



Giornale delle Cefalee

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

Anno XVI • N. 3 • Settembre 2020

SOMMARIO

- 1 EDITORIALE**
Covid-19: quando la Storia è maestra di vita
Domenico Cassano
- 2 CEFALIE E COVID-19**
La gestione delle cefalee in era Covid-19: l'esperienza di un Centro cefalee
Elena Guaschino
- 2 L'assistenza al paziente con cefalea a grappolo in corso di Covid-19**
Cherubino Di Lorenzo
- 3 PDTA CEFALIA**
Il percorso e la rete clinica della persona con cefalea
Linee di indirizzo della Regione Toscana
Enrico Grassi
- 4 CEFALIE E COMUNICAZIONE**
Cefalea in età evolutiva: strategie di comunicazione con il paziente
Maria Esposito et al
- 5 ANTROPOLOGIA**
Soffrire come uomini, sopportare come santi
Franco Salerno
- 5 LETTERE AL DIRETTORE**
Il Territorio, da Cenerentola a parte attiva nella gestione delle cefalee croniche
Giovanna Trevisi
- 6 NEWS**
Il 34° Congresso SISC - Cefalee 2020: la nuova era
Gianluca Coppola
- 7 NOVITÀ DAI CONGRESSI**
62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society
Carlo Lisotto

EDITORIALE

COVID-19: QUANDO LA STORIA È MAESTRA DI VITA

di Domenico Cassano

L'illustre pensatore partenopeo Giambattista Vico nella sua teoria dei "corsi e ricorsi storici" sosteneva che il cammino dell'umanità non è che un susseguirsi di eventi che tendono ciclicamente a ripresentarsi, spesso con caratteristiche comuni. Tali eventi non sono "esterni" ma strettamente connessi all'uomo e talora in grado di condizionarne l'operato.

Se proviamo ad applicare questo concetto ai nostri giorni, scanditi da una pandemia che un'attenta personalità come Mario Draghi ha definito "tragedia umana dalle proporzioni potenzialmente bibliche", si comprende come l'uomo contemporaneo si comporti da cattivo discepolo nel disattendere gli insegnamenti fondamentali che la Storia ci offre.

Nel richiamo agli antichi miti e agli eterni capolavori letterari è possibile trovare la chiave di lettura per comprendere appieno i tempi che viviamo.

1) La colpa. Nell'Edipo re di Sofocle, colui che è ritenuto responsabile della pestilenza che incombe su Tebe è lo stesso Edipo perché - come tristemente recita il coro dei vecchi tebani - egli ha contagiato la terra con i suoi atti immondi. Affinché la città possa rinascere a nuova vita occorre estirpare quel corpo untore che l'affligge. Nell'antica concezione dell'universo, l'uomo-re (*microcosmo*) è intrinsecamente connesso al proprio ambiente (*macrocosmo*) e la salubrità dell'habitat dipende dalle qualità fisico-morali dell'uomo che lo governa.

2) La hybris. Tema ricorrente in Eschilo, allude all'arroganza dell'uomo a non voler accettare i propri limiti, sfidando le forze della natura e della divinità.

3) L'avvento di un nuovo evo. Tra il 1348 e il 1351 si diffonde in Occidente la peste nera, la più spaventosa epidemia a memoria d'uomo, che stermina circa un terzo della popolazione (allora erano 75 milioni). Mirabilmente descritta nell'introduzione del Decamerone

di Giovanni Boccaccio, essa segna la drammatica fine del Medioevo e l'avvio agli splendori dell'Umanesimo: il ripristino dei valori dell'equilibrio e della razionalità in contrapposizione al dissesto del sistema socio-economico del tempo, provocato dal diffondersi del morbo. Da qui l'idea di costruire una nuova società, esemplificata nella serena convivenza dei dieci giovani che si allontanano dal contagio rifugiandosi nella campagna toscana. Ritornando ai nostri giorni, dobbiamo riconoscere che, ignari degli insegnamenti del passato, abbiamo vissuto all'insegna dell'onnipotenza per le "magnifiche sorti e progressive" dell'umanità, affannati a rincorrere potere, ricchezza e progresso, ubriachi di hi-tech, ignorando il senso del "limite".

Poi d'improvviso uno tsunami pandemico ha cancellato una normalità a cui difficilmente ritorneremo, svelando con stupore e angoscia tutte le nostre fragilità - non solo personali ma anche dei sistemi economici, sociali, sanitari e politici.

Quali orizzonti si dischiudono all'indomani di questo "viaggio al termine della notte"?

1) La scoperta della "comunità di cura". Comunità, dal latino *cum* (insieme) e *munus* (dono): lo stare insieme suggellato dal reciproco donarsi, e non il mero identificarsi in una determinata razza, lingua o cultura. *Cura*, dal greco *coeo* che indica *il sapere*. Dunque *prendersi cura* è la capacità di conoscere il prossimo e di dividerne i drammi e i dolori.

Nei lunghi giorni di isolamento, abbiamo riscoperto il valore del sentimento di appartenenza a una comunità, consapevoli che la relazione e la solidarietà costituiscono l'essenza della realizzazione umana: la forza del "noi", la rivalutazione del nostro essere "animale sociale".

2) Rispetto per il Pianeta. Covid-19 ha rappresentato

la risposta della Natura alla umana arroganza (ritorna il tema della *hybris*), mostrato i limiti della nostra onnipotenza, fornendoci una sonora lezione di umiltà: abbiamo compreso tardi che le epidemie non sono semplicemente malattie da contagio ma rappresentazione di un male sociale la cui responsabilità è riconducibile esclusivamente all'uomo.

3) Nuove soluzioni in campo sanitario. La pandemia ha radicalmente modificato la relazione medico-paziente, offrendo a noi operatori, accanto alle criticità (in primis la mancata comprensione del ruolo del Territorio per arginarne la diffusione), anche stimoli professionali a cercare nuove soluzioni su come garantire la continuità delle cure contenendo, nel contempo, il rischio di contagio, a tutela dei pazienti e del nostro lavoro.

Attraverso la telemedicina, è stato possibile gestire e monitorare i soggetti affetti da cefalea nel loro ambiente domestico e numerose altre novità si profilano all'orizzonte (es. autosomministrazione dei nuovi farmaci antiemcranici mediante l'uso di auto-iniettori).

Concludo con il richiamo al mito di Enea, l'eroe virgiliano che fugge dalla città assediata in cerca di una via di salvezza recando sulle spalle il vecchio padre Anchise e per mano il figlioletto Ascanio: tre generazioni, a simboleggiare la memoria, l'avvenire e l'attesa, per celebrare un nuovo inizio di vita. Enea non è più l'eroe glorioso, ma uno di noi, l'uomo *responsabile*, in grado di "prendersi cura" del suo prossimo, di farsi carico dell'altrui destino, condividendone attese e speranze.

Parafrasando un grande economista, Federico Caffè, bisogna riscoprire "l'economia degli affetti, non delle regole", a indicare che partecipazione e condivisione sono gli elementi chiave per andare "oltre la fragilità" e poter sperare in un futuro radioso, del tutto diverso dal nostro passato.

LA GESTIONE DELLE CEFALIEE IN ERA COVID-19: L'ESPERIENZA DI UN CENTRO CEFALIEE

Elena Guaschino

Centro Cefalee, Istituto neurologico C. Mondino, Pavia

Nella prima metà del mese di febbraio (precisamente l'11 febbraio) l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata definita COVID-19. La nuova sigla è la sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019. I sintomi, come ormai è noto, possono spaziare dai più comuni, come febbre, astenia, tosse secca, ai più rari come congestione nasale, rinorrea, odinofagia, dolori muscolari o diarrea, fino a manifestarsi, nei casi più gravi, con polmonite interstiziale, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino con la morte. Accertato il coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico da parte del virus, anche la cefalea è stata indicata come possibile sintomo iniziale d'infezione, presente nell'11-14% dei pazienti ospedalizzati COVID-19 positivi. Sono state ipotizzate varie cause della cefalea ed emerso un possibile collegamento tra l'uso di determinati farmaci (antipertensivi ed antinfiammatori) e un aumentato rischio di infezione da COVID-19, ulteriore ragione di confusione ed allerta nella popolazione generale, soprattutto nei cefalalgici.

A causa delle restrizioni imposte nel tentativo di contenere la diffusione del virus, le attività cliniche ospedaliere in generale e, quindi anche quelle nei Centri Cefalee, sono state drammaticamente ridotte e annullate. I ricoveri ospedalieri e gli accessi ambulatoriali in elezione sono stati interrotti al fine di salvaguardare la sicurezza dei pazienti nonché minimizzare la richiesta assistenziale. In un periodo di emergenza e confusione sanitaria, i pazienti affetti da disturbi cronici si sono sentiti sopraffatti da necessità differenti e, in un certo modo, anche sottovalutati dal punto di vista assistenziale: la malattia cronica perdeva i suoi usuali riferimenti.

Nel nostro Centro Cefalee, abbiamo assistito a un iniziale periodo di silenziosa accettazione della situazione da parte dei pazienti, in cui le mail e i contatti telefonici abituali sono stati praticamente azzerati.

L'emicrania, però, malattia ad alto impatto sanitario e sociale^[1] è sicuramente una delle patologie su cui variazioni ambientali e di stile di vita possono risultare determinanti; il cervello emicranico elabora, in maniera complessa, stimoli fisici ed emozionali, generando mutamenti della funzione cerebrale in grado di attivare la catena infiammatoria alla base dell'attacco^[2].

Dalle interviste telefoniche effettuate a emicranici già visitati presso i Centri Cefalee Italiani aderenti al Registro Italiano Cefalee (RICE), eseguite al fine di individuare variazioni dell'andamento della cefalea, è emerso un comportamento resiliente messo in atto da parte dei pazienti emicranici stessi contro il disagio pandemico, che si è tradotto con la riduzione degli indici di gravità di malattia. La resilienza è emersa anche nel mantenimento degli stili di vita abituali durante il distanziamento sociale, atteggiamento meno evidente nelle persone

con un numero limitato di giorni di permanenza a casa. La reazione di resilienza si è manifestata con una riduzione della frequenza dei giorni di cefalea e dell'uso dei farmaci sintomatici, più evidente nei pazienti ligi a un effettivo distanziamento sociale. Gli emicranici residenti nelle regioni del Nord, Piemonte e Lombardia, hanno però dichiarato un numero significativamente minore di giorni di effettivo isolamento domiciliare, probabilmente legato a persistenti attività lavorative e una conseguente ridotta capacità resiliente.

Dopo circa 30 giorni dall'inizio della pandemia, infatti, le richieste giornaliere di aiuto su gestione degli attacchi e sicurezza dei farmaci in uso, da parte dei pazienti cefalalgici, si sono nuovamente moltiplicate.

Dall'esperienza clinica, sappiamo quanto i pazienti sofferenti di cefalea, specie se cronica, risentano positivamente della "presa in carico" da parte dei medici. Fattori emozionali legati allo scenario pandemico, le conseguenti misure restrittive e la confusione assistenziale non potevano che influire in modo più o meno rilevante sull'andamento dell'emicrania.

In un periodo di incertezza generale e di distanziamento sociale, era quindi più che mai necessario attivare un metodo alternativo a quello telefonico o più formale via mail, per garantire una continuità assistenziale.

Nelle ultime decadi è stato documentato come la telemedicina, tramite applicazioni per lo smartphone, possa contribuire positivamente al follow-up dei pazienti cronici^[3]. In molti paesi europei e negli Stati Uniti D'America, la telemedicina, rivolta anche ai cefalalgici, si è dimostrata utile nonché conveniente e soddisfacente in termini di risultati, se paragonata alle tradizionali visite ambulatoriali^[4]; tuttavia, molti fattori ne hanno precluso la diffusione: la verifica su larga scala dell'efficacia e della sicurezza clinica rispetto alle visite tradizionali, le possibilità tecnologiche, il garantire la privacy dei pazienti, la rimborsabilità. Ad oggi, questa modalità assistenziale non è stata in Italia molto sostenuta, nonostante la continua necessità di prendersi cura di pazienti altrimenti impossibilitati a raggiungere le sedi ambulatoriali.

Alla luce, dunque, della richiesta di molteplici consultazioni, anche presso l'Istituto Neurologico C. Mondino di Pavia, è stato attivato un servizio di "visite neurologiche a distanza". A tale scopo è stata selezionata una piattaforma digitale che potesse garantire prima di tutto una sicurezza adeguata per la tutela del trattamento dei dati sensibili personali degli utenti e poi la possibilità di stesura di un referto medico ufficiale con indicazioni e prescrizioni terapeutiche specifiche. Nel nostro Centro sono state effettuate nella fase del lockdown numerose visite neurologiche a distanza, comprensive di stesura di un referto, indicazioni e prescrizione di terapie specifiche, effettuate a seguito di adeguata richiesta da parte dei medici curanti di "controllo neurologico" e, ad oggi, anche dopo

il ripristino dell'attività ambulatoriale consueta, il servizio è stato mantenuto e risulta notevolmente apprezzato specie dai pazienti che per motivi di distanza e di sicurezza dei trasporti preferiscono ancora temporaneamente non raggiungere l'Istituto.

