *Paratrigeminal oculosympathetic (Reader's) syndrome*, 13.10 *Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy*, 13.11 *Burning mouth syndrome (BMS)*, 13.12 *Persistent idiopathic facial pain (PIFP)*, 13.13 *Central neuropathic pain*, non hanno subito variazioni sostanziali, solo minime trasposizioni tra criteri, note, commenti.

Vediamo ora le novità dell'**Appendice** (sole per i primi 4 capitoli delle forme primarie e per il capitolo 13, già esaminati sopra), aggiunta per la prima volta nella II edizione della ICHD. In questo capitolo vengono inseriti, in "stand-by", nuove possibili forme di cefalee o criteri aggiuntivi per forme già esistenti, che necessitano di ulteriori studi per valutarne l'immissione nei capitoli principali. Dopo le valutazioni dei comitati ad hoc, si potrà avere l'inclusione o meno nelle categorie principali delle successive versioni della classificazione. L'Appendice comprende anche un primo step per l'eliminazione di forme, incluse da molti anni nelle precedenti edizioni, ma per le quali non vi sono state sufficienti evidenze scientifiche in pubblicazioni successive.

Nel capitolo A.1 **Migraine** sono state incluse nella versione 3: A 1.2.0.1 *Emicrania con aura mestruale pura*, A 1.2.0.2 *Emicrania con aura correlata alla mestruazione*, e A1.2.0.3 *Emicrania con aura non-mestruale*. Il comitato indica che tale forma è stata

inserita per completezza della classificazione, anche se, è noto, come molte donne in età fertile con emicrania, soffrono della variante senza aura. La relazione con la mestruazione necessita di una valutazione prospettica con i diari, per almeno 3 mesi. E' anche necessario differenziare gli attacchi che si verificano in cicli mestruali spontanei da quelli con trattamenti estro-progestinici e terapie ormonali sostitutive, essendo differenti i meccanismi di scatenamento dell'emicrania.

Nell'ambito delle complicanze dell'emicrania, è stata aggiunta A 1.4.6 *Visual snow: visione persistente*, per più di 3 mesi, su tutto il campo visivo, di differenti disturbi visivi di cui viene data la descrizione: immagine "a puntini" definita come di "visione di neve", da cui il nome in inglese (piccoli puntini di solito di colore nero-grigio su sfondo bianco oppure grigio-bianco su sfondo nero, più raramente trasparenti, lampeggianti bianchi o colorati), palinopsia e nictalopia, non propri dello spettro dell'aura emicranica ma spesso riferiti dai pazienti con emicrania con aura. E chiaro che, come per tutte le altre forme, devono essere escluse, anche in questo caso, altre cause (negatività delle prove oftalmologiche, assunzione di farmaci psicoattivi). Per tale forma è stato ipotizzato il ruolo di una ipereccitabilità corticale, ma sono necessari ulteriori studi per una maggiore definizione patofisiologica. I pazienti affetti da aura emicranica,

frequentemente, riportano fotofobia e palinopsia e, in generale, un'aumentata sensibilità visiva anche al di fuori degli attacchi; manifestano, anche, vari sintomi visivi, come quelli descritti, e tinnito, più frequentemente dei pazienti con sola emicrania, non associata a visual snow.

Gli estensori della ICHD-3, ritengono che l'inclusione della visual snow nell'appendice, possa portare da una parte ad una maggiore consapevolezza dei clinici nel riconoscimento dei sintomi, distinguendoli dall'aura persistente (come probabilmente ora avviene) e, dall'altra, a futuri studi con utilizzo di criteri diagnostici omogenei per la conferma di entità nosografica a sé stante.

Al punto A 1.6.6 *Vestibular migraine*, sono stati tolti i punti 6 e 7 della nota, rispettivamente definizioni specifiche di fonofobia e di aura visiva.

Come già indicato in precedenza, per **A.3 TACs**, per tutte le forme vengono riportati criteri diagnostici con 'arrossamento facciale' e senso di 'ripienezza auricolare' che necessitano di ulteriori conferme.

Nessuna variazione è stata introdotta nella sezione **A.4 Other primary headache disorders**.

Inizia ora per i ricercatori un percorso di rivalutazione delle modifiche apportate nella Classificazione ICHD-3 al fine di rendere sempre maggiori le conoscenze nel campo delle varie forme di cefalea e di avanzare nell'eziopatogenesi e nelle strategie terapeutiche.

LA CEFALEA NELL'ANZIANO

Carlo Lisotto

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

La prevalenza dell'emicrania risulta età-dipendente, riducendosi progressivamente nel tempo, in particolare dopo i 55-60 anni. Tale andamento viene confermato pressoché da tutti gli studi epidemiologici condotti in materia. Malgrado tale tendenza, dopo i 65 anni di età oltre il 13% delle donne e più del 7% degli uomini continuano a lamentare tale disturbo. Le cefalee primarie croniche invece, soprattutto l'emicrania cronica e la cefalea di tipo tensivo cronica, non sembrano decrescere con l'aumento dell'età. Anche l'etiologia delle cefalee è età-dipendente. L'incidenza di diverse cefalee primarie, in particolare dell'emicrania, tende a ridursi, mentre quella della grande maggioranza delle cefalee secondarie e delle nevralgie tende ad aumentare con l'avanzare dell'età. Alcune cefalee secondarie e nevralgie, come la cefalea attribuita ad arterite a cellule giganti ed anche la nevralgia trigeminale, si manifestano nella quasi totalità dei casi dopo i 60 anni.

Nell'ambito delle cefalee primarie, la cefalea ipnica presenta un esordio prevalentemente in età geriatrica. La cefalea a grappolo, considerata classicamente come un disturbo tipico del maschio giovane-adulto, può non raramente esordire anche dopo i 50 anni ed in età geriatrica. In tali casi la prevalenza appare sovrapponibile tra i due sessi ed anzi dopo i 65 anni di età l'incidenza appare superiore nelle donne. Gli individui più anziani presentano inoltre molto più frequentemente rispetto ai soggetti di età inferiore comorbidità con altre patologie, condizione che ne può rendere problematica la gestione terapeutica. Anche l'inquadramento diagnostico del paziente

anziano risulta in genere meno agevole rispetto ai soggetti giovani ed adulti. L'anziano, infatti, non raramente presenta una maggiore difficoltà nel descrivere la propria sintomatologia, spesso più sfumata rispetto alle età precedenti e anche per la possibile coesistenza di diverse componenti in grado di provocare algie nel territorio cranio-cervicale. L'anziano, infine, può non avere un ricordo preciso e ben definito delle caratteristiche della propria cefalea nel passato, non potendo rammentare con esattezza, specie nei casi con una storia inveterata, la tipologia (intensità, frequenza e durata) delle crisi. Di conseguenza, in età senile il numero di cefalee non classificabili risulta maggiore rispetto alle età precedenti. La diagnosi di cefalea nell'anziano si basa sulla terza edizione della Classificazione dell'IHS (ICHD-3), che non prevede modificazioni o adattamenti per la popolazione geriatrica. Per le difficoltà diagnostiche e per l'aumento in età geriatrica delle cefalee secondarie, il ricorso ad accertamenti laboratoristici e ad indagini neuroradiologiche risulta più frequente rispetto alle età precedenti. Sono stati valutati tra il 2000 e il 2015 presso il Centro Cefalee dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n.5 Friuli Occidentale 9075 soggetti cefalalgici; di questi, 469 presentavano un'età superiore a 65 anni (5,2% della casistica generale). L'elenco completo delle cefalee riscontrate, con la loro prevalenza percentuale, viene illustrato in Tabella 1.

