

Anno XVII • N. 1 • Marzo 2021

SOMMARIO

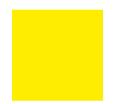
- 1 EDITORIALE La voce del silenzio Domenico Cassano
- 2 UN LUMINOSO TRAMONTO Ricordo di Carlo Giorgio Zanchin
- NUOVE TERAPIE SINTOMATICHE PER L'EMICRANIA: I DITANI ET AL. Carlo Lisotto
- 5 GESTIONE DEL PAZIENTE CON CEFALEA: MODELLI ORGANIZZATIVI E IMPATTO DELLE NUOVE TERAPIE DI PROFILASSI
- 6 GLI EFFETTI DI ERENUMAB SULLE RISPOSTE CORTICALI DA STIMOLAZIONE DOLOROSA CUTANEA. STUDIO PILOTA NELL'EMICRANIA

Marianna Delussi, Silvia Giovanna Quitadamo, Marina de Tommaso

- 7 QUADRI CLINICI DI CEFALEA IN ERA COVID-19
- 9 DI SOCIAL SI VINCE Edoardo Mampreso

Maria Pia Prudenzano

- 9 ANTROPOLOGIA Viaggio tra i culti dei Santi protettori contro il mal di testa Carlo Lisotto
- 10 NEWS
 Un premio alla carriera
 per il prof. Vincenzo Guidetti



EDITORIALE

LA VOCE DEL SILENZIO

di Domenico Cassano

La primavera è appena giunta e i giorni che seguono annunciano l'avvento della Pasqua: due eventi densi di significati simbolici, che ci appaiono ancor più suggestivi se riletti alla luce della scomparsa del nostro Carlo Lisotto.

Il termine Pasqua deriva dall'ebraico *Pesah*, che significa "passare oltre": un riferimento al tema della rinascita, della vita che trasmuta dalla morte. Ad esso si ispirano i tanti miti e rituali di derivazione sia pagana che ebraico-cristiana che si celebrano in questo periodo, come ci ricorda l'antropologo Franco Salerno.

Un rito pagano che si svolgeva nel corso dell'equinozio di primavera - allorquando la luce e le tenebre assumono pari durata - era quello dedicato al dio Attis, una divinità venerata nell'area mediterranea. Egli, nato da Nana, dea della generazione, muore per auto-evirazione il giorno stesso delle nozze, per rinascere a nuova vita.

Nella tradizione ebraica, nel mese lunare che cade dopo l'equinozio di primavera, i pastori immolavano i nati del gregge cospargendone il sangue sulle capanne sì da invocare protezione e prosperità. Nel corso delle feste notturne, i danzatori eseguivano dei salti in allusione al "passare oltre".

Altro rito era quello della settimana dei *massot*. Dopo la mietitura, si portava al santuario il primo covone di grano raccolto, con la cui farina si preparava l'azzimo, il pane senza l'aggiunta di lievito. Anche in tal caso il viaggio simboleggiava "il trapasso".

Nella tradizione cristiana, è Agostino da Ippona a conferire alla Pasqua il significato di "passaggio", quello dell'Uomo che attraverso la Passione giunge alla Morte, che poi Egli supera, pervenendo alla Vita.

Tra le varie manifestazioni che si svolgono lungo l'intera penisola, specie in molte aree del Sud Italia, citiamo quella degli *Incappucciati*, così detti dal copricapo conico - il *cappuccio* (da *caput*, testa) - che veniva indossato dopo aver tagliato o bruciato i capelli. Era questa una delle prove, o "*imprese*", alle quali gli iniziandi si sottoponevano per poter essere degnamente accolti dalla Comunità.



Fig. Processione degli Incappucciati

Nella giornata del Venerdì santo, gli Incappucciati avanzano in processione sorreggendo la croce, muovendosi con passo lento scandito da funerei colpi di tamburo, a simboleggiare l'ineluttabilità della meta finale a cui nessun uomo può sottrarsi. Giunti nella piazza - l'agorà -, che un tempo era la depositaria dei valori comunitari, essi si uniscono a una folla in trepidante attesa per vivere in maniera collettiva il momento coinvolgente della Passione. L'esperienza "tangibile" della Morte di Colui che è

destinato a risorgere lascia il posto a un toccante momento catartico: la comunità dei fedeli eleva un sacro "lamento funebre" con cui tutti interiorizzano la sublime esperienza dell'essere al mondo.

Una tale temperie rende ancor più vivo e profondo il ricordo di Carlo. Sul suo profilo social campeggia, quale testamento spirituale, un motto latino: "Nec spe nec metu", uno stoico invito a guardare la vita con gli occhi della ragione, accettando gli eventi né con speranza né con timore.

Egli ha affrontato con dignità e coraggio la sua lotta contro "l'alieno" e, pur nella triste consapevolezza di chi sa che dovrà congedarsi per sempre, ha chiuso la sua finestra sul mondo esprimendo sentimenti di affetto e gratitudine sia verso gli amici, con cui ha condiviso i tanti momenti societari, che verso la vita per tutto "il bello" che ha saputo offrirgli. Una saggezza scevra da ogni retorica, un'autentica lezione di vita, a futura memoria.

Nel seguente numero compaiono due articoli a sua firma, uno a valenza scientifica, l'atro antropologica, a testimoniare l'alta levatura di medico umanista. Quale nostalgico tributo, un video che si ispira al tema del silenzio: il solo in grado di convertire le nostre mute solitudini in religioso ascolto sì da rendere tangibile la presenza dell'Altro, dell'Amico perduto che pur vivrà trasmutato negli sconfinati orizzonti delle nostre care memorie.

https://www.youtube.com/watch?v=jppR6hjn-z38&ab_channel=DomenicoCassano

Testo tratto da "Il posto delle fragole" di Ingmar Bergman, 1957; Musica "The sound of silence" di Simon e Garfunkel, interpretata dai Disturbed.

UN LUMINOSO TRAMONTO RICORDO DI CARLO

Giorgio Zanchin

Presidente onorario della SISC



Il Dott. Carlo Lisotto è mancato all'alba di martedì 2 febbraio.

Dotato di profonda cultura umanistica, acquisita durante la frequentazione del Liceo Classico e in seguito sempre coltivata con passione, particolarmente sul versante delle Belle Arti, dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia a Trieste Carlo si specializzò presso la Clinica Neurologica dell'Università di Padova.

Si appassionò molto presto allo studio delle cefalee, argomento cui diede nel corso degli anni importanti contributi scientifici: ricordiamo le ricerche sulla cefalea nell'anziano, sulla Cefalea Ipnica, sulla Cefalea a Grappolo, sul ruolo dell'osmofobia nella diagnosi differenziale dell'emicrania.

Ricoprì nel contempo rilevanti ruoli all'interno della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee.

Fu infatti Coordinatore della Sezione Triveneta, Consigliere Nazionale, Editor in Chief del *Giornale* delle Cefalee. Fondò e diresse poi il Centro per la Cura delle Cefalee dell'Ospedale di San Vito al Tagliamento, portandolo ad elevato prestigio nazionale e internazionale. Molti di noi ricordano le sue brillanti relazioni, sia nel corso dei congressi nazionali, sia in ambito internazionale. Le sue approfondite presentazioni, rese ancor più coinvolgenti dal supporto di immagini di grande bellezza, avevano reso Carlo, che veniva invitato a partecipare a sessioni scientifiche plenarie assieme ai più noti ricercatori internazionali, una sorta di ambasciatore della prestigiosa tradizione scientifica italiana nel settore.

Questa speciale capacità di accompagnare l'emozione del dato scientifico con il fascino dell'arte visiva introdusse una impronta identitaria alle relazioni della Sezione Triveneta: e come ebbi più volte occasione di dirgli, ricevendone un compiaciuto sorriso, quasi si venisse a continuare anche in questo ambito tanto specifico la tradizione di sensibilità pittorica così viva nel nostro Triveneto.

Conobbi Carlo quando, giovane e promettente specializzando, si trasferì da Trieste a Padova nella nostra Scuola di Specializzazione. Seguendolo in Clinica come relatore della sua tesi, ebbi subito modo di apprezzarne le qualità non comuni, grazie alle quali egli univa al profondo interesse per il paziente l'amore per lo studio e per la ricerca medica. Avevo già avvertito l'ampiezza dei suoi interessi culturali, ma fu per me una lieta sorpresa quando lessi sul frontespizio della sua tesi in preparazione una frase latina: Hunc igitur terrorem animi tenebrasque necessest/non radii solis neque lucida tela diei/discutiant sed naturae species ratioque (Questo terrore dell'animo e queste tenebre debbono essere dissipate non dai raggi del sole o dai lucenti dardi del giorno, ma dall' indagine razionale della natura). È questo un celebre passo del poema De rerum natura di Lucrezio, manifesto dell'antichità classica in favore della conoscenza, teso a dimostrare che soltanto la luce della scienza può liberare l'uomo dall' angoscia di fronte all' ignoto.

La citazione del giovane Collega sembrava apparentemente incongrua in una tesi di contenuto clinico; viceversa, oltre ad evidenziare la solida cultura classica di Carlo, ne poneva in evidenza sin da allora la sua visione sul significato della conoscenza, dell'inesauribile passione per il sapere.

Perchè, scegliendo di racchiudere in forse troppo concise parole il suo modo di sentire, così come lo ho avvertito in lunghi anni di amicizia e condivisione di interessi culturali, Carlo amava la vita nelle sfumature più profonde ed eleganti, non ne era mai sazio. Molti di noi conoscevano quanto fosse coinvolto dall'arte figurativa e come fossero sempre stimolanti le sue conversazioni sulle espressioni pittoriche degli artisti più diversi, dai classici alle avanguardie.

Era forse un modo di sondare, sotto una delle innumerevoli sfaccettature, le diverse sensibilità con cui ciascuno di noi vive e descrive sentimenti ed emozioni. Così come la neurologia, nel peculiare rapporto con il paziente, gli consentiva di rapportarsi empaticamente e di trasmettere sostegno e condivisione, sulla scorta della formazione umanistica che lo permeava e della lunga esperienza clinica nel quotidiano confronto con la sofferenza. Mi consola nella perdita del caro amico il fatto che egli abbia potuto assaporare pienamente nel suo ultimo anno, quando già sapeva che non vi sarebbe stato un più lungo futuro e per questo ancor più intensamente, le emozioni che amava, senza sofferenza fisica al punto da accarezzare una purtroppo impossibile ripresa della amata attività clinica. Una sorta di luminoso tramonto, affrontato con consapevole stoicismo, appena velato a tratti da sfumata, disincantata ironia.

Carlo ha voluto lasciarci con un ultimo articolo per Il Giornale delle Cefalee, quasi a suggello dei suoi anni di direzione, alla fine del quale si è rivolto ad amici e colleghi con queste parole: Saluto e abbraccio tutti voi con cui ho avuto la ventura di condividere momenti indimenticabili in tanti anni di questo grande mistero, meraviglioso evento, denominato "vita".

Ti ricorderemo, Carlo, resterai nei nostri cuori. Ave atque vale!

Giorgio



L'ULTIMO SALUTO DI CARLO

Questo è il mio ultimo articolo che posso scrivere per il *Giornale*, poi non ne sarò più in grado.