La telemedicina rappresenta sicuramente una rivoluzione sociale e culturale che facilita la comunicazione tra medico e paziente e all'epoca del COVID-19 si è rivelata attività essenziale per molti specialisti di Centri Cefalee^[5] e, sebbene di per sé non possa sostituire la medicina tradizionale, può sicuramente affiancarla, migliorando la qualità dell'offerta sanitaria. Questo approccio è stato apprezzato anche da quei pazienti che hanno dovuto subire discontinuità terapeutica per la necessaria sospensione dei protocolli di trattamento sia ordinari (tossina botulinica) che sperimentali (con l'uso degli anticorpi monoclonali). I primi sono stati costretti a procrastinare il trattamento, per i secondi invece si è stati in grado di garantire, ferme restando tutte le procedure di sicurezza, gli appuntamenti mirati solo all'approvvigionamento del farmaco, attivando in certi casi un servizio di "home delivery" per la dispensazione periodica del farmaco al domicilio. Per i pazienti in trattamento con anticorpo monoclonale è stato anche possibile seguire l'andamento clinico attraverso la valutazione di diari (cartacei o App) e le variazioni delle scale di disabilità e qualità di vita, scambiati con il medico per via telematica.

Anche la fase 2, post lockdown, si è rivelata complessa per le rinvigorite richieste di visita da parte dei pazienti sia in primo accesso (per i quali la sola "visita a distanza" può non essere sempre adeguata, soprattutto per la necessità di valutazione di esame neurologico) che controlli. Il Centro ha dovuto quindi aumentare l'offerta con aggravio sui tempi di lavoro per il recupero di pazienti che non avevano potuto accedere alla visita telematica.

In un contesto di disagio generale, si può comunque concludere come i tentativi e le soluzioni di supporto assistenziale messe in atto siano state accolte molto favorevolmente dagli utenti che, in un momento così complesso e imprevedibile, hanno potuto, nella maggior parte dei casi, proseguire ad avere il supporto medico di sempre.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). Disease burden and mortality estimates. 2018. http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index.html
2. Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(3):144-155
3. Alexander J, Joshi GP. Smartphone applications for chronic pain management. A critical appraisal. *J Pain Res*. 2016; 9: 731-734
4. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*, 2020; 94:30-38
5. Grazi L, Rizzoli P, The adaptation of management of chronic migraine patients with medication overuse to the suspension of treatment protocols during COVID-19 pandemic: lessons from a tertiary Headache Center in Milan, Italy. *Headache*, 2020 Apr 30. Online ahead of print

L'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON CEFALIA A GRAPPOLO IN CORSO DI COVID-19 LE CONSEGUENZE DELLA SOSPENSIONE DELLE ATTIVITÀ AMBULATORIALI, LE ESIGENZE DEI PAZIENTI RACCOLTE DAI SOCIAL NETWORK

Cherubino Di Lorenzo

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche e Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Polo Pontino, Latina

A seguito dei decreti della Presidenza del Consiglio dei Ministri dell'8 e 9 marzo 2020^[1] e successivi, recanti misure urgenti per il contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 (il cosiddetto lockdown), tutte le regioni italiane hanno attuato una sospensione

di ogni attività sanitaria ambulatoriale giudicata differibile in quanto non recante carattere di urgenza. In questa tagliola sono incappate anche le attività dei Centri Cefalee, che hanno in massima parte chiuso i battenti nel periodo compreso tra metà marzo e l'ultima settimana di maggio.

Pertanto, i pazienti con cefalea si sono trovati a doversi riferire al proprio Medico di Medicina Generale, anch'egli operante in quel periodo solo a distanza, in ottemperanza alle restrizioni imposte. Questo genere di limitazioni è stato particolarmente problematico per quelli affetti da

cefalea a grappolo, nella fattispecie da forma episodica, avendo costoro subito una riattivazione della propria cefalea durante il periodo di lockdown, coinciso con la primavera, notoriamente uno dei momenti dell'anno in cui più frequentemente è riscontrabile una riesacerbazione^[2]. In Italia sono attive 2 associazioni di riferimento per pazienti con cefalea a grappolo: l'Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.)^[3] e la sezione italiana della Organization for the Understanding of Cluster Headache (OUCH Italia)^[4], entrambe presenti sui social network (principalmente Facebook)^[5,6] e punto di riferimento di numerosi pazienti proprio durante il lockdown.

In qualità di medico responsabile di Al.Ce. nonché riferimento di OUCH Italia e amministratore del gruppo Facebook di pazienti cefalalgici "Ho mal di testa"^[7], che conta più di 4200 iscritti, ho raccolto numerose richieste di aiuto da parte di coloro che hanno sofferto di cefalea a grappolo durante il periodo di chiusura dei Centri cefalee e di seguito riporterò le segnalazioni più rilevanti nella gestione di questa forma di mal di testa, al fine di farne emergere alcune specificità e sottolineare alcune criticità nella gestione di questi pazienti.

Le segnalazioni

Durante il lockdown, abbiamo ricevuto 34 richieste di aiuto da parte di pazienti il cui grappolo episodico si era riattivato proprio in tale periodo. Per nessuno di essi, pur in carico presso uno specialista afferente al Sistema Sanitario Nazionale, è stato possibile contattare il proprio medico di riferimento per la gestione della fase di riattivazione della propria patologia.

Inoltre, 8 pazienti affetti da cefalea a grappolo cronica e in terapia di profilassi per la propria cefalea, hanno riferito un peggioramento del proprio quadro clinico nel corso dell'isolamento, trovandosi sempre nell'impossibilità di poter contattare la propria struttura sanitaria di riferimento.

Nello specifico, i pazienti si sono trovati tutti in almeno una delle seguenti condizioni:

1. Il Centro presso il quale erano seguiti non aveva dato loro la possibilità di contattare, direttamente o mediante una segreteria dedicata e attiva durante il lockdown, uno specialista a fronte del riattivarsi della patologia.
2. La Struttura o lo specialista di fiducia non effettuavano prestazioni con carattere di urgenza e i pazienti, prenotando la visita urgente mediante il proprio MMG, si sono ritrovati ad essere seguiti da uno specialista ambulatoriale del SSN che non aveva accesso agli archivi

con la storia clinica del paziente o non era esperto nella gestione di questa peculiare forma di cefalea.

3. Onde evitare l'accesso dei pazienti alle strutture sanitarie, potenziali luoghi di contagio, alcuni MMG hanno provato a gestire direttamente tali cefalee in fase di riattivazione basandosi sulle prescrizioni degli anni precedenti.
4. Data la carenza di bombole d'ossigeno (necessarie per la gestione dei pazienti affetti da COVID-19), alcuni di essi non hanno potuto utilizzare la propria terapia sintomatica d'elezione per trattare gli attacchi.
5. In tutti questi casi, la possibilità di potersi riferire a un'Associazione specificamente dedicata è stata utilissima perché ha consentito la possibilità di contattare telefonicamente uno specialista e ricevere indicazioni e prescrizioni idonee a gestire la delicata fase di malattia.

Da quest'esperienza e mediante lo scambio di opinioni con i pazienti sono emerse alcune considerazioni cui andrebbe dato seguito in una più ampia discussione con gli specialisti delle cefalee e le Istituzioni, al fine di ottimizzare il processo di presa in carico e cura dei pazienti con cefalea a grappolo, fino a giungere alla creazione di un vero percorso diagnostico assistenziale (PDTA) ad essi dedicato.

Di seguito possiamo così riassumere tali considerazioni:

1. Andrebbero creati in maniera formale e comune su tutto il territorio nazionale dei PDTA per la cefalea a grappolo, al fine di garantire l'accesso privilegiato di tali pazienti ai Centri Cefalee ad ogni riattivazione/peggioramento del quadro clinico.
2. I Centri Cefalee operanti in regime di convenzione con il SSN dovrebbero essere strutturati in maniera tale da garantire una possibilità di contatto costante con i pazienti con cefalea a grappolo. Tale opportunità andrebbe utilizzata in maniera appropriata dai pazienti (riattivazione/peggioramento/reazioni avverse) e organizzata in modo tale da impedirne gli abusi (ad esempio, mediante risponditori automatici interattivi telefonici o via chat che creino un albero decisionale indirizzante il paziente al contatto con il centro solo nei casi appropriati).
3. I Centri Cefalee dovrebbero poter prevedere la possibilità, almeno durante le emergenze sanitarie, di effettuare consulenze di telemedicina, ormai ampiamente utilizzate nel settore delle cefalee e molto valide soprattutto per le visite successive alla prima^[8].
4. La gestione di tali pazienti andrebbe maggiormen-

te condivisa da parte degli specialisti con i MMG. A tal fine occorrerebbe inviare al curante una relazione clinica dettagliata sullo stato del paziente e le sue necessità di cura, fornendo pure del materiale informativo preparato dal Centro o dalle Associazioni per consentire al MMG di essere aggiornato su questa rara forma di cefalea.

5. Come per altre patologie ad andamento cronico sarebbe opportuna la creazione di un database condiviso a cui tutti gli operatori sanitari dovrebbero poter accedere in cui far confluire le notizie salienti di ciascun soggetto e le terapie efficaci.

Questi desiderata non sono più pura utopia grazie all'evoluzione tecnologica e meriterebbero uno sforzo congiunto da parte delle Associazioni di pazienti e Società Scientifiche, che dovrebbero fare attività di *lobbying* presso le Istituzioni, nell'interesse del paziente. Ad oggi, molto è lasciato allo spontaneismo e alla disponibilità di singoli medici o dei buoni rapporti di alcuni di essi con le Associazioni. Tuttavia, questo modo eroico/paternalistico di gestire un problema strutturale della presa in carico del soggetto cefalalgico in realtà finisce paradossalmente per ledere gli interessi collettivi di tutti i pazienti perché non consente di far emergere la condizione nella sua interezza, impedendone l'analisi e i giusti provvedimenti emendativi. Anni fa il gruppo della professoressa Rosanna Cerbo - in un momento in cui non si sarebbe mai pensato ad una pandemia che mettesse in crisi il modello di gestione dei pazienti con cefalea a grappolo - lanciava un progetto assistenziale basato su una "Cluster Card"^[9] che in parte anticipava le esigenze emerse durante il lockdown e provava a porvi rimedio. Forse da lì occorrerebbe ripartire in maniera più organica e strutturata e, sfruttando le possibilità informatiche oggi a disposizione, creare finalmente per costoro un modello efficace di presa in carico globale.

Bibliografia

1. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/09/20A01558/sg>
2. Lee YJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Yang AC, Tang CH, Wang SJ. Temperature variation and the incidence of cluster headache periods: A nationwide population study. *Cephalalgia*. 2014;34:656-663.
3. <https://www.cefalea.it/sezione-pazienti/alleanza-cefalalgici.html>
4. <http://www.grappolaiuto.it/>
5. <https://www.facebook.com/groups/47026384961/>
6. <https://www.facebook.com/groups/1710525439226504/>
7. <https://www.facebook.com/groups/homalditesta/>
8. Akiyama H, Hasegawa Y. A trial case of medical treatment for primary headache using telemedicine. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9891.
9. <https://www.cefaleaticino.ch/wp-content/uploads/Cluster-Card.pdf>

PDTA E CEFALEA

IL PERCORSO E LA RETE CLINICA DELLA PERSONA CON CEFALEA LE LINEE DI INDIRIZZO DELLA REGIONE TOSCANA IN FORMA SCHEMATICA

Enrico Grassi

Ambulatorio Cefalee, S.O.C. Neurologia, Ospedale di Prato

Alla luce della notevole prevalenza delle cefalee e della necessità di garantire a tutta la popolazione un'assistenza adeguata con costi sostenibili, l'European Headache Federation, in collaborazione con la campagna dell'OMS denominata Lifting The Burden, propone una organizzazione dei servizi in tre livelli.

Dati epidemiologici suggeriscono che la maggioranza delle persone cefalalgiche può essere efficacemente trattata al primo livello (medico di medicina generale in gestione ordinaria o rete dell'emergenza/urgenza per casi di sospetta cefalea secondaria o non differibili) e solo una quota minore di persone dovrebbe afferire a centri dotati di specializzazioni superiori, quali il neurologo o medico specializzato nella diagnosi e cura delle cefalee (secondo e terzo livello). In base a questi dati clinici-epidemiologici, l'Organismo Toscano per il Governo Clinico ha elaborato un PDTA Regionale per il percorso e la rete clinica della persona con cefalea al fine di:

- migliorare la qualità di vita della persona affetta da cefalea;

- migliorare l'accuratezza diagnostico-terapeutica ad ogni livello di cura;
- migliorare la gestione della persona con cefalea (in emergenza e in gestione ordinaria);
- ridurre le prestazioni inappropriate, in termini di esami diagnostici, di interventi terapeutici e di accesso all'adeguato livello di assistenza (funzione filtro);
- potenziare i centri cefalee e ridurre le liste di attesa;
- integrare i livelli di assistenza favorendo la collaborazione tra i Medici di Medicina Generalee/o Pediatri di libera scelta (MMG/PLS), i medici della rete dell'emergenza/urgenza, i pediatri, i neurologi e gli altri specialisti dedicati che lavorano nel territorio regionale e negli Ambulatori Cefalee.

I principali obiettivi finalizzati all'implementazione del percorso sono:

- garantire un percorso codificato per la diagnosi differenziale tra cefalea primaria e secondaria a tutti i pazienti adulti con cefalea non traumatica
- garantire un rapido sollievo della sintomatologia al pa-

ziente con cefalea primaria, attraverso l'adozione dei protocolli terapeutici basati sull'evidenza scientifica

- garantire il follow-up del paziente dopo la dimissione dal Pronto Soccorso (PS) con diagnosi di cefalea primaria con l'accesso ai livelli superiori di cura secondo necessità/complessità del paziente.

I SCENARIO: EMERGENZA/URGENZA (P.S.)

- cefalea di intensità grave insorta tipo "fulmine a ciel sereno";
- cefalea accompagnata da segni neurologici (deficit focali o disturbi di vigilanza);
- vomito e/o sincope e/o dolore cervicale lateralizzato all'esordio della cefalea;
- cefalea inusuale e grave, associata a febbre e/o rigidità nucale;
- anamnesi positiva per neoplasia o HIV;
- gravidanza, post-partum, puerperio;
- primo episodio cefalalgico dopo i 50 anni;
- dolore facciale parossistico ad esordio recente.

