



# Giornale delle Cefalee

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

Anno XVIII • N. 3 • Ottobre 2022

## SOMMARIO

**1** L'EDITORIALE  
DOVE FIORISCONO I LIMONI  
Domenico Cassano

**2** L'INCANTO DEI SENSI  
E DELL'ANIMA  
Filippo Brighina

**2** XXXVI CONGRESSO  
NAZIONALE SISC  
Presentazione

**3** GESTIONE DEL PAZIENTE  
EMICRANICO CON ECCESSIVO  
USO DI FARMACI SINTOMATICI  
Gianluca Coppola

**4** EMICRANIA: UP TO DATE  
SU POTENZIALI  
BIOMARCATORI E TARGET  
Rosaria Greco

**4** NOVITÀ  
DALLA LETTERATURA 2022  
Anticorpi monoclonali anti-CGRP  
Marco Trucco, Valentina Saia

**7** ANTROPOLOGIA  
La cefalea attribuita a jettatura  
Franco Salerno

## EDITORIALE DOVE FIORISCONO I LIMONI

Domenico Cassano

Tutto è pronto per lo svolgersi del 36° Congresso Nazionale della nostra Società – il primo in presenza dopo la lunga epidemia da COVID. Particolarmente felice la scelta della location: il capoluogo dell'antica Trinacria, l'isola che "taglia in due il Mediterraneo", una terra che da sempre ha stimolato l'immaginario di artisti, filosofi e letterati.

Per molti protagonisti del Grand Tour, il viaggio in Sicilia ha rappresentato qualcosa di più di un semplice viaggio. Quando Goethe visita la Sicilia all'età di 37 anni rimane folgorato dalle bellezze paesaggistiche e artistiche dell'isola. Nel suo *Viaggio in Italia* pubblicato nel 1816 riporta: "È in Sicilia che si trova la chiave di tutto". Fortemente suggestivo è l'impatto dello scrittore tedesco con il capoluogo siciliano: "Chi ha il visto il cielo di Palermo non potrà più dimenticarlo". Ammalia-to dalle spalliere di limoni che adornano i giardini della città, dedica all'isola una tra le sue più celebri liriche *Dove fioriscono i limoni*. Un verso di tale poesia sarà scelto dal musicista viennese Johann Strauss (figlio) quale titolo per un valzer, ispirato dall'incanto dei luoghi, presentato in anteprima al Regio di Torino nel maggio 1874.

Nel 1885, Guy de Maupassant nel raggiungere le coste sicule a bordo della sua imbarcazione *Bel Ami* decanta quei «paesaggi così meravigliosamente impreveduti» ed esalta l'eclittismo dell'arte siciliana. Nel suo report di viaggio *La Sicile* annota: "Tutti questi monumenti non sono né arabi, né gotici, né bizantini bensì siciliani, e si può dire che esiste un'arte siciliana e uno stile siciliano, che è certamente il più affascinante, il più vario, colorito e ricco di fantasia tra tutti gli stili architettonici". Lo scrittore francese visita Palermo con l'intento

di seguire le orme di Richard Wagner: alloggia per questo nella stessa stanza del *Grand Hotel et des Palmes* dove, nell'inverno del 1881, aveva soggiornato il grande musicista tedesco. Un articolo pubblicato nel 1900 su *L'Ora* della Città descrive il forte stato emozionale vissuto nell'aprire un armadio ancora odorante di oli all'essenza di rose con i quali Wagner era solito impregnare la propria biancheria.

Per Freud il viaggio nell'isola, compiuto nel settembre 1910 in compagnia del suo allievo Sándor Ferenczi, rappresenterà la scena finale della sua vicenda edipica: se Roma si era posta sotto il segno del padre, la Sicilia costituisce un sito materno rivelatosi persino nelle arcaiche statuine di terracotta, raffiguranti immagini femminili, che catturano la sua attenzione nel mentre visitava il Museo archeologico di Siracusa. Nella lettera a Jung, datata 24 Settembre 1910, scrive: "la Sicilia è la regione più bella d'Italia [...], ha conservato pezzi veramente unici della grecità scomparsa, reminiscenze infantili che consentono di trarre conclusioni riguardo al complesso nucleare".

Anche il capoluogo siciliano eserciterà un particolare fascino sul padre della psicoanalisi. In una lettera indirizzata alla moglie Martha Bernays scrive: "Palermo è stata una goduria inaudita"; altresì esprime alla figlia Martha i sensi di colpa provati nel non poter condividere la bellezza dei luoghi: «mi dispiace terribilmente di non poter dare tutto ciò anche a voi...; continuo a godermela da solo, ma in fondo con rammarico» (*Lettera a Martha Freud*, Palermo, 15 settembre 1910).

Più recentemente, lo scrittore Roger Peyrefitte nella sua opera *Dal Vesuvio all'Etna* (1991) riferendo-

si alla Sicilia afferma: "nessun'altra isola alza una fronte più radiosa sull'orizzonte della nostra civiltà. Anzi un frontone, come quello di un tempio". E considera Palermo una mirabile sintesi delle varie civiltà siciliane: "È città greca per le sue origini, per la sua luce, per le metope del suo museo, degne di quelle di Olimpia. È romana per il ricordo delle sue lotte contro Cartagine e per i mosaici della villa Bonanno. È araba per le piccole cupole di alcune sue chiese, eredi delle moschee. È francese per la dinastia degli Altavilla che l'abbellirono. È tedesca per le tombe degli Hohenstaufen. È spagnola per Carlo V. È inglese per Nelson e Lady Hamilton".

Passando a considerare l'universo letterario che ruota intorno all'identità tipica dei siciliani – ciò che configura il volto della "sicilianità" – l'immagine che ne deriva corrisponde a un misto tra realtà e immaginazione.

Leonardo Sciascia, in un'intervista rilasciata al *Corriere della Sera* nel marzo 2008, afferma che non esiste una sola Sicilia ma "molteplici Sicilie, che al continentale si offrono e poi si nascondono in un gioco di specchi". Il perchè lo chiarisce Gerardo Bufalino nel suo scritto *L'isola plurale*: l'anima siciliana è "sempre in bilico fra mito e sofisma, tra calcolo e demenza; sempre pronta a ribaltarsi nel suo contrario".

Un popolo inalterabile e refrattario ai cambiamenti della storia, come afferma con disincanto il principe di Salina nel capolavoro *Il Gattopardo*: "Noi fummo i Gattopardi, i Leoni; quelli che ci sostituiranno saranno gli sciacalletti, le iene; e tutti quanti Gattopardi, sciacalli e pecore continueremo a crederci il sale della terra".

Un'etnia altresì incapace di "esprimere qualcosa di importante con le proprie mani": "Sono venticinque secoli che portiamo sulle spalle il peso di magnifiche civiltà tutte venute da fuori, nessuna germogliata da noi stessi; noi siamo dei bianchi quanto lo è la regina d'Inghilterra; eppure da duemilacinquecento anni siamo colonia" (da *Il Gattopardo*, per bocca del principe di Salina).

Pirandello, in aggiunta, ne evidenzia la fragile identità, sempre in bilico tra l'essere *uno, nessuno e centomila*, mentre Vitaliano Brancati conia il termine *gallismo* per definire una peculiare qualità del Siciliano: il ritenersi campione in tema di faccende d'amore, anche se nei fatti poi è "tutto fumo e niente arrosto".

"Per molti di noi siciliani - scrive l'autore de *Il bell'Antonio* - il segreto della felicità è tutto racchiuso in queste parole, nell'apparenza molto semplici, nella sostanza inattuabili: amarsi di meno".

Insomma il destino di non sentirsi mai sereni, perché la sicilianità, conclude Roberto Alajmo, è "rimorso, non orgoglio".

Lo scrittore e drammaturgo palermitano nel suo libro *L'arte di annacarsi* (termine dialettale traducibile in "cullarsi") allude a uno stile di vita che prevede il muoversi al massimo per spostarsi il minimo: un'immagine che, a suo dire, descrive bene lo spirito dell'isola e ancor più la disposizione d'animo dei siciliani, permeata da diffidenza.

L'autore mette in guardia chiunque decida di avventurarsi in un viaggio in Sicilia: "Pur restando immobile, l'Isola si muove. Non è uno di quei posti dove si va a cercare la conferma delle proprie conoscenze". Piuttosto un itinerario non lineare, sulla scorta di pure suggestioni, guidato dalla bellezza, permeato da un lucido pessimismo. Come un atto d'amore che non conosce né condizioni né rimpianti.



Fig. - La scena cult del ballo con Claudia Cardinale e Burt Lancaster, dal film *Il Gattopardo*, regia di Luchino Visconti (1963).