In questi 30 anni di appartenenza alla SISC, ho profuso il mio massimo impegno con appassionata dedizione alla Società, sospinto oltre che dall'interesse per una materia che mi ha indotto a divenire neurologo, anche dai riconoscimenti e gratificazioni che la Società ha saputo offrirmi.

Mi sono stati determinanti in questi decenni anche la guida scientifica e l'illimitato entusiasmo a tutto campo del mio Maestro Prof. Giorgio Zanchin.

La Direzione Scientifica de *Il Giornale delle Cefa-lee*, che mi è stata affidata dalla Presidenza della SISC nel 2011, ha rappresentato l'acme del mio impegno professionale e della mia attività scientifica, che da sola basta a giustificare e dare pieno senso a un'intera vita lavorativa.

Nell'annus horribilis 2020 ho dovuto forzatamente rinunciare a tale carica nel mese di gennaio, a seguito del riscontro di una grave patologia. Non

potevo trovare mio migliore successore che potesse esprimere il mio medesimo "esprit de la vie", la mia "Weltanschauung" nel fraterno amico Mimmo Cassano.

Saluto e abbraccio tutti voi con cui ho avuto la ventura di condividere momenti indimenticabili in tanti anni di questo grande mistero, meraviglioso evento, denominato "vita".

Carlo Lisotto



NUOVE TERAPIE SINTOMATICHE PER L'EMICRANIA: DITANI ET AL.

Carlo Lisotto

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

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito a rilevanti avanzamenti delle ricerche sull'emicrania^[1,2] [tab.1], con conseguenti progressi tuttora in corso anche in ambito terapeutico, tra cui l' introduzione degli **anticorpi monoclonali antiCGRP** per la profilassi e i **gepanti** per la terapia dell'attacco, che non tratteremo qui e per i quali si rinvia ai recenti articoli già pubblicati sul *Giornale delle Cefalee* [4:11-13, 2020; 4:6-8, 2020].

Oltre alla pubblicazione di articoli scientifici, nell'annus horribilis 2020 della pandemia, come tutti i Congressi Internazionali e Nazionali, si sono svolti in modalità virtuale il Migraine Trust International Symposium, il 145th Annual Meeting of the American Neurological Association, l' American Headache Society Scientific Meeting nel corso dei quali sono stati presentati dati recenti sullo sviluppo di nuove terapie per le cefalee.

Accanto ad alcuni studi tesi a migliorare l'efficacia di **triptani** già noti, sia mediante **nuove formulazioni** che in **combinazione con FANS**, sono emersi ulteriori dati su una importante, innovativa prospettiva terapeutica per la terapia dell'attacco, i **ditani**, agonisti recettoriali specifici nei confronti dei recettori 5-HT1F. Tratteremo questi argomenti.

NUOVE FORMULAZIONI E COMBINAZIONI

Nel 2019 è stato pubblicato da Lipton et al. un articolo^[3] su una nuova **formulazione di sumatriptan** 10 mg spray nasale con inalatore potenziato (denominata DFN-02), approvata dalla FDA con nome commerciale Tosymra. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, si è focalizzato sulla disabilità funzionale e la soddisfazione del paziente. Sono stati randomizzati 107 pazienti; il farmaco si è rivelato significativamente superiore al placebo, sia per quanto concerne la disabilità funzionale 2 ore dopo l'assunzione (p < 0.001) che la soddisfazione per il trattamento (70.0% vs. 44.2%, p = 0.027). 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 attacchi multipli di emicrania episodica per un periodo di 6 mesi (Zachman MB, abstract presentato al Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020). Un altro triptano, lo **zolmitriptan**, è stato studiato in nuova formulazione iniettabile s.c. con microago alla dose di 3.8 mg. Sono stati pubblicati due studi su tale nuova formulazione [4, 5].

Nel trial ZOTRIP, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, sono stati valutati pazienti con difficoltà di trattamento per nausea (n = 110), dolore severo (n = 72), assunzione tardiva del farmaco [>2 ore dall'esordio del dolore (n = 75), cefalea già presente al risveglio (n = 80)]. Nei pazienti con nausea la scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 44% dei casi vs 14% nel gruppo placebo (P = .005), mentre la scomparsa del sintomo più disturbante legato all'emicrania (most bothersome symptom, MBS) è avvenuta nel 68% dei casi vs 45% nel gruppo placebo (P = .009). Per i soggetti con dolore severo, il parametro pain-free a 2 ore è stato raggiunto nel 26% vs 15% (P = .249) e la scomparsa del MBS è avvenuta nel 64% vs 42% (P = .038). Nei pazienti con emicrania al risveglio, 44% erano

Nei pazienti con emicrania al risveglio, 44% erano pain-free nel gruppo ADAM zolmitriptan 3.8 mg vs 16% nel gruppo placebo (P = .006), con scomparsa

del MBS nel 72% vs 39% (P = .003); e nel gruppo con ritardo di assunzione di ≥ 2 ore, pain-free a 2 ore nel 33% vs 10% (P = .017) e scomparsa di MBS nel 69% vs 41% (P = .014).

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 (Kellerman DJ al, abstract presentato al Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020).

Sono stati pubblicati 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco con DFN-15, **celecoxib in soluzione orale**, 25 mg/mL, inibitore selettivo COX-2 (6,7) ed è già stata effettuata una metanalisi degli studi controllati^[8].

Il primo trial, randomizzato, in doppio cieco, con disegno in crossover, ha valutato in 3 attacchi l'efficacia delle dosi di 120 e 240 mg di DFN-15^[6]. Sono stati randomizzati 63 pazienti; entrambe le dosi di DFN-15 si sono rivelate efficaci in termini di painfree a 2 ore (29.1% per 120 mg, 26.1% per 240 mg e 17.6% per placebo); per studi futuri è stato stabilito di impiegare la dose di 120 mg. Nel secondo studio randomizzato 1:1, in doppio cieco^[7], sono state valutate l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della dose di 120 mg vs placebo. L'efficacia si è basata sulla scomparsa del dolore e del MBS a 2 ore; sono stati randomizzati 622 pazienti. La scomparsa del dolore si è verificata nel 35.6% vs 21.7% (P < .001) e del MBS nel 57.8% vs 44.8% (P = .007). Non si è verificato alcun drop-out per eventi avversi, i più frequenti dei quali sono risultati disgeusia (4.2% vs 1.4%) e nausea (3.2% vs 1.8%).

In due diversi abstracts (Munjal S) presentati in occasione del Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020 sono stati illustrati i risultati di 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco condotti con DFN-15 celecoxib in soluzione orale, 25 mg/ml. 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 del sintomo più invalidante (most bothersome symptom, MBS) 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 sonostati segnalati eventi avversi maggiori.

Sono stati presentati al 145th Annual Meeting of the American Neurological Association due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco verso placebo denominati rispettivamente MOMENTUM e INTERCEPT, con il nuovo farmaco anti-emicranico di combinazione AXS-07), contenente un FANS (meloxicam) e un triptano (rizatriptan). Lo studio di fase 3 MOMENTUM (O'Gorman C) ha incluso solo pazienti con insoddisfacente risposta ai precedenti trattamenti sintomatici. 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, painfree e scomparsa del MBS a 2 ore, sono stati raggiunti: pain-free a 2 ore 19.9% vs placebo 6.7% (P < .001) e assenza del 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, *P*< .001. La tecnologia MoSEIC accelera l'assorbimento del meloxicam. Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento hanno incluso nausea, vertigini e sonnolenza, nessuno dei quali si è verificato a un tasso maggiore rispetto al placebo o in più del 3% dei pazienti.

Nello studio INTERCEPT (Jones A), i ricercatori hanno randomizzato 302 pazienti in rapporto 1:1 a una singola dose di AXS-07 o placebo assunti al primo segno di dolore emicranico, mentre il dolore era ancora lieve. AXS-07 ha soddisfatto entrambi gli endpoints coprimari: miglioramenti significativi rispetto al placebo nella libertà dal dolore a 2 ore (32,6% vs 16,3%) e nella scomparsa del MBS (43,9% vs 26,7%). Inoltre, i pazienti che hanno ricevuto AXS-07 avevano una probabilità significativamente maggiore di ottenere libertà sostenuta dal dolore fino a 24 ore (22,7% vs 12,6%) e 48 ore (20,5% vs 9,6%) dopo la somministrazione. AXS-07 ha anche ridotto la necessità di farmaci di salvataggio, con il 15,3% dei pazienti nel gruppo AXS-07 che li ha utilizzati entro 24 ore dalla somministrazione rispetto al 42,2% dei pazienti nel gruppo placebo. I dati sulla sicurezza sono stati coerenti con i risultati dello studio MOMENTUM. L'azienda ha reso inoltre noto che è in corso uno studio a lungo termine in aperto per valutare ulteriormente AXS-07 in oltre 700 pazienti. È prevista la presentazione della domanda di approvazione alla FDA.

I DITANI, AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI HT1F

Come ogni clinico ha sperimentato, l'impiego dei triptani incontra alcune limitazioni. Oltre alla mancata o incostante risposta in alcuni pazienti, l'azione vasocostrittiva dei triptani connessa al loro meccanismo di agonisti recettoriali 5-HT1B^[4] costituisce una importante limitazione al loro utilizzo particolarmente nei pazienti anziani e in quanti sono portatori di patologie coronariche o di vasculopatie, siano esse cerebrali o periferiche.

Tab. 1. Meccanismo d'azione di Anticorpi monoclonali, Gepanti, Triptani, Ditani

- 1. BLOCCO DEI RECETTORI CGRP
 - ANTICORPI MONOCLONALI: Erenumab
 - **GEPANTI:** Atogepant, Rimegepant, Ubrogepant
- 2. BLOCCO DELLA MOLECOLA CGRP
 - ANTICORPI MONOCLONALI:
 Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab
- 3. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT 18 /1D
 - TRIPTANI: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan
- 4. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT $_{\rm 1F}$
 - **DITANI:** Lasmiditan

Conseguentemente, sono stati condotti studi su molecole agoniste del recettore 5-HT1F che non hanno azione vasocostrittiva^[9-10], una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'attacco acuto dell' emicrania, i **ditani**. Il recettore 5-HT1F è stato identificato nell'uomo nel 1993 (Adhamet et al., 1993). La sua stimolazione non induce gli effetti vasocostrittivi osservati con la stimolazione dei recet-

tori 5-HT1B^[11-13]: pertanto, contrariamente ai triptani, i ditani, che hanno bassa affinità per i recettori 5-HT1B/1D, possono essere impiegati senza effetti avversi coronarici o vascolari. Studi condotti sui ditani in modelli animali ne indicano l'azione sulla infiammazione durale neurogena e sul sistema trigeminovasculare.

Dei tre ditani esistenti, LY 344864, LY334370 e lasmiditan (o LY57314), solo gli ultimi due sono stati sperimentati nell'uomo. Ma nonostante LY334370 abbia dimostrato effetti clinici positivi, il suo sviluppo è stato interrotto a causa del riscontro di epatotossicità nell'animale.

Attualmente, solo il **lasmiditan** continua ad essere studiato clinicamente: denominato Reyvow (Eli Lilly) ha ottenuto nell'ottobre 2019 l'approvazione dalla FDA per il trattamento in acuto dell'emicrania senza e con aura.