Nel caso in cui gli esami effettuati non supportino una genesi secondaria, il medico di PS (con l'eventuale supporto dello specialista neurologo o pediatra/NPI) imposta una terapia appropriata e riaffida il paziente al MMG/PLS per il successivo follow-up.

II SCENARIO: URGENZA DIFFERIBILE

- recente insorgenza (giorni o settimane), senza le caratteristiche citate nell'emergenza/urgenza;
- cefalea progressivamente ingravescente o persistente;
- insorgenza di caratteristiche che possano modificare la diagnosi clinica formulata in precedenti valutazioni sia dal MMG/PLS che in regime di PS o da altro Specialista.

Queste persone possono essere gestite dal MMG/PLS che richiede esami ematochimici strumentali ed una visita ambulatoriale presso specialista pediatra/NPI/neurologo o esperto in cefalee (secondo livello) a seconda delle caratteristiche della cefalea presentata.

III SCENARIO: GESTIONE ORDINARIA AMBULATORIALE INTEGRATA TRA TERRITORIO ED OSPEDALE

A. il MMG/PLS valuta l'opportunità di gestione delle cefalee primarie quali emicrania e cefalea tensiva, episo-

diche a bassa frequenza che non presentino atipie diagnostiche o indicatori di secondarietà con approccio a terapia di profilassi di prima linea, indicazioni sui corretti stili di vita e appropriatezza della gestione sintomatica dei singoli attacchi, svolgendo una funzione filtro verso il secondo livello di cura

B. lo specialista di secondo livello deve poter gestire la persona con emicrania episodica anche ad alta frequenza, emicrania cronica, ed essere in grado di dirimere eventuali condizioni di secondarietà in persone inviate dal precedente livello di assistenza;

C. lo specialista di secondo livello svolge, inoltre, la seconda funzione filtro verso il terzo livello di cura rappresentato da specialisti esperti nella diagnosi e terapia medica (sia orale che iniettiva, es. tossina botulinica) e chirurgica delle cefalee e algie cranio-facciale, organizzati in Ambulatori Cefalee di terzo livello;

D. gli specialisti organizzati in Ambulatori Cefalee di terzo livello devono essere in grado di diagnosticare e trattare cefalee episodiche ad alta frequenza, croniche e croniche quotidiane resistenti ai comuni trattamenti, cefalea da eccessivo uso di farmaci, cefalea disautonomico-trigeminali, nevralgia del trigemino, altre neuropatie dolorose craniche e facciali e cefalee rare.

CONCLUSIONI

Questo approccio lineare, bidirezionale, nodale consente la selezione per caratteristiche semeiologiche e di gravità della persona (funzione filtro), garantendole la più adeguata presa in carico e follow-up. Permette, inoltre, la valorizzazione di tutte le competenze, territoriali ed ospedaliere, lo snellimento burocratico e la riduzione delle liste d'attesa nei centri territoriali di secondo e terzo livello e induce a calibrare il ricorso a valutazioni specialistiche proporzionali alle esigenze della persona con le tempistiche più idonee ai diversi quadri clinici.

REFERENCES

Antonaci F, Valade D, Lanteri-Minet M, Láinez JM, Jensen R, Steiner TJ; European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. Proposals for the organization of headache services in Europe. *Intern Emerg Med* 2008 Oct;3 Suppl 1:S25-8.

Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, Valguarnera F, Del Bene E, De Simone R, Sarchielli P, Narbone M, Testa L, Genco S, Bussone G, Cortelli P. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1285-93.

Ferrari A, Pasciullo G, Savino G, Cicero AFG, Ottani A, Bertolini A, Sternieri E. Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study. *Cephalalgia*, 2004

Grimaldi D, Nonino F, Cevoli S, Vandelli A, D'Amico R, Cortelli P. Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. *J Neurol* 2009 Jan;256(1):51-7.

CEFALEE E COMUNICAZIONE

CEFALEA IN ETÀ EVOLUTIVA: STRATEGIE DI COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

Maria Esposito, Valentina Lanzara, Francesco Precenzano, Emiliana Lauria, Marco Carotenuto

UOSD Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva
Università degli Studi della Campania "L.Vanvitelli"

La cefalea rappresenta ad oggi una delle cause più frequenti di consultazione neurologica in età evolutiva interessando circa l'88% della popolazione pediatrica e adolescenziale mondiale^(1,2).

In molti casi la cefalea in età evolutiva può essere associata a differenti compromissioni sul piano della qualità di vita quanto su aspetti di funzionamento cognitivo e sociale dei bambini⁽³⁻⁶⁾ cui si associa una frequente compromissione di aspetti che riguardano il contesto familiare dei piccoli⁽⁷⁾. In questa prospettiva, l'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce nella cefalea una delle cause più frequenti di disabilità nel mondo.

La diagnosi di cefalea viene affidata nella pratica clinica a tre elementi inscindibili che sono rappresentati da storia clinica (descrizione della sintomatologia da parte del paziente), osservazione della sintomatologia da parte dei familiari ed esami clinici che di fatto hanno spesso, soprattutto in età pediatrica, il ruolo di escludere possibili cause di secondarietà del disturbo.

Molti studi sono stati condotti su aspetti epidemiologici, clinici e prognostici delle cefalee del bambino con particolare riferimento alle cefalee primarie.

Tuttavia minore attenzione è stata posta dalla letteratura internazionale sugli aspetti comunicativi che caratterizzano la relazione medico-paziente pediatrico affetto da cefalea.

Non esistono ad oggi studi clinici che abbiano affrontato un così spinoso argomento, sebbene la indispensabilità di una corretta comunicazione col piccolo paziente rappresenti elemento imprescindibile di una valutazione clinica adeguata.

Nel tentativo di dissertare riguardo le modalità di approccio comunicativo al piccolo paziente cefalalgico non possiamo esimerci dal considerare come punto di partenza le competenze di comprensione oltretutto di espressione verbale del bambino stesso, e in quest'ottica certamente prima di ogni altra considerazione è opportuno tenere presente l'età anagrafica del bambino e le sue competenze cognitive globali.

Riuscire ad avere una idea grossolana di quelle che sono le competenze cognitive del bambino col quale dobbiamo interagire rappresenta certamente un punto di partenza indispensabile alla formulazione di una strategia

comunicativa più efficace. A tal proposito infatti diversi studi sono stati condotti sulle prestazioni cognitive dei bambini affetti da cefalea primaria⁽⁸⁻¹⁰⁾ e in ciascuno di essi emerge la presenza di un profilo di sviluppo cognitivo peculiare che consente in alcuni casi di orientare la diagnosi oltretutto programmare strategie comunicative consone.

Oltre al profilo cognitivo caratteristico delle singole forme di cefalea primaria va comunque considerato il profilo di sviluppo globale del bambino. Se infatti ci troviamo di fronte a un bambino in età prescolare, che si trova cioè ancora in una fase di sviluppo per la quale risulta fisiologicamente meno semplice l'accesso alle competenze di astrazione, sarà certamente più opportuno affidare maggiore peso al riferito del genitore riguardo le modifiche comportamentali che il bambino mette in atto nel corso dell'attacco⁽¹¹⁾; altresì provare a carpire qualche informazione dal bambino sugli aspetti qualitativi del dolore attraverso l'utilizzo di esemplificazioni ("nella testa senti una cosa che fa bum bum? O è come se qualcuno ti preme forte sulla testa?") o attraverso la sperimentazione di sensazioni specifiche indotte dal clinico (per es. provando a esercitare dei piccoli colpi intermittenti sulla testa del bambino o cingendo leggermente le mani intorno capo). Uno strumento che può risultare utile nel reperire informazioni di tipo qualitativo sulla sintomatologia algica del bambino è l'analisi del disegno. Il mezzo grafico infatti rappresenta spesso per il bambino uno strumento familiare che consente la espressione immediata di contenuti che per il piccolo paziente sono di difficile definizione sul piano verbale. Col disegno il bambino riesce a fornire al clinico informazioni non soltanto sulla qualità del dolore ma talvolta anche sulla sua intensità; in altri casi il disegno può rappresentare lo strumento attraverso il quale il bambino esprime i contenuti emotivi che accompagnano l'attacco emicranico come la paura, la tristezza e/o la rabbia che sono elementi molto utili soprattutto nella definizione del percorso terapeutico più adatto al bambino. Chiedere quindi a costui al margine della consultazione semplicemente di "disegnare il proprio dolore" può talvolta rappresentare un presidio molto utile nella gestione clinica del paziente.

Col procedere dell'età, e quindi parallelamente al procedere dello sviluppo cognitivo, certamente le modalità di comunicazione col paziente possono assumere carattere di maggiore complessità. Col passare degli anni infatti il bambino in età scolare e pre-adolescenziale acquisisce progressivamente competenze di narrazione sempre più ricche, che sono espressione diretta delle acquisizioni culturali che compie lungo il percorso di crescita sia sul piano procedurale che sul piano più propriamente dichiarativo e verbale. In quest'ottica la comunicazione col paziente comincia a essere influenzata più da aspetti socio-culturali che da caratteristiche di sviluppo del soggetto, avvicinandosi quindi progressivamente alle modalità di comunicazione che accompagnano l'interazione del medico con il paziente adulto. In questo caso infatti nella definizione della strategia comunicativa il clinico deve tener conto delle caratteristiche culturali e ambientali del paziente considerando anche il registro linguistico preferenziale del soggetto per garantire la maggiore efficacia possibile della comunicazione medico-paziente.

In conclusione, quando si approccia alla valutazione di un bambino che riferisce cefalea, sarebbe auspicabile modificare le modalità di valutazione in relazione alle caratteristiche del singolo paziente, tenendo sempre bene a mente che l'approccio diagnostico impone una valutazione globale di tutti gli aspetti di sviluppo e socio-ambientali che rappresentano il cuore della salute fisica e mentale del bambino.

Bibliografia

1. Krogh A-B, Larsson B, Linde M. Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: a cross-sectional school-based study. *Cephalalgia*. SAGE Publications UK: London, England; 2015;35:1181-91;
2. Genizi J, Srugo I, Kerem NC. The cross-ethnic variations in the prevalence of headache and other somatic complaints among adolescents in Northern Israel. *J Headache Pain*. 2013;14:21
3. Natalucci G, Faedda N, Calderoni D, Cerutti R, Verdecchia P, Guidetti V. Headache and Alexithymia in Children and Adolescents: What Is the Connection? *Front Psychol*. 2018 Feb 1;9:48. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00048. PMID: 29449820; PMCID: PMC5799825.
4. Faedda N, Natalucci G, Calderoni D, Cerutti R, Verdecchia P, Guidetti V. Metacognition and Headache: Which Is the Role in Childhood and Adolescence? *Front Neurol*. 2017 Dec 14;8:650. doi: 10.3389/fneur.2017.00650. PMID: 29312108; PMCID: PMC5735075.
5. Faedda N, Cerutti R, Verdecchia P, Migliorini D, Arruda M, Guidetti V. Behavioral management of headache in children and adolescents. *J*

Headache Pain. 2016 Dec;17(1):80. doi: 10.1186/s10194-016-0671-4. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27596923; PMCID: PMC5011470.

6. Woods K, Ostrowski-Delahanty S, Cieplinski T, Winkelman J, Polk P, Victorio MC. Psychosocial and Demographic Characteristics of Children and Adolescents With Headache Presenting for Treatment in a Headache Infusion Center. *Headache*. 2019 Jun;59(6):858-868. doi: 10.1111/head.13537. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31008518.

7. Frare M, Axia G, Battistella PA. Quality of life, coping strategies, and family routines in children with headache. *Headache*. 2002 Nov-Dec;42(10):953-62. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02224.x. PMID: 12453026.

8. Esposito M, Pascotto A, Gallai B, Parisi L, Roccella M, Marotta R, Lavano SM, Gritti A, Mazzotta G, Carotenuto M. Can headache impair intellectual abilities in children? An observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:509-13. doi: 10.2147/NDT.S36863. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23139628; PMCID: PMC3490685.

9. Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, Urbano A, Bernabucci M, Castaldo R, Villa MP. Headache and cognitive profile in children: a cross-sectional controlled study. *J Headache Pain*. 2010 Feb;11(1):45-51. doi: 10.1007/s10194-009-0165-8. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19841863; PMCID: PMC3452186.

10. Iacovelli E, Tarantino S, De Ranieri C, Vollono C, Galli F, De Luca M,

Capuano A, Porro A, Balestri M, Guidetti V, Vigeveno F, Biondi G, Drewes AM, Valeriani M. Psychophysiological mechanisms underlying spatial attention in children with primary headache. *Brain Dev*. 2012 Sep;34(8):640-7. doi: 10.1016/j.braindev.2011.10.005. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22099868.

11. Riva D, Aggio F, Vago C, Nichelli F, Andreucci E, Paruta N, D'Arigo S, Pantaleoni C, Bulgheroni S. Cognitive and behavioural effects of migraine in childhood and adolescence. *Cephalalgia*. 2006 May;26(5):596-603. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01072.x. PMID: 16674769.

ANTROPOLOGIA

SOFFRIRE COME UOMINI, SOPPORTARE COME SANTI

VIAGGIO DAL SUD AL NORD TRA I CULTI DEI SANTI PROTETTORI CONTRO IL MAL DI TESTA

Franco Salerno

Antropologo e Scrittore

Uno dei tanti elementi che uniscono Nord e Sud è il rivolgersi a dei Santi per chiedere loro di esser protetti contro il mal di testa: visto che, insomma, è difficile placare un disturbo così fastidioso e invalidante, non resta che la frontiera estrema: il ricorso all'orizzonte religioso.