## L'INCANTO DEI SENSI E DELL'ANIMA

Filippo Brighina

Coordinatore del Congresso a Palermo

Non è senza emozione, e lo dico schiettamente senza retorica alcuna, che accolgo l'invito dell'amico Mimmo Cassano, Direttore del Giornale, a scrivere queste righe in stretta prossimità del XXXVI Congresso delle Cefalee che, per la prima volta nella storia della SISC, si svolgerà a Palermo.

Innanzitutto mi è d'obbligo, ma lo faccio anche con sincero piacere, ringraziare il presidente della nostra Società il prof. Calabresi e il Direttivo tutto per aver voluto dare il 'La' a questa avventura accettando la proposta di portare il congresso a Palermo; altresì per il contributo prezioso e determinante fornito all'articolazione organizzativa e scientifica dello stesso; per la costruzione di un programma ricco, stimolante e innovativo, sviluppatosi in un contesto di grande fermento ideativo, favorito dal clima di cooperazione aperta e liberale, che il Presidente ha saputo garantire e che,

sono sicuro, non mancherà di entusiasmarvi.

Soggiognerete a Palermo e spero, anzi credo di poterci scommettere, che anche la città non lesinerà occasioni per intrigarvi e, osando di più, anche di affascinarvi.

Condivido con l'amico Mimmo Cassano, oltre che la passione per le cefalee, che ci accomuna tutti, anche quella per l'arte e più in generale per il bello: nel raccontare le tante storie relative a questo mondo egli non finisce mai di stupire. Pur non avendone approfondita conoscenza, riesco anch'io a incantarmi, a sentirne la meraviglia, quella capacità di intrappolare l'infinito e di percepire le realtà più profonde che la vera arte sa rappresentare. E qui a Palermo di occasioni di meraviglia non avrete difficoltà a trovarne. E la meraviglia e la contemplazione qui da noi si articolano nella natura e nella vita, si incarnano e affondano le radici in quella

dimensione del *Sogno* che Tomasi di Lampedusa nel *Gattopardo* sa far raccontare magistralmente al principe di Salina, don Fabrizio Corbera, nel dialogo col povero Chevalley, l'emissario dell'appena nato regno, che viene a proporgli un ruolo nel nuovo Senato.

Questa dimensione in tutta la sua profondità, la sua forza e la sua naturale bellezza è lì pronta a sorprendervi e a conquistarvi a ogni piè sospinto, nelle manifestazioni della cultura e dell'arte, nelle piazze, nelle chiese, nei monumenti, ma anche nello spettacolo straordinario della natura, e nella vita quotidiana, nei mercati, nelle meraviglie della nostra cucina.

Disponete i sensi e l'animo all'ascolto e non ne rimarrete delusi.

Buon congresso e buona Palermo a tutti!

## IL XXXVI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SISC PRESENTAZIONE



L'evento - il primo in presenza dopo l'epidemia da COVID - costituisce una rinnovata occasione di aggiornamento e confronto tra esperti di tutte le discipline coinvolte nell'ambito delle cefalee.

Gli aggiornamenti riguarderanno i variegati aspetti della disciplina, da quello farmacologico a quello non farmacologico, dai modelli preclinici alla

fisiopatologia delle cefalee primarie e secondarie, comprese quelle dovute o aggravate dalla infezione da SARS-COV 19 o quelle da mettere in relazione alla vaccinazione.

Particolare attenzione verrà data ai meccanismi di trasformazione da forme episodiche a croniche, alla comorbidità bidirezionale ed alle cefalee in età evolutiva, molto spesso specchio di quello che accadrà nel cefalalgico adulto.

Anche quest'anno, grazie alla prossima messa in commercio di nuove molecole, si discuterà degli ultimi trial clinici e dei dati real-life riguardanti gli anticorpi monoclonali contro il CGRP e le ultime novità relative al trattamento dell'attacco emicranico con piccole molecole anti-recettore CGRP,

chiamate gepanti, e con gli agonisti del recettore 5-HT<sub>1F</sub>, chiamati ditani.

Inoltre, si parlerà di prevenzione e ricerca in ambito di sanità pubblica con rappresentanti delle istituzioni allo scopo di favorire l'individuazione di reti assistenziali e percorsi diagnostico-terapeutici atti a facilitare la gestione e la canalizzazione del paziente verso una diagnosi certa ed un trattamento più efficace.

Nel solco di una tradizione ormai pluridecennale, il Congresso, specchio dei principi fondanti della Società, manterrà anche quest'anno un profilo e una caratterizzazione di forte multidisciplinarietà. Questo nella ferma convinzione che l'ispirazione a tale principio giovi ad una più ampia ed approfondita conoscenza della patologia cefalalgica, aprendo anche più fronti possibili d'attacco alla stessa con lo scopo ultimo di migliorare la qualità di vita del paziente.



# GESTIONE DEL PAZIENTE EMICRANICO CON ECCESSIVO USO DI FARMACI SINTOMATICI.

Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma Polo Pontino-ICOT, Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Latina

In accordo ai criteri diagnostici della Classificazione Internazionale delle Cefalee<sup>1</sup>, l'uso eccessivo di qualunque farmaco sintomatico per la cura delle cefalee può contribuire a trasformare o essere esso stesso causa di trasformazione di una cefalea di tipo tensivo o emicranico in una cefalea cronica quotidiana. Questo accade sia che si faccia un uso eccessivo di triptani, ergotaminici, oppioidi o analgesici in combinazione ( $\geq 10$  giorni con assunzione/mese da almeno 3 mesi) che di antiinfiammatori non-steroidi o paracetamolo ( $\geq 15$  giorni con assunzione/mese da almeno 3 mesi).

La certezza della diagnosi di cefalea da uso eccessivo di sintomatici si può ottenere solo se la frequenza della cefalea si riduce fino a ritornare episodica dopo disassuefazione dai farmaci sintomatici di cui il paziente faceva un uso smodato. Altrimenti la diagnosi è doppia: cefalea da uso eccessivo di sintomatici + emicrania cronica.

La prevalenza a un anno della cefalea da uso eccessivo di sintomatici in adulti, basata su studi rappresentativi di varie nazioni, mediamente è dell'1-2% (tra 0,5 e 7,2%) ed è più alta in un range di età compreso tra 30 e 50 anni, con una netta prevalenza nel sesso femminile (4:1 F:M)<sup>2</sup>. In Italia la prevalenza si stima intorno all'1,7%<sup>3</sup>. Seppure sia una cefalea di tipo tensivo che un'emicrania possono evolvere in una forma cronica da uso eccessivo di sintomatici, in Italia la diagnosi primaria è, in più dell'80% dei casi, emicrania e nella restante percentuale una doppia diagnosi<sup>4</sup>. Nei pazienti con diagnosi primaria di emicrania il farmaco di cui maggiormente si fa un uso eccessivo è il triptano, mentre l'analgesico semplice è quello scelto dalla stragrande maggioranza di quelli con diagnosi primaria di cefalea di tipo tensivo<sup>4</sup>.

Una storia familiare di cefalea cronica ed eccessivo uso di sintomatici è un fattore di rischio per la cronicizzazione della cefalea. Infatti, su 80 pazienti con cefalea da uso eccessivo di sintomatici, il 28,7% aveva una storia familiare positiva, con un 21,2% positivo anche per abuso di altre sostanze, mentre questo non succedeva in 21 pazienti affetti da emicrania cronica senza uso eccessivo di sintomatici<sup>5</sup>.

Ci sono evidenze sperimentali e cliniche che alla base dell'evoluzione di una cefalea episodica in cronica ci sia un processo di sensitizzazione della cosiddetta matrice del dolore corticale<sup>6</sup> ed in particolar modo del circuito cerebrale fronto-striato-limbico, sostenuto dall'uso smodato del farmaco sintomatico. Quest'ultimo innescherebbe un meccanismo di desiderio e ricompensa, che è alla base di qualunque condotta di dipendenza<sup>7</sup>.

Ci sono diverse controversie che girano intorno a questa forma di cefalea secondaria. Infatti, a causa della rimozione dall'ultima revisione della Classificazione Internazionale del criterio ex-adiuvantibus del ritorno ad una forma episodica dopo disassuefazione da farmaco, è possibile fare diagnosi di cefalea da uso eccessivo di sintomatici anche senza provare la secondarietà della cefalea. Quindi non si può sapere quanti pazienti con questa cefalea realmente hanno una forma da uso eccessivo di sintomatici, pertanto non si è certi sul criterio di causalità, contribuendo a porre una stimmate sul paziente. Dall'altro lato bisogna anche sottolineare che molti studi sulla disassuefazione non sono controllati, non usano procedure standard e non

tutti i pazienti beneficiano delle procedure di disassuefazione. Proprio queste ultime considerazioni hanno alimentato la diatriba tra chi è pro disassuefazione<sup>8</sup> e chi non la reputa necessaria<sup>9</sup>.