La dose raccomandata è di 50, 100, o 200 mg per os al bisogno, una sola volta nelle 24 ore. Lasmiditan viene assorbito rapidamente raggiungendo la concentrazione massima con Tmax di 1.5-2.5 h non modificata dall'assunzione del cibo. Ha una biodisponibilità del 40% con emivita di 5.7 ore. È trasformato nel fegato e al di fuori, prevalentemente da enzini non-CYP, nei metaboliti inattivi M7 e M18. Non essendo sottoposto all'attività degli enzimi CYP, non ha interazioni con altri farmaci il cui metabolismo coinvolge i CYP. Non ha azione vasocostrittiva ed esercita azione antiinfiammatoria stimolando i recettori 5-HT1F e prevenendo il rilascio di CGRP. Poichè, contrariamente ai triptani, lasmiditan attraversa la barriera ematoencefalica, ci si aspetta che gli effetti indesiderati centrali siano rilevanti: invece sono lievi o moderati, costituiti principalmente da capogiro (14.9%), sonnolenza, parestesie. Tuttavia, si consiglia di non guidare nè manovrare macchinari per almeno 8 ore dopo l'assunzione, anche se non si avvertono sintomi.

Sul lasmiditan^[9], sono stati condotti tre studi di fase III: SAMURAI, SPARTAN, GLADIATOR.

Nello studio SAMURAI 1.856 pazienti emicranici sono stati randomizzati (1:1:1) a una dose in doppio cieco di lasmiditan 200 mg, lasmiditan 100 mg o placebo. Ai pazienti veniva richiesto di valutare a 48 ore su un diario elettronico l'intensità del dolore e la presenza di nausea, fonofobia e fotofobia, specificando quale di questi sintomi consideravano MBS. In confronto al placebo, il numero di soggetti che hanno presentato libertà dal dolore a 2 ore è risultata statisticamente superiore con la dose di 200 mg (32.2% vs 15.3%, p< 0.001), in modo simile alla dose di 100 mg (28.2%, p< 0.001). Risultati analoghi sono stati osservati per la scomparsa del MBS a 2 ore: lasmiditan 200 mg (40.7% vs 29.5%, p< 0.001) e lasmiditan 100 mg (40.9%, p< 0.001). Lasmiditan ha mostrato efficacia superiore al placebo nei parametri libertà prolungata a 2-24 ore e *a 2-48 ore* (p < 0.001 per ambedue le dosi); *sol*lievo dal dolore (p < 0.001 per ambedue le dosi); remissione di fonofobia (lasmiditan 200 mg: p = 0.005; lasmiditan 100 mg: p = 0.002), e di fotofobia (p < 0.001 per entrambe le dosi).

Questo studio ha incluso i pazienti portatori di rischi cardiovascolari, ma ha escluso i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. Gli eventi avversi più comuni sono stati: disturbi dell'equilibrio e parestesie di intensità lieve o moderata. Sensazione di instabilità si è manifestata nell'11.9% dei pazienti con dose 100 mg, e nel 15.4% del gruppo con dose di 200 mg; le parestesie nel 5.7% alla dose 100 mg, e nel 7.6% alla dose 200 mg vs il 3.1% e 2.1% nel placebo. Non si sono osservati eventi avversi maggiori e gli eventi avversi rilevati sono risultati di intensità lieve o moderata.

I risultati dello studio SAMURAI sono stati in gran parte riprodotti nello studio SPARTAN. In questo studio si è aggiunto un braccio con dose di 50 mg. I pazienti sono stati randomizzati a dosi di 50 mg, 100 mg, 200 mg o placebo. Come già detto, SPARTAN ha incluso anche i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. La percentuale di pazienti con libertà dal dolore a 2 ore era il 28.6% (vs. placebo, p = 0.003) alla dose di 50 mg; 31.4% (vs. placebo, p<0.001) alla dose 100 mg; 38.8% (vs. placebo, p< 0.001) alla dose 200 mg; e 21.3% col placebo. I pazienti con libertà dal BMS a 2-h erano il 40.8% (vs. placebo, P = 0.009) alla dose 50 mg; 44.2% (vs. placebo, p < 0.001) alla dose 100 mg; 48.7% (vs. placebo, p < 0.001) alla dose 200 mg; e 33.5% col placebo. Il parametro libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore era anch'esso migliore con lasmiditan 50 mg (p = 0.036), 100-mg (p = 0.021), e 200-mg (p < 0.001) rispetto al placebo.

Entrambi SAMURAI e SPARTAN non hanno mostrato miglioramento su nausea e vomito a 2 ore, indipendentemente dalle dosi. Gli eventi avversi più comuni evidenziati in questi due studi su singoli attacchi emicranici sono stati capogiro (14.7%), parestesie (5.7%), sonnolenza (5.5%), nausea (3.4%), stanchezza (3.8%), vs placebo (rispettivamente 2.9%, 1.5%, 2.1%, 1.6%, 0.6%, p < 0.05).

La sicurezza cardiovascolare appare particolarmente vantaggiosa nella popolazione anziana. In una sottoanalisi degli studi SPARTAN e SAMURAI sono stati esaminati i pazienti di età ≥65 anni. Il farmaco è stato assunto da 132 soggetti, mentre 54 sono stati trattati con placebo entro 4 ore dall'esordio del dolore. L'osservazione clinica post-dose è perdurata per 48 ore. Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi di natura vascolare rispetto ai soggetti di età <65 anni.

Ai pazienti reclutati nei due studi randomizzati in doppio cieco SPARTAN e SAMURAI è stata offerta l'opzione di partecipare allo studio prospettico in aperto di fase III GLADIATOR. Lo studio ha incluso anche soggetti con fattori di rischio cardiovascolare e con cardiopatia ischemica, aritmie e ipertensione arteriosa non controllata.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a lasmiditan 100 mg e lasmiditan 200 mg. Un obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia in caso di dolore lieve, moderato e severo. L'efficacia è stata misurata in termini di libertà dal dolore e dal sintomo più fastidioso (MBS) tra nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore, e di libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore. Le risposte maggiori sono state ottenute in fase precoce, quando il dolore è ancora lieve. La risposta libertà dal dolore a 2 ore con lasmiditan 100 mg è stata rilevata nel 33.6% dei casi (dolore lieve), 29.7% (dolore moderato) e 17.9% (dolore severo). Con lasmitidan 200 mg la risposta è stata superiore, rispettivamente nel 54.8%, 36.2% e 19.4%. La libertà dal MBS a 2 ore è stata ottenuta rispettivamente nel 31.5%, 36.8% e 30.0% con lasmiditan 100 mg; e in 43.8%, 40.5% e 29.4% con lasmiditan 200 mg. La libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore è stata raggiunta rispettivamente nel 19.5%, 19.1% e 10.5% con lasmiditan 100 mg; e nel 33.1%, 23.6% e 12.7% con lasmiditan 200 mg.

Si conferma, pur con uno studio in aperto, il dato già ampiamente noto con l'utilizzo dei triptani di come l'assunzione precoce, con dolore lieve, comporti un beneficio significativo rispetto all'assunzione tardiva, quando il dolore è severo.

Nel medesimo studio prospettico di sicurezza e efficacia a 12 mesi è stata confermata *ad interim* (in media a 288 giorni) la sicurezza cardio-vascolare del farmaco. Solo in casi sporadici sono stati segnalati cardiopalmo, aumento della pressione arteriosa, tachicardia, ma anche, più raramente, bradicardia. Gli eventi avversi più frequenti sono stati capogiro (18.6%), sonnolenza (8.5%), parestesie (6.8%), stanchezza (5.5%), nausea (4.7%) e debolezza (2%).

Va sottolineato che gli studi di fase III hanno escluso i pazienti con anamnesi di vertigine o capogiro. Pertanto, l'uso del farmaco in pazienti sofferenti di questi disturbi richiede particolare attenzione. Gli effetti sul Sistema nervoso centrale possono essere disturbanti e inducono, come abbiamo visto, alla raccomandazione di non porsi alla guida e di non usare macchinari nelle 8 ore successive all'assunzione di lasmiditan. Lo studio conclude che efficacia e sicurezza del farmaco non sono in relazione con fattori di rischio cardiovascolare.

L'Azienda produttrice di lasmiditan ha infine comunicato che è stato completato lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco CENTURION, condotto in 1471 pazienti affetti da emicrania episodica, che ha valutato vari parametri di efficacia del farmaco, in particolare la costanza di efficacia (consistency) verso placebo. I risultati sono stati presentati come abstract (M. Ashina) in occasione del Migraine Trust 2020 International Symposium. Lasmiditan 200 o 100 mg aumenta significamente il numero di pazienti che raggiungono la libertà dal dolore a 2 ore in più attacchi (studiate fino a 4 crisi). La risposta al lasmiditan è risultata significativa anche nel sottogruppo di pazienti che avevano assunto triptani, sospesi per inefficacia, intolleranza o controindicazioni. I più frequenti eventi avversi sono vertigini, parestesie, astenia, nausea, sedazione, debolezza muscolare, segnalati soprattutto dopo il trattamento del primo attacco.

CONCLUSIONI

Nel loro insieme, gli studi randomizzati controllati supportano l'impiego dell'agonista recettoriale 5-HT1F lasmiditan nel trattamento in acuto dell'emicrania. La percentuale dei pazienti che ottengono la libertà dal dolore a 2 ore sono del 28.2-38.8% (Fig. 1). Inoltre, il guadagno terapeutico (la risposta al farmaco, una volta sottratta la risposta al placebo) di lasmiditan 200 mg è del 16.9–17.5% (Fig. 2), che appare simile a quanto osservato con sumatriptan (16–21% con 50–100 mg), anche se solo futuri studi di comparazione ci daranno informazioni precise.

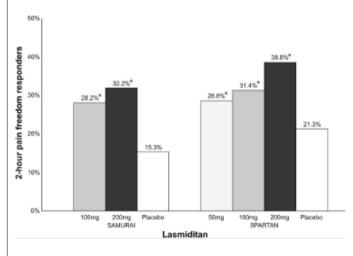


Fig. 1. Libertà dal dolore a 2 ore con dosi di lasmiditan 50 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.

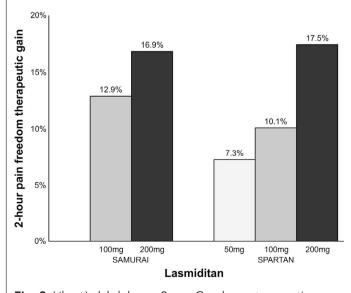


Fig. 2. Libertà dal dolore a 2 ore. Guadagno terapeutico con dosi di lasmiditan 50, 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.

Lo studio di sicurezza sui risultati combinati di SAMURAI e SPARTAN ha evidenziato eventi avversi in circa il 20% dei pazienti, tra i quali capogiri, parestesie e sonnolenza sono i più comuni (Krege et al, 2019). Non sono stati rilevati eventi avversi in relazione con fenomeni di vasocostrizione.