Da rilevare come l'emicrania senza aura, la cefalea di tipo tensivo cronica e l'emicrania cronica mostrino le percentuali più elevate, costituendo nel loro insieme oltre il 50% di tutte le diagnosi.

Tabella 1: Diagnosi del tipo di cefalea in 469 pazienti di età >65 anni

Tipo di cefalea	N. casi, percentuale
Emicrania senza aura	95 (20,3%)
Cefalea di tipo tensivo cronica	84 (17,9%)
Emicrania cronica	74 (15,8%)
Cefalea mista (emicrania + cefalea di tipo tensivo)	34 (7,3%)
Cefalea a grappolo episodica	25 (5,3%)
Nevralgia trigeminale	22 (4,7%)
Cefalea cervicogenica + cefalea di tipo tensivo	19 (4,1%)
Emicrania con aura	18 (3,9%)
Cefalea cervicogenica	17 (3,6%)
Cefalea ipnica	15 (3,2%)
Cefalea a grappolo cronica	11 (2,4%)
Cefalea attribuita ad arterite a cellule giganti	8 (1,7%)
Cefalea attribuita a ipertensione arteriosa	7 (1,5%)
Cefalea di tipo tensivo episodica	4 (0,9%)
Cefalea post-traumatica cronica	3 (0,6%)
Nevralgia post-erpetica	3 (0,6%)
Cefalea attribuita a neoplasia intracranica	2 (0,4%)
New Daily-Persistent Headache (NDPH)	2 (0,4%)
Hemicrania cronica parossistica	2 (0,4%)
Cefalea da dialisi	1 (0,2%)
Cefalea primaria da tosse	1 (0,2%)
Cefalea indotta da donatori di ossido nitrico	1 (0,2%)
Cefalea indotta da inibitori della fosfodiesterasi	1 (0,2%)

Tipo di cefalea	N. casi, percentuale
Cefalea attribuita a glaucoma acuto	1 (0,2%)
Cefalalgia cardiaca	1 (0,2%)
Cefalea attribuita a disturbo dell'articolazione temporo-mandibolare	1 (0,2%)
Cefalea post-craniotomia cronica	1 (0,2%)
Cefalea da apnee nel sonno	1 (0,2%)
Cefalea non classificata altrove	15 (3,2%)

Da non trascurare la percentuale di pazienti affetti da emicrania con aura, entità clinica che in età geriatrica pone ovvie problematiche diagnostico-differenziali con le patologie cerebrovascolari. Da rilevare infine l'entità numerica dei pazienti con cefalea a grappolo, che in parte contraddice i risultati di studi clinici condotti anche nel recente passato, secondo i quali tale cefalea colpisce quasi esclusivamente soggetti di sesso maschile ed in età adulto-giovanile. Da sottolineare inoltre la frequenza relativa in età geriatrica della cefalea ipnica, finora ritenuta particolarmente rara. Da rilevare infine come tra le cefalee secondarie prevalgano in modo assai evidente la nevralgia trigeminale, la cefalea cervicogenica e la cefalea attribuita ad arterite a cellule giganti. L'esordio dopo i 65 anni per l'emicrania senza aura e per l'emicrania cronica deve essere considerato del tutto eccezionale, come risulta concordemente dalle casistiche in materia.

Nelle linee guida per il trattamento delle cefalee, proposte dalle varie società scientifiche a livello internazionale, mancano indicazioni specifiche concernenti la gestione dei pazienti cefalalgici anziani. Non sono peraltro finora stati condotti studi clinici randomizzati e controllati in soggetti di età ≥ 65 anni. Nelle Linee Guida SISC, pubblicate nel 2012, vengono fornite delle raccomandazioni basate sull'opinione di esperti. Per quanto riguarda l'emicrania, gli unici farmaci sintomatici di impiego relativamente sicuro e sufficientemente studiati in letteratura sono gli analgesici, in particolare il paracetamolo e i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), anche se questi ultimi risultano gravati da maggiori effetti indesiderati, a carico soprattutto dell'apparato gastro-enterico e a livello renale. Nell'anziano in genere la nausea e il vomito si verificano meno frequentemente che nelle età precedenti, per cui l'impiego degli antiemetici, metoclopramide e domperidone appare più ridotto. Anche tali farmaci, peraltro, non risultano esenti da effetti indesiderati, in particolare la metoclopramide, che specie nell'anziano può causare disturbi extrapiramidali. I triptani, farmaci di prima scelta fino all'età di 65 anni, in particolare per le crisi di intensità moderata e grave, non sono stati finora specificamente studiati nella popolazione geriatrica, avendo i trials condotti con tali farmaci coinvolto soggetti in età adulta compresa tra 18 e 65 anni. Un'età superiore a 65 anni è stata finora considerata una controindicazione al loro impiego. In realtà, in sporadici studi che hanno valutato l'impiego di triptani nella popolazione generale, sono stati trattati anche soggetti di età superiore a 65 anni senza fattori di rischio vascolare, nei quali non si è notata una maggiore incidenza di complicanze vascolari, ictus o infarto miocardico. In definitiva, allo stato attuale delle conoscenze, l'uso dei triptani, e, ancor più, il

proseguimento di un impiego già in atto, appare possibile in soggetti anziani a condizione che essi presentino una bassa frequenza di crisi e soprattutto che, dopo adeguato screening, si possano escludere un aumentato rischio vascolare cerebrale, una ipertensione arteriosa non ben controllata farmacologicamente e una storia suggestiva per cardiopatia ischemica. I farmaci di profilassi sono gli stessi che si impiegano per i pazienti in età adulta. Gli anziani, tuttavia, essendo spesso affetti da altre patologie concomitanti, possono presentare chiare controindicazioni all'utilizzo di alcuni farmaci o sviluppare effetti indesiderati potenzialmente anche gravi. I farmaci di prevenzione che appaiono di prima scelta nei soggetti anziani sono i beta-bloccanti, anche in considerazione dell'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione geriatrica. La loro tollerabilità è in genere buona, in particolare per quanto riguarda i beta-1 selettivi, come l'atenololo, il metoprololo e il bisoprololo. Le principali controindicazioni sono costituite da grave broncopneumopatia cronica ostruttiva, bradicardia o altre aritmie ipocinetiche. I beta-bloccanti vanno usati con cautela in caso di grave disturbo depressivo o di diabete mellito. Gli altri farmaci preventivi presentano un profilo di tollerabilità inferiore. I calcio-antagonisti presentano pochi margini di impiego negli anziani. Le diidropiridine (nifedipina, amlodipina etc), potenti vasodilatatori, possono addirittura peggiorare l'emicrania, come segnalato anche in soggetti emicranici e ipertesi di età inferiore a 65 anni. Le benzotiazepine (diltiazem) non si sono dimostrate efficaci, mentre le fenilalchilamine (verapamil) presentano un'efficacia limitata, pur di fronte ad una buona tollerabilità (il rischio di bradicardia e di edemi periferici appare modesto). Le difenilpiperazine (flunarizina e cinnarizina), ampiamente impiegate in età adulta, presentano pesanti limitazioni nel soggetto anziano. Il rapporto benefici/rischi appare assai esile se non addirittura negativo. La flunarizina, oltre ai ben noti effetti indesiderati riscontrabili a tutte le età, in particolare l'incremento ponderale, la sedazione e l'abbassamento del tono dell'umore, può provocare nell'anziano disturbi extrapiramidali tali da configurare un vero e proprio parkinsonismo. Il rischio dell'insorgenza di depressione appare maggiore che non con l'impiego di beta-bloccanti. Considerata l'elevata prevalenza del disturbo depressivo negli anziani, gli antidepressivi potrebbero essere farmaci di prima scelta. Tuttavia, l'utilizzo degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della serotonina e noradrenalina (SNRI) non ha dimostrato un reale beneficio clinico in studi controllati e randomizzati, pur a fronte ad una discreta tollerabilità, anche nei soggetti anziani. I triciclici (amitriptilina, nortriptilina) appaiono molto poco maneggevoli in età senile, anche se discretamente efficaci. Gli eventi avversi possono comprendere disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, aritmie ipercinetiche), ipotensione posturale, sedazione, disturbi cognitivi, glaucoma acuto, nonché disturbi urologici fino alla ritenzione urinaria in pazienti con ipertrofia prostatica. Gli antiepilettici valproato e topiramato possono costituire una valida alternativa ai beta-bloccanti. La loro tollerabilità appare tuttavia inferiore. Il valproato può causare tremori, atassia ed epatotossicità (specie in caso di preesistente sofferenza epatica), mentre il topiramato può provocare disturbi cognitivi e