In questo ideale viaggio antropologico cominciamo dal Sud, terra di elezione per il devoto alla Santità taumaturgica. Ed ecco che ci imbattiamo in San Pantaleone, patrono di Ravello, in provincia di Salerno. Di origine nobile e medico di professione, egli fu decapitato il 27 luglio del 305. E, come narra la "Passio" del Santo, la sua morte fu accompagnata da strabilianti prodigi, perchè l'arido tronco a cui fu legato rinverdì all'improvviso emettendo frutti e dal collo del Martire decapitato uscirono in abbondanza sangue e latte.

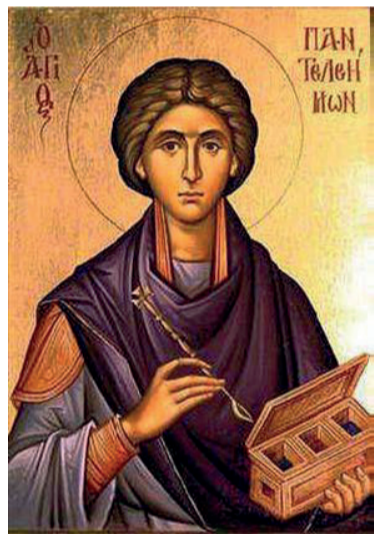


Fig. 1 - San Pantaleone, medico e martire

La fama di San Pantaleone è stata rafforzata dall'inspiegabile miracolo della liquefazione del suo sangue, che fu registrato per la prima volta ufficialmente nel 1577 dal Vescovo Fusco. Del tutto atipica è la modalità della liquefazione. Infatti l'ampolla del sangue, chiusa fra due grate di ferro, non può essere toccata o agitata, perchè essa è stata lesionata nel 1759, anche se la crepatura del vetro non determinò la fuoriuscita e la dispersione del sangue. Ma, nonostante le lesioni dell'ampolla, il sangue non si è deteriorato col tempo, pur stando a contatto con l'aria: ennesimo strano particolare nell'ambito di un già inspiegabile prodigio.

Passiamo poi all'Italia Centrale e, precisamente, a San Benedetto del Tronto, il cui Santo Patrono è appunto il martire

Benedetto, che era un soldato romano il quale prestava servizio a Cupra. Convertitosi al Cristianesimo, fu decapitato a 28 anni, nel 303 (o 304) d.c.: i suoi resti mortali furono gettati nel torrente Menocchia. La leggenda narra che il suo corpo martoriato, sospinto prima verso il mare Adriatico, fu ricondotto da alcuni delfini a sud di Cupra, dove oggi sorge la città di San Benedetto del Tronto: per miracolo il corpo ritornò intatto e ricomposto. Dopo pochi anni, in seguito all'editto di Costantino del 313 d.c., fu costruita una cappella intorno al suo sepolcro, che è meta dei fedeli, i quali lo invocano soprattutto contro il mal di testa.



Fig. 2 - San Benedetto

E, infine, andiamo al Nord, quel Nord - modernizzato e ipertecnologico - che sembrerebbe immune dalla permanenza di tradizioni. Ebbene, nella capitale del Settentrione, a Milano, ritroviamo il culto di Pietro da Verona, nato nel 1203 da una famiglia di catari, che miravano -in una spiritualità estrema- a una purificazione totale del Mondo. Nonostante l'educazione anti-cattolica ricevuta, Pietro divenne domenicano. Cominciò, quindi, a girare per l'Italia, predicando contro il catarismo: arrivò a Milano nel 1251 e iniziò subito le sue infuocate omelie dal pulpito che si trovava fuori dalla basilica di Sant'Eustorgio. Per questo i più oltranzisti capi catari decisero che Pietro doveva essere ucciso, cosa che si verificò nel 1252: il suo corpo fu orrendamente colpito, tanto che la testa fu fracassata. Da allora inizia una serie di eventi prodigiosi relativi al suo corpo, di cui vogliamo ricordare soltanto questo evento. Nel 1340, Giovanni Visconti,

arcivescovo di Milano, fece costruire un'arca marmorea per ospitare i resti del Santo. Ma, poichè essa era più corta del corpo del Santo, il Visconti fece allora tagliare la testa e metterla in un'urna, che poi portò a casa. Da quel momento, però, fu colto da forti mal di testa, che finirono solo quando egli fece ricomporre il corpo del Santo. Da allora cominciò il culto di San Pietro Martire come protettore dall'emicrania e fu scelto il 29 aprile per andare a dare una testata contro l'arca di San Pietro per guarire dal mal di testa e garantirsi la prevenzione da questo fastidio per tutto l'anno.



Fig. 3 - Pietro da Verona

Tre storie emblematiche, queste, che si possono leggere con gli occhi del devoto e con quelli dell'antropologo o con entrambe le ottiche. Innanzitutto, la motivazione della scelta di questi personaggi eccezionali come Patroni contro il mal di testa: è stata la modalità del loro martirio (la decapitazione o il fracassamento del capo e la relativa ricomposizione del corpo) che ha influito sulla scelta dei fedeli e della Chiesa. In secondo luogo, è interessante la prospettiva del "come-così": come il Santo ha sperimentato il male, così il suo devoto può conoscerlo, fronteggiarlo e vincerlo. Infine, la speranza, che è un elemento necessario anche nella pratica medica. Essa si pone come virtù salvifica: solo orientando la propria vita verso un modello eccezionale (quale quello di un Santo), il paziente (o colui che crede in una religiosità anche a livello popolare) scopre una dimensione universale, su cui proiettare il proprio vissuto. In sintesi, sapendo che non si è soli quando si soffre, si soffre di meno.

LETTERE AL DIRETTORE

IL TERRITORIO, DA CENERENTOLA DELLA SANITÀ PUBBLICA A PARTE ATTIVA NELLA GESTIONE DELLE CEFALIE CRONICHE

Giovanna Trevisi

Caro Direttore, desidero affrontare un argomento che mi riporta con nostalgia al ricordo di un congresso, da me organizzato nel maggio 2018 in un piccolo centro della provincia di Lecce, in occasione della giornata nazionale delle cefalee "Cefalea: dal MMG e dal pediatra al neurologo viaggiando con Alice nel paese delle Meraviglie".

Un tempo non molto lontano appannaggio esclusivo del neurologo ospedaliero, le cefalee sono finalmente e giustamente divenute gestibili anche dal Territorio, così come altre patologie quali demenze, Parkinson, SLA...

Nel corso degli anni si è infatti andata progressivamente delineando la figura dello "specialista delle cefalee",

operante in una forma più strutturata, rappresentata dagli ambulatori dedicati o Centri Cefalee, così chiamati in quanto dotati di quelle specifiche caratteristiche richieste dalle nostre Società scientifiche.

Il venir meno, pertanto, dell'esigenza della differenziazione ospedale-territorio, ha trovato grande consenso tra gli specialisti territoriali, in quanto foriero di pari di-

gnità tra i due ambiti soprattutto perché l'attenzione si sposta, dalla logistica in sé, alla qualità e ai requisiti del servizio.

Un centro territoriale, ad esempio, può essere dotato di quelle caratteristiche che lo elevano di livello rispetto a un centro ospedaliero vicino e viceversa, conservando tra l'altro in sé quelle peculiarità tipiche che portano anche il servizio al domicilio del paziente qualora le necessità lo richiedano.

Diventa quindi ridondante e inutile la differenziazione ospedale-territorio, fermo restando invece l'incontrovertibile e necessaria presenza dei Centri ad alta specialità di riferimento universitari, non solo ai fini clinico-diagnostici ma soprattutto per la ricerca.

A testimonianza di quanto esposto, posso portare la mia esperienza personale del Centro Cefalee del DSS di Campi Salentina (Lecce), dove opero da diverso tempo e in cui, la fattiva collaborazione con i MMG e con i pediatri - i quali inviano i loro pazienti senza passare at-

traverso l'ambulatorio di Neurologia generale - produce un notevole risparmio di tempo e di energie unitamente a un fabbrevole riscontro da parte degli assistiti stessi.

Semplici contatti telefonici, il passa-parola all'epoca e le più attuali vie telematiche in seguito, hanno fatto sì che la strada tracciata fosse percorsa in maniera corretta.

Tengo inoltre a precisare che presso questa struttura afferiscono anche bambini e adolescenti con mal di testa e che casi particolarmente complessi vengono inviati al Centro cefalee dell'età evolutiva del Policlinico di Bari, così come per gli adulti.

A questo punto, si chiude il cerchio Territorio-Ospedale/Università: il riconoscimento del ruolo primario svolto da ambulatori territoriali dedicati alla gestione anche di emicranie ad alta frequenza di attacchi ed emicrania cronica ha fatto sì che il mio centro cefalee di Campi sia stato abilitato ad utilizzare terapie innovative quali quella con Anticorpi Monoclonali nel trattamento di tali forme di cefalea.

Una modifica a una recente delibera regionale dell'agosto 2020 (destinata originariamente solo a ospedalieri e universitari) ha ulteriormente sancito il superamento dell'ormai inadeguata distinzione "ospedale-territorio" autorizzando anche i nostri Centri Cefalee territoriali pugliesi alla prescrivibilità dei suddetti farmaci.

Diventa pertanto necessaria la divulgazione dei PDTA delle cefalee ai MMG ed ai pediatri, opportuno filtro per gli accessi in PS, al fine di una migliore gestione di tale patologia ormai considerata "malattia sociale".

Da quanto detto, si sarà certamente percepito il grande entusiasmo che provo in questo percorso inclusivo del Territorio nella gestione delle cefalee: non più Cenerentola della Sanità pubblica ma parte attiva nella gestione delle malattie croniche.

Dott.ssa Giovanna Trevisi

IL 34° CONGRESSO SISC - CEFALIEE 2020: LA NUOVA ERA UN REPORT SUL MEETING ANNUALE DELLA SOCIETÀ CHE SI SVOLGERÀ DAL 23 AL 26 SETTEMBRE P.V. IN MODALITÀ VIRTUALE. UN APPUNTAMENTO DA NON PERDERE PER L'ATTUALITÀ DEI TEMI SVOLTI

Gianluca Coppola

L'annuale Congresso nazionale della SISC si sarebbe dovuto svolgere nella splendida Torino, ma, a causa della pandemia, da residenziale è diventato virtuale. Il logo del congresso (www.sisc2020.it) ricorda le intenzioni iniziali, con il simbolo architettonico della città, la Mole Antonelliana. Nonostante ciò, il numero di iscritti al congresso è già rimarchevole, più di 400, non tanto perché l'iscrizione è gratuita, ma soprattutto per l'attualità degli argomenti trattati: donde, il titolo del Congresso 'La nuova era'.

L'evento si svolgerà da mercoledì 23 a sabato 26 settembre p.v., in 3 pomeriggi e una mattinata. Si partirà con i Teaching course sulla neuromodulazione, le cefalee rare in pediatria e sui nutraceutici. Ci saranno 3 sessioni di comunicazioni orali sui nuovi anticorpi monoclonali anti-molecola e recettore del CGRP, sui biomarcatori funzionali, mor-

fologici e genetici dell'emicrania e sulla diagnosi e terapia dell'emicrania.

Gli argomenti trattati durante le sessioni scientifiche saranno: i modelli preclinici di emicrania, l'impatto dell'emicrania nell'età pediatrica, l'emicrania nell'emergenza - dal pronto soccorso al coronavirus, le cefalee rare e aspetti genetici, la comorbidità - ormoni e ruolo, l'iperexcitabilità neuronale nell'emicrania e, ultima, i vasi e l'ischemia nell'emicrania.

Si svolgeranno importanti letture magistrali: Il Prof. Luca Painei ci parlerà dell'accesso ai farmaci innovativi nel panorama nazionale ed internazionale e il Prof. Gioacchini Tedeschi della disorganizzazione dei networks cognitivi nei pazienti con emicrania a predire lo sviluppo dell'allodinia cutanea.

Non mancheranno i Simposi sponsorizzati con diverse lettu-

re, molto interessanti, e una tavola rotonda dove si incontreranno medici, rappresentanti delle istituzioni e delle associazioni di pazienti cefalalgici. Si parlerà inoltre di linee guida terapeutiche e dei dati aggiornati sul Registro Italiano delle Cefalee (Studio RICE) che coinvolge 56 Centri Cefalee italiani e che ha già raccolto una casistica di migliaia di pazienti. Che il congresso SISC si svolga in maniera virtuale non vuol dire mancanza di interattività. Al contrario, l'avanzata piattaforma informatica utilizzata permetterà una concreta interattività tra pubblico e relatori. Le sessioni scientifiche rimarranno on-line per sei mesi, dando la possibilità di rivedere e approfondire i numerosi aspetti da essa trattati. Insomma, un appuntamento congressuale 'virtuale' ricco di argomenti 'reali' a cui non bisogna mancare!



Giornale delle Cefalee

ANNO XVI • N. 3 SETTEMBRE • GIORNALE TRIMESTRALE.

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

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Domenico Cassano

Vice Direttore per gli aspetti della medicina di genere:

Marina de Tommaso

Vice Direttore per i rapporti con i social media:

Edoardo Mampreso

Membri: • Gianluca Coppola • Antonello D'Attoma

• 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).**

NdR

Il dottor Carlo Lisotto ha dedicato la sua intera esistenza allo studio approfondito delle cefalee. Ne sono testimonianza i numerosi ruoli rivestiti nell'ambito della nostra Società, i tanti riconoscimenti ricevuti anche in campo internazionale, la copiosa produzione scientifica su riviste nazionali ed internazionali, la partecipazione a innumerevoli Corsi di aggiornamento, Convegni, in qualità di docente, relatore e moderatore. A partire dal 1988, per ogni anno ha sempre ravvivato con le sue brillanti esposizioni i Congressi SISC, non venendo mai meno a un solo appuntamento. Con la sensibilità che ci contraddistingue, possiamo provare a immaginare cosa possa significare, per un autentico passionario come lui, quest'anno non essere tra noi.