Il lasmiditan potrebbe trovare indicazione come trattamento in acuto di prima linea nei pazienti emicranici che soffrono di malattie cardiovascolari o che presentano rischi cardiovascolari; di seconda linea nei pazienti refrattari ai triptani o che presentano eventi avversi con il loro impiego. La presenza di eventi avversi potrebbe limitare l'utilizzo di lasmiditan. Dati post-marketing sulla sicurezza a lungo termine e studi comparativi vs gli attuali standard terapeutici aiuteranno a precisarne l'ambito di utilizzo.

Bibliografia

 Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. Lancet Neurol 2020;19:727-37.

- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397(10268):51-60.
- 3. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02, Sumatriptan 10 mg nasal spray with permeation enhancer, for the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing functional disability and subject satisfaction with treatment. CNS Drugs 2019;33:375–82.
- Tepper SJ, Dodick DW, Schmidt PC, Kellerman DJ. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the acute treatment of difficult-to-treat migraine headaches. Headache 2019;59:509-17.
- Rapoport AM, Ameri M, Lewis H, Kellerman DJ. Development of a novel zolmitriptan intracutaneous microneedle system (Qtrypta™) for the acute treatment of migraine. Pain Manag 2020;10:359-66.
- Munjal S, Bennett A. Efficacy and safety of DFN-15, an oral liquid formulation of celecoxib, in adults with migraine: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2797-802.
- Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Tepper SJ, Dodick DW. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2020;60:58-70.
- Deng Y, Chen Y, Peng Z, Yang H. The Efficacy and safety of DFN-15 for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. Clin Neuropharmacol 2020;43:107-11.
- Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. Ann Pharmacother 2020 Sep 29:1060028020963574. doi: 10.1177/1060028020963574. Online ahead of print.

- Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? J Headache Pain 2019;20:37.
- Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. Neurology 2018;91:e2222-e32.
- 12. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. Brain 2019;142:1894-904.
- Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, Raskin J, Pearlman EM, Kudrow D. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). Cephalalgia 2019;39:1343-57.

P.S. Il Dott. Carlo Lisotto stava preparando il suo ultimo articolo, che ci dedica. Ho cercato di riordinare la bozza lasciata nel PC e che Carlo stava rivedendo, ma che non è riuscito a completare nell'ampiezza e nell'apparato bibliografico che desiderava.

Giorgio Zanchin



GESTIONE DEL PAZIENTE CON CEFALEA: MODELLI ORGANIZZATIVI E IMPATTO DELLE NUOVE TERAPIE DI PROFILASSI

Grazia Sances

UO Diagnosi e Cura delle Cefalee, Headache Science Center. IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

La gestione del paziente con cefalea è spesso difficile per i vari aspetti correlati alla patologia: la definizione diagnostica, la lunga storia di malattia, l'associazione frequente con comorbidità, la resistenza alle terapie, la possibilità di trasformazione in forma cronica (soprattutto per l'emicrania) senza e con abuso di farmaci, l'alto rischio di recidiva in forma cronica anche dopo un periodo di miglioramento.

La diagnosi è fondamentale per poter intraprendere un percorso di cura adeguato e personalizzato ma questo primo step comporta che la visita abbia, spesso, una durata più lunga, situazione non sempre attuabile in ambulatori generali. Un altro problema a cui vanno incontro i pazienti con cefalea sono, spesso, i tempi lunghi per le visite, vista anche l'elevata frequenza della patologia cefalalgica, ed emicranica in particolare, nella popolazione generale. Molti pazienti non accedono alle cure per anni, anche per difficoltà logistiche e di lunghi tempi d'attesa, molti altri abbandonano le terapie per inefficacia e/o effetti collaterali. Il supporto post-visita sarebbe, dunque, essenziale per questa tipologia di pazienti.

Molto spesso le cefalee, in particolare l'emicrania, non vengono adeguatamente diagnosticate, il che comporta ovvie imprecisioni terapeutiche. Un'analisi recente della corretta gestione delle cefalee a livello europeo⁽¹⁾ suggerisce che il 50% dei pazienti non riceve una diagnosi corretta o una adeguata terapia, il che ovviamente moltiplica il rischio che possano svilupparsi abitudini scorrette, come il ricorso eccessivo ai farmaci sintomatici. Inoltre, un'analoga percentuale di pazienti che avrebbero necessità di essere assististi in centri specializzati, non riesce a trovare un percorso ed un'assistenza adeguati⁽¹⁾.

Una risposta ad alcune problematiche può derivare da modelli di assistenza integrata con coinvolgimento della medicina territoriale (per forme semplici, non gravi e non complicate), gestione in differenti livelli di assistenza a seconda della gravità della malattia, accesso a procedure e terapie innovative ove necessario, utilizzo di risorse informatiche.

L'organizzazione sanitaria in Reti di Patologia può fornire una risposta adeguata ai tanti problemi del paziente cefalalgico che, nel corso degli anni, spesso effettua plurimi accessi in Pronto Soccorso e visite in differenti strutture sanitarie. Le Reti di Patologia raffigurano la capacità delle strutture sanitarie di lavorare insieme per offrire servizi migliori ed ottenere una maggiore efficienza di presa in carico e cura del paziente. Fare rete significa, infatti, lavorare per un'assistenza sanitaria equa, di elevata qualità, erogata in tempi certi e ragionevoli e produrre una medicina di precisione, grazie alla possibilità di gestire la grande quantità di informazioni che da essa derivano. Nell'ambito di una Rete, infatti, vengono definite per ogni livello, le competenze richieste, le attività svolte, le caratteristiche che ogni struttura deve avere, in definitiva *chi fa* cosa e fornisce le migliori prestazioni per commisurare alla gravità della patologia, con risorse adeguate e con risparmio di risorse sanitarie.

Gli strumenti digitali, divenuti molto rilevanti soprattutto in tempi di pandemia e di necessità di distanziamento sociale, possono essere di ausilio, permettendo di gestire a distanza alcune problematiche di salute. Il paziente cefalalgico si presta molto per la gestione in telemedicina, in particolare per le visite di follow-up, mentre la necessità di valutazione dell'esame neurologico limita l'utilizzo di tale strumento alla prima osservazione.

La telemedicina è un'opportunità di cura ma comporta, anch'essa, delle problematiche da affrontare da parte delle strutture sanitarie:

- aspetti formali di autorizzazione alla visita virtuale e legislazione sulla privacy;
- dotazione tecnica adeguata alle procedure (in particolare piattaforma health dedicata);
- formazione tecnica degli operatori e dei pazienti;
- aspetti organizzativi quali la pianificazione e il calendario delle visite, codici differenziati per le visite telematiche, personale dedicato ove necessario;
- coinvolgimento nel modello virtuale di altre figure inserite in percorsi multidisciplinari (psicologo, nutrizionista, ecc.).

La telemedicina può, quindi, essere una notevole risorsa sia per i pazienti che per i medici ma implica attività condivise ed organizzazioni ben strutturate con necessità di adattare/ottimizzare gli ambulatori e i Centri.

Nell'ambito delle cure per il paziente emicranico, anche la disponibilità di nuovi farmaci biologici per il trattamento dell'emicrania, si inserisce nelle problematiche relative all'organizzazione. Dal 2019, infatti, il percorso di cura si è arricchito di nuove molecole, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, per i quali, nel luglio 2020 è stata approvata la rimborsabilità con Sistema Sanitario Nazionale (2). La loro prescrizione con SSN prevende varie procedure mediche per poter accedere al farmaco: valutazione del paziente con stadiazione della patologia, applicazione di scala di valutazione della disabilità (MIDAS), compilazione di scheda di registro AIFA per il controllo di eleggibilità al trattamento, compilazione modulistica file F, distribuzione del farmaco, visite di follow up con tempistiche stabilite e revisione dei criteri per prosecuzione della cura.

Considerando la numerosità della popolazione di emicranici, potenzialmente trattabile con gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, si può facilmente capire quale potrà essere l'impatto sulle strutture dedicate alle cefalee. Si porrà, quindi, la necessità di adottare strategie organizzative specifiche, percorsi con ambulatori dedicati e tempi di visite adeguati per l'esecuzione di tutte le procedure richieste, considerando che anche il follow-up di questi pazienti richiede rivalutazione dell'andamento clinico e compilazione di scala MIDAS, a tempi stabiliti, per consentire al paziente la prosecuzione o meno della cura. Entriamo in una nuova era di cura e ci prepariamo a nuove sfide.

Bibliografia

- 1. Leonardi M, De La Torre ER, Steiner TJ, et al. (2018). Value of treatment of headache patients and need to improve headache patients' journey. Neurol Sci., 39; suppl 1: S15-16.)
- 2. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 21 Luglio 2020.



GLI EFFETTI DI ERENUMAB SULLE RISPOSTE CORTICALI DA STIMOLAZIONE DOLOROSA CUTANEA. STUDIO PILOTA NELL'EMICRANIA

Marianna Delussi, Silvia Giovanna Quitadamo, Marina de Tommaso.

UO Neurofisiologia Applicata e Dolore Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso Università degli Studi Aldo Moro, Bari

INTRODUZIONE

Un nuovo scenario si è recentemente aperto grazie agli studi che hanno portato alla scoperta del CGRP e del suo ruolo cruciale nella patogenesi dell'emicrania^[1]. Dagli sforzi per la produzione di terapie con azione diretta sul CGRP o sul recettore del CGRP nasce l'era degli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'emicrania^[2]. Il CGRP è il peptide prevalente nell'infiammazione sterile dell'emicrania^[3], esso è rilasciato dalle fibre meningee amieliniche C ed agisce sui suoi recettori espressi sugli afferenti nocicettivi trigeminali mielinici a-delta, favorendo la sensitizzazione di tali neuroni sensoriali e la successiva cascata di eventi neurovascolari alla base dell'emicrania^[1]. Erenumab è un anticorpo monoclonale, approvato dalle agenzie del farmaco americana ed italiana, FDA e AIFA, come terapia preventiva dell'emicrania resistente ai farmaci tradizionalmente impiegati nella profilassi anti-emicranica. Esso agisce a livello periferico, non essendo in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, inibendo con azione selettiva i recettori del CGRP sulle fibre a-delta^[1]. Al momento sappiamo che i recettori del CGRP sono altamente rappresentati nei nervi sensoriali i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali e nel ganglio trigeminale^[7]. Ulteriori studi sono necessari per valutare la rappresentazione dei recettori del CGRP a livello somatico e gli effetti clinici degli anticorpi monoclonali sulle fibre a-delta somatiche e trigeminali. I potenziali evocati laser (LEP) possono essere considerati metodica elettiva per lo studio delle piccole fibre nervose mieliniche cutanee e delle relative risposte corticali generate in seguito a stimolo doloroso. Pertanto ben si prestano a studi di neurofisiologia dell'emicrania. Le risposte corticali da stimolo laser hanno origine nella corteccia somatosensoriale secondaria, nell'insula e nel cingolo anteriore^[8,9]. Precedenti studi hanno dimostrato che i potenziali laser presentano una ridotta habituation nei pazienti emicranici^[10], ossia una attenuazione della fisiologica tendenza a mostrare ridotte ampiezze delle risposte evocate in seguito a stimoli ripetuti. Le componenti evocate tardive aumentano di ampiezza durante gli attacchi emicranici, suggerendo una sovra-attivazione del sistema nocicettivo trigeminale^[1], mentre mostrano una modulazione in seguito all'utilizzo di farmaci sintomatici e di profilassi come dimostrato per il topiramato^[12,13]. Tramite i LEP sono stati studiati anche gli effetti della tossina botulinica Onabotulinumtoxin-A confermando che essa, pur non agendo direttamente sulle fibre a-delta, è in grado di modulare la sensitizzazione centrale tramite l'inibizione delle fibre C^[14].