sedazione, oltre che sia pur raramente disturbi del visus (glaucoma, miopia ad insorgenza acuta) e nefrolitiasi. Nella pratica clinica, risultano poco numerosi i casi di comorbidità emicrania-epilessia in età geriatrica, per cui tale possibile indicazione dei farmaci antiepilettici appare limitata. Isolati studi clinici hanno segnalato una discreta azione di profilassi dell'emicrania del lisinopril (ACE-inibitore) e del candesartan (sartano). Il loro impiego negli anziani potrebbe essere indicato, data la loro notevole tollerabilità (in particolare per i sartani), ma le prove di efficacia clinica non sono ancora definitive. Pur in assenza di studi specifici condotti in pazienti anziani, l'OnabotulinumtoxinA appare il trattamento di prima scelta per l'emicrania cronica, anche in virtù dell'ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Per quanto concerne la terapia della cefalea a grappolo, appare rischioso l'impiego in acuto del sumatriptan per via sottocutanea, per la possibile insorgenza di crisi ipertensive o attacchi anginosi. L'utilizzo quindi di tale farmaco in età geriatrica risulta unanimemente controindicato. L'unico approccio che pare sicuro per le crisi di cefalea a grappolo è costituito dall'ossigeno, da inalare al 100% con maschera a 10 litri/min per 15 minuti. Per quanto concerne il trattamento di profilassi, il verapamil costituisce il farmaco di prima scelta anche in età geriatrica. Il paziente anziano in genere tollera piuttosto agevolmente dosaggi fino a 480 mg/die, impiegando una formulazione a cessione protratta nelle 24 ore. Nell'esperienza personale nessun paziente ha dovuto sospendere il farmaco per disturbi di pertinenza cardiologica (bradicardia o ipotensione arteriosa); alcuni soggetti hanno lamentato stipsi, in rari casi edemi periferici. Può essere utile associare al verapamil la melatonina, ad una dose di 5 mg alla sera.

Bibliografia

- Solomon GD, Kunkel RS, Frame J. Demographics of headache in elderly patients. *Headache* 1990;30:273-276.
- Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1255-1257.
- Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, Liu CY, Lin KP, Chen HM, Lin CH, Wang PN, Hsu LC, Wang HC, Lin KN. Prevalence of headaches in a Chinese elderly population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology* 1997;49:195-200.
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrri N, Culasso F. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:377-381.
- Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Zanchin G. Headache in the elderly: a clinical study. *J Headache Pain* 2004;5:36-41.
- Zhang Y, Shi Z, Hock D, Yue W, Liu S, Zhang Y, Liu S, Zhao L, Lu H, Guan Y, Wang X, Wsiniewski T, Ji Y. Prevalence of primary headache disorders in a population aged 60 years and older in a rural area of Northern China. *J Headache Pain* 2016;17:83.
- Song T-J, Kim Y-J, Kim B-K, et al. Characteristics of elderly-onset (≥ 65 years) headache diagnosed using the International Classification of Headache Disorders, third edition beta version. *J Clin Neurol* 2016;12:419-425.
- De Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache characteristics and clinical features of elderly migraine patients. *Headache* 2018;58:525-533.
- Sharma TL. Common primary and secondary causes of headache in the elderly. *Headache* 2018;58:479-484.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006;67: 246-251.
- Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia* 2007;27: 97-106.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC. Chronic daily headache in Chinese elderly. Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000;54:314-319.
- Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache. Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003;60:905-910.
- Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Episodic hypnic headache? *Cephalalgia* 2004;24:681-685.
- Biondi DM, Saper JR. Geriatric headache. How to make the diagnosis and manage the pain. *Geriatrics* 2000;55:40-50.
- Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs & Aging* 2010;27:377-398.
- Hershey LA, Bednarczyk EM. Treatment of headache in the elderly. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:56-62.
- Sarchielli P, Granella F, Prudenzeno MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinessi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13 Suppl 2:S31-70.

CEFALEE PRIMARIE RARE IN CENTRI CEFALEE ITALIANI DI TERZO LIVELLO: DATI RETROSPETTIVI DEL REGIST-RARE NETWORK

Antonio Granato

Centro Cefalee, Clinica Neurologica, Università di Trieste, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste

È stato recentemente pubblicato uno studio di coorte retrospettivo su pazienti affetti da cefalee primarie rare che sono afferiti in un arco di tempo di tre anni in sette centri cefalea italiani di terzo livello (Firenze, L'Aquila, Bologna, Trieste, Roma, Modena, Napoli) [1]. Lo studio multicentrico e su ampia popolazione è stato finalizzato a fornire una prima istantanea ad ampio raggio del carico delle cefalee primarie rare nella pratica clinica.

Viene definita rara una cefalea con prevalenza <1%, o con una prevalenza non nota, ma comunque considerata non comune [2]. Le cefalee primarie rare sono quindi quelle incluse nel Capitolo 3 (cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali [TACs]) e Capitolo 4 (altre cefalee primarie) della Classificazione Internazionale delle Cefalee, 3a edizione (ICHD-3) [3] (tabella 1). I dati epidemiologici sulle cefalee rare sono scarsi e la maggior parte sono limitati alla cefalea a grappolo [2]. Mancano di conseguenza linee guida basate sull'evidenza per la diagnosi e la terapia per la maggior parte delle cefalee primarie rare. È stata quindi istituita la rete RegistRare, un gruppo collaborativo di centri cefalee italiani di terzo livello, finalizzata a raccogliere dati epidemiologici sulle cefalee rare e iniziare una registrazione nel tempo della patologia. In questo primo studio, in particolare, sono state indagate la prevalenza (cefalea registrata entro il periodo di studio, indipendentemente da quando è stata fatta la diagnosi) e l'incidenza (cefalea diagnosticata per la prima volta durante il periodo di studio) delle cefalee primarie rare che afferiscono ai centri cefalee. Ciascun paziente, indipendentemente dal numero di visite eseguite durante il periodo di studio, è stato contato come singola unità, in caso di pazienti che hanno ricevuto più di una diagnosi, ciascuna contava come singola diagnosi.