Uno studio pubblicato su JAMA ha apparentemente messo la parola fine a questa discussione. Carlsen e colleghi<sup>10</sup> infatti hanno sottoposto un gruppo di 120 pazienti affetti da cefalea da uso eccessivo di sintomatici a sola disassuefazione, a sola terapia preventiva o ad entrambe le procedure di disassuefazione e prevenzione in simultanea e hanno osservato cosa succedeva nell'arco di sei mesi. Le riduzioni numericamente maggiori di giorni con cefalea, giorni con emicrania, giorni con uso di farmaci e intensità della cefalea sono state osservate nel gruppo sottoposto ad entrambe le procedure di disassuefazione e prevenzione. I pazienti del gruppo disassuefazione+prevenzione avevano una probabilità significativamente maggiore di guarire dalla cefalea da uso eccessivo di sintomatici (98,8%) rispetto ai pazienti del gruppo solo prevenzione (74,3%) o solo disassuefazione (88,9%). Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo disassuefazione+prevenzione ritornava a soffrire di cefalea episodica rispetto al gruppo sola disassuefazione. Alla luce di questi risultati, gli autori concludono raccomandando l'instaurazione di una terapia di profilassi fin dall'inizio della sospensione del farmaco di uso eccessivo. Bisogna però notare alcuni limiti dello studio come l'aver permesso l'assunzione di antiemetici (metoclopramide) e di neurolettici (prometazina) durante la disassuefazione - farmaci noti per essere potenzialmente efficaci nella terapia dell'attacco di emicrania<sup>11</sup> - e l'aver fornito informazioni sull'astinenza da farmaco in relazione al progetto di ricerca anche a chi veniva sottoposto alla sola terapia preventiva. Non di meno si deve notare come sia altissima la percentuale di pazienti (quasi il 90%) in cui un intervento non-farmacologico semplice come la repentina interruzione dell'uso eccessivo di sintomatici ha avuto un effetto benefico superiore ad una qualunque terapia farmacologica<sup>10</sup>.

Che la sola disassuefazione possa risultare efficace, soprattutto in chi non l'aveva mai tentata in precedenza, è sottolineato anche dal fatto che il solo forte suggerimento di smettere di assumere qualunque sintomatico è ugualmente efficace nel far ritornare ad una forma episodica il paziente cronico e nel ridurre il numero di sintomatici assunti/mese, che una disassuefazione farmacologica, con o senza l'immediato inizio di una terapia di profilassi<sup>12</sup>. Pijpers e colleghi<sup>13</sup> hanno mostrato come l'aggiunta in doppio cieco di tossina botulinica tipo A a un trattamento acuto di disassuefazione non aumentava l'efficacia clinica della sola disassuefazione lungo un periodo di osservazione di 48 settimane, sia per quanto riguarda la riduzione del numero di giorni con cefalea che di giorni con emicrania.

Nonostante queste chiare evidenze a favore sia della sola sospensione del farmaco di uso eccessivo, sia della maggior efficacia clinica quando questo avviene in simultanea all'inizio di una terapia di profilassi, la recente introduzione nell'armamentario terapeutico dell'emicrania degli anticorpi monoclonali contro il ligando o il recettore del CGRP ha fatto, a mio avviso, erroneamente pensare che non ci sia più il bisogno di avvisare il paziente dei

rischi che incorre nell'uso protratto del sintomatico. Questo nasce dall'evidenza che gli anticorpi monoclonali erenumab, fremanezumab e galcanezumab sono efficaci indipendentemente dal fatto che al momento dell'inclusione il paziente era in una fase di uso eccessivo di sintomatici o no<sup>14-16</sup>. Infatti, rimane ancora da verificare con uno studio ad-hoc se l'aggiunta, in chi riempie i criteri della cefalea da uso eccessivo di sintomatici, di un periodo di disassuefazione alla terapia con monoclonale possa aumentare il beneficio clinico della sola terapia di profilassi con monoclonale.

In conclusione, è bene sottolineare che l'uso eccessivo di farmaci sintomatici è sicuramente un problema sociale nel mondo delle cefalee. Una corretta informazione e un'educazione comportamentale all'uso del sintomatico, a qualunque classe farmacologica appartenga, sono essenziali, a partire dal farmacista, passando per il paziente e arrivando al medico, esperto e non, in cefalee.

## Bibliografia

1. ICHD. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
2. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia* 2016; 36: 15-28.
3. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 377-381.
4. Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain* 2016; 17: 1-12.
5. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache* 2009; 49: 412-418.
6. Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol* 2010; 10: 126.
7. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 62-68.
8. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia* 2012; 32: 420-2.
9. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia* 2012; 32: 423-427.
10. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1069-1078.
11. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache* 2012; 52: 292-306.
12. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, et al. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013; 14: 10.
13. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, et al. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain* 2019; 142: 1203-1214.
14. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019; 92: E2309-E2320.
15. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*; 21. Epub ahead of print 21 September 2020. DOI: 10.1186/S10194-020-01173-8.
16. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021; 41: 340-352.

# EMICRANIA: UP TO DATE SU POTENZIALI BIOMARCATORI E TARGET

Rosaria Greco

Headache Science and Neuro-rehabilitation Center, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

L'emicrania è una malattia neurologica complessa e altamente invalidante il cui trattamento è difficile in molti pazienti anche dopo la recente disponibilità dei primi farmaci preventivi specifici, gli anticorpi monoclonali diretti al peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), uno degli elementi cardine della fisiopatologia dell'emicrania. La patogenesi dell'emicrania è multifattoriale e coinvolge pertanto, molteplici fattori periferici/centrali incluso il sistema immunitario. Certamente un ruolo cruciale è svolto dall'attivazione del sistema trigemino-vascolare, mentre la depressione corticale diffusa è considerata un meccanismo fisiopatologico alla base dell'aura. Tuttavia, la comprensione dell'eziologia dell'emicrania rimane incompleta.

Sebbene l'identificazione e la convalida dei biomarcatori abbiano notevolmente migliorato la precisione diagnostica e le misure dell'efficacia terapeutica in altre malattie, non sono disponibili, attualmente, biomarcatori ideali per l'emicrania sia episodica che cronica. La comunità scientifica si adopera da anni per individuare possibili biomarcatori e bersagli farmacologici. Studi preclinici e clinici hanno, infatti, prodotto un elenco molto numeroso di potenziali biomarcatori neurofisiologici, biochimici e di neuroimaging dell'emicrania ed individuato, nello stesso tempo, i possibili meccanismi coinvolti.

Diversi marcatori biochimici, ad esempio, sono implicati nell'attivazione e sensibilizzazione delle strutture del sistema trigeminovascolare, come il CGRP, il polipeptide attivante l'adenilato-ciclasasi ipofisario (PACAP), il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e la sostanza P. Varie citochine, tra cui il fattore di necrosi tumorale (TNF), l'interleuchina (IL) 1beta, IL-6, e l'adiponectina, sono implicate nell'infiammazione, nella modulazione della soglia del dolore emicranico, nella sensibilizzazione delle fibre del nervo

trigemino e, di conseguenza, nell'attacco. In tale contesto ben si inseriscono alcuni recettori-canale che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRP – Transient Receptor Potential Channels) strettamente legati ai meccanismi di dolore e infiammazione. In particolare, vanno ricordati i canali TRPA1 i quali, una volta attivati, promuovono il rilascio di CGRP, portando quindi all'attivazione del sistema trigemino-vascolare.

Un'altra classe di molecole che ha, recentemente, guadagnato interesse nell'ambito dei presunti biomarcatori per l'emicrania è rappresentata dai brevi filamenti non codificanti di RNA (costituiti da circa 22 nucleotidi), i microRNA (miRNAs). Questi ultimi sono considerati regolatori epigenetici di diversi processi biologici e sono in grado di spostarsi tra i compartimenti subcellulari per regolare i processi traslazionali e trascrizionali di proteine target. Studi recenti hanno valutato il loro ruolo come biomarcatori e bersagli terapeutici in un'ampia gamma di malattie infiammatorie e di dolore, incluso quello emicranico. Per ciascuna patologia sono stati individuati e suggeriti uno o più miRNAs in relazione a diversi aspetti, ovvero fisiopatologia/diagnosi, follow-up o trattamento, confermando così l'enorme potenzialità di queste molecole.

Sfortunatamente l'applicazione clinica dei biomarcatori/mediatori individuati è molto limitata per la mancanza di coerenza tra gli studi e, in alcuni casi, a causa della loro bassa specificità.

In relazione al progresso nel campo della terapia invece, i cannabinoidi, in particolare il sistema endocannabinoide consistente dei recettori CB1 e CB2, dei loro lipidi endogeni (es. anandamide) e degli enzimi che catalizzano la biosintesi o la degradazione di questi lipidi, sembra rappresentare un buon target. Risultati preclinici e clinici suggeriscono che

gli endocannabinoidi e i lipidi correlati, come la palmitoiletanolamide (PEA), possono essere rilevanti per il trattamento del dolore emicranico. Inoltre, la modulazione del tono endocannabinoide in modelli animali, attraverso l'inibizione degli enzimi degradanti questi mediatori lipidici, potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico.