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- valutare l'effetto di una singola dose di Erenumab 70 mg sui LEP ottenuti tramite stimolazione brachiale e trigeminale in un gruppo di pazienti emicranici.
- 2. mettere in correlazione le eventuali variazioni neurofisiologiche indotte dal farmaco con l'outcome clinico a 3 mesi di trattamento, valutando frequenza dell'emicrania, intensità del dolore e allodinia.

MATERIALE E METODI

Il presente studio, facente parte di uno studio real-life multicentrico osservazionale longitudinale, è stato realizzato presso l'U.O. Neurofisiologia Applicata e Dolore-Ambulatorio Cefalee, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari tra Dicembre 2019 e Febbraio 2020. In accordo con le Indicazioni Italiane per il trattamento con Anticorpi Monoclonali GCRP, i Criteri di Inclusione per lo studio sono stati: Diagnosi di Emicrania con Aura (MA) o Emicrania senza Aura (MO) o Emicrania Cronica (CM)^[15], frequenza degli attacchi ≥ 4 giorni di Emicrania al mese durante gli ultimi 3 mesi, documentata farmacoresistenza a n.3 terapie preventive per l'Emicrania, compresa la terapia con Tossina Botulinica. Tutti i soggetti arruolati per lo studio assumevano terapia preventiva con Triptani per più di 10 giorni al mese. Tutti i pazienti hanno compilato il Diario della Cefalea durante i 3 mesi precedenti alla prima somministrazione di Erenumab 70 mg e per i 3 mesi successivi. Sui diari sono stati annotati i giorni di mal di testa, l'intensità del dolore su di una scala numerica da 0 a 10, la presenza di allodinia attraverso un questionario di 12 domande^[16]. Sono stati arruolati 17 Soggetti, 4 M, 13 F, di età compresa tra 18 e 64 anni. Distribuzione della diagnosi nel campione di studio: 13 CM, 2 MO, 2 MO+MA.

PROCEDURA SPERIMENTALE e POTERNZIALI EVOCATI LASER (LEP)

I LEP sono stati registrati, in assenza di dolore emicranico, prima della somministrazione di Ererumab 70 mg (T0), dopo 1 ora (T1) e dopo 7 giorni (T2). La registrazione T1 è servita come sessione di Placebo. Il protocollo originale dello studio multicentrico includeva il controllo LEP dopo 3 mesi di trattamento (T3), ma il periodo di emergenza sanitaria da CO-VID-19 non ha consentito di ottenere anche questo risultato. Registrazione LEP a 61 canali: Tutte le registrazioni EEG sono state eseguite in un ambiente confortevole, comodo, semi oscurato. Gli elettrodi sono stati posizionati secondo il Sistema internazionale 10-20. Due elettrodi sono stati posizionati sopra le sopracciglia per l'elettrooculogramma. Stimolazione LEP: per la stimolazione LEP sono stati forniti stimoli laser CO2 (lunghezza d'onda 10,6 mm; diametro trave, 2 mm ELEN) nelle zone sopraorbitali destra e sinistra e dorso della mano destra. La durata dello stimolo era 30 ms. I pazienti hanno valutato l'intensità del dolore su scala VAS 0-100. Per ogni sito di stimolazione, ed in ciascuna condizione, abbiamo fornito una serie di 30 stimoli laser con un intervallo di 10 secondi tra ogni stimolo con un intervallo inter-serie di 2 minuti. Analisi dei LEP: l'analisi dei tracciati da parte dello sperimentatore sono avvenute in cieco per T0, T1, T2. È stato utilizzato MATLAB per la preelaborazione utilizzando EEGLAB14_1 e successivamente Letswave Versione 7 per l'analisi dei tracciati LEP.

RISULTATI E CONCLUSIONI

Dall'analisi dei risultati ottenuti emerge che Erenumab, nei pazienti emicranici, può parzialmente inibire la risposta corticale evocata dalla stimolazione cutanea delle fibre a-delta cutanee nel territorio trigeminale. Verosimilmente l'effetto modulatorio incompleto è spiegabile considerando che gli afferenti mielinici cutanei esprimono non solo il CGRP ma anche recettori TRP e canali ionici^[17]. Essendo il campione costituito prevalentemente da emicranici cronici, questo potrebbe aver condizionato l'effetto inibitorio sulle risposte corticali. Il suddetto effetto, relativo alle componenti N1 ed N2, generate nelle regioni SII e insulari, è visibile per stimolazione trigeminale ma non per stimolazione somatica. Tale risultato supporta il dato già noto della ricca rappresentazione del CGRP sui terminali a-delta perivascolari e meningei, e suggerisce anche la presenza di recettori CGRP a livello cutaneo^[18]. Gli effetti a lungo termine di Erenumab potrebbero coincidere con la modulazione dei circuiti cognitivi coinvolti nella processazione del dolore; tale ipotesi, secondo il disegno di studio valutabile tramite le risposte laser a tre mesi di trattamento con Erenumab, non è stata verificata a causa delle restrizioni sanitarie legate ai primi mesi di emergenza da COVID 19. I pazienti hanno mostrato una buona risposta clinica globale ad Erenumab: di essi il 50% è risultato responders a 3 mesi dalla prima somministrazione, quasi tutti i pazienti hanno riferito attenuazione dell'allodinia. Il moderato effetto inibitorio sulle risposte corticali evocate da fibre cutanee a-delta, sebbene non predittivo dell'outcome clinico, conferma la presenza dei recettori GCRP anche sulle afferenze trigeminali cutanee, dato potenzialmente interessante al fine del controllo dei fenomeni di sensitizzazione centrale quali l'allodinia. (19)

BIBLIOGRAFIA

1) Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 2019;59(5):659-681.

2) Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies- successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol. 2018;14(6):338-350.

3) Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann. Neurol. 1990;28: 183–187.

7) Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. J Neurosci. 2017;37(44):10587-10596.

8) Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipolesto functional significance. Neurophysiol Clin. 2003;33(6):279-292.

9 Hoang TN, El-Deredy W, Bentley DE, Jones AK, Lisboa PJ, McGlone F. Dipole source localization using independent component analysis: single trial localisation of laser evoked pain. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2004;2006:403-406.

10) de Tommaso M. Laser-evoked potentials in primary headaches and cranial neuralgias. Expert Rev Neurother. 2008;8(9):1339-1345.

11) de Tommaso M, Guido M, Libro G et al. Topographic and dipolar analysis of laser-evoked potentials during migraine attack. Headache. 2004:44(10):947-960.

12) de Tommaso M, Losito L, Libro G, et al. Effects of symptomatic treatments on cutaneous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. Cephalalgia. 2005;25(5):359-368.



13) Di Clemente L, Puledda F, Biasiotta A, et al. Topiramate modulates habituation in migraine: evidences from nociceptive responses elicited by laser evoked potentials. J Headache Pain. 2013;14(1):25.

14) de Tommaso M, Delussi M, Ricci K, Montemurno A, Carbone I, Vecchio E. Effects of OnabotulintoxinA on Habituation of Laser Evoked Responses in Chronic Migraine. Toxins (Basel). 2016;8(6):163.

15) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38:1–211.

16) de Tommaso M and Delussi M. Circadian rhythms of migraine attacks in episodic and chronic patients: A cross sectional study in a headache center population. BMC Neurol 2018; 18: 94.

17) Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. Pharmacol Ther. 2006;109(1-2):57-77. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.06.003

18) Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain 2017:158(4):543-559

19) de Tommaso M, Delussi M, Gentile E, Ricci K, Quitadamo SG, Libro G. Effect of single dose Erenumab on cortical responses evoked by cutaneous a-delta fibers: A pilot study in migraine patients. Cephalalgia. 2021 Feb 16:333102421996345.



QUADRI CLINICI DI CEFALEA IN ERA COVID-19

Maria Pia Prudenzano

Centro Cefalee - Clinica neurologica «L. Amaducci», Bari

Ne è passata di acqua sotto i ponti da quando nel dicembre 2019 furono segnalati i primi casi di una "misteriosa" polmonite esplosa nella città cinese di Wuhan. Da allora, un rapido quanto imprevedibile susseguirsi di eventi: l'identificazione del virus, il dilagare della pandemia col suo devastante carico di mortalità; il negativo impatto socio-economico, fino all'odierna controversa campagna vaccinale, partita nel dicembre 2020, che ci auguriamo possa consentirci il ritorno alla nostra tanto amata, agognata normalità.

Nel frattempo abbiamo imparato a conoscere più da vicino chi si nasconde "dietro le quinte": un virus etichettato come SARS-CoV-2; la sua struttura, il meccanismo di penetrazione e di azione; la possibilità di scatenare imponenti risposte immunitarie e infiammatorie (come la cosiddetta «tempesta citochinica»); altresì di provocare uno spettro di quadri clinici che vanno da forme paucisintomatiche, soprattutto nei giovani sani, a forme più gravi, potenzialmente letali che interessano circa il 2-3% dei contagiati.

Entrando nello specifico, sappiamo che la cefalea è

tra i primi sei sintomi più frequenti in corso di malattia da Coronavirus - cosiddetta COVID-19 -, dopo febbre, astenia, tosse secca, mialgie e dispnea^[1]. I risultati di una *pooled analysis* effettuata su tutti gli studi relativi all'associazione fra cefalea e COVID-19 condotti fra la fine del 2019 e aprile 2020, nell'area comprendente Cina, India e Corea, evidenzia un'incidenza media di cefalea pari a 11,8%, ben più elevata di quella rilevata dall'OMS nella popolazione generale degli stessi territori geografici (Cina: 2.69%, 95%,, CI 2.40–30.4%; India: 2.81%, 95%, CI 2.51–3.13%; Corea: 2.98%, 95%, CI 2.67–3.30%)^[2]. Il paziente con cefalea di nuova insorgenza ha dunque un rischio 5 volte più elevato rispetto alla popolazione generale di essere positivo al COVID^[2]. La cefalea secondaria a infezione sistemica da CO-VID-19 non sembra avere un chiaro valore prognostico. Infatti una metanalisi di 86 studi condotti nel primo quadrimestre del 2020 non rileva differenze significative nella prevalenza di cefalea tra forme gravi vs. forme lievi (RR: 1.05, p = 0.78), sopravvissuti (ricoverati o dimessi) vs. deceduti (RR: 1.36, p = 0.23), ricoverati in terapia intensiva vs ricoverati in reparti di degenza non intensiva (RR: 1.06, p = $0.87)^{[3]}$.