I sette centri partecipanti allo studio rappresentano a livello nazionale il 9,3% di tutti i centri cefalee di terzo livello.

Sono stati valutati complessivamente 20.083 pazienti, afferiti per una prima visita o una visita di follow-up.

La prevalenza delle cefalee rare è risultata del 4.1% (822 pazienti), 668 pazienti (81.3%) erano affetti da cefalea a grappolo e altre TACs, 154 (18.7%) da altre cefalee primarie (tabella 2). La cefalea a grappolo costituiva di gran lunga la patologia più numerosa (70,4% di tutte le cefalee rare), con una prevalenza del 2.4% per la forma episodica, e dello 0.4% per cronica. Tra le altre TACs, la forma più frequente è risultata la probabile TAC. Tra le altre cefalee primarie, la cefalea primaria trafittiva (0.3%) e la New Daily Persistent Headache (NDPH) (0.2%) erano le patologie più frequenti.

L'incidenza è risultata del 2.3% (461 pazienti), di cui 335 pazienti (72.7%) affetti da cefalea a grappolo e altre TACs, e 126 (27,3%) da altre cefalee primarie (tabella 2). Come per i dati di prevalenza, la cefalea a grappolo è risultata la più frequente di tutte le cefalee rare (59.2%), così come la cefalea primaria trafittiva (0.2%) e la NDPH (0.2%) erano le più frequenti tra le altre cefalee primarie. Va sottolineato che per molte entità cliniche, una buona parte delle diagnosi, sebbene non tutte, erano nuove diagnosi. È possibile che la recente stesura dell'ICHD-3 abbia contribuito a rilevare un'elevata incidenza di cefalee rare.

La cefalea a grappolo, sia episodica che cronica, rappresenta di gran lunga la condizione più frequente. È l'unica condizione per la quale sono stati registrati casi in tutti i centri, mentre per 13 delle 20 rare entità cliniche non sono stati diagnosticati casi in 4 dei centri partecipanti. Questo dato può avere diverse spiegazioni. In primo luogo, la popolazione non era

sufficientemente ampia per rilevare tali patologie rare; in secondo luogo, la cefalea poteva avere un impatto non rilevante nella vita dei pazienti che, di conseguenza, non hanno cercato cure mediche; in terzo luogo, la diagnosi non è stata formulata nei pazienti realmente affetti dalla patologia, evento questo che pare meno verosimile visto l'alto livello di competenza nel campo delle cefalee dei centri coinvolti. Si è rilevata una certa disomogeneità nella frequenza di alcune condizioni tra i diversi centri, che può essere attribuita alla numerosità molto bassa di alcune forme di cefalea e alla maggiore attrattività di alcuni centri per malattie specifiche. Un altro dato da sottolineare è che, in un periodo di tre anni, solo 3 pazienti sono stati valutati in Centri cefalee diversi. Gli Autori concludono che la cefalea primaria rara rappresenta una porzione bassa, ma non trascurabile, di pazienti che afferiscono ai centri cefalea. Le cinque entità cliniche più frequenti sono la cefalea a grappolo episodica e cronica, le probabili TACs, la cefalea primaria trafittiva e la NDPH, che rappresentano l'86% del totale. Il RegistRare Network, la prima iniziativa nazionale interamente dedicata alle cefalee rare, per la prima volta riporta i risultati dell'applicazione dei criteri diagnostici per le cefalee primarie rare nella pratica clinica in un'ampia popolazione. I dati del registro RegistRare saranno di ampio supporto ai futuri studi osservazionali e sperimentali.

Bibliografia

1. Lupi C, Evangelista L, Favoni V, Granato A, Negro A, Pellesi L, Ornello R, Russo A, Cevoli S, Guerzoni S, Benemei S. Rare primary headaches in Italian tertiary Headache Centres: Three year nationwide retrospective data from the RegistRare Network. *Cephalalgia* 2018;38(8):1429-1441.
2. Holle D and Obermann M. Rare primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2014;27:332-336.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.

Tabella 1: Cefalee primarie rare

Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali	
Cefalea a grappolo	
Cefalea di tipo tensivo cronica	
Cefalea a grappolo episodica	
Hemicrania parossistica	
Hemicrania parossistica episodica	
Hemicrania parossistica cronica	
SUNCT	
SUNCT episodica	
SUNCT cronica	
SUNA	
SUNA episodica	
SUNA cronica	
Hemicrania continua	
Hemicrania continua remittente	
Hemicrania continua non remittente	
Probabile Cefalea autonomico-trigeminali	
Altre cefalee primarie	
Cefalea primaria da tosse	
Cefalea primaria da attività fisica	
Cefalea primaria associata ad attività sessuale	
Cefalea primaria a "rombo di tuono"	
Cefalea da stimolo freddo	
Cefalea da pressione esterna	
Cefalea primaria trafittiva	
Cefalea nummulare	
Cefalea ipnica	
New Daily Persistent Headache	
Probabili altra cefalea primaria	

Tabella 2: Prevalenza ed incidenza delle cefalee primarie rare

	PREVALENZA	INCIDENZA
Totali pazienti reclutati, n	20,083	20,083
Diagnosi di cefalee rare, n (%)	822 (4.09)	461 (2.30)
Cefalea a grappolo e altre TACs	668 (81.3)	335 (72.7)
Cefalea a grappolo episodica	488 (2.43)	234 (1.17)
Cefalea a grappolo cronica	91 (0.45)	39 (0.19)
Hemicrania parossistica episodica	7 (0.03)	6 (0.03)
Hemicrania parossistica cronica	6 (0.03)	1 (0.005)
SUNCT episodica	10 (0.05)	4 (0.02)
SUNCT cronica	12 (0.06)	7 (0.03)
SUNA episodica	1 (0.005)	1 (0.005)
SUNA cronica	1 (0.005)	1 (0.005)
Hemicrania continua remittente	15 (0.07)	14 (0.07)
Hemicrania continua non remittente	3 (0.02)	1 (0.005)
Probabile Cefalea autonomico-trigeminali	34 (0.17)	27 (0.13)
Altre cefalee primarie	154 (18.7)	126 (27.3)
Cefalea primaria da tosse	3 (0.02)	3 (0.01)
Cefalea primaria da attività fisica	9 (0.04)	9 (0.04)
Cefalea primaria associata ad attività sessuale	6 (0.03)	6 (0.03)
Cefalea primaria a "rombo di tuono"	2 (0.01)	0 (0.00)
Cefalea da stimolo freddo	0 (0.00)	0 (0.00)
Cefalea da pressione esterna	5 (0.02)	1 (0.005)
Cefalea primaria trafittiva	50 (0.25)	43 (0.21)
Cefalea nummulare	15 (0.07)	14 (0.07)
Cefalea ipnica	16 (0.08)	15 (0.07)
New Daily Persistent Headache	44 (0.22)	31 (0.15)
Probabile altra cefalea primaria	4 (0.02)	4 (0.02)