Nonostante i traguardi scientifici raggiunti fino ad ora, ulteriori studi sulla combinazione e integrazione di questi dati sono necessari per definire meglio il ruolo dei diversi biomarcatori e/o target terapeutici, al fine di contribuire allo sviluppo di una diagnosi più specifica e quindi di una terapia personalizzata e mirata per le varie tipologie di pazienti.

## Bibliografia essenziale

- Ahmad L, Demartini C, Corrado M, Vaghi G, Piella E, Allena M, Zanaboni AM, Greco R, Tassorelli C, De Icco R, Expression of Selected microRNAs in Migraine: A New Class of Possible Biomarkers of Disease? Processes 2021
- Ashina, M. Migraine. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1866–1876, doi:10.1056/NEJMra1915327.
- Ashina, M.; Terwindt, G.M.; Al-Karagholi, M.A.M.; de Boer, I.; Lee, M.J.; Hay, D.L.; Schulte, L.H.; Hadjikhani, N.; Sinclair, A.J.; Ashina, H.; et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. Lancet 2021, 397, 1496–1504, doi:10.1016/S0140-6736(20)32162-0.
- Burstein, R.; Nosedà, R.; Borsook, D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. J. Neurosci. 2015, 35, 6619–6629, doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
- Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Francavilla M, De Icco R, Ahmad L, Tassorelli C. The endocannabinoid system and related lipids as potential targets for the treatment of migraine-related pain. Headache. 2022 Mar;62(3):227-240. doi: 10.1111/head.14267. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35179780.
- O'Brien, J.; Hayder, H.; Zayed, Y.; Peng, C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018, 9, 1–12, doi:10.3389/fendo.2018.00402.
- Tassorelli C, Greco R, Silberstein SD. The endocannabinoid system in migraine: from bench to pharmacy and back. Curr Opin Neurol. 2019 Jun;32(3):405-412. doi: 10.1097/WCO.0000000000000688. PMID: 30883435.
- Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. J Headache Pain. 2021 Jun 10;22(1):55. doi: 10.1186/s10194-021-01271-1. PMID: 34112082; PMCID: PMC8192049.

## NOVITÀ DALLA LETTERATURA 2022 ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

Marco Trucco, <sup>1</sup>Valentina Saia

Già Responsabile Centro Cefalee, S. C. Neurologia – Osp. S. Corona – Pietra Ligure (SV)  
Segretario Sezione Regionale SISC Nord-Ovest

<sup>1</sup>Dirigente Medico presso S. C. Neurologia – Osp. S. Corona – Pietra Ligure (SV)

Data la grande attualità dell'argomento, il Comitato di Redazione del Giornale delle Cefalee ha ritenuto opportuno dedicare nuovamente la Rassegna Bibliografica "NOVITÀ DALLA LETTERATURA" dell'attuale numero alla ricerca sugli Anticorpi Monoclonali nella profilassi dell'emicrania.

**Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, Hours-Zesiger P, Nickisch J, Sieder C, Hentschke C, Maier-Peuschle M. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomized, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalgia 2022;42(2):108-118. doi: 10.1177/03331024211053571**

L'articolo riporta i risultati di uno studio di valutazione comparata dell'efficacia e sicurezza dell'erenumab (E), anticorpo monoclonale (mAb) umano anti recettore del CGRP, nella profilassi dell'emicrania, versus topiramato (TPM), farmaco ampiamente impiegato per tale indicazione (Studio HER-MES). Lo studio è il primo trial in doppio cieco randomizzato

che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di un mAb anti-CGRP nei confronti di una terapia profilattica antiemicranica tradizionale.

Trattasi di un trial multicentrico, in doppio cieco controllato, randomizzato, versus sostanza attiva in gruppi paralleli, di fase 4, condotto in 82 Centri in Germania su 949 pazienti affetti da emicrania episodica e cronica, dei quali 777 sono stati ammessi alla fase di trattamento in doppio cieco randomizzato (1 perso all'analisi finale, compiuta pertanto su 776 pazienti), della durata di 24 settimane, preceduta da una fase di screening di 2 settimane, da una fase di base di 4 settimane per la valutazione della frequenza delle crisi mediante diario e seguita da una fase di follow-up di 4 settimane per ulteriore valutazione della sicurezza. I pazienti, di età 18-65 anni, affetti da emicrania con e senz'aura da almeno 1 anno, ricevevano at random erenumab 70 o 140 mg s. c. (se dose 70 mg inefficace, era incrementabile) o topiramato per os a dosi crescenti fino a 50-100 mg, più il placebo che mimava la modalità di som-

ministrazione dell'altra sostanza. Non dovevano aver mai ricevuto un mAb o TPM, sodio valproato o tossina botulinica, mentre potevano aver fallito una o più profilassi con beta-bloccanti, flunarizina o amitriptilina.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che sospendevano E o TPM nella fase in doppio cieco a causa di eventi avversi. Tuttavia tali pazienti potevano rimanere nello studio per successive valutazioni mediante diario delle crisi.

L'endpoint secondario era la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione dal baseline di almeno il 50% dei giorni di emicrania al mese (MMD) nel 4°-6° mese della fase di doppio cieco. Venivano inoltre presi in considerazione i seguenti parametri: variazione media dei MMD dal baseline ai mesi 4°-6° della fase di doppio cieco; variazione delle scale di qualità della vita SF-36v2 e HIT-6; parametri clinici e strumentali di sicurezza.

I pazienti, randomizzati in proporzione esattamente bilanciata tra i due trattamenti (E 388, TPM 388),



età media aa.  $40.7 \pm 12.4$ , range 18-66, F 85.8%, M 14.2%, durata media di malattia aa.  $21.9 \pm 12.4$ , nel 34.3% affetti da emicrania con aura, per il 59.4% naïve ad ogni profilassi, ricevettero i vari dosaggi dei farmaci in esame (v. sopra), peraltro entrambi incrementabili (ma non riducibili) nel corso dell'osservazione. Il confronto tra i due farmaci nel conseguimento degli obiettivi primario e secondario risultò largamente a favore dell'E per entrambi i parametri: E fu sospeso dal 10.6% dei pazienti (41/388) contro il 38.9% di sospensione del TPM (151/388); il 55.4% dei pazienti con E (215/388) ottenne una riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD negli ultimi 3 mesi del periodo di osservazione in doppio cieco, contro il 31.2% (121/388) dei pazienti del gruppo TPM (in tutti i casi con significatività statistica di  $p < 0.001$ ), così come un'altrettanto significativa riduzione dei MMD nella stessa fase. Anche entrambe le scale di qualità della vita videro un miglioramento marcatamente maggiore nel gruppo E rispetto al gruppo TPM.

Il lavoro, che associava un disegno in doppio cieco randomizzato ad alcune procedure caratteristiche dell'impiego dei farmaci nella real-life, ha senz'altro dimostrato sia la migliore tollerabilità che la maggiore efficacia dell'E nei confronti del TPM, nonché il loro diverso impatto sulla qualità di vita dei pazienti, ampiamente ipotizzabili in base ai risultati degli studi registrativi in doppio cieco vs. placebo sull'E e della loro estensione in aperto, ma col pregio di aver messo a confronto per la prima volta un mAb con una profilassi antiemicranica tradizionale.

Tuttavia lo studio ha vari aspetti discutibili, sia nelle procedure adottate sia nell'analisi dei risultati, alcuni dei quali sono stati segnalati dagli stessi Autori.

Una delle criticità segnalate riguardava la mancanza di un braccio placebo, decisa per motivi etici data l'indiscussa efficacia di entrambi i farmaci. Un'altra era la percentuale di abbandono dello studio per eventi avversi, molto superiore a quella osservata in studi registrativi sia su E che su TPM. Gli Autori la attribuiscono ad un effetto nocebo, che ha portato alcuni pazienti, informati dei possibili effetti collaterali di entrambi i farmaci, ad attribuire al placebo (somministrato in entrambi i gruppi di trattamento) gli effetti collaterali del farmaco attivo (es. alcuni pazienti trattati con E attivo + TPM placebo hanno presentato effetti avversi tipici del TPM). Inoltre la maggiore specificità degli effetti collaterali riportati dai pazienti trattati con TPM attivo potrebbe aver condotto ad una parziale perdita della doppia cecità. Non vengono riportati effetti avversi locali dell'iniezione di E, segnalati in tutti gli studi registrativi. La titolazione del TPM e le dosi finali di entrambi i farmaci non erano identiche per tutti i pazienti, riproducendo uno schema di trattamento tipico della real-life, ma che in parte comprometteva l'omogeneità delle osservazioni. Dalle date riportate risulta che le ultime visite erano programmate fino alla fine di luglio 2020, in piena pandemia da Covid-19, che potrebbe aver influenzato la regolarità delle osservazioni; il dato non viene segnalato.