A differenza degli studi precedenti, quello condotto a Teheran, nel periodo marzo-maggio 2020 su 201 soggetti con infezione da COVID-19, era mirato alla ricerca di manifestazioni neuropsichiatriche attraverso una dettagliata check-list somministrata in presenza a pazienti ricoverati (149 casi) e telefonicamente a casi lievi (52 casi) in isolamento domiciliare: viene riportata una frequenza di cefalea pari al 39,8%. La cluster analysis dei dati individua 6 clusters differenti di cui 3 con sintomatologia neuro-psichiatrica: 1. tosse e dispnea; 2. febbre ed astenia; 3. nausea e diarrea; 4. anosmia e ageusia;

5. cefalea, vertigini e ipostenia; 6. alterazioni dello stato di coscienza, disturbi dell'equilibrio, sintomi e segni focali. Il cluster con cefalea appare molto distante sia dal fenotipo con sintomatologia pneumologica che da quello con sintomatologia gastroenterica, confermando l'aspecificità del sintomo cefalea nell'ambito della sindrome COVID-19^[4].

Che la cefalea possa essere sintomo di patologia infettiva è un fatto inconfutabile. Un intero capitolo della classificazione internazionale vigente è dedicato a questa forma di cefalea secondaria^[5]. Si distinguono due sottogruppi: da infezione intracranica e da infezione sistemica. I criteri diagnostici generali sottolineano il rapporto temporale con l'infezione e il concomitante decorso, con miglioramento e remissione della cefalea, che vanno di pari passo agli altri sintomi dell'infezione^[5]. Scarso risalto viene invece attribuito alle caratteristiche della cefalea per la loro aspecificità, il che potrebbe tuttavia anche essere correlato alla mancanza di studi clinici sull'argomento. Il fenotipo della cefalea secondaria a infezione sistemica viene descritto come "dolore diffuso, di intensità moderata o severa". Nella cefalea secondaria a infezione intracranica viene sottolineata invece la sede olocranica o nucale con associazione di rigidità nucale^[5].

L'elevato numero di soggetti che hanno contratto l'infezione da virus SARS-CoV-2 ha consentito di poter rilevare alcuni aspetti clinici della cefalea. Uno studio trasversale su 580 pazienti ricoverati per COVID-19 nel primo semestre del 2020, mediante intervista conforme alla classificazione internazionale, ha evidenziato che il 22,41% dei casi lamentava cefalea; che nel 26, 4% dei pazienti con cefalea, essa rappresentava il sintomo di esordio; nel 39,6% la cefalea peggiorava parallelamente alla malattia mentre nel 54% dei casi regrediva dopo la guarigione dall'infezione [6]. La gran parte dei pazienti riferiva dolore in sede frontale (88% dei casi), orbitaria (41,5% dei casi) o temporale (32,1%) mentre solo nel 13% veniva indicata una sede nucale [6]. Il dolore era riferito nella gran parte di casi come bilaterale, gravativo-costrittivo e senza aggravamento durante attività fisica di routine ma nel 62,3% dei casi si associava a foto- e fonofobia, mostrando di presentare una certa commistione fra caratteristiche tensive ed emicraniche. Solo nel 15% dei casi veniva descritta una cefalea unilaterale, significativamente più frequente in chi già soffriva di emicrania prima dell'infezione (44,4%) rispetto ai casi restanti (9,1%)^[6].

Per spiegare la patogenesi della cefalea secondaria a infezione da COVID-19 sono state chiamate in causa diverse modalità: un meccanismo indiretto dovuto all'azione di mediatori infiammatori circolanti e della cosiddetta tempesta citochinica, un meccanismo diretto dovuto alla viremia e all'invasione endoteliale, infine un meccanismo metabolico da destrutturazione endoteliale e ipossia^[7]. La presenza di caratteristiche simil-emicraniche si

spiega col possibile coinvolgimento del sistema trigemino-vascolare, la cui attivazione potrebbe avvenire sia per azione diretta del virus, dopo il suo ingresso attraverso la mucosa del rinofaringe, sulla componente neuronale o vascolare; sia in maniera indiretta, attraverso il rilascio di citochine IL-1 beta, NF-KB, PGE2, Ossido Nitrico^[8].

La cefalea associata a COVID-19 può anche rientrare in un quadro di meningo-encefalite. Il primo caso descritto in letteratura è quello di un ragazzo giapponese di 24 anni che cominciò a presentare cefalea, astenia, febbre e faringodinia; dopo 5 giorni dall'inizio dei sintomi fu sottoposto a Rx torace ed esami ematici che risultarono normali mentre al nono giorno fu trovato disteso al suolo, privo di coscienza con tracce di vomito e rigidità nucale^[9]. La RM encefalica in diffusione mostrava iperintensità della parete del corno inferiore del ventricolo laterale destro. Nelle sequenze flair si evidenziava iperintensità a livello del lobo temporale e dell'ippocampo di destra con lieve atrofia di quest'ultimo. Venivano inoltre segnalati segni di sinusopatia^[9]. Il tampone naso-faringeo risultava negativo ma nel liquor fu rilevata la presenza di RNA virale^[9]. Questo caso dimostra la potenziale neuro-invasività del virus, la necessità di ricercarlo nel liquor nei casi di sospetta encefalite, anche quando il tampone rinofaringeo è negativo nonchè l'utilità di eseguire indagini radiologiche nel sospetto di forme secondarie^[9].

È stato ipotizzato che il virus possa giungere nel sistema nervoso attraverso le fibre del nervo olfattorio legandosi a un recettore non ancora identificato ma differente dall'ACE2, dal momento che quest'ultimo non è espresso sulle membrane dei neuroni olfattivi^[9].

I molteplici effetti, spesso combinati, indotti dall'azione del virus stesso - tra cui disturbi dell'autoregolazione cerebrovascolare, insufficienza renale acuta, ipertensione arteriosa, ipossia, infiammazione, danno endoteliale, alterazioni della coagulazione, etc.
- rendono ragione della possibilità che l'infezione si accompagni a una serie di possibili disturbi circolatori cerebrali che vanno dalla trombosi dei seni venosi all'encefalopatia ipertensiva, alla sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, all'ictus. Tutti questi disordini sono caratterizzati da cefalea sebbene essa sia in genere accompagnata da altri sintomi e segni che contribuiscono a orientare la diagnosi.

Un'altra forma di cefalea che è apparsa piuttosto frequente in epoca COVID è quella legata all'uso della mascherina. Sin dai primi mesi della pandemia è apparso evidente che la necessità di indossare per molte ore la mascherina determina in alcuni casi l'insorgenza di cefalea o il peggioramento di una cefalea preesistente. Il 51,6% degli operatori sanitari intervistati ha riferito di presentare cefalea di nuova insorgenza correlata all'uso di mascherina con frequenza di circa 13 giorni al mese, sia nei

soggetti affetti da una preesistente cefalea che nei non affetti, sebbene la cefalea determinasse nei primi un maggiore impatto sulla qualità di vita per la maggiore durata ed intensità. L'impatto appariva più rilevante con le mascherine con filtro rispetto a quelle chirurgiche^[10]. La classificazione internazionale prevede specifiche forme di cefalea legate a pressione esterna (capitolo 4), a ipossia e ipercapnia (capitolo 10), tutti fattori che possono giocare un ruolo nella cefalea da mascherina^[5]. È dimostrato che indossare la mascherina, anche per tempi lunghi, non produce variazioni clinicamente rilevanti delle concentrazioni ematiche di O2 e di CO, né modificazioni del volume tidalico o della frequenza respiratoria, ma determina un lieve aumento delle resistenze respiratorie dovuto all'intrappolamento da parte del filtro di piccole particelle presenti nell'aria^[11]. È possibile che i fattori psicologici abbiano maggiore importanza nel generare discomfort da mascherina^[11]. L'imposizione ad indossarla potrebbe indurre la sensazione di una violazione della propria libertà di scelta che, in aggiunta al timore del contagio, alla disinformazione e all'incertezza che hanno caratterizzato le prime fasi della pandemia, potrebbero determinare una condizione di stress e uno stato ansioso in grado di facilitare l'insorgenza di cefalea. Tuttavia la durata di tempo per cui si indossa la mascherina correla negativamente con il tasso di mortalità. Dunque non è in discussione la necessità di indossarla quanto piuttosto quella di intraprendere opportuni provvedimenti terapeutici per contrastare la cefalea nei casi in cui essa si verifichi^[11].

È noto che l'ingresso del virus SARS-CoV-2 all'interno della cellula è legato all'espressione cellulare dell'enzima ACE2^[1]. All'inizio del 2020, sulla base di singoli studi di farmacologia sperimentale che riportavano aumento dei livelli dell'enzima ACE2 dopo elevate dosi di ace-inibitori, sartani e ibuprofene, nell'ambiente clinico si è diffuso il timore che l'uso di questi farmaci potesse facilitare l'infezione da COVID-19. Tuttavia non vi sono evidenze che l'assunzione di ACE inibitori o sartani a basso dosaggio possa determinare una upregulation dell'enzima ACE2 né che un eventuale aumento della espressività di ACE2 sia in grado di facilitare la penetrazione del virus a livello delle cellule polmonari. L'interruzione del trattamento può invece determinare importanti conseguenze cardio-vascolari. Analogamente non vi sono evidenze che l'uso di ibuprofene a basse dosi possa aumentare i livelli di ACE2, sebbene sia preferibile l'utilizzazione di paracetamolo, generalmente meglio tollerato. Le più importanti Società scientifiche in campo cardiovascolare (American Heart Association, European Society of Hypertension, International Society of Hypertension, the World Health Organization and European Medicines Agency) raccomandano quindi di non sospendere le terapie in corso con questi farmaci^[12].

Un altro aspetto importante della pandemia e dei suoi rapporti con la cefalea è costituito dagli effetti del lockdown sull'andamento clinico delle cefalee primarie. In questo ambito ha indagato lo studio osservazionale condotto su 433 pazienti adulti con emicrania del registro RICE sottoposti a un'intervista online. Da esso è emerso che nelle regioni del Sud e Centro Italia, inizialmente meno interessate

dalla pandemia rispetto a quelle del Nord, la cefalea migliorava in termini di frequenza e intensità. Il miglioramento clinico appariva più elevato nei pazienti in smart working^[13]. Questa modalità di lavoro ha probabilmente consentito ritmi di vita più regolari, minore esposizione a stress nonchè minore paura del contagio, con conseguente miglioramento della cefalea. Nel questionario era previsto che il paziente esprimesse un giudizio sul ruolo della telemedicina. La quasi totalità ha espresso un giudizio altamente positivo, dichiarandosi molto sollevata dall'aver ricevuto una telefonata da parte del proprio medico^[13].

Anche i risultati di uno studio osservazionale in corso di trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP ha confermato la significativa riduzione del numero di giorni mensili con cefalea e un miglioramento dei parametri di qualità di vita nel mese di lockdown rispetto a quello vissuto in libertà^[14].

L'utilità della telemedicina in pazienti con emicrania cronica è stata invece confermata da uno studio che prevedeva la prosecuzione via smartphone di un protocollo terapeutico di mindfullness iniziato in presenza. È stato rilevato che 20 pazienti affetti da emicrania cronica con eccessivo uso di sintomatici manifestavano una riduzione del 50% del numero di giorni mensili con cefalea e delle dosi mensili di sintomatici; altresì si evidenziava conversione di alcuni casi da emicrania cronica a emicrania episodica a elevata frequenza nonché riduzione significativa di un eccessivo uso di sintomatici^[15].