Domenico Cassano

Ambulatorio Cefalee, Nocera Inferiore, ASL Salerno

Markham A. Erenumab: first global approval. *Drugs* 2018;78:1157-1161

Erenumab (AMG-334, erenumab-aooe, AIMOVIG) in data 17 maggio 2018 ha ricevuto l'approvazione negli Stati Uniti come farmaco nella profilassi dell'emicrania, in soggetti con almeno 4 giorni di emicrania al mese; il suo uso vien ben visto anche in Europa. Il prodotto nasce dalla collaborazione tra Novartis e Amgen, iniziata nel 2015 e che ha raggiunto l'apice nell'aprile del 2017. Erenumab è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore di CGRP (calcitonin gene-related peptide) e ne antagonizza gli effetti vasodilatatori responsabili del suo ruolo nella fisiopatologia dell'emicrania. Il farmaco è presente sotto forma di iniezione sottocutanea al dosaggio di 70 mg (dose consigliata) e di 140 mg (dose di cui quale sembrano beneficiare alcuni pazienti). Prima di giungere all'approvazione, la molecola ha dovuto superare diverse tappe. Gli studi in vitro su cellule di neuroblastoma hanno portato ad identificare il meccanismo d'azione del farmaco, in grado di inibire l'accumulo di cAMP nella cellula dopo il legame con il recettore di CGRP; inoltre è stata evidenziata una selettività solo per questo recettore della famiglia dei recettori per la calcitonina. Infatti, non è stato evidenziato alcun effetto sui recettori di calcitonina amilina e adrenomedullina. Gli studi in vivo sulle scimmie hanno mostrato una riduzione dose-dipendente della vasodilatazione cutanea indotta da capsaicina dopo 2 e 4 giorni dalla somministrazione del farmaco. Nello studio su persone volontarie o affette da emicrania, il farmaco ha mostrato sia in dose singola (a dosaggi da 21 a 70 mg) sia in tripla somministrazione una riduzione della vasodilatazione cutanea indotta dalla capsaicina dopo rispettivamente 4 e 8 giorni. Dagli studi farmacocinetici, condotti somministrando dosi crescenti del farmaco, da 1 mg a 271 mg, è emerso che una singola dose di 70 mg riesce a garantire un picco di concentrazione sierica di 6,25 microgrammi/ml (Cmax) dopo 6 giorni (Tmax); dosaggi superiori a 70 mg sono stati riscontrati dopo 100 giorni dalla dose iniziale, consentendo di comprendere che l'effettiva emivita del farmaco è di 28 giorni. Gli studi di fase 3 hanno poi dimostrato che il trattamento con erenumab è associato a una riduzione dei giorni di emicrania, dell'uso di farmaci sintomatici e al miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo in tre studi su pazienti con emicrania episodica:

- **ARISE:** studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di AMG-334 nella prevenzione dell'emicrania; esso ha mostrato una significativa riduzione di 2,9 giorni di emicrania dal valore di partenza rispetto al placebo, una riduzione del 50% dei giorni di emicrania (nel 39,7 % dei pazienti), una riduzione di 1,2 giorni rispetto ai giorni di uso di farmaci sintomatici e un miglioramento nel MPFID (migraine physical function impact diary).
- **STRIVE:** studio come il precedente che valuta però l'efficacia e sicurezza di due dosaggi, 70 mg e 140 mg, del farmaco somministrato mensilmente per via sottocutanea. Il prodotto ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo nel ridurre i giorni di emicrania (-3,2 e -3,7 rispettivamente ai due dosaggi), nel ridurre il numero di giorni di uso di farmaci sintomatici (-1,1 e -1,6), e nel migliorare il MPFID (miglioramento di 4,2 e 4,8 punti).

- **THE LIBERTY TRIAL** ha valutato invece l'efficacia del farmaco in pazienti resistenti a 2-4 degli altri trattamenti di profilassi. Dopo 12 settimane di somministrazione mensile di 140 mg di erenumab, nel 30,3% dei pazienti vi è stata una riduzione del 50% dei giorni di emicrania rispetto al placebo; inoltre è stata riscontrata una riduzione del numero di giorni di uso di farmaci sintomatici. Quanto a sicurezza e tollerabilità, il prodotto si è rivelato sicuro con presenza di effetti avversi nel 2% dei pazienti trattati versus placebo. Gli effetti collaterali sono limitati a quelli legati al sito di iniezione (prurito, eritema, dolore), costipazione, crampi/spasmi muscolari. La presenza di anticorpi verso il farmaco è stata riscontrata nel 6,2% dei pazienti che lo hanno ricevuto e di questi solo due pazienti hanno mostrato anticorpi capaci di neutralizzare in vitro il farmaco stesso. Al momento sono in corso studi per valutare l'efficacia della sostanza in pazienti pediatrici e in pazienti adulti che hanno mostrato resistenza verso altri farmaci usati per la profilassi.

Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2018;doi:10.1177/0333102418788347

Data la scarsa casistica sul trattamento di profilassi dell'emicrania cronica (CM), definita secondo i criteri ICHD-3 beta, in questo studio è stata valutata l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-recettore CGRP erenumab (AMG334) ai dosaggi di 70 mg e 140 mg nella profilassi di pazienti con CM. In particolare è stata valutato l'uso del farmaco in tre gruppi di pazienti: quelli resistenti a più di 1 farmaco, quelli resistenti a più di 2 farmaci di profilassi e quelli che non hanno mai fatto terapia preventiva. È stata inoltre condotta un'analisi post hoc per valutare l'efficacia di erenumab in pazienti che hanno mostrato insuccesso terapeutico con l'uso di almeno 3 farmaci di profilassi. Lo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e placebo-controllato ha avuto la durata di 4 mesi - un mese di trattamento preliminare con valutazione e tre mesi di effettiva somministrazione del farmaco. I pazienti hanno fornito, tramite un diario elettronico, descrizione quotidiana dei loro attacchi di cefalea, l'uso di analgesici e i farmaci sintomatici (triptani, ergot derivati, FANS, etc). L'unico motivo di esclusione dallo studio è stata un'anamnesi positiva per resistenza a 3 diversi farmaci di profilassi. (Per resistenza va intesa l'assenza di miglioramento nella frequenza e severità dei mal di testa dopo la somministrazione di una dose adeguata di un farmaco di profilassi per un periodo prolungato).

I pazienti dello studio sono stati divisi poi in 4 sottogruppi:

- 214 i pazienti senza nessun fallimento terapeutico nella loro storia clinica (compresi sia quelli naive, sia quelli che avevano interrotto il trattamento prima che potesse evidenziarsi un effetto clinico);
- 453 con almeno 1 trattamento fallito nella loro storia;
- 327 con almeno 2 farmaci non efficaci nella loro storia;
- 232 i pazienti che avevano fatto una cura di profilassi

con 3 farmaci diversi senza alcun successo.