Pur con tali limiti, il lavoro rimane interessante, sia come confronto in doppio cieco tra farmaci attivi, sia nello sforzo di riprodurre le condizioni cliniche della real-life. Un importante correlato è la possibilità di estendere la percentuale di pazienti sottoposti a profilassi antiemicranica mediante l'impiego dell'mAb, sfruttandone la superiore efficacia e tollerabilità nei confronti delle terapie finora impiegate.

**Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, Hand AL, Tockhorn-Heidenreich A. Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). Clin Drug Investig 2022. doi: 10.1007/s40261-021-01115-5**

Il presente articolo tratta di alcuni parametri riguardanti la Qualità di Vita (QoL) e la disabilità in pazien-

ti, affetti da emicrania episodica (EM) con almeno 4 giorni di emicrania al mese e cronica (CM), che avevano presentato fallimenti (sospensione della terapia per insufficiente efficacia e/o tollerabilità) di due - quattro categorie di farmaci impiegati nella profilassi antiemicranica. Questi pazienti erano stati precedentemente arruolati in uno studio di Fase IIIb, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco vs. placebo (CONQUER) (1), che ha indagato l'efficacia e la tollerabilità del galcanezumab (G), anticorpo monoclonale umanizzato anti-CGRP, alla dose di 120 mg s. c./mese + dose di carico di 240 mg. Lo studio in esame può considerarsi un'estensione del precedente.

Nello studio CONQUER i pazienti, dopo due fasi di screening e assessment delle condizioni di baseline, venivano assegnati at random al trattamento in doppio cieco con G o placebo (durata 3 mesi), seguito da un periodo di trattamento in aperto con solo G, sempre della durata di 3 mesi. Le profilassi fallite includevano beta-bloccanti, neuromodulatori, amitriptilina, flunarizina, candesartan, tossina botulinica. Si segnala che la semplice controindicazione a uno o più dei trattamenti citati non era considerata fallimento terapeutico e non rappresentava pertanto un criterio di inclusione. L'endpoint primario era la variazione dei giorni di emicrania al mese (MMD) rispetto alla baseline.

Ai pazienti arruolati nello studio (n.: 462, G 232, placebo 230; età media aa.  $45.77 \pm 11.84$ , range 18-75 aa.; F 397 (85.93%); EM 269, CM 193; n. medio di profilassi fallite 3.47) era stato richiesto di compilare alcuni questionari indicativi dell'influenza della patologia sulla QoL, disabilità e percezione del proprio stato di salute, di cui tratta il presente articolo. Il MSQ v2.1 (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1) definisce in tre sottoscale (Role-Function-Restrictive: RF-R; Role-Function-Preventive: RF-P; Emotional Function: EF) l'impatto dell'emicrania sul lavoro, attività quotidiane, relazioni interpersonali, tempo libero, concentrazione, energia ed emozioni, riferendosi alle ultime quattro settimane. La scala MIDAS quantifica la disabilità dovuta all'emicrania negli ultimi tre mesi, riferendosi ai giorni persi sul lavoro o alle attività quotidiane o sociali e alla minore produttività. Il questionario EQ-5D-5L specifica l'autopercezione dello stato di salute del paziente nel giorno del test e comprende un questionario e una scala di valutazione analogica (VAS).

Al 3° mese di trattamento, i parametri presi in esame risultavano largamente migliorati rispetto alla baseline nel gruppo G nei confronti del gruppo placebo. Questo era valido sia per le tre sottoscale del questionario riguardanti l'impatto dell'emicrania sul funzionamento lavorativo, sociale ed emozionale (MSQ v2.1: RF-R, RF-P; EF) e per la scala di disabilità MIDAS, sia per i pazienti con EM che per quelli con CM. Per il primo questionario i risultati erano significativi già dal 1° mese.

il questionario sulla percezione dello stato di salute (EQ-5D-5L) ha mostrato al 3° mese miglioramenti nel gruppo G vs. placebo non statisticamente significativi, mentre l'autopercezione dello stato di salute espressa mediante scala analogica (VAS) è risultata significativamente migliore sempre nel gruppo G. Durante il periodo di trattamento in open-label, i risultati si sono consolidati per i pazienti che proseguivano il trattamento con G, mentre quelli che venivano dal trattamento placebo iniziavano a presentare marcati miglioramenti in tutte e tre le scale prese in esame, sia per i pazienti con EM che con CM, ottenendo al 6° mese risultati paragonabili a chi aveva assunto G dall'inizio dell'osservazione.

Lo studio, che completa l'osservazione del trial CONQUER focalizzando l'attenzione su indici riguardanti la QoL e la disabilità dei pazienti emicranici in trattamento con G versus placebo, ha confermato l'efficacia del farmaco attivo su tutti questi parametri. I risultati erano in gran parte significativi al 3° mese del trattamento in doppio cieco e si con-

solidavano al 6° mese dopo la fase in open-label, in cui i pazienti prima trattati con placebo ottenevano a loro volta miglioramenti importanti. Tali risultati erano significativi sia per i pazienti affetti da EM che per quelli affetti da CM.

Questi risultati sono importanti per le scelte terapeutiche da praticarsi su pazienti "difficili", sia per grave disabilità data dalla malattia sia per inefficacia o mancata tollerabilità delle terapie tradizionali, che poi sono quelli ammessi al rimborso SSN per mAbs (incluso il G). La dimostrata efficacia del farmaco, non solo sul parametro MMD ma anche sulla QoL e sulla disabilità, incoraggia la scelta di tale terapia per un sempre migliore adeguamento alle esigenze dei pazienti.

L'estensione dell'analisi dei risultati di uno studio "importante" ai parametri di QoL e disabilità è stata effettuata con metodologia senz'altro corretta e i risultati sono coerenti con quelli ottenuti nello studio CONQUER sui MMD e in altri studi sullo stesso farmaco (EVOLVE 1-2 e REGAIN), che però non includevano pazienti che avevano presentato precedenti fallimenti terapeutici. Gli Autori mettono a confronto i risultati del presente lavoro con quelli di studi impieganti fremanezumab (FOCUS) ed erenumab (LIBERTY), sempre su pazienti emicranici con multipli fallimenti terapeutici (ma anche controindicazioni alle profilassi tradizionali), impieganti gli stessi o analoghi parametri, con risultati sostanzialmente sovrapponibili.

Gli Autori in Discussione fanno presente che la validazione dei risultati su pazienti affetti sia da EM che da CM richiede ulteriori studi; che nella real-life si potrebbero utilizzare associazioni di farmaci non prese in considerazione nello studio e che l'impiego della scala EQ-5D-5L presenta limiti in pazienti emicranici. Segnalo inoltre che non sono state effettuate analisi di sottopopolazione su pazienti affetti da emicrania con e senz'aura, né su pazienti con overuse di farmaci dell'attacco o con MOH (è stato solo riportato il numero medio di giorni/mese al baseline con uso di sintomatici).

1. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rozich P, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Aurora SK, Nichols RM, Yunes-Medina L, Detke HC. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multi center, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19(10):814-825.

**Reuter U, Lucas C, Dolezil D, Hand AL, Port MD, Nichols RM, Stroud C, Tockhorn-Heidenreich A, Detke HC. Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER trial. Adv Ther 2021;38:5465-5483.**

doi: 10.1007/s12325-021-01911-7

Anche questo lavoro presenta alcuni risultati dello studio CONQUER, già ricordato, esaminando i risultati osservati nella fase open-label dello stesso. Come già segnalato, ai pazienti affetti da emicrania episodica (EM) o cronica (CM) arruolati nella fase di 3 mesi di trattamento con galcanezumab (G) in doppio cieco randomizzato vs. placebo, veniva proposto di continuare il trattamento con il solo farmaco attivo per ulteriori 3 mesi. Si ricorda che tali pazienti avevano fallito per inefficacia o scarsa tollerabilità da due a quattro terapie preventive antiemicraniche tradizionali (non erano ammessi pazienti con semplice controindicazione a una o più di tali terapie). Nella fase open-label tutti i pazienti venivano trattati con G 120 mg/mese dopo dose di carico di 240 mg per coloro che avevano ricevuto placebo. Per preservare la cecità relativa alla prima fase era prevista un'iniezione di placebo per chi aveva ricevuto il G. L'end-point primario in questa ulteriore fase era la variazione rispetto alla baseline dei giorni di

emicrania al mese (MMD); è stata effettuata inoltre un'analisi sulle percentuali di pazienti che avevano presentato un miglioramento  $\geq$  al 50%,  $\geq$  al 75% e al 100%. Sono state valutate la tollerabilità e la sicurezza del preparato segnalando gli eventi avversi (AEs) correlati al trattamento, gli AEs severi, la sospensione del trattamento a causa di AEs e i segni vitali unitamente ad ECG ed esami di laboratorio. È stata inoltre effettuata un'analisi di sottogruppo sull'efficacia e la tollerabilità del farmaco su pazienti di età compresa tra i 65 e i 75 anni (n.: 29), i quali sono tutti entrati nella fase open-label.