Questo esaustivo report, scritto pur in un momento delicato della sua esistenza, testimonia della passione che lo ha sempre animato e costituisce per noi tutti, che lo abbiamo stimato e amato, il segno tangibile della sua costante presenza.

Grazie, ancora e sempre, grandissimo Carlo!

NOVITÀ DAI CONGRESSI

62ND VIRTUAL ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN HEADACHE SOCIETY

Un report esaustivo sulle grandi novità nell'ambito della terapia antiemicranica, sia sintomatica che preventiva: dalle nuove formulazioni di FANS e triptani ai ditani, gepanti e anticorpi monoclonali anti-CGRP (MAB).

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Pordenone

La pandemia da virus SARS-CoV-2 ha drammaticamente stravolto ogni tipo di attività, quella sanitaria in primis. Si è resa necessaria in modo repentino, per un evento così imprevedibile e di incommensurabile gravità, una riorganizzazione radicale del Sistema Sanitario, dagli ambulatori territoriali e ospedalieri, fino ai reparti di degenza e alle terapie intensive. L'attuazione delle misure contenitive e restrittive per gestire l'emergenza Covid-19 ha determinato profonde modificazioni nelle nostre abitudini e stili di vita, nelle relazioni sociali, nelle attività produttive. Tutte le manifestazioni, da quelle culturali a quelle sportive (basti pensare alle Olimpiadi) sono state rinviate, alcune cancellate. Gli eventi congressuali in ambito medico hanno ovviamente subito il medesimo destino; nella maggioranza dei casi si sono svolti in modo virtuale, mentre alcuni sono stati soppressi. Anche il 34° Congresso Nazionale SISC, per cui era stata stabilita la sede residenziale di Torino, si svolgerà in modo virtuale dal 23 al 26 settembre p.v. Il 62° Congresso Annuale dell'American Headache Society, che avrebbe dovuto tenersi dal 4 al 7 giugno p.v. a San Diego, si è svolto in modo virtuale e si è concluso il 30 giugno. In questo articolo vengono presentati i risultati dei numerosi abstracts focalizzati sulle grandi novità nell'ambito della terapia anti-emicranica, sia sintomatica che preventiva, concernenti in particolare **ditani, gepanti e anticorpi monoclonali anti-CGRP (MAB)**. Proseguono in realtà anche studi clinici su nuove formulazioni di FANS e di triptani nel trattamento sintomatico dell'emicrania. Sono stati condotti 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco con DFN-15 (celecoxib in soluzione orale, 25 mg/mL), inibitore selettivo COX-2 (Munjil S). I trials sono stati effettuati in 631 (studio 1) e 622 (studio 2) pazienti affetti da emicrania episodica, con obiettivi primari *pain-free* e scomparsa di MBS (sintomo più invalidante, tra nausea, fotofobia e fonofobia) a 2 ore. Entrambi gli obiettivi sono stati raggiunti nei due diversi studi. *Pain-free* a 2 ore: 32.8% vs placebo 23.5%; $P = .02$ nello studio 1 e 35.6% vs 21.7%; $P < .001$ nello studio 2. Scomparsa di MBS a 2 ore: 58.1% vs 43.9%; $P = .003$ nello studio 1 e 57.8% vs 44.8%; $P = .007$ nello studio 2. Non sono stati segnalati eventi avversi maggiori. Nel 2019 è stata approvata dall'FDA una

nuova formulazione di sumatriptan 10 mg in spray nasale con inalatore potenziato, il cui nome commerciale è Tosymra (Upsher-Smith); le caratteristiche farmacocinetiche di tale spray appaiono sovrapponibili alle fiale per uso sottocutaneo. Il farmaco si è rivelato sicuro e ben tollerato nel trattamento di multipli attacchi di emicrania episodica per un periodo di 6 mesi. Sono state assunte in totale 3292 dosi di farmaco (Zachman MB). Un altro triptano, lo zolmitriptan, è stato studiato in nuova formulazione iniettabile s.c. con microago alla dose di 3.8 mg (Kellerman DJ). Sono stati valutati 335 pazienti, che hanno trattato 5617 attacchi emicranici. La scomparsa del dolore a 2 ore si è verificata nel 42% dei casi, mentre l'80% dei pazienti ha riportato *pain relief* a 2 ore. È stato effettuato lo studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco verso placebo MOMENTUM, con il prodotto di combinazione AXS-07, associazione di un FANS (meloxicam) e di un triptano (rizatriptan). Lo studio ha incluso solo pazienti con insoddisfacente risposta ai precedenti trattamenti sintomatici (O'Gorman C). Sono stati randomizzati in 4 bracci con schema 2:2:2:1 1594 pazienti, sottoposti rispettivamente a meloxicam 20 mg/rizatriptan 10 mg, rizatriptan 10 mg, meloxicam 20 mg e placebo. Entrambi gli obiettivi primari, *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore, sono stati raggiunti. *Pain-free* a 2 ore 19.9% vs placebo 6.7%, $P < .001$ e assenza di MBS 36.9% vs 24.4%, $P = .002$. Valutando il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore, il prodotto AXS-07 si è rivelato superiore ai singoli farmaci in monosomministrazione: 16.1% vs rizatriptan 11.2%, meloxicam 8.8% e placebo 5.3%, rispettivamente $P = .038$, $P = .001$ e $P < .001$. Tra i **ditani**, la molecola finora sviluppata è il **lasmiditan**, agonista selettivo del recettore serotoninergico 5-HT_{1F}, privo di effetti di tipo vascolare. Tale farmaco è stato approvato dall'FDA nel 2019 con nome commerciale Reyvow (Eli Lilly) ed è disponibile in cpr da 50 mg e da 100 mg. Sono stati pubblicati in precedenza gli studi SPARTAN e SAMURAI, in cui lasmiditan 50 mg (solo SPARTAN), 100 mg e 200 mg è stato studiato in doppio cieco verso placebo. È stato dimostrato in soggetti sani che dosi multiple, anche quotidiane, di lasmiditan da 200 mg a 400 mg sono risultate ben tollerate e non sono emerse nuove problematiche di sicurezza. Il farmaco non sem-

bra inibire né indurre l'attività di CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A (Wilbraham D). Una sottoanalisi dei 2 suddetti studi (Loo L) ha evidenziato come i soggetti che sono *pain-free* a 2 ore hanno elevate probabilità di presentare anche scomparsa di MBS (91.4%) e di disabilità funzionale (81.8%). I pazienti reclutati per i 2 suddetti trials sono stati arruolati nello studio in aperto GLADIATOR, condotto fino a 12 mesi; sono stati randomizzati a lasmiditan 100 mg o 200 mg (Clemow D). L'aumento del dosaggio ha determinato una più elevata risposta *pain-free* a 2 ore; tale parametro, infatti, era stato raggiunto nel 30% dei casi con la dose di 100 mg negli studi SPARTAN e SAMURAI, mentre nello studio GLADIATOR la percentuale è salita al 36% nei soggetti che hanno assunto 200 mg. Parallelamente all'aumento della dose si è verificata una più elevata incidenza di eventi avversi (specie di tipo centrale, in particolare sonnolenza e vertigini) nei pazienti che hanno aumentato la dose da 50 mg a 100 mg o 200 mg, ma non in quelli che sono passati da 100 mg a 200 mg. Nello studio GLADIATOR è stata confermata la sicurezza del farmaco, non essendosi verificati eventi vascolari dovuti a vasocostrizione. Sono stati trattati 1978 pazienti, per un totale di 19.058 attacchi (Rosen NL). La sicurezza cardiovascolare appare particolarmente vantaggiosa nella popolazione anziana. Negli studi SPARTAN e SAMURAI, valutando i pazienti di età ≥ 65 anni, il farmaco è stato assunto da 132 soggetti, mentre 54 sono stati trattati con placebo. Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi rispetto ai soggetti di età < 65 anni (Martin VT). La disabilità causata dalle crisi emicraniche si è significativamente ridotta dopo assunzione di tutte le dosi di lasmiditan, perdurando il beneficio fino a 48 ore post-dose. Rispetto al placebo, la scomparsa della disabilità statisticamente significativa è avvenuta 60 minuti dopo assunzione della dose di 200 mg, 90 minuti dopo 100 mg e 120 minuti dopo 50 mg (Smith TR).

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su lasmiditan:

1. Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. Tepper SJ, Vasudeva R, Krege JH,

- Rathmann SS, Doty E, Vargas BB, Magis D, Komori M. Headache 2020 Jul 7. doi: 10.1111/head.13897.
2. Trajectory of migraine-related disability following long-term treatment with lasmiditan: results of the GLADIATOR study. Lipton RB, Lombard L, Ruff DD, Kregel JH, Loo LS, Buchanan A, Melby TE, Buse DC. J Headache Pain 2020 Feb 24;21(1):20. doi: 10.1186/s10194-020-01088-4.

Come noto, i **gepanti** (piccole molecole per via orale ad azione antagonista sul recettore CGRP) sono stati estesamente studiati nel trattamento in acuto dell'emicrania e due molecole (ubrogepant e rimegepant) sono già state approvate dall'FDA. Sono stati condotti studi anche di profilassi, in particolare con il farmaco **atogepant** (Allergan). Il prodotto non è ancora stato approvato dall'FDA, gli studi di efficacia sono stati finora pubblicati come abstracts e al congresso americano è stato presentato un solo lavoro di sicurezza e tollerabilità (Min K). In tale studio, randomizzato e in doppio cieco, sono stati trattati per 28 giorni 34 soggetti sani volontari (23 con atogepant 170 mg/die e 11 con placebo). Non è stata riscontrata significativa epatotossicità. **Ubrogepant** è stato il primo gepante approvato dall'FDA in data 23/12/2019 con nome commerciale Ubrelvy (Allergan, ora acquisita da AbbVie), disponibile in compresse da 50 e 100 mg. Gli studi registrativi sono stati ACHIEVE I (NCT02828020) e ACHIEVE II (NCT02867709), in cui complessivamente sono stati trattati 2246 soggetti. In tali *trials*, randomizzati e in doppio cieco, i pazienti sono stati assegnati 1:1:1 a ubrogepant 50 o 100 mg o a placebo (ACHIEVE I) e ubrogepant 25 o 50 mg o placebo (ACHIEVE II). Dopo la conclusione dei due studi, i pazienti sono stati randomizzati in un trial in aperto (NCT02873221) di 52 settimane 1:1 a ubrogepant 50 mg o 100 mg. Sono stati inoltre valutati nello studio di estensione in aperto i pazienti trattati con 50 mg e che assumevano farmaci preventivi (Blumenfeld AM). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra pazienti in profilassi e quelli non in prevenzione per quanto concerne scomparsa di dolore e di MBS a 2 ore dopo assunzione di ubrogepant 50 mg, nonché in termini di sicurezza e tollerabilità del farmaco. Nello studio in aperto di estensione è stata valutata la risposta a ubrogepant quando il dolore è lieve, rispetto a quando è moderato/severo (Lipton RB), come già avvenuto con i triptani. La risposta è stata valutata come scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore. L'efficacia è risultata superiore quando l'assunzione del farmaco è avvenuta in fase lieve, rispetto alla fase di dolore moderato/severo. *Pain-free* a 2 ore per ubrogepant 50 mg in 39 vs 19%; $P < .0001$ e 43 vs 21%, $P < .0001$ per ubrogepant 100 mg. Con entrambe le dosi assenza di fotofobia in 55 vs 34% dei casi, $P < .0001$. Assenza di fonofobia in 64 vs 42% con ubrogepant 50 mg, $P < .0001$ e 70 vs 45% con ubrogepant 100 mg, $P < .0001$. Assenza di nausea in 83 vs 67% con ubrogepant 50 mg, $P < .0001$ e 82 vs 45% con ubrogepant 100 mg, $P < .0001$. Come per i triptani, l'assunzione quando il dolore è lieve sembra offrire ai pazienti un evidente beneficio clinico, rispetto a quando il dolore è lieve/moderato. Un ulteriore studio ha valutato complessivamente i due *trials* registrativi, focalizzandosi sui pazienti trattati con 50 mg (Hutchinson S). Rispetto al gruppo placebo, l'impiego di ubrogepant si è associato a una risposta *pain relief* a 2 ore statisticamente superiore (placebo: 48.7% [444/912]; ubrogepant 50 mg: 61.7% [547/886]; *odds ratio* [95% CI]: 1.73 [1.42, 2.10]; $P < .001$) e anche a una maggiore risposta *sustained pain-free* 2-24 ore (ubrogepant 50 mg: 13.6% [119/875]), placebo: 8.4% [76/903]; *odds ratio* [95% CI]: 1.71 [1.26, 2.32]; $P < .001$). È stata inoltre valutata la risposta a ubrogepant 50 mg (dati ricavati dai due studi ACHIEVE) in pazienti che avevano risposto in modo insoddisfacente ai tripta-

ni (Lipton RB). Sono state impiegate diverse scale per valutare la funzionalità, la soddisfazione e l'impressione globale di cambiamento in senso migliorativo (PGIC) a 2 ore dall'assunzione del farmaco. Sono stati studiati 1799 soggetti (N = 912 placebo, N = 887 ubrogepant 50 mg). I punteggi delle scale valutate, nei pazienti trattati con ubrogepant 50 mg, sono risultati statisticamente superiori al gruppo placebo. Per funzionalità OR: 1.57, 95% CI: 1.01, 2.45; $P = .046$), per soddisfazione OR: 1.84, 95% CI: 1.19, 2.83; $P = .006$), e per PGIC: OR: 2.00, 95% CI: 1.22, 3.29; $P = .006$. Un aspetto clinicamente rilevante, dato il coinvolgimento del medesimo target recettoriale, consiste nella somministrazione concomitante di gepanti e anticorpi monoclonali anti-CGRP (MAB). Sono stati valutati in uno studio in aperto 40 pazienti in trattamento preventivo con erenumab e galcanezumab, a cui è stato somministrato in acuto ubrogepant 100 mg (Jakate A). Non sono state riscontrate differenze in tollerabilità e sicurezza del farmaco tra i pazienti senza prevenzione e quelli in profilassi con MAB.