Per finire, occorre considerare i quadri di cefalea determinati dal vaccino anti-COVID. A fronte di una elevata immunogenicità, uno degli eventi avversi più frequenti è proprio rappresentato dalla cefalea. Nei soggetti di età compresa fra 16 e 55 anni è stata riscontrata cefalea nel 42% dei soggetti dopo la prima dose e nel 34% di quelli sottoposti a placebo. Dopo la seconda dose, la cefalea è stata rilevata nel 52% dei soggetti vaccinati e nel 34 % di quelli sottoposti a placebo. Nei soggetti più anziani è stata osservata cefalea nel 25% dei trattati e nel 18% dei pz sottoposti a placebo dopo la prima dose e nel 39% dei trattati vs 14% del placebo. L'intensità è stata lieve-moderata nella quasi totalità dei casi, transitoria e con buona risposta a placebo^[16].

Volendo riassumere questo excursus sulla cefalea ai tempi della pandemia COVID-19, possiamo affermare che:

- in tale particolare temperie, una cefalea di nuova insorgenza, oppure preesistente ma di lunga durata, o anche resistente alla terapia, deve far sospettare una forma secondaria ad infezione da COVID-19;
- 2. la cefalea associata a COVID-19 può essere l'unico sintomo della patologia ma nella stragrande maggioranza dei casi si associa ad altri sintomi;
- la cefalea può anche essere un sintomo marginale in caso di coinvolgimento polmonare oppure di complicanze neurologiche di tipo infettivo o vascolare;
- 4. l'uso prolungato della mascherina può facilitare la cefalea e richiedere adeguati provvedimenti terapeutici;
- 5. il paziente con cefalea primaria, già in carico, soprattutto se affetto da una forma cronica, può essere seguito con successo attraverso videochiamate, telefonate, mail;

- 6. non vi è motivo di sospendere la profilassi con ACE-inibitori e sartani. Allo stesso modo non è necessario sospendere l'assunzione di ibuprofene a basse dosi come sintomatico (se non subito dopo la somministrazione del vaccino);
- 7. la cefalea come evento avverso da vaccino anti-COVID è nella gran parte dei casi lieve-moderata e transitoria; essa generalmente risponde al trattamento con paracetamolo.

References

- Canedo-Marroquín G, Saavedra F, Andrade CA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Opazo MC, Riedel CA, Kalergis AM. SARS-CoV-2: Immune Response Elicited by Infection and Development of Vaccines and Treatments. Front Immunol. 2020 Dec 11;11:569760. doi: 10.3389/ fimmu.2020.569760. PMID: 33362758; PMCID: PMC7759609.
- Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Henry BM. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diagnosis (Berl). 2020 Nov 18;7(4):409-411. doi: 10.1515/dx-2020-0048. PMID: 32478675
- Islam MA, Alam SS, Kundu S, Hossan T, Kamal MA, Cavestro C. Prevalence of Headache in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,275 Patients. Front Neurol. 2020 Nov 27;11:562634. doi: 10.3389/fneur.2020.562634. PMID: 33329305; PMCID: PMC7728918.
- Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Jahanbakhshi A, Kordi A, Javadnia P, Shariat SV, Aloosh O, Almasi-Dooghaee M, Faiz SHR. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1):20957. doi: 10.1038/ s41598-020-78050-6. PMID: 33262404; PMCID: PMC7708626.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. 10.1177/0333102417738202.
 PubMed
- López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. Cephalalgia. 2020 Nov;40(13):1432-1442. doi: 10.1177/0333102420965146. PMID: 33146037; PMCID: PMC7645601.
- Toptan T, Aktan Ç, Basarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. Headache. 2020 Sep;60(8):1788-1792. doi: 10.1111/head.13940. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32790216; PMCID: PMC7436308.
- Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! Headache. 2020 Jul;60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27. PMID: 32412101; PMCID: PMC7272895.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.
- Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, Rebollo B, Macias Sedas P, Hariramani R, Roa AM, Constantino AB. Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. Occup Environ Med. 2020 Dec 30: oemed-2020-106956. doi: 10.1136/oemed-2020-106956. Epub ahead of print. PMID: 33380516; PMCID: PMC7780429.
- Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. Commentary: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090.
- MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. J Headache Pain. 2020 Apr 25;21(1):38. doi: 10.1186/s10194-020-01106-5. PMID: 323
- Delussi M, Gentile E, Coppola G, Prudenzano AMP, Rainero I, Sances G, Abagnale C, Caponnetto V, De Cesaris F, Frattale I, Guaschino E, Marcinnò A, Ornello R, Pistoia F, Putortì A, Roca ME, Roveta F, Lupi C, Trojano M, Pierelli F, Geppetti P, Sacco S, de Tommaso M. Investigating the Effects of COVID-19 Quarantine in Migraine: An Observational Cross-Sectional Study From the Italian National Headache Registry (RICe). Front Neurol. 2020 Nov 10;11:597881. doi: 10.3389/fneur.2020.597881. PMID: 33240213; PMCID: PMC7683429. 34535; PMCID: PMC7183387.
- Altamura C, Cevoli S, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Torelli P, Brunelli N, Pierangeli G, Favoni V, Fallacara A, Pensato U, Barbanti P, Vernieri F. Locking down the CGRP pathway during the COVID-19 pandemic lockdown: the PandeMig study. Neurol Sci. 2020 Dec;41(12):3385-3389. doi: 10.1007/s10072-020-04767-x. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001407; PMCID: PMC7527669.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Üahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/ NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.



DI SOCIAL SI VINCE

Edoardo Mampreso

Coordinatore Gruppo social media SISC

L'esperienza social della SISC ha inizio circa due anni fa con la creazione su Facebook della pagina ufficiale della nostra società (@paginaSISC), in sostituzione a un account twitter esistente in precedenza da alcuni anni e a un gruppo ristretto di addetti ai lavori, finalizzato a un interscambio di informazioni.

Il vero debutto *social*, dedicato a un pubblico più ampio, "laico" - vale a dire composto da non solo esperti del settore - avviene in data 19 gennaio 2019 su avallo del Direttivo SISC guidato dall'allora presidente in carica, Pierangelo Geppetti: grazie alla creazione della "Pagina" vengono stabilite modalità e tempi di attuazione di un ben definito piano editoriale, con possibilità di "breaking news", vale a dire continui aggiornamenti.

Nel corso dei mesi, il susseguirsi continuo di post e condivisioni ha finito per sommarsi vertiginosamente fino a raggiungere gli attuali 1.500 followers rappresentati in maggioranza da donne (77%), di età media tra i 35 e 44 anni.

Ecco alcuni dati interessanti. Ben 95 sono i post pubblicati, circa uno al settimana, con frequenza variabile a seconda degli eventi, alcuni dei quali sono stati molto condivisi, ricevendo migliaia di visualizzazioni (la cosiddetta "copertura"). Tra essi, citiamo quello relativo all'approvazione nell' aprile 2019 presso la Camera dei Deputati della propo-

sta di legge "Disposizioni per il riconoscimento della cefalea primaria cronica come malattia socia-le" - circa 9000 visualizzazioni. Ancora, quello riguardante la Giornata della Cefalea 2019 con oltre 14.000 persone raggiunte e 20.000 visualizzazioni. Di interesse sono stati anche i post relativi al progetto "Presentiamo i nostri Centri", che, soprattuto in epoca pre-pandemia, ha "messo in vetrina" facce e dati dei protagonisti dei Centri cefalee che hanno risposto all'invito.

Altro aspetto degno di nota è il riscontro che i post con foto (relativi alle attività e alle persone, etc.) hanno una copertura media di oltre 1.700 contatti mentre l'elevato numero - circa 100 - di click medi a post testimonia come "il metterci la faccia" è un valore aggiunto per ottenere maggiore coinvolgimento e raggiungere più elevata visibilità.

Da ricordare anche l'enorme successo di contatti e condivisioni riguardo all'edizione 2020 della Giornata del Mal di Testa, svolta su pagina Facebook dedicata, con la collaborazione di SIN e ANIRCEF. Gli interventi di vari specialisti sono stati condivisi da migliaia di persone (oltre 5.000 visualizzazioni a ogni diretta mentre, considerando le condivisioni, sono state raggiunte oltre 500.000 persone) con grande impulso alla divulgazione scientifica e ampia soddisfazione personale per il contributo fornito.

Di recente il Gruppo di lavoro si è rinnovato nella sua composizione (coordinatore Edoardo Mampreso, membri: Carlo Baraldi, Silvia Benemei, Francesco De Cesaris, Cherubino Di Lorenzo, Andrea Negro, Antonio Russo e Marcello Silvestro) ed è pronto per una rinnovata azione editoriale.

La progressiva crescita di contatti e condivisioni della pagina Facebook della SISC è la riprova dell'importanza per una Società come la nostra di essere presenti sui *social media*, soprattutto per trasmettere direttamente agli utenti messaggi attendibili quanto utili, atti a veicolare una corretta informazione scientifica, troppo spesso affidata al passaparola.

L'ampio consenso ricevuto nel 2020 è stata la riprova dell'importanza di poter disporre sulla rete di una comunicazione efficace.

Al di là del tentativo di fornire ai followers una visione del lavoro svolto in merito, è nostra ferma intenzione il voler sollecitare i Soci a una partecipazione attiva alla Pagina, che non si limiti alla semplice condivisione ma che li veda coinvolti nel ruolo di protagonisti in merito alle varie iniziative SISC. Ogni passo in avanti della Società, anche nel perseguire la nostra mission di divulgazione scientifica, ha bisogno del contributo di tutti. Dice il Saggio: "Mettersi insieme è un inizio, lavorare insieme è un successo".



VIAGGIO TRA I CULTI DEI SANTI PROTETTORI CONTRO IL MAL DI TESTA UNA SANTA CEFALEA

Carlo Lisotto

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

Nei paesi europei di religione cattolica alcuni Santi sono diventati nel tempo, per varie motivazioni, i protettori dei pazienti cefalalgici.

In Francia il Santo protettore "ufficiale" è Saint Avertin, verosimilmente paziente egli stesso; le statue lignee che lo rappresentano con la mano destra che preme sulla tempia sinistra si trovano a Luignè, una cittadina sita lungo la valle della Loira. In Italia i Santi protettori sono addirittura due.

Del primo, Sant'Ellero, si conosce relativamente poco, sia sulla sua vita che sulle motivazioni che l'hanno reso protettore dei soggetti affetti da cefalea. Del secondo, San Pietro da Verona, le notizie storiche e gli eventi per cui i fedeli lo hanno considerato colui che protegge dalle cefalee sono sicuramente meglio documentati.



Fig. 1 Sant'Ellero di Galeata

Sant'Ellero (fig. 1) nacque in Tuscia nel 476 e morì nel 558 a Galeata, cittadina appenninica in provincia di Forlì-Cesena. Era un eremita e decise di edificare il suo sacello per la preghiera nella solitudine degli Appennini romagnoli, nei pressi dell'attuale località di Galeata. Negli anni successivi divenne un cenobita e fondò un monastero, le cui regole erano sovrapponibili a quelle stabilite in quegli stessi anni da San Benedetto da Norcia. Sant'Ellero divenne molto popolare per le sue straordinarie doti di predicatore, a cui vennero associati poteri taumaturgici. Molti malati ricorsero alle sue cure, tra cui anche soggetti affetti da cefalea. Nei secoli successivi alla sua morte i fedeli cefalalgici iniziarono a visitare il monastero nel giorno in cui il Santo viene celebrato, il 15 maggio, per lenire le loro sofferenze. La tradizione vuole che i pazienti inseriscano il proprio capo nel foro sito sul tetto del sacello di preghiera, che fa parte della cripta del monastero. Il contatto con il foro preserverebbe il paziente dalla cefalea per tutto l'anno.