L'obiettivo primario dello studio era quello di ridurre del 50% e del 75% i giorni di emicrania (MMD, monthly migraine days) e i giorni di uso di farmaci sintomatici (MSMD, monthly acute migraine-specific medication days). Lo studio ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di MMD in tutti i gruppi, soprattutto nei gruppi con una storia di insuccesso terapeutico alle spalle; in questi pazienti si è rivelato particolarmente efficace il dosaggio di 140 mg. Anche l'analisi post hoc, in pazienti con almeno 3 farmaci non efficaci in anamnesi, ha mostrato che erenumab si è mostrato un farmaco valido, garantendo una riduzione dei giorni di emicrania del 75% con valenza statisticamente significativa rispetto al placebo. Per quanto riguarda la riduzione degli MSMD, maggiori riduzioni si sono riscontrate nei pazienti con fallimenti terapeutici in anamnesi, anche se questo risultato può essere imputabile all'overuse di sintomatici in questi soggetti rispetto ai pazienti naive. Parimenti, per questo parametro, la dose di 140 mg ha mostrato un'efficacia maggiore nei soggetti già trattati in precedenza. Inoltre, coloro che facevano uso di triptani nonostante la riduzione dell'uso di sintomatici, hanno continuato ad usare il triptano per il primo giorno dell'attacco solitamente della durata di 4 giorni. Per quanto concerne la tollerabilità, il farmaco si è mostrato sicuro con rari effetti avversi, e se presenti - in un terzo dei pazienti naive e metà di quelli con insuccessi terapeutici alle spalle - sono stati lievi per entrambi i dosaggi o non tali da portare all'interruzione del trattamento. Il farmaco ha soddisfatto quindi gli endpoints prestabiliti, anche se lascia irrisolti alcuni dilemmi. I limiti di questo studio, in vero, sono rappresentati dalle caratteristiche del campione analizzato (eccessiva selettività), per cui andrebbe valutata la sua efficacia nella pratica clinica quotidiana sulla popolazione generale. I test statistici usati inoltre non sono stati adattati alla molteplicità. Nonostante ciò, lo scopo dello studio è quello di aiutare il medico nella scelta terapeutica per il paziente con storia di resistenza a precedenti farmaci di profilassi. Studi ulteriori dovranno essere condotti per valutare la reale efficacia clinica del farmaco, soprattutto nei pazienti con storia di resistenza a più di 3 farmaci di profilassi.

Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia* 2018;doi:10.1177/0333102418772585

Questa è un'analisi post-hoc di uno studio di fase 2 che ha valutato l'efficacia di fremanezumab, un anticorpo monoclonale anti-CGRP, nella terapia di profilassi dell'emicrania ad alta frequenza (HFEM) e dell'emicrania cronica (CM). In particolare, uno degli obiettivi dello studio è stato quello di valutare se questo farmaco garantiva un'efficacia sostenuta nel tempo. Lo studio ha coperto un intervallo di tempo di 16 settimane, comprendenti 28 giorni di studio preliminare del paziente, durante il quale sono state valutate la frequenza degli attacchi emicranici e l'eleggibilità a far parte dello studio, e tre mesi di studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato. I parametri usati per valutare l'efficacia del farmaco sono

stati la percentuale di riduzione dei giorni di emicrania (definita secondo i criteri dell'ICHD-3 beta), la riduzione dei giorni di emicrania di intensità moderata/severa e riduzione dell'uso di farmaci sintomatici in corso di attacco. Nella fase preliminare i pazienti sono stati catalogati come appartenenti alla categoria HFEM se presentavano in anamnesi 8 o più giorni di emicrania al mese nei 3 mesi precedenti lo studio; se durante questo periodo presentavano emicrania per 8-14 giorni, veniva consentito l'uso di un farmaco di profilassi e di sintomatici per un totale massimo di 14 giorni (massimo 4 giorni di barbiturici o oppioidi). Se invece i pazienti presentavano 15 o più giorni di emicrania per almeno 3 mesi precedenti allo studio, venivano considerati emicranici cronici (CM) e veniva consentito l'uso di almeno 2 farmaci di profilassi nei tre mesi precedenti lo studio. Sia ai pazienti HFEM che CM è stato consentito l'uso di un farmaco di profilassi concomitante alla somministrazione del farmaco investigato e l'uso dei sintomatici come di loro abitudine. Sono stati istruiti durante la fase preliminare ad usare un diario elettronico, nel quale venivano richieste informazioni in merito all'occorrenza degli attacchi emicranici, ai sintomi associati e all'uso di farmaci sintomatici. L'incapacità ad usare il diario elettronico costituiva un criterio di esclusione, insieme alla somministrazione di tossina botulinica nei sei mesi precedenti lo studio.

1170 pazienti sono stati sottoposti allo screening, 297 hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità per lo studio HFEM e sono stati randomizzati in tre gruppi: 104 hanno ricevuto il placebo, 96 hanno avuto 225 mg di fremanezumab sotto forma di iniezione sottocutanea mensile, 97 hanno assunto un dosaggio mensile di 675 mg. Per lo studio sulla CM, 89 pazienti hanno ricevuto il placebo, 88 un'iniezione di fremanezumab da 675 mg nel primo mese e 225 mg nei rimanenti due; infine 87 hanno assunto una dose di 900 mg al mese per tutti i tre mesi del trial. Alla fine dello studio l'efficacia del farmaco secondo i parametri stabiliti si è dimostrata statisticamente significativa ($p < .001$) paragonato al placebo. Per i pazienti con HFEM si sono avuti risultati significativamente più importanti rispetto al placebo, consistenti nella riduzione del 50% e 75% dei giorni di emicrania, nella riduzione del 50% dei giorni di emicrania di moderata/severa intensità e nella riduzione del 50% e 75% dei giorni di uso di farmaci sintomatici. Invece per quanto riguarda i pazienti con CM, i risultati più statisticamente significativi sono stati una riduzione del 50% dei giorni di emicrania, una riduzione del 50% e 75% dei giorni di emicrania di moderata/severa intensità e una riduzione del 50% nell'uso di farmaci sintomatici. In merito poi al secondo obiettivo dello studio, ossia la dimostrazione di un effetto sostenuto nel tempo di fremanezumab, i risultati più promettenti si sono avuti soprattutto per i pazienti con HFEM, che hanno mantenuto nel tempo il miglioramento del 50% dei parametri emicranici valutati, mentre i risultati nei pazienti con CM sono stati meno brillanti. Lo studio ha confermato la sicurezza del farmaco, dato che i soggetti non hanno mostrato variazioni dei parametri vitali e non ci sono stati eventi avversi frequenti, se non in forma lieve, sotto forma di reazioni legate al sito di iniezione (dolore, eritema, prurito). La presenza di anticorpi anti-farmaco, presenti in minima percentuale, non ha influenzato l'efficacia e la sicurezza del prodotto. Fremanezumab quindi si prospetta come un ottimo farmaco in termini di tollerabilità ed efficacia, adatto a terapia di profilassi, alla quale il paziente può essere compliant per un lungo periodo. Tuttavia, i limiti emersi dallo studio, in merito all'esiguità del campione analizzato nonché al breve periodo di osservazione, rappresentano un ostacolo alla generalizzazione dei risultati ottenuti ed esortano i futuri studi a valutare l'efficacia e sicurezza del farmaco su campioni più ampi.

Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999-2008.

Questo è uno studio di fase 3 sull'efficacia e tollerabilità di fremanezumab, un anticorpo monoclonale, verso le due isoforme di CGRP (calcitonin gene-related peptide), coinvolto nella patogenesi dell'emicrania episodica. In particolare, questo studio in doppio cieco, randomizzato, valuta l'efficacia di due dosi del farmaco versus un gruppo placebo. I pazienti sono stati selezionati da 123 siti in 9 paesi. Lo studio, condotto da marzo 2016 a febbraio 2017, ha previsto un periodo preliminare di 28 giorni e tre mesi di somministrazione del farmaco. I soggetti arruolati, uomini e donne (85%), fra i 18 e i 70 anni, presentavano un'anamnesi positiva per 6-14 giorni di cefalea al mese con almeno 4 giorni di emicrania (definita secondo i criteri dell'ICHD-3 beta), di emicrania probabile (secondo l'ICHD-3 beta) e uso di triptani o ergot-derivati per il trattamento dell'emicrania. I principali motivi di esclusione dallo studio sono stati: l'uso di tossina botulinica nei 4 mesi precedenti lo studio; il fallimento di almeno due farmaci maggiori usati per la profilassi emicranica; l'impianto di device (per stimolazione transcranica e blocco nervoso selettivo).