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su ubrogepant:

1. Ubrogepant, an Acute Treatment for Migraine, Improved Patient-Reported Functional Disability and Satisfaction in 2 Single-Attack Phase 3 Randomized Trials, ACHIEVE I and II. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Halker Singh RB, Shewale AR, Zhao S, Trugman JM, Yu SY, Viswanathan HN. Headache 2020 Apr;60(4):686-700. doi: 10.1111/head.13766.
2. Long-Term Safety Evaluation of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine: Phase 3, Randomized, 52-Week Extension Trial. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Knievel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Headache 2020 Jan;60(1):141-152. doi: 10.1111/head.13682.

Rimegepant è stato approvato dall'FDA in data 27/02/2020 con nome commerciale Nurtec ODT (Biohaven), disponibile in compresse orodispersibili da 75 mg. La stessa Azienda sta conducendo ulteriori *trials* con un gepante di terza generazione, zavegepant, testato per via orale, nasale e sottocutanea. Nell'ambito del Congresso americano virtuale sono stati presentati numerosi *abstracts* su rimegepant. È stata effettuata una *network* metanalisi degli studi randomizzati e in doppio cieco finora effettuati con i ditani e gepanti, specificamente rimegepant 75 mg vs ubrogepant 50 e 100 mg e vs lasmiditan 50, 100 e 200 mg (Johnston KM). Per tutti i farmaci il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore vs placebo è risultato significativamente superiore, pur con alcune differenze tra le 3 molecole. In dettaglio, *sustained pain-free* 2-24 ore + 10.4% per rimegepant vs lasmiditan 50 mg, + 9,3% vs 100 mg e + 8.4% vs ubrogepant 50 mg. Nessuna differenza invece vs lasmiditan 200 mg e ubrogepant 100 mg. Per quanto concerne l'incidenza di eventi avversi, in particolare vertigini e sonnolenza, rimegepant è risultato più tollerato rispetto a lasmiditan: -11.5% vs 100 mg e -13.6% vs 200 mg. Nei 3 studi di fase 3 randomizzati e controllati (Pavlovic J), rimegepant ha dimostrato un'azione rapida e prolungata, in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche (T_{max} 1.5 ore ed emivita plasmatica 10-12 ore). Sono state utilizzate e confrontate vs placebo le compresse tradizionali nei *trials* 301 e 302 e quelle orodispersibili nello studio 303. Nei 3507 pazienti trattati (rimegepant n = 1749, placebo n=1758) il *pain relief* a 2 ore è stato ottenuto nel 57.9 vs placebo 43.9% dei casi, mentre la percentuale di *sustained pain relief* 2-48 ore è risultata 37.8 vs placebo 24,0%. La formulazione ODT si è rivelata particolarmente rapida, con superiorità verso placebo in *pain relief* già 15 minuti post-dose, statisticamente significativa a 60 minuti. L'impiego di farmaco *rescue* si è

reso necessario in 18.2% di pazienti vs placebo 32.4%; il prodotto *rescue* più utilizzato è stato l'ibuprofene (Smith TR). L'efficacia di rimegepant è stata valutata in pazienti che stavano assumendo triptani o che avevano sospeso tali farmaci per insoddisfacente risposta (Lipton RB). La percentuale di soggetti che avevano interrotto l'uso di triptani era 34.2% nel gruppo di trattamento e 36.2% nel gruppo placebo. I pazienti che ancora assumevano triptani erano 29.2% nel gruppo trattato e 31.8% nel gruppo placebo. Nei soggetti che avevano sospeso i triptani, *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore sono risultati significativamente superiori vs placebo, rispettivamente 20.6 vs 11.8% e 38,0% vs 23.5%, $P < .0001$. Nei pazienti ancora in trattamento con triptani la risposta è stata ancora più eclatante: *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore vs placebo, rispettivamente 21.2 vs 8.6% ($P < .0001$) e 38.2% vs 21.8% ($P < .0001$). È stato condotto in 1800 pazienti con emicrania episodica (2-14 giorni al mese) lo studio a lungo termine a 52 settimane in aperto 201 (NCT03266588) con rimegepant 75 mg, per cui sono state effettuate diverse sottoanalisi. Il farmaco ha migliorato i punteggi della scala emicrania-specifica relativa alla qualità di vita vs placebo, $P < .0001$ (Harris L), nonché ha ridotto significativamente l'assenteismo dal lavoro e la perdita di produttività, $P < .0001$ (L'Italian GJ) e il punteggio MIDAS nel periodo 12-52 settimane, $P < .0001$ (L'Italian GJ). Rimegepant è stato ben tollerato, anche con assunzioni frequenti (giornaliere o a giorni alterni) e non è stata riscontrata epatotossicità di rilievo (Croop R). Il farmaco si è rivelato sicuro anche nei soggetti a rischio cardio-vascolare, per i quali sono controindicati i triptani (Hutchinson S). In uno studio esplorativo in soggetti volontari sani l'uso concomitante di rimegepant e sumatripan s.c. non ha determinato variazioni della pressione arteriosa (Croop R). Nello studio 201 sono stati valutati la preferenza vs i farmaci precedentemente assunti e il parametro PGIC (vedi sopra) vs *baseline* (Turner IM). La preferenza per rimegepant vs i precedenti sintomatici (triptani inclusi) è stata espressa da 79% dei pazienti alla settimana 24 e da 80% alla settimana 52. Nella scala PGIC, un cambiamento (miglioramento) è stato riferito da 89% dei pazienti alla settimana 24 e da 91% alla settimana 52. Nei soggetti (N = 286) che hanno assunto rimegepant ogni 2 giorni + al bisogno è stata effettuata un'analisi post-hoc, per valutare il numero di giorni di emicrania al mese (MMD) fino a 3 mesi dall'avvio dello studio, dopo un mese di *baseline* (McGinley JS). Rispetto al *baseline* (9.10 MMD), si è verificata una significativa riduzione, già a partire dal primo mese, di MMD; in dettaglio: -2.14 al mese 1, -2.29 mese 2 e -2.63 mese 3, $P < .0001$. Oltre all'efficacia in acuto, rimegepant assunto a dosi frequenti sembra esercitare, come risulta dallo studio, un beneficio anche in profilassi dell'emicrania episodica. L'efficacia di rimegepant non si è modificata, nel corso dello studio 201, nei pazienti trattati con SSRI o altri antidepressivi (Baskin SM). Tra i 1800 pazienti arruolati nello studio 201, 10.1% stavano assumendo SSRI e 10.8% altri antidepressivi. L'impiego di rimegepant in tali pazienti è risultato sicuro e ben tollerato. L'occorrenza di eventi avversi ha determinato l'interruzione del gepante più frequentemente nei soggetti trattati con SSRI (5.0% dei casi), rispetto ad altri antidepressivi (3.1%). Analogamente, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di rimegepant sono rimaste invariate in soggetti affetti da depressione o ansia (Buse DC). L'interruzione del farmaco per eventi avversi è avvenuta più frequentemente nei soggetti ansiosi (4.1%), rispetto a quelli depressi (3.1%). Dati di sicurezza e tollerabilità sono stati confermati anche in pazienti in trattamento di profilassi (Hutchinson S). Tra i 1800 soggetti arruolati nello studio, 243 (13.5%) erano in trattamento preventivo, in particolare con topiramato (26%), amitriptilina (9.9%) e

OnabotulinumtoxinA (5.8%). La sospensione di rimegepant per eventi avversi (infezione delle vie aeree superiori, sinusite, infezione delle vie urinarie e lombalgia) è avvenuta in 4.5% dei soggetti in prevenzione e in 2.4% non in profilassi. L'ultima sottoanalisi dello studio 201 si è focalizzata su tollerabilità e sicurezza di rimegepant in pazienti in trattamento con MAB (Berman G). I soggetti in trattamento con MAB erano 13: 7 con erenumab, 4 con fremanezumab e 2 con galcanezumab. Pur nella esigua casistica, la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti in trattamento con MAB sono risultate favorevoli.

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su rimegepant:

1. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, Wang Z. *Front Pharmacol* 2020 Jan 24;10:1577. doi: 10.3389/fphar.2019.01577.

Per quanto concerne la terapia di prevenzione, va menzionato un nuovo preparato potenzialmente efficace, denominato XC101- D13H, valutato in uno studio di fase 1, di cui sono stati presentati i dati ad interim (Fishman RS). Trattasi di un potente antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}, ma dotato anche di discreto agonismo verso i recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e moderato verso i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1F}. Sono state valutate in 8 soggetti volontari sani la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica, aumentando progressivamente la dose da 0,2 mg a 0,4 mg, fino a 0,5 mg; è in corso una ulteriore *escalation*. Il prodotto è stato ben tollerato e la cinetica permette la somministrazione di una dose orale al dì. Sono stati presentati, a differenza dei congressi più recenti, in cui il *trend* era in evidente diminuzione, numerosi *abstracts* su **OnabotulinumtoxinA**. Una analisi post hoc degli studi PREEMPT ha valutato il beneficio a lungo termine di OnabotulinumtoxinA (Diener HC). Al termine della fase in doppio cieco (settimana 24), il numero medio di giorni consecutivi senza cefalea moderata/severa è stato di 22.5 giorni (placebo 18.5%, $P < .01$). Al termine delle 32 settimane in aperto, in cui tutti i pazienti sono stati trattati con la tossina, il beneficio è risultato superiore: 46.7 giorni per i pazienti che hanno continuato il trattamento con OnabotulinumtoxinA e 40.4 nei pazienti che erano stati trattati con placebo. In una ulteriore analisi post hoc (Dodick DW) anche la disabilità, misurata con la scala HIT-6, ha presentato un analogo *trend* di riduzione. Come noto, è disponibile un'altra formulazione di tossina botulinica di tipo A, con nome commerciale Dysport. In una esigua popolazione di 25 pazienti con emicrania cronica (Weber NK) sono state riscontrate marcate differenze di efficacia tra le due tossine, con evidente superiorità di Botox. I 5 pazienti trattati con Dysport (dose media di 299 U) non hanno presentato alcun miglioramento clinico, che invece si è verificato dopo *switch* con Botox 155 U. Viceversa, il 95% dei pazienti passati da Botox a Dysport ha riferito un evidente peggioramento clinico, con ritorno allo status quo dopo ripristino di Botox. Nel 2018 è stato pubblicato lo studio COMPEL (NCT01516892), che ha valutato in aperto in 716 pazienti con emicrania cronica (età 18-73 anni) l'efficacia e la sicurezza di OnabotulinumtoxinA a lungo termine (108 settimane di trattamento). Una analisi post-hoc ha valutato in particolare l'efficacia, analizzando la riduzione di ≥ 25 , ≥ 50 , ≥ 75 e 100% dei giorni di cefalea al mese (MHD) rispetto alla condizione basale (Rothrock JF). La media *baseline* di MHD era 22.0. La riduzione di 75% di MHD si è verificata in 18.2% dei casi alla settimana 24 e in 37.7% alla settimana 108. L'efficacia sembra aumentare progressivamente con la durata del trattamento, che è stato protratto per oltre 2 anni. In una ulteriore analisi post-hoc è stata valutata nei