Fig. 2 San Pietro da Verona

San Pietro (Fig. 2) nacque a Verona nel 1206 da padre eretico, appartenente alla setta dei catari italiani, che avevano in parte ripreso aspetti dottrinali dell'antico Manicheismo. Nonostante le sue origini, egli si propose fin dalla prima giovinezza di impegnarsi nella conversione dei catari, consapevole di quanta discordia in Europa stesse apportando la setta eretica. Il Catarismo costituì un movimento diffuso in Europa tra il XII e il XIV secolo. I catari vennero duramente combattuti dalla Chiesa Cattolica, che bandì nel 1208 per volontà del papa Innocenzo III una crociata, la prima in terra cristiana, nel tentativo di estirpare l'eresia dai territori della Provenza. San Pietro venne educato per volontà della madre secondo la dottrina cattolica; a Bologna, dove studiava Diritto, udì nel 1221 una delle ultime prediche di San Domenico di Guzmán, dalla quale fu così toccato che volle immediatamente entrare nell'Ordine domenicano. Nel 1231 iniziò la sue predicazioni, in particolare in Toscana, venendo nominato l'anno successivo Praedicator Generalis; nel 1233 venne assegnato al convento milanese di Sant'Eustorgio.

La necessità di un uomo forte, che riuscisse con il sapere teologico e con la grande abilità predicatoria ad opporsi ai catari, spinse papa Gregorio IX a nominare San Pietro inquisitore generale del Sant'Uffizio di Milano e Como nel 1242. San Pietro contrastò l'eresia specialmente a Milano, Bergamo, Como, Firenze e Roma. A Milano la sua popolarità crebbe rapidamente e le sue arringhe dal pulpito di Sant'Eustorgio venivano seguite da un numero sempre crescente di fedeli. Nel giorno della domenica delle Palme del 1252 San

Pietro proclamò l'Editto di Grazia, in base al quale gli eretici avrebbero ricevuto la piena assoluzione, se si fossero a lui presentati spontaneamente. Già dai primi giorni l'editto ebbe un buon seguito, scatenando così le ire dei capi catari, che ordirono un piano per assassinare San Pietro. L'esecuzione del delitto fu affidata a un povero contadino, Pietro da Balsamo detto Carino, il quale, assicuratosi circa la propria protezione in caso di arresto, accettò e si scelse un complice. Dopo aver trascorso la Pasqua nella città di Como, di cui era priore, il sabato successivo, il 6 aprile 1252, San Pietro ripartì per Milano in compagnia di un confratello. L'agguato venne teso nel fitto bosco di Farga, nella zona di Seveso.



Fig. 3 - Alessandro Bonvicino detto Moretto, Martirio di san Pietro da Verona, olio su tela, part. 1533-1534

Carino afferrò San Pietro per un braccio e assestò un secco fendente di roncola sulla testa del frate, finendolo successivamente con un coltello. Il processo di canonizzazione di San Pietro, primo martire domenicano, fu uno dei più rapidi della storia della Chiesa. Il 25 marzo 1253 papa Innocenzo IV lo proclamava Santo e le autorità di Milano decisero che il corpo di San Pietro venisse sepolto in Sant'Eustorgio. Proprio per le modalità della sua morte, San Pietro divenne rapidamente il santo protettore di chi soffre di cefalea.

La devozione popolare aveva già avuto un inizio trionfante a pochi giorni dalla morte del frate, quando iniziarono a girare voci di grazie e di miracoli ottenuti per sua intercessione, in particolare relative alle guarigioni dal mal di capo. Come afferma Luciano Sterpellone, storico della Medicina, "chi soffre di mal di testa suole definirlo un chiodo infisso nel capo. Un dolore comunque sempre meno intenso e assai più tollerabile di quello pro-

vocato dal colpo di roncola ricevuto in testa da San Pietro da Verona nel giorno della sua morte. Ma proprio per quel colpo al capo, egli è entrato a far parte dei protettori di chi soffre di cefalea". Ma oltre a questa, viene tramandata un'altra tradizione su come San Pietro Martire divenne il protettore dei pazienti cefalalgici. Nell'autunno del 1253 il corpo del Santo fu esposto alla venerazione del popolo in Sant'Eustorgio.

Il giorno seguente l'arcivescovo Leone da Perego, dopo aver staccato il capo, depose i resti mortali in un sarcofago di marmo. La reliquia del capo diventò così oggetto di venerazione, separato dal corpo anche se all'interno della stessa chiesa. Nel 1336, dopo aver raccolto ricche elemosine provenienti da devoti di Paesi anche Iontani, i Domenicani decisero di costruire un monumento sepolcrale degno della fama e dei miracoli del santo. L'incarico della costruzione di un'arca marmorea fu affidato allo scultore pisano Giovanni di Balduccio. Nella costruzione dell'arca venne stabilito di collocare il sarcofago in uno spazio centrale della chiesa, in modo che i pellegrini potessero girare intorno al monumento e così ammirare le scene dei miracoli ivi scolpite e, soprattutto, toccare la sepoltura per venire a contatto con i poteri taumaturgici del Santo. L'opera venne conclusa nel 1339 e le spoglie del Santo vi vennero deposte solennemente nel 1340. L'anno successivo l'arcivescovo di Milano, Giovanni Visconti, donò un tabernacolo d'argento per la testa, che trasferì dalla chiesa nella sua cappella palatina.



Fig. 4, Cappella Portinari, Basilica di Sant'Eustorgio, Milano

Secondo le cronache, non appena la reliquia raggiunse la nuova sede, l'arcivescovo fu colpito da una terribile cefalea, che sparì solo quando il reliquiario tornò in Sant'Eustorgio. La vicenda è riferita dallo storico Gaspare Bugati in un documento conservato nell'Archivio di Stato di Milano. Da allora i milanesi avrebbero iniziato ad invocare il Santo come protettore dalle cefalee. In ogni caso, tale credenza è ancora diffusa, tanto che a Milano si usa dire "andà a pestà el cò in Sant'Ustorg" (andare a picchiare la testa in Sant'Eustorgio). Il 29 aprile, infatti, giorno dedicato a San Pietro Martire, è consuetudine andare a dare una testata contro l'arca di San Pietro per preservarsi dalla cefalea per tutto l'anno, oppure strofinare l'urna che contiene la testa con un panno che poi viene avvolto attorno al capo per far cessare la cefalea. Nel corso del XV secolo, venne stabilito di dare una degna cornice al reliquiario della testa e fu pertanto edificata una cappella per volontà dell'agente fiorentino Pigello Portinari, direttore del Banco dei Medici di Milano. La "Cappella del Capo", più tardi denominata Portinari, fu edificata tra il 1462 e il 1467 e alcuni anni dopo venne dato l'incarico di affrescarla al pittore bresciano Vincenzo Foppa, che raffigurò gli episodi principali della vita del frate domenicano (Fig. 4). La testa del Santo venne successivamente trasferita in un'urna di cristallo, argento e oro donata da Ludovico il Moro. Nel 1736 fu decisa la traslazione dell'arca, che era rimasta nella navata sinistra della basilica: essa venne collocata al centro della Cappella Portinari, nella quale furono così riunite le reliquie del santo. Nel 1958 si decise di procedere ad una ricognizione del contenuto dell'urna che conserva la testa di San Pietro: il teschio presentava nella parte posteriore una lesione compatibile con un colpo di roncola.La fama di San Pietro da Verona divenne immensa per il martirio, i miracoli e la rapidissima canonizzazione. Era inevitabile che gli artisti si occupassero di questa figura eroica, tra le più esaltate nella storia dei santi. Gli scultori ed i pittori lo hanno quasi sempre rappresentato con l'abito bianco e il mantello nero dei domenicani, ponendo in evidenza lo strumento del suo martirio, la roncola conficcata nella testa. Tra i numerosissimi pittori che lo hanno rappresentato nelle loro opere sono da annoverare, oltre a Vincenzo Foppa, Cimabue, Beato Angelico, Filippo Lippi, Giovanni Bellini, Sandro Botticelli, Domenico Ghirlandaio, Lorenzo Lotto, Tiziano Vecellio, Domenichino e Guercino.



NEWSUN PREMIO ALLA CARRIERA PER IL PROF. VINCENZO GUIDETTI

Il prof. Vincenzo Guidetti, Past President della SISC, è stato insignito dell'IHS Special Recognition Award, conferito - come si legge nella motivazione, a firma di Messoud Ashina, presidente dell'IHS - per "l'inestimabile contributo fornito nel corso di molti anni alla educazione, consapevolezza e comprensione della cefalea pediatrica". La consegna avverrà il 9 settempre p.v nel corso dell'annuale Assemblea generale nell'ambito dell'IHC di Berlino.

SCUOLA SUPERIORE INTERDISCIPLINARE DELLE CEFALEE

La Scuola, a orientamento interdisciplinare, è aperta a tutti i Medici interessati a impegnarsi professionalmente in questo campo. Essa è strutturata in tre anni di corso, a loro volta suddivisi in tre moduli per anno. Ogni modulo è formato da una unità didattica che si svolge dal venerdì alla domenica, per un totale di 12 ore di docenza per week-end, in parte con lezioni frontali e in parte con metodologie interattive.

I Corsi sono a numero chiuso. Ciascuna unità didattica è organizzata in maniera autonoma con riconoscimento ECM; in essa vengono trattati trasversalmente argomenti diversi, in progressivo approfondimento.

Al termine di ogni modulo viene rilasciato l'Attestato di partecipazione: per la frequenza ai 3 moduli formativi si consegue l'Attestatodi Esperto in Cefalee di primo livello; per quella a 6 moduli formativi l'Attestato di Esperto in Cefalee di secondo livello; infine al raggiungimento di 9 moduli il Diploma di Esperto in Cefalee.

La struttura a moduli consente di adattare la frequenza dei discenti a seconda delle loro esigenze professionali e di impegno temporale. È possibile frequentare i moduli in modo disgiunto conseguendo il Diploma al raggiungimento del numero di moduli richiesti.

Il Modulo – 9-11 aprile 2021 - Webinar e-learning Cefalee primarie "minori", nevralgie del capo ed algie facciali

Coordinatore: Dott.ssa Anna Ambrosini

I Seminario – 15 maggio 2021 - Webinar e-learning Tossina botulinica ed emicrania cronica: aspetti tecnici, evidenze scientifiche, raccomandazioni e studi di real life

Coordinatore: Dott. Andrea Negro

Per informazioni: Segreteria organizzativa NICO Congressi S.r.l.: T. 055.8797796; 055 8797843; info@nicocongressi.it;

I NOSTRI MIGLIORI AUGURI DI

BUONA PASQUA

Il Presidente





ANNO XVII • N. 1 MARZO • 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).