Nel corso dello studio, ai pazienti veniva concessa la possibilità di poter assumere in concomitanza un solo farmaco di profilassi, usato a dosaggio stabile nei due mesi precedenti e di usare farmaci per la fase acuta come di loro abitudine. Inoltre, sono stati istruiti a usare un diario elettronico nel quale venivano indagati la presenza o meno di emicrania, i sintomi associati e l'uso di farmaci in acuto. Il farmaco e il placebo sono stati somministrati in siringhe identiche a tutti i pazienti arruolati nella fase attiva dello studio. 875 pazienti hanno raggiunto i criteri di eleggibilità e sono stati divisi in maniera random e in doppio cieco in 3 gruppi: 290 pazienti hanno ricevuto una dose di 225 mg di fremanezumab sottocutaneo al mese; 291 hanno avuto una dose iniziale di 675 mg e poi due dosi placebo nei mesi successivi; 294 hanno assunto la dose placebo ogni mese.

Lo studio ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa del farmaco nel ridurre il numero medio di giorni di emicrania di 1,5 giorni nei pazienti ai quali è stato somministrato il dosaggio mensile di 225 mg rispetto al placebo, e di 1,3 giorni per quanto riguarda il dosaggio singolo di 675 mg. I risultati secondari riscontrati sono rappresentati da una riduzione del 50% nel numero medio mensile di giorni di emicrania per il 47% dei soggetti sottoposti alla dose di 225 mg mensili e del 44,4% per i soggetti con dose singola di 675 mg rispetto al 27,9% del placebo. È stata evidenziata inoltre una riduzione dei giorni di uso di farmaci sintomatici. Altra riprova dell'efficacia del farmaco è il miglioramento già dopo le prime 4 settimane dalla somministrazione del farmaco del MIDAS score (Migraine Disability Assessment), che ha mostrato una riduzione media di 12,6 punti per la dose mensile di 225 mg e di 14,6 per la dose di 675 mg. Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, è stata confermata la sicurezza del farmaco che ha mostrato solo lievi eventi avversi collegati al sito di iniezione, quali dolore, eritema, prurito, indurimento in loco. Altri effetti riscontrati sono stati diarrea, ansia e depressione e in una piccola percentuale di casi la presenza di anticorpi anti-farmaco senza nessun effetto clinico avverso. Anche i parametri vitali (temperatura, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e frequenza cardiaca), i reperti elettrocardiografici e le analisi di laboratorio non hanno mostrato alterazioni. In conclusione, nonostante la comprovata efficacia del farmaco nel ridurre i giorni di emicrania nei pazienti

che hanno preso parte allo studio, alcuni limiti sono emersi: 1) lo studio si prospettava di riscontrare una riduzione media di 1,6 giorni di emicrania e i risultati ottenuti sono stati di 1,5 e 1,3 per i due dosaggi del farmaco; 2) nonostante siano stati inclusi pazienti con storia di emicrania da più di 20 anni, sono stati esclusi i pazienti con storia di resistenza ai trattamenti di profilassi; 3) il periodo di osservazione di tre mesi risulta essere troppo breve per poter valutare appieno la sicurezza e l'efficacia del farmaco; 4) la riduzione nell'uso di farmaci sintomatici, sebbene presente, non è stata significativa; 5) non sono stati valutati gli effetti del prodotto sull'aura emicranica; 6) il farmaco non è stato paragonato ad altri farmaci di profilassi in uso; 7) non sono stati inclusi pazienti particolari, come donne incinte, pazienti coronaropatici o cerebrovascolopatici. Si auspica che i prossimi studi possano valutare gli effetti sul lungo termine ed in particolare l'efficacia rispetto agli altri farmaci in uso.

Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018; doi:10.1001/jamaneurol.2018.1212

Gli alti tassi di interruzione delle terapie di profilassi a causa della scarsa tollerabilità dei farmaci sono stati la spinta propulsiva dello Studio di fase 3 EVOLVE-1. Vista la comprovata efficacia dimostrata negli studi di fase 2 da galcanezumab (ly2951742), un anticorpo monoclonale che lega CGRP (e non il suo recettore) riducendo rispetto al placebo la vasodilatazione e la neuro-infiammazione mediata da suddetto mediatore, questo trial ha lo scopo di valutare l'efficacia del farmaco alla doppia dose di 120 mg e 240 mg. Obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare che almeno uno dei due dosaggi fosse efficace nel ridurre in maniera statisticamente significativa il numero di giorni di emicrania (definita secondo i criteri dell'ICHD-3 beta) rispetto al placebo, mentre obiettivi secondari erano la riduzione del 50, 75 e 100% dei giorni di emicrania, una riduzione dei giorni di uso di farmaci sintomatici, un miglioramento del funzionamento valutato con l'MSQ (Migraine-Specific Quality of Life questionnaire), una riduzione del PGI-S (Patient Global Impression of Severity) e una riduzione della disabilità in termini di MIDAS score. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ha arruolato pazienti dai 18 ai 65 anni, con diagnosi di emicrania ricevuta prima dei 50 anni e almeno un anno prima dello studio. Le fasi del trial sono state: un periodo di wash out dei precedenti farmaci della durata di 3-45 giorni; un periodo preliminare nel quale è stato esaminato il paziente valutando la frequenza dei giorni di emicrania (MHD, monthly migraine headache days); 6 mesi di somministrazione mensile sottocutanea del farmaco; 4 mesi di valutazione post trattamento, al quale erano vincolati anche coloro che avevano interrotto il trattamento. Questo ha permesso di valutare gli effetti del farmaco fino a 5 mesi dopo l'ultima somministrazione. Durante lo studio, ai pazienti è stato consentito l'uso di farmaci sintomatici all'occorrenza, eccetto i barbiturici e gli oppioidi limitati a 3 giorni al mese e corticosteroidi a tantum durante tutto lo studio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con storia di fallimento terapeutico con almeno tre farmaci di profilassi, con condizioni cliniche rischiose, con storia di dipendenza da sostanze e che avessero preso parte a uno studio o avessero ricevuto somministrazione di anticorpi monoclonali negli ultimi 30 giorni. La valutazione degli effetti del farmaco è stata fatta grazie al diario quotidiano elettronico compilato dai partecipanti allo studio. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: placebo, galcanezumab 120 mg e galcanezumab 240 mg con proporzione