soggetti trattati la conversione da emicrania cronica a episodica (Blumenfeld AM). La conversione a forma episodica si è verificata in 56% dei casi alla settimana 24, in 69.0% alla settimana 60, 70.2% alla settimana 84 e 74.3% alla settimana 108 ($P < .001$ vs *baseline* per ogni periodo di osservazione). La riduzione di $\geq 50\%$ di MHD è stata riscontrata in 70.9% dei casi alla settimana 24, in 78.1% alla settimana 60, 80.5% alla settimana 84 e 83.2% alla settimana 108. È stato condotto in Canada lo studio multicentrico, prospettico, *real-life* PREDICT (NCT02502123), per valutare il miglioramento della qualità di vita in pazienti affetti da emicrania cronica e trattati con OnabotulinumtoxinA per oltre 2 anni (Boudreau G). La qualità di vita nei 184 pazienti trattati è stata misurata con lo strumento di valutazione Migraine-Specific Quality of Life (MSQ). La soddisfazione da parte dei pazienti è stata riportata in 55.1% dei casi dopo il secondo trattamento e in 85.8% dopo la settimana seduta. È stato condotto uno studio retrospettivo in 10 donne che sono state trattate con OnabotulinumtoxinA durante la gravidanza (Summers JE). Solo in un caso è stato riportato basso peso alla nascita, non sono state descritte malformazioni di alcun tipo. Sono necessarie ulteriori valutazioni per confermare la completa sicurezza dell'uso di OnabotulinumtoxinA nel corso della gravidanza. Un ulteriore studio ha valutato il *database* Allergan relativo all'impiego di Botox in gravidanza a partire dal 1990 al 2018 (Brin M). Sono state studiate 400 donne trattate con Botox per varie condizioni, in particolare motivi cosmetici 30.3%, cefalea/emicrania 25.8% e spasticità 10.5%. Anomalie alla nascita sono state segnalate in 6 casi, non diversamente da quanto osservato nella popolazione generale. Ampio risalto è stato dato agli studi condotti con **anticorpi monoclonali anti-CGRP (MAB)** nella prevenzione dell'emicrania episodica (EM) e cronica (CM). Alcuni lavori si sono focalizzati sui MAB in generale, mentre in altri sono stati presentati i più recenti dati sulle singole molecole. Uno studio (Ahmed Z) ha valutato la possibile differenza in efficacia tra erenumab (inibitore del recettore canonico CGRP/RAMP 1) e gli altri due MAB (inibitori del ligando CGRP). Sono stati valutati 321 pazienti, trattati in media per 104 giorni; tutti avevano fallito una media di 5 trattamenti preventivi. Non sono state riscontrate differenze significative tra i tre MAB esaminati, né in termini di riduzione dei giorni di emicrania al mese (MMD), né di disabilità valutata con lo strumento HIT-6. È stata inoltre studiata in modo retrospettivo l'incidenza di eventi avversi in 119 pazienti (età 20-76 anni) con emicrania cronica (CM) trattati con MAB per almeno 2 mesi, a cui era stata consegnata una *checklist* per segnalare gli eventi avversi (Robbins L). In 79 casi (66% del totale) sono stati riportati effetti collaterali. La maggior parte di tali effetti sono risultati di grado lieve, tuttavia diversi pazienti hanno segnalato multipli eventi avversi. I più frequenti: stipsi, nausea, astenia, dolore nel sito di iniezione, artralgie, vertigini, alopecia, aumento ponderale. La stipsi, quando presente, è persistita per l'intero trattamento, risolvendosi solo con l'interruzione del farmaco. L'uso di una *checklist* appare essenziale per un corretta raccolta dati sugli eventi avversi. In caso di insoddisfacente risposta, alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento con un diverso MAB. Un miglioramento clinico dopo *switch* è avvenuto nel 27% dei casi. L'emicrania può persistere con disabilità severa anche nei pazienti anziani. Nei *trials* condotti con erenumab e galcanezumab sono stati esclusi soggetti di età > 65 anni, mentre fremanezumab è stato studiato in pazienti fino a 70 anni. È stato pertanto condotto uno studio retrospettivo monocentrico su 32 soggetti (30 erenumab, 1 galcanezumab e 1 fremanezumab) di età > 65 , fino a 84 anni (Patel P). La riduzione media di 39.7% di MMD è stata ottenuta in 53.1% dei casi. La tollerabilità è risultata buona, stipsi e nausea

sono risultati gli eventi avversi più comuni. Appaiono opportuni ulteriori studi mirati in soggetti in età geriatrica, non infrequentemente affetti da emicrania cronica refrattaria. Un'ulteriore analisi retrospettiva ha valutato pazienti con CM in trattamento con OnabotulinumtoxinA che, come noto, costituiva un criterio di esclusione per l'arruolamento nei *trials* con MAB (Cohen F). In 153 soggetti che, pur avendo avuto benefici dal trattamento ma che continuavano a presentare fino a 15 crisi al mese, è stato associato in *add-on* un MAB: erenumab 89, galcanezumab 51 e fremanezumab 13. L'associazione di un MAB ha determinato un'ulteriore riduzione media di 8.69 MMD, $P \leq .0001$. Il trattamento in *add-on* è stato prescritto più frequentemente da neurologi specialisti in cefalee, rispetto a neurologi generali (Cowan RP). Uno studio retrospettivo ha valutato i soggetti *super-responders* (riduzione di $> 75\%$ di MMD) e quelli *non-responders* (riduzione $< 25\%$) al trattamento con MAB. Non è stato identificato alcun fattore predittivo per il tipo di risposta, in particolare sesso, età e numero di precedenti fallimenti terapeutici (Shadbeh N). **Erenumab** è stato il primo MAB ad essere stato approvato dall'FDA in maggio 2018 e dall'AIFA in dicembre 2018, con nome commerciale Aimovig (Novartis), disponibile in fiale per uso sottocutaneo da 70 mg e da 140 mg. È stata valutata in modo retrospettivo in 50 pazienti con CM l'efficacia di OnabotulinumtoxinA in associazione con erenumab (Suri H). La riduzione di MMD è stata significativamente superiore con la terapia di associazione, rispetto al trattamento con OnabotulinumtoxinA in monoterapia ($-14,9$ vs $-9,3$, $P = .0007$). Non sono stati segnalati eventi avversi di rilievo. Lo studio LIBERTY (NCT03096834), randomizzato, controllato, in doppio cieco con erenumab 140 mg, è stato condotto in pazienti con EM che non avevano risposto precedentemente a 2-4 trattamenti di profilassi. Tale studio è stato prolungato in aperto con la dose di 140 mg per altri 3 anni, includendo anche i pazienti trattati con placebo nei primi 3 mesi dello studio (fase in doppio cieco). È stata valutata l'efficacia e la sicurezza di erenumab a 112 settimane dall'inizio della fase in aperto (Reuter U). La riduzione di $\geq 50\%$ di MMD è stata notata nel 44,3% dei pazienti già trattati con erenumab e nel 50,0% dei casi trattati con placebo nella fase in doppio cieco. La riduzione di $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% di MMD è avvenuta rispettivamente in 57,2%, 30,6% e 16,2% dei casi. L'emicrania con aura è risultata associata ad un più elevato rischio cardio/cerebrovascolare. È stata condotta una analisi post-hoc di 4 studi randomizzati e controllati con erenumab e della loro estensione in aperto sugli eventi avversi, specie di tipo cardio-vascolare, in pazienti con EM e CM con/senza aura (Ashina M). Sono stati trattati con erenumab 70/140 mg al mese o con placebo 2443 pazienti. Nella fase in doppio cieco di 3 mesi non sono state rilevate differenze in termini di sicurezza tra erenumab e placebo sia in soggetti con emicrania senza che con aura. La riduzione di MMD può essere imputabile a una diminuzione degli attacchi mensili (MMA), ma anche ad una loro più breve durata, dato che gli attacchi possono durare fino a 72 ore, se non trattati. È stata effettuata una analisi dello studio STRIVE (NCT02456740) condotto in pazienti con EM trattati con erenumab 70/140 mg, valutando anche i MMA (Tfelt-Hansen P). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la riduzione di $\geq 50\%$ di MMD e di MMA è risultata pressoché sovrapponibile. La loro riduzione, pertanto, procede in parallelo. Un'ulteriore analisi post-hoc dello studio STRIVE ha studiato i pazienti con grave disabilità e conseguente limitazione funzionale (Lipton RB). La disabilità è stata misurata con gli strumenti MIDAS, HIT-6 e Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ). È stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa della disabilità, utilizzando tutti gli strumenti di valuta-

zione. È in corso un studio randomizzato e controllato (NCT03971071) in pazienti con CM e uso eccessivo di farmaci (MO). Nel frattempo è stata effettuata una analisi post hoc del trial NCT02066415, studiando 345 pazienti con CM e valutando la remissione di MO, definita come riduzione di assunzione di farmaci sintomatici a <15/mese (Tepper SJ). La remissione si è verificata in modo significativo nei soggetti trattati con erenumab vs placebo ($P < .001$), in modo più evidente con la dose di 140 mg.

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su erenumab:

1. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Wright IK, Chou DE, Klatt J, Picard H, Lenz RA, Mikol DD. *Neurology* 2020 Jul 7;10.1212/WNL.000000000010019. doi: 10.1212/WNL.000000000010019.
2. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein SD, Winner P, Zhang F, Cheng S, Mikol DD. *Cephalalgia* 2020 May;40(6):543-553. doi: 10.1177/0333102420912726.

Galcanzumab è stato il secondo MAB ad essere stato approvato dall'FDA in settembre 2018 e dall'AIFA in marzo 2019, con nome commerciale Emgality (Eli Lilly), disponibile in fiale per uso sottocutaneo da 120 mg. È stato condotto in modo retrospettivo uno studio *real-world* comparativo indiretto tra erenumab e galcanzumab (Pham A). Sono stati valutati 100 pazienti che avevano sospeso la terapia con erenumab per inefficacia, eventi avversi o problemi assicurativi e per i quali è stato avviato (*switch*) il trattamento con galcanzumab. L'efficacia è risultata sovrapponibile; tra gli eventi avversi, la stipsi è stata riferita più frequentemente con erenumab (35% di casi), mentre reazioni nel punto di iniezione si sono verificate più spesso con galcanzumab (10%). Il trial CONQUER randomizzato, controllato e in doppio cieco è uno studio di fase 3, che ha valutato 462 pazienti di età 18-74 anni affetti da EM e da CM, con precedente inefficacia di 2-4 categorie di farmaci di profilassi assunti negli ultimi 10 anni. Lo studio è stato finora pubblicato come *abstract* su *Neurology* in aprile 2020. Sono stati trattati con galcanzumab 120 mg al mese (dose di carico di 240 mg nel primo mese) 232 pazienti e con placebo 230. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione globale di MMD nei mesi 1-3. Obiettivi secondari sono stati la riduzione di $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% di MMD e la modificazione della qualità di vita. Una sottoanalisi ha valutato i pazienti che inizialmente non hanno risposto al trattamento (Nichols RM). La risposta è stata definita come riduzione di MMD rispetto al basale di $\geq 50\%$ per i soggetti con EM and $\geq 30\%$ per CM. La risposta si è verificata in 44% di pazienti con EM al mese 1 e in 55% al mese 1, 2 o entrambi. Nei soggetti con CM la risposta è stata ottenuta rispettivamente in 54% e 62% di casi, rispettivamente. Tra i pazienti inizialmente con modesta risposta, la riduzione significativa di MMD si è verificata in 26-53% nei successivi mesi di trattamento. I pazienti con risposta minima o con peggioramento clinico nei mesi 1-2 sono risultati refrattari (diminuzione di MMD <10%) anche nella prosecuzione del trial. La riduzione di $\geq 50\%$ di MMD è risultata significativamente superiore (Kuruppu D) nei soggetti trattati con galcanzumab vs placebo ($P < .001$). Una analoga efficacia è stata riscontrata anche nei soggetti che presentavano in comorbidità una o più altra condizione dolorosa (Argoff C). La

risposta al trattamento nello studio CONQUER si è dimostrata sovrapponibile nei diversi gruppi di pazienti, a prescindere dai farmaci preventivi precedentemente assunti (Kuruppu D). Le terapie che si erano rivelati inefficaci comprendevano topiramato (76.0%, N=351), amitriptilina (56.1%, N=259), propranololo (35.7%, N=165), acido valproico (34.9%, N=161) e OnabotulinumtoxinA (22.9%, N=106).

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su galcanzumab:

1. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanzumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies. Oakes TM, Kovacs R, Rosen N, Doty E, Kemmer P, Aurora SK, Camporeale A. *Headache* 2020 Jan;60(1):110-123. doi: 10.1111/head.13684.
2. Rapid Onset of Effect of Galcanzumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, Samaan K, Ailani J, Dodick DW, Aurora SK. *Headache* 2020 Feb;60(2):348-359. doi: 10.1111/head.13691.

Fremanezumab è stato approvato dall'AIFA in marzo 2019, mentre l'approvazione FDA era avvenuta in settembre 2018 con nome commerciale Ajovy (Teva). Il farmaco è disponibile in fiale per uso sottocutaneo da 225 mg. È stato pubblicato nel 2019 lo studio randomizzato e controllato FOCUS, in cui sono stati trattati con fremanezumab 838 pazienti (61%, N=509 con CM e 39%, N=329 con EM), che non avevano risposto fino a 4 trattamenti preventivi con classi diverse di farmaci. Degli 838 pazienti randomizzati, 807 hanno concluso la fase in doppio cieco condotta per 12 settimane e sono stati valutati in un periodo di estensione in aperto per ulteriori 12 settimane, completato da 772 soggetti. Nella fase in doppio cieco i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a fremanezumab trimestrale (mese 1: 675 mg; mesi 2 and 3: placebo), fremanezumab mensile (mese 1: 225 mg in EM, 675 mg in CM; mesi 2 and 3: 225 mg) e placebo. Nella fase di estensione *open-label* tutti i pazienti sono stati trattati con la dose mensile di 225 mg. Sono state effettuate numerose sottoanalisi di tale studio. È stata valutata la risposta al farmaco nella fase *open label* (Gladstone J). La percentuale di pazienti che hanno presentato $\geq 50\%$ di riduzione di MMD al termine di tale fase è risultata lievemente superiore nei pazienti che nel periodo in doppio cieco erano stati trattati con il farmaco (trimestrale 45%, mensile 46%, placebo 38%). La riduzione di $\geq 75\%$ di MMD alla conclusione della fase in aperto è risultata sovrapponibile tra i 3 gruppi (trimestrale 15%, mensile 20%, placebo 16%), evidenziando una pressochè analoga risposta anche nei soggetti trattati con placebo nella fase in doppio cieco. In un'altra sottoanalisi è stato valutato il grado di depressione, utilizzando lo strumento PHQ-9, durante la fase in aperto (Buse DC). La riduzione dei punteggi PHQ-9, già evidente nella fase in doppio cieco, è stata confermata anche nel periodo *open-label*. È stata analizzata la qualità di vita con lo strumento Migraine-specific quality of life (MSQOL) nella fase in doppio cieco nei 427 soggetti con uso eccessivo di farmaci (Mechtler LL). Il miglioramento è risultato altamente significativo vs placebo rispetto alla condizione basale già a 4 settimane ($P < .0001$). Lo stesso autore ha analizzato la qualità di vita con lo strumento Health-Related Quality of Life (HRQoL) nella fase in aperto. Il miglioramento evidenziato durante le 12 settimane dello studio in doppio cieco è stato confermato anche nel periodo *open-label*. Un miglioramento significativo nei soggetti trattati con il farmaco è