Dei 462 pazienti randomizzati per la fase in doppio cieco (le cui caratteristiche sono già state segnalate nel precedente report), 451 hanno completato tale fase e 449 sono entrati nell'estensione open-label (225 dal gruppo precedentemente trattato con placebo e 224 dal gruppo precedentemente trattato con G). Di questi, 432 (96%), hanno completato la fase open-label (rispettivamente 215 e 217). I MMD al baseline erano 13.2 per la popolazione totale, 9.3 per il sottogruppo con EM e 18.7 per quello con CM. Nella fase in doppio cieco si era assistito ad un rapido miglioramento dei MMD per i pazienti trattati con G, miglioramento consolidato nella fase open-label (- 4.4 MMD al 3° mese, - 5.6 al 6° mese). Per i pazienti trattati con placebo, il miglioramento al 3° mese era limitato a - 1.3 MMD ( $p < 0.001$ ), mentre nella fase open-label raggiungeva quello dell'altro gruppo (- 5.2 MMD al 6° mese,  $p = \text{NS}$ ). Tali risultati erano ancora più significativi per il sottogruppo con EM, in cui il miglioramento dei pazienti previamente trattati con placebo finiva al 6° mese per superare quello dei pazienti previamente trattati con G. Nel sottogruppo dei pazienti con CM viceversa, nonostante un rapido e significativo miglioramento al 1° mese di trattamento attivo (4° dello studio), i pazienti in precedenza trattati con placebo non riuscivano a pareggiare al 6° mese il miglioramento di quelli prima trattati con G. I risultati sui miglioramenti  $\geq$  al 50%,  $\geq$  al 75% e = al 100% sostanzialmente ricalcavano quelli sul numero di MMD, per la popolazione totale e per i sottogruppi con EM e CM.

Quanto alla tollerabilità, sono stati osservati 60 AEs considerati correlati al trattamento, in una percentuale sovrapponibile a quella osservata nella fase in doppio cieco (in cui la percentuale di AEs nei gruppi placebo e G era risultata identica). La grande maggioranza degli stessi è stata valutata lieve o moderata. Tali eventi hanno portato alla sospensione della terapia in 5 casi (1%). L'analisi di efficacia e tollerabilità nel gruppo dei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni non ha evidenziato particolari problemi di sicurezza e tollerabilità; la percentuale di AEs è stata sovrapponibile a quella osservata nella popolazione adulta, nessuno ha presentato AEs gravi né ha sospeso il trattamento per tale motivo. Per quanto un'analisi sull'efficacia della terapia in questo particolare sottogruppo sia stata tentata, lo scarso numero di tali pazienti non ha permesso di trarre significative conclusioni.

L'estensione in aperto dello studio CONQUER ha confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del preparato, evidenziando un consolidamento e in molti casi un miglioramento sul medio termine (6 mesi) dei risultati conseguiti al 3° mese, sia sui MMD che sulle percentuali di riduzione degli stessi al 50%, 75% o 100%. L'importanza dello studio risiede nella particolarità della popolazione arruolata, composta da pazienti che avevano fallito 2-4 profilassi antiemicraniche tradizionali e che quindi erano soggetti più di altri a probabile sospensione di ulteriori terapie. Nonostante ciò, l'aderenza al G al 6° mese è risultata del 94%. Anche i risultati di tollerabilità si sono dimostrati eccellenti, confermando un'incidenza di AEs sovrapponibile al placebo, anche in pazienti con età 65-75 aa. Anche in questo articolo i risultati sono stati messi a confronto con studi effettuati su pazienti simili e con impiego di altri anticorpi monoclonali (mAbs) quali erenumab

e fremanezumab (LIBERTY e FOCUS); i pazienti inclusi nello studio CONQUER risultavano forse più "difficili" di quelli arruolati in altri studi (più stringente definizione di fallimento terapeutico, escludendo pazienti con controindicazioni alle terapie tradizionali; inclusione di pazienti fino a 75 aa. di età, con analisi di efficacia e tollerabilità separate per il gruppo 65-75 aa.; circa 40% di pazienti affetti da CM). Tutti questi studi hanno confermato gli eccellenti risultati validi per i tre mAbs. A parte l'ovvia limitazione degli studi in aperto, in cui per definizione sia i pazienti sia gli sperimentatori sono al corrente della somministrazione di un principio attivo in tutti i probandi, i limiti legati all'assenza di analisi separate per emicrania con e senz'aura e in pazienti con MOH sono già stati segnalati.

**Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, D'Onofrio F, Albanese M, Cetta I, Di Fiore P, Zucco M, Filippi Bonassi M, Bono F, Altamura C, Proietti S, Bonassi S, Vernieri F for the FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). J Headache Pain 2022; Jun 7;23(1):46.**

**doi: 10.1186/s10194-022-01396-x**

L'articolo riporta i risultati di uno studio di coorte prospettico, multicentrico, in real-life sull'utilizzo di fremanezumab (F) nella profilassi dell'emicrania episodica ad alta frequenza (HFEM) e dell'emicrania cronica (CM). Lo studio ha preso in considerazione tutti i pazienti consecutivi trattati con F per HFEM e CM (in accordo coi criteri diagnostici ICHD-3) in 9 centri italiani da luglio a novembre 2020. I pazienti eleggibili ricevevano un'iniezione sottocutanea di F al dosaggio di 225 mg/mese o 675 mg in un'unica somministrazione per i tre mesi, in base alle preferenze del paziente, e venivano seguiti per 12 settimane. Gli end-points primari erano la variazione nel numero di giorni con emicrania al mese (MMDs) nei pazienti con HFEM e la variazione nel numero di giorni con cefalea al mese (MHDs) nei pazienti con CM misurate in predefiniti intervalli di tempo rispetto al baseline. Gli end-points secondari riguardavano la variazione nel numero di analgesici assunti al mese (MAI), l'intensità del dolore dell'attacco percepito come il più doloroso nel mese secondo la Numerical Rating Scale (NRS), la disabilità secondaria al dolore misurata mensilmente secondo la scala HIT-6 (Headache Impact Test) ed ogni tre mesi secondo la scala MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale).

Sono risultati eleggibili allo studio 67 pazienti (21 con HFEM e 46 con CM) inclusi nell'analisi di sicurezza. Di questi, 53 pazienti (età media 47.7 aa., F 77%) hanno completato le 12 settimane di trattamento e sono stati inclusi quindi anche nell'analisi di efficacia. Le caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i due gruppi eccetto per il numero medio di analgesici assunti al mese che risultava più elevato nel gruppo dei pazienti con CM, come prevedibile. La maggior parte dei pazienti (67.9%) erano affetti da CM con una sostanziale percentuale di soggetti che facevano abuso di farmaci (86.1%) e con una storia significativa di fallimento a precedenti trattamenti di prevenzione. La maggior parte dei pazienti inclusi hanno optato per la somministrazione mensile di 225 mg di F (83%), solo 9 pazienti hanno preferito la somministrazione in un'unica soluzione di 675 mg. F si è dimostrato efficace in entrambi i gruppi nella riduzione del numero di giorni di emicrania/cefalea al mese (MMDs/MHDs), del numero di analgesici assunti al mese (MAI), dell'intensità del dolore percepito durante il mese (NRS) con una variazione statisticamente significativa nelle rilevazioni effettuate alle settimane 4, 8 e 12 rispetto al baseline. Per quanto riguarda le scale di disabilità, è stata riportata una variazione statisticamente significativa nella riduzione della disabilità secondaria al dolore misurata mensilmente secondo la scala HIT-6 solo nel gruppo dei pazienti affetti

da HFEM alle settimane 8 e 12 rispetto al baseline, mentre la disabilità rilevata su base trimestrale secondo la MIDAS alle settimane 9 e 12 è risultata ridotta in maniera statisticamente significativa in entrambi i gruppi. Nel gruppo con CM la remissione alla forma episodica di emicrania è stata riportata nel 61.1% dei pazienti già alla fine del primo mese di trattamento e fino al 75% dei pazienti alla fine dello studio con un mantenimento della remissione fino al 95.5% al termine del follow-up. Nello stesso gruppo, la remissione dalla condizione di abuso di farmaci era del 61.2% nel primo mese, fino al 67.7% al terzo mese con mantenimento del 94.4% dei pazienti al termine dello studio. La percentuale dei pazienti responders ( $\geq$  50%,  $\geq$  75% e 100%) a 12 settimane era rispettivamente del 76.5%, 29.4% e 9.9% nel gruppo dei pazienti con HFEM, mentre nel gruppo con CM i responders erano rispettivamente 58.3%, 25% e 0%.