2:1:1. Dei 1671 pazienti arruolati, almeno 858 hanno ricevuto una dose del prodotto, erano per lo più donne intorno ai 40 anni con una media di 5,7 giorni di emicrania al mese, che presentavano principalmente comorbidità con ansia, allergie stagionali, reflusso, insonnia e depressione. In questi pazienti, entrambi i dosaggi di galcanezumab si sono rivelati efficaci nel ridurre il numero medio di MHD rispetto al placebo e lo stesso dicasi per il numero di giorni con uso di sintomatici (entrambi con $P < .001$). Entrambi i dosaggi si sono dimostrati validi nel migliorare gli indici di funzionamento, percezione della malattia e disabilità ($P < .001$). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, rari sono stati gli effetti avversi gravi riscontrati (un'ernia incarcerata, un sieroma e pancreatite acuta) e maggiormente comuni effetti avversi legati al sito di iniezione (eritema, dolore, prurito), lievi e non tali da comportare l'interruzione del trattamento. Nessun cambiamento a carico dei parametri vitali (pressione, temperatura, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca) e del peso è stato significativo rispetto al placebo. La presenza di anticorpi anti-farmaco prodotti nel corso del trattamento è stata del 3,5% (dosaggio 120 mg) e 5,2% (dosaggio 240 mg) e solo un paziente del gruppo placebo ha mostrato presenza di anticorpi antifarmaco effettivamente neutralizzanti. In conclusione, lo studio ha dimostrato che galcanezumab ha statisticamente soddisfatto gli obiettivi preposti. Limitazioni tuttavia sono rappresentate: dalla considerazione che la sua efficacia non è stata provata in associazione ad altri farmaci, poiché ai partecipanti è stato vietato l'uso di altri farmaci di profilassi; dal fatto che lo studio sia stato condotto nel solo Nord-America il che implica che i risultati potrebbero essere reali solo per quell'area. Inoltre, nonostante la presenza nello studio di soggetti con rischio cardiovascolare e comorbidità cardiovascolare, il farmaco andrebbe usato con attenzione in pazienti con sindrome coronarica acuta o cardiopatia grave, come anche in donne incinte poiché non ci sono sufficienti riscontri in merito all'uso del prodotto in questi soggetti. Dunque, ci si augura che lo stimolo offerto da questo lavoro possa favorire la messa in atto di studi a lungo termine più specifici e approfonditi.

Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018;38:1442-1454.

EVOLVE-2 è stato uno studio di fase 3 per valutare rispetto al placebo l'efficacia e tollerabilità dell'anticorpo monoclonale anti-CGRP (e non il suo recettore) galcanezumab ai dosaggi di 120 mg e 240 mg, sotto forma di iniezione sottocutanea, nella terapia di profilassi dell'emicrania episodica. Lo studio, condotto dal gennaio 2016 al marzo 2017, ha incluso pazienti da 109 paesi (Stati Uniti, Regno Unito, Paesi Bassi, Spagna, Repubblica Ceca, Germania, Argentina, Israele, Corea, Taiwan e Messico). Il trial si è svolto in tre fasi:

FASE I: wash-out di durata superiore a 30 giorni (superiore a 4 mesi per pazienti che avevano praticato tossina botulinica);

FASE II: periodo di studio del paziente e valutazione dei valori di partenza dei giorni di emicrania al mese (MHDs, monthly migraine headache days);

FASE III: trattamento di sei mesi in doppio cieco, nel quale al paziente è stato consentito l'uso di sintomatici di propria scelta, eccetto barbiturici e oppioidi consentiti per un massimo di 3 giorni al mese.

FASE IV: 4 mesi di wash-out post-trattamento, che in questa sede non è oggetto di considerazione.

Sono stati inclusi nello studio pazienti di ambo i sessi (maggiormente donne) fra i 18 e i 65 anni (età media 41 anni) con diagnosi di emicrania (secondo i criteri dell'ICHD-3beta) prima dei 50 anni, fatta da almeno un anno prima della fase I dello studio, con un valore di partenza di MHDs tra 4 e 14 (inclusi anche i giorni di emicrania probabile, secondo l'ICHD-3 beta) e con almeno due attacchi durante l'osservazione della FASE II. Inoltre i pazienti hanno dovuto dimostrare un'aderenza dell'80% nella compilazione del diario quotidiano elettronico (ePRO) nel descrivere l'occorrenza dell'attacco emicranico, le caratteristiche, i sintomi associati e l'uso di sintomatici. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con una storia di resistenza a tre o più farmaci diversi di profilassi, coloro che facevano uso di oppioidi e barbiturici per più di due volte al mese o con precedente esposizione ad anticorpi anti-CGRP o qualsiasi anticorpo monoclonale e soggetti con condizioni mediche e psichiatriche a rischio di compromettere lo studio. Alle partecipanti è stato inoltre richiesto di praticare una contraccezione efficace al prevenire una gravidanza durante tutto il periodo dello studio e per almeno 5 mesi dopo. I casi selezionati secondo questi criteri (in totale 915) sono stati divisi in maniera randomizzata nei tre gruppi del placebo, galcanezumab 120 mg e galcanezumab 240 mg con un rapporto di 2:1:1 (461,231 e 223). Lo studio, durato

per sei mesi, ha previsto la somministrazione mensile di due iniezioni sottocutanee identiche e confezionate in tutti i gruppi per garantire l'affidabilità dello studio e dei risultati. Il dosaggio iniziale anche per i pazienti del gruppo di dosaggio di 120 mg è stato di 240 mg. L'obiettivo principale dello studio era quello di dimostrare l'efficacia del farmaco nel ridurre il valore medio di MHDs rispetto a quello di partenza, mentre obiettivi secondari erano l'ottenimento del 50% - 75% - 100% di riduzione di MHDs, riduzione dell'uso dei sintomatici e miglioramento della qualità di vita in termini di percezione della severità della malattia (PGI-S, patient global impression of severity), funzionamento del soggetto (R-FR, Role function-restrictive; MSQ, Migraine specific quality of life questionnaire). Dallo studio è emerso che galcanezumab ha soddisfatto l'obiettivo primario con una riduzione statisticamente significativa ($p < .001$) del numero medio di MHDs di 2,02 giorni per il dosaggio da 120 mg e 1,90 giorni per il dosaggio da 240 mg rispetto al placebo. Anche per quanto riguarda gli obiettivi secondari, il farmaco in entrambi i dosaggi si è rivelato statisticamente superiore al placebo con una significatività del 95%. Il prodotto ha pienamente soddisfatto le aspettative in termini di tollerabilità e sicurezza, con effetti collaterali statisticamente rilevanti solo in forma lieve, legati al sito di iniezione (eritema, prurito, bruciore) e non tali da comportare l'interruzione del trattamento. Rari gli effetti avversi gravi e non significativamente superiori rispetto al placebo. Positivo è stato anche il riscontro che il tasso di abbandono dello studio è stato più alto nei soggetti che assumevano placebo rispetto a quelli che ricevevano il farmaco, fornendo un'ulteriore riprova dell'efficacia e tollerabilità di galcanezumab nel trattamento di profilassi dell'emicrania. La presenza di anticorpi anti-farmaco, anche se significativa in alcuni pazienti (5% in galcanezumab 120mg e 0, 5% in galcanezumab 240 mg con $p < .001$), non ha mostrato di interferire in alcun modo con l'efficacia e la sicurezza del farmaco. EVOLVE-2 perciò conferma i dati emersi da altri studi sulla sicurezza ed efficacia del farmaco, anche se alcune restrizioni legate ai criteri di inclusione possono limitare una generalizzazione dei risultati emersi. Pertanto, gli studi futuri dovrebbero essere condotti ancor più nel lungo termine, valutando altresì gli effetti del farmaco in soggetti esclusi dallo studio in questione quali quelli con BMI elevato, con condizioni mediche e psichiatriche severe e che praticano overuse di oppioidi.



Giornale delle Cefalee

ANNO XIV • N. 3 SETTEMBRE 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).**