stato inoltre dimostrato impiegando il questionario Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), valutato al termine della fase in doppio cieco e del periodo di estensione in aperto (Lipton RB). Il significativo miglioramento riscontrato nella prima fase è stato riscontrato anche nel periodo *open-label*. Parallelamente, l'impressione globale di cambiamento (PGIC) in senso migliorativo è stata riscontrata in un numero significativamente superiore di pazienti, sia con EM che con CM, trattati con il farmaco vs placebo (Mechtler LL). Tale strumento valuta il grado di cambiamento rispetto al *baseline* con una scala da 1 (nessun cambiamento) a 7 (notevole miglioramento), potendo esprimere pertanto il grado di soddisfazione del paziente. Vengono definiti come *responders* i pazienti con punteggio da 5-7, *non-responders* in caso di punteggio 1-4. Al termine della fase in doppio cieco la percentuale di *responders* è risultata 58% e 64%, rispettivamente con fremanezumab trimestrale e mensile vs placebo 29%. Tale miglioramento è risultato ancor più evidente nel periodo *open-label*, con percentuali di *responders* 77%, 75% e 69%, rispettivamente nei soggetti che erano stati trattati con fremanezumab trimestrale, mensile e placebo nella prima fase. Sono stati calcolati i punteggi MIDAS e HIT-6 nei pazienti che presentavano uso eccessivo di farmaci (N = 427). Lo studio è stato condotto nella fase in doppio cieco (Ashina M). Alla settimana 12 il punteggio HIT-6 ha presentato una riduzione di -5.9 [0.83] con fremanezumab trimestrale e -6.5 [0.75] con quello mensile vs placebo -1.4 [0.84], $P < .0001$. Il punteggio MIDAS è risultato -24.4 [5.45] con fremanezumab trimestrale e -29.6 [4.99] con quello mensile vs placebo -8.2 [5.59], $P \leq .0194$. Gli stessi parametri sono stati analizzati anche nella fase *open label* (Starling AJ). A 4 settimane dalla conclusione della fase in aperto rispetto al *baseline* il punteggio HIT-6 ha presentato una riduzione di -8.4 [8.02] con fremanezumab trimestrale, -8.3 [7.38] con quello mensile e -7.6 [8.12] nel gruppo trattato con placebo nella fase in doppio cieco. Il punteggio MIDAS è risultato analogamente -29.9 [42.43] con fremanezumab trimestrale, -33.9 [43.73] con quello mensile e -27.3 [48.18] nel gruppo placebo. Sono state valutate l'efficacia e la tollerabilità del farmaco nel periodo *open-label* (Ashina M). La riduzione di MMD alla settimana 24 (fine della fase in aperto) rispetto al *baseline* è ammontata a -4.5 (5.04) nel gruppo trattato con placebo nella prima fase, -4.8 (4.47) con fremanezumab trimestrale e -5.2 (4.94) con fremanezumab mensile. La tollerabilità si è rivelata ottima, con comparsa di eventi avversi di rilievo nell'1% dei casi. Fremanezumab ha pertanto dimostrato di mantenere la sua efficacia e tollerabilità per tutta la durata (6 mesi) dello studio FOCUS. Il fallimento a 2, 3 e 4 precedenti trattamenti preventivi era stato riscontrato, nella fase di randomizzazione, rispettivamente in 50%, 32% e 18% dei casi. La riduzione di $\geq 50\%$ di MMD è stata valutata in base al tipo di emicrania e al numero di fallimenti terapeutici (Pazdera L). Nei pazienti con CM la riduzione di $\geq 50\%$ di MMD con fremanezumab trimestrale e mensile è stata significativa vs placebo nei soggetti con inefficacia di 2 (33% e 36% vs 11%; $P = .0014$ e $P = .0003$, rispettivamente), 3 (23% e 26% vs 6%; $P = .0260$ e $P = .0147$, rispettivamente) e 4 (21% e 20% vs 5%; $P = .0477$ e $P = .0284$, rispettivamente) classi di farmaci preventivi. Nei pazienti con EM la riduzione di $\geq 50\%$ di MMD con fremanezumab trimestrale e mensile è stata significativa vs placebo nei soggetti con inefficacia di 2 (46% e 45% vs 12%; $P < .0001$), 3 (52% e 30% vs 9%; $P = .0010$ e $P = .0592$, rispettivamente) e 4 (50% e 60% vs 0%) classi di farmaci preventivi. L'efficacia del farmaco è stata valutata nella fase in doppio cieco nel sottogruppo di 138 pazienti di sesso maschile, per i quali non raramente l'impatto dell'emicrania

è sottostimato (Maassen Van Den Brink A). Il numero di MMD rispetto alla condizione basale è risultato di -4.2 [0.73] e -4.6 [0.78], rispettivamente con fremanezumab trimestrale e mensile vs placebo -0.4 [0.74], $P < .0001$. La percentuale di pazienti con riduzione di $\geq 50\%$ di MMD è ammontata a 30% e 38%, rispettivamente con fremanezumab trimestrale e mensile vs placebo 9%, $P < .05$. Sono state effettuate inoltre numerose analisi che hanno incluso, valutandone globalmente i dati, i tre principali *trials* randomizzati e controllati condotti con fremanezumab: HALO EM (emicrania episodica), HALO CM (emicrania cronica) e FOCUS. In tali studi la fase in doppio cieco e controllata vs placebo è durata 12 settimane. Un'analisi combinata ha valutato la modificazione del grado di disabilità nei soggetti arruolati nei tre diversi studi rispetto al *baseline* (Nagy AJ). Il questionario MIDAS è stato impiegato negli studi HALO EM e FOCUS, mentre negli studi HALO CM e FOCUS è stato usato lo HIT-6. Entrambe le scale comprendono 4 gradi di disabilità, dalla più lieve (grado 1) alla più severa (grado 4). Il MIDAS è stato calcolato in 1702 pazienti, mentre lo HIT-6 in 1958. La riduzione dei punteggi MIDAS di 1, 2 o 3 gradi è risultata significativamente maggiore con fremanezumab trimestrale (55% dei casi), mensile (58%) vs placebo (40%), $P < .0001$. La riduzione dei punteggi HIT-6 di 1, 2 o 3 gradi è analogamente risultata maggiore con fremanezumab trimestrale (47% dei casi), mensile (50%) vs placebo (33%), $P < .0001$. Nell'analisi combinata sono stati identificati 280 pazienti in trattamento con farmaci ad azione cardiovascolare, in particolare ACE-inibitori, sartani e beta-bloccanti (Coppola G). In tali soggetti il trattamento con fremanezumab è stato ben tollerato e l'incidenza di eventi avversi è risultata sovrapponibile al placebo. Parallelamente, sono stati identificati soggetti con fattori di rischio cardio-cerebro-vascolare, in particolare diabete mellito, dislipidemia, obesità, ipertensione arteriosa, uso di contraccettivi orali; sono stati esclusi i soggetti con rischio globale elevato (Jürgens TP). I pazienti con ≥ 2 , ≥ 3 e ≥ 4 fattori di rischio sono risultati rispettivamente 499, 183 e 55. Fremanezumab è stato ben tollerato, senza alcun aumento, rispetto al gruppo placebo, di eventi vascolari acuti. Tra i 2842 pazienti valutati globalmente nei tre studi, 1123 (40%) hanno continuato ad assumere triptani nel corso dei *trials* (Karppa M). Non è stata notata alcuna differenza in termini di eventi vascolari tra i soggetti che non assumevano triptani, rispetto a quelli che hanno proseguito il loro impiego nelle 12 settimane di durata degli studi. In ulteriori analisi combinate sono stati studiati anche i pazienti di età ≥ 60 anni (sia con EM che con CM), spesso più a rischio di effetti collaterali con le terapie preventive tradizionali per via orale. In uno studio sono stati valutati diversi parametri di efficacia in 246 soggetti di età ≥ 60 anni (Nahas SJ). Rispetto alla condizione basale, la ridu-

zione di MMD, dei giorni di cefalea di intensità moderata e dei giorni di assunzione di farmaci sintomatici è stata significativamente superiore nei pazienti trattati con il farmaco vs placebo ($P \leq .0103$). La riduzione di $\geq 50\%$ di MMD con fremanezumab mensile è risultata significativa vs placebo ($P = .0372$). Negli stessi 246 pazienti è stato calcolato il grado di disabilità rispetto al *baseline* (Joshi S). I punteggi MIDAS (HALO EM e FOCUS, 162 casi) e HIT-6 (HALO CM e FOCUS, 177 casi) si sono ridotti in modo significativo con fremanezumab mensile vs placebo ($P < .01$). In tale gruppo di soggetti è stato valutato il cambiamento rispetto alla condizione basale utilizzando tre diversi strumenti, volti a studiare la qualità di vita, la funzionalità lavorativa e il grado di soddisfazione per la terapia (McAllister P). Sono stati impiegati lo strumento Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL), il questionario Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) e il test Patient Global Impression of Change (PGIC), in cui come *responders* vengono definiti i soggetti con punteggio da 5-7 (vedi sopra). In tutti e 3 gli strumenti testati il miglioramento con fremanezumab mensile e trimestrale vs placebo è apparso evidente ($P < .01$ nel test PGIC).

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su fremanezumab:

1. Do Treatment Strategies of Fremanezumab Have Similar Effect on Migraine? Lee YH, Huang IH, Kang YN. *Headache* 2020 Feb;60(2):473-475. doi: 10.1111/head.13740.
2. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. Brandes JL, Kudrow D, Yeung PP, Sakai F, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y. *Cephalalgia* 2020 Apr;40(5):470-477. doi: 10.1177/0333102419885905.

L'FDA ha approvato il 21/02/2020 un quarto MAB, **eptinezumab**, con nome commerciale Vyepti (Lundbeck), mentre l'EMA e l'AIFA non hanno ancora espresso il loro parere. Il farmaco è disponibile in fiale ad uso endovenoso da 100 mg/mL con infusione trimestrale. Negli studi randomizzati e controllati PROMISE-1 (NCT02559895) condotto in pazienti con EM e PROMISE-2 (NCT02974153) in soggetti con CM, eptinezumab (alle dosi 100 mg e di 300 mg per via endovenosa ogni 3 mesi) ha prodotto una significativa riduzione di MMD. L'efficacia si è manifestata precocemente, a partire già dal giorno 1 di trattamento (Dodick DW). In una sottoanalisi dello studio PROMISE-2 sono stati studiati i pazienti con uso eccessivo di farmaci (431 su un totale 1072 soggetti arruolati) e sono stati valutati la disabilità misurata con lo strumento HIT-6, l'impressione globale di modificazione della cefalea (PGIC) e i sintomi

più fastidiosi (MBS) correlati all'emicrania (Diener HC). I punteggi HIT-6 sono significativamente diminuiti già a partire dalla settimana 4; alla settimana 24 -7.4 con 100 mg, -9.0 con 300 mg e -4.1 con placebo. L'entità della modificazione in senso migliorativo della cefalea (PGIC) e la riduzione dei MBS alle settimane 4 e 24 sono analogamente risultate significative nei pazienti trattati con il farmaco vs placebo. Il consumo di farmaci sintomatici si è significativamente ridotto (Marmura M). Nel periodo settimana 1-12 l'uso complessivo di sintomatici è avvenuto in 10.8 giorni/mese con 100 mg, 12.2 con 300 mg e 14.8 con placebo. L'impiego di triptani si è verificato rispettivamente in 4.3, 4.4 e 6.4 giorni/mese. In una ulteriore sottoanalisi dello studio PROMISE-2, che ha preso in considerazione i pazienti con duplice diagnosi di CM e MOH, è stata valutata la riduzione di MMD (Diener HC). Nel periodo settimana 1-12 la riduzione di MMD è risultata -8.2 con 100 mg, -8.5 con 300 mg e -5.2 con placebo. La riduzione di $\geq 50\%$ di MMD si è verificata rispettivamente in 60.4%, 61.9% e 34.5% di soggetti e $\geq 75\%$ rispettivamente in 27.3%, 29.9% e 14.5% di casi. La mancanza di persistente efficacia nel tempo costituisce uno dei principali motivi di sospensione delle terapie preventive tradizionali. È stata analizzata in una analisi post-hoc degli studi PROMISE-1 e PROMISE-2 la costanza di efficacia nel tempo di eptinezumab, valutando specificamente ogni 4 settimane la riduzione di $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$ di MMD, fino a 24 settimane (Silberstein SD). Sono stati studiati 1737 pazienti (eptinezumab 100 mg n = 577, eptinezumab 300 mg n = 572, placebo n = 588). La riduzione di $\geq 50\%$ a 4 settimane è risultata 56.3% con 100 mg, 58.9% con 300 mg e 37.8% con placebo. Alla settimana 24 le percentuali sono ammontate rispettivamente a 59.6%, 63.3% e 50.3%. Analogamente, la riduzione di $\geq 75\%$ a 4 settimane si è verificata in 30.8% con 100 mg, 34.8% con 300 mg e 17.3% con placebo. Alla settimana 24 le percentuali sono risultate rispettivamente 39.3%, 44.4% e 31.5%.

Nel corso del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su eptinezumab:

1. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R. *Neurology* 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.00000000000009169.
2. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. *Cephalalgia* 2020 Mar;40(3):241-254. doi: 10.1177/0333102420905132.