All'analisi univariata le caratteristiche statisticamente associate alla risposta ( $\geq$  50%) alla terapia erano l'età giovanile, il minor numero di analgesici/mese assunti, la minore durata di abuso di farmaci analgesici e l'utilizzo del regime mensile del farmaco. All'analisi multivariata soltanto l'età si confermava come variabile predittiva indipendente essendo inversamente correlata alla probabilità di una migliore risposta al farmaco (OR=0.91; 95% CI 0.85-0.98,  $p=0.013$ ), pertanto in questa coorte l'età giovanile favorirebbe la risposta alla terapia in maniera indipendente da altri fattori.

Per quanto riguarda l'analisi di sicurezza, i dati sono disponibili per 60/67 pazienti. Eventi avversi correlati al trattamento sono stati riportati come lievi/moderati da 5 pazienti (3 eritema nel sito di iniezione, 1 vertigine, 1 dolore addominale, 1 cervicgia con sonnolenza). Nessun paziente ha interrotto il trattamento per eventi avversi.

Questo studio conferma l'efficacia e la sicurezza del F nella prevenzione dell'emicrania ad alta frequenza e dell'emicrania cronica nel mondo reale. Rispetto agli RCT pubblicati su questo farmaco ed in particolare rispetto allo studio FOCUS, la popolazione di questo studio risulta più difficile da trattare in quanto si tratta di pazienti affetti da HFEM ( $\geq$  8 episodi/mese) o CM, con una storia di plurimi fallimenti di strategie preventive (3-4 vs 2-4), con una frequenza maggiore di giorni di emicrania/mese (18.9 vs 14.3), con una prevalenza di diagnosi di CM (67% vs 60%) e di abuso di farmaci (86% vs 52%), oltre che con una maggiore disabilità (MIDAS 89.4 vs 61.8). Lo studio sembra suggerire un potenziale vantaggio nella risposta al trattamento per la popolazione più giovane, dato che andrà confermato in altri studi a causa della numerosità esigua del campione.

Tra i limiti del presente lavoro, oltre alla già menzionata ridotta numerosità del campione che limita la generalizzabilità dei risultati, gli autori segnalano anche l'utilizzo di diari delle cefalee riportati su cartaceo dal paziente che potrebbero essere meno affidabili dei diari elettronici.

**Silvestro M, Orologio I, Bonavita S, Scotto di Clemente F, Fasano C, Tessitore A, Tedeschi G, Russo A. Effectiveness and Safety of CGRP-mAbs in Menstrual-Related Migraine: A Real-World Experience. Pain Ther 2021;10:1203-1214.**

**doi: 10.1007/s40122-021-00273-w**

Trattasi di uno studio italiano in real-life, non controllato, che ha indagato l'efficacia degli anticorpi monoclonali (mAbs) attualmente in uso (erenumab, galcanezumab e fremanezumab) su un campione di 40 pazienti emicraniche appartenenti al sottogruppo dell'emicrania correlata alle mestruazioni che avevano presentato almeno tre fallimenti terapeutici con profilassi antiemicraniche tradizionali. Le pazienti che riferiscono il periodo perimestruale come trigger dell'emicrania possono presentare attacchi unicamente in tale periodo (Pure Menstrual Migraine, PMM) o anche in altri periodi del



ciclo (Menstrual-Related Migraine, MRM), secondo i criteri diagnostici riportati in Appendice ICHD-3. Come è noto gli attacchi emicranici in periodo perimenzstruale tendono ad essere più prolungati, intensi e disabilitanti e con minore responsività ai farmaci dell'attacco rispetto agli attacchi non correlati al ciclo. Le profilassi più utilizzate vanno da quelle tradizionali da assumere per tutta la durata del ciclo (nella MRM) o profilassi periodiche da assumere solo in periodo premenstruale e mestruale, a base di triptani, diidroergotamina o FANS. Queste ultime vanno però consigliate solo in donne con PMM e cicli regolari. E' stata proposta anche la supplementazione estrogenica, sia per la PMM che per la MRM, mediante gel o patch estrogenico, o contraccettivi orali in combinazione somministrati in continuo.

La popolazione in studio era costituita da 40 donne affette da MRM, di età media  $39.35 \pm 9.17$  aa. (range 18-51), età all'esordio dell'emicrania  $15.52 \pm 7.61$  aa. Tutte le pazienti avevano ricevuto e fallito (per inefficacia o sospensione della terapia da effetti collaterali intollerabili) almeno tre profilassi antiemicraniche (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, anticonvulsivanti, antidepressivi, tossina botulinica di tipo A).

Con l'impiego del diario delle crisi, sono stati rilevati i seguenti parametri (al baseline e dopo sei somministrazioni degli mAbs): giorni con emicrania al mese (MMD); giorni con emicrania in fase perimenzstruale (da 2 giorni prima delle mestruazioni ai primi 3 giorni delle mestruazioni); durata media degli attacchi in fase perimenzstruale; intensità media del dolore in fase perimenzstruale su una scala 0-10; risposta alle terapie dell'attacco in fase perimenzstruale (definita come "pain-free" a 2 h); altri dati di cui non è stata effettuata un'analisi statistica e riscontro di eventuali effetti collaterali.

dolore in fase perimenzstruale  $8 \pm 1.25$ , risposta percentuale ai sintomatici 42.5%,

Sono stati impiegati: Galcanezumab ogni 30 gg. (5 pz.), Fremanezumab ogni 30 gg. (2 pz.), Erenumab 70 mg ogni 28 gg. (33 pz., delle quali 11 hanno proseguito la terapia a 140 mg dal 3° mese), per una durata di trattamento di 6 mesi.

Al termine dell'osservazione, tutti i parametri presi in esame evidenziavano un marcato miglioramento (in tutti i casi con significatività statistica  $p < 0.001$ ); MMD  $5 \pm 6$ , media di giorni con emicrania in fase perimenzstruale  $2 \pm 2$ , durata media degli attacchi in fase perimenzstruale  $8 \pm 20$  h, intensità media del dolore in fase perimenzstruale  $6 \pm 2.25$ , risposta percentuale ai sintomatici 95%. I più frequenti effetti collaterali riportati dalle pazienti sono stati stipsi (20%), faticabilità (2.5%) e nausea (2.5%), nessuno dei quali ha portato all'interruzione del trattamento.

Anche questo studio di real-life, condotto per un periodo di trattamento di 6 mesi su una sottopopolazione di pazienti emicraniche con crisi sia in fase perimenzstruale che in altri giorni del ciclo (MRM) che avevano fallito almeno tre precedenti profilassi, ha evidenziato una significativa efficacia del trattamento con mAbs anti-CGRP. In Discussione, gli Autori hanno compiuto un'interessante disamina dei fattori facilitanti l'insorgenza delle crisi emicraniche in fase perimenzstruale: calo repentino dei livelli estrogenici in fase premenstruale, calo della produzione e incremento dell'eliminazione della serotonina, diminuzione della sensibilità del recettore 5-HT<sub>1</sub>, incremento della produzione di prostaglandine (causante infiammazione neurogenica, con rilascio di CGRP e altri peptidi proalgogeni), così come la sensibilità dei recettori TRPV1. Anche sulla genesi degli attacchi perimenzstruali viene così focalizzato l'importante ruolo del CGRP, confermato dall'efficacia degli anticorpi bloccanti il peptide o il suo recettore.

Al di là dell'indubbio merito di aver per la prima volta preso in considerazione e trattato con mAbs l'importante popolazione di pazienti con MRM, va

segnalato che lo studio, condotto in real-life, presentava l'ovvio limite di uno studio in aperto, non controllato versus placebo o farmaco attivo; un altro limite (anch'esso segnalato dagli Autori) è l'aver testato tutti e tre gli mAbs disponibili, con Erenumab in percentuale nettamente superiore agli altri due farmaci e a dosi variabili (alcuni pazienti iniziavano con 70 mg e in seguito passavano a 140 mg), senza analisi comparative tra l'efficacia dei tre farmaci né tra le differenti dosi dell'erenumab. Non sono stati riportati gli effetti collaterali locali da iniezione degli mAbs.

**Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, Zhang F, Paiva da Silva Lima G, Cheng S, Mikol DD. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Result from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. Eur J Neurol 2021. doi: 10.1111/ene.14715**

**Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Favoni V, Lovati C, Bertuzzo D, D'Onofrio F, Doretti A, Di Fiore P, Finocchi C, Schiano Di Cola F, Ranieri A, Colombo B, Bono F, Albanese M, Cevoli S, Barbanti P for the GARLIT Study Group. Rapid response to galcanezumab and predictive factors in chronic migraine patients: A 3-month observational, longitudinal, cohort, multicenter, Italian real-life study. Eur J Neurol 2021. doi: 10.1111/ene.15197**

**Lipton RB, Tepper SJ, Silberstein SD, Kudrow D, Ashina M, Reuter U, Dodick DW, Zhang F, Rippon GA, Cheng S, Mikol DD. Reversion from chronic migraine to episodic migraine following treatment with erenumab: Results of a post-hoc analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension. Cephalalgia 2021;41(1):6-16. doi: 10.1177/033310240973994**

## ANTROPOLOGIA LA CEFALEA ATTRIBUITA A JETTATURA

**Storia, scritti e curiosità su un misterioso e debilitante mal di testa non contemplato nei sistemi classificativi ufficiali.**

**Franco Salerno**, antropologo e scrittore

Anche il grande filosofo Benedetto Croce disse: "Non è vero, ma ci credo!". Alludeva alla jettatura, che nella mentalità popolare è annoverata tra le cause più radicate di cefalea, soprattutto nella sua forma più devastante, chiamata il "chiodo solare": un dolore capace di trafiggere il paziente come un chiodo che ha la forza di penetrazione di un vivido raggio solare.

La jettatura resta tuttora nel vocabolario folklorico un mistero così terribile, eppur così definito, tanto da vantare anche un suo teorico ufficiale, autore di un vero e proprio "manifesto", che analizza storie e segreti di questo, che tra gli arcani, è senz'altro il più "affascinante". Il nome del Nostro, forse non noto a molti, è Nicola Valletta, coltissimo giurista, che nel 1787 scrisse la Cicalata sul fascino volgarmente detto jettatura, un'opera che fu la prima di una lunga serie di studi di altri intellettuali sull'argomento.



Fig. 1 - Foto di Nicola Valletta (1748-1814).

Nicola Valletta (v. fig. 1) nacque nel 1748 ad Arienzo, in provincia di Caserta. Enfant prodige del Diritto e delle Lettere, egli, illuminista e razionalista, è (mistero nel mistero!) "affascinato" dal tema della jettatura o fascino, a cui tra l'altro attribuisce la morte di una sua figlia di nome Rosa. Al "malocchio" dunque egli crede, come -secondo lui- vi credevano già gli antichi, se è vero che essi facevano sedere le loro spose sull'effigie di Priapo per difenderle dalla sterilità.

Tutti gustosi, poi, gli esempi che don Nicola affastella, per convincerci dell'esistenza della jettatura. Egli comincia con il regno animale: singolare il caso di una persona che aveva le convulsioni, se nei paraggi c'era, da lui non visto, un pipistrello. Dagli animali alle piante (attenti -ci avverte Valletta- al rosmarino e all'alloro!) e, naturalmente, agli uomini, che jettano con gli occhi, con il tatto e con le parole: buona regola è, pertanto, non esagerare con le lodi non solo verso gli altri, ma anche verso se stessi, perché può portar male. Anche i genitori devono limitare i loro giudizi positivi nei confronti dei figli, perché il malocchio è in agguato.

Da questi malèfici effetti ci si può difendere innanzitutto capendo la sostanza del fenomeno, che è dovuto alle vibrazioni fisiche o "effluvi", i quali, partendo dallo jettatore, colpiscono le fibre del cervello della vittima. Quest'ultima perde la sua identità coscienziale, sì che dice: "Io non sono più io e dentro di me non mi trovo". Si tratta, insomma, di quella condizione, analizzata in Sud e Magia da De Martino, il quale scoprì che i soggetti del mondo magico meridionale sono "agiti" da una forza superiore ed occulta.

La "diffusione per contagio" della jettatura raccoglie a Napoli i suoi frutti anche a livello letterario, sedimentandosi fortemente nell'immaginario popolare e collettivo. Ne proponiamo i più importanti: "occhio" alle date. Se La Cicalata, infatti, "vede la luce" nel 1787, già l'anno dopo, Gian Leonar-

do Marugi, nato nel 1753 a Manduria e vissuto a Napoli dal 1773, pubblica I capricci sulla jettatura. Tra le tesi più strabilianti è quella secondo cui il fascino, in cui peraltro l'autore crede, è capace di condizionare anche gli agenti atmosferici, effetto degli "influssi elettrici" dello jettatore. Di costui delinea i "segni particolari": naso aquilino, colorito scuro, denti in fuori. Che cosa si può fare per premunirsi? Non vestir di tela e sputarsi tre volte al giorno sul petto. Evidente è il ruolo magico-apatropaico della saliva: essa si pone come simbolo di creatività e di distruzione in tale pratica rituale, che è un' "altra faccia" laico-profana rispetto alla storia del miracolo di Cristo, che guarisce il cieco con la saliva. Passa un anno e il giurista Giuseppe Pasquale Cirillo scrive la commedia I Malocchi, il cui protagonista, jettatore a distanza, salendo su un campanile di Salerno, è capace di far giungere il "malocchio" fino a Napoli.



Fig. 2 - Locandina del film *La cieca di Sorrento*, 1934.

La leggenda della jettatura si protrae con forza nella Napoli dell'Ottocento, secolo nel quale nemmeno i romanzieri sanno sottrarsi al fascino del fascino. Cominciamo da Francesco Mastriani, autore de *La cieca di Sorrento* (1852). Nel capitolo *Jettatura*, appena gli occhi dei due protagonisti, Carolina e il Conte di Montès, dotato di influssi malefici, si incontrano, è subito malocchio: altro che amore! Lei lo abbandona e lui, vittima dei suoi stessi poteri, si uccide. Ancor più tragica è la storia di *Jettatura* (1856) di Théophile Gautier. Paolo, con la sua medusea bellezza, "ammalia" e fa ammalare Alicia; e, dopo un duello svolto ad occhi bendati con il rivale, da lui poi ucciso, si acceca e, trovata morta l'amata, si getta dall'alto di una rupe.

Oggi ci chiediamo: riuscì la rimozione letteraria ad avere la meglio sui malefici della jettatura? Forse anche Valletta avrebbe detto di no, perché, proprio mentre egli auspicava la nascita di scuole che la debellassero, paradossalmente nel Regno di Napoli nasceva il più celebre jettatore di tutti i tempi: Cesare Della Valle, Duca di Ventignano. Su di lui sono fiorite le più variopinte leggende, che riportiamo come le abbiamo raccolte dalle fonti, tra cui primeggia il Corricolo dello scrittore francese Alessandro Dumas.

Quando Cesare nacque, la madre morì. Sospetti erano i tratti del suo volto: labbra sottili, occhi grossi e fissi, naso ad uncino. Fin da bambino fu "guardato a vista": lo stesso giorno in cui entrò in Seminario per avviarsi alla carriera ecclesiastica, tutti gli allievi furono colpiti da un'epidemia da pertosse. Quando, finiti gli studi, decise di entrare nel Convento dei Camaldoli, in quello stesso giorno fu approvato il decreto che sopprimeva le comunità religiose.

E, da grande, un giorno, dopo aver esaltato la bellezza di un lampadario in una casa nobile, esso inspiegabilmente cadde, frantumandosi in mille pezzi. Neanche i Pontefici scamparono al suo potere malefico. Sarà stata una coincidenza; ma il

Papa Pio VII morì, dopo che il Duca di Ventignano gli baciò la mano. E, per concludere, un suo invito a corte, ottenuto dopo tanti dinieghi, fu l'inizio della fine della dinastia borbonica: Ferdinando II, consapevole del rischio che correva, si rassegnò ad inserirlo nella lista degli invitati per una festa, che non si tenne mai. Ferdinando morì misteriosamente di lì a poco.

Un'ultima domanda: perché questo filone del malocchio si è diffuso in modo particolare in Campania, su cui incombe la surrealistica maschera di Totò, che investì di ironia ("drammatizzandola") il prototipo dello jettatore (Fig. 3)? È difficile rispondere. Noi proviamo a ricordare che il suo radicamento è l'effetto di un compromesso - tipico degli intellettuali campani - fra il ricorso illuministico alla Scienza e l'accettazione della dimensione dell'Occulto, che anche per le menti razionalistiche è una realtà del tutto normale e naturale.

Questo perché anche esse sono figlie di un contesto di precarietà esistenziale, peculiare della civiltà del Sud, in cui è stato per secoli difficile prevedere l'irruzione del Negativo e la vita si è svolta entro un orizzonte di "non-storia" che ha sprigionato il suo terrifico fascino.



Fig. 3 - Totò nella figura dello jettatore.

# Giornale delle Cefalee

ANNO XVIII • N. 3 OTTOBRE • 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:** MediaEnter

**PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ  
 È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE  
[www.sisc.it](http://www.sisc.it) (clicca **La Società - Raccolta Fondi